

SINDROME X FRAGIL

Feliciano J. Ramos Fuentes

CONCEPTO

Síndrome genético causante de la deficiencia mental hereditaria más frecuente y que afecta principalmente a varones, quienes manifiestan un fenotipo característico. Su nombre se debe a la presencia de una "rotura" en el extremo distal del cromosoma X (Xq27.3) en el cariotipo de los individuos afectados. En 1991, se identificó el defecto molecular causante del síndrome, sustituyendo al estudio citogenético como método de confirmación diagnóstica.

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 general está alrededor de 1:250 mujeres.

ETIOLOGÍA

Se produce por una expansión anómala del trinucleótido CGG en el gen FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1). En los individuos afectados, la expansión es superior a 230 CGGs (mutación completa) y el gen está completamente metilado (inactivado). La mutación completa provoca la

ausencia de la proteína FMRP, localizada en el citoplasma celular, y que es especialmente abundante en las neuronas. Las mujeres y varones portadores presentan entre 55 y 230 repeticiones (premutación) y el gen FMR1 no está metilado. Entre un 15-20% de individuos con SXF son mosaicos y producen cierta cantidad de FMRP (gen FMR1 no metilado). Excepcionalmente (<1%) se han encontrado deleciones del gen FMR1.

CLÍNICA

El hallazgo fundamental del SXF es el retraso mental, que en los varones afectados es de grado moderado y en las mujeres afectadas leve. En los primeros años de la vida se manifiesta por un retraso en la adquisición de las funciones psicomotoras, especialmente el lenguaje, que posteriormente es repetitivo. En las mujeres afectadas, heterocigotas para la mutación completa, se han descrito rasgos físicos (faciales) similares a los varones, aunque con menor frecuencia y más leves.

Los hallazgos clínicos de los varones afectados (con mutación completa) varía en relación a la edad y el estadio puberal (tabla I). Los varones prepuberales suelen tener un crecimiento normal, aunque su perímetro cefálico está por encima del percentil 50. En la edad preescolar pueden no ser evidentes rasgos físicos que se manifiestan

tan en edades posteriores, como la cara alargada, frente prominente, pabellones auriculares grandes y macrognatia. En varones puberales es característico el gran tamaño de los testículos (macroorquidismo). Con la edad también se hacen evidentes problemas oftalmológicos, ortopédicos, cardiacos y cutáneos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SXF 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. También debe descartarse en toda mujer con retraso mental leve. Los hallazgos clínicos del SXF en los primeros años de vida son inespecíficos, destacando el retraso psicomotor, principalmente en el área del lenguaje. En pre-

sencia de una historia familiar positiva (especialmente varones con retraso mental) es obligado descartar el SXF.

Actualmente el diagnóstico se realiza con técnicas moleculares (Southern blot o PCR). En ellas se analiza el ADN del paciente, cuantificándose el número de trinucleótidos CGG del gen FMR1, localizado en el locus Xq27.3 (lugar frágil visible en el estudio citogenético). Con estas técnicas se detectan más del 99% de los casos. El resto (<1%) son deleciones o mutaciones puntuales dentro del gen. El test molecular también permite determinar el estado de metilación del gen FMR1.

En la población general el número de CGGs oscila entre 6 y 54 (alelo normal), en portadores entre 55 y 230 (premutación) y en afectados >230 (mutación completa). El análisis con Southern detecta la presencia de premutaciones y mutaciones completas y permite una cuantificación

TABLA I
HALLAZGOS CLÍNICOS EN VARONES CON SÍNDROME X FRÁGIL

Retraso psicomotor (edad media de aparición en niños afectados)	<ul style="list-style-type: none"> - Sedestación (10 meses) - Deambulación (20.5 meses) - Primeras palabras (20 meses)
Prepuberales	<ul style="list-style-type: none"> - Retraso del lenguaje - Deficiencia mental (CI 30-50) - Alteraciones del comportamiento (hiperactividad, autismo, rabietas) - Fenotipo característico (cara alargada, frente prominente, pabellones auriculares grandes, macrognatismo)
Puberales	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia mental - Macroorquidismo - Anomalías del comportamiento (timidez, evitación de la mirada, movimientos repetitivos) - Estrabismo - Hiperlaxitud articular, pies planos
Otros	<ul style="list-style-type: none"> - Prolapso mitral - Otitis de repetición - Piel fina - Epilepsia

aproximada del número de CGGs, mientras que la PCR cuantifica los alelos normales y las premutaciones, pero no las mutaciones completas con alto número de repeticiones.

Aunque el estudio del cariotipo sigue siendo necesario en pacientes con retraso mental no catalogado, hoy no se utiliza para el diagnóstico del SXF.

Actualmente se está trabajando en el estudio de la expresión de la proteína FMRP en el citoplasma de linfocitos de sangre periférica. Este método es técnicamente más sencillo, más barato y sólo se precisan unas gotas de sangre del paciente (obtenidas por una pequeña punción en la yema de un dedo). Los pacientes afectados mues-

tran una ausencia completa de proteína. Es probable que en un futuro próximo sea el método de elección para despistaje del SXF en individuos con retraso mental de causa no aclarada.

RELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO

El fenotipo de los varones con una mutación en el gen FMR1 depende del tipo de mutación, mientras que en mujeres depende tanto del tipo de mutación como de la inactivación aleatoria del cromosoma X. En la tabla II se incluyen los tipos de mutación y sus repercusiones clínicas.

Tipo de mutación	Nº de CGGs	Estado de metilación del gen FMR1	Fenotipo varones	Fenotipo mujeres
Premutación	55-230	No metilado	No afectados	No afectadas
Mutación completa	>230	Completamente metilado	Afectados 100%	50% afectadas 50% no afectadas
Mosaicismo	Variable entre premutación y mutación completa	Parcial: No metilado en células con premutación Metilado en células con mutación completa	Afectados 100%: A veces CI superior a varones con mutación completa	Muy variable: desde normal a afectadas
Mosaicismo metilado	>230	Parcial: Mezcla de células metiladas y no metiladas	Afectados 100%: A veces CI superior a varones con mutación completa	Muy variable: desde normal a afectadas
Mutación completa no metilada	230	No metilado	Casi todos afectados pero a menudo CI "borderline"	Muy variable: desde normal a afectadas

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe realizarse principalmente con:

- Síndrome de Sotos: Deficiencia mental, talla elevada, macrocefalia, epilepsia.
- Síndrome de Prader-Willi: Deficiencia mental, obesidad, baja talla, hipogenitalismo.
- Síndrome de hiperactividad+déficit de atención
- Autismo

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 ha identificado otro gen relacionado con el retraso mental (FMR2). También se han descrito individuos con deficiencia mental y fragilidad cromosómica en otros 2 lugares frágiles (FRAXD y FRAXF).

ASESORAMIENTO GENÉTICO

Todas las madres de un hijo/a con mutación completa son portadoras obligadas de

un expansión del gen FMR1 (premutación). Ellas y sus familiares tienen un mayor riesgo de tener descendientes con SXF y deben ser informados al respecto. Se les indicará la posibilidad de determinar su situación de portador/a con el correspondiente estudio molecular, lo que permitirá una estimación precisa de su 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.

Varones con premutación: Se denominan también "varones transmisores normales". La premutación la heredan todas sus hijas y ninguno de sus hijos. Cuando las premutaciones son transmitidas por el padre, se producen pequeños incrementos en el número de trinucleótidos CGG, que nunca llegan a mutaciones completas. Todas las hijas de varones transmisores son portadoras no afectadas. Sin embargo, hay que recordar que todos los nietos y nietas de los varones transmisores tienen riesgo de padecer SXF.

Mujeres con premutación: Son portadoras sanas y tienen un riesgo de un 50% de transmitir una premutación o mutación completa 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 III).

TABLA III
RIESGO DE QUE UNA MADRE CON PREMUTACIÓN TENGA UN DESCENDIENTE AFECTADO CON MUTACIÓN COMPLETA

Nº de CGGs de premutación materna	Riesgo aproximado de tener un hijo varón afectado (%)	Riesgo aproximado 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

