



**FACULDADE DA REGIÃO SISALEIRA
BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

LUCAS PINHEIRO PEREIRA

**SINDROME DO X FRÁGIL: COMO O DIAGNOSTICO É REALIZADO E SUAS
CARACTERISTICAS CLÍNICAS**

**Conceição do Coité-BA
2023**

LUCAS PINHEIRO PEREIRA

**SINDROME DO X FRÁGIL: COMO O DIAGNOSTICO É REALIZADO E SUAS
CARACTERISTICAS CLÍNICAS**

Artigo científico submetido como Trabalho de Conclusão de Curso para o curso de Bacharelado em Biomedicina para a Faculdade da Região Sisaleira.

Orientador: Prof. Ms. Rafael Bacelar Anton
Coorientadora: Prof. Ms. Ingrid Medeiros de Oliveira

**Conceição do Coité-BA
2023**

Ficha Catalográfica elaborada por:
Carmen Lúcia Santiago de Queiroz – Bibliotecária
CRB: 5/001222

P414 Pereira, Lucas Pinheiro

Síndrome do X frágil: como o diagnóstico é realizado e suas características clínicas/Lucas Pinheiro Pereira. – Conceição do Coité:FARESI,2023.
15f.;il.

Orientador: Prof. Ms. Rafael Bacelar Anton.
Artigo científico (bacharel) em Biomedicina. – Faculdade da Região Sisaleira (FARESI). Conceição do Coité, 2023.

1 FMRP. 2 Síndrome do X Frágil. 3 FMR1.
I Faculdade da Região Sisaleira – FARESII Anton, Rafael Bacelar III Título.

CDD:610

**Conceição do Coité-BA
2023**

LUCAS PINHEIRO PEREIRA

**SINDROME DO X FRÁGIL: COMO O DIAGNOSTICO É REALIZADO E SUAS
CARACTERISTICAS CLÍNICAS**

Artigo científico apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, pela Faculdade da Região Sisaleira.

Aprovado em 9 de novembro de 2023.

Banca Examinadora:

Franklin Emmanuel Brizolara Pereira Filho/ franklin.pereira@faresi.edu.br

Ingrid Medeiros de Oliveira/ingrid.medeiros@faresi.edu.br

Jacson Silva / jacson.baldoino@faresi.edu.br

Rafael Reis Bacelar Antón / rafael.anton@faresi.edu.br



Rafael Reis Bacelar Antón
Presidente da banca examinadora
Coordenação de TCC – FARESI

Conceição do Coité – BA
2023

SÍNDROME DO X FRÁGIL: COMO O DIAGNOSTICO É REALIZADO E SUAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Lucas Pinheiro Pereira¹
Ingrid Medeiros de Oliveira²

RESUMO

A Síndrome do X Frágil (SXF) é um dos distúrbios genéticos ligados ao cromossomo X mais recorrentes no mundo. Infelizmente, informações acerca dessa síndrome são pouco divulgadas. Assim sendo, este trabalho tem o objetivo de abordar o conhecimento atual acerca da SXF, explanando as suas principais características em seus aspectos genéticos, físicos e psicológicos, salientando a importância do diagnóstico precoce desta desordem genética. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa da literatura. Vale evidenciar que as repetições da sequência CGG são observadas em uma grande porcentagem das pessoas que possuem a SXF, levando ao silenciamento transcricional da FMRP, proteína que possui importante papel durante as sinapses, com seletividade específica. Sem ela, o indivíduo desencadeia as principais manifestações clínicas da SXF, tais como transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, transtorno do espectro autista, irritabilidade, entre outras. Os exames realizados para avaliação da SXF são essenciais para a análise da morfologia neural e para o achado de analitos ligados à repetição da sequência CGG, sendo a reação em cadeia da polimerase um dos métodos mais utilizados para tal. O tratamento é realizado conforme as manifestações clínicas do paciente, não havendo cura para a SXF propriamente dita, devendo o tratamento priorizar a melhora da sobrevida dos pacientes que apresentam os sintomas da síndrome. A disseminação de informações fidedignas sobre a SXF, bem como o devido acesso ao aconselhamento genético, auxiliam no diagnóstico precoce da síndrome, influenciando a qualidade de vida de seus portadores.

Palavras-chave: FMRP. Síndrome do X Frágil. FMR1.

ABSTRACT

Fragile X Syndrome (FXS) is one of the most common genetic disorders linked to the X chromosome in the world. Unfortunately, information about this syndrome is little publicized. Therefore, this work aims to address current knowledge about FXS, explaining its main characteristics in their genetic, physical and psychological aspects, highlighting the importance of early diagnosis of this genetic disorder. For this, an integrative literature review was carried out. It is worth highlighting that repeats of the CGG sequence are observed in a large percentage of people who have FXS, leading to the transcriptional silencing of FMRP, a protein that plays an important role during synapses, with specific selectivity. Without it, the individual triggers the main clinical manifestations of FXS, such as attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum

¹ Graduando em Biomedicina da Faculdade da Região Sisaleira

² Orientadora. Docente de Biomedicina da Faculdade da Região Sisaleira

disorder, irritability, among others. The tests carried out to evaluate FXS are essential for the analysis of neural morphology and for finding analytes linked to the CGG sequence repeat, with the polymerase chain reaction being one of the most used methods for this. Treatment is carried out according to the patient's clinical manifestations, there is no cure for FXS itself, and treatment must prioritize improving the survival of patients who present symptoms of the syndrome. The dissemination of reliable information about FXS, as well as due access to genetic counseling, help in the early diagnosis of the syndrome, influencing the quality of life of its sufferers.

Keywords: FMRP. Fragile X syndrome. FMR1.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome do X Frágil (SXF) é a forma mais comum de deficiência mental hereditária em seres humanos, sendo a mais documentada (Banerjee *et al*, 2018). É estimado que a incidência da Síndrome do X Frágil em sua forma plena atinge 1 em 4000 homens e 1 em 6000 mulheres (Turner *et al.*, 1996; Gardner; Sutherland, 2004).

A origem da SXF está relacionada com mutações no gene FMR1, que, correlacionando com os aspectos físicos e comportamentais, refletem em sua expressividade clínica variável. Supostamente, os homens são mais aptos a herdar a SXF por possuírem apenas um cromossomo X, enquanto nas mulheres, devido à existência de dois cromossomos X, um cromossomo sadio compensará os defeitos do outro (Nelson, 1995).

Um aspecto marcante da SXF é a sua penetrância incompleta tanto em homens quanto em mulheres portadores da mutação. Isso torna a SXF intrigante, quando analisada em casos de homens transmissores normais. Esses indivíduos passam a mutação para seus netos através de suas filhas, não possuindo os sintomas da síndrome (Hagerman *et al.*, 1999).

Outro aspecto marcante da SXF é a possibilidade de ocorrência de deficiência mental, observada no acometimento de pessoas da família em que é diagnosticada a síndrome. Conhecida como “paradoxo de Sherman”, essa possibilidade é progressivamente aumentada através das gerações por onde a SXF é transmitida, sendo maior tanto para filhos e filhas das mulheres afetadas quanto para mulheres com irmãos afetados (Sherman *et al.*, 1984).

Deve-se levar em conta, contudo, que essas características não se limitam apenas à SXF, podendo aparecer em outras desordens genéticas. Em vista disso, é necessário o diagnóstico por meio de outros exames genéticos.

A SXF é uma desordem que não apresenta cura, possuindo tratamentos ou acompanhamento terapêutico que ajudam nas habilidades motoras, intelectuais e sociais, intencionando a integração do paciente no meio social, de uma forma que ajude a melhorar sua qualidade de vida. Contudo, ela é pouco compreendida, podendo ser confundida com outras condições de saúde.

Diante disso, o presente artigo tem como objetivo transparecer o conhecimento atual acerca da Síndrome do X Frágil, explanando as suas principais características em seus aspectos genéticos, físicos e psicológicos, salientando a importância do diagnóstico precoce desta desordem genética.

2 METODOLOGIA

O artigo em questão trata-se uma revisão integrativa da literatura, do qual os resultados foram avaliados de forma qualitativa, sendo um método utilizado na revisão dos estudos já concluídos, para prover uma maior compreensão sobre um problema de saúde recorrente entre alguns indivíduos.

O método utilizado visa levantar dados relevantes sobre a Síndrome do X Frágil, que foi realizado a partir das seguintes etapas: explicação dos genes ligados a mutação, análises na literatura, discussão dos dados obtidos e considerações finais. Os descritores utilizados na obtenção do material foram: “FMRP”; “FMR1”; “Síndrome do X Frágil”, “SFX”, “Mutação”.

As plataformas utilizadas como base de levantamento de dados desses artigos foram: Google Acadêmico e Pubmed (Public Medline). Durante a pesquisa, foram analisados 38 artigos científicos, publicados entre 1995 e 2023, dos quais 27 foram selecionados para o desenvolvimento do trabalho, tendo como critério de inclusão a relevância para a temática.

3 ASPECTOS DA SÍNDROME DO X FRÁGIL

3.1 GENE FMR1 E A PROTEÍNA FMRP

As repetições da sequência CGG são observadas em mais de 90% dos casos de indivíduos que possuem a Síndrome do X Frágil. Normalmente, mais de 200 repetições são observadas nesses pacientes, enquanto pessoas não afetadas pela SXF possuem entre 6 a 44 repetições. Sabendo que os indivíduos que apresentam a pré-mutação do gene exibem entre 55 e 200 repetições da sequência CGG, pode-se afirmar que eles se encontram sob o risco de expansão dessa sequência em suas próximas gerações, bem como de desenvolver problemas secundários, como, por exemplo insuficiência ovariana primária e síndrome de ataxia de tremor (Garber; Visootsak; Warren, 2008).

A consequente repetição de CGG do tri-nucleotídeo leva ao silenciamento transcricional de FMR1, que gera a ausência da proteína de retardo mental X frágil codificada, conhecida como FMRP. Essa proteína age como ligadora sináptica de RNA, modulando a duração do potencial de ação e a plasticidade sináptica (Myrick, *et al.*, 2015).

Pacientes com a pre-mutação mostram elevados níveis de mRNA do gene FMR1 e baixo nível da FMRP, graças à tradução ineficiente da proteína. Condizentes com o número de repetições na sequência da pré-mutação, os níveis de mRNA aumentam e os de FMRP diminuem (Lozano; Rosero; Hagerman, 2014).

A FMRP tem como principal função o transporte de RNAm dos núcleos neurais, para que as sinapses com seletividade específica correspondam em alvos pré e pós-sinápticos. A FMRP também é encontrada nas estruturas dos axônios e terminais pré-sinápticos, onde ocorre como grânulos de X frágil, sendo responsável pela plasticidade sináptica. Vale ressaltar, também, a sua importância na regulação da expressão de canais de K⁺ dependentes de voltagem dendrítica em circuitos cerebrais, em que afeta a atividade de vários canais iônicos pré-sinápticos dependentes (Myrick *et al.*, 2015).

A ausência de FMRP promove anormalidades no desenvolvimento do cérebro, tais como neurônios com espinhas dendríticas imaturas, finas e ramificadas. Essas alterações morfológicas são causadas pela falta do controle na tradução pela FMRP, o que leva à produção excessiva da proteína nas espinhas dendríticas, acreditando-se que seja essa a base molecular para a SXF (Chen; Joseph, 2015).

3.2 ASPECTOS CLÍNICOS DA SÍNDROME DO X FRÁGIL

A Síndrome do X Frágil tem prevalência nos homens, sendo que os casos chegam em 1 a cada 5000 indivíduos (Coffee *et al.*, 2009). As expressões clínicas da SXF dependem muito do sexo do indivíduo, sendo os homens os mais afetados, devido à presença de apenas um cromossomo X no seu fenótipo, enquanto as mulheres são menos afetadas, devido à compensação do cromossomo X inativado (Thurman *et al.*, 2014).

As mulheres que possuem essa patologia geralmente ostentam problemas emocionais ou dificuldades na hora de aprender coisas do dia a dia, mas normalmente existem muitas variedades de sintomas dos indivíduos que possuem SXF. As características físicas da SXF normalmente não são aparentes no nascimento, pois os recém-nascidos com SXF geralmente não apresentam sinais clínicos, exceto hipotonia, que é comum (Hagerman, 2019). Os homens correspondem a 60% da população diagnosticada com a SXF, apresentando TDHA (Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade), TEA (Transtorno do Espectro Autista) ou ambos (Kaufmann, 2017).

Como forma de complementar o diagnóstico da síndrome, exames comprovaram que pacientes afetados pela síndrome do X frágil e pacientes que possuem TEA não respondem igualmente ao mesmo tratamento. Isso mostra que os mecanismos moleculares são os responsáveis pelos sintomas que são compartilhados pelas duas patologias. A ressonância magnética complementa o diagnóstico, ao evidenciar as proporções cerebrais dos indivíduos com a SXF, cujo cérebro é maior, havendo aumento dos ventrículos laterais (Hess *et al.*, 2016).

Pessoas que possuem a SXF têm risco elevado de desenvolverem ansiedade, dificuldade de se comunicarem, diminuição nas interações sociais, respostas incomuns a estímulos sensoriais, impulsividade, hiperatividade e comportamentos agressivos (Richter; Bassell; Klann, 2015; Tassone, 2015). No que diz respeito às alterações físicas, as mais facilmente identificadas são as orelhas proeminentes, prognatismo, que pode estar presente tanto nas mulheres quanto nos homens, hiperextensibilidade das articulações, pés com o aspecto achatado e macroorquismo, durante a puberdade. É válido destacar, no entanto, que esses sinais físicos e comportamentais dependem da quantidade de FMRP produzida pelo corpo e que nem

sempre os sinais físicos estarão presentes, mas, em alguns casos, podem surgir durante o amadurecimento do indivíduo (Saldarriga *et al.*, 2014).

3.3 DIAGNÓSTICO

Existem três circunstâncias gerais para as quais o teste SXF deve ser realizado. São elas: indivíduos que possuem os sintomas clínicos manifestados de SXF, de FXTAS (*fragile X-associated tremor and ataxia syndrome* – tremor associado ao X frágil e síndrome de ataxia), que é expressada por tremores, perda da coordenação e deterioração mental, ou infertilidade; indivíduos que possuem histórico familiar de SXF, FXTAS, dificuldades intelectuais ou de aprendizagem, autismo de causa desconhecida ou infertilidade; e indivíduos que possuem histórico familiar de herança da SXF, que também são conhecidos como portadores da pré-mutação. Contudo, homens e mulheres com deficiência intelectual, atraso no desenvolvimento, na linguagem e na fala, autismo ou dificuldades de aprendizagem de causa desconhecida, bem como qualquer mulher que apresente infertilidade e níveis elevados de hormônio folículo estimulante, devem ser investigados (NFXF, 2019).

Vale ressaltar que, nos últimos anos, muitas pesquisas estavam focadas em utilizar o PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) como forma de aquisição de moléculas mais sensíveis para a análise das sequências CGG expandidas. Nesse caso, o diagnóstico é baseado nessa expansão das sequências CGG e na avaliação do estado de metilação do gene FMR1 (Tassone, 2015). Outra abordagem para determinar o nível de metilação é utilizar o PCR que utilize o bissulfito, provocando modificações na sequência CGG que são fundamentadas na conversão de citosina não metilada em uracila, enquanto a citosina metilada continua em sua forma não alterada (Tassone, 2015).

Outro método de análise utilizada para identificar as expansões da mutação é conhecido como *Southern Blot*, teste que permite que alelos pré-mutados e alelos com mutação completa sejam detectados com clareza, facilitando a distinção desses alelos no tocante à sua metilação, não enfocando no tamanho de sua sequência. Porém, não é possível utilizar essa técnica para diferenciar alelos pré-mutados pequenos e alelos de zona cinzenta de alelos normais (Sofocleous; Kolialexi; Mavrou, 2009).

Ressaltando que os sintomas da síndrome estão inversamente relacionados com a concentração dos níveis de FMRP, imunoenaios são realizados para detectar a presença ou ausência da proteína. O método não é usado para diagnóstico de rotina, por existirem limitações, como, por exemplo, indivíduos com a pré-mutação que podem ter apenas uma redução na quantidade de FMRP. Entretanto, é um dos métodos que poderá ser usado no rastreamento de recém-nascidos, possibilitando um diagnóstico precoce. Um exemplo dessa técnica é um imunoensaio enzimático quimioluminescente (ELISA), que utiliza três anticorpos e um substrato para detecção da proteína (Hayward; Kummari; Usdin, 2017).

3.4 TRATAMENTO

A SXF não tem cura, existindo apenas métodos que facilitam a sobrevivência dos indivíduos que possuem esse distúrbio genético. Esses métodos baseiam-se na administração de fármacos que atuam no combate aos sinais e sintomas associados à síndrome. Pessoas com TDAH ligados à SXF, por exemplo, usam estimulantes que possuem concentrações de metilfenidato ou sais mistos de anfetaminas. Contudo, esses medicamentos não podem ser usados em crianças, pelo fato de causarem irritabilidade (Wirojawan *et al.*, 2009).

O uso de inibidores de serotonina é um colaborador para a diminuição da ansiedade dos indivíduos com SXF, tendo a sua prescrição indicada a partir do segundo ou terceiro ano de vida, período de surgimento dos sintomas da SXF (Hanson; Hagerman, 2014).

A metformina é um anti-hiperglicêmico biguanida utilizado para o tratamento de diabetes tipo 2 e perda de peso, sendo um produto natural isolado da planta *Galega officinalis* (Romero; Erez, 2017). Os primeiros dados foram recebidos em uma pesquisa com 7 pacientes, em 2017, que utilizaram o medicamento por pelo menos 6 meses e apresentaram resultados bastante positivos, após receberem a prescrição para obesidade e tratamento de diabetes tipos 2. Notou-se uma melhora significativa no peso e no comportamento alimentar, além de mudanças comportamentais em áreas como irritabilidade, evitação social e agressão. Os pais desses pacientes também relataram melhora na comunicação (Salcedo-Arellano; Hagerman; Cerdeño, 2018).

Outro método de tratamento é o uso de canabidiol (CBD). Após décadas de investigação, foi comprovado o benefício do uso de CBD em tratamentos de pessoas que possuíam convulsões e transtornos de ansiedade, tornando o CBD um tratamento promissor para ambas as características presentes na SXF (Cordeiro *et al.*, 2011). Em um dos ensaios abertos de um gel transdérmico de CBD em crianças com SXF, demonstrou-se a eficácia do medicamento contra a ansiedade em 20 crianças australianas, além de melhoras comportamentais (Heussler *et al.*, 2019).

O uso de minociclina em pacientes com SXF mostraram melhorias significativas nos resultados comportamentais na sub escala ABC-C, que identifica o comportamento de pessoas que possuem TEA ligado à Síndrome do X Frágil. em alguns fatores sendo eles: irritabilidade, estereotipia, hiperatividade e fala inadequada. Mas a administração desse medicamento provocou efeitos adversos como tontura e diarreia (Paribello, 2010).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome do X frágil apresenta-se como um dos distúrbios genéticos mais recorrentes, sendo uma doença genética ligada ao cromossomo X que afeta diversas gerações, nas quais manifesta sintomas agressivos nos indivíduos do sexo masculino, que são afetados física e psicologicamente.

Entretanto, devido ao fato de muitos dos sintomas da SXF se confundirem com sintomas de outras condições, faz-se necessário o diagnóstico assertivo da síndrome, para que, dessa maneira, o seu portador possa receber o tratamento mais adequado e efetivo.

Como toda desordem de origem genética, a SXF é incurável, podendo o indivíduo desenvolver-se com uma melhor sobrevida, desde que a síndrome seja diagnosticada precocemente.

É válido ressaltar que a disseminação de informações fidedignas acerca da SXF, que, apesar de muito recorrente, é pouco divulgada, bem como o acesso ao devido aconselhamento genético, é muito importante para o diagnóstico precoce da síndrome.

5 REFERÊNCIAS

BANERJEE, A. *et al.* Aberrant RNA translation in fragile X syndrome: From FMRP mechanism to emerging therapeutic strategies. **Brain Research**, Amsterdam, v. 1693, part A, p. 24-36, aug. 2018.

CHEN, E.; JOSEPH, S. Fragile X Mental Retardation Protein: A Paradigm for Translational Control by RNA-Binding Proteins. **Biochimie**, Paris, v. 114, p. 147-154, jul. 2015.

COFFEE, B. *et al.* Incidence of Fragile X Syndrome by Newborn Screening for Methylated FMR1 DNA. **The American Journal of Human Genetics**, v. 85, n. 4, p. 503–514, out. 2009.

CORDEIRO, L. *et al.* Clinical assessment of DSM-IV anxiety disorders in fragile X syndrome: prevalence and characterization. **Journal of neurodevelopmental disorders**, v. 3, n. 1, p. 57–67, 2011.

GARDNER, R. J. M; SUTHERLAND, G. R. **Chromosome abnormalities and genetic counseling**. 3. ed. Nova Iorque: Oxford University Press, 2004, p. 218-232.

GARBER, K. B.; VISOOTSAK, J.; WARREN, S. T. Fragile X syndrome. *European journal of human genetics*. **European Journal of Human Genetics**, v. 16, n. 6, p. 666–672, 2008.

HAGERMAN, R. J. *et al.* Fragile X syndrome and selective mutism. **American journal of medical genetics**, v. 83, n. 4, p. 313–317, 1999.

HANSON, A. C.; HAGERMAN, R. J. Serotonin dysregulation in Fragile X Syndrome: implications for treatment. **Intractable & Rare Diseases Research**, v. 3, n. 4, p. 110–117, 2014.

HAYWARD, B. E.; KUMARI, D.; USDIN, K. Recent advances in assays for the fragile X related disorders. **Human Genetics**, Berlin, v. 136, n. 10, p. 1313-1327, oct. 2017.

HESS, L. G. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose sertraline in young children with fragile X syndrome. **Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP**, v. 37, n. 8, p. 619–628, 2016.

HEUSSLER, H. *et al.* A phase 1/2, open-label assessment of the safety, tolerability, and efficacy of transdermal cannabidiol (ZYN002) for the treatment of pediatric fragile X syndrome. **Journal of Neurodevelopmental Disorders**, v. 11, n. 16, 2019.

KAUFMANN, W. E. *et al.* Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: Cooccurring conditions and current treatment. **Pediatrics**, v. 139, n. 3, p. S194–S206, 2017.

LOZANO, R.; ROSERO, C. A.; HAGERMAN, R. J. Fragile X spectrum disorders. **Intractable & Rare Diseases Research**, Tokyo, v. 3, n. 4, p. 134-146, nov. 2014.

MYRICK, L. K. *et al.* Human FMRP contains an integral tandem Agenet (Tudor) and KH motif in the amino terminal domain. **Human molecular genetics**, v. 24, n. 6, p. 1733–1740, 2015.

NELSON, D. L. The fragile X syndromes. **Seminars in cell biology**, v. 6, n. 1, p. 5–11, 1995.

NFXF (National Fragile X Foundation) **Fragile X Syndrome Testing & Diagnosis**. McLean, 2019. Disponível em: <https://fragilex.org/understanding-fragile-x/fragile-x-101/testing-diagnosis/>. Acesso em: 29 nov. 2023.

PARIBELLO, C. *et al.* Open-label add-on treatment trial of minocycline in fragile X syndrome. **BMC neurology**, v. 10, n. 1, 2010.

RICHTER, J. D.; BASSEL, G. J.; KLANN, E. **Dysregulation and restoration of translational homeostasis in fragile X syndrome**. *Nature Reviews Neuroscience*, London, v. 16, n. 10, p. 595- 605, oct. 2015.

ROMERO, R. *et al.* Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 217, n. 3, p. 282–302, 2017.

SALCEDO-ARELLANO, M. J.; HAGERMAN, R. J.; CERDEÑO, V. M. Síndrome de temblor y ataxia asociado al X frágil: presentación clínica, patología y tratamiento. **Revista de neurología**, v. 68, n. 05, p. 199, 2019.

SALDARRIAGA, W. *et al.* Fragile X syndrome. **Colombia medica**, v. 45, n. 4, p. 190–198, 2014.

SHERMAN, S. L. *et al.* The marker (X) syndrome: a cytogenetic and genetic analysis. **Annals Human Genetics**, v. 48, n. 1, p. 21-37, 1984.

SOFOCLEOUS, C.; KOLIALEXI, A.; MAVROU, A. Molecular diagnosis of Fragile X syndrome. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v. 9, n. 1, p. 23–30, 2009.

TASSONE, S. Advanced technologies for the molecular diagnosis of fragile X syndrome. **Expert review of molecular diagnostics**, London, v. 15, n. 11, p. 1465-1473, oct. 2015.

THURMAN, A. J. *et al.* Psychiatric symptoms in boys with fragile X syndrome: A comparison with nonsyndromic autism spectrum disorder. **Research in Developmental Disabilities**, v. 35, n. 5, p. 1072–1086, 2014.

TURNER, G *et al.* Prevalence of fragile X syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, v. 64, n. 1, p.196-197, 1996.

WIROJANAN, J. *et al.* The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 5, n. 2, 2009.