



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

SÍNDROME X FRÁGIL FRAGILE X SYNDROME

AUTORA

Mª Pilar Navarro Sierra

TUTOR

Dr. FELICIANO RAMOS FUENTES

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría

Curso Académico 2018-2019

ÍNDICE

RESUMEN	3
OBJETIVOS	3
MATERIAL Y MÉTODOS.....	3
PALABRAS CLAVE	3
ABSTRACT	4
PURPOSE.....	4
MATERIAL AND METHODS	4
KEYWORDS.....	4
ABREVIATURAS	5
INTRODUCCIÓN	6
PATOGENIA.....	6
INESTABILIDAD GEN <i>FMR1</i> :	6
AUSENCIA DE LA PROTEINA FMRP	7
CLÍNICA	8
FENOTIPO ⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁷⁾	8
DESARROLLO ⁽⁷⁾	9
PROBLEMAS MÉDICOS ⁽⁷⁾	10
COMPORTAMIENTO ⁽⁵⁾⁽⁷⁾	10
MUJERES	11
CORRELACION GENOTIPO FENOTIPO	11
DIAGNÓSTICO	12
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ⁽⁷⁾	12
A QUIÉN HACEMOS TEST GENÉTICO MOLECULAR ⁽¹⁰⁾	14
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	14
TRATAMIENTO	16
EVALUAR EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD	16
TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO Y CLÍNICO	17
CONTROL DE LOS PROBLEMAS MÉDICOS ASOCIADOS	17
FARMACOTERAPIA.....	17

FÁRMACOS ⁽¹²⁾	18
HERENCIA Y CONSEJO GENÉTICO	20
RIESGO DE FAMILIARES	21
ASESORAMIENTO GENÉTICO	22
CASO CLÍNICO	24
MOTIVO DE CONSULTA:	24
ANTECEDENTES FAMILIARES:	24
ANTECEDENTES PERSONALES:.....	25
ENFERMEDAD ACTUAL:	25
EXPLORACIÓN FÍSICA:.....	25
ESTUDIO GENÉTICO:	26
EVOLUCIÓN CLÍNICA:.....	26
DISCUSIÓN	29
COMENTARIOS	32
BIBLIOGRAFIA	33
ANEXOS.....	35
ESQUEMA 1: AUSENCIA PROTEINA FMRP	35
TABLA 1: CORRELACIÓN FENOTIPO GENOTIPO.....	35
TABLA 2: PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	36
TABLA 3: RIESGO DE HERENCIA DE MUTACIÓN	36

RESUMEN

El síndrome X Frágil es la causa hereditaria más conocida de discapacidad intelectual. Aparece como resultado de una disminución o ausencia de la proteína FMRP, a causa de una mutación completa en el gen *FMR1* del cromosoma X (Xq27.3). Este síndrome se relaciona con retraso del desarrollo psicomotor y del lenguaje, TEA, TDAH y múltiples complicaciones médicas, que hacen la necesidad de un seguimiento multidisciplinar en estos pacientes. El diagnóstico se lleva a cabo mediante un estudio molecular, afirmando la existencia de mutación completa con >200 repeticiones de CGG en el *FMR1*. El conocimiento actual de la patología del cuadro a nivel molecular, ha permitido la investigación de múltiples posibles tratamientos, con diana terapéutica en dichas alteraciones; sin obtener todavía resultados concluyentes, el tratamiento actual se limita a ser sintomático y de comorbilidades médicas. Como enfermedad hereditaria, cabe resaltar la importancia de un consejo genético familiar, informando a la familia de la posibilidad de tener más descendencia afecta y de cómo evitarlo en caso de desearlo.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica del síndrome, recogiendo aspectos relacionados con la patogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento, además de reflejar el actual consejo genético; y describir un caso clínico de un paciente de 8 años, donde valorar la evolución y expresión clínica en él y el resto de sus posibles familiares afectos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica de diferentes artículos y revisiones publicadas en los últimos 5 años, en plataformas PubMed, Cochrane, UpToDate o Google Académico; junto con información obtenida de páginas oficiales de Síndrome de X Frágil. Y revisión de caso clínico de un paciente diagnosticado a los 8 años de SXF.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de X Frágil. *FMR1*. Fenotipo. Discapacidad intelectual. Farmacoterapia.

ABSTRACT

Fragile X syndrome is the most common hereditary cause of intellectual disability. It appears as a result of a decrease or absence of the FMRP protein, because of a full mutation in the *FMR1* gene of chromosome X (Xq27.3). This syndrome is related to delayed psychomotor and language development, ASD, ADHD and multiple medical complications, that make the need for a multidisciplinary follow-up in these patients. The diagnosis is carried out by means of a molecular study, stating the existence of a complete mutation with > 200 CGG repeats in the *FMR1*. The current knowledge of the pathology of the syndrome at molecular level, has allowed the investigation of multiple possible treatments, with therapeutic target in these alterations; without having conclusive results yet, the current treatment is limited to being symptomatic and of medical comorbidities. As a hereditary disease, it is important to highlight the importance of a family genetic counseling, informing the family of the possibility of having more affected offspring and how to avoid it if desired.

PURPOSE

The purpose of this work is to review the síndrome, including aspects related to the pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment, besides reflecting the current genetic counseling; and to describe a clinical case of an 8-year-old patient, in which to evaluate his evolution and clinical expression and the clinical expression of his possible affected relatives.

MATERIAL AND METHODS

Bibliographic review of different articles and reviews published in the last 5 years, on platforms PubMed, Cochrane, UpToDate or Academic Google. Along with information obtained from official pages of Fragile X Syndrome.

KEYWORDS

Fragile X syndrome. *FMR1*. Phenotype. Intellectual disability. Pharmacotherapy.

ABREVIATURAS:

SXF: Síndrome X Frágil

FMRP: Fragile X Mental Retardation Protein. Proteína del SXF

FMR1: Fragile X Mental Retardation 1. Gen del SXF.

CGG: Citosina-Guanina-Guanina.

AGG: AdenIna-Guanina-Guanina.

FXTAS: Fragile X Tremor Ataxia Syndrome. Síndrome de temblor-ataxia asociado a XF.

FXPOI: Fragile X Premature Ovarian Insufficiency. Insuficiencia ovárica precoz asociada a XF.

APP: Proteína precursora amiloide.

STEP: Striatum Tyrosine Phosphatase Protein. Proteína tirosin fosfatasa del estriado.

MMP-9: Metaboloproteinasa 9.

EEII: Extremidades inferiores.

TEA: Trastornos del espectro autista.

TDAH: Trastorno de déficit de atención e hiperactividad.

PCR: Polimerase Chain Reaction. Reacción en cadena de la polimerasa.

SPW: Síndrome Prader-Willi.

GABA: Ácido gamma aminobutírico.

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

LAC: L-Acetilcarnitina.

ANA: Anticuerpos antinucleares.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome X Frágil (SXF) es la causa hereditaria de discapacidad intelectual más frecuente y conocida, y la principal enfermedad monogénica asociada a autismo.⁽¹⁾⁽²⁾

Aunque ambos性es pueden estar afectados, la prevalencia en el género masculino es mucho mayor que en el femenino. Siendo en mujeres.⁽³⁾ Por el contrario, la prevalencia de portadoras en la población está alrededor de 1:250 mujeres, con una relación respecto a los varones portadores de 3:1⁽⁴⁾

Esta enfermedad se extiende alrededor de todo el mundo, pero la frecuencia de afectación varía según la población estudiada. Viendo una menor incidencia en la raza africana, con respecto a la europea y americana.⁽¹⁾

Este síndrome, anteriormente fue conocido como Síndrome de Martin-Bell. La razón de ello fue el descubrimiento en 1949, por parte de este autor, de la relación entre la fragilidad del cromosoma X y la aparición de discapacidad intelectual en hombres.⁽⁵⁾ No fue hasta el 1991, cuando se descubriría donde se localiza el gen afectado, “la región frágil”, del cromosoma X relacionada con el SXF.⁽¹⁾⁽⁵⁾

Éste forma parte de un grupo de enfermedades asociadas a mutaciones del gen 1 del retardo mental X frágil (*FMR1*), denominadas trastornos asociados al X frágil (TAXF), entre los cuales se encuentran el síndrome de temblor/ataxia asociado al X frágil (FXTAS) y el síndrome de insuficiencia ovárica primaria asociada al X frágil (FXPOI).⁽²⁾

PATOGENIA

Este cuadro es causado por niveles disminuidos o ausentes de la proteína del retardo mental de X frágil (*FMRP*), debido a una mutación completa (> 200 repeticiones CGG) con pérdida de función del gen 1 del retardo mental del X Frágil (*FMR1*), ubicado en Xq27.3⁽¹⁾.

Con menor frecuencia (1%), puede ocurrir por una mutación puntual o por una delección del gen *FMR1* o de su promotor.

INESTABILIDAD GEN *FMR1*:

Lo primero que tenemos que conocer de esta enfermedad es que la clínica no aparece por una alteración en la transcripción genética (expresión genética) del *FMR1*, sino que se trata de un problema de inestabilidad a la hora de la replicación del ADN.

Esto se debe a que la repetición patológica de la serie de trinucleótidos citosina-guanina-guanina (CGG), aparece en la zona 5' no codificante del gen *FMR1* (de 38-kb), locus FRA-XA. Normalmente entre estas series hay de 1 a 3 series de trinucleótidos adenina-guanina-guanina (AGG) que dan estabilidad replicativa al gen; el número y posición de estas AGG, también se han visto relacionadas con la aparición del síndrome.⁽⁵⁾⁽⁶⁾

La distribución en diferentes categorías, según el número de series CGG, no es absoluta. Es importante tener en cuenta la historia familiar y los rasgos físicos acompañantes de los pacientes. En términos generales se dividen en:⁽⁶⁾

- INDIVIDUOS NORMALES: 5-44 repeticiones.
- ZONA GRIS O INTERMEDIA: 45-54 repeticiones.
- PREMUTACIÓN: 55-200 repeticiones.
- MUTACIÓN COMPLETA: > 200 repeticiones.

Como ya hemos comentado, el Síndrome de X Frágil, no es la única patología que se relaciona con este gen. Cuando este se desestabiliza, podemos ver diferentes patologías relacionadas con la disfunción del Sistema Nervioso Central y problemas reproductivos.

En la zona gris o intermedia, aunque con gran discrepancia entre diferentes estudios realizados, en el último de ellos publicado en 2017, se observa una mayor prevalencia de fenotipo parkinsoniano, incluso en algún caso llegando a imitar la enfermedad típica de Parkinson.⁽⁵⁾

La mutación completa produce el pertinente SXF; y en el caso de una premutación, aparece aumentado el riesgo de:

- **Frágil X asociado a síndrome de temblor-ataxia (FXTAS):** ataxia cerebelosa progresiva de inicio tardío con temblor intencional. Aparece tanto en mujeres (8-16,5%) como en hombres (40-45%), mayores de 55 años. También se asocian otras alteraciones neurológicas como: pérdida de memoria a corto plazo, déficit de funciones motoras, deterioro cognitivo, demencia, parkinsonismo, neuropatía periférica, disfunciones autonómicas y debilidad muscular proximal en EEII.⁽⁷⁾
- **Insuficiencia ovárica primaria relacionada con FMRA1 (FXPOI):** cese de menstruaciones antes de los 40 años. Su prevalencia es del 21% en mujeres, teniendo mayor riesgo aquellas mujeres con repetición de CGG entre 80-100. El diagnóstico de esta enfermedad no elimina las posibilidades de quedarse embarazada. Está estimado que un 5-10% de mujeres han tenido hijos después del diagnóstico de POI.⁽⁷⁾

AUSENCIA DE LA PROTEINA FMRP

La mutación completa produce una hipermetilación de la series CGG, lo que provoca un cambio conformacional de la cromatina, volviéndose más condensada. Dicha condensación produce la inhibición completa o casi total de la transcripción del gen, niveles escasos o nulos de su ácido ribonucleico mensajero (mRNA) y una reducción significativa o total de los niveles de la proteína del retardo mental X frágil (FMRP).⁽²⁾

La reducción o ausencia de la FMRP es la causante de las diversas alteraciones conductuales, electrofisiológicas y moleculares observadas en un paciente con Síndrome de X Frágil.⁽⁵⁾

Este descubrimiento fue posible gracias al estudio Fmr1 knockout realizado en ratones. En este, se conoció el importante rol de la proteína en las neuronas del SNC. FMRP es una proteína involucrada en el transporte, localización y regulación traslocacional de un subconjunto de ARNs mensajero en las dendritas. En definitiva, se encarga de regular la maduración de las sinapsis cerebrales.⁽⁵⁾

El complejo de proteínas ribosómicas reguladas por la FMRP: proteína precursora amiloide (APP), proteína tirosin fosfatasa enriquecida en el estriado (STEP), la proteína Arc y la metaloproteinasa 9 (MMP-9)⁽²⁾; tienen una activación sináptica por receptores metabotrópicos de glutamato del grupo 1 (mGluR1; mGluR5), receptores muscarínicos de acetilcolina (M1), y múltiples receptores G, entre los que se encuentra el receptor dopaminérgico D1. (*Esquema 1*)

La función excesiva de estos receptores produce la activación de la vía de señalización dependiente de ERK y Mtor, la cual a su vez, está alterada por esa falta de FMRP que en condiciones normales la deprime.

En concreto, la hiperexcitación del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR), junto con la ausencia de contrarregulación de GABA, se considera uno de los mecanismos fisiopatológicos más importantes involucrado en SXF.⁽⁵⁾

Estas proteínas reguladas por FMRP1 están involucradas tanto en la sinapsis, como en los canales iónicos pre y postsinápticos. Por ello su desregulación va implicar la aparición de múltiples problemas sinápticos, representados clínicamente con la discapacidad intelectual definitoria del SXF y una mayor susceptibilidad a las convulsiones.⁽²⁾⁽⁵⁾

CLÍNICA

La principal manifestación de estos pacientes va ser la discapacidad intelectual, siendo más acusada en género masculino. El promedio del cociente intelectual de un adulto varón se encuentra entre 40-50, con una edad mental de 5-6 años. Por el contrario el promedio en mujeres es de 80.⁽⁵⁾

En general, estos pacientes con fenotipo característico, van a presentar retraso en el desarrollo tanto motor como lingüístico, problemas sensitivos, de comportamiento y adaptación social; acompañados de diferentes problemas médicos.

FENOTIPO ⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁷⁾

- Circunferencia occipitofrontal con percentil >50
- Cara alargada con frente prominente
- Orejas grandes y despegadas
- Hipoplasia facial con ojos hundidos
- Mandíbula prominente
- Paladar alto arqueado y dientes apiñados en maxilares
- Hiperlaxitud articular

- Piel excesivamente suave y delicada
- Macroorquidismo en púberes y adultos



En términos generales los rasgos se van a acentuar más a mayor edad del paciente. En concreto el macroorquidismo no aparecerá hasta la pubertad; y en caso contrario, la hiperlaxitud articular tiende a mejorar con la edad.

La cantidad de FMRP expresada en linfocitos de sangre periférica o en cabellos, se ha relacionado con la severidad de la clínica, siendo mayor cuanta menor cantidad de proteína haya.

DESARROLLO⁽⁷⁾

- Retraso en la aparición de los hitos del desarrollo:
 - Sentarse solo a los 10 meses.
 - Comienza a andar a los 20,6 meses.
 - Primeras palabras claras a los 20 meses
- Problemas con el lenguaje:
 - Retraso en la aparición: suelen llegar a hablar
 - Ecolalia
 - Uso inadecuado
 - Mala expresión de pensamientos. Las habilidades del lenguaje expresivo tardan más en desarrollarse que las del lenguaje perceptivo
- Problemas motores:
 - Hipotonía infantil.
 - Problemas de coordinación y habilidad manual.

Aunque las fortalezas y debilidades de estos pacientes varían entre ellos, podemos hablar de ciertos aspectos generales encontrados:⁽⁴⁾⁽⁵⁾

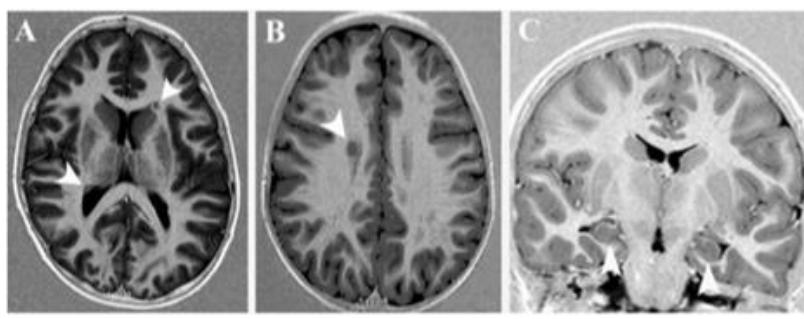
- **FORTALEZAS:** razonamiento y compresión verbal, vocabulario y sintaxis simple y memoria visual.
- **DEBILIDADES:** habilidades matemáticas, atención, capacidad de organizar la información, planificar con anticipación, resolver problemas y coordinación visual-motora.

PROBLEMAS MÉDICOS⁽⁷⁾

Aparecen con mayor prevalencia, que en la población general, comorbilidades como:

- Convulsiones
- Estrabismo
- Otitis media de repetición (la más frecuente)
- Prolapso válvula mitral
- Dilatación de la raíz aórtica
- Reflujo gastroesofágico
- Pies planos
- Escoliosis
- Problemas para dormir

Al realizar una resonancia magnética en estos pacientes, vemos una disminución del tamaño del vermis cerebeloso y del giro temporal superior, y un aumento del volumen del hipocampo, amígdala, núcleo caudado y tálamo. Aunque poco usada actualmente, puede ser un apoyo diagnóstico en casos no resueltos.⁽⁸⁾



Cortes axiales de RM cerebral: (A) dos nódulos heterogéneos (señalados con puntas de flecha); uno bajo el cuerno frontal izquierdo y otro en brazo posterior derecho. (B) Nódulo simple en ventrículo lateral derecho. Corte coronal de RM cerebral: (C) Hipocampo hipoplásico.

COMPORTAMIENTO⁽⁵⁾⁽⁷⁾

- Hiperactividad
- Impulsividad
- Problemas de atención
- Ansiedad
- Labilidad
- Agresividad
- Actividades auto lesivas
- Timidez con evitación de la mirada (características autistas)
- Hipersensibilidad sensorial
- Movimientos estereotipados de manos (mordiendo y batiendolas)

Los pacientes con SXF se asocian, hasta en un 20% en mujeres y un 50-70% en hombres, con trastornos del espectro autista (TEA); y en un 55-70% de los casos con un trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

Se ha observado que aquellos pacientes en los que hay asociado un TEA el compromiso cognitivo, el retraso del lenguaje y los trastornos adaptativos son más severos. De igual forma que la epilepsia es 3 veces más frecuente en pacientes con SXF que presentan rasgos autistas.⁽²⁾

MUJERES

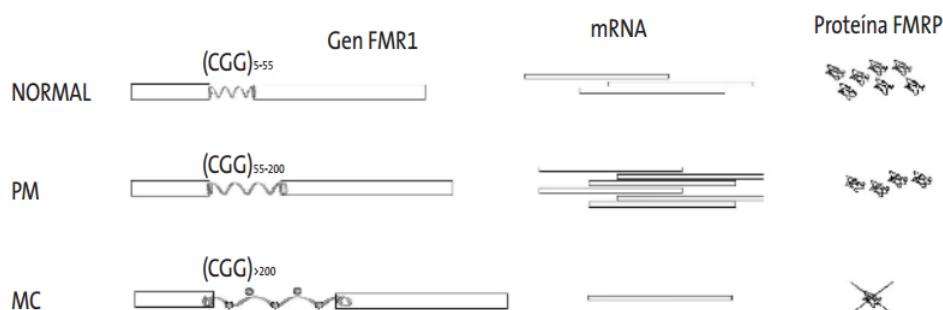
Las mujeres al ser heterocigóticas para la mutación, pueden presentar las mismas características físicas, de conducta y problemas médicos que los pacientes masculinos, pero estas suelen aparecer con menor frecuencia y en grados de severidad menores. Siendo lo más frecuente los problemas emocionales (depresión, ansiedad y retraimiento).

Por tanto, su mayor o menor afectación clínica va a depender de la cantidad de proteína (FMRP) producida por el alelo normal de *FMR1* del cromosoma X no afectado.⁽⁵⁾⁽⁷⁾

CORRELACION GENOTIPO FENOTIPO

Los diferentes trastornos y fenotipos asociados a *FMR1*, aparecen en relación con el número de repeticiones de la serie CGG y la hipermetilación de esta región.

La ausencia total de la proteína aparece solo con mutaciones completas (MC). En casos de premutación (PM), la proteína aunque disminuida está presente, siendo el mRNA el que se encuentra desestructurado. Estas circunstancias explican la aparición fenotípica tan variable en la alteración de este gen.⁽⁴⁾



En la explicación de la ([tabla 1](#)), podemos ver la relación entre estas alteraciones genéticas y su expresión clínica en el paciente:⁽⁷⁾

- **PREMUTACIÓN:** paciente con repeticiones de CGG entre 55-200 y ausencia de metilación. Clínicamente puede aparecer FXTAS en hombres o mujeres y FXPOI en mujeres. Estos pacientes suelen tener un intelecto normal o disminución leve, ansiedad social o dificultades en el aprendizaje (casi nunca limitantes).
- **MUTACIÓN COMPLETA:** pacientes con repeticiones CGG >200 y una metilación completa. En este caso el sexo del paciente tendrá relevancia, ya que el 100% de los hombres presentara una discapacidad intelectual moderada o severa; y en el caso de las mujeres, tan solo el 50% presentaran discapacidad intelectual, siendo normalmente más leve, y el otro 50% tendrán un intelecto normal.
- **MOSAICOS:** aparece en el 15-20% de los casos. Aunque no suelen tener un cociente intelectual tan bajo como en el caso de los pacientes con mutación completa, sí que se suele observar cierto grado de déficit.

- **MOSAICO DE NÚMERO DE REPETICIONES:** presencia combinada de zonas con series de premutación no metiladas y de zonas con mutación completa metiladas.
- **MOSAICO DE METILACIÓN:** mutación completa pero con diferentes grados de metilación.
- **MUTACIÓN COMPLETA NO METILADA:** pacientes con >200 series de CGG pero que no presentan metilación. En estos casos como en los anteriores, aunque suele ser frecuente la afectación del intelecto, suele ser más leve.

La presencia de mutaciones en mosaico y la heterogeneidad somática, se deben a que la expansión de las repeticiones CGG es mitóticamente inestable.⁽²⁾

Es importante remarcar, que una vez clasificado a un paciente con mutación completa (>200 CGG), no existe una correlación entre la longitud de la expansión del triplete CGG y el grado de retraso mental.⁽⁴⁾

DIAGNÓSTICO

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS⁽⁷⁾

El “gold standar” para el diagnóstico de esta enfermedad es el diagnóstico molecular con la combinación del análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el Southern Blot. Con ellos se diagnostica el 99% de los casos.

Además de estas, existen otras posibles pruebas, de diagnóstico molecular, para aquellos casos que por razones diversas no se llega al diagnóstico con las pruebas de referencia (1%). ([Tabla 2](#))

La realización de un cariotipo a estos pacientes ha dejado de ser de gran utilidad, al ser menos sensible y más costoso que el diagnóstico genético molecular. En él observamos las zonas frágiles del cromosoma X.

Otra prueba que tampoco se realiza de forma rutinaria es el estudio de la proteína FMRP. Hay casos, varones con discapacidad intelectual y fenotipo sospechoso, en las que si se considera de utilidad la cuantificación de FMRP. Ya que la concentración de esta proteína es un potencial indicador patogénico de severidad. La forma de realizarlo es analizando su expresión en los linfocitos de sangre periférica o en la raíz de cabellos.⁽⁴⁾

1. REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR):

PCR específico para los trinucleótidos CGG de la región de *FMR1* con gran sensibilidad para las repeticiones en rango normal o bajo de premutación (≤ 100). Sin embargo tiene poca sensibilidad para premutaciones de rango alto y mutaciones completas.

Es una técnica barata y rápida con la que se puede realizar un cribado de los individuos con retraso mental para descartar el SXF (<200 CGG).⁽⁴⁾

2. ANÁLISIS SOUTHERN BLOT (hibridación ADN)

Con esta prueba complementamos la anterior, ya que tiene gran sensibilidad para la detección de repeticiones en rango normal, rango alto de premutaciones y mutaciones completas. Además, también nos permite conocer el grado de metilación del gen.

Su uso actualmente está disminuyendo por la aparición de nuevas técnicas PCR más avanzadas.

3. REPETICIÓN DE TRINUCLEÓTIDO AGG

El objetivo es contar y localizar las series AGG que aparecen interrumpiendo el trazo de repetición de CGG en el *FMR1*. La importancia de conocer esta información, se debe a su efecto estabilizador.

Actualmente, se está estudiando con más detalle su efecto en el gen, e intentando conocer cuál sería el umbral mínimo de series interrumpidas de CGG, para tener riesgo de expansión. La confirmación de la utilidad clínica de tales pruebas espera la publicación del estudio completo.⁽⁹⁾

Esta prueba suele reservarse para mujeres portadoras con rango intermedio y bajo de premutación, con el objetivo de intentar conocer su riesgo de transmitir una mutación completa a su descendencia.

4. GRADO DE METILACIÓN

Para conocer el grado de metilación podemos utilizar tanto el análisis de Shouther blot, como PCR específica de metilación. Esta última suele ofrecer unos resultados más rápidos.

Se detectaran el 100% de los casos que presenten dicha alteración en sus alelos.

5. ANÁLISIS DE SECUENCIA

Su utilidad es muy limitada, ya que se emplea para diagnosticar aquellas variantes patógenas donde el problema está fuera de las repeticiones de CGG. Estas aparecen en <1% de los casos.

Con el análisis de secuencia podemos detectar variantes que son benignas, probablemente benignas, de importancia incierta, probablemente patógenas o patógenas.

Las variantes patógenas diagnosticadas con esta prueba incluyen: pequeñas delecciones/inserciones intragénicas, variantes de sentido erróneo, sin sentido o de empalme; sin embargo, no se detectan las eliminaciones/duplicaciones de gen completo o exón.

6. ANÁLISIS DE DELECCIONES Y DUPLICACIONES

Estas pruebas se utilizan para detectar aquellos casos en los que el SXF aparece por una eliminación parcial o total del *FMR1*. Alteración que aparece en <1%.

Las utilizaremos en aquellos casos de alta sospecha diagnóstica con PCR normal. Ya que sospecharemos que las delecciones no se encuentran en la región repetida del gen.

Las pruebas que pueden detectar dichas alteraciones son: PCR cuantitativo, PCR de largo plazo, amplificación de sonda dependiente de la ligadura múltiple (MLPA), microarray cromosómico (CMA) y FISH.

A QUIÉN HACEMOS TEST GENÉTICO MOLECULAR (10)

1. Individuos de cualquier sexo con discapacidad intelectual, retraso del desarrollo o autismo. Especialmente si se acompaña de alguna de las siguientes situaciones:

- Alguna característica fenotípica o de comportamiento típica de X Frágil.
- Familiares con Síndrome de X Frágil.
- Discapacidad intelectual no diagnosticada.

2. Individuos con test citogenético discordante con su fenotipo:

- Clínica muy característica con test normal o ambiguo.
- Test positivo con fenotipo atípico.

3. Individuos mayores de 50 años que tienen ataxia cerebelosa progresiva y temblor intencional. Sobre todo en aquellos casos que:

- Tienen historia familiar con alteraciones del gen *FMR1*.
- Han sido estudiadas y excluidas otras posibles etiologías del cuadro de ataxia.

4. Mujeres con problemas reproductivos o de fertilidad con una FSH alta. Sobre todo en aquellos casos que:

- Historia familiar de POI.
- Historia familiar de SXF.
- Discapacidad intelectual no diagnosticada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

❖ Otras posibles causas de discapacidad intelectual y retraso del desarrollo son:

SÍNDROME SOTOS (7)

También conocido como gigantismo cerebral. Se caracteriza por la apariencia facial típica (macrocefalia, protuberancia frontal, mentón prominente y puntiagudo, fisuras

palpebrales descendentes), el crecimiento excesivo, problemas de conducta y problemas en el aprendizaje.

La discapacidad varía de leve a severa y se asocia con anomalías cardíacas congénitas, ictericia neonatal, anomalías renales, escoliosis, convulsiones y un riesgo ligeramente mayor de teratoma sacrococcígeo y neuroblastoma.

Aproximadamente el 80%-90% de las personas con síndrome de Sotos tienen una variante patogénica demostrable o supresión de NSD1.

SÍNDROME DE PRADER WILLI (SPW):

Un pequeño subconjunto de personas con síndrome de X frágil tiene hiperfagia y obesidad, signos característicos de SPW.

Esta patología se caracteriza por hipotonía infantil severa y dificultades en la alimentación, seguido del inicio, en la primera infancia, de un deseo desmesurado por la comida con gran riesgo de desarrollar obesidad mórbida infantil.⁽⁷⁾

Todos estos individuos tienen retraso en el desarrollo y deterioro cognitivo, alteraciones del comportamiento (gran frecuencia de características obsesivas-compulsivas), hipogonadismo (hipoplasia genital, pubertad incompleta y, en la mayoría, infertilidad), baja estatura y apariencia facial característica (ojos almendrados, boca pequeña con labio superior delgado, comisuras bucales hacia abajo, dolicocefalia y diámetro bilateral estrecho).⁽¹¹⁾

Su diagnóstico se basa en pruebas de metilación de ADN para demostrar la pérdida o inactivación de genes paternos en la región 15q11-q13 del cromosoma 15.⁽¹¹⁾

SÍNDROME DE KLINEFELTER:

Pacientes con discapacidad intelectual en un 20% de los casos, acompañados de talla alta e hipogenitalismo.⁽⁴⁾

SÍNDROME XE FRÁGIL (FRAXE) ⁽⁷⁾

Proceso muy poco frecuente, que cursa con discapacidad intelectual leve (no tan severa como la de SXF), pero sin características físicas consistentes.

Se ha descrito en niños con repeticiones de citosina-citosina-guanina (CCG) expandidas en el gen del retraso mental X frágil 2 (FMR2), cerca del gen del retraso mental 1 (FMR1) frágil.

El nombre proviene del lugar frágil del cromosoma X (FRAXE), donde se localiza el gen afectado (FMR2).

Aunque su localización es muy próxima, los genes no tienen ninguna similitud detectable a nivel del ADN y las entidades clínicas asociadas son discretas.

- ❖ Gran asociación con alteraciones del comportamiento como:

AUTISMO⁽⁷⁾

Aunque los niños con FXS a menudo tienen conductas autistas y pueden tener autismo comórbido, la ausencia de otras características clínicas de FXS sugiere el diagnóstico aislado de autismo.

TRASTORNOS DE DEFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD⁽⁷⁾

Aunque la hiperactividad e inatención se ve con frecuencia en individuos con SXF, es poco probable que niños con TDAH e inteligencia normal presenten un Síndrome de X Frágil.

TRATAMIENTO

Actualmente los objetivos terapéuticos, mayoritariamente, van dirigidos a controlar aquellos síntomas relacionados con las comorbilidades psiquiátricas y de comportamiento; pero sin mejorar el perfil cognitivo de los pacientes. Estos tratamientos han sido demostrados ser eficientes en estudios retrospectivos y encuestas a la población.⁽¹²⁾

Por el contrario, a día de hoy, siguen estando en vía de desarrollo y con pocas pruebas clínicas concluyentes en humanos, la prescripción de medicina psicotrópica, y de las nuevas opciones terapéuticas dirigidas específicamente contra la alteración neurológica fisiopatológica subyacente a nivel molecular.⁽¹²⁾

En general, son los tratamientos combinados, farmacológicos y no farmacológicos los que han reportado mayores beneficios.⁽²⁾

EVALUAR EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD

Como ya hemos visto, hay gran variedad de fenotipos posibles en los pacientes con SXF. Por ello es muy importante hacer una valoración inicial de aquellas necesidades individuales, y así, poder orientar mejor el tratamiento. Esta evaluación cuenta con:⁽¹²⁾

- Un análisis psicoeducacional: apreciando las habilidades individuales para procesar la información y por tanto conocer el rendimiento escolar del niño o adolescente. Debería ser evaluada y actualizada por lo menos cada 3 años.
- Una valoración conductual: llevada a cabo por los profesores del colegio, un terapeuta o un psicólogo, para conocer los cambios de humor experimentados por los pacientes y qué los desencadena.
- Una valoración médica: para diagnóstico y control aquellas asociaciones patológicas que pueda tener cada paciente.

TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO Y CLÍNICO

Gracias a esa evaluación es posible crear un programa educativo individualizado, que asegure una adecuada y temprana intervención en aquellos aspectos más débiles en el desarrollo psicomotor y del lenguaje, comportamiento, y socialización que presente cada niño o adolescente.

El equipo multidisciplinar que debe atender a todos estos pacientes abarca a especialistas de pediatría, terapia ocupacional, asistencia médica especializada, psicólogos, fisioterapéuticos, pedagogos, foniatrias y cuidadores.⁽¹²⁾

CONTROL DE LOS PROBLEMAS MÉDICOS ASOCIADOS

Es conocido que en estos pacientes hay un riesgo más elevado de desarrollar un gran número de patologías. Por ello es importante llevar a cabo una revisión más estrecha, para evitar la aparición de nuevas comorbilidades que empeoren la situación clínica del paciente.

Las recomendaciones clínicas indican un control del estrabismo por el oftalmólogo; registro por el cardiólogo de la tensión arterial, frecuencia cardiaca y aparición de soplos; del otorrinolaringólogo por la aparición recurrente de otitis media; del traumatólogo valorando la hiperlaxitud, los pies planos y las alteraciones en el eje axial; manejo de los cuadros convulsivos y de la hipotonía por el neurólogo; y consejos nutricionales y control por parte de digestivo del reflujo gastroesofágico.⁽⁷⁾

FARMACOTERAPIA

Actualmente se trata de uno de los principales focos de investigación en la enfermedad de SXF.

Tras conocer la década pasada los cambios producidos en la FMRP y sus consecuencias, se están desarrollando diferentes vías de tratamiento dirigidas contra esas anormalidades encontradas por la ausencia de la proteína. Las dianas terapéuticas son:⁽⁵⁾

- Reducir la actividad de las proteínas fisiológicamente reguladas por FMRP.
- Reducir el exceso de actividad de las vías de transducción de las señales provenientes de receptores glutamato metabótico (mGluR).
- Aumentar la expresión y actividad de los receptores superficiales AMPA.
- Modificar la actividad del ácido gamma aminobutírico (GABA), y de otras proteína-receptor reguladoras de glutamato.
- Bloquear la traducción excesiva de mRNAs normalmente regulada por FMRP usando RNA mitocondrial.
- Bloqueando la actividad excesiva de canales de BK.

Los beneficios de estas nuevas terapias, encontrados en el proyecto Fmr1 knockout mouse, han sido mayores en aquellos casos en los que la edad de comienzo del tratamiento

era menor. Por lo que sugiere que estos tratamientos serán de mayor utilidad en la población de SXF más joven.^{(5) (12)}

Actualmente, se están llevando a cabo diferentes ensayos clínicos de estos nuevos fármacos, para poder concluir los beneficios encontrados en estudios preclínicos. Es una tarea difícil debido al bajo número de pacientes, a la corta duración de tratamiento y la dificultad de sistematizar las escalas de evaluación.⁽²⁾

FÁRMACOS⁽¹²⁾

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS): FLUOXETINA

Y SERTRALINA: Son de gran utilidad en aquellos casos que el SXF se asocie a un TEA. Se ha observado, en estudios anteriores, una mejora en aquellos pacientes que presentan cambios de comportamiento y síntomas severos de ansiedad; además, en estudios retrospectivos, también se objetivó un beneficio en el desarrollo del lenguaje tanto expresivo como receptivo en niños de 12-50 meses. Bien es cierto, que estos beneficios, quedan limitados tras un estudio doble ciego controlado y aleatorizado.

TRICICLICOS, BUPROPION, TRAZADONA: son otros tipos de antidepresivos que estarán indicados en aquellos casos que aparezcan efectos secundarios a los ISRS (insomnio, hiperactividad). En el caso del bupropion estará contraindicado en aquellos pacientes que tengan cuadros convulsivos, ya que este fármaco disminuye el umbral de actividad convulsiva.

ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN: se utilizan para aquellos pacientes que sufren de irritabilidad, comportamiento agresivo y riesgo de autolesión. La *risperidona* ha demostrado una mejora de los síntomas mencionados en pacientes masculinos. Otro fármaco utilizado es el *ariprazol* (dosis de 2,5-5mg en adolescentes y hasta 1mg en niños), el cual ha tenido tasas de respuesta positiva por encima del 70% en pacientes con irritabilidad y comportamiento agresivo. En estos fármacos es especialmente importante la monitorización y diagnóstico precoz de sus efectos secundarios: alteración extrapiramidal, alteración metabólica y letargia.

ANTIEPILEPTICOS: ÁCIDO VALPROICO, LAMOTRIGINA, CARBAMAZEPINA: también son fármacos que han mostrado cierta eficacia en el control del comportamiento agresivo y auto lesivo de los pacientes con SXF; además de su tratamiento sintomático anticonvulsivo.

CARBONATO DE LITIO: en dosis que alcancen niveles en sangre entre 0,7-1,2, se ha objetivado y medido con múltiples escalas, la mejora del comportamiento, la adaptación social y de la memoria verbal de estos pacientes. Su acción se debe a la regulación inhibitoria de la vía hiperexcitada del glutamato. Tan solo hay un pequeño estudio de 15 niños, entre 6-23 años, donde se haya podido evidenciar dicho beneficio en humanos (a parte del modelo en ratones de Fmr1). Estando a la espera de poder confirmar con un estudio más amplio y aleatorizado.

PSICOESTIMULANTES: METILFENIDATO Y DESTROAMFETAMINA: estos fármacos son especialmente útiles en aquellos pacientes de SXF que se asocien con un TDAH. Ya que estos fármacos han demostrado, en estudios retrospectivos, una mejora de la hiperactividad, la

atención y socialización en un 70% de los pacientes masculinos. En la parte restante no se observaban cambios o aparecían efectos secundarios como irritabilidad o hiperactividad.

L-ACETILCARNITINA (LAC): fármaco también empleado para el control de los síntomas de hiperactividad y comportamiento social en los pacientes con SXF. Tras un estudio aleatorizado, con control placebo, paralelo y multicéntrico en 51 pacientes masculinos se observó su beneficio en el manejo de dichos síntomas.

ALFA-2-AGONISTAS ADRENÉRGICOS: CLONIDINA Y GUANFACINA: han demostrado su eficacia en el control de la hiperactividad, la impulsividad, la hipersensibilidad, y los comportamientos agresivos, además de un alivio de los síntomas por falta de sueño y ansiedad. En el caso de la clonidina hay que tener un gran control por la aparición de sedación como efecto colateral.

MELATONINA: fármaco útil para mejorar la clínica del sueño. Aumenta la duración del sueño y disminuye la latencia de conciliación.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 5 METABOTRÓPICO DE GLUTAMATO (mGluR5):

- **FENOBAM:** antipsicótico cerebral que regula negativamente los mGluR5 mejorando la hiperactividad, ansiedad y rendimiento de los pacientes. A día de hoy no se han podido hacer estudios a largo plazo debido a la aparición de efectos secundarios en el Sistema Nervioso Central en aquellos pacientes que tomaron dosis elevadas del fármaco.
- **MAVOGLURANT (AFQ056):** antagonista no competitivo del mGluR5. Actualmente ninguno de los estudios aleatorizados y controlados realizados ha podido certificar el beneficio de la toma de este fármaco para mejorar la sintomatología del SXF.
- **BASIGLURANT (RO4917523):** modulador negativo alostérico de mGluR5. Este tratamiento tampoco ha podido ser demostrado como beneficioso en ningún estudio aleatorizado y controlado.

MODULADORES GABA:

- **Ganaxolona:** se trata de un modulador alostérico sintético del esteroide alopregnanolona y positivo en el receptor GABA-A. En el estudio con ratones se observó su beneficio en la mejoría de la clínica de ansiedad, hiperactividad y excitabilidad neuronal. Por el contrario, en los estudios aleatorizados y controlados actuales (*última fecha 2017*), no se ha podido concluir que produzcan un beneficio clínico en los pacientes (los pacientes con mayor tendencia a la mejoría que se observaron fueron aquellos que tenían un cociente intelectual muy bajo junto a clínica de ansiedad).
- **ARBACLOFEN:** agonista del receptor GABA-B, reduce la liberación de glutamato presináptico. Al igual que en el caso anterior los beneficios observados en el estudio con ratones (reducción de la hiperexcitabilidad que contribuye a reducir la

susceptibilidad a presentar convulsiones, y mejora de las alteraciones neuronales), no pudieron ser corroborados posteriormente en estudios aleatorizados y controlados (*última fecha 2017*). El único beneficio observado, en grupos de niños con dosis altas del fármaco, se ponen en duda por la posible existencia de conflicto de intereses.

- **ACAMPROSATO:** una sal de calcio de N-acetilhomotaurinato, agonista GABA con actividad en ambos receptores (A; B). En el estudio preclínico con ratones se observó una mejora de la hiperactividad, de la ansiedad y una mejora a nivel molecular y electrofisiológico. Posteriormente en estudios con pacientes, se han objetivado con diversas escalas, una relación clara de “muchísima mejoría” en la valoración clínica general del 75% de los pacientes, y una mejoría en su adaptación y comportamiento. Además, fue seguro para todos los pacientes y se descubrió su utilidad para estabilizar la proteína precursora amiloide (sAPP) y alfa Sapp, las cuales se encuentran elevadas en pacientes con algún desorden del espectro autista. Los autores los proponen como posibles biomarcadores de respuesta al tratamiento en futuras investigaciones. Actualmente se está realizando un estudio doble ciego del medicamento, que aún está a la espera de resultados.

MINOCICLINA: inhibe la actividad de las metaloproteinasa 9 (MMP-9). Ha mostrado un beneficio clínico generalizado. Es bien tolerada por los pacientes, pero en ocasiones se relaciona con la seroconversión positiva de anticuerpos antinucleares (ANA).

MEMANTINA: antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). No hay suficiente evidencia en el beneficio de su uso.

LOVASTATINA: regula la actividad de regulador ERK. Se ha observado una mejoría en el comportamiento, la adaptación y en la valoración clínica general de los pacientes.

Debemos tener en cuenta, que estos pacientes tienen una mayor susceptibilidad a desarrollar efectos secundarios. Por todo ello, una vez más la importancia de individualizar el tratamiento según la clínica, y en este caso la necesidad de una monitorización estrecha, comenzando con dosis mínimas y subiendo lentamente la cantidad de fármaco en casos necesarios.⁽¹²⁾

HERENCIA Y CONSEJO GENÉTICO

Se trata de una enfermedad con herencia dominante ligada al X con penetrancia incompleta.

No hay casos de novo, así que todo paciente con Síndrome de X Frágil tiene una madre portadora obligada.⁽⁵⁾⁽⁷⁾

La evaluación del riesgo que tienen los individuos de heredar una mutación o premutación, se estudia con el número de repeticiones de trinucleótidos CGG, con las series estabilizadoras de trinucleótidos AGG y con el sexo del progenitor.⁽⁷⁾

Actualmente se ha estudiado que la expansión de una premutación a una mutación plena, se produce exclusivamente a través de la transmisión vertical de hembras. Aunque la razón todavía no es clara, se sabe que los espermatozoides solo portan alelos de premutación, incluso cuando el varón tiene una mutación completa.⁽¹³⁾

Por el contrario la región de *FMR1* en el ovario es inestable y tiene la capacidad de expandirse y contraerse durante la mitosis y la meiosis. La expansión en el número de repeticiones CGG dentro del gen *FMR1* puede variar de 1 a 100 repeticiones. Si bien se ha documentado alguna contracción de CGG en mujeres, la mayoría de las mujeres con premutación tienen riesgo de expansión a una mutación completa durante la meiosis.⁽⁷⁾⁽¹³⁾

Los alelos de premutación más pequeños conocidos, que han llegado a expandirse a mutación completa han sido de 65-66 repeticiones.⁽⁹⁾

El AGG intercalado en la región variable, actúa como un estabilizador para la región; por lo tanto, una menor cantidad de intercepciones de AGG produce una desestabilización de la región y aumenta la probabilidad de expansión.⁽⁹⁾

De hecho, se ha establecido que el riesgo de expansión a mutación completa en hijos de madres portadoras de una premutación, disminuye en un 60% si la madre presenta 2 interrupciones AGG dentro de una repetición total de entre 70-80 tripletes CGG, en comparación con aquellas madres que no tienen ninguna interrupción dentro del mismo rango. Pero como se ha comentado anteriormente en el trabajo la utilidad clínica está a la espera del estudio completo.⁽²⁾

RIESGO DE FAMILIARES

El primer diagnóstico dentro de una familia suele ser la aparición de un SXF en un niño. En el posterior estudio del árbol genealógico familiar, podremos encontrar aquellos parientes que tienen mayor riesgo de desarrollar algún otro cuadro relacionado (FXTAS; POI) o de transmitir a su descendencia la mutación completa por ser portadores de premutación (55-200 CGG).⁽⁵⁾⁽⁷⁾

Cuando aparece un cuadro de Síndrome de X frágil debemos de pensar en:

- Madre es portadora de una premutación o una mutación que todavía no ha presentado clínica.
- La madre tiene riesgo de desarrollar un POI o una FXTAS.
- Los abuelos maternos del niño puede ser portadores de una premutación y por tanto candidatos a desarrollar FXTAS.

1- DESCENDIENTES DE INDIVIDUOS CON MUTACIÓN⁽⁷⁾

En el caso de un paciente masculino con mutación completa es raro que tenga descendencia debido al cuadro clínico. En caso de ser una mujer la que tenga la mutación completa, la mitad de su descendencia tendrá una herencia de la mutación.

2- DESCENDIENTES DE INDIVIDUOS CON PREMUTACIÓN⁽⁷⁾

En caso de ser el padre el afectado, todas sus hijas y ninguno de sus hijos heredaran la premutación. El incremento de series CGG suele ser pequeño o incluso disminuir cuando la trasmisión es de padre a hija.

Actualmente se acepta decir, que las hijas de estos hombres no tienen riesgo de tener mutaciones completas ni SXF.⁽¹³⁾

En el caso de ser la madre la afectada, la mitad de su descendencia podrá ser anormal (premutación o mutación) en cada uno de sus embarazos. El riesgo de que esta premutación se convierta en mutación completa depende de número de series de CGG de la madre (*tabla 3*) y de las series AGG que interrumpen esa cadena de CGG. De igual manera que es importante conocer si esa mujer tiene historia familiar de X Frágil o no, ya que el riesgo puede variar.⁽⁹⁾

3- DESCENDIENTES DE INDIVIDUOS CON ALELOS INTERMEDIOS⁽⁷⁾

En este caso la descendencia de paciente masculino será de la misma manera que si tuviera una premutación.

En caso de ser afecta la madre hay un 16% de ocasiones en las que la trasmisión produce una muy pequeña variación en la serie CGG, teniendo un riesgo casi inexistente para su descendencia de estar afecta. El riesgo de aumentar las repeticiones es directamente proporcional al número de estas en la madre, siendo 50 el punto de corte. Es entonces cuando hay una gran inestabilidad génica y aparece frecuentemente una premutación en la descendencia.⁽⁹⁾

ASESORAMIENTO GENÉTICO

Es importante conocer lo antes posible la situación genética de una familia, para poder aconsejar a esta y diagnosticar de forma precoz posibles problemas futuros.

Una encuesta reveló que la mitad de las familias habían recibido el diagnóstico definitivo cuando ya estaban embarazadas de su segundo hijo. Esto nos obligó a fomentar y desarrollar técnicas de un diagnóstico precoz.⁽⁷⁾

Actualmente existe la posibilidad de hacer un diagnóstico prenatal en aquellos casos en los que hay un alto riesgo de que el feto porte una mutación completa. Lo realizamos con amniocentesis entre la semana 15-18 de gestación o con una muestra de las vellosidades coriónicas en la semana 10-12.⁽¹⁴⁾

Como ya sabemos el fenotipo de los pacientes va depender de la extensión de CGG y su metilación. Ambas pruebas nos permiten conocer el tamaño de la expansión, pero en el caso de la biopsia de las vellosidades coriónicas no podemos establecer el grado de metilación.

En la mayoría de casos es suficiente con el conocimiento de las repeticiones para poder determinar el genotipo del paciente y realizar una acción terapéutica precoz. En caso

contrario deberemos esperar hasta la semana 15 de embarazo para poder conocer el grado de metilación y completar el diagnóstico.⁽³⁾

Por regla general realizaremos la biopsia coriónica, suplementada con la amniocentesis en casos de duda diagnóstica (la biopsia coriónica no diferencia entre premutación de alto grado y mutación completa), para conocer el grado de metilación y así confirmar diagnóstico; en situaciones de bajo riesgo de heredar una mutación completa (madre con una premutación de bajo rango, padre portador de la mutación o mosaicos), la paciente se puede beneficiar más de la amniocentesis.⁽³⁾

Incluso, en los casos de familias ya conocidas con historia de X Frágil, podemos hacer un estudio preimplantacional a las parejas que quieran tener descendencia. Los avances en el conocimiento de la patología molecular subyacente y la mejora técnica en los test de detención de *FMR1* en células embrionarias, permiten que estos pacientes puedan tener una descendencia sin alteraciones en estos alelos.⁽¹⁵⁾

CASO CLÍNICO

MOTIVO DE CONSULTA:

Niño de 8 años diagnosticado de SXF a los 6 años en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), tras sospecha por retraso psicomotor y discapacidad intelectual. La familia acude a consulta de genética del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCU) a petición propia, para seguimiento de la enfermedad y asesoramiento genético.

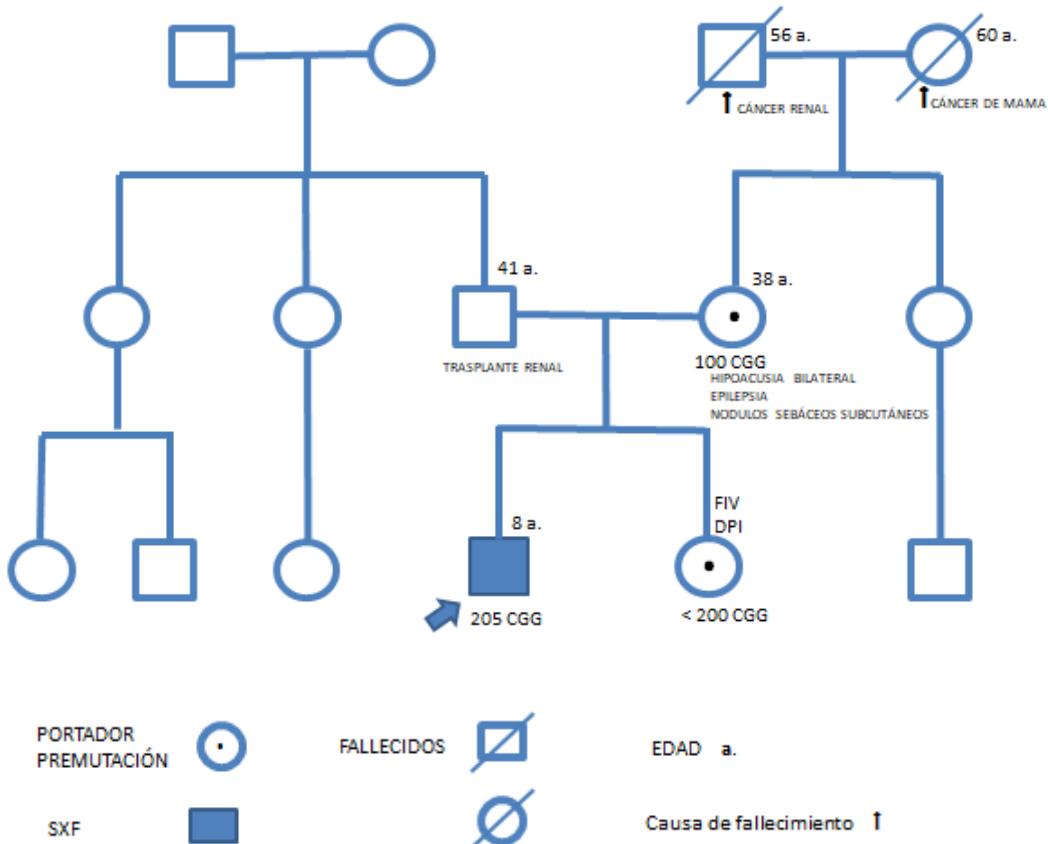
ANTECEDENTES FAMILIARES:

No consanguinidad.

Abuelos maternos ya fallecidos (abuelo por cáncer de riñón -56 años- y abuela por cáncer de mama – 60 años-). Abuelo paterno de 76 años, diagnosticado de cáncer de próstata y abuela paterna de 67 años, diagnosticada de cáncer de mama.

Madre portadora de premutación de SXF con 100 repeticiones CGG; hipoacusia sensorial bilateral, epilepsia que precisa de tratamiento con Keppra y nódulos sebáceos subcutáneos en cuero cabelludo. Padre trasplantado de riñón derecho.

Resto de la familia sana.



ANTECEDENTES PERSONALES:

PERIODO PERINATAL:

Embarazo bien controlado, sin diabetes gestacional ni hipertensión y parto eutóxico. El parto tuvo lugar en la Clínica Quirón de Zaragoza.

Buena adaptación cardiorrespiratoria con Apgar de 9/10.

ANTROPOMETRÍA:

P: 3.660 gr (p81)

L: 51cm (p72)

PC: 34,5 cm (p50)

RECIEN NACIDO – INFANTIL:

Ingreso al mes de vida por convulsión (no febril). Se le da el alta a la semana sin aclarar la etiología. No precisó de tratamiento y no se ha repetido cuadro similar a día de hoy.

Lactancia materna durante 4-6 meses. Posterior introducción progresiva de todos los alimentos sin encontrar ninguna intolerancia.

Calendario vacunal actualizado. Varicela a los 5 años.

ESCOLARIZACIÓN:

- 2º y 3º año en guardería: más retrasado en desarrollo psicomotor comparado con compañeros; poca participación en juegos. Comienzo de atención temprana.
- Comienza colegio con 4 años. La familia solicitó apoyo a la DGA, el cual no les conceden.
- A los 6 años repite 3º de infantil en colegio San Juan Bonet donde si recibió apoyo de logopedas y rehabilitación, tras confirmación de diagnóstico de SXF.
- A los 8 años recibe educación combinada: 3 días en colegio ordinario con apoyo (Juan Pablo Bonet) y 2 días en colegio especial S. Martín de Porret.

LENGUAJE:

Retaso de inicio (4 años).

ENFERMEDAD ACTUAL:

Paciente de 8 años diagnosticado de SXF, con discapacidad intelectual, lenguaje retrasado y fenotipo característico. En seguimiento por psiquiatría, en el Hospital Infantil, por trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastorno del espectro autista (TEA).

EXPLORACIÓN FÍSICA:

P: 29,3 kg (p 50)

T: 136 cm (p 90)

PC: 52,5 cm (p 50)

OREXIA: Buena y selectiva.

ORINA: normal.

HECES: duras y regulares.

SUEÑO: Se despierta a menudo; no pesadillas; no miedos.

- FENOTIPO: compatible con SXF:
 - Frente prominente
 - Cara alargada
 - Orejas grandes y despegadas
 - Implantación baja de pelo
 - Paladar arqueado y diastema dentaria
 - Mandíbula prominente
- OJOS Y OIDOS: No estrabismo, no alteraciones de la agudeza visual y audición normal.
- APARATO CARDIORESPIRATORIO: Auscultación cardiorrespiratoria normal. Sin soplos.
- APARATO DIGESTIVO: Palpación y percusión normal, sin dolor ni masas palpables. No reflujo gastroesofágico.
- APARATO GENITOURINARIO: Genitales masculinos prepúberales.
- APARATO LOCOMOTOR: Columna aparentemente normal. Hiperlaxitud articular. No pies planos ni cavos.

COMPORTAMIENTO

Paciente con problemas de hiperactividad y déficit de atención, evitación de contacto visual compatible con TEA, movimientos estereotipados de manos y lenguaje escaso y repetitivo que dificultan su socialización. Además se observa una hipersensibilidad por determinados ruidos o texturas de alimentos.

ESTUDIO GENÉTICO:

PACIENTE: 205 repeticiones CGG (MUTACIÓN COMPLETA); se cogió una muestra de sangre periférica donde se realizó el estudio de la mutación dinámica de CGG en el gen *FMR1* por PCR E hibridación del ADN (southern blot).

MADRE: 100 repeticiones CGG (PREMUTACIÓN); muestra de sangre periférica donde se realizó estudio molecular de repetición de CGG en gen *FMR1* con PCR y southern blot.

EVOLUCIÓN CLÍNICA:

Se hace seguimiento con revisiones anuales. Desde esta primera visita en 2012 hasta la última en 2018, hemos visto la siguiente evolución clínica en nuestro paciente.

❖ 21/03/2014 (9 años y 5 meses)

P: 34,3 kg (p50)

T: 142 cm (p78)

PC: 82,8 cm (p50)

Persisten las dificultades para dormir, con muchos despertares por la noche. Refieren no caída espontánea de dientes caducos, teniendo que arrancarlos ellos mismos. Resto sin modificaciones.

Seguimiento por psiquiatría, donde le pautan tratamiento con Medikinet 300mg/24h (metilfenidato) desde 2013 para control de TDAH.

Continúa con una educación especial combinada y apoyo de logopeda, observándose un gran desfase curricular de 2-3 años.

En exploración física y valoración del comportamiento continúa con fenotipo característico SXF, TDAH y TEA, sin encontrar modificaciones.

Segundo embarazo de la madre, mediante técnicas de fecundación in vitro (FIV) y diagnóstico preimplantacional (DPI), tras consejo genético.

❖ **24/03/2015 (10 años y 6 meses)**

P: 37,7 kg (p50)

T: 147,2 cm (p75)

PC: 53,5 cm (p50)

Persisten las dificultades del sueño, teniendo que dormir junto con sus padres la mayoría de noches.

Nacimiento de segundo hijo (mujer portadora de la premutación) con embarazo y parto normal. Sana hasta la fecha.

Continúa con su tratamiento de Medikinet y atención especial y logopeda en el colegio.

En la exploración física observamos la mejora e incluso desaparición de la hiperlaxitud de extremidades y aparente comienzo de escoliosis. No alteraciones visuales ni auditivas. Comportamiento continúa igual (evitación de la mirada, lenguaje escaso y repetitivo, movimientos estereotipados, aunque está atento a su entorno).

Se le diagnostica a la madre de epilepsia por foco irritativo (pruebas complementarias de imagen donde se descarta patología local o trombosis venosa); controlada con Keppra.

❖ **04/04/2016 (11 años y 6 meses)**

P: 35,6 kg (p25)

T: 150 cm (p62)

PC: 53 cm (p30)

Mejoría del sueño sin tantos despertares consiguiendo dormir una media de 8 horas.

Aparición de una tumoración de partes blandas en tejido graso celular subcutáneo, posterior a cresta iliaca, diagnosticado anatomo-patológicamente como Schwanoma. Se le extirpa quirúrgicamente sin secuelas posteriores.

Continúa con tratamiento para TDAH, pero con reducción de dosis por anorexia, consiguiendo una mejora tras el cambio. Educación combinada y logopedia. Se observa pequeña mejoría en la interacción social, pero con nulo contacto visual.

Se le diagnostica a la madre de hipoacusia bilateral; y nódulos sebáceos subcutáneos en el cuero cabelludo, benignos y sin producir alteraciones.

❖ **12/01/2018 (13 años y 3 meses)**

P: 45,4 cm (p25)

T: 166,3 cm (p75-90)

PC: 55 cm (p30)

Exploración física sin grandes cambios, reseñando la llegada de la pubertad (Tanner III-IV) y aparición de macroorquidismo. El resto sin modificaciones.

Continúa la mejoría social gracias al tratamiento médico y psicoconductual, pero siendo todavía algo difícil salir de casa.

DISCUSIÓN

Como ya hemos detallado, el SXF es una enfermedad rara debida al déficit o la ausencia de la proteína FMRP, lo que se traduce en los pacientes en una discapacidad intelectual importante, problemas en el desarrollo psicomotor y del lenguaje, alteraciones del comportamiento y dificultad en la socialización.

Como toda enfermedad rara, su baja prevalencia, dificulta el manejo y tratamiento protocolarizado de estos pacientes. Uno de nuestros principales objetivos, por tanto, era conseguir establecer signos y síntomas clínicos de sospecha, que permitan un diagnóstico y tratamiento precoz de estos pacientes.

Como principal etiología hereditaria de discapacidad intelectual, el SXF debe ser sospechado en todo niño que presente una discapacidad intelectual y/o retraso psicomotor. Sobre todo si se acompaña del fenotipo característico de estos pacientes (macrocefalia, cara alargada con frente y mandíbula prominente, orejas grandes y despegadas, paladar arqueado, hiperlaxitud articular y macroorquidismo) o alteraciones del comportamiento como TEA o TDAH.

La ausencia de algunas de las características típicas de este síndrome no nos debe hacer descartar la entidad, ya que como hemos visto en el caso clínico anterior, no siempre están todas presentes o pueden aparecer a lo largo de la vida del paciente.

Nuestro paciente presentaba una clara discapacidad intelectual y alteración del lenguaje, acompañados del fenotipo facial característico, TDAH, TEA, hipersensibilidad a diferentes estímulos e insomnio. Por el contrario no presentaba conductas agresivas, irritabilidad o movimientos estereotipados de manos, ni comorbilidades médicas importantes como estrabismo, pies planos, alteraciones cardiorrespiratorias o convulsiones.

Los avances en las técnicas de diagnóstico genético y molecular, permiten confirmar el diagnóstico de SXF. Además de hacerlo con una gran sensibilidad, ya que con la combinación de PCR y Southern Blot diagnostica el 99% de los casos. El 1% restante, serían aquellas variantes de la normalidad, que ante la gran sospecha diagnóstica con clínica y fenotipo característico, diagnosticaríamos con diferentes análisis de duplicación - delección de genes o análisis de secuenciación. En nuestro caso clínico tanto madre como paciente fueron diagnosticados con esta combinación de pruebas (PCR y Souther Blot) de premutación y mutación, respectivamente.

No debemos olvidar que se trata de un problema de inestabilidad genética, la cual va depender del número de repeticiones de CGG, la hipermetilación de esta zona y de su relación con las series estabilizadoras de trinucleótidos AGG. Esto da lugar a un variado número de posibilidades genotípicas que se relacionan a su vez con diferentes cuadros clínicos, dependientes de edad y sexo.

Esta condición junto con la capacidad de expansión de la zona afectada en próximas generaciones (inestabilidad meiótica de *FMR1*), hace obligatorio el estudio de todos los

posibles familiares afectos tras la aparición de un primer caso, el cual suele ser un niño con SXF.

Teniendo en cuenta las posibles alteraciones en pacientes con premutaciones o mutaciones del gen *FMR1* y siguiendo las recomendaciones encontradas en la literatura, la familia del caso clínico expuesto, debería recibir asesoramiento genético y realizar estudio genético en varios de sus componentes.

Como en este caso ocurrió, se debe hacer estudio a la madre, portadora obligada, para conocer el número de repeticiones CGG y establecer el posible riesgo de descendencia afecta con la premutación o mutación SXF; y para conocer la posible aparición futura de FXPOI o FXTAS en la propia madre.

Ambos abuelos maternos están fallecidos, pero en caso contrario, se debería hacer estudio genético a ambos, y hacer seguimiento estrecho por riesgo de aparición de FXTAS (mayor en abuelo) en caso de premutación. La madre de nuestro paciente, tiene una hermana, a la cual se le ofreció y aconsejó realizar el estudio genético como posible portadora de la mutación, pero esta rechazó el estudio. El hijo de dicha hermana, debe ser también estudiado, para poder realizar consejo genético en el futuro.

El diagnóstico de nuestro paciente se confirmó a la edad de 6 años, considerándose un diagnóstico relativamente precoz. La ratificación de este síndrome, junto con el asesoramiento genético, ayudo a la familia a poder tener más descendencia libre de enfermedad. Se realizó DPI y FIV, teniendo como descendiente una mujer portadora de la enfermedad, no afecta.

No olvidar como posible portador de la premutación, el padre de nuestro paciente. El cual, puede ser el responsable de la aparición de premutación en su descendencia femenina, de igual forma que lo es la madre. Y por tanto valorar el posible riesgo de desarrollar en el futuro FXTAS.

El diagnóstico precoz de estos pacientes, además de permitir un asesoramiento genético a la familia, posibilita un adecuado tratamiento y control multidisciplinar desde el primer momento. Manejo que finalmente se relaciona con una mejor evolución clínica de los pacientes.

Estos pacientes no tienen un tratamiento específico y general, sino que va a depender de los síntomas cognitivos, conductuales, debilidades y fortalezas que presente cada uno de ellos.

El manejo de esta enfermedad no es sencillo, siendo necesaria la colaboración de un equipo multidisciplinar que junto con los padres puedan llevar a cabo el control de todos aquellos desafíos que les presente la enfermedad.

Actualmente el principal objetivo terapéutico sigue siendo el control de las comorbilidades psiquiátricas y alteraciones del comportamiento de estos pacientes, sin haber conseguido una mejora de la discapacidad intelectual con ninguno de ellos.

La terapéutica dirigida a la afectación a nivel molecular sigue en desarrollo, sin haber conseguido a día de hoy realizar estudios concluyentes que aseguren como beneficiosa la prescripción de dichos fármacos.

En el caso de nuestro paciente se llevó a cabo un apoyo sistemático e individual impartido por un profesorado especializado en Pedagogía Terapéutica y en técnicas de audición y lenguaje; un control anual por parte de pediatría para descartar la aparición de comorbilidades médicas; y seguimiento por especialista en psiquiatría, donde se le pauta tratamiento con un psicoestimulante (metilfenidato), para control de TDAH.

Como hemos visto en la literatura, son muchas las opciones que se barajean como posibles tratamientos sintomáticos. El pautado a nuestro paciente, es uno de los que más experiencia se tiene y mayor resultado y mejora se ha observado (70% de los casos mejoría de la hiperactividad, la atención y la socialización), siendo una gran opción en pacientes, como el expuesto en el caso clínico, que aparezca discapacidad intelectual junto a TDAH.

Otros posibles fármacos con indicación en nuestro paciente serían la melatonina para mejorar la clínica del sueño; o ISRS por la presencia de TEA. La corriente terapéutica actual tiende a reducir la prescripción de fármacos a aquellos estrictamente necesarios, prefiriendo un tratamiento no farmacológico con terapia psicoconductual. Ya que se trata de una enfermedad crónica y por el mayor riesgo, de estos pacientes, de aparición de efectos secundarios.

El pronóstico no es peor que el de la población general. Este va a depender de la aparición, o no, de alguna comorbilidad clínica con las que se asocia, en mayor frecuencia, el SXF.

COMENTARIOS

El SXF es una enfermedad rara, que debemos de tener en cuenta como sospecha clínica, siempre que tengamos un niño con discapacidad intelectual. Ya que se trata de la causa hereditaria más frecuente de este problema.

Aunque más frecuente en hombres, también puede aparecer en mujeres (aproximadamente en la mitad de casos), frecuentemente de forma más leve. Ellas suelen ser portadoras sanas de premutación.

Como enfermedad hereditaria dominante, tiene una gran asociación familiar. Este hecho aumenta la importancia de un diagnóstico precoz de la enfermedad; no solo para un mejor tratamiento del paciente índice, sino para poder realizar consejo genético familiar y prever la posible aparición de cuadros relacionados con la alteración del gen *FMR1* en otros familiares (FXTAS; FXPOI).

El actual diagnóstico molecular, con la combinación e PCR y Southern Blot, en pacientes con clínica y fenotipo sospechosos, ha permitido confirmar el diagnóstico de SXF de forma más precoz. Por otro lado, el avance en técnicas de detención de *FMR1* en células embrionarias, está ayudando a disminuir la prevalencia de este síndrome, ya que con el estudio preimplantacional, se puede conseguir descendencia libre de enfermedad, en aquellos casos que se deseé.

El principal reto de esta enfermedad actualmente se encuentra en el tratamiento. Sin estudios concluyentes de ningún fármaco que ayude a una mejoría del intelecto, el objetivo actual se basa en el control de los síntomas psiquiátricos y de comportamiento que acompañan a estos pacientes, y de una evaluación clínica de posibles comorbilidades médicas; realizado a partir de un equipo multidisciplinar dónde participan médicos, fisioterapeutas, trabajador social, pedagogos y logopedas.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Coffee B, Keith K, Albizua I, Malone T, Mowrey J, Stephanie L, et al. Incidence of fragile X syndrome by newborn screening for methylated FMR1 DNA. *American Journal of Human Genetics*. 2009; 85:503–514.
- 2- Pugin A , Faundes V, Santa María L, Curotto B, Aliaga S, Salas I, Soto P, Bravo P, Pena M.I, Allende M.A. Aspectos clínicos, moleculares y farmacológicos en los trastornos asociados a gen 1 del retraso mental del X frágil. *Sociedad Española de Neurología; Elsevier; Neurología*. 2017; 32 (4):241-252.
- 3- Biancalana V, Glaeser D, McQuaid S, Steinbach P. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X-associated disorders. *European Journal of Human Genetics*. 2015; 23:417–425.
- 4- Ribate Molina MP, Pié Juste J, Ramos Fuentes FJ. Síndrome de X Frágil. *Protoc diagn ter pediatr*. 2010; 1:85-90.
- 5- Hall A, Berry-Kravis E. Fragile X syndrome and fragile X-associated tremor ataxia syndrome. *Handbook of ClinicalNeurology*; Elsevier, Vol. 147, Neurogenetics, Part 1. 2018; 25:378-391.
- 6- Willemse R, Levenga J, Oostra BA. CGG repeat in the FMR1 gene: size matters. *Clinical Genetics*. 2011; 80:214–225.
- 7- Adam MP, Arddinger HH, Pagon RA. FMR1-related disorders; GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2018.
- 8- Moro F, Pisano T, Bernardino BD, Polli R, Murgia A, Zoccante L, et al. Periventricular heterotopia in fragile X syndrome. *Neurology*. 2006; 67:713–715.
- 9- Nolin SL, Glicksman A, Ding X, Ersalesi N, Brown WT, Sherman SL, Dobkin C. Fragile X analysis of 1112 prenatal samples from 1991 to 2010. *Prenat Diagn*. 2011; 31:925–931.
- 10- Sherman S, Pletcher BA, Driscoll DA. Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing. *Genet Med*. 2005;7:584–587.
- 11- Mourelo Álvarez E, Ruiz Ortega M, Mariano Sandonis Ruiz L, Sainz Lobato I, López De Argumedo González De Durana M, et al. Guía de actuación en el Síndrome de Prader Willi. 1^ªed. País Vasco; 2017.
- 12- Cochran D, Jalnakurkar I, Frazier J. New Therapeutic Options for Fragile X Syndrome. *Pediatric Neurology*. Published online 27 February 2019. [DOI 10.1007/s11940-019-0551-8]
- 13- Zeesman S, Zwaigenbaum L, Whelan DT, Am J. Paternal transmission of fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 2004; 129A:184-189.
- 14- McConkie-Rosell A, Finucane B, Cronister A, Abrams L, Bennett RL, Pettersen BJ. Genetic counseling for fragile x syndrome: updated recommendations of the national society of genetic counselors. *Journal of Genetic Counseling*. August. 2005; 14:249–270.

- 15- Malcov M, Naiman T, Yosef DB, Carmon A, Mey-Raz N, Amit A, et al. Preimplantation genetic diagnosis for fragile X syndrome using multiplex nested PCR. Reproductive BioMedicine Online. 2007; 14:515–521.

ANEXOS

ESQUEMA 1: AUSENCIA PROTEINA FMRP

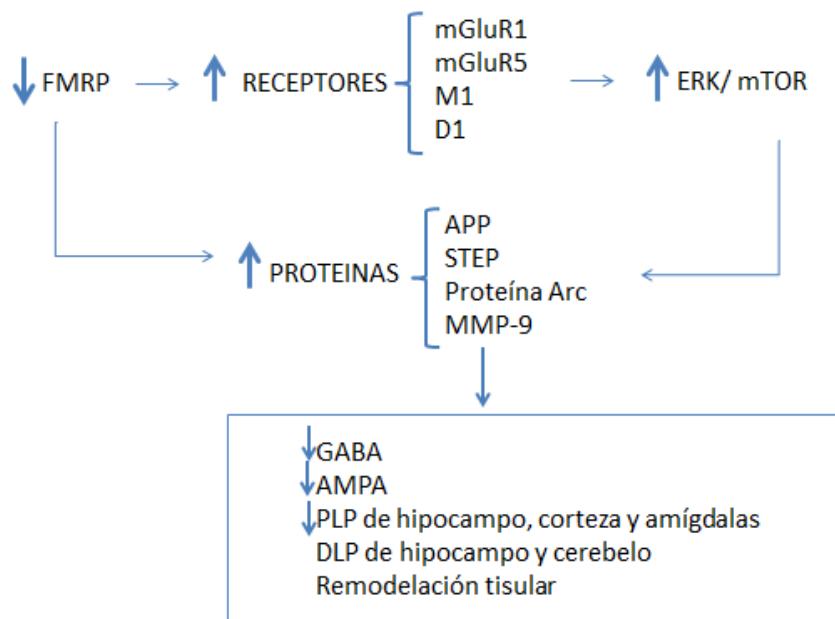


TABLA 1: CORRELACIÓN FENOTIPO GENOTIPO

RELACIÓN GENOTIPO - FENOTIPO				
VARIANTES	NÚMERO DE REPETICIONES DE CGG	METILACIÓN DE FMR1	CLÍNICA	
			HOMBRE	MUJER
PREMUTACIÓN	≈55-200	AUSENCIA DE METILACIÓN	Riesgo de FXTAS	Riesgo de POI o FXTAS
MUTACIÓN COMPLETA	>200	METILACIÓN COMPLETA	100% con retraso mental	≈50% con discapacidad intelectual
MOSAICO DE REPETICIONES	Variaciones entre premutación y mutación en diferentes líneas celulares	Metilación en zonas de mutación y ausencia de metilación en zonas de premutación	≈100% con discapacidad intelectual; suele ser menor que en mutación completa	Gran variabilidad: rangos desde normal hasta discapacidad intelectual
MOSAICO DE METILACIÓN	>200	Variaciones entre metilación no o en diferentes líneas celulares	≈100% con discapacidad intelectual	
MUTACIÓN COMPLETA NO METILADA	>200	AUSENCIA DE METILACIÓN	≈100% con discapacidad intelectual, pero varía desde el retraso mental hasta deficiencia leve	

Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *FMR1-related disorders; GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018

TABLA 2: PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

GEN	MÉTODO DIAGNÓSTICO	VARIACIONES PATOGÉNICAS ENCONTRADAS	FRECUENCIA DE DETENCIÓN
FMR1	ANÁLISIS DIRIGIDO PARA VARIANTES PATOGÉNICAS	PCR: repetición CGG en FMR1 (repeticiones en alelo desde rango normal hasta bajo de premutación)	>99%
		Southern blot: repetición de CGG en FMR1 (todos los rangos); estado de metilación	
		Genotipo de repetición trinucleótido AGG: Nº y posición de repeticiones AGG que interrumpen la secuencia CGG en FMR1	100% en alelos con esta estructura
	ANÁLISIS DE METILACIÓN	Metilación en la región promotora de FMR1	100% en alelos con la modificación
		Delecciones parciales o completas del gen FMR1	<1%
	ANÁLISIS DE DELECCIONES Y DUPLICACIONES	Delecciones o duplicaciones parciales o completas del gen FMR1	<1%
	ANÁLISIS DE SECUENCIA	Variaciones en la secuencia de FMR1	<1%

Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. FMR1-related disorders; GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018

TABLA 3: RIESGO DE HERENCIA DE MUTACIÓN

TRASMISIÓN MATERNA DEL ALELO FMR1					
REPETICIONES MATERNAZ	CONSECUENCIA FETAL				
	INTERMEDIA	PREMUTACIÓN	MUTACIÓN	% MUTACIÓN	TOTAL
45-49	55	0	0	0	55
50-54	45	5	0	0	51*
55-59	0	86	0	0	86
60-69	2	77	2	2	81
70-79	2	30	15	32	47
80-89	1	15	45	74	61
90-99	0	2	31	94	33
≥100-200	1	1	93	98	95
>200	0	0	46	100	46
TOTAL	106	216	232	42	555

* Un alelo se contrajo hasta repetición en rango normal

Sarah L. Nolin, Anne Glicksman, Xiaohua Ding, Nicole Ersalesi, W. Ted Brown, Stephanie L. Sherman and Carl Dobkin. Fragile X analysis of 1112 prenatal samples from 1991 to 2010. Prenat Diagn 2011; 31: 925–931