

# SÍNDROME DE X FRÁGIL

MP Ribate Molina<sup>(1)</sup>, J Pié Juste<sup>(2)</sup>, FJ Ramos Fuentes<sup>(1,3)</sup>

<sup>(1)</sup>Dpto. Pediatría y <sup>(2)</sup>Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza.

<sup>(3)</sup>Serv. Pediatría, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.

Ribate Molina MP, Pié Juste J, Ramos Fuentes FJ, Síndrome de X Frágil. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010;1:85-90.

## CONCEPTO

El síndrome de X frágil (SXF) es el síndrome genético más frecuente causante de deficiencia mental hereditaria y una de las formas mejor caracterizadas del espectro del autismo. Afecta principalmente a varones que presentan un fenotipo característico y transmitido, fundamentalmente, por mujeres. Su nombre se debe a un estrechamiento del extremo distal del cromosoma X (Xq27.3) que aparecía en el cariotipo de los individuos afectados, y que se denominó "sitio frágil". En 1991, se identificó el gen responsable de este síndrome, hecho que sustituyó el estudio citogenético como método de diagnóstico.

## PREVALENCIA

La prevalencia del SXF ha sido revisada a la baja. De las estimaciones iniciales que hablaban de 1:1.250 varones afectados en la población general, se ha pasado a una prevalencia de entre 1:4.000 y 1:6.000. La cifra para el sexo femenino es aproximadamente la mitad (1:8.000 a 1:12.000). La prevalencia de portadoras en la población está alrededor de 1:250 mujeres, la relación con respecto a los varones portadores es de 3:1.

## ETIOLOGÍA

En la mayoría de los casos se produce una

expansión anómala trinucleótido compuesta por citosina-guanina-guanina (CGG) en el gen *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation 1*) en una zona no codificante situada al principio del gen (extremo 5'). En los individuos normales el número de repeticiones de este triplete suele estar entre 6 y 55, en los individuos afectados la expansión es superior a 200 repeticiones (mutación completa), en este caso el gen se encuentra completamente metilado (inactivo). Esta inactivación del gen provoca la ausencia de proteína FMRP (*Fragile X Mental Retardation Protein*), localizada en el citoplasma celular, especialmente abundante en las neuronas. El déficit de esta proteína es la base del fenotipo típico del SXF. Los individuos portadores (denominados premutados) presentan entre 55 y 200 repeticiones del triplete CGG, en este caso el gen *FMR1* no está lo suficientemente afectado (no metilado) como para producir un fenotipo típico. La cantidad de proteína FMRP es menor pero suficiente para que haya un desarrollo normal de las neuronas. Entre un 20-40% de los individuos con SXF son mosaicos y producen una cierta cantidad de FMRP (gen *FMR1* no metilado).

Aunque es poco frecuente, también se han descrito casos de SXF en los que los pacientes presentaban mutaciones puntuales o deleciones completas o parciales del gen *FMR1*, que también producían un déficit de la proteína.

## CLÍNICA

La característica clínica fundamental del SXF es el retraso mental, que en los varones afectados es de grado moderado mientras que en las mujeres es leve. Otros rasgos que suelen estar presentes en la mayoría de los varones afectados son: cara alargada con frente amplia y mentón prominente, orejas grandes y despegadas (**Figura 1**), hiperlaxitud articular (con movilidad aumentada sobretudo en articulaciones pequeñas) y testículos grandes (macroorquidismo) tras la pubertad (**Tabla 1**).

Otros hallazgos físicos frecuentes son: cabeza grande (macrocefalia), anomalías en la boca, con paladar elevado y dientes apiñados en los maxilares, pies planos, manos con dedos ensanchados en su extremo distal, soplo cardiaco, estrabismo (por hipotonía del músculo ocular), otitis de repetición, sobrepeso u obesidad, hipotonía generalizada y epilepsia. En los individuos con SXF los hallazgos clínicos pueden variar con la edad, es el caso de la laxitud articular que disminuye con la edad, o el tamaño de los testículos que suele ser normal hasta la pubertad

(aunque se han descrito casos de niños prepuberales con macroorquidismo). En los primeros años de vida se manifiesta un retraso en la adquisición de funciones psicomotoras, especialmente el lenguaje, que posteriormente es repetitivo. En la edad preescolar pueden no ser evidentes los rasgos físicos que se presentan en edades posteriores. Con la edad también se hacen más evidentes los problemas oftalmológicos, ortopédicos, cardíacos y cutáneos. En el caso de las mujeres afectadas (mutación completa) los hallazgos clínicos son sobretudo faciales, aunque aparecen con menor frecuencia y son más leves que en el caso de los varones.

Recientemente se han descrito dos subfenotipos de aparición tardía relacionados con el SXF. Uno de ellos aparece sobretudo en varones con premutación (PM) entre los 50 y 60 años, es un desorden neurológico multisistémico con temblor intencional y ataxia, por ello se le denominó Síndrome de Temblor-Ataxia asociado al SXF (*FXTAS, Fragile X-associated Tremor/Ataxia Syndrome*). La incidencia de este cuadro clínico es de un 20% en varones con PM (prevalencia 1/3.000), también se han descrito casos en mu-

**Figura 1.** Manifestaciones clínicas más frecuentes en el SXF.



jeros pero no suelen ser tan frecuentes. Estos individuos además pueden presentar: parkinsonismo, déficit cognitivo (demencia), atrofia cerebelar generalizada e impotencia.

El otro subfenotipo relacionado con el SXF afecta a mujeres premutadas y es el fallo ovárico prematuro (FOP), que tiene como consecuencia una menopausia precoz generalmente antes de los 40 años con deficiencia de hormonas sexuales. Se ha observado que del 16-20% de las mujeres con PM presentan FOP, un porcentaje bastante superior al de la población general (1%).

## DIAGNÓSTICO

Como hemos visto con anterioridad, el SXF es la causa más común de retraso mental hereditario después del Síndrome de Down, por lo tanto el diagnóstico de este síndrome debe considerarse en todo varón con retraso psicomotor/mental moderado de causa no aclarada, especialmente si presenta los rasgos físicos comunes del síndrome, aunque éstos no son específicos. Es conveniente descartarlo también en toda mujer con retraso mental leve. En caso de historia familiar positiva para el SXF (especialmente con

presencia de varones con retraso mental) es obligado descartar este síndrome.

El SXF está causado por la falta de la proteína FMRP, por lo tanto el diagnóstico molecular se realiza mediante el estudio del gen *FMR1*, en concreto se basa en el estudio del número de repeticiones CGG y del estado de metilación.

Actualmente este estudio se realiza mediante las técnicas de PCR y de Southern Blot. La primera de ellas nos permite identificar individuos que presentan repeticiones del triplete CGG por debajo de 100-120, es decir, confirmar está dentro del grupo de normalidad. La PCR es una técnica más barata y rápida con la que se puede realizar un cribado de los individuos con retraso mental y descartar el SXF. Por su parte la técnica de Southern Blot permite cuantificar el número exacto de repetición presentes en un paciente y el estado de metilación. Con esta técnica podemos identificar individuos normales (6-55 repeticiones), premutados (portadores, 55-200 repeticiones), con mutación completa (>200 repeticiones) y mosaicos (Figura 2).

En estos últimos años se han desarrollado técnicas inmunohistoquímicas que permiten el estudio de la expresión de la proteína FMRP en

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas más frecuentes en el SXF.

<b>Físicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cara alargada con frente amplia y mentón prominente</li> <li>• Pabellones auriculares grandes y salientes</li> <li>• Hiperlaxitud de articulaciones</li> <li>• Testículos grandes (macroorquidismo) tras la pubertad</li> <li>• Estrabismo</li> <li>• Pies planos</li> <li>• Soplo cardíaco (prolapso mitral)</li> <li>• Piel fina</li> </ul>
<b>Inteligencia y comportamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discapacidad intelectual (leve-moderada)</li> <li>• Retraso en la aparición del lenguaje</li> <li>• Hiperactividad con déficit de atención</li> <li>• Evitación de la mirada</li> <li>• Comportamiento pseudoautista</li> </ul>

distintos tejidos, como son linfocitos de sangre periférica y en raíz de cabello (que permite conocer la expresión en el cerebro de la proteína). Estos ensayos nos permiten confirmar la presencia o no de dicha proteína mediante el uso de anticuerpos que se hibridan a ella. Las limitaciones de esta técnica son que no permite distinguir entre individuos normales y premutados y que, de momento, no son fiables en el caso de las mujeres. El estudio inmunohistoquímico en raíz de cabello puede ser un método de despistaje del SXF en individuos con retraso mental de causa no catalogada, además de que la obtención del material es menos invasiva. Por el momento, el resultado de estas técnicas tiene que estar siempre confirmado por PCR o por Southern Blot. Aunque el estudio del cariotipo sigue siendo necesario en pacientes con retraso mental no catalogado, actualmente ya no se utiliza para el diagnóstico del SXF.

mientras que en las mujeres el fenotipo también depende del tamaño de la inactivación aleatoria del cromosoma X. En el caso de los varones con MC presentan un fenotipo más grave (CI más bajo y mayor compromiso físico) que en el caso de las mujeres. Además se ha observado que dentro de los individuos con MC, no existe una correlación entre la longitud de la expansión del triplete CCG y el grado de retraso mental. En el caso de las personas con premutación la expresión de la proteína FMRP puede ser normal por ello el grado de afectación suele ser bastante menor o inexistente. Aunque, como ya hemos visto, se ha descrito dos cuadros clínicos relacionados con esta premutación, síndrome de temblor-ataxia y fallo ovárico prematuro. En la **tabla 2** se incluyen los tipos de mutación y sus repercusiones clínicas.

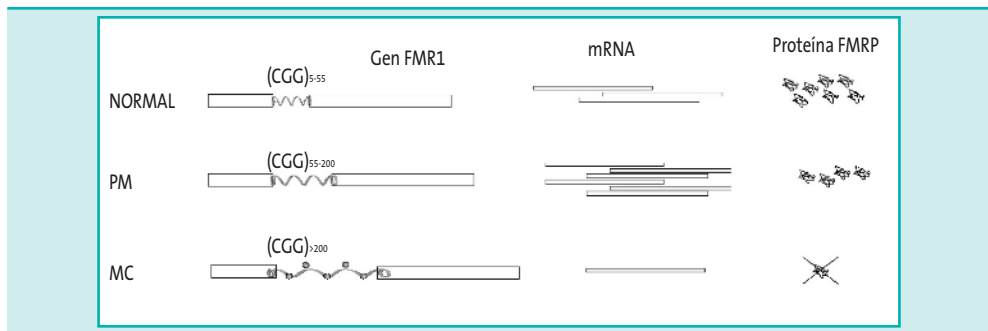
### RELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO

El fenotipo de los varones es generalmente dependiente de la naturaleza de la mutación,

Debe realizarse principalmente con:

- Síndrome de Sotos: Deficiencia mental, talla elevada, macrocefalia, epilepsia.

**Figura 2.** Tipos de alelos en el Síndrome de X Frágil. En el alelo normal tanto el ARN mensajero (ARNm) y la proteína FMRP se producen en cantidades normales. En el alelo con premutación (PM) la producción de ARNm está aumentada mientras que la de proteína FMRP está disminuida. En el alelo con mutación completa (MC) prácticamente no se produce ARNm y hay muy escasa cantidad o ausencia de proteína FMRP.



- Síndrome de Prader-Willi: Deficiencia mental, obesidad, baja talla, hipogonadismo.
- Síndrome de Klinefelter: Talla alta, hipogonadismo, deficiencia mental (20%).

Además, existen varones con deficiencia mental leve y sin hallazgos físicos característicos en los que se han identificado expansiones de trinucleótidos CGG en un lugar frágil adyacente al del SXF (FRAXA), denominado FRAXE, en el que se identificó otro gen relacionado con el retraso mental (FMR2). También se han descrito individuos con deficiencia mental y fragilidad cromosómica en otros dos lugares frágiles (FRAXD y FRAXF).

### CONSEJO GENÉTICO

Debido a la compleja forma de herencia y a la amplia variabilidad de fenotipos que presenta el SXF el proceso de consejo genético resulta algo complejo. Existen una serie de aspectos que hay que tener en cuenta, como son: la expresión fenotípica variable de este síndrome, la existencia de formas intermedias (premutación, mosaicismos, etc.), el riesgo de recurrencia (variable según el tamaño de la PM) y los cuadros clínicos relacionados con aparición tardía (FXTAS y FOP).

Es importante tener en cuenta que las madres de un hijo/a con MC son portadoras obligadas

de una premutación en el gen *FMR1*. Tanto ellas como sus familiares tienen un mayor riesgo de tener descendientes con SXF y deben ser informados al respecto. El estudio molecular les otorgará la posibilidad de determinar el estado de portador/a (número de repeticiones) y su correspondiente riesgo de recurrencia. El diagnóstico prenatal es posible gracias al estudio del ADN fetal en células obtenidas por amniocentesis o por biopsia de vellosidades coriales.

A los varones con PM se les considera “varones transmisores normales”, ya que sus hijas heredarán la condición de portadoras (no afectadas) pero no los hijos. Ninguna de las hijas presentarán retraso mental, sin embargo, todos los nietos y nietas de estos varones con PM tendrán riesgo de padecer SXF. Además en estos individuos existe la posibilidad de padecer FXTAS al sobrepasar los 50 años.

Las mujeres con PM (portadoras sanas) tienen un riesgo del 50% de transmitir una PM o una MC en cada embarazo. El riesgo de tener un descendiente afectado (mutación completa) oscila entre 7-50% para hijos varones y entre 3,5-25% para hijas (tabla 3).

Los varones con MC, con una metilación del 100%, presentan un retraso mental grave y generalmente no se reproducen. En el caso de las mujeres, tengan o no manifestaciones clínicas, tienen un riesgo del 50% de transmitir su

**Tabla 3.** Riesgo de recurrencia en mujeres portadoras según el tamaño (nº CGG) de la premutación (PM).

Nº de CGG de PM materna	Riesgo de tener un hijo varón afectado (%)	Riesgo de tener una hija afectada (%)
56-59	7	3,5
60-69	10	5
70-79	29	15
80-89	36	18
90-99	47	24
>100	50	25

mutación completa en cada embarazo. Los hijos varones que hereden la MC tendrán retraso mental, mientras que en las hijas el riesgo de RM es del 50%.

## TRATAMIENTO

La causa de las manifestaciones clínicas del SXF es la falta de expresión de la proteína FMRP. En la actualidad se están realizando estudios para una posible terapia molecular que permita compensar de alguna manera la falta de esta proteína. Por el momento los fármacos que se

utilizan son para tratar los síntomas producidos por el SXF, para poder mejorar, en la medida de lo posible, la calidad de vida de estos pacientes y de sus familiares. Estos tratamientos están dirigidos sobretodo a los problemas de comportamiento que afectan a la interacción social (hiperactividad, agresividad, insomnio, convulsiones, ansiedad y conductas obsesivas).

Otra forma de mejorar la calidad de vida del paciente con SXF es una intervención educativa adecuada, individualizada dirigida a mejorar la capacidad de aprendizaje (logopedia, terapia ocupacional, etc.).

## BIBLIOGRAFÍA

- De Vries BB, Halley DJ, Oostra BA, Niermeijer MF. The fragile X syndrome. *J Med Genet.* 1998; 35:579-89.
- Garber K, Visootsak J, Warren ST. Fragile X Syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2008;16:666-72.
- Glover G, Guillén E. Síndrome X frágil. *Rev Neurol.* 2006;42(Suppl. 1):S51-4.
- Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Kaufmann WE, Ono MY, Tartaglia N, Lachiewicz A *et al.* Advances in the treatment of fragile X syndrome. *Pediatrics.* 2009;123:378-90.
- Kaufmann WE, Reiss AL. Molecular and cellular genetics of fragile X syndrome. *Am J Med Genet.* 1999;88:11-24.
- Maddalena A, Richards CS, McGinniss J, Brothman A, Desnick RJ, Grier RE *et al.* Technical standards and guidelines for Fragile X. *Genetics in Medicine.* 2003; 3:200-5.
- Penagarikano O, Mulle JG, Warren ST. The pathophysiology of fragile X syndrome. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2007;8:109-29.
- Reiss AL, Hall SS. Fragile X syndrome: assessment and treatment implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2007;16:663-75.
- Síndrome X Frágil; Libro de consulta para familiares y profesionales. Grupo de Investigación en Retraso Mental de Origen Genético (GIRMOGEN) y Federación Española el Síndrome X Frágil. Ed. Real Patronato sobre Discapacidad. Madrid, 2006.
- Terracciano A, Chiurazzi P, Neri G. Fragile X Syndrome. *Am J Med Genet.* 2005;137C:32-7.