

## Síndrome del cromosoma X frágil

M<sup>a</sup> Mercedes Mingarro Castillo<sup>a</sup>, Ismael Ejarque Doménech<sup>a,b</sup>, Alfonso García Moreno<sup>a,c</sup> y Luis Miguel Aras Portilla<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Trabajo semFYC de Genética Clínica y Enfermedades Raras.  
<sup>b</sup> Consultorio Local de Chera. Valencia (España).  
<sup>c</sup> Servicio de Urgencias. Hospital Doctor Peset. Valencia (España).  
<sup>d</sup> SNU Estella. Servicio Navarro de Salud. Navarra (España).

Correspondencia:  
 M<sup>a</sup> Mercedes Mingarro Castillo. C/ Santos Justo y Pastor 144, P. 9, Esc. B. C.P. 46022 – Valencia (España).

Correo electrónico:  
 merchemingarro@yahoo.es

Recibido el 14 de marzo de 2016.  
 Aceptado para su publicación el 9 de junio de 2016.

Este artículo de Revista Clínica de Medicina de Familia se encuentra disponible bajo la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional (by-nc-nd).



### RESUMEN

El síndrome del X frágil (SXF) es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X que afecta sobre todo a hombres y ocasiona principalmente discapacidad intelectual. Además se asocia con el fenómeno de anticipación, aumentando la gravedad en generaciones sucesivas. La etiología es una mutación por expansión de tripletes de nucleótidos CGG en el gen FMR1 localizado en la región Xq27.3 del cromosoma X, con una prevalencia en hombres de 1/4.000 y en mujeres de 1/6.000. En las familias afectadas podemos encontrarnos con mujeres con menopausia precoz y personas con el síndrome FXTAS, que cursa con temblor/parkinsonismo.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome del Cromosoma X Frágil. Discapacidad Intelectual. Retraso Mental Hereditario. Asesoramiento Genético. Menopausia Prematura. FXTAS

### ABSTRACT

#### Fragile X syndrome

Fragile X syndrome (FXS) is an inherited disease linked to the X chromosome that mainly affects men and that causes principally intellectual disability. In addition it is associated with the phenomenon of genetic anticipation, increasing severity in successive generations. Its etiology is a mutation by expansion of CGG trinucleotide repeats in the FMR1 gene located at region Xq27.3 of the X chromosome with a prevalence in men of 1/4,000 and in women of 1/6,000. In affected families we can find women with premature menopause and persons with FXTAS syndrome, that causes tremor/parkinsonism.

**KEY WORDS:** Fragile X Syndrome. Intellectual Disability. Inherited Mental Retardation. Genetic Counseling. Menopause, Premature. FXTAS.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome del cromosoma X frágil (SXF) es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X que ocasiona discapacidad intelectual. Afecta principalmente a varones y es transmitido fundamentalmente por mujeres, pero hay diferencias en las manifestaciones y la incidencia del mismo. La prevalencia de varones afectados es de aproximadamente 1:4000, y de mujeres afectadas de 1:6000<sup>1</sup>. La prevalencia de portadoras es de 1:250 mujeres y la relación con respecto a varones portadores es de 3:1.

La causa es una mutación en el cromosoma X, región Xq27.3, que consiste en una expansión anómala del trinucleótido citosina-guanina-guanina (CGG) en el gen FMR1 (*Fragile X Mental Retardation 1*), en una zona no codificante situada al principio del gen<sup>2</sup>. Ello supone un aumento en la descendencia del número de repeticiones de las tres bases del ADN. Se asocia con el fenómeno de la anticipación: hay un aumento de la gravedad de los síntomas en sucesivas generaciones. Según el número de repeticiones del triplete hay tres estados: normal entre 6 y 55; premutación (PM) entre 55 y 200; y mutación completa (MC) con más de 200, generalmente entre 1.000 y 2.000. En el último caso el gen está metilado (inactivo) y provoca la ausencia de la proteína FMRP (*Fragile X Mental Retardation Protein*), abundante en las neuronas y que interviene en el desarrollo normal de las mismas<sup>3</sup>. Este déficit es la base del fenotipo típico del SXF<sup>4</sup>. Entre los alelos normales y los premutados está la “zona gris” o alelos intermedios.

En un 20-40 % de los individuos con SXF hay mosaicismos y se produce una cierta cantidad de FMRP<sup>5</sup>. Excepcionalmente hay casos de SXF con mutaciones puntuales o deleciones completas o parciales del gen FMR16 que provocan un déficit de la proteína.

### CASO CLÍNICO

El paciente es un varón de 12 años de edad fruto de un parto a término con uso de fórceps por dilatación estacionaria. El Apgar y resto de exploraciones postparto fueron normales. Se indicó reposo durante el último trimestre de embarazo por amenaza de parto. Durante el periodo postnatal presentó retraso en el desarrollo psicomotor. A los 3 años presentó crisis de ausencias sin crisis epilépticas posteriores ni necesidad de tratamiento. Actualmente presenta retraso mental moderado, dificultades en el aprendizaje, alteraciones conductuales severas en el espectro del autismo, déficit en el control de esfínteres y trastorno de hiperactividad con déficit de atención, tratado primero con metilfenidato sin mejoría y, posteriormente y hasta la actualidad, con antioxidantes y mejoría del trastorno. Además presenta ansiedad social y fobias extremas a ruidos y animales, hipersensibilidad a sonidos, texturas y ciertos alimentos, así como dificultades en la masticación y vómitos secundarios, hipotonía generalizada, articulaciones laxas, pies valgos que han precisado intervención quirúrgica, y una importante alteración del sueño tratada con melatonina. No presenta alteraciones cardiológicas, ni disautonómicas, ni rasgos faciales característicos.

El paciente posee un hermano mayor sano, pero tiene un primo segundo por la rama materna de 33 años de edad diagnosticado a los 13 años de SXF tras estudio genético. En aquel momento toda la rama familiar materna fue estudiada genéticamente y se comunicó oralmente, sin informe escrito, que tanto la madre del paciente caso como las hermanas de ésta eran portadoras sanas (Figura 1). Esta condición no fue suficientemente valorada por la familia ante sucesivos hijos sanos de las hermanas y el hermano sano del paciente caso. La madre del paciente caso no recibió consejo genético ni indicaciones de diagnóstico prenatal en ninguno de sus dos embarazos. Únicamente y a petición de la misma se realizó análisis genético en el periodo postnatal en ambos casos.

### DISCUSIÓN

El SXF es la causa más frecuente de discapacidad intelectual hereditaria después del síndrome de Down. Este trastorno debe sospecharse en pacientes con los siguientes rasgos físicos y psíquicos que pueden variar con la edad: cara alargada, frente prominente, mentón pronunciado, orejas grandes y despegadas, macrocefalia, rostro áspero, cejas prominentes, macroorquidismo tras la pubertad, escoliosis, hiperlaxitud articular, pies planos, anomalías en la boca, pecho excavado, alteraciones cardiológicas y cambios neuroanatómicos en el cerebro<sup>6</sup>.

Los rasgos psíquicos son el retraso mental, de grado moderado a profundo en varones y, sin embargo, leve en mujeres debido al mosaicismo que presentan. Además aparecen movimientos estereotipados de la cabeza y manos, hiperactividad y autismo. También presentan escaso o nulo contacto visual y periodos de agresividad alternados con periodos de timidez. Son frecuentes las dificultades en el uso del lenguaje, con habla reiterativa, y en el aprendizaje, así como problemas de integración sensorial y rechazo a nuevos estímulos<sup>7</sup>.

Se han descrito dos subfenotipos de aparición tardía relacionados con el SXF: un desorden neurológico multisistémico con temblor intencional y ataxia llamado síndrome de temblor-ataxia asociado al SXF (FXTAS)<sup>8</sup>, que frecuentemente incluye parkinsonismo, disautonomía, neuropatía periférica y demencia; afecta a varones portadores de premutación y con más frecuencia que a mujeres. El otro subfenotipo afecta a mujeres portadoras de premutación y es la insuficiencia ovárica primaria (FXPOI)<sup>9</sup>, que da lugar a una menopausia precoz.

En cuanto al diagnóstico molecular se estudia el gen FMR1. Actualmente se realiza una prueba de PCR con cebadores marcados con fluoróforos (TP-PCR)<sup>10</sup>, técnica rápida y precisa para determinar el número exacto de repeticiones CGG, seguida de un análisis por southern blot, técnica laboriosa y que requiere de unos días para detectar premutaciones grandes, mutaciones completas, mosaicismos y el estado de metilación. Para el diagnóstico prenatal se estudia el ADN fetal en células obtenidas por amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales. El estudio molecular está indicado en caso de discapacidad intelectual y autismo, insu-

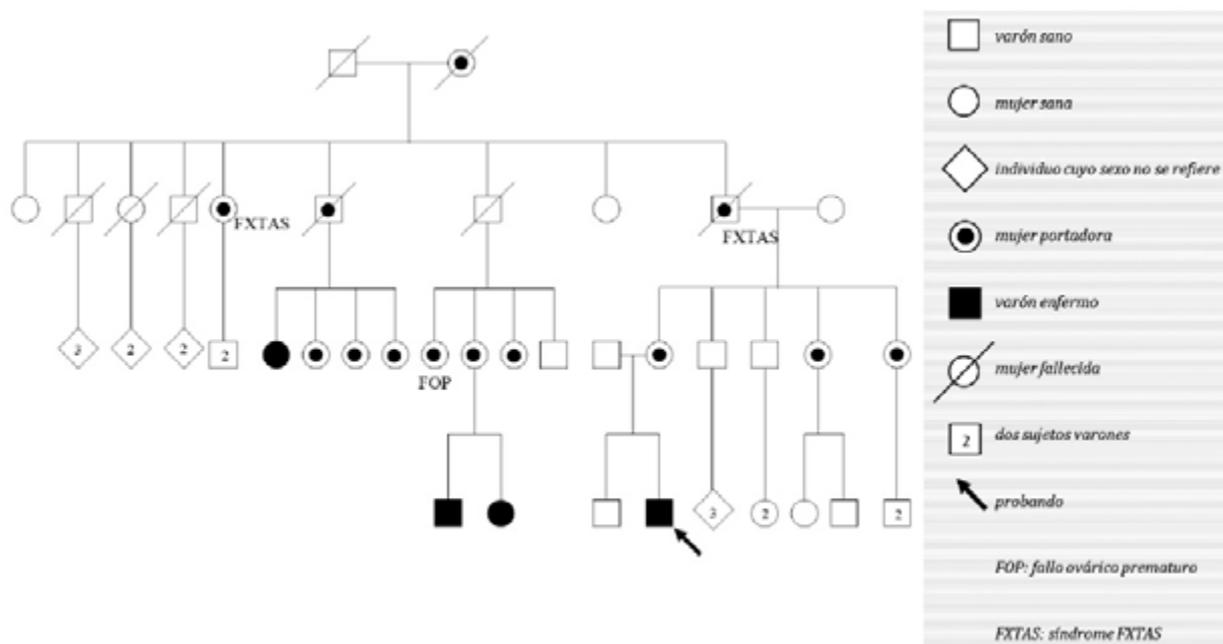


Figura 1. Árbol genealógico del paciente

ficiencia ovárica primaria debida a premutación y temblor y ataxia asociados a premutación.

El consejo genético resulta complejo debido a la forma de herencia y la variabilidad de fenotipos. Antes de realizar el estudio genético molecular se debe informar claramente sobre: la expresión fenotípica variable de este síndrome, la existencia de formas intermedias (PM, mosaicismos, etc.), el riesgo de recurrencia, los cuadros clínicos relacionados (FXTAS y FXPOI) y las distintas opciones reproductivas (diagnóstico prenatal, preimplantacional y preconcepcional). La interpretación de los resultados ha de ser personalizada. Se debe entregar un informe escrito claro y completo, mencionando todos los resultados posibles en una situación concreta para que el paciente, su familia y los profesionales sanitarios entiendan la trascendencia del resultado y, así, poder tomar decisiones. En el caso clínico que nos ocupa no se realizó un correcto consejo genético y destacamos la importancia de detectar en las familias discapacidad intelectual, menopausia precoz y temblor/parkinsonismo para realizar el estudio genético.

Con relación al tratamiento, es complejo y requiere de múltiples profesionales. Actualmente se están realizando varios ensayos clínicos con diferentes medicamentos como los antioxidantes. Mientras

tanto existen tratamientos sintomáticos que pueden controlar parte de la enfermedad. Además se realizan terapia del lenguaje, terapia ocupacional, técnicas conductuales y técnicas de coordinación motora.

Por último, cabe destacar la importancia del rol del médico de familia en la identificación de signos de alarma y enfermedades de posible etiología genética, en el adecuado asesoramiento genético preconcepcional y en el seguimiento clínico en colaboración con los profesionales de los servicios hospitalarios de genética, así como con el resto de especialidades relacionadas (ginecología, pediatría, etc.).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Coffee B, Keith K, Albizua I, Malone T, Mowrey J, Sherman SL et al. Incidence of fragile X syndrome by newborn screening for methylated FMR1 DNA. *Am J Hum Genet.* 2009; 85 (4): 503-14.
2. Bagni C, Tassone F, Neri G, Hagerman R. Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *J Clin Invest.* 2012; 122 (12): 4314-22.
3. Pieretti M, Zhang FP, Fu YH, Warren ST, Oostra BA, Caskey CT et al. Absence of expression of the FMR-1 gene in fragile X syndrome. *Cell.* 1991; 66 (4): 817-22.
4. Oostra BA, Chiurazzi P. The fragile X gene and its function. *Clin Genet.* 2001; 60 (6): 399-408.
5. Garber KB, Visootsak J, Warren ST. Fragile X syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2008; 16 (6): 666-72.

6. Gedeon AK, Baker E, Robinson H, Partington MW, Gross B, Manca A et al. Fragile X syndrome without CCG amplification has an FMR1 deletion. *Nat Genet.* 1992; 1 (5): 341-4.
7. Tsiouris JA, Brown WT. Neuropsychiatric symptoms of fragile X syndrome: pathophysiology and pharmacotherapy. *CNS Drugs.* 2004; 18 (11): 687-703.
8. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey MA, Hall DA, Levine RA, Brunberg JA et al. Penetrance of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA.* 2004; 291 (4): 460-9.
9. Mallolas J, Duran M, Sánchez A, Jiménez D, Castellví-Bel S, Rifé M et al. Implications of the FMR1 gene in menopause: study of 147 Spanish women. *Menopause.* 2001; 8 (2): 106-10.
10. Chen L, Hadd A, Sah S, Filipovic-Sadic S, Krosting J, Seckinger E et al. An information rich-CGG repeat primed PCR that detects the full range of fragile X expanded alleles and minimizes the need for southern blot analysis. *J Mol Diagn.* 2010; 12 (5): 589-600.