



RELATO DE CASO: SÍNDROME DDX3X

WILKIE AZEVÊDO MACHADO

RESUMO

Introdução: A síndrome DDX3X é uma doença que entrou recentemente, 2015, para o grupo de doenças genéticas raras através da sua descoberta demonstrando que a mutação no gene DDX3X, sobretudo em mulheres, pode gerar desordens clínicas variáveis no portador da mesma. As principais alterações são deficiência intelectual, hipotonia global e atraso nos marcos do desenvolvimento neurológico. **Objetivo:** Este relato foi proposto com a finalidade de descrever um caso clínico muito raro, de uma paciente com a síndrome DDX3X. Foi realizada entrevista aos pais da mesma, revisão de prontuário, registro fotográfico dos exames complementares e pesquisa nas ferramentas de pesquisa científica. **Relato de Caso:** M. R. S., natural e procedente da Bahia, Brasil, 3 anos de idade, branca, sexo feminino, iniciou um quadro de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor notado pelo pediatra aos 8 meses de idade. **Discussão:** Ainda pouco se sabe sobre a síndrome, somente pelo quadro clínico é muito difícil se alertar para a suspeita diagnóstica da mesma, entretanto, pacientes como estes em investigação diagnóstica no rol de doenças genéticas, com resultados de exames complementares pouco elucidativos e com cariótipo normal, merecem a realização do Sequenciamento Completo do Exoma (*Whole Exome Sequencing* - WES), exame que comprova o diagnóstico da síndrome. Entretanto, apesar de disponível e menos custoso financeiramente que o Sequenciamento Completo do Genoma, é ainda pouco empregado pois nem todos países tem disponível com facilidade, carece estudos em relação às desordens genéticas. A abordagem diante destes pacientes com a síndrome DDX3X é multidisciplinar, com apoio do pediatra, neurologista, oftalmologista, gastroenterologista, fisioterapeuta, fonoaudiólogo, entre outros, visando amenizar sintomas, trazer qualidade de vida, já que aparentemente é possível ser uma doença progressiva, contudo, ainda não se tem um tratamento específico e nem uma cura. **Conclusão:** A síndrome DDX3X é uma descoberta recente, incluída dentro do grupo de doenças genéticas raras, sendo sua identificação, principalmente com o envolvimento multidisciplinar dos profissionais de saúde, de fundamental importância para documentar características clínicas da mesma, comparar com o que tem disponível na literatura vigente e realizar o aconselhamento genético, já que sua história natural aparentemente parece ser progressiva e muito variável.

Palavras-chave: Deficiência Intelectual; Exoma; Genoma.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome DDX3X é uma desordem rara que envolve mutações no gene DDX3X, foi recentemente descoberta em agosto de 2015, demonstrado num artigo que envolveu 38 mulheres com a mutação (SNIJDERS, B. *et al*, 2016) e desde então poucos casos foram descritos na literatura mundial. O que se sabe é que tem como alguns dos efeitos marcantes a

deficiência intelectual, representando inclusive 1-3% das deficiências intelectuais de causa inexplicável em mulheres (SNIJDERS, B. *et al*, 2015), hipotonia global e atraso dos marcos do desenvolvimento neurológico. Acredita-se que ocorre quando uma das cópias do gene *DDX3X* (*DEAD box polypeptide 3, X-linked*), que é responsável por uma variedade de processos celulares envolvendo o RNA e constituição de proteínas, perde sua função normal, causado por conta do erro de leitura no gene.

O quadro clínico envolve diversos e variados sinais e sintomas, tornando difícil se ter uma especificidade clínica que nos guie para a suspeita diagnóstica da síndrome. O diagnóstico envolve o Sequenciamento Completo do Exoma, método mais rápido e menos custoso do que o Sequenciamento Completo do Genoma que assumiu posição de destaque, inicialmente no âmbito de pesquisa e posteriormente na prática clínica, como teste genético para investigação dos casos de deficiência intelectual inespecífica (PROTA, J.R.M, 2015). Ainda não se tem um tratamento específico e nem cura, porém é importante um diagnóstico precoce para que haja intervenção da equipe de saúde multidisciplinar formada pelo pediatra, neurologista, cardiologista, gastroenterologista, pneumologista, oftalmologista, fisioterapeuta, psicólogo, terapeuta ocupacional, fonoaudiólogo, dentre outros com objetivo de amenizar a sintomatologia e ofertar qualidade de vida ao paciente portador da síndrome.

2 OBJETIVO

Este relato foi proposto com a finalidade de descrever um caso clínico muito raro, de uma paciente com a síndrome *DDX3X*. Foi realizada entrevista aos pais da mesma, revisão de prontuário, registro fotográfico dos exames complementares e pesquisa nas ferramentas de pesquisa científica.

3 RELATO DE CASO

M. R. S., natural e procedente da Bahia, Brasil, 3 anos de idade, branca, sexo feminino, iniciou quadro de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor notado pelo pediatra desde os 8 meses de idade. Não sustentava o pescoço, sentava com apoio, porém com dificuldade, não sentava sem apoio, foi então encaminhada ao neuropediatra, fisioterapeuta e fonoaudiólogo para acompanhamento. Evoluiu com avanço de alguns marcos neurológicos, sustentou o pescoço aos 10 meses de idade, engatinhou com 11 meses, andou com apoio com 1 ano e 4 meses e sem apoio com 1 ano e 6 meses, porém com marcha desequilibrada. Segundo genitora a criança iniciou a fala com dissílabos com 1 ano e 8 meses, falou palavras completas aos 2 anos e 6 meses, atualmente ainda não forma frases completas, mas aponta para o

que deseja, tem boa coordenação fina, não faz desenhos, não sabe ler e escrever, e sempre teve comportamento dócil, sem agressividade. Quando está concentrada mantém boca aberta, com língua protusa e com sialorreia, além disso, ainda não controla os esfíncteres anal e uretral e negou desenvolvimento de crises convulsivas ou outros sintomas. Tem sono preservado.

A genitora refere que ficou gestante três vezes, teve um aborto espontâneo e teve uma filha que nasceu de parto normal. Durante a gestação da paciente não ocorreram intercorrências, fez uso de propiltiuracil durante todo período gestacional por conta de ser portadora de hipertireoidismo (antes da gestação fazia uso de metimazol). A paciente nasceu de parto cesáreo, com 37 semanas, pesando 2240 gramas, medindo 47 centímetros, perímetro cefálico de 32 centímetros, chorou pouco, tinha boa mobilidade e boa coloração de pele e mucosas. Fez triagem neonatal que teve resultados normais.

Os pais não são consanguíneos. Além da mãe, a tia materna tem hipertireoidismo. A irmã mais velha da paciente, filha dos mesmos pais e com 11 anos de idade, tem um quadro clínico semelhante de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, paralisia central espástica, puberdade precoce, movimentos descoordenados apendiculares, ataxia, hipotonia global moderada, dificuldade na fala, língua protusa, sialorreia, fásces típica com aspectos dismórficos, o que sugere causa genética. Apesar de cariótipo normal, tem primos paternos e um primo materno (falecido aos 18 anos de idade), ambos de segundo grau, com doenças neurológicas não diagnosticadas.

Ao exame físico, realizado no dia 23 de julho de 2018, a paciente aos 3 anos e 1 mês de idade apresentou peso de 11 quilogramas (baixo peso conforme a idade), estatura de 94 centímetros, fásces típica, língua protusa, sialorreia, implantação baixa das orelhas e pescoço alado (Figura 1A), alopecia (Figura 1B), prognatismo mandibular e aumento do diâmetro anteroposterior do tórax (Figura 2A), peito escavado, pés evertidos e planos (Figura 2B), fontanelas impalpáveis, palato duro profundo, movimentos descoordenados e desordenados, ataxia, hipotonia global moderada. Tinha boa fixação ocular, acompanhava com olhar, não tinha estigmas cutâneos, já os aparelhos respiratório, cardiovascular, gastrointestinal e a genitália, não tinha alterações evidentes. O comportamento era calmo, sem agressividade, com déficit intelectual principalmente no segmento da linguagem, de acordo a idade (JÚNIOR, D.C.; BURNS, D.A.R.; LOPEZ, F.A., 2014, p. 417-422).



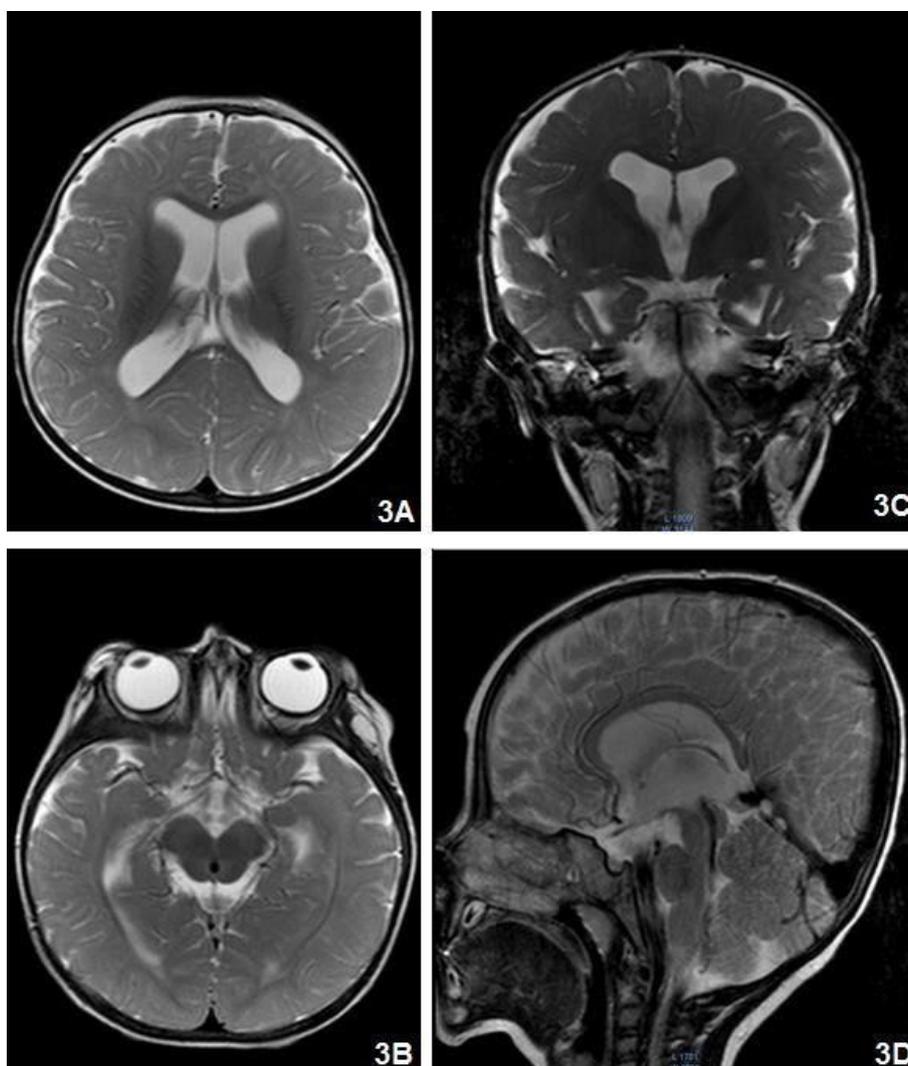
FIGURA 1 A – PACIENTE COM FÁSCIES TÍPICA, PRESENÇA DE SIALORREIA, LÍNGUA PROTUSA, IMPLANTAÇÃO BAIXA DAS ORELHAS E PESCOÇO ALADO. FIGURA 1B – PACIENTE COM PRESENÇA DE ALOPECIA.

FONTE: Imagens obtidas com autorização dos responsáveis pela paciente. Data: 23 de julho de 2018.



FIGURA 2 A – PACIENTE COM PROGNATISMO MANDIBULAR E AUMENTO DO DIÂMETRO DO TÓRAX. FIGURA 2B – PACIENTE COM PEITO ESCAVADO E PÉS EVERTIDOS E PLANOS. FONTE: Imagens obtidas com autorização dos responsáveis pela paciente. Data: 23 de julho de 2018.

A paciente foi submetida a diversos exames complementares, sendo que o hemograma, glicemia, triglicerídeos, VHS, exame de retina, ultrassonografia de abdome total, ionograma, lactato, TGO, TGP, TSH, T4 livre, cromatografia de aminoácidos e ácidos orgânicos, todos tiveram resultados normais. O CK total e o LDH elevados, sumário de urina com corpos cetônicos, RNM de crânio (Figuras 3A, 3B, 3C e 3D) evidenciando leve ectasia ventricular e o sequenciamento completo do exoma, no dia oito de março de 2017, evidenciando Deficiência Intelectual 102, ligada ao X, Gene DDX3X.



FIGURAS 3A E 3B (AMBAS EM INCIDÊNCIA AXIAL), 3C (INCIDÊNCIA CORONAL) E 3D (INCIDÊNCIA SAGITAL) – IMAGENS DE RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA DE CRÂNIO (TODAS EM PONDERAÇÃO T2), AS FIGURAS 3A E 3C EVIDENCIAM LEVE ECTASIA VENTRICULAR.

FONTE: Imagens obtidas com autorização dos responsáveis pela paciente. Data da realização do exame: 20 de junho de 2016.

4 DISCUSSÃO

O gene *DDX3X* (*DEAD box polypeptide 3, X-linked*) é um codificador da helicase de RNA composta por uma sequência de aminoácidos provenientes de proteínas, DEAD (Aspartato-Glutamina-Alanina-Aspartato), responsável por uma variedade de processos celulares, incluindo transcrição, *splicing*, transporte, e tradução do RNA, modula a replicação de vários vírus de RNA e promove a imunidade inata (PÈNE, V. *et al*, 2015. p.5462-5477; KHADIVJAM, B. *et al*, 2017). É conhecido também, como um dos genes que são capazes de escapar da inativação cromossomo X (SNIJDERS, B. *et al*, 2015), além disso, está associado ao controle do ciclo celular, à apoptose e à tumorigênese. Logo mutações no mesmo estão relacionadas ao desenvolvimento de câncer, formação de vários tumores como meduloblastoma, gliomas, linfoma, entre outros (JIANG, L, 2015; HUENG, D. Y. *et al*, 2015, p.15578-15591; EPLING, L.B. *et al*, 2015, p.1779-1796; VEGA, Y.A.V. *et al*, 2016; ZHAO, L. *et al*, 2016) e a síndrome DDX3X.

As mutações que ocorrem no *DDX3X*, responsáveis pela síndrome, ocorrem quando uma das cópias do gene perde sua função normal, causado por conta do erro de leitura no mesmo (SNIJDERS, B. *et al*, 2016; WANG, X. *et al*, 2018), contudo, acredita-se que ocorra espontaneamente durante a concepção (WANG, X. *et al*, 2018). Dentre as características da síndrome DDX3X o que se sabe é que um dos achados marcantes é a deficiência intelectual, sendo uma das causas genéticas mais comuns (WANG, X. *et al*, 2018) e representa 1-3% das deficiências intelectuais de causa inexplicável em mulheres (SNIJDERS, B. *et al*, 2015). Entretanto, apesar de sabermos que a prevalência de deficiência intelectual é maior em homens que em mulheres (SNIJDERS, B. *et al*, 2015; WANG, X. *et al*, 2018), alguns dos genes causadores de deficiência intelectual em mulheres causam doença em homens, incluindo *PHF68* e *USP9X*, sendo que estes causam malformações congênitas não observadas em homens afetados (WANG, X. *et al*, 2018).

Anteriormente relatada como uma desordem que afetava predominantemente as mulheres devido à sua localização no cromossomo X, foi visto num estudo em março de 2018, que envolveu quarenta e sete pacientes (44 mulheres, 3 homens), que a síndrome *DDX3X* também afeta homens (WANG, X. *et al*, 2018). Além disso, neste mesmo estudo, foi identificado 29 indivíduos adicionais carregando 27 variantes exclusivas de *DDX3X* no cenário de apresentações clínicas complexas, incluindo atraso no desenvolvimento ou deficiência intelectual. O que demonstra que o mecanismo da origem da síndrome nos homens podem ser qualitativamente diferentes das variantes femininas, refletindo a biologia complexa

do DDX3X (SNIJDERS, B. *et al*, 2015). Os estudos a partir do DNA não explicaram também a expressão da doença específica de cada gênero, o que nos leva a supor que as mulheres com variações em DDX3X podem apresentar fenótipos clínicos adicionais (WANG, X. *et al*, 2018). Além disso, ainda não se tem um padrão definido de acometimento familiar, visto que o envolvimento dos indivíduos afetados é muito heterogêneo, logo, é necessário mais estudos e uma população maior para se ter uma posição quanto a que tipo de herança genética familiar a síndrome DDX3X afeta. Entretanto, sabe-se que a doença mediada por DDX3X em homens é diferente, todos os alelos masculinos detectados foram herdados de mães não afetadas, sugerindo um efeito específico em cada gênero de indivíduo afetado ou um efeito mais suave daqueles alelos hereditários sobre a função protéica (SNIJDERS, B. *et al*, 2015).

O retardo no desenvolvimento neuropsicomotor e a hipotonia logo nos primeiros anos de vida são características que chamam atenção para uma suspeita da síndrome DDX3X, porém parte dos pacientes nascem com o peso e o comprimento normais. De acordo Wang *et al* (2018) teve uma paciente com declínio neurológico de início tardio não relatado anteriormente, já a deficiência intelectual, sobretudo em mulheres, também é uma característica que é notória. Além disso, a evolução em geral parece ser progressiva e insidiosa e não se tem uma ordem definida de sinais e sintomas ao avançar da doença. Já a idade média de início desta doença também não foi definida, contudo, segundo Wang *et al* (2018) as idades no diagnóstico molecular dos indivíduos com a mutação variaram de 1 a 47 anos.

Nem todo achado clínico é presente nos indivíduos com a síndrome e os sinais e sintomas são muito variáveis, não se tem um quadro clínico específico. As características clínicas envolvem diversos sistemas do corpo humano com gravidade também muito heterogênea. Acredita-se que essa diversidade clínica possa ser devido a quantidade e variabilidade expressa do DDX3X de indivíduo a indivíduo (SNIJDERS, B. *et al*, 2015). As alterações neurológicas se estendem desde retardo no desenvolvimento, hipotonia ou hipertonia à distúrbios do movimento como as discinesias, alterações na propriocepção (não sabendo onde se está no espaço), dificuldades no planejamento e controle motor, problemas na integração com ambos lados do corpo, espasticidade, marcha com pernas enrijecidas e pés separados ou de base ampla, problemas de comportamento incluindo transtorno de atenção e hiperatividade, comportamento autista ou às vezes agressivo, alterações na fala e aprendizado, dificuldade em aprender a falar, déficit intelectual, convulsões e distúrbios do sono. Dentre outras alterações, ainda fazem parte os problemas musculoesqueléticos (hiperlaxia articular, escoliose, anormalidades nos quadris, sucção débil e ineficaz, dificuldades na deglutição e mastigação e microcefalia), os oftalmológicos (acuidade visual imatura, estrabismo, miopia, hipermetropia, astigmatismo, nistagmo, paralisia do nervo óptico e deficiência visual cortical), os respiratórios (apneia, taquipnéia e insuficiência respiratória crônica), as cardíacas “doença

cardíaca congênita incluindo defeito do septo atrial / ventricular, duplo orifício valvar mitral com pequeno canal arterial, discreta hipertrofia ventricular esquerda concêntrica e valva aórtica bicúspide”, as gastrointestinais (doença do refluxo gastroesofágico grave, esofagite eosinofílica, lentificação do trânsito intestinal e constipação), as renais (agenesia renal), fásces típica (com características dismórficas, frequentemente encontradas, porém sem um fenótipo reconhecível consistente), deficiência auditiva, puberdade precoce, anormalidades na pele, fissura labial e/ou palatina, baixo peso e estatura.

As anormalidades evidenciadas nos exames complementares são frequentes, mas não são exclusivas da síndrome. Existem outras doenças que podem ter os mesmos achados nos métodos laboratoriais e de imagem. O fato é que certos padrões de achados foram evidenciados principalmente na ressonância nuclear magnética de crânio, incluindo anormalidades cerebrais importantes, em boa parte dos pacientes portadores da síndrome, dentre os quais são a hipoplasia de corpo caloso, ectasia ventricular e displasia cortical. Assim como polimicrogiria, uma malformação da organização cortical que se caracteriza por múltiplos pequenos giros separados por espessos e rasos sulcos (TEIXEIRA, K. C. S, 2006). Entretanto, não há consideradas evidências exclusivas da doença.

Por ter uma vasta variabilidade clínica é difícil somente pela história ter uma suspeita diagnóstica evidente que leve a iniciar uma investigação deste transtorno. Isso pode implicar num diagnóstico tardio e repercutir negativamente para a evolução do paciente por conta da demora na intervenção. Além disso, em alguns casos, o paciente já pode ter passado por extensa e exaustiva investigação laboratorial, incluindo outros testes genéticos prévios que geram custo e que não diagnosticam a síndrome DDX3X.

Há diversos exames complementares empregados para o diagnóstico das desordens genéticas, entretanto para diagnosticar a Síndrome DDX3X um exame essencial é o Seqüenciamento Completo do Exoma, método eficiente para analisar o DNA e detectar mutações raras em doenças autossômicas recessivas em famílias consangüíneas (AL-SHAMSI, A. *et al*, 2016) e de herança monogênica presumida, na qual há um único gene envolvido na doença, ou com grande heterogeneidade genética, onde múltiplos genes são responsáveis pelo mesmo quadro clínico (PROTA, J.R.M, 2015).

O que torna ainda mais importante o WES é o fato do exoma ser uma diminuta porção do genoma humano (cerca de 3%), corresponder ao conjunto de todos os éxons do genoma (Figura 4), isto é, a região do DNA que de fato é traduzida em proteínas (PROTA, J.R.M, 2015) e que podem gerar mutações das quais são responsáveis por cerca de 85% das doenças clínicas significativas (CHOI, M. *et al*, 2009; AL-SHAMSI, A. *et al*, 2016). O exoma representa ainda cerca de 180.000 seqüências genômicas, que transcrevem e permanecem no RNA mensageiro (NG.S.B. *et al*, 2009, p.272-276), e detém também 22.000 genes codificadores de proteínas.

O WES é uma nova ferramenta poderosa e econômica para desvendar a base das doenças genéticas e características que se mostraram intratáveis para as estratégias convencionais (BAMSHAD, M.J. *et al*, 2011, p.745-755), é mais rápido e menos custoso do que o sequenciamento completo do genoma, contudo, uma clara limitação do WES é que ele não identifica as variantes estruturais e não-codificadoras encontradas pelo sequenciamento do genoma completo, os íntrons. Além disso, faltam estudos para estimar a sua sensibilidade e especificidade frente a síndrome DDX3X.

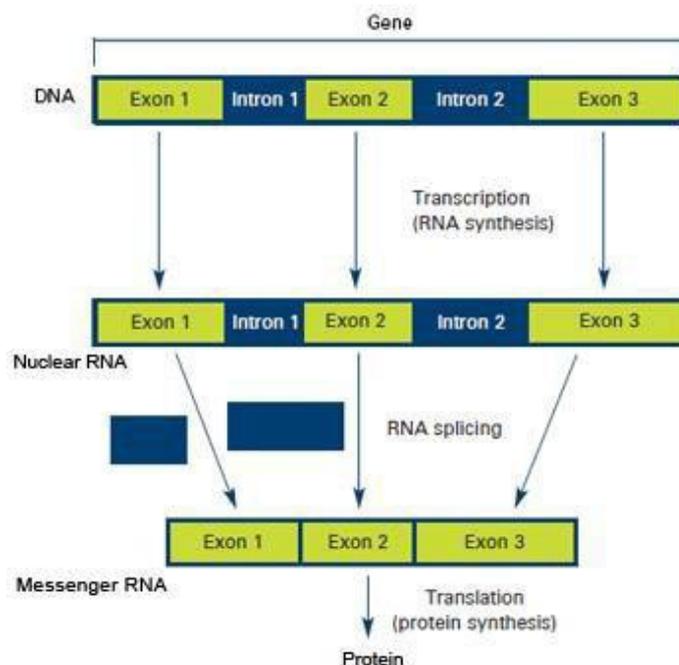


FIGURA 4 – ILUSTRAÇÃO DEMONSTRANDO O PROCESSO DE FORMAÇÃO DAS PROTEÍNAS, NOTA-SE OS ÉXONS (VERDES) SEGMENTOS CODIFICADORES DE PROTEÍNAS E OS ÍNTRONS (AZUIS) SEGMENTOS NÃO CODIFICADORES DE PROTEÍNAS.

FONTE: The New Genetics, 2010: Chapter 1: How Genes Work. Disponível em:

<<https://publications.nigms.nih.gov/thenewgenetics/thenewgenetics.pdf>>. Acesso em: 14 jun 2018.

Apesar do avanço da genética médica na descoberta das características da síndrome DDX3X, ainda não há um tratamento específico e nem cura. Existe o envolvimento multidisciplinar, que precocemente pode ser importantíssimo para o suporte clínico, contando com apoio do pediatra, juntamente com o neurologista, cardiologista, gastroenterologista, pneumologista, oftalmologista, fisioterapeuta, psicólogo, terapeuta ocupacional, fonoaudiólogo, dentre outros. Visando orientação aos pais e tratamento das desordens clínicas que surgem com a evolução da doença, o que possivelmente pode auxiliar no melhor desenvolvimento neuropsicomotor e prognósticos destes pacientes.

A síndrome DDX3X é uma doença que afeta principalmente mulheres, como é o caso clínico da paciente em questão, porém pode acometer os homens, aparentemente em menor incidência. Além disso,

por ser uma doença rara e composta por muitas variáveis clínicas fica difícil se comprovar a síndrome inicialmente, o que leva a uma intensa e custosa investigação clínica com diversos exames complementares. Contudo, características como hipotonia, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e deficiência intelectual de causa inexplicável em mulheres, sobretudo com dificuldade de aprendizado para falar, chamam atenção para a suspeita de mutações genéticas como é o caso da síndrome DDX3X.

As evidências clínicas dos portadores da síndrome DDX3X podem ser diversas, inclusive com gravidade diferenciada, e o fato é que o paciente do caso clínico se enquadrava em algumas características relatadas pelos autores (SNIJDERS, B. *et al*, 2015; WANG, X. *et al*, 2018), apresentando, retardo nos marcos do desenvolvimento (sentou e andou tardiamente), deficiência intelectual sendo mais marcante na dificuldade de aprendizado na fala (atualmente não forma frases completas) e hipotonia (sustentou o pescoço tardiamente). Além disso, marcha com pernas enrijecidas e pés separados, de base ampla, movimentos descoordenados e desordenados, com padrão de ataxia, demonstrando entraves no discernimento dos seus lados direito e esquerdo, fâscies típica com características dismórficas e baixo peso.

Todavia a paciente apresentou aspectos que não foram citados na literatura vigente pesquisada, como a alopecia, prognatismo mandibular, implantação baixa de orelhas, palato duro profundo, língua protusa, sialorreia, pescoço alado, aumento do diâmetro anteroposterior do tórax, peito escavado, pés evertidos e planos. Segue não tendo até então, características descritas que pode vir a apresentar conforme a evolução da doença, como crises convulsivas, mudanças do comportamento conforme a faixa etária (tem comportamento calmo, sem agressividade, habitual de outra criança normal de 3 anos) e outros comemorativos.

Em relação a literatura atual ainda não há estudos suficientes que comprovem um padrão de descendência na família, já na história familiar da paciente os pais não são consanguíneos, há casos de doenças neurológicas que podem sugerir envolvimento genético e que ainda não foram diagnosticadas. Sendo o destaque a irmã mais velha de 11 anos de idade que tem um quadro semelhante com vários comemorativos anárquicos que sugerem também causa genética, possivelmente a mesma síndrome. Inclusive a mesma já foi submetida a investigação clínica semelhante, tem cariótipo normal, mas não fez o WES.

Dos exames complementares, o WES é exame que fecha o diagnóstico através da detecção da mutação no gene DDX3X. Pouco se sabe quais são as características que os outros exames demonstram, pois, faltam mais estudos em relação a este aspecto. O fato é que há achados como os encontrados na RNM de crânio (hipoplasia de corpo caloso, a ectasia ventricular e displasia cortical) que aparecem nos pacientes com

síndrome DDX3X.

A paciente teve evidenciado na RNM de crânio a ectasia ventricular, e aliado ao quadro clínico sugestivo de uma doença genética com o cariótipo normal foi encaminhada para a realização do WES, que posteriormente, por meio deste, foi firmado o diagnóstico da mutação no gene DDX3X. No entanto, nem todas as pessoas têm acesso ao WES, pois, apesar de ter sido difundido no meio científico e ter se tornado financeiramente e quantitativamente mais acessível à população, faltam mais investimentos por parte de diversos países. É também uma tecnologia recente, carece de mais estudos.

Por se tratar de uma desordem sem cura e tratamento específico, as condutas mediante a estes pacientes consistem em medidas de suporte clínico, uso de medicamentos para os possíveis sintomas presentes em cada indivíduo (por exemplo, uso de anticonvulsivantes para o tratamento de crises convulsivas), correções cirúrgicas para problemas anatômicos significativos, uso de dispositivos úteis para atender as necessidades fisiológicas, fisioterapia motora e respiratória para fortalecimento dos músculos afetados, enfim, um apoio multidisciplinar, como é o que a menor do caso relatado vem tendo em acompanhamento.

5 CONCLUSÃO

A síndrome DDX3X é uma descoberta muito recente, se inclui dentro do grande grupo de doenças genéticas raras, o que enriquece a ciência, sobretudo pelo fato de auxiliar no entendimento dos processos de constituição dos genes, formações de proteínas e suas repercussões clínicas, chamando a atenção para os principais achados nos indivíduos portadores da desordem, como a deficiência intelectual inexplicável, principalmente em mulheres, hipotonia e atraso dos marcos do desenvolvimento neurológico. No entanto, ainda faltam estudos para definir um padrão clínico próprio da síndrome e auxiliar no processo de investigação. Portanto, o envolvimento multidisciplinar dos profissionais de saúde em prol da identificação de possíveis pacientes com a síndrome DDX3X é essencial para alertar precocemente as famílias a procurar um aconselhamento genético para definição diagnóstica, avaliação da gravidade das alterações, sua evolução, verificar se a doença está sob controle ou se necessita de medidas a serem tomadas, já que seu curso aparentemente parece ser progressivo e muito variável.

REFERÊNCIAS

AL-SHAMSI, A. *et al.* Whole exome sequencing diagnosis of inborn errors of metabolism and other disorders in United Arab Emirates. **Orphanet Journal of Rare Diseases**. Jul, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27391121>>. Acesso em: 14 jun 2018.

BAMSHAD, M.J. *et al.* Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene Discovery. **Nature**

Reviews Genetics. Vol 12, p.745-755, Set, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21946919>>. Acesso em: 14 jun 2018.

CHOI, M. *et al.* Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. **PNAS.** Vol 106, Nov, 2009. Disponível em: <<http://www.pnas.org/content/106/45/19096>>. Acesso em: 14 jun 2018.

EPLING, L.B. *et al.* Cancer-associated mutants of RNA helicase DDX3X are defective in RNA-stimulated ATP hydrolysis. **J Mol Biol.** May, 2015; 427(9): 1779–1796. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25724843>>. Acesso em: 05 fev 2018.

HUENG, D. Y. *et al.* DDX3X Biomarker Correlates with Poor Survival in Human Gliomas. **International Journal of Molecular Sciences.** Jun, 2015, Vol 16, 15578-15591. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26184164>>. Acesso em: 05 fev 2018.

JIANG, L. Exome sequencing identifies somatic mutations of *DDX3X* in natural killer/T-cell lymphoma. **Nature America**, Jul, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192917>>. Acesso em: 05 fev 2018.

JÚNIOR, D.C.; BURNS, D.A.R.; LOPEZ, F.A. **Tratado de Pediatria:** Sociedade Brasileira de Pediatria. 3ªed, editora Manole, Barueri, São Paulo, 2014, p.417-422.

KHADIVJAM, B. *et al.* The ATP-Dependent RNA Helicase DDX3X Modulates Herpes Simplex Virus 1 Gene Expression. **Journal of Virology.** Vol 91, Abr, 2017. Disponível em: <<http://jvi.asm.org/content/91/8/e02411-16.full.pdf>>. Acesso em: 05 fev 2018.

NG.S.B. *et al.* Targeted Capture and Massively Parallel Sequencing of Twelve Human Exomes. **Nature.** Set, 2009; Vol 461(7261): p.272–276. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844771/>>. Acesso em: 14 jun 2018.

PÈNE, V. *et al.* Dynamic interaction of stress granule, DDX3X, and IKK- α mediates multiple functions in hepatitis C virus infection. **Journal of Virology.** Vol 89:5462–5477. May, 2015 Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25740981>>. Acesso em: 05 fev 2018.

PROTA, J.R.M. **Sequenciamento completo do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual inespecífica.** Trabalho de Conclusão de Curso. Rio Grande do Sul, 2015. Disponível em: <http://www.iats.com.br/uploads/especializacao/47_arquivo.pdf>. Acesso em: 14 jun 2018.

SNIJDERS, B. *et al.* DDX3X Syndrome. **Understanding chromosome disorders**, 2016. Disponível em: <<http://ddx3x.org/wp-content/uploads/2016/07/DDX3X-syndrome-Unique.pdf>>. Acesso em: 05 fev 2018

_____. Mutations in DDX3X Are a Common Cause of Unexplained Intellectual Disability with Gender-Specific Effects on Wnt Signaling. **The American Journal of Human Genetics.** 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.07.004>>. Acesso em: 05 fev. 2018.

TEIXEIRA, K. C. S. **Aspectos clínicos e neurofisiológicos das polimicrogírias.** Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP, 2006. Disponível

em: <<http://libdigi.unicamp.br/document/?code=vtls000404209>>.
Acesso em: 05 fev. 2018

VEGA, Y.A.V. *et al.* Cancer-associated DDX3X mutations drive stress granule assembly and impair global translation. **Scientific Reports**. May, 2016. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27180681>>. Acesso em: 05 fev 2018.

WANG, X. *et al.* Phenotypic expansion in DDX3X – a common cause of intellectual disability in females. **BioRxiv**. Mar, 2018. Disponível em:
<<https://www.biorxiv.org/content/early/2018/03/18/283598.article-info>>. Acesso em: 05 abr 2018

ZHAO, L. *et al.* DDX3X promotes the biogenesis of a subset of miRNAs and the potential roles they played in cancer development. **Scientific Reports**. Set, 2016. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27586307>>. Acesso em: 05 fev 2018.