

Síndrome do X frágil — avaliação de indivíduos afectados e de familiares

JORGE M. SARAIVA, FERNANDO J. REGATEIRO, AGOSTINHO A. SANTOS

Hospital Pediátrico de Coimbra e Serviço de Genética Médica da Faculdade de Medicina de Coimbra

Resumo

A identificação do *locus* FRAXA responsável pelo síndrome do X frágil veio permitir a caracterização molecular deste *locus* nos probandos e nos seus familiares e o estudo da correlação dos resultados laboratoriais com as alterações fenotípicas presentes.

Neste trabalho estudamos clínica e laboratorialmente indivíduos de seis famílias com casos de síndrome do X frágil. A avaliação fenotípica inclui avaliações do QI e cardiovascular. Os *loci* FRAXA e FRAXE são analisados por técnicas de PCR, electroforese, transferência e hibridação com um oligonucleotídeo marcado com digoxigenina.

Nos probandos a ausência de microcefalia e de alterações cardiovasculares é constante e as convulsões e as apneias obstrutivas do sono são frequentes. Nas heterozigotas os valores de QI são inferiores ao esperado, possivelmente pela existência de mosaicismo. Confirmamos a possibilidade de diagnóstico do síndrome do X frágil e o estudo dos familiares dos indivíduos afectados por técnicas de genética molecular, por PCR e métodos não radioactivos, bem assim como a heterogeneidade do quadro clínico dos probandos e dos heterozigotas.

Palavras-chave: X-frágil; FRAXA; FRAXE; correlações clínico-moleculares.

Summary

The identification of FRAXA *locus* makes possible the molecular characterization of this *locus* in fragile X patients and their family members and the study of the molecular-clinical correlations.

Here we describe the clinical and molecular study of members of six families with fragile X patients. The clinical evaluation includes IQ and cardiovascular studies. Both FRAXA and FRAXE *loci* are analyzed by PCR, electrophoresis, Southern blotting and hybridization with a digoxigenin labelled oligonucleotide. All fragile X patients have no microcephaly or cardiovascular abnormalities but epilepsy and sleep apnea are common. Heterozygotes have lower than expected IQ, likely due to mosaicism. The feasibility of fragile X diagnosis and family studies by PCR and nonradioactive methods is exemplified, as well as the different phenotypes in patients and heterozygotes.

Key-words: Fragile-X; FRAXA; FRAXE; molecular-clinical correlations.

Introdução

O síndrome do X frágil, inicialmente descrito por J. Purdon Martin e Julia Bell ⁽¹⁾, é a causa hereditária de atraso mental com maior taxa de prevalência, avaliada em 1 por 1.250 indivíduos do sexo masculino e em 1 por 2.500 indivíduos do sexo feminino ⁽²⁾.

A confirmação laboratorial do diagnóstico, utilizando a citogenética, foi descrita inicialmente em 1969 ⁽³⁾, e foi aperfeiçoada e estabelecida definitivamente como método de rotina em 1977 ⁽⁴⁾. A visualização de um sítio frágil em Xq27.3 numa percentagem variável de placas metafásicas, obtidas por cultura de células em meios pobres em folato, permite confirmar ou excluir o diagnóstico em indivíduos do sexo masculino, mas é negativa em metade das mulheres heterozigotas e em todos os homens com a pré-mutação ^(5,6). Por outro lado, há ainda dificuldades em distinguir este sítio frágil, designado por FRAXA, de outros muito próximos (v.g. FRAXE, localizado em Xq28 ⁽⁷⁾).

A identificação do gene responsável pelas manifestações clínicas e citogenéticas do síndrome do X frágil (FRAXA), em 1991 ⁽⁸⁻¹⁰⁾, veio permitir classificar com segurança todos os indivíduos com mutações, afectados ou não ⁽¹¹⁾. O objectivo deste trabalho foi o de realizar uma avaliação clínica, antropométrica, mental e cardiovascular dos indivíduos afectados e dos seus familiares, correlacionando estes resultados com a caracterização dos alelos do *locus* FRAXA por técnicas de genética molecular.

Material e Métodos

Foram estudadas oito crianças com o diagnóstico de síndrome do X frágil confirmado por técnicas citogenéticas (dois dos quais irmãos), as mães, irmãos, e tios maternos dos probandos, num total de 22 indivíduos.

A confirmação do diagnóstico nos probandos e a avaliação do número de codões CGG no *locus* FRAXA nos familiares foi efectuada por extracção de DNA genómico de leucócitos de sangue periférico, amplificação pela reacção de polimerização em cadeia (PCR) dos *loci* FRAXA e FRAXE, electroforese em gel de agarose, transferência do DNA para uma membrana de

nylon e hibridação desta com um oligonucleótico marcado com digoxigenina ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Cada indivíduo foi avaliado clínica e antropometricamente, tomando em consideração a idade cronológica, a idade óssea por radiografia do punho — excepto adultos —, a estatura, o peso, o perímetro craniano, o comprimento do pavilhão auricular, a distância inter-cantal interna, a distância inter-cantal externa e a distância inter-pupilar. O desenvolvimento pubertário foi avaliado segundo as escalas de Tanner e, no sexo masculino, o volume testicular foi medido indirectamente a partir dos valores do comprimento e da largura respectivos. Para valores de referência da população normal foram utilizadas as tabelas de Hall et al. ⁽¹⁵⁾.

Um único observador, ignorando os resultados da caracterização molecular do *locus* FRAXA, determinou a presença ou ausência em cada indivíduo de cada uma das seguintes características: evicção de contacto ocular, calosidades nas mãos e/ou antebraços, face longa e estreita, prognatismo, palato alto, hipotonia, hiperlaxidão ligamentar, pé plano e escoliose. Foram ainda inquiridos elementos compatíveis com a existência de apneias obstrutivas do sono e antecedentes pessoais de convulsões.

O quociente de inteligência (QI) foi avaliado em todos os indivíduos com mais de 5 anos pela escala de inteligência de Weshler para crianças (WISC) ou pela escala de inteligência de Weshler para adultos (WAIS), em função da idade, e o desenvolvimento nas crianças com menos de 5 anos foi avaliado pela Escala de Griffiths.

A avaliação da presença de prolapso da válvula mitral e da dilatação do arco da aorta foi feita por ecocardiografia num aparelho Aloka Color Doppler SSD-830. Foi também realizado um hemograma com determinação do volume globular médio (colheita simultânea com a de sangue periférico para extracção de DNA).

A escala de pontuação utilizada foi adaptada de Cronister et al. ⁽¹⁶⁾. Atribuímos um ponto pela presença de cada uma das características seguintes: comprimento do pavilhão auricular superior a 2DS, evicção do contacto ocular, face longa, prognatismo, palato alto, calosidades nas mãos e antebraços, hiperlaxidão ligamentar, pé plano, alterações cardio-vasculares e alterações das pregas palmares (total de 0 a 10 pontos).

Resultados

Analisámos as dimensões dos alelos dos *loci* FRAXA e FRAXE em toda a população estudada. Os alelos normais do *locus* FRAXA, com 6 a 54 codões CGG, dão origem a amplificações com 131 a 275 bp. As pré-mutações, com 52 a 200 codões CGG, dão origem a amplificações com 269 a 713 bp. E as mutações, com mais de 200 codões CGG, dão origem a amplificações com mais de 713 bp ^(10, 14, 17). Os alelos normais do *locus* FRAXE, com 6 a 25 codões GCC, dão origem a amplificações com 306 a 363 bp ^(13, 14) (Figura 1).

A repetição do estudo citogenético num probando previamente rotulado com síndrome do X frágil mas com resultados de genética molecular normais para os *loci* FRAXA e FRAXE (Figura 1, A1 e B1) foi normal (46, XY sem visualização de nenhum sítio frágil em Xq27 em nenhuma das 92 metafases observadas). Classificámos este caso como um erro diagnóstico prévio e excluímos o probando e os seus familiares deste estudo.

Confirmámos a presença de mutações no *locus* FRAXA em todas as outras famílias. A análise do *locus* FRAXE revelou sempre a presença de alelos normais. Os heredogramas das seis famílias com casos confirmados de síndrome do X frágil estão representados na Figura 2 e cada indivíduo é posteriormente identificado no texto por uma letra, relativa à família, e um número, incluído no heredograma respectivo.

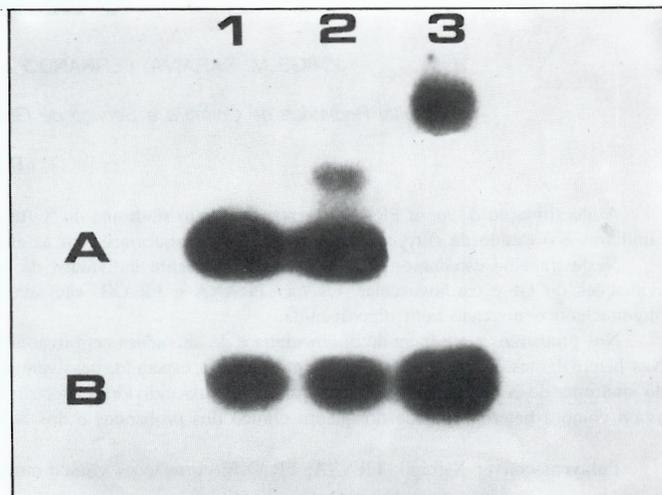


FIG. 1 — Análise dos *loci* FRAXA e FRAXE por PCR. O DNA extraído do sangue periférico foi amplificado por PCR e as amostras assim obtidas foram submetidas a electroforese em agarose, *southern blot* e hibridação.

A Análise do *locus* FRAXA: 1) alelo normal (250 bp) — 2) pré-mutação numa mulher (250 e 450 bp) — 3) mutação num homem (900 bp).
B Análise do *locus* FRAXE: 1) a 3) alelos normais (350 bp).

A análise do *locus* FRAXA num dos irmãos de um probando, D8, revelou a presença de um fragmento com 900 bp (Figura 1, A3). O resultado da avaliação do quociente de inteligência neste indivíduo de 15 anos de idade (deficiência mental com QI de 65) era previsível após o diagnóstico molecular de uma mutação no *locus* FRAXA. Um irmão de outro probando, E13, foi identificado como tendo uma mutação no *locus* FRAXA (950 bp) a que não correspondia atraso mental (QI de 88).

A presença de mutações no *locus* FRAXA foi confirmada em oito indivíduos (A1, B3, C5, D8, D10, D11, E13 e E14). Caracterizámos a dimensão das pré-mutações nas seis mulheres mães de probandos (e.g. Figura 1, A2) (A2, B4, C6, D12, E15 e F20) e identificámos uma pré-mutação numa das irmãs de probandos estudadas (D7). Os resultados da avaliação dos indivíduos com mutações, com pré-mutações e com alelos normais são apresentados, respectivamente, nos Quadros 1, 2 e 3. Não encontramos alterações das pregas palmares em nenhum caso.

Os valores do volume globular médio foram normais em todos os indivíduos estudados, excepto na mãe de um probando, F20, com um valor de 72,9, em quem foi, posteriormente, diagnosticada uma situação de β -talassemia em heterozigotia.

As pontuações obtidas na escala utilizada foram 0, 2, 3, 3, 3, 3, 4, 5 e 6 nos indivíduos com mutações; 0, 0, 0, 1, 1 e 2 nos indivíduos com pré-mutações; e 0, 0, 1 e 2 nos indivíduos com alelos normais no *locus* FRAXA.

Discussão

Da análise das características presentes nos indivíduos com mutações no *locus* FRAXA concluímos, em concordância com o que é geralmente referido na literatura ⁽¹⁸⁾, ser constante a ausência de microcefalia e serem particularmente frequentes o aumento do comprimento do pavilhão auricular e a presença de uma face longa e estreita, o prognatismo, a evicção de contacto ocular, os antecedentes de convulsões e o macroorquidismo, esta última característica nas idades mais avançadas. Verifica-se ainda um atraso da idade óssea nas idades mais jovens.

A presença de uma anamnese compatível com o diagnóstico de apneias obstrutivas do sono em 2 dos 9 casos avaliados é concordante com a frequência desta patologia de 4 em 7 descrita por outros autores ⁽¹⁹⁾. Pelo contrário, não encontramos referência a má progressão ponderal em nenhum caso, contrariando o sugerido por outros autores que referiam a possível frequência de má progressão ponderal por refluxo gastro-esofágico ⁽²⁰⁾.

A inexistência de alterações cardio-vasculares também poderia surpreender, uma vez que foi descrita a presença de prolapso da válvula mitral em 22-55% dos casos e de dilatação do arco da aorta em 41-52% ^(21,22), alterações essas inicialmente referidas por Hagerman e Synhorst ⁽²³⁾. No entanto, num grupo de doentes com idades semelhantes ao nosso, foi observada a presença destas alterações cardio-vasculares em apenas um em 17 casos ⁽²⁴⁾. Podemos pois concluir que estas alterações surgem quase sempre após a adolescência.

O diagnóstico clínico do síndrome do X frágil continua a ser ineficaz. Se a suspeita clínica pode ser de quase certeza, como por exemplo nos casos A1 e F16, também pode nem sequer ter razão para existir (como no caso D8), ao contrário do que outros escreveram ⁽²⁵⁾. Para além disso alguns dos métodos propostos para o rastreio clínico do síndrome do X frágil não nos parecem relevantes por se aplicarem apenas a indivíduos em idade pós-pubertária ⁽²⁶⁾, ou por incluírem critérios subjectivos e valorizarem exageradamente os antecedentes familiares de atraso mental ⁽²⁷⁾, o que nos parece inapropriado para um rastreio.

O caso que descrevemos de identificação de um indivíduo do sexo masculino com dimensões do *locus* FRAXA característico de mutação mas sem atraso mental já foi previamente referida na literatura. A explicação destes casos deve-se à ausência de metilação do alelo mutado com conservação da função ⁽²⁸⁾. Estes indivíduos transmitem a todas as filhas alelos do *locus* FRAXA com dimensões de pré-mutações ⁽²⁸⁾.

A avaliação das características presentes nos indivíduos com pré-mutações é surpreendente pelos valores de QI correspondentes a deficiência mental. Todos os indivíduos deste grupo tinham uma boa integração social, tinham cumprido a escolaridade mínima obrigatória, contrariam matrimónio, e exercem uma profissão remunerada. A disparidade dos resultados pode ser parcialmente explicada pelo facto de alguns deles serem mosaicos com alelos com mais de um número de repetições do codão CGG. A presença de mosaicismo pode resultar de uma instabilidade miótica numa fase inicial do desenvolvimento embrionário, que permita o aumento das dimensões do alelo mutado original nalgumas células, hipótese esta que é corroborada por outros autores ^(29, 30). Apesar dos QI mencionados por outros serem superiores aos que aqui referimos, a discordância não é grande quando comparamos os nossos resultados com os do grupo dos

indivíduos mosaicos ⁽³¹⁾. Por outro lado, a inexistência de alterações fenotípicas significativas diverge dos resultados de outras séries ⁽³²⁾, mais numerosas, e em que os resultados têm significado apenas quando aplicados a grupos e não a indivíduos isolados.

A dificuldade de confirmar ou excluir o diagnóstico de síndrome de X frágil torna mandatória a avaliação etiológica de situações de atraso mental sem microcefalia por meio de um estudo citogenético estrutural e a pesquisa citogenética ou, como aqui mencionada, a análise molecular dos *loci* FRAXA e FRAXE. Esta última deve incluir todos os familiares relevantes dos casos identificados como positivos para um dos *loci*, independentemente do fenótipo.

A avaliação da utilização, por rotina, da análise molecular para o diagnóstico do síndrome do X frágil já foi realizada, tendo-se concluído pela possibilidade desta substituir a citogenética com vantagens em termos de custos e rapidez ⁽³³⁾. Com a aplicação do método por nós utilizado é previsível a existência de resultados falsos negativos para casos onde a mutação em causa é pontual, situação de que se conhece um único exemplo, e em que os resultados citogenéticos também foram normais ⁽³⁴⁾. Duas outras excepções, em que as mutações encontradas no *locus* FRAXA foram deleções e não o habitual aumento das dimensões do alelo, seriam detectadas como situações de amplificação impossível ^(35, 36). Nestes casos, bem assim como na suspeita de mutação no *locus* FRAXE por impossibilidade de amplificação, os diagnósticos teriam de ser confirmados por *Southern blotting* ^(11, 14).

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Gabriel Tamagnini, Director do Serviço de Hematologia do Centro Hospitalar de Coimbra todas as facilidades de utilização da Unidade de Hematologia Molecular, à Dr.^a Guiomar Gonçalves Oliveira e ao Dr. Boavida Fernandes a colaboração na selecção de doentes com o síndrome do X frágil, diagnosticados e seguidos no Centro de Desenvolvimento da Criança do Hospital Pediátrico de Coimbra, à Dr.^a Marisa Santos pela avaliação do desenvolvimento intelectual e ao Dr. A. Marinho da Silva pela avaliação cardio-vascular da população estudada.

BIBLIOGRAFIA

1. Martin J P, Bell J. A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J Neuro Psych* 1943; 6: 154-7.
2. Tarleton J C, Saul R A. Molecular genetics advances in fragile X syndrome. *J Pediatr* 1993; 122: 169-85.
3. Lubs H A. A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 1969; 21: 231-244.
4. Sutherland G R. Fragile sites on human chromosomes: demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science* 1977; 197: 256-66.
5. Sherman S L, Morton N E, Jacobs P A, Turner G. The marker (X) syndrome: a cytogenetic and genetic analysis. *Ann Hum Genet* 1984; 48: 21-37.
6. 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* 1985; 69: 289-99.
7. Sutherland G R, Baker E. Characterisation of a new rare fragile site easily confused with the fragile X. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 111-3.

8. Oberlé I, Rousseau F, Heitz D, Kretz C, Devys D, Hanauer A, Boué J, Bertheas F M, Mandel J L. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* 1991; 252: 1097-112.
9. 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* 1991; 252: 1179-81.
10. Verkerk A J M H, Pieretti M, Sutcliffe J S, Fu Y-H, Kuhl D P A, Pizzuti A, Reiner O, Richards S, Victoria M F, Zhang F, Eussen B E, Van Ommen G-J 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* 1991; 65: 905-14.
11. Oostra B A, Jacky P B, Brown W T, Rousseau F. Guidelines for the diagnosis of fragile X Syndrome. *J Med genet* 1993; 30: 410-3.
12. Pergolizzi R G, Erster S H, Goonewardena P, Brown W T. Detection of full fragile X mutation. *Lancet* 1992; 339: 271-2.
13. Knight S J L, Flannery A V, Hirst M C, Campbell L, Christodoulou Z, Phelps S R, Pounton J, Middleton-Price H R, Barnicoat A, Pembrey M E, Holland J, Oostra B A, Bobrow M, Davies K E, Trinucleotide repeat amplification and hypermethylation of a CpG island in FRAXE mental retardation. *Cell* 1993; 74: 127-34.
14. Saraiva Jorge, Regateiro F, Almeida Santos A. PCR non radioactive testing for FRAXA and FRAXE mutations. *Med Genet* 1995; 7: 263.
15. Hall J G, Froster-Iskenius U G, Allanson J E. Handbook of normal physical measurements. New York: Oxford University Press, 1989.
16. Cronister A, Schreiner R, Wittenberger M, Amiri K, Harris K, Hagerman R J. Heterozygous fragile X female: historical, physical, cognitive and cytogenetic features. *Am J Med genet* 1991; 38: 269-74.
17. Fu Y-H, Kuhl D P A, Pizzuti A, Pieretti M, Sutcliffe J S, Richards S, Verkerk A J M H, Holden J J A, Fenwick R G, Warren S T, Oostra B A, Nelson D L, Caskey C T. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell* 1991; 67: 1047-58.
18. Chudley A E, Hagerman R J. Fragile X syndrome. *J Pediatr* 1987; 110: 821-831.
19. Tirosh E, Borochowitz Z. Sleep apnea in fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 43: 124-7.
20. Goldson E, Hagerman R J. Fragile X syndrome and failure to thrive. *AJDC* 1993; 147: 605-7.
21. Loehr J P, Synhorst D P, Wolfe R R, Hagerman R J. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1986; 23: 189-94.
22. Sreeram N, Wren C, Bhate M, Robertson P, Hunter S. Cardiac abnormalities in the fragile X syndrome. *Br Heart J* 1989; 61: 289-91.
23. Hagerman R J, Synhorst D P. Mitral valve prolapse and aortic dilatation in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1984; 17: 123-1.
24. Crabbe L S, Bensky A S, Hornstein L, Schwartz D C. Cardiovascular abnormalities in children with fragile X syndrome. *Pediatrics* 1993; 91: 714-5.
25. Simko A, Hornstein L, Soukup S, Bagamery N. Fragile X syndrome — recognition in young children. *Pediatrics* 1989; 83: 547-52.
26. Nolin S L, Snider D A, Jenkins E C, Brown W T, Krawczun M, Stetka D, Houck G, Dobkin C S, Strong G, Smith-Dobransky G, Victor A, Hughes K, Kimpton D, Little A, Nagaraja U, Kenefick B, Sullivan C. Fragile X screening program in New York State. *Am J Med Genet* 1991; 38: 251-5.
27. Laing S, Partington M, Robinson H, Turner G. Clinical screening for the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1991; 38: 256-9.
28. Rousseau F, Robb L J, Rouillard P, Der Kaloustian V M. No mental retardation in a man with 40% abnormal methylation at the FMR-1 locus and transmission of sperm cell mutations as permutations. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 927-30.
29. Wöhrle D, Hennig I, Vogel W, Steinbach P. Mitotic stability of fragile X mutations in differentiated cells indicates early post-conceptual trinucleotide repeat expansion. *Nature Genet* 1993; 4: 140-2.
30. Reyniers E, Vits L, De Boule K, Van Roy B, Van Velzen D, De Graaf E, Verkerk A J M H, Jorens H Z J, Darby J K, Oostra B, Willems P J. The full mutation in the FMR-1 gene of male fragile X patients is absent in their sperm. *Nature Genet* 1993; 4: 143-6.
31. Staley L W, Hull C E, Mazzocco M M M, Thibodeau S N, Snow K, Wilson V L, Taylor A, McGavran L, Weiner D, Riddle J, O'Connoer R, Hagerman R J. Molecular-clinical correlations in children and adults with fragile X syndrome. *AJDC* 1993; 147: 723-6.
32. Hull C, Hagerman R J. A study of the physical, behavioral, and medical phenotype, including anthropometric measures, of females with fragile X syndrome. *AJDC* 1993; 147: 1236-41.
33. Wang Q, Green E, Barnicoat A, Garrett D, Mullarkey M, Bobrow M, Mathew C G. Cytogenetic versus DNA diagnosis in routine referrals for fragile X syndrome. *Lancet* 1993; 342: 1025-6.
34. De Boule K, Verkerk A J M H, Reyniers E, Vits L, Hendrickx J, Van Roy B, Van Den Bos F, De Graaf E, Oostra B A, Willems P J. A point mutation in the FMR-1 gene associated with fragile X mental retardation. *Nature Genet* 1993; 3: 31-5.
35. Wöhrle D, Kotzot D, Hirst M C, Manca A, Korn B, Schmidt A, Barbi G, Rott H-D, Poutska A, Davies K E, Steinbach P. A microdeletion of less than 250 kb, including the proximal part of the FMR-1 gene and the fragile-X site, in a male with the clinical phenotype of fragile-X syndrome. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 299-306.
36. Gedeon A K, Baker E, Robinson H, Partington M W, Gross B, Manca A, Korn B, Poutska A, Yu S, Sutherland G R, Mulley J C. Fragile X syndrome without CCG amplification has a FMR-1 deletion. *Nature Genet* 1992; 1: 341-4.

Correspondência: Dr. Jorge M Saraiva
 Serviço de Genética Médica
 Faculdade de Medicina de Coimbra
 3049 Coimbra Codex
 Fax 039-25861

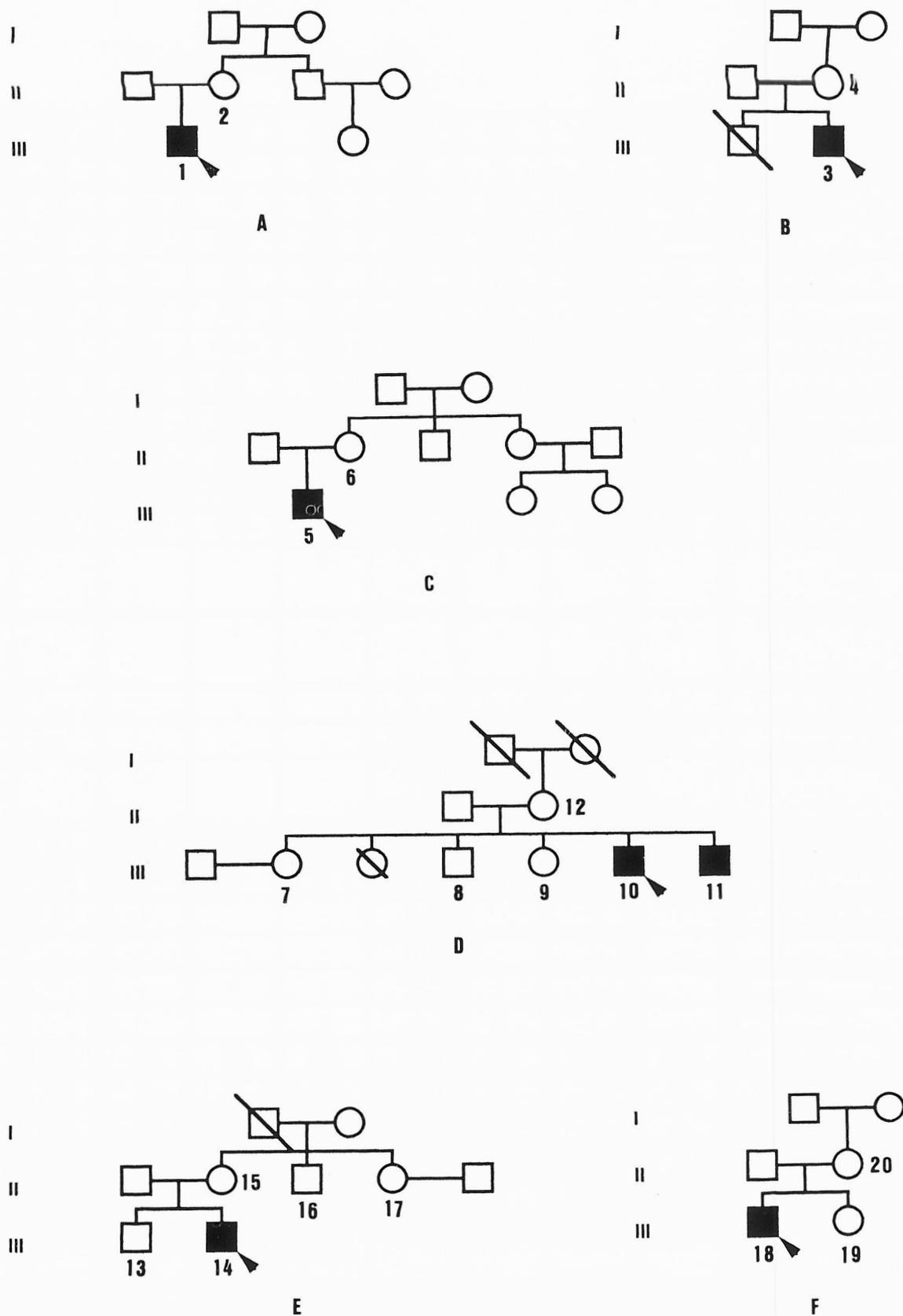


FIG. 2 — Heredogramas das seis famílias com casos confirmados de síndrome do X frágil, A e F, com identificação numérica, 1 a 20, dos indivíduos avaliados.

	A1	B3	C5	D8	D10	D11	E13	E14	F18
Idade	3 [^] 7 ^M	4 [^]	7 [^]	15 [^]	12 [^]	7 [^]	14 [^]	8 [^]	16 [^]
Idade óssea	2 [^] 6 ^M	5 [^]	3 [^] 6 ^M	14 [^]	11 [^]	8 [^]	12 [^]	6 [^]	16 [^]
Peso	P25	P50	P75	P10	P10	P25	<P5	P97	P25
Estatura	P50	P50	P25	P25	<P5	P25	<P5	P25	P50
PC	P50	P10	P50	P10	P10	P10	P75	P50	P75
P. auricular	>+2DS	>+2DS	>+2DS	M	>+2DS	>+1DS	+2DS	+1DS	M
DII	-1DS	-1DS	M	M	M	M	-1DS	M	M
DIE	-1DS	M	-1DS	-2DS	-1DS	-1DS	-1DS	-1DS	-1DS
DIP	P25	P75	P75	P25	P75	P75	P25	P97	P50
Puberdade	G1 PH1	G1 PH1	G1 PH1	G5 PH5	G3 PH2	G1 PH1	G2 PH2	G1 PH1	G5 PH5
V. testicular	<P90	P25	>P90	>P90	>P90	>P90	P50	P90	>P90
Evicção de contacto ocular	+	+	+	-	+	+	-	+	+
Face longa e estreita	+	-	+	-	+	+	-	-	+
Prognatismo	+	-	-	-	-	-	-	-	+
Palato alto	+	+	-	-	-	-	-	+	+
Cal. nas mãos e antebraços	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotonia	+	-	-	-	-	+	-	+	-
Hiperlaxidão	+	-	-	-	+	+	+	+	+
Pé plano	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Escoliose	-	-	-	-	-	+	-	-	+
AOS	-	-	-	-	+	+	-	-	-
Convulsões	-	-	+	-	+	+	-	-	+
VGM	80,4	76,4	94,8	94,3	85,8	85,5	77,3	69,1	\
Ecocardiografia	N	N	N	N	N	N	N	N	N
QI verbal	/	/	<50	69	<50	80	86	<50	53
QI realização	/	/	62	66	<50	70	91	<50	57
QI global	±24 ^M	±18 ^M	-	65	<50	73	98	<50	51
Análise do locus FRAXA	1.200 bp	950 bp	1.000 bp	900 bp	1.350-1.650 bp	1.050 bp	950 bp	1.000 bp	\

QUADRO 1. Dimensões do locus FRAXA e avaliação fenotípica dos indivíduos com mutações (PC perímetro craniano; P. pavilhão (comprimento); DII distância inter-cantal interna; DIE distância inter-cantal externa; DIP distância inter-pupilar; V. volume; Cal. calosidades; AOS apneias obstrutivas do sono; VGM volume globular médio; QI quociente de inteligência; / - não colaborou).

	A2	B4	C6	D7	D12	E15	F20
Idade cronológica	31 ^A	35 ^A	33 ^A	18 ^A	37 ^A	37 ^A	34 ^A
Idade óssea	/	/	/	18 ^A	/	/	/
Peso	P75	P50	/	P25	P50	P75	P75
Estatura	P25	P75	/	P10	P10	P5	P75
Perímetro craniano	P75	P50	/	P3	P3	P25	P97
Comp. do p. auricular	M	+1DS	/	-1DS	M	+2DS	M
DII	-1DS	-1DS	/	-1DS	M	-1DS	-1DS
DIE	-1DS	-1DS	/	-1DS	-1DS	-2DS	M
DIP	P50	P50	/	P25	P50	P25	P75
Puberdade	B5 PH5	B5 PH5	/	B5 PH5	B5 PH5	B5 PH5	B5 PH5
Evicção de contacto ocular	-	-	/	-	-	-	-
Face longa e estreita	-	-	/	-	-	-	-
Prognatismo	-	-	/	-	+	-	+
Palato alto	-	-	/	-	-	-	+
Cal. nas mãos e antebr.	-	-	/	-	-	-	-
Hipotonia	-	-	/	-	-	-	-
Hiperlaxidão ligamentar	-	-	/	-	-	-	-
Pé plano	-	-	/	-	-	-	-
Escoliose	-	-	/	-	-	-	+
Apneias obst. do sono	-	-	/	-	-	-	+
Convulsões	-	-	/	-	-	-	-
Volume globular médio	92,6	88,8	83,8	92,9	93,7	80,7	72,9
Ecocardiografia	N	N	/	N	N	N	N
QI verbal	72	100	/	81	<50	80	72
QI de realização	52	98	/	73	66	79	52
QI global	62	100	/	75	-	80	62
Análise do locus FRAXA	380- 600 bp	490- 720 bp	550- 700 bp	450- 660 bp	450 bp	490- 700 bp	350- 660 bp

QUADRO 2. Dimensões do locus FRAXA e avaliação fenotípica dos indivíduos com pré-mutações (DII distância inter-cantal interna; DIE distância inter-cantal externa; DIP distância inter-pupilar; Cal. calosidades; antebr. antebraços; obst. obstrutivas; QI quociente de inteligência; / - não colaborou).

	D9	E16	E17	F19
Idade cronológica	14 ^A	31 ^A	23 ^A	7 ^A
Idade óssea	14 ^A	/	/	7 ^A
Peso	P25	P25	P25	P75
Estatura	P5	<P5	P5	P90
Perímetro craniano	P10	P90	P10	P50
Comp. do p. auricular	-1DS	>+2DS	M	M
DII	M	M	-1DS	-1DS
DIE	-1DS	-1DS	-2DS	-2DS
DIP	P50	P50	P25	P25
Puberdade	B4 PH4	G5 PH5	B5 PH5	B1 PH1
Evicção de contacto ocular	-	-	-	-
Face longa e estreita	-	-	-	+
Prognatismo	-	-	-	+
Palato alto	-	-	-	-
Cal. nas mãos e antebr.	-	-	-	-
Hipotonia	-	-	-	-
Hiperlaxidão ligamentar	-	-	-	-
Pé plano	-	-	-	-
Escoliose	-	-	-	-
Apneias obst. do sono	-	-	-	-
Convulsões	-	-	-	-
Volume globular médio	91,5	90,1	89,2	87,6
Ecocardiografia	N	N	N	N
QI verbal	89	89	89	103
QI de realização	99	87	91	89
QI global	92	88	91	95
Análise do locus FRAXA	250 bp	200 bp	150 bp	250 bp

QUADRO 3. Dimensões do locus FRAXA e avaliação fenotípica dos indivíduos com alelos normais (DII distância inter-cantal interna; DIE distância inter-cantal externa; DIP distância inter-pupilar; Cal. calosidades; antebr. antebraços; obst. obstrutivas; QI quociente de inteligência).