

## Síndrome X frágil (Clínica)

### LA FRAGILIDAD DEL CROMOSOMA X:

#### Rasgos clínicos, diagnóstico diferencial y bases del consejo genético.



**INTRODUCCIÓN:** Muchas de las causas de la deficiencia mental (DM) son vedadas actualmente a nuestro saber, pero de entre la bruma de lo ignorado surgió hace unos pocos años el conocimiento de una afección que hoy se sabe es la causa más común de las formas hereditarias de oligofrenia: la fragilidad del cromosoma X localizada en la zona llamada 27 de su brazo largo. El mecanismo de producción de su causa íntima (la amplificación de un triplete de bases CGG por encima de 200 repeticiones en el 99% de los afectados -la llamada mutación completa-, y su consecuencia: la ausencia de la proteína FMRP), revolucionó la genética clásica mendeliana y abrió el camino para averiguar el de otras enfermedades con bases génicas similares: corea de Huntington, distrofia miotónica de Steinert... explicar sus mecanismos hereditarios y tener la esperanza de que lo que hoy termina en el diagnóstico y consejo genético, llegue a ser un día la curación de la enfermedad.

### **NIH: Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (USA)**

*El síndrome X frágil es la forma más común de discapacidad intelectual hereditaria. La enfermedad es causada por un gen específico. Normalmente, el gen produce una proteína necesaria para el desarrollo cerebral. Pero un defecto en este gen hace que una persona produzca poco o nada de dicha proteína. Esto resulta en el síntoma de X frágil.*

*Las personas que tienen solamente un pequeño cambio en el gen no tienen síntomas de X frágil. Las personas con cambios mayores pueden tener síntomas severos. Los mismos pueden incluir:*

- *Problemas de inteligencia, que van desde algunos problemas de aprendizaje hasta el discapacidad intelectual grave*
- *Problemas emocionales y sociales, como la agresión en los niños o la timidez en las niñas*

- **Problemas con el habla y el lenguaje, especialmente entre los adolescentes masculinos**  
*El X frágil no tiene cura. Es posible tratar algunos síntomas con terapia educativa, de la conducta o física y medicinas. Obtener tratamiento con anticipación para el X frágil puede ser útil. Una prueba genética puede diagnosticar el síndrome. El X frágil no tiene cura. Es posible tratar algunos síntomas con terapia educativa, de la conducta o física y medicinas. Obtener tratamiento temprano puede ser útil.*

## PERFIL CONDUCTUAL Y COGNITIVO

*-Los niños afectados por el SXF, muestran un patrón de conductas muy características. Independientemente de su país de procedencia, cultura, nivel económico, tipo familia, educación recibida, etc..., éstos patrones se mantienen comunes a pesar de que cada niño forjará una personalidad particular a partir de sus propias experiencias. Hay que tener en cuenta, de nuevo, que el nivel de afectación varía de un individuo a otro y, por tanto, la magnitud y frecuencia de los rasgos característicos pueden variar sustancialmente. El retraso mental, que es una de las características del síndrome, puede oscilar entre leve o severo, dependiendo de la afectación:*

*-En el caso de producirse la mutación completa, el C.I.(Cociente Intelectual) se situaría, según algunos estudios, sobre 40 (Retraso mental grave a moderado). En el caso de mutación completa con metilación parcial el C.I.=80-88 (el corte para diagnosis de retraso mental se sitúa en un C.I.= 70 o inferior). Alrededor del 10-15% de las personas SXF, no presentarían Retraso Mental.*

*-A nivel cognitivo parece ser que uno de los factores comunes es la dificultad en la integración sensorial. El cerebro está constantemente procesando información que le llega desde los diferentes sentidos (vista, oído, tacto, posturales, etc...) y la población SXF tiene dificultad para organizar dicha información y actuar sobre la misma de forma eficaz, emitiendo la respuesta pertinente. Si el procesamiento viso-espacial no se realiza adecuadamente, no se tiene una percepción real de las distancias y de las relaciones del propio cuerpo con el espacio, provocando inseguridad e incluso ansiedad ante posibles caídas. Esta es una de las causas por lo que, a menudo, son vistos como torpes a nivel motriz y su rendimiento académico en procesos como la lectura o de orden superior como el pensamiento, presentan alteraciones.*

*-Algunos estímulos intensos pueden provocar cierto desasosiego en el niño al no poder ser procesados adecuadamente. El estímulo visual derivado de una mirada puede resultar muy intenso y desagradable. Por este motivo el SXF, tiende a evitar el contacto visual directo, sobretudo ante personas extrañas. En su entorno natural con su familia el contacto visual puede ser bastante "normal". Los ruidos, aglomeraciones de gente, o el exceso de estímulos puede provocar en el niño conductas reactivas, como aleteos de manos, estereotipias, gritos o rabietas. Suelen ser tímidos pero a la vez afables para quienes saben dedicarles el tiempo necesario. Son obstinados y reacios a los cambios.*

*-Otra de las características más comunes es la presencia de la sintomatología del T.D.A.H.(Trastorno Deficit Atención con Hiperactividad), si bien la hiperactividad no está*

*siempre presente. El déficit atencional puede ser bastante acusado así como la impulsividad ante ciertas tareas.*

*-Son frecuentes también los cambios de humor, sobretodo en la etapa adolescente, donde pueden aparecer o incrementarse las conductas de agresividad verbal o físicas.*

*-Estudios efectuados con el cuestionario para padres C.B.C.L.(Achenbach y Edelbrock, 1991), que permite valorar varias escalas del funcionamiento conductual-social del niño, concluyen que las escalas más afectadas serían las que corresponden a la triada:*

*1-Problemas de Atención*

*2-Problemas Sociales*

*3-Problemas de Pensamiento*

*Los problemas de conducta más frecuentes en el SXF pueden resumirse en las siguientes:*

*-Parece actuar según un patrón de primero hacer y luego pensar (impulsividad).*

*-No puede mantener por mucho tiempo la atención en algo concreto.*

*-Actúa de forma muy inmadura para su edad.*

*-Es vergonzoso y tímido*

*-Es inquieto, se mueve constantemente.*

*-Demasiado dependiente de los adultos.*

*-Se enfada con facilidad.*

*-Presenta episodios de rabietas. Dice palabrotas.*

*-Trabajo escolar deficiente. Problemas con la pronunciación o el habla.*

*-Repite ciertos actos una y otra vez.*

*-Teme a ciertas situaciones, lugares o animales.*

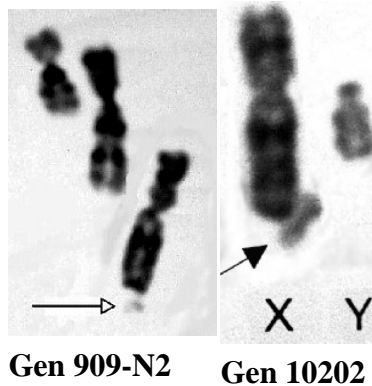
*-Es visto por sus compañeros como torpe e incordiador.*

*-Puede presentar conductas de comer en exceso.*

<http://psicodiagnosis.es/areaclinica/sindromesgeneticos/sindromexfragil/index.php>

**UN POCO DE SU HISTORIA:** Esta entidad, también conocida como Síndrome FRAXA, FMR-1 o SXF, es de relativo reciente descubrimiento, pues se remonta al año 1968 cuando Lubs, describe la asociación entre la deficiencia mental presente en varones y unos "satélites" en la parte distal del brazo largo de sus cromosomas X, siendo así el autor que sentó las bases citogenéticas para su diagnóstico. Este hallazgo, era en realidad una región frágil que hacía romper el cromosoma X en esa zona, dando el fragmento parcialmente separado la apariencia de un satélite o colgante y denominándosele Deficiencia Mental ligada por Fra(Xq27) (brazo largo, región 2, banda 7). Luego se vio que eran precisos dos hechos fundamentales para poner de manifiesto el diagnóstico: los cultivos celulares para obtener las metafases en las que estudiar los cromosomas, tenían que estar

empobrecidos en ác. fólico y además, era preciso valorar muchas metafases, pues la alteración no aparecía más que en un pequeño porcentaje de células.



Esta es la expresión citogenética que ha de hallarse en más del 3% de metafases del cultivo celular que no contenga ácido fólico, y que fue la técnica que durante años sirvió como única opción para el diagnóstico de los varones con esta forma de retraso mental. En el caso de mujeres afectadas o portadoras sanas, los resultados son inseguros: el no encontrar la fragilidad no implica que no sea portadora sana o incluso, afectada. También es de reseñar que existe otro cuadro clínico mucho menos frecuente que asocia déficit mental en varones, también con fragilidad citogenética (en Xq28), sin macroorquidismo ni orejas grandes, y sin la afectación molecular que caracteriza al FRAXA. Se denomina FRAXE (Mila y cols; Flynn y cols.).

A pesar de estas dificultades en el diagnóstico, se había dado un gran paso pues se empezaba a explicar lo que Penrose en 1938 -y otros autores previamente-, había hallado en un estudio de deficientes mentales: un exceso de pacientes de sexo masculino. También antes de Lubs dos autores -Martin y Bell-, habían publicado en 1943 la asociación entre retraso mental, orejas y testículos grandes, y cara alargada, en varones de familias afectadas, en donde las mujeres no estaban excluidas del retraso aunque eran menos en número y en intensidad del retraso. Por esta razón histórica, también durante un tiempo se le denominó como síndrome de Martin y Bell.

Sin embargo, el hallazgo de Lubs quedó dormido durante años, pues hasta 1976 no se redescubre con la publicación de Giraud, y un año después con la de Sutherland y Harvey, aunque sin elucidarse la causa íntima de la rotura del cromosoma y de los hechos clínicos. Fue a partir de entonces cuando se multiplicaron las publicaciones de esta entidad y rápidamente se llegó a la conclusión de ser la causa más frecuente de la DM hereditaria y la más común de todas tras el S. de Down (se evalúa que hay 1 S.Fraxa por cada 4 S. de Down), aunque aún se discuten las cifras de varones y mujeres afectados y afectadas: aproximadamente 1/2.600 varones y 1/4.200 mujeres (la mitad) (Turner y cols). En otras

estadísticas, la prevalencia de varones oscila de 1/4.000 a 1/6.250 (Murray y cols; de Vries y cols) (\*) considerando Fryns que 25% son formas esporádicas (el primer afectado en la genealogía) y 75%, formas familiares. También se ha visto que estos pacientes significan el 40% de los más de 100 cuadros clínicos de DM ligada al cromosoma X (Ramos).

Pero el hallazgo citogenético solamente permitía el diagnóstico en los varones con DM y pocas veces en las portadoras obligadas, pues de éstas sólo solían ser positivas las que asociaban DM. El otro problema era que no había correlación entre el grado de deficiencia y el porcentaje de células en las que aparecía la fragilidad, y como ejemplo, en nuestra experiencia de cultivos con medios pobres en ácido fólico, vemos que en las mujeres, el % es más alto en las de inteligencia normal que en las que tienen DM.

(\*) Ramos recoge que 1/800 mujeres de la población general son portadoras sanas del S.FRAXA (transmisoras pero no deficientes) y que 1/2.500 son DM por la misma causa. Rousseau y cols. en la población francófona canadiense, recoge una prevalencia tan alta como que 1/259 mujeres tienen la llamada premutación (la amplificación del triplete CGG está en una cifra entre 50 y 200)..

**Porcentaje y valores extremos de positividad de fragilidad Xq27 en el estudio citogenético de personas con hallazgos de premutación o mutación completa en el estudio molecular.**

<b>Mujeres con DM o CI límite (mutación completa).</b>	<b>14% (6-26%)</b>
<b>Mujeres portadoras (pre o mutadas) sin DM.</b>	<b>20% (4-45%)</b>
<b>Hombres con DM</b>	<b>28% (3-100%)</b>
<b>Hombres sin DM (varones transmisores sanos)</b>	<b>0%</b>

Las **MANIFESTACIONES CLÍNICAS** son rara vez apreciables antes del año de vida y en tal caso, solamente en forma de retraso en el desarrollo psicomotor, no grave inicialmente, pero sí progresivo pues su capacidad mental va disminuyendo para llegar a en la vida adulta a grados habitualmente severos o moderados (Curfs y cols). Posteriormente se van perfilando los rasgos (no específicos y no en todos los afectados), siendo los más característicos las orejas grandes y despegadas frecuentemente, la cara alargada y con el mentón prominente -ocasionalmente con ojos azules pálidos y asimetría facial-. Y como en otras entidades clínicas, no hay rasgos específicos -y menos aún patognomónicos-, presentes en todos los pacientes.

Junto a la deficiencia mental de grado variable (habitualmente con CI entre 30 y 60) y en el 100% de los varones con mutación completa (más de 200 repeticiones) se halla la hipercinesia: "no pueden estarse quietos" (75% de ellos); siendo frecuentes el aletear las manos o mordérselas en situaciones de nerviosismo (ambiente ruidoso, multitudes...); la falta de atención: "se distraen con cualquier cosa" (en el 100%); la ecolalia, el lenguaje repetitivo (60% de pacientes) y verborreico; la risa inmotivada (hilaridad a "flor de piel"); la gran sociabilidad pero sin contacto físico y con "timidez": mirada huidiza (excepcional

en nuestra experiencia); la fascinación por las cosas que se mueven girando, y las posibles crisis de paroxismos rolándicos siendo el EEG con ondas agudas que las preceden, similares a una epilepsia parcial idiopática, y dándose en un 25% de los pacientes varones (Ribacoba).

Ocasionalmente (aproximadamente un 15% de pacientes), tienen componente autista (Gillberg), dándose incluso en la misma familia afectados con gran extroversión y otros con pseudoautismo. Por otro lado, se ha visto que el 2-3% de los diagnosticados como autistas tienen este origen (Ramos). un hecho curioso es que suelen tener gran habilidad para resolver problemas prácticos (dicen como ejemplo que manejan un vídeo !sin instrucciones!) (Fundación).

<b>RASGOS CLÍNICOS EN VARONES CON SÍNDROME FRAXA (basada en la de Tarleton y Saul)</b>	
<b>Retraso en el desarrollo síquico y motor (edad media de adquisición)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sentado: 10 meses.</li> <li>• Andar: 20.6 meses (18.7 meses según Artigas).</li> <li>• Primeras palabras con significado: 20 meses (31 meses en el estudio de Artigas)</li> </ul>
<b>Prepubertad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenguaje retrasado</li> <li>• Hiperactividad, poca atención, autismo, rabietas</li> <li>• Déficit mental (CI: 30-50)</li> <li>• Cara alargada, frente amplia, orejas grandes, mandíbula prominente</li> </ul>
<b>Postpubertad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macroorquidismo</li> <li>• Timidez: evita mirar a los ojos</li> <li>• Estrabismo</li> <li>• Hiperextensibilidad articular, pies planos</li> <li>• Distracción, arrebatos (signo de agobio), aislamiento: huida de exceso de estímulos...</li> </ul>
<b>Otros</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolapso de la válvula mitral</li> <li>• Piel usualmente suave y blanda</li> </ul>

Desde el punto de vista histológico el hecho más llamativo encontrado en el sistema nervioso central son las anomalías dendríticas en las neuronas piramidales de la corteza.

También se ha comprobado que la incidencia de otitis media es superior a la esperada, así como los trastornos oculares (estrabismo y defectos de refracción fundamentalmente), y mayor frecuencia de muertes súbitas del lactante (Fryns y cols, 1988), siendo una de sus causas el reflujo gastro-esofágico.

El nerviosismo, aleteo de manos, automordidas, la verborrea incoherente... aumenta en situaciones de crisis tales como cuando se ven rodeados de gente o se les alteran las rutinas diarias, o los estímulos sensoriales son intensos y repetidos: contacto físico, empujones, ruidos...

**En la edad pediátrica, los rasgos clínicos más sugerentes están constituidos por la asociación de: Retraso mental, Déficit de atención e Hiperactividad, Historia familiar de déficit mental predominando en varones y Orejas grandes (Fernández Carbajal 2001).**



Gen



Gen



Gen



Gen



Gen

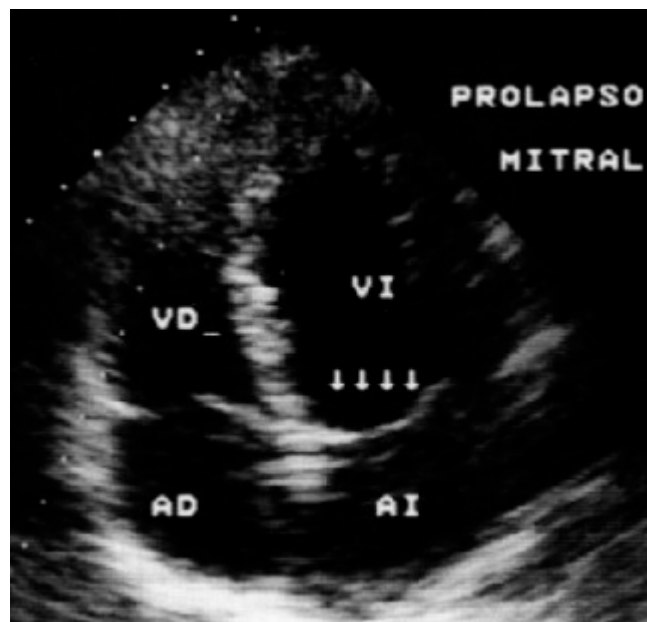


Gen

Rasgos faciales de varones de distintas edades, con S.FRAXA. Además del retraso sicomotor y del déficit mental posterior -de grado variable en virtud del posible mosaico premutación-mutación completa (Brown y Nolin)-, los rasgos más comunes son orejas grandes y mentón prominente, "nerviosismo", verborrea...



**Hiperextensibilidad articular (Gen 484), pies planos, prolapso de la mitral (hasta en un 50% y de aparición evolutiva), son rasgos posibles.**

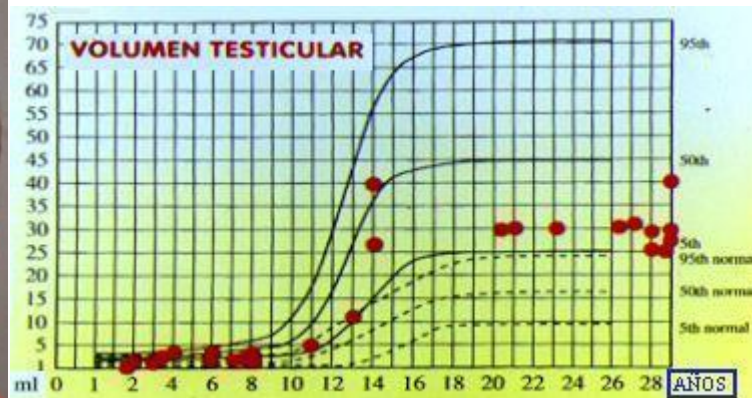


La hiperextensibilidad articular (también puede asociarse prolapso de la válvula mitral), cierto grado de macrocefalia -que cuando se asocia a crecimiento aumentado recuerda al S. de Sotos-, y el macroorquidismo (en el 80% de los adultos) a partir de la edad puberal (en ocasiones el tamaño testicular supera ampliamente los 25cc).





Gen : Macrocefalia, hipercrecimiento y déficit mental, sugieren S.de Sotos.



En línea continua volumen testicular de los varones con síndrome Fraxa y en discontinua los de la población general. Hemos marcado con punto rojo los valores de los pacientes. Se evidencia que a partir de la pubertad se hace ostensible el mayor tamaño de los testículos en los afectados.

El perímetro cefálico de los niños con síndrome FRAXA es superior globalmente al de la población general. La puntuación de los afectados evidencia que todos ellos están por encima del percentil 25 y algunos superan el 97. Así, es muy poco sospechoso de tener esta afección un varón con deficiencia mental y microcefalia.

En 1/3 a 1/2 de las mujeres con mutación completa se da la deficiencia mental aunque en grado inferior a los varones afectados de su familia, al igual que ocurrió con la hermana de nuestro paciente. Es raro que presenten rasgos físicos relacionables con los que hemos descrito en los varones, y los psíquicos y neurológicos suelen ser de forma predominante la timidez y la depresión.

Curiosamente se ha registrado que la población de portadoras (pre y mutadas), tienden a tener menopausia precoz (antes de los 40 años con una incidencia del 16 al 20%) y menor número de óvulos (Allingham-Hawkins y cols). El 50% de las que tienen mutación completa y normalidad en el CI, tienen labilidad emocional manifestada como ansiedad y tendencias depresivas, miedo excesivo así como fobia social, mientras que estos rasgos no se apreciaron en las madres de deficientes por otras causas (Franke 1996 y 1998). Asimismo se está apreciando que los varones con premutación (transmisores sanos) tienen mayor incidencia de atrofia cortical y cerebelosa precoz, manifestada con temblores en la edad adulta (a partir de los 50 años) y acaso otros problemas psico-neurológicos: hiperactividad, ansiedad... que podrían estar relacionados con el incremento de ARNm observado en ellos y que llevaría a una disfunción neuronal (Tassone y cols. 2.000).

El **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** se plantea fundamentalmente con el S. de Juan Sotos o Gigantismo Cerebral, que asocia hipercrecimiento ya manifestado neonatalmente (generalmente superior a 54cm), hiperactividad, déficit sicomotor-mental (no obligado), macrocefalia con dilatación ventricular, frente amplia, hendiduras palpebrales "antimongoloides", manos y pies grandes, torpeza manual... El diagnóstico es clínico y excluyente de otras causas: S. de Weaver, S. de Wiedemann-Beckwith... dado que no hay marcador biológico actualmente que lo confirme o excluya.



### NIÑOS CON SINDROME DE SOTOS

También, en casos esporádicos como suele ser el anterior, se puede plantear el diagnóstico diferencial con gonosomopatías, máxime con la forma **47,XXY** (hipercrecimiento, posible retraso sicomotor, cabe que tendencias agresivas). El cariotipo es la solución a la posible duda.



Gen

Dada la alta incidencia en la población general, se han descrito asociaciones al azar con el **S. de Down** (1/700 recién nacidos) y el **S. de Klinefelter** (1/1.000). Asimismo se ha visto un fenotipo con rasgos similares a los del **S. de Prader-Willi** sin que el estudio citogenético y/o molecular de estos pacientes evidencie tal diagnóstico.

Ello plantea por tanto la necesidad de evaluar ambos cuadros clínicos ante niños o niñas con hipocrecimiento, hipogenitalismo, manos y pies cortos y con dedos fusiformes, déficit sicomotor inicial y posterior mental, apetito compulsivo a partir de los dos años y aparición de obesidad....

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SINTOMÁTICO (COMPORTAMENTAL)

Se ha evidenciado mejoría en la hiperactividad y falta de atención con la administración de ácido fólico (Rodríguez de la Rúa, Gillberg) -cuyo mecanismo íntimo de acción es desconocido-, a la dosis de 1mgr/kg/día, por vía oral, máxime en los primeros años, basándose su uso en que alguna implicación tiene en la enfermedad cuando la rotura del cromosoma X no se pone de manifiesto si al medio de cultivo se le añade esta vitamina del grupo B, y al haberse visto que una vez dada la mejoría con su uso, el niño empeora si en el curso de una infección (de orina por ej.), se le trata con antibióticos antifólicos (Lejeune).

También tienen indicación para la hiperactividad la clonidina (hipotensor y sedante, así como liberador de hormona de crecimiento) a dosis bajas y vespertina; si aquella es importante y no mejora con lo anterior, a partir de los 6 años está indicado el uso de metilfenidato (el más eficaz y barato), la dextroanfetamina (dexedrine) o la pemolina (\*). Con este bagaje terapéutico es posible aliviar la sintomatología en 2/3 de los pacientes (Hagerman). La fluoxetina (Prozac), es eficaz en los pacientes con agresividad, siendo útiles asimismo el ác.valproico o la carbamacepina al estabilizar el estado de ánimo (Hagerman). Por supuesto que el establecimiento de un programa educacional individualizado: terapia ocupacional y de comportamiento imitativo, evitando la sobrecarga de instrucciones y los ambientes ruidosos (para ellos, el exceso de estímulos es agobiante y hasta aterrador), y el establecimiento de una rutina diaria, son fundamentales para el paciente y la base de la terapéutica psico-pedagógica. Sin embargo, habrá de ir aprendiendo poco a poco a enfrentarse con todo ello pues tendrá que convivir en un mundo abierto y no cerrado a su alrededor (\*\*).

(\*) *Estos tres fármacos estimulan los neurotransmisores de dopamina y norepinefrina mejorando con ello la atención, la hiperactividad...(Hagerman).*

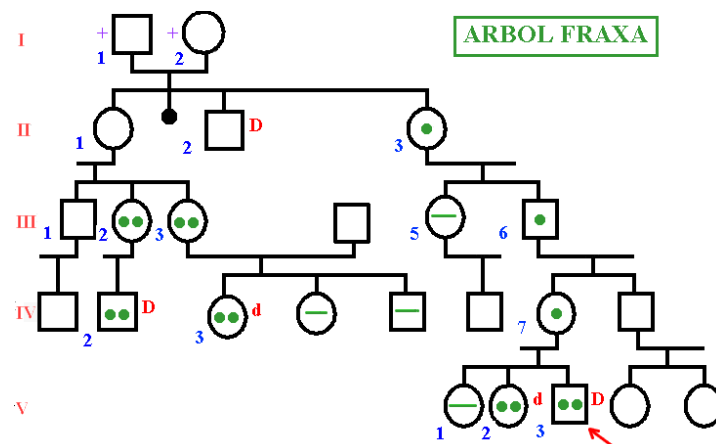
**BASES DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO:**

Conocidas las manifestaciones y hallado el marcador cromosómico, quedaba por explicar la causa íntima de la afección. El árbol genealógico de las familias afectadas no encajaba en un patrón mendeliano, pues se comportaba como semidominante ligado al X con la particularidad de que a medida que pasaban las generaciones la afectación de los varones era mayor (agravamiento genético) y que como se aprecia en el siguiente árbol genealógico, los nietos (V-2 y 3), hijos de las hijas (IV-7) de varones sanos (III-6) se afectaban mientras que todas sus hijas (IV-7) e hijas eran sanas.



Dos niñas y un niño (V-1, 2 y 3) (Gen ). Una, con mal rendimiento escolar. El niño, hiperactivo, con locuacidad desbordante e hilaridad "a flor de piel". Ambos con mutación completa. La otra hermana, con estudio molecular normal. La madre (IV-7), inteligente, con premutación. El abuelo materno (III-6) "transmisor sano".

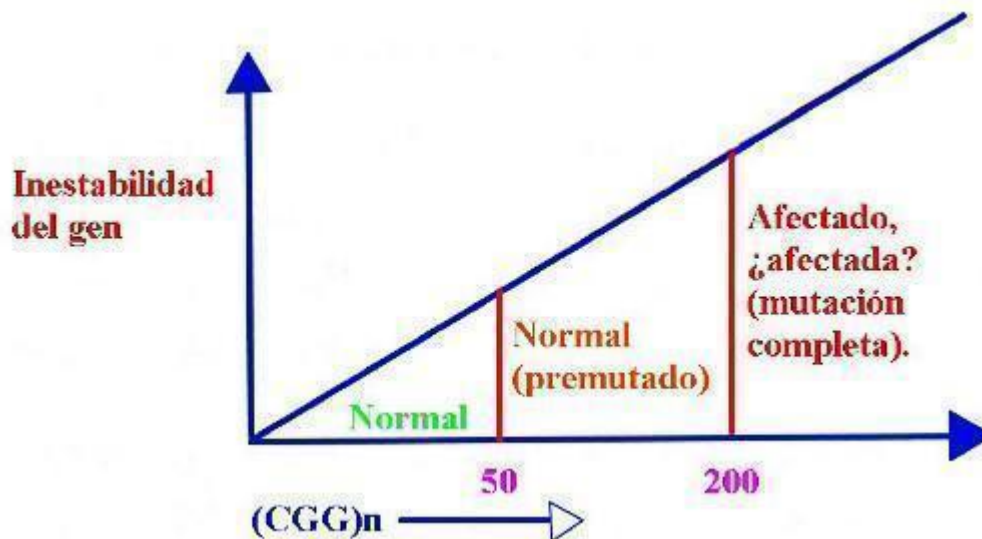
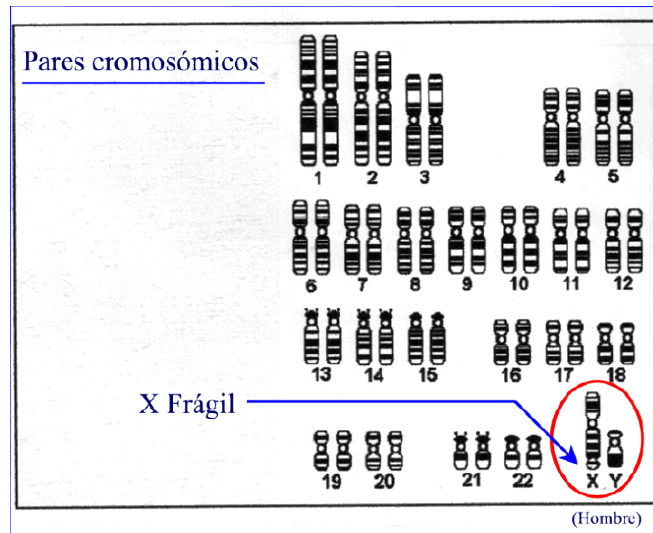
Esto, se conoció como paradoja de Sherman al ser este autor el que planteó el problema a resolver.



Leyenda:

**D** = deficiencia mental; **d** = CI de 70 a 90 (borderline); **o** = premutación; **oo** = mutación completa; -- = normal.

El problema se clarificó en 1991 cuando se descubrió que la causa era la expansión del codón CGG (en menos del 1% de los pacientes se encuentra una delección o una mutación puntual) en el gen *FMR1* situado precisamente en la zona de la rotura: Xq27. Además, se vio que el proceso de desestabilización por el cual se realizaba el paso de premutación a mutación completa por expansión del codón se condicionaba en la meiosis materna, realizándose en las primeras fases del desarrollo embrionario.



En este gráfico tomado de la tesis doctoral de Fernández Carvajal , se explica como la amplificación del triplete CGG lleva de la situación normal a la de riesgo para la descendencia (premutación) y a la deficiencia mental obligada (mutación completa en varones) o con alto riesgo (un tercio a un medio de las mujeres con la mutación completa tienen algún grado de subnormalidad mental).

### Cálculo de la probabilidad del paso de premutación a mutación completa en los hijos e hijas de mujeres con la premutación (Fu y cols).

EXPANSIÓN DEL TRIPLETE	PROBABILIDAD DE TRANSFORMACIÓN
<50	0%
50-59	10%
60-69	17%
70-79	71%
80-89	82%
>89	100%

Los autores que identificaron el gen fueron franceses, holandeses, americanos y australianos (Verkerk, Oberlé, Yu). Aplicando las técnicas moleculares, se llegó a la conclusión de que ante un varón deficiente mental o transmisor sano, su madre es casi obligadamente portadora, pues en la práctica, no se han descrito mutaciones espontáneas.

Lo que se conoce, **EN RESUMEN**, sobre esta forma de deficiencia mental, es que el gen FMR1 (Fragile X mental retardation-1), situado en Xq27 no se expresa (se silencia), y la proteína (FMRP [Willensen y cols]) no se forma. En la zona anterior del gen existe el llamado promotor, que es donde está el triplete CGG. Lo normal es tener entre 26 y 29 copias CGG y siempre, menos de 50. Entre 50 y 200 se habla de premutación: la proteína FMRP se forma. Por encima de 200 expansiones la metilación ocurre y la proteína es deficitaria hasta llegar a no formarse, hecho que ocurre cuando se llegan a los 300 codones y de ahí que el grado de DM sea igual en 300 que en 800 repeticiones por ej. En el promotor, al inicio de la secuencia génica se sitúa el codón o triplete CGG, responsable de la inactivación del gen cuando su número sobrepasa las 200 repeticiones, abocando a la escasez e incluso ausencia de la proteína FMRP y con ello a todo el espectro clínico de la enfermedad. Cuando el triplete CGG se expande (y la causa de la "inestabilidad" que lleva a ella es desconocida) el promotor (región previa al gen que lo controla) sufre una metilación que lo inactiva en mayor o menor grado según sea el tamaño de la expansión y así la proteína se fabrica en escasa cantidad o es inexistente y de ahí el grado de DM, que en los varones es obligada a partir de las 200 repeticiones, mientras que en las mujeres, al tener el otro cromosoma X normal, la formación de la proteína suele ser suficiente para evitar la DM aunque a veces la presentan: entre 1/3 y 1/2 de las mujeres con mutación completa lo son. El motivo de esto último no está claro y se pretende explicar por el fenómeno de inactivación al azar de uno de los dos X en el cerebro: si en una célula cerebral está activo el X con la mutación completa, no fabrica la proteína FMRP, pero si el activo es el "sano", sí la forma; al no ser difusible, no puede pasar de una neurona a otra y por tanto, en la no formadora habrá un freno a la comunicación dendrítica afectando así a la función en mayor o menor grado según la cantidad y la calidad de las células alteradas.

Esta es la hipótesis que se plantea hasta saber con exactitud que es lo que en realidad ocurre.

La proteína FMRP es pleiotrópica pues tiene varios efectos: en el sistema nervioso central su déficit o ausencia (\*) implica DM y alteraciones comportamentales; sobre el colágeno, el prolapso de la válvula mitral, la hiperelasticidad de la piel y el alargamiento de las orejas (y cabe que influya sobre el hecho de tener la cara alargada), y en las gónadas masculinas, el macroorquidismo. Dado que no se puede establecer una correlación directa entre la cantidad de proteína en sangre y en cerebro, se está comprobando la hipótesis de la mayor relación con los niveles registrados en el pelo dado el origen ectodérmico de ambos tejidos.

La identificación molecular del trastorno se realiza tras la amplificación de ADN extraído de los linfocitos de la sangre (o de los fibroblastos de la piel u otro tejido) mediante la técnica de la "reacción en cadena de la polimerasa" (PCR) seguida de electroforesis en geles de acrilamida para establecer si el número de repeticiones es inferior o superior a 50, siendo una técnica rápida y discriminatoria para varones pero no para mujeres. En ellos, con la técnica de Southern Blot (más lenta pero más precisa), se cuantifican las repeticiones estableciéndose si el número está entre 50 y 200 (premutaciones) o las sobrepasa (mutaciones completas). El estudio de la proteína FMRP es muy caro y no práctico actualmente, aunque se ha usado para cribado de personas con déficit mental y como indicador del grado de severidad de la enfermedad (Tassone y cols, 1999).

Hay que advertir que en las formas con más de 200 repeticiones, se ha visto que al menos el 20% de los pacientes son mosaicos de premutación /mutación completa, pudiendo incluso ser gonadales y no identificables en el análisis de sangre.

**Chudley** elaboró una tabla de **riesgos de DM en la descendencia** basada en las características clínicas y del hallazgo mutacional en el progenitor afectado..

<b>PROGENITOR</b>	<b>DM EN SU DESCENDENCIA</b> (o CI "borderline" en el caso de mujeres)
<b>A-Madre no DM (con premutación o con mutación completa):</b>	<b>40% hijos y 16% hijas</b>
<b>B-Madre con DM (mutación completa obligada):</b>	<b>50% hijos y 28% hijas</b>
<b>C-Varón transmisor sano (premutado):</b>	<b>0% hijos y 0% hijas (*)</b>
<b>D-Varón DM (obligadamente con mutación completa):</b>	<b>0% hijos y 33 a 50% de hijas (**)</b>

**ESQUEMA RESUMEN DE RASGOS CLÍNICOS, PARA LA ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA:**



En este esquema gráfico están representados los hechos clínicos más característicos del síndrome FRAXA. Con él se pretende orientar al médico que bien a través de ellos, bien por la genealogía de deficiencia mental en una familia, sospeche la posibilidad de tal diagnóstico. El envío del paciente y sus padres a una consulta de genética, pone en marcha el estudio molecular que es el definitivo y con el que se afronta el asesoramiento genético.

**BIBLIOGRAFÍA.**

- Allingham-Hawkins DJ y cols: Fragile X premutation in a significant risk factor for premature ovarian failure: The international collaborative POF in fragile X study-preliminary data. Am J Med Genet 1999;83: 322-325.
- Artigas J: Problemas médicos y neurológicos en el Síndrome X Frágil. X-frágil. 2000;3: 13-20.
- Brown WT, Nolin S: El mosaicismo en el síndrome X frágil. En: Fundación Nacional del X Frágil de Estados Unidos: El síndrome X Frágil. Ramos F (ed.). Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Madrid. 1997. Pags: 55-57
- Curfs LMG, Wiegers AM, Fryns JP: Intelligence and the FRA(X) syndrome: a review. Genet Couns 1991;2: 55-62.
- Chudley AE, Hagerman RJ: Fragile X syndrome (Medical Progress). J Pediatr 1987;110: 821-831.



-de Vries BBA, Mohkamsing S, van den Ouweland AMW y cols: Screening for the fragile X syndrome among the mentally retarded: a clinical study. *J Med Genet* 1999;36: 467-470.

-Fernández Carvajal I.: Síndrome del X frágil. Correlación entre análisis molecular y parámetros clínicos. Tesis Doctoral. Universidad de Valladolid, 1999.

-Fernández Carvajal I, Blanco Quirós A, Fernández Toral J, Tellería Orriols JJ y cols: Eficacia de un test clínico como preselección de niños con sospecha de síndrome X frágil. *An Esp Pediatr* 2001;54: 326-330..

-Flynn GA, Hirst MC, Knight SJ, McPherson JN y cols: Identification of the FRA(XE) fragile site in two families ascertained for X mental retardation. *J Med Genet* 1993;30: 97-100.

-Franke P y cols: Fragile-X carrier females: evidence for a distinct psychopathological phenotype?. *Am J Med Genet* 1996;64: 334-339.

-Franke P y cols: Genotype-phenotype relationship in female carriers of the premutation and full mutation of FMR-1. *Psychiat Res* 1998;80: 113-127.

-Fryns JP y cols.: Suggestively increased incidence of sudden death in children of fra(X) positive mothers. *Am J Med Genet* 1988;30: 73-75.

-Fryns JP: Screening for the fragile X syndrome: the necessity of international guidelines for molecular genetics predictive testing in general. *Genetic Counseling* 1995;6: 293-296.

-Fu Y-H, Kuhl DPA, Pizzuti A, Pieretti M y cols: Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell* 1991;67: 1047-1058.

-Fundación Nacional del X Frágil de Estados Unidos: El síndrome X Frágil. Ramos F (ed.). Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Madrid. 1997.

-Gillberg G. y Wahlstrom J: Chromosome abnormalities in infantile autism and other child psychoses: a population study of 66 cases. *Develop Med Child Neurol* 1985;27: 293-304.

-Gillberg C, Wahlstrom J, Johansson R y cols: Folic acid as an adjunct in the treatment of children with the autism fragile-X syndrome (AFRAX). *Develop Med Child Neurol* 1986;28: 624-627.

-Giraud F y cols: Constitutional chromosomal breakage. *Hum Genet* 1976;34: 125-136.

-Harvey J, Judge C, Wiener S: Familial X-linked mental retardation with an X chromosome abnormality. *J Med Genet* 1977;14: 46-50.

- Hagerman RJ: Medical Follow-up and Pharmacotherapy. In Hagerman RJ and Cronister A (eds): "Fragile X Syndrome: Diagnosis, Treatment and Research", (2ª ed) Baltimore. The Johns Hopkins University Press. 1996. Pags: 283-331.
- Lejeune J: Is fragile X syndrome amenable to treatment?. Lancet 1982;I: 273-274.
- Lubs H: A marker X chromosome. Am J Hum Genet 1969;21: 231-244.
- Martin JP, Bell J: A pedigree of mental defect showing sex-linkage. J Neurol Psych 1943;6: 154-157.
- Mila M, Sánchez A, Badenas C, Brun C y cols: Screening for FMR1 and FMR2 mutations in 222 individuals from Spanish schools: identification of a case of FRAXE-associated mental retardation. Hum Genet 1997;100: 503-507.
- Murray A, Youings S, Dennis N, Latsky L y cols: Population screening at the FRAXA and FRAXE loci: molecular analyses of boys with learning difficulties and their mothers. Hum Mol Genet 1996;5: 727-735.
- Oberle I, Rousseau F, Heitz D, Kretz C y cols: Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. Science 1991;252: 1097-1102
- Penrose LS: A clinical and genetic study of 1280 cases of mental retardation. Special Rep Med Res Council (Lond) 1938, Ser. Nº 229.
- Ramos F: Deficiencia mental de origen genético. An Esp Pediatr 1997;47: 121-125.
- Ribacoba Montero R, Salas Puig J, Fernández Toral J, Fernández Martínez JM, Moral Rato M: Síndrome X frágil y epilepsia. Neurología 1995;10: 70-75.
- Rodríguez de la Rúa y cols.: El retraso mental y la fragilidad del cromosoma X. An Esp Pediatr 1986;25: 329-334.
- Rousseau F, Rouillard P, Morel M-L, Khandjian EW, Morgan K: Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the *FMR1* gene - and implications for population genetics of the fragile X syndrome. Am J Hum Genet 1995;57: 1006-1018.
- Sherman SL y cols.: Further segregation analysis of the fragile X syndrome with special reference to transmitting males. Hum genet 1985;69: 289-299.
- Sutherland GR: Fragile sites on human chromosomes: demonstration of their dependence of the type of tissue culture medium. Science, 1977;197: 265-266.
- Tarleton JC, Saul RA: Molecular genetic advances in fragile X syndrome. J Pediatr 1993;122: 169-185.

-Tassone F, Hagerman RJ, Ikle DN, Dyer PN y cols: FMRP expression as a potential prognostic indicator in fragile X syndrome. Am J Med Genet 1999;84: 250-261.

-Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Mills JB y cols: Clinical involvement and protein expression in individuals with the FMR1 premutaion. Am J Med Genet 2000;91: 144-152.

-Tejada MI y cols.: Segregation analysis of the Fra-X mutation in 46 spanish carrier femals with 131 offsprings. (Comunicación oral). Europ Soc Human Genetics. 1994

-Turner G, Webb T, Wake S, Robinson H: Prevalence of the fragile X syndrome. Am J Med Genet 1996;64: 196-197.

-Verkerk AJMH, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH y cols: Identification of a gene (*FMR-1*) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. Cell 1991;65: 905-914.

-Willemsen R, Smits A, Mohkamsing S, van den Ouweland A y cols: Rapid antibody test for diagnosing fragile X syndrome: a validation of the technique. Hum Genet 1997;99: 308-311.

-Yu S, Pritchard M, Kremer E, Lynch M y cols: Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA. Science 1991;252: 1179-1181.

**Autor Joaquín Fernández Toral.**

*Profesor Titular de Pediatría de la Universidad de Oviedo. Jefe de Sección de Genética Pediátrica del Hospital Central de Asturias.*

<http://www.svnp.es/pediatras/documentos-de-pediatria/neurologia/sindrome-x-fragil-clinica>