

Síndrome do X frágil e outras causas genéticas de deficiência intelectual e autismo (Rett, Angelman, esclerose tuberosa)

Quando pedir FMR1 e MECP2, o que a pré-mutação significa para mães e avós e como reconhecer Rett, Angelman e esclerose tuberosa

Por **Dr. José Roberto Stefani** — Pediatra (RQE 36.710) e Neonatologista (RQE 367.101) · CRM/SP 43.076

Professor do Centro Universitário Max Planck

Referências: SBP, Ministério da Saúde, AAP, NICE, AEP, Johns Hopkins, Harvard, Oxford e Cambridge · Revisão: setembro de 2026

Gravidade em semáforo (● leve · ● moderada · ● grave), conduta ambulatorial e critérios para encaminhar ao especialista, ao pronto-socorro ou internar, com a comparação entre SBP/Ministério da Saúde e as referências internacionais (convergências e divergências).  [Baixar em PDF](#)

CONTEÚDO

1. O que é e como se apresenta
2. Classificação de gravidade
3. Diagnóstico no consultório
4. Tratamento e seguimento
5. Quando encaminhar ao pronto-socorro ou internar
6. Orientações de retorno e sinais de alerta para a família
7. Comparação com as referências
8. Fontes

EM RESUMO

A **síndrome do X frágil (SXF)** decorre da expansão de repetições **CGG no gene FMR1** (mutação completa, > 200) e é a **causa herdada mais comum de deficiência intelectual (DI)**. O teste é **específico (FMR1): não aparece no microarray nem no exoma comum**. Quando pedir: **no TEA, para todos** depois do diagnóstico clínico, e **MECP2 em meninas com regressão** (SBP, MO nº 176/2024); **na DI ou no atraso global**, pelo **fenótipo ou pela história familiar ligada ao X** (Protocolo do Ministério da Saúde, 2020) (investigação geral no documento de DI). O diagnóstico vale para a família: mães e avós podem ter a **pré-mutação** (55 a 200 repetições), com risco de **insuficiência ovariana precoce** e, depois dos 50 anos, de **tremor e ataxia (FXTAS)**, sobretudo nos avós. Diagnóstico definido e estável: pediatra (🟢); suspeita: geneticista com prioridade (🟡); **regressão** pede neuropediatra com urgência, e **crise ≥ 5 minutos, espasmos em salvas ou apneia com cianose** pedem pronto-socorro (🔴).

1. O que é e como se apresenta

As **síndromes** a reconhecer na criança com DI ou TEA. A investigação geral (audição, visão, TSH, microarray e exoma, metabólico, RM) está em **"Atraso global do desenvolvimento e deficiência intelectual — investigação etiológica"** (Neurologia) e a escolha do exame genético, em **Quando pensar em doença genética e quais exames pedir** (nesta área).

Síndrome do X frágil — genética. O FMR1 (Xq27.3) tem uma região de repetições CGG. Faixas usadas pelos laboratórios (Zhang et al., 2022):

ALELO	REPETIÇÕES CGG	SIGNIFICADO
Normal	< 45	Sem risco
Intermediário (zona cinzenta)	45–54	Sem doença; pequena instabilidade em gerações futuras
Pré-mutação	55–200	Sem DI em geral; risco de FXTAS e de insuficiência ovariana; pode expandir quando transmitida pela mãe
Mutação completa	> 200	Metilação e silenciamento do gene: síndrome do X frágil

- **Frequência:** 1 em 4.000 meninos e 1 em 8.000 meninas; pré-mutação em 1 em 200 mulheres e 1 em 450 homens (MedlinePlus).
- **Herança:** ligada ao X; a expansão ocorre na **transmissão materna**; o pai com pré-mutação a passa a todas as filhas, sem expandir, e a nenhum filho. Família sem casos não afasta o diagnóstico (CDC).

Fenótipo no menino (Protocolo do MS, 2020): DI leve a moderada, **atraso de linguagem** (fala perseverativa, ecolalia), **TEA** (cerca de 25% — SBP 2024), **evitação do olhar**, ansiedade, agitação; face alongada, **orelhas grandes e proeminentes**, mandíbula proeminente, palato alto, **macrocefalia** relativa, **hiperextensibilidade articular distal**, pés planos, escoliose e **macro-orquidia** depois da puberdade. Os traços físicos podem faltar na criança pequena: a suspeita é sobretudo **comportamental e familiar**.

Na menina com mutação completa, o quadro é mais brando e variável (inativação do X): cerca de um terço tem DI; dificuldade de aprendizagem, ansiedade, timidez e TEA (cerca de 6% — SBP 2024).

Pré-mutação — o que contar à família materna:

- **FXTAS** (síndrome de tremor e ataxia associada ao X frágil): começa em geral **depois dos 50 anos** — tremor de intenção, ataxia, parkinsonismo, declínio cognitivo; ocorre em cerca de **40% dos homens** e 16% das mulheres com pré-mutação (MedlinePlus). O **avô materno** pode ter sido rotulado como "Parkinson".
- **Insuficiência ovariana primária associada ao X frágil (FXPOI)**: ciclos irregulares, infertilidade e menopausa antes dos 40 anos em cerca de **um quarto das mulheres** com pré-mutação (MedlinePlus).

Síndrome de Rett (MECP2): quase só em **meninas**, em geral **de novo** (mais de 99% sem história familiar). **Desenvolvimento aparentemente normal por 6 a 18 meses**, depois **regressão**: perda do uso funcional das mãos e da fala adquirida, **estereotipias manuais** ("lavar", "torcer", levar à boca), retraimento social semelhante ao autismo, **desaceleração do perímetro cefálico**, alteração da marcha, hiperventilação e apneias em vigília, epilepsia e escoliose (MedlinePlus). No menino, causa em geral encefalopatia neonatal grave. Todas têm TEA associado (SBP 2024).

Síndrome de Angelman (15q11-q13, UBE3A materno): DI grave, **fala ausente ou mínima**, ataxia, **riso fácil e aparência feliz**, **microcefalia**, epilepsia e distúrbio do sono. Mecanismos: deleção materna (cerca de 70%), variante do UBE3A (10–20%), dissomia paterna e defeito de imprinting (MedlinePlus). A região é a mesma da **síndrome de Prader-Willi** (perda da contribuição paterna), cujo diagnóstico (**análise de metilação**) e seguimento estão em **"Disfunções endócrinas na síndrome de Prader-Willi"** (Temas SBP — DC nº 45/2026).

Esclerose tuberosa (TSC1, TSC2): **máculas hipocrômicas (3 ou mais ≥ 5 mm, lâmpada de Wood)**, rabdomioma cardíaco, **espasmos epilépticos e crises focais** (80–90% terão epilepsia) e os transtornos neuropsiquiátricos associados (**TEA, DI, TDAH**). Critérios e conduta: **"Manchas café com leite e genodermatoses"** (Dermatologia), que este documento segue.

Lembrar também: Down, 22q11.2, Williams, NF1, **PTEN** (TEA com macrocefalia importante), espectro alcoólico fetal e erros inatos tratáveis.

2. Classificação de gravidade

GRAVIDADE	CRITÉRIOS CLÍNICOS	CONDUTA
● Leve	Síndrome já diagnosticada, estável , sem perda de habilidades, terapias organizadas, família aconselhada	Seguimento pelo pediatra com geneticista e neuropediatra: comorbidades, sono, comportamento, vacinas
● Moderada	Suspeita de SXF (fenótipo, história ligada ao X, insuficiência ovariana precoce ou tremor tardio na família materna); TEA confirmado sem teste do FMR1 ; DI grave sem fala com riso fácil (Angelman); máculas hipocrômicas com atraso ou TEA; teste positivo sem aconselhamento	Encaminhar com prioridade ao geneticista ou serviço de doenças raras; FMR1 onde houver acesso; terapias sem esperar o resultado ; esclerose tuberosa também ao neuropediatra
● Grave	Regressão (menina pequena que perde mãos e fala — Rett); espasmos em salvas ; crise ≥ 5 minutos ou crises repetidas; apneias com cianose , síncope ou palpitação (Rett); aspiração; alteração de consciência	Regressão sem sinal agudo: neuropediatra com urgência (documento de DI). Pronto-socorro nos demais

Fatores de risco que elevam a gravidade

- Epilepsia (Rett, Angelman, esclerose tuberosa; menos frequente na SXF) e espasmos no lactente com esclerose tuberosa.
- Disfunção respiratória, disfagia e refluxo com risco de aspiração; escoliose grave (Rett).
- Agressividade ou autoagressão, ansiedade intensa, distúrbio do sono que esgota a família.
- Parentes em idade reprodutiva ainda não informados.

3. Diagnóstico no consultório

Suspeita clínica, confirmação molecular:

1. **Há TEA confirmado?** Então o teste do FMR1 está indicado para todos, e o MECP2 para meninas com regressão (SBP, MO nº 176/2024).
2. **Há DI ou atraso global sem TEA?** Então o FMR1 é **primeiro exame se houver fenótipo ou história ligada ao X**; sem fenótipo, segue-se a investigação geral, com microarray e exoma em série (Protocolo do MS, Portaria Conjunta nº 21/2020). Em meninas, só com história familiar ou quadro sugestivo (MS 2020).
3. **O fenótipo aponta para outra síndrome?** Regressão em menina: MECP2; DI grave sem fala com riso fácil: metilação de 15q11-q13; máculas hipocrômicas e espasmos: avaliação de esclerose tuberosa.

Heredograma de três gerações: meninos com DI ou autismo **do lado materno**; **menopausa ou infertilidade antes dos 40 anos** na mãe, tias ou avó materna; **tremor ou "Parkinson"** depois dos 50 anos no avô materno; consanguinidade.

Qual teste pedir e o que ele não vê:

HIPÓTESE	TESTE	OBSERVAÇÃO E REFERÊNCIA
X frágil	Teste molecular do FMR1: PCR para tamanho das repetições, com ensaio de metilação; Southern blot se disponível	Vê pré-mutação e mutação completa (MS 2020); não aparece no cariótipo, microarray ou exoma (CDC)
Rett	Sequenciamento do MECP2 + MLPA (deleções e duplicações)	Negativo com quadro típico: seguir para exoma (MS 2020)
Angelman e Prader-Willi	Análise de metilação de 15q11-q13	Microarray vê só a deleção; metilação normal no Angelman: UBE3A (geneticista)
Esclerose tuberosa	Critérios clínicos; TSC1 e TSC2	Conduta em "Manchas café com leite e genodermatoses"

Exoma "normal" não exclui X frágil: a expansão e a metilação não são lidas pelo sequenciamento comum; o rendimento do FMR1 foi de 2,7% justamente em crianças com microarray ou exoma negativos (Zhang 2022).

O pediatra pode pedir o FMR1 (fenótipo ou TEA), onde houver acesso; MECP2, metilação, exoma e o teste de parentes ficam com o geneticista, com aconselhamento antes e depois. No SUS, os testes estão nos serviços de referência em doenças raras, pela regulação. Não testar parentes assintomáticos menores de idade para a pré-mutação fora do aconselhamento genético (MS 2020).

Diagnóstico diferencial que não pode passar: perda auditiva; privação e maus-tratos; síndrome de Landau-Kleffner e epilepsia com regressão (EEG); doenças neurodegenerativas e erros inatos tratáveis na regressão; na menina com regressão, **não rotular "autismo regressivo"** sem pensar em Rett.

4. Tratamento e seguimento

Não há tratamento que corrija a SXF, o Angelman ou o Rett. O pediatra coordena; o geneticista confirma e organiza o teste da família; o neuropediatra cuida da epilepsia e da regressão; o psiquiatra infantil, do comportamento grave.

Intervenção sem esperar o laudo: fonoaudiologia, terapia ocupacional, fisioterapia, psicologia e escola inclusiva (Lei 13.146/2015; Lei 12.764/2012). Na SXF, rotina previsível reduz a ansiedade; não exigir contato visual.

Seguimento da SXF: otites, estrabismo e refração, refluxo, crises, sono, escoliose e pés planos; ausculta (prolapso mitral é descrito).

Rett: nutrição e deglutição (aspiração), constipação, escoliose, epilepsia, sono, ECG (QT longo é descrito) e comunicação alternativa. **Angelman:** epilepsia, sono, escoliose, comunicação alternativa.

Aconselhamento genético da família (essencial na SXF):

- **Mãe:** quase sempre portadora; orientar recorrência, **diagnóstico pré-natal ou pré-implantacional** e insuficiência ovariana.
- **Irmãos, tias e primas maternas e avós:** teste em cascata com o geneticista; avô com tremor ou ataxia, ao neurologista.
- O risco de expansão cresce com o tamanho da pré-mutação materna; o geneticista o estima caso a caso.
- Rett: quase sempre *de novo*.

MEDICAMENTO	DOSE	INTERVALO	DURAÇÃO	OBSERVAÇÃO E REFERÊNCIA
Midazolam (crise ≥ 5 min)	IN 0,2 mg/kg, bucal 0,3 mg/kg ou IM 0,2 mg/kg (máx. 10 mg)	Dose única	Resgate	Protocolo de Estado de Mal Convulsivo (desta Biblioteca)
Diazepam retal (alternativa)	0,5 mg/kg (máx. 10 mg)	Dose única	Resgate	Protocolo de Estado de Mal Convulsivo (desta Biblioteca)
Vigabatrina (espasmos na esclerose tuberosa)	Início 50 mg/kg/dia; até máx. 150 mg/kg/dia	12/12 h	Conforme neuropediatra	Bula; PCDT de Epilepsia; exame visual ("Manchas café com leite e genodermatoses")
Melatonina (insônia após medidas de higiene do sono)	0,5–1 mg; raramente > 3–6 mg	30–90 min antes de deitar	Curta	AAP, conforme o documento de DI
Trofinetida (Rett)	Conforme bula da FDA	—	—	FDA, 10/03/2023, ≥ 2 anos (Acadia); diarreia em 82%; registro no Brasil não localizado

TDAH, ansiedade e irritabilidade grave: medicamentos conforme o especialista e a bula. **Não usar:** dietas de exclusão, quelação, oxigenoterapia hiperbárica, "estimulantes cerebrais", suplementos sem deficiência, células-tronco fora de pesquisa.

5. Quando encaminhar ao pronto-socorro ou internar

Sem internação pela síndrome em si. **Pronto-socorro** se:

- **Crise $\geq$ 5 minutos** ou crises repetidas sem recuperação; **espasmos em salvas** com piora (esclerose tuberosa).
- **Apneias com cianose**, síncope ou palpitação (Rett: ritmo e QT).
- Engasgo seguido de febre e desconforto respiratório (aspiração); desidratação.
- Regressão **aguda** com alteração de consciência ou sinal neurológico novo.
- Autoagressão ou agressividade com risco imediato; suspeita de maus-tratos (**notificação obrigatória — compulsória**).

Regressão sem sinal agudo: neuropediatra **com urgência**.

Como encaminhar: ABC; posição lateral e nada por via oral se houver risco de aspiração; **oxigênio para manter SpO2 entre 94% e 98%** se houver desconforto ou saturação baixa; glicemia capilar em toda alteração de consciência; benzodiazepínico na crise $\geq$ 5 min (tabela acima); SAMU (192) se insuficiência respiratória, crise persistente ou rebaixamento; relatório com diagnóstico, medicamentos e plano de crise.

6. Orientações de retorno e sinais de alerta para a família

- "Mãe, tias e avó podem ser portadoras; o geneticista explica quem testar."
- Consulta se: piora do sono ou do comportamento, dificuldade para comer, desvio da coluna, otites; se perder alguma habilidade, procure o pediatra sem demora.
- **Pronto-socorro** se: convulsão de 5 minutos ou mais, sustos em série (espasmos), pausas na respiração com lábios roxos, desmaio, engasgo com falta de ar, sonolência fora do comum.
- No Rett, filme crises e pausas respiratórias.

7. Comparação com as referências

ITEM	SBP	MINISTÉ- RIO DA SAÚDE	AAP	NICE	AEP	JOHNS HOPKINS	HARVARD	OXFORD / CAM- BRIDGE
FMR1 no TEA	Todos com TEA (MO nº 176, 14/10/2024)	Cabe no fenótipo de X frágil (Protocolo DI 2020)	FMR1 e microarray para todos; MECP2 em meninas (Hyman, 2020)	Genética só se dismorfas ou DI (CG128, 2017)	Guiado pela clínica	Sem posição específica localizada	Sem posição específica localizada	Segue o NICE
FMR1 na DI ou atraso global	Sem documento	Fenótipo ou história ligada ao X (Portaria nº 21/2020)	2º nível , após exoma ou genoma e microarray (2025)	Pelo centro regional de genética	História ligada ao X ou fenótipo (2022)	Sem posição específica localizada	Sem posição específica localizada	Segue o NICE
Rett (MECP2)	Meninas com regressão (MO nº 176/2024)	Sequenciamento + MLPA; negativo, exoma	Sem posição específica localizada	Sem posição específica localizada	MECP2 em meninas (2022)	Sem posição específica localizada	Sem posição específica localizada	Segue o NICE
Angelman e Prader-Willi	Metilação na Prader-Willi (DC nº 45/2026)	Teste dirigido ao fenótipo (2020)	Imprinting no 3º nível (2025)	Sem posição específica localizada	Estudos dirigidos ao fenótipo	Sem posição específica localizada	Sem posição específica localizada	Segue o NICE
Seguimento e família	Aconselhamento sobre recorrência (2024)	Aconselhamento nos serviços de doenças raras (Política de Doenças Raras)	Reanálise do exoma a cada 1-2 anos (2025)	Sem posição específica localizada	Consejo genético	Sem posição específica localizada	Programa de X frágil com genética e desenvolvimento juntos	Segue o NICE

Leitura: todas concordam que a SXF exige o **teste específico do FMR1**, que exoma e microarray não detectam (MS 2020; AAP 2025), e que o aconselhamento da família materna faz parte do diagnóstico. A divergência é **quem testar**. No **TEA**, SBP (2024) e AAP (2020) testam todos; o NICE (CG128, atualizada em 2017), seguido por Oxford e Cambridge, reserva a genética a dismorfas ou DI. Na **DI ou no atraso global**, a SBP não tem documento: MS (2020) e AEP (2022) pedem o FMR1 pelo fenótipo ou pela história ligada ao X; a AAP (2025), no 2º nível, depois do exoma e do microarray. No **Rett**, SBP, MS e AEP convergem. **O site adota a posição da SBP** (FMR1 para todos com TEA; MECP2 em meninas com regressão) e, na DI sem TEA, **segue o Ministério da Saúde**, como o documento de DI.

PONTOS PRÁTICOS

1. TEA confirmado: peça o teste do FMR1 para todos; na menina com regressão, também o MECP2 (SBP 2024).
2. DI ou atraso global sem TEA: FMR1 primeiro se houver fenótipo ou história ligada ao X; sem isso, a investigação segue microarray e exoma (MS 2020).
3. Exoma ou microarray normais **não excluem** X frágil nem Angelman: são testes diferentes (FMR1 e metilação).
4. Pergunte sempre pela família materna: DI em meninos, menopausa antes dos 40 anos e tremor ou ataxia depois dos 50 anos.
5. Menina que perde o uso das mãos e a fala é Rett até prova em contrário: neuropediatra com urgência.

Veja também, nesta Biblioteca: **Atraso global do desenvolvimento e deficiência intelectual — investigação etiológica e Espasmos epilépticos do lactente (síndrome de West)** (Neurologia pediátrica e desenvolvimento); **Transtorno do espectro autista** (Patologias do consultório); **Disfunções endócrinas na síndrome de Prader-Willi** (Temas SBP); **Manchas café com leite e genodermatoses — neurofibromatose tipo 1 e esclerose tuberosa** (Dermatologia pediátrica); **Protocolo de Estado de Mal Convulsivo** (Urgências); **Quando pensar em doença genética e quais exames pedir e Aconselhamento genético, consanguinidade e risco de recorrência** (nesta área).

8. Fontes

- SBP, Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento. Transtorno do Espectro do Autismo em Pediatria — etiologia, triagem e diagnóstico (Manual de Orientação nº 176), 14/10/2024. [PDF](#)
- Ministério da Saúde. Protocolo para o Diagnóstico Etiológico da Deficiência Intelectual (Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 21, de 25/11/2020). [PDF](#)
- AAP. Rodan LH et al. Genetic Evaluation of the Child With Intellectual Disability or Global Developmental Delay. *Pediatrics*, 2025;156(1):e2025072219. [PDF](#)
- AAP. Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*, 2020;145(1):e20193447. [PDF](#)
- NICE. Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis (CG128), 2011, atualizada em 20/12/2017. [Texto](#)
- AEP. Campo Barasoain A et al. Discapacidad intelectual. *Protocolos de Neurología Pediátrica*, 2022. [PDF](#)

- Boston Children's Hospital (Harvard). Fragile X Program. [Texto](#)
- Zhang W et al. The second-tier status of fragile X syndrome testing for unexplained intellectual disability/global developmental delay in the era of next-generation sequencing. Front Pediatr, 2022. [PMC](#)
- CDC. Healthcare Providers — Top 5 Things to Know About Fragile X Syndrome. [Texto](#)
- MedlinePlus Genetics (NIH), fichas das condições. [X frágil](#) · [FXTAS](#) · [FXPOI](#) · [Rett](#) · [Angelman](#)
- Acadia Pharmaceuticals. FDA approval of DAYBUE (trofinetide) for Rett syndrome, 10/03/2023. [Texto](#)

Dr. José Roberto Stefani

Pediatra (RQE 36.710) e Neonatologista (RQE 367.101) · CRM/SP 43.076 · Professor do Centro Universitário Max Planck

Rua das Orquídeas, 667 — Sala 203 — Medical Tower Office Premium — Indaiatuba/SP

(19) 99114-9114 · pediatra.stefani@gmail.com · www.neonatologia.com.br

Conteúdo de caráter educativo, sem substituir a avaliação médica individual. Critérios, doses e condutas são referência e devem ser confirmados em protocolo/bula atualizados, individualizados e conduzidos sob especialista.