

# El Síndrome del Cromosoma X Frágil (SXF)

## Primera causa Hereditaria de Deficiencia Mental.

**Sinonímia: Síndrome FRAXA, FMR-1 o SXF.**

### RESUMEN:

#### SÍNDROME DEL CROMOSOMA X FRÁGIL

***Este síndrome en el que cromosoma X es anormal, es la primera causa más frecuente de retraso mental y la segunda asociada a factores genéticos, solo superada por el síndrome de Down.***

***El retraso mental afecta con más frecuencia a los niños que a las niñas, en parte porque el cromosoma X puede tener genes recesivos de retraso mental (genes ligados al cromosoma X) que en las niñas suele estar equilibrado por un gen normal en el otro cromosoma X.***

*Los síntomas del síndrome incluyen retraso mental, orejas grandes y despegadas, barbilla y frente prominentes y testículos grandes o microorquidismo (un rasgo que se nota sólo después de la pubertad).*

*Sorprendentemente, algunos niños con este síndrome son mentalmente normales, mientras que algunas niñas que portan los genes recesivos, pero tienen una apariencia normal, tienen retraso mental.*

*En mujeres puede producir insuficiencia ovárica con infertilidad, y entre los varones de 50 y 60 años un síndrome con temblor/ataxia.*

*La presencia del síndrome del cromosoma X frágil puede detectarse mediante determinadas pruebas antes del nacimiento, pero no se puede saber, sea cual sea su sexo, si causará retraso mental en el bebé.*

### ABSTRACT:

#### FRAGILE X SYNDROME

*In this syndrome, which is the most common cause of mental retardation after Down syndrome, the X chromosome is abnormal.*

*Mental retardation affects children more often than girls, partly because the X chromosome can be recessive mental retardation genes (X-linked genes) than in girls is usually balanced by a normal gene on the other chromosome X. A condition in which said recessive genes are observed is called fragile X syndrome.*

*The symptoms include mental retardation, large ears and glue, prominent chin and forehead and large testicles (a trait that is noticed only after puberty). Surprisingly, some children with this syndrome are mentally normal, while some girls who carry the recessive genes, but are normal in appearance, have mental retardation.*

*In women can cause ovarian failure and infertility, and among men aged 50 and 60 years a syndrome with tremor / ataxia.*

*The presence of fragile X syndrome can be detected by certain tests before birth, but you can not know, whatever their sex, whether it will cause mental retardation in the baby.*

## I INTRODUCCION. GENETICA

### FRECUENCIA

En varones, la incidencia es de 1 de cada 1.200, mientras que en mujeres es de 1 de cada 2.500,

Según estudios realizados en países desarrollados, **1 de cada 250 mujeres y 1 de cada 700 varones son portadores del gen que lo produce,** y

**El 80 a 90% de los individuos afectados por el síndrome de X Frágil permanecen sin diagnóstico.**

**•En la Argentina, sólo 250 familias se encuentran diagnosticadas;**

**•El resto desconoce ser portadores de este síndrome hereditario, y por lo tanto seguirán teniendo hijos afectados.**

**Aproximadamente 1/3 de las portadoras de la mutación completa del gen X frágil pueden padecer algún grado de déficit intelectual que puede ir de leve a grave.**

**Ambos, varones y mujeres, pueden ser afectados, pero los varones generalmente lo son de manera más severa y son identificados con más frecuencia.**

Las estadísticas internacionales que dan cuenta que una (1) de cada 259 mujeres presentan la denominada **PREMUTACION** del gen, lo que conlleva un **MUY ALTO RIESGO** de transmisión de la **MUTACION COMPLETA** a su descendencia.

### TRASTORNOS ASOCIADOS AL X FRAGIL (TAFX)

Los trastornos asociados al **X-Frágil (TAXF)** son un conjunto de patologías genéticas relacionadas que pueden afectar de diferente forma a los miembros de una misma familia.

• Uno de los trastornos, el **Síndrome X Frágil (SXF)**, es el más y mejor conocido. El SXF puede afectar a ambos sexos, aunque es más frecuente y tiende a ser más grave en el varón.

Los **otros trastornos asociados al X-Frágil** son:

- la **insuficiencia Ovárica Primaria asociada al X-Frágil (GPAXF)**, que afecta sólo a mujeres, y
- el **Síndrome de Temblor/Ataxia asociado al X-Frágil (STAAXF)**, una patología neurológica del adulto que afecta más a varones que a mujeres.

Los **cambios en el gen X-Frágil que causa los TAXf** pueden ser transmitidos en una familia a través de personas sin ninguna manifestación de dichos trastornos.

*En algunas familias pueden estar afectados varios miembros en diferentes generaciones, mientras que en otras hay solamente un miembro afectado con un sólo trastorno.*

Los **aspectos genéticos y emocionales** que implica un diagnóstico de SXF son normalmente muy amplios y pueden afectar a las vidas de muchos miembros de la familia.



**Síndrome de Cromosoma X Frágil**

### TABLA I

#### GENÉTICA DE LOS TRASTORNOS ASOCIADOS AL X-FRÁGIL

##### TRASTORNOS ASOCIADOS AL X-FRÁGIL.

###### ■ Síndrome X-Frágil (SXF):

*Es la causa hereditaria más frecuente de **discapacidad intelectual** y afecta a ambos sexos. En general, las mujeres tienen síntomas más leves. Puede causar retraso del desarrollo y de lenguaje, dificultades de aprendizaje, y problemas de comportamiento y salud mental. Los individuos con SXF tienen una alteración en el gen X-Frágil llamada **mutación completa**.*

■ **Insuficiencia ovárica primaria asociada al X-Frágil (IOPAXF):**

*Es causa de infertilidad, menopausia prematura y otros problemas ováricos de mujeres en edad reproductiva que son portadoras del X-Frágil. Las portadoras tienen una alteración en el gen X-Frágil llamada "premutación".*

■ **Síndrome de temblor/ataxia asociado al X-Frágil (STAAXF):**

*Una enfermedad neurológica que aparece en la edad adulta (a partir de los 50 años) que puede causar problemas de equilibrio y de memoria, temblores y otros síntomas neurológicos y psiquiátricos en portadores del X-Frágil. Es más frecuente en hombre que en mujeres. EL STAAXF también es causado por una premutación en el gen X-Frágil.*

*En algunas familias sólo aparece uno de estos trastornos, mientras que en otras se pueden ver los tres trastornos en distintos miembros de la familia.*



*Familia con Cromosoma X Frágil.*

## GENÉTICA DE LOS TRASTORNOS ASOCIADOS AL X-FRÁGIL

### CASO DE UNA FAMILIA

**DM** y **TP** tienen dos hijos, **LA** y **MI**. **MI** era un bebé delicado y no caminó hasta los 20 meses de vida. Es un niño muy dulce pero a menudo se agobia cuando está en grupo. Su lenguaje también está retrasado, y cuando tenía dos años y medio su pediatra lo remitió a una consulta de genética. Allí le hicieron el test del **SXF** y se confirmó que lo tenía. Entonces le hicieron el estudio a la madre **DM**, que también confirmó que era portadora del X-Frágil.

Casi al mismo tiempo, la hermana de **DM**, **JE**, estaba intentando formar una familia, pero tenía problemas para quedarse embarazada. Hacía poco

que había consultado con un especialista en infertilidad cuando DM la llamó para contarle la noticia de que ella era portadora de X-Frágil. DM le dijo a su hermana JE que algunas portadoras de X-Frágil eran infértiles, así que JE le dijo a su médico que le hiciese el estudio. Fue entonces cuando se demostró que ella también era portadora.

Durante la sesión de asesoramiento genético, las hermanas fueron informadas de que uno de sus progenitores tenía que ser obligadamente portador.

Curiosamente, hace poco, **su padre** había sido diagnosticado de enfermedad de Parkinson. Además parecía que cada vez se le olvidaban más las cosas. Ahora ambas piensan que todo eso pueden ser las manifestaciones de un trastorno neurológico que ocurre en algunos varones (más raro en mujeres) portadores de X-Frágil»

En poco tiempo la familia ha pasado de no saber nada acerca de los TAXF, a descubrir que muchos miembros de la familia estaban directamente afectados. A pesar de los numerosos retos a los que se han de enfrentar, al final habían conseguido respuestas al por qué de esos problemas tan diferentes, pero relacionados.

### **Situación actual**

#### **SXF una de las causas más importantes de Discapacidad Mental**

**En la última década, el síndrome de X frágil se ha convertido en una de las causas más importantes de discapacidad.**

**Es responsable de aproximadamente el 30% de todas las formas de deterioro cognitivo no senil, y se cree que 1 de cada 259 mujeres, lleva el alelo defec-tuoso de este gen.**

También se ha establecido que **este síndrome, aún cuando afecta más severamente a los varones** (recuérdese que los varones sólo tienen un cromosoma X y, por tanto, no pueden compensar la pérdida de la información con el otro par cromosómico como las mujeres), **puede afectar tanto a varones como a mujeres.**

**El SXF impacta negativamente sobre el desarrollo y deriva en dificultades de aprendizaje discapacitantes, incluido retraso mental severo; también se manifiestan problemas de atención, hiperactividad y conductas autistas.**

**En la actualidad, el síndrome de X frágil es identificado clínicamente por pruebas sanguíneas de ADN.** Se trata de un método muy exacto, que puede informar tanto sobre los afectados como sobre los portadores no afectados.

## Historia

Ya en el siglo XIX, datos epidemiológicos habían constatado un excedente cercano al 25 por ciento en el número pacientes masculinos entre la población de retrasados mentales ingresados en instituciones.

Esto se debe en gran medida a la incidencia de entidades patológicas ligadas al cromosoma X que causan retraso mental.

El síndrome del cromosoma X frágil es el trastorno de este tipo más frecuente, justificando casi el 40 por ciento del total de casos de retraso mental ligado a X.

Sin embargo, el desconocimiento de esta enfermedad ha conducido a la determinación de diagnósticos erróneos.

Aún hoy, a pesar de ser una de las enfermedades genéticas más comunes en humanos, el síndrome X frágil no se diagnostica correctamente en un gran porcentaje de casos.

## Investigación

1943. Descripción clínica del síndrome por Martin y Bell.

1969. Descubrimiento del marcador citogenético del síndrome como una fragilidad en la región q27.3 del cromosoma X por Lubs.

1991. Descubrimiento de la mutación en el gen *FMR-1* causante de la enfermedad, primer ejemplo de un nuevo tipo de mutación genética, e ADN inestable o mutación dinámica.

1994. Creación del modelo animal de la enfermedad, en el ratón nulo del gene *FMR-1*.

Este síndrome fue descrito por primera vez en 1943 por J. Purdon Martin y Julia Bell.

Su origen genético no se descubrió hasta el año 1969, cuando se encontró que individuos que mostraban ciertas características mentales y físicas, tenían en su cromosoma X un trozo parcialmente roto.

En 1991, los científicos descubrieron el gen *FMR1* (acrónimo inglés de *Fragile X linked Mental Retardation type 1*, retraso mental de tipo 1 ligado al cromosoma X) en su traducción al castellano), que causa el X frágil, impulsando la investigación médica y psi-copedagógica.

El descubrimiento del gen ***FMR1*** fue un esfuerzo internacional que involucró a los laboratorios de Stephen Warren en Atlanta, David Nelson en Baylor, y Ben Oostra en Holanda, y fue descrito por Verkerk y sus colaboradores, en 1991.

Los aportes más importantes han sido la mejora en el diagnóstico prenatal y la identificación de portadores y afectados mediante un análisis de sangre efectuado con equipamiento especial.

## Origen del nombre X FRAGIL

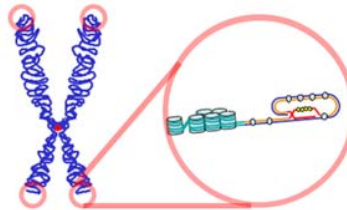
El nombre de este síndrome provino de la forma en que se observa citogenéticamente el **cromosoma X** en los pacientes que tienen la enfermedad, al estudiar los cromosomas.

**Cuando se obtienen células de un paciente con esta alteración y se cultivan bajo condiciones especiales (en un medio deficiente en ácido fólico), la expansión o amplificación del triplete de nucleótidos produce una particularidad en una región de los cromosomas, cerca del extremo del brazo largo (Telómero).**

**Ésta se muestra descondensada y elongada, y se rompe fácilmente al ser examinada en el microscopio.**

**De hecho, esta parte del cromosoma no es particularmente frágil en el paciente.**

**El fenómeno de ruptura del cromosoma X en realidad aparece sólo in vitro cuando se observa la muestra en el microscopio.**



#### **Un cromosoma (izquierda) y un telómero (a la derecha).**

Los **telómeros** (del griego *telos*, "final" y *meros*, "parte") son los extremos de los cromosomas. Son regiones de ADN no codificante, altamente repetitivas, cuya función principal es la estabilidad estructural de los cromosomas en las células eucariotas, la división celular y el tiempo de vida de las estirpes celulares. Están involucradas en enfermedades importantes

## GENÉTICA

**Es la primera causa hereditaria de retraso mental y la segunda asociada a factores genéticos luego del síndrome de Down, siendo este último de origen congénito (no necesariamente heredado).**

El síndrome de X frágil es un trastorno genético que se transmite de generación en generación. **Es causado por una anomalía en un solo gen.**

**También conocido como síndrome de Martin & Bell, es un trastorno que ocasiona retraso mental.**

Cada persona posee 23 pares de cromosomas. Una de estas parejas determina el sexo con el que se nace, adoptando el nombre de **"cromosomas sexuales"**.

Por su forma se identifican los cromosomas sexuales femeninos (determinan que la persona sea de sexo femenino) como XX, y la pareja de cromosomas masculinos como XY (determinan que la persona sea de sexo masculino).

Todos tenemos 23 pares de cromosomas, o 46 cromosomas individuales. Uno de esos pares está formado por los denominados cromosomas del sexo (llamados X e Y), que determinan si una persona es varón o mujer.

Normalmente, las mujeres tienen dos cromosomas X mientras que los varones tienen un cromosoma X y un cromosoma Y.

**Las mujeres que heredan un cromosoma X con el gen FMR-1 anormal tienen otro cromosoma X con un gen normal.**



**Hay una amplificación de la repetición del trinucleótido**, CGGn, el cual se expande considerablemente en individuos con una mutación completa.

**El FMRP es una proteína vinculada al ARN y parece regular la traducción de aproximadamente el 4% de los mensajes neuronales.**

**Hay una hipótesis en la que el FMRP es una proteína clave en la regulación de los cambios estructurales neuronales y en la maduración mediante la estimulación ambiental, particularmente en la selección de las conexiones neuronales**

## **El gen FMR1.**

En 1991, se describe el defecto molecular que origina el SXF: Se trata de una alteración en **el gen FMR1 (Fragile X Mental Retardation-1)**, situado en el locus **FRAXA**, en la parte distal del brazo largo del cromosoma X.

Este gen codifica en individuos normales **una proteína, llamada FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein)** que **se encuentra ausente o muy disminuida en los individuos afectados.**

Esto es debido a esa **alteración molecular, que consiste en la expansión anómala de un triplete CGG**, acompañada de una hipermetilación de una isla CpG adyacente al gen FMR-1, lo que a su vez **produce la inactivación del gen y por lo tanto la falta de síntesis de la proteína.**

## **La fisiopatología del SXF.**

La **FMRP** es una proteína que se expresa en diferentes tejidos, y, dentro de la célula, se localiza sobre todo en su citoplasma.

Su función es el **transporte del ARN** y de otras proteínas desde el núcleo de la célula al citoplasma. De ahí que su ausencia determinará que otras proteínas no lleguen a actuar en su sitio adecuado por lo que, aunque el gen mutado es uno sólo, las manifestaciones fenotípicas son diversas, variadas y heterogéneas.

**La proteína FMRP funciona como “transportador”, llevando moléculas de ARNm desde el núcleo** (donde se localizan los genes que codifican para la síntesis de todas las proteínas necesarias para el correcto funcionamiento de las células y tejidos del organismo), **hasta el citoplasma donde se realiza la traducción a proteínas funcionales de los ARNm transportados**

**La proteína FMRP transporta los ARNm al citoplasma y controla su traducción** a las proteínas correspondientes para ejercer su función en el momento que sean necesarias.

Se ha demostrado que la FMRP, aparte de su propio ARNm, puede “recoger” hasta un 4% de todos los ARNm de la célula y transportarlos como complejos proteicos a las dendritas neuronales.

La proteína FMRP actúa como reguladora de la **traducción del ARNm de algunas proteínas**, como

- la proteína Rac-1 (importante para la formación y maduración de las sinapsis neuronales),
- el grupo de proteínas SOD (*Proteína Superóxido dismutasa*) reguladoras del estado de oxidación-reducción de las células,
- las proteínas que forman los receptores para neurotransmisores, como el GABA, o
- para hormonas como los glucocorticoides.

Hay datos suficientes para afirmar que **la ausencia de FMRP puede dar lugar a una falta de regulación de la función de estas proteínas.**

*El Síndrome X Frágil (SXF) es un trastorno cuyos síntomas derivan de la falta de la proteína FMRP, codificada por el gen FRM1. Debido a la mutación de éste, se genera un déficit de dicha proteína. La proteína FMRP modula el funcionamiento de diversos genes que tienen un papel muy relevante en el desarrollo neurocognitivo. Se entiende, por lo tanto, que un déficit de FMRP va a generar manifestaciones relacionadas con la conducta y aprendizaje.*

-----

**Cuando una persona tiene más de 230 repeticiones aproximadamente, el gen se desactiva y deja de producir la proteína que habitualmente produce.**

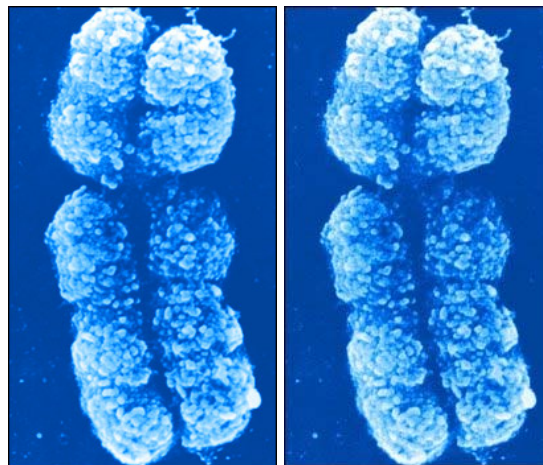
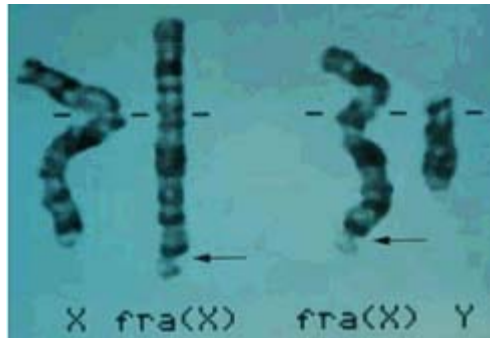
**Cuanto mayor sea el número de repeticiones, más alta será la probabilidad de que el afectado sufra mayores alteraciones patológicas.**

**Cuando este grupo de tres nucleótidos se amplifica (se repite) más de 230 veces, se extingue la expresión del gen o, en otras palabras, se apaga el gen, produciéndose así lo que conocemos como síndrome del X frágil.**

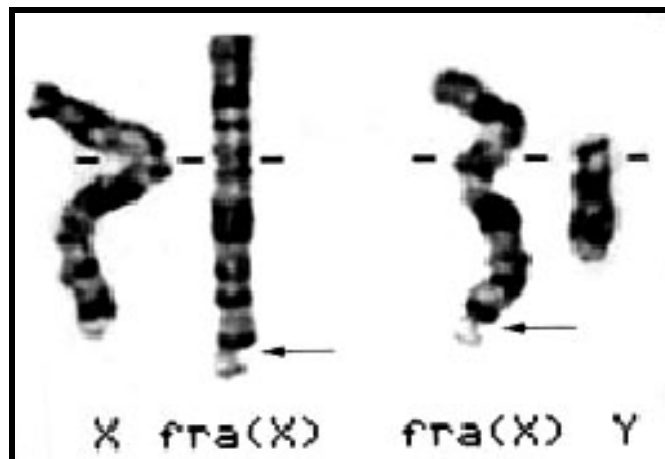
También es posible tener el síndrome por una supresión (**delección**) del gen FMR1 o por una mutación puntual que produce una FMRP no-funcional.

*Los individuos que son citogenéticamente positivos por el sitio frágil en Xq27.3, pero son negativos por la expansión de CGG (lo cual está asociado con la mutación FRAXA), pueden tener una mutación más distal, incluyendo FRAXE o FRAXF.*

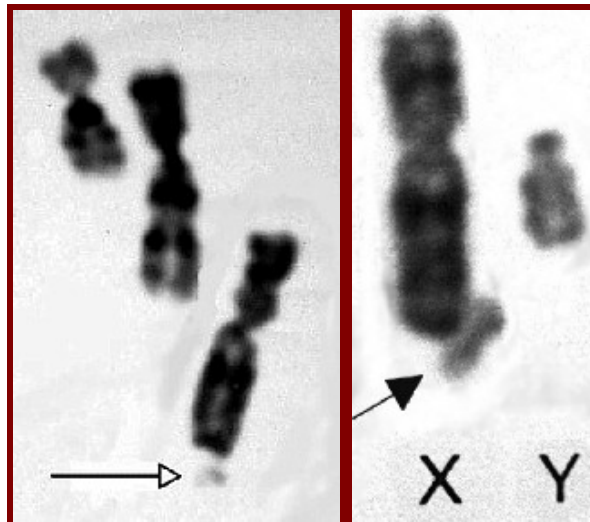
**También debemos reseñar que existe otro cuadro clínico FRAXE mucho menos frecuente que asocia déficit mental en varones, también con fragilidad citogenética (en Xq28), sin macroorquidismo ni orejas grandes, y sin la afectación molecular que caracteriza al FRAXA.**



**Cromosoma X**



***Nótese el telómero del brazo q para el cromosoma X señalado***



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.

### IMPORTANCIA DEL SEXO EN LAS MANIFESTACIONES DEL SÍNDROME

*Existen diferencias importantes derivadas del sexo en dos aspectos Principales:*

***a-Afectación:*** como los cromosomas sexuales femeninos son XX, las mujeres tienen una defensa adicional importante que provoca que se vean menos afectadas: si uno de los cromosomas X tiene la mutación, siempre tienen el otro cromosoma X que puede suplir y tapar la anomalía de su par.

*En cambio, los hombres tienen un solo cromosoma X (el otro es el Y), por lo que la mutación en el cromosoma sexual X no puede ser suplida por ningún otro y la afectación será casi segura.*

***b-Herencia:*** las consecuencias de estar afectados respecto a los descendientes son diferentes según sea el padre o la madre quien sea el portador.

*El padre portador puede transmitir el cromosoma X afectado a sus hijas pero nunca a sus hijos, pues a éstos les transfiere el cromosoma Y.*

*La madre portadora, tiene una probabilidad del 50% de transmitir el gen frágil X a cada uno de sus hijos o hijas.*

## AMPLIFICACIÓN DE LA REPETICIÓN DEL TRINUCLEÓTIDO

Hay una **amplificación de la repetición del trinucleótido, CCGn**, el cual se expande considerablemente en individuos con una mutación completa.

- **Los individuos en la población general tienen de 6 a 50 repeticiones, y**
- **Los individuos portadores de la premutación X frágil tienen entre 54 y 230 repeticiones, pero son generalmente considerados no afectados.**
- **Cuando el número de repeticiones se incrementa a cantidades mayores a 200, el individuo es usualmente afectado por el síndrome de X frágil y el gen FMR1 es metilado de tal modo que la producción de la proteína no ocurre.**

**Es la ausencia, o deficiencia de la proteína que produce el gen FMR1 (FMRP) la que causa el síndrome de X frágil.**

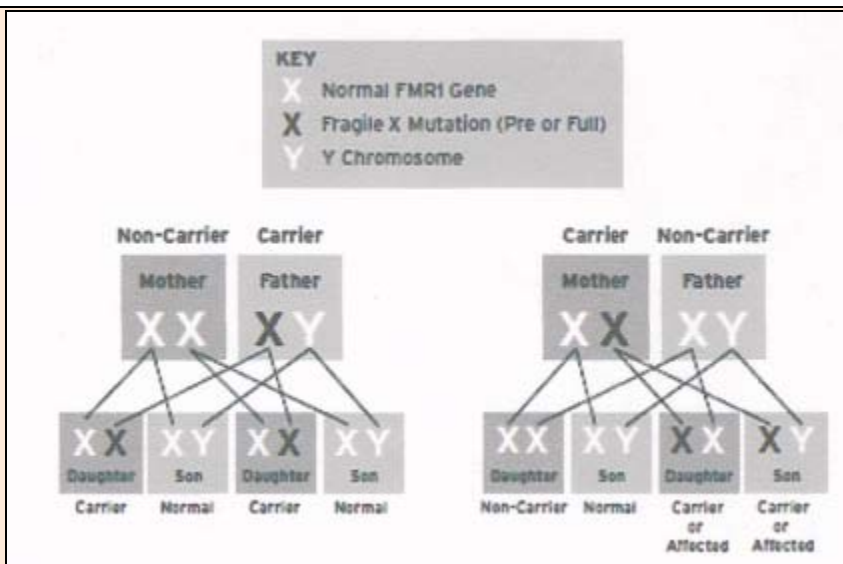
### Ver Video Síndrome x fragil ....Genética

*(en inglés)*

[http://www.youtube.com/watch?v=y1FOEteaM9Q&feature=player\\_embedded](http://www.youtube.com/watch?v=y1FOEteaM9Q&feature=player_embedded)

## COMO SE HEREDA EL X-FRÁGIL

*El X-Frágil se considera un trastorno ligado al X porque el gen FMRI está localizado en el cromosoma X. Las enfermedades ligadas al X son heredadas de una manera especial. Una mujer que tiene el gen que causa la enfermedad ligada al X tiene un 50% de posibilidades de pasárselo a su descendencia, tanto si es niño como niña. Esto es así porque ella tiene dos cromosomas X y transmite uno u otro en cada embarazo. Sin embargo, un varón con el mismo gen ligado al X, transmite este X a todas sus hijas (lo que las hace ser portadoras) y a ninguno de sus hijos. La razón de ello es que transmite su único cromosoma X a todas sus hijas y su cromosoma Y a todos sus hijos.*



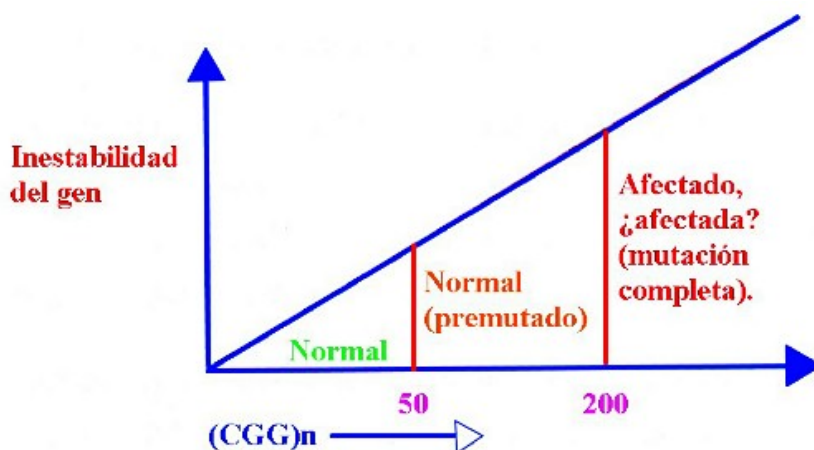
**La herencia del X-Frágil tiene algunas particularidades.**

**Cuando un padre pasa la premutación a sus hijas, el número de repeticiones CGG suele permanecer en el rango de premutación.**

**Si una madre pasa su X con premutación a su descendencia, el número de repeticiones CGG puede permanecer en el mismo rango o puede incrementarse hasta alcanzar el tamaño de mutación completa. Cuanto mayor es el número de CGGs de la madre, mayor la probabilidad de expandirse a una mutación completa en la siguiente generación.**

**Las mujeres con premutación en FMR1 pueden haberlo heredado de cualquiera de sus progenitores, mientras que los varones sólo pueden heredarlo de sus madres.**

**AMPLIFICACIÓN DEL TRIPLETE CGG, PREMUTACIÓN Y MUTACIÓN**



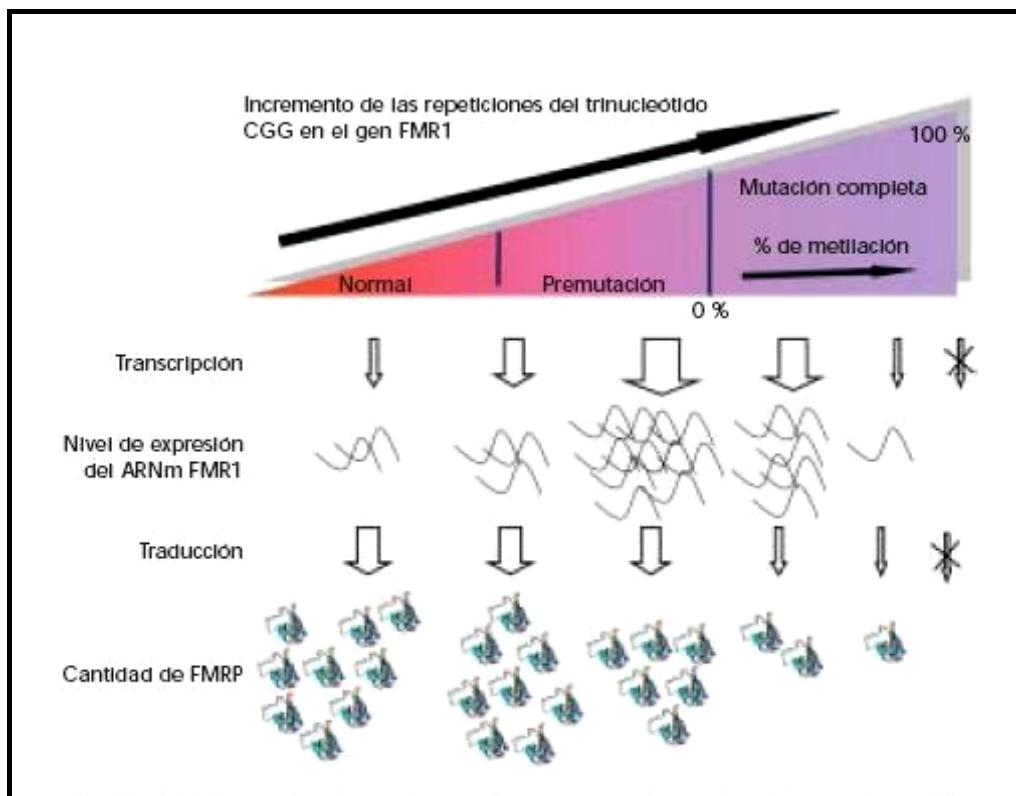
En este gráfico tomado de la tesis doctoral de Fernández Carvajal, se explica como la amplificación del triplete CGG lleva de la situación normal a la de riesgo para la descendencia (**premutación**) y a la deficiencia mental obligada (**mutación completa** en varones) o con alto riesgo (un tercio a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

<b>PROGENITOR</b>	<b>DM EN SU DESCENDENCIA</b> <i>(o CI "borderline" en el caso de mujeres)</i>
<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>

### 1-NÚMERO NORMAL DE REPETICIONES

**Las personas con un número normal de repeticiones (6 a 45) no transmiten el síndrome de X frágil a sus hijos. Por lo general, el número de repeticiones en los hijos no cambia.**



**Modelo experimental** en el que se demuestra que **al aumentar el número de repeticiones CGG y se sobrepasa el límite de 200CGG, se inicia el proceso de metilación que inhibe la expresión del gen FMR1**. Esto conduce a la pérdida de función del gen la síntesis de proteína FMRP que en algunos pacientes está ausente. En personas con **premutación** existe un fenómeno de compensación que da lugar a mayor cantidad de ARNm y niveles adecuados FRMP. El exceso de expresión de ARNm estaría relacionado con el **Síndrome FXTAS (Síndrome con Temblor y Ataxia ligado al SXF)** que aparece en un porcentaje de varones portadores tras cumplir los 50-60 años.

Figura adaptada de *"Fragile X Syndrome: Diagnosis, treatment and reserch"*, pág 472. Hagerman and Hagerman. 2002.

## 2-Número intermedio de repeticiones o "zona gris"

**Cuando una persona tiene entre 45 y 55 repeticiones aproximadamente, a veces el número de repeticiones puede aumentar ligeramente al trans-mitirse de padres a hijos. Se considera que las personas que tienen entre 45 y 55 repeticiones aprox.-madamente están en una "zona gris". No se ha comprobado que estas personas tengan hijos con síndrome de X frágil. No obstante, el número de repeticiones puede crecer en cada gene-ración por lo que sus nietos podrían estar en riesgo.<sup>7</sup>**

## 3-PRE-MUTACIÓN

**Las personas que tienen entre 55 y 200 repeticiones aproximadamente tienen lo que se conoce como pre-mutación. Tanto los hombres como las mujeres pueden ser portadores de la pre-mutación.**

**Aproximadamente una de cada 250 mujeres y uno de cada 800 hombres es portador de la pre-mutación.**

**No obstante, sólo las mujeres portadoras corren el riesgo de tener un hijo con síndrome de X frágil.**

**Las madres portadoras de la pre-mutación tienen una probabilidad del 50 por ciento de transmitir a sus hijos el gen anormal en cada embarazo. Algunos niños que heredan el gen anormal presentan una pre-mutación pero no tienen síntomas de síndrome de X frágil. No obstante, es probable que el número de repeticiones aumente cuando el gen se transmite de madre a hijo.**

**En consecuencia, algunos hijos de madres portadoras heredan la mutación completa (más de 200 repeticiones) y presentan síntomas de síndrome de X frágil.**

**Los hombres portadores de la pre-mutación transmiten la pre-mutación a todas sus hijas pero a ninguno de sus hijos. Por lo general, las hijas no presentan síntomas del síndrome de X frágil, pero serán portadoras de una pre-mutación que pueden transmitir a sus bebés. A diferencia de las mujeres, en los varones la pre-mutación por lo general no aumenta cuando la transmiten a sus hijas. Los hijos de hombres portadores de la pre-mutación no la heredan ya que no reciben un cromosoma X de su padre.**

#### **4-MUTACIÓN COMPLETA**

**Las personas con más de 200 repeticiones tienen la mutación completa. Las mujeres portadoras de una mutación completa de X frágil tienen una probabilidad del 50 por ciento de transmitirla a sus hijos en cada embarazo. Los hombres con una mutación completa transmiten la pre-mutación a todas sus hijas (por razones que aún no se han determinado, la mutación completa se reduce a una pre-mutación en el esperma). Sus hijos no corren riesgo ya que no heredan el cromosoma X de su padre.**

#### **EXPRESION CLINICA DE LA PRE-MUTACIÓN**

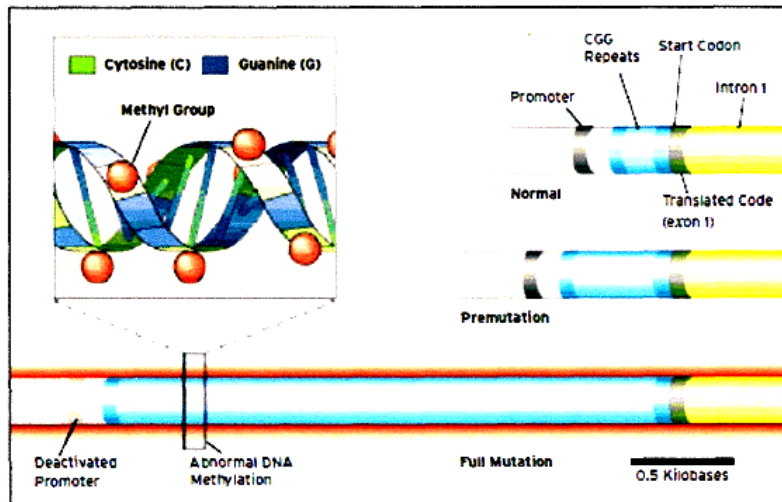
**Las personas con la pre-mutación no tienen síndrome de X frágil. No obstante, estudios recientes indican que algunas podrían tener problemas sutiles de conducta o de aprendizaje.**

**Estudios recientes sugieren también que aproximadamente el 30 por ciento de los hombres de más de 50 años portadores de la pre-mutación desarrolla una enfermedad neurológica caracterizada por temblores y movimientos musculares no coordinados. Una pequeña cantidad de mujeres portadoras de la pre-**

*mutación también puede desarrollar este trastorno pero a una edad mayor que los hombres y con síntomas más leves.*

*Además, aproximadamente el 20 por ciento de las mujeres portadoras de la pre-mutación desarrolla insuficiencia ovárica y menopausia prematura (antes de los 40 años), lo que puede afectar su fertilidad.*

*Las personas con la mutación completa por lo general no desarrollan el trastorno neurológico ni la insuficiencia ovárica.*



*El gen FRM1 y los distintos tamaños de la mutación*

## II-SINTOMATOLOGIA

### SINTOMATOLOGIA DEL SÍNDROME X-FRAGIL

Un síndrome es un patrón general de características físicas, cognitivas y/o intelectuales, que aparecen juntas en una persona. En el caso del síndrome X-Frágil, las características comunes que presenta puede ser sutiles, especialmente en niños pequeños.

*Los niños y adultos con el síndrome X-Frágil no son muy diferentes en apariencia de otras personas. De hecho, cuando nace un bebé con este síndrome ni sus padres ni el médico aprecian nada anormal. A menudo, los padres y otras personas sólo se empiezan a preocupar cuando el niño se retrasa en la adquisición de habilidades psicomotoras, como son el sentarse, andar o hablar.*

Ciertas características físicas y cognitivas del síndrome X-Frágil se observan tanto en varones como en mujeres (ver tabla abajo). Sin embargo, **los rasgos faciales tienden a ser más evidentes a medida que el niño crece (particularmente en varones).**

**Además de la lista de rasgos que aparece abajo, aproximadamente un tercio de los niños con SXF tienen algún grado de comportamiento autista, llamado habitualmente trastorno del espectro autista (TEA).**

#### HALLAZGOS FRECUENTES EN EL SÍNDROME X-FRAGIL

FÍSICOS	COGNITIVOS / COMPORTAMIENTO
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Orejas grandes</li> <li>- Cara alargada y estrecha</li> <li>- Frente o mentón prominente</li> <li>- Testículos grandes en jóvenes/adultos</li> <li>- Paladar elevado (cielo de la boca)</li> <li>- Pies planos -Convulsiones</li> <li>- Estrabismo/ojo vago</li> <li>- Otitis de repetición</li> <li>- Hiperlaxitud articular (manos y muñecas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Retraso del desarrollo psicomotor</li> <li>- Problemas de aprendizaje y retraso intelectual</li> <li>- Déficit de atención e hiperactividad</li> <li>- Aleteo y/o mordedura de manos</li> <li>- Escaso contacto ocular -Timidez, ansiedad -</li> <li>-Alteraciones de comportamiento</li> <li>- Retraso del lenguaje y expresión verbal</li> <li>- Lenguaje rápido, repetitivo</li> <li>- Problemas en las transiciones</li> <li>- Hipersensibilidad a sonidos, tacto, multitudes, ciertos alimentos y texturas</li> </ul>

Es importante recordar que cada individuo con SXF es único.

**Por tanto, personas con SXF pueden manifestar un amplio rango de las características descritas anteriormente,**

**Un pequeño número de individuos con SXF tiene lo que se denomina "mosaicismo". Esto significa que tienen una mezcla de células con diferente número de repeticiones CC3G y/o estado de metilación.**

**Por ejemplo, un varón puede tener en el gen FMR1 una mezcla de alelos con mutación completa y premutados, y puede tener algunas células que no estén metiladas por lo que produce cierta cantidad de FMRP. Como ocurre en mujeres, producir una pequeña cantidad de FMRP puede ser importante para el nivel funcional de una persona.**

## **CLINICA**

Los niños y adultos con síndrome de X frágil presentan una serie de indicios y síntomas que varían de leves a graves. Por lo general, **el síndrome es más grave en los hombres que en las mujeres.**

### **Las CARACTERÍSTICAS MÁS COMUNES incluyen**

- **Diferentes grados de retraso mental o incapacidades de aprendizaje**
- 
- **Problemas de conducta, como dificultades para prestar atención y berrinches frecuentes**
- 
- **Conductas autistas, como agitar y morderse las manos**
- 
- **Retrasos en aprender a sentarse, caminar y hablar**
- 
- **Problemas del habla**
- 
- **Ansiedad y problemas anímicos**
- 
- **Sensibilidad a la luz, los sonidos, el tacto y las texturas**
- 
- **Rasgos físicos sutiles, tales como rostro estrecho y alargado, orejas grandes, paladar arqueado y alto, pies planos y articulaciones sumamente flexibles (especialmente los dedos de la mano).**
- 
- **Los hombres tienden a desarrollar testículos más grandes de lo común después de la pubertad.**

Por lo general, **las niñas** con síndrome de X frágil presentan menos rasgos físicos de este trastorno, aunque algunas **tienen orejas grandes. Si bien la**

mayoría de los varones con síndrome de X frágil tiene retraso mental o incapacidades de aprendizaje serias, esto sólo ocurre entre un tercio y la mitad de las niñas afectadas aproximadamente.

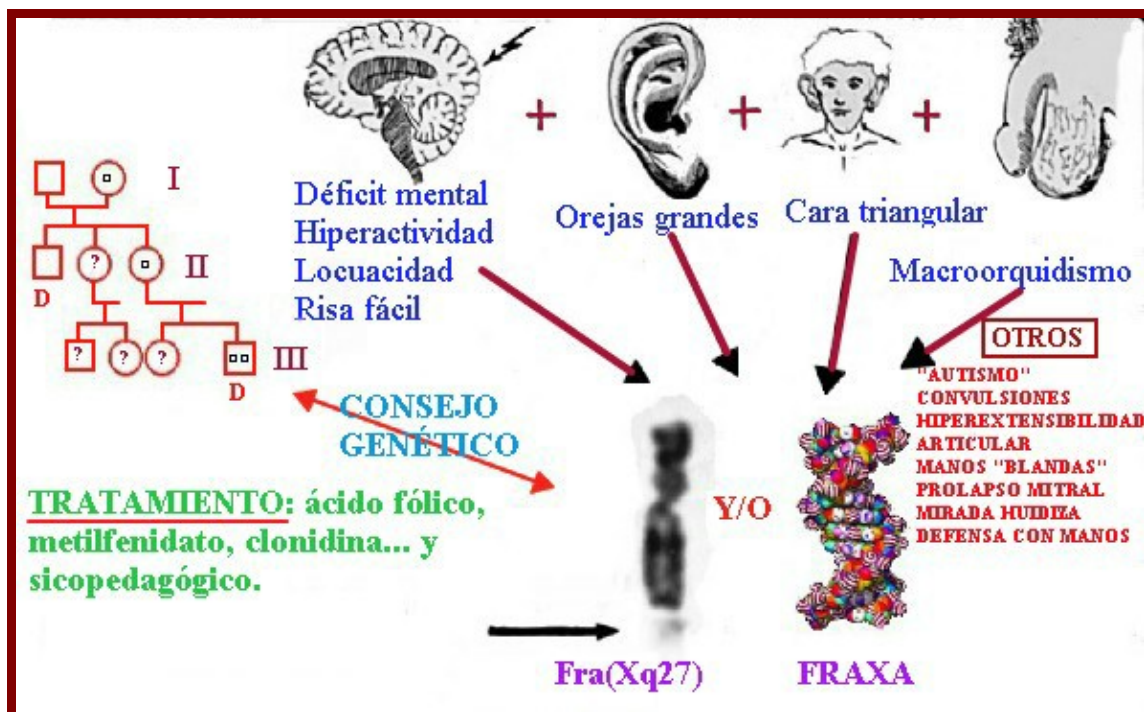
No obstante, algunas niñas con inteligencia normal tienen incapacidades de aprendizaje en matemáticas, dificultades para prestar atención, problemas emocionales (como ansiedad, depresión y timidez) y escasas habilidades sociales.

## 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).

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



En este esquema gráfico están representados los hechos clínicos más característicos del **síndrome Cromosoma X Frágil**. 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.*

La mayoría de los niños con síndrome de X frágil no padece problemas graves de salud y, por lo general, tiene una expectativa de vida normal.

No obstante, aproximadamente **el 20 por ciento de ellos sufre convulsiones**, que normalmente pueden controlarse con medicación.<sup>5</sup> **Los niños con síndrome de X frágil también pueden tener un riesgo mayor de infecciones crónicas en el oído interno (otitis media) y requerir la inserción quirúrgica de tubos de drenaje (timpanostomía). Estos niños son más propensos a experimentar soplo cardíaco, con frecuencia causado por el prolapso de la válvula mitral.<sup>4,5</sup> Por lo general, esta enfermedad no es mortal pero normalmente las personas con prolapso de la válvula mitral deben tomar antibióticos antes de un tratamiento dental.**

### **FENOTIPO FÍSICO**

#### **Características más frecuentes**



*Características físicas típicas del SXF: cara alargada, frente prominente, mentón pronunciado, grandes orejas*

- Retraso mental
- Hiperactividad
- Problemas de atención
- Aleteo con los brazos
- Contacto visual escaso
- Hablar reiterativamente
- Articulaciones hiper-extensibles
- Testículos grandes
- Orejas prominentes

**Las características físicas típicas del síndrome de X frágil incluye cara larga, orejas prominentes y testículos grandes (macroorquidismo).**

A menudo los niños pequeños tienen esas características. La cara alargada y el macroorquidismo usualmente no son notables sino hasta la pubertad.

**Al menos 25-30% de los niños pequeños pueden no tener las características típicas faciales del síndrome de X frágil.**

### Fenotipo:



**El fenotipo físico de los niños pequeños incluye usualmente hiperextensibilidad de los dedos, piel laxa, pie plano, presentando usualmente retardo en el lenguaje o síntomas de desatención.**

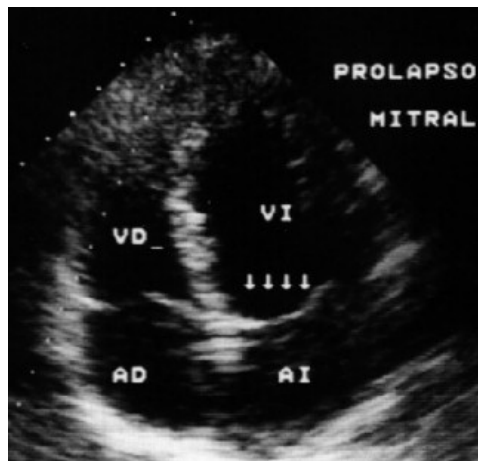


**Rasgos faciales de varones de distintas edades, con SXF**

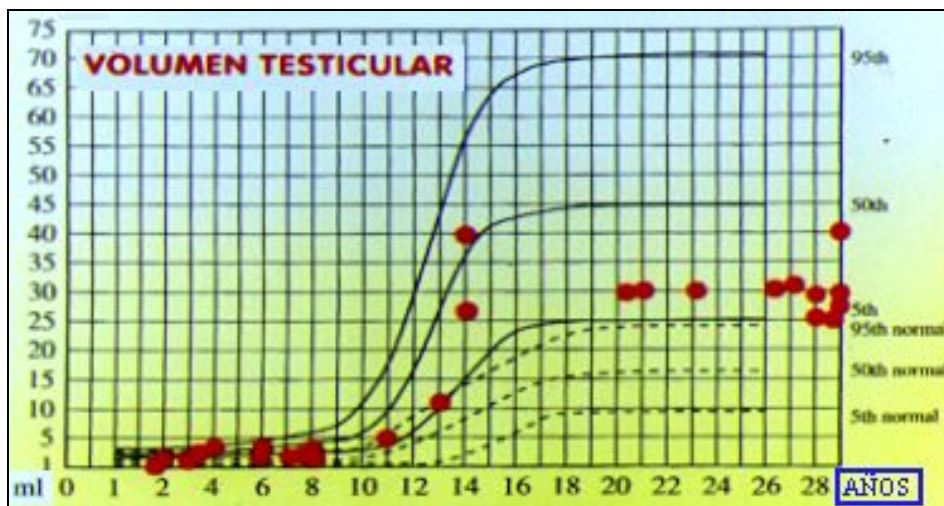
**Además del retraso psicomotor y del déficit mental posterior -de grado variable en virtud del posible mosaico premutación-mutación completa (Brown y Nolin) -, los rasgos más comunes son orejas grandes y mentón prominente, "nerviosismo", verborrea...**



**Hiperextensibilidad articular, 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 y el macroorquidismo (en el 80% de los adultos) a partir de la edad puberal (en ocasiones el tamaño testicular supera ampliamente los 25cc).**



**En línea continua volumen testicular de los varones con síndrome SXF y en discontinua los de la población general.** Se ha 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.

**En todos los niños que presenten retraso mental o autismo de etiología desconocida debe ser descartado el síndrome de X frágil.**

**También deberían ser estudiados los individuos con significativas deficiencias de aprendizaje, con características físicas o conductuales del síndrome de X frágil**

## **LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME**

Son muy variables, y dependen en gran manera de la Edad y del Sexo. Aunque tienen una serie de rasgos clínicos asociados al síndrome, no todos los individuos los presentan al completo, sino que cada sujeto manifiesta una serie de ellos.

### **En los Varones:**

#### ***Rasgos Físicos:***

##### **NIÑOS:**

*Cara alargada.  
Orejas grandes y desplegadas.  
Hiperelasticidad articular.*

##### **ADOLESCENTES:**

*Se acentúan los rasgos.  
Macroorquidismo (Testículos más grandes).  
Problemas médicos:  
Estrabismo.  
Otitis de repetición.  
Soplo cardíaco.  
Pies planos.*

*Epilepsia. (en algunos casos)*

#### ***Problemas en el desarrollo:***

*Retraso mental.  
Retraso y alteración del desarrollo motor.  
Trastornos emocionales y de conducta.  
Aparición tardía del lenguaje.  
Hiperactividad y Déficit de atención.  
Comportamiento autista.*

### **En Las Mujeres:**

#### ***Afectadas:***

*Rasgos físicos menos marcados.  
Retraso mental.*

**Portadoras:**

*Sin rasgos físicos Especiales.  
Problemas con las matemáticas (en algunos casos).  
Menopausia prematura.*

**TABLA 1.**

<b>HALLAZGOS CLÍNICOS EN EL SÍNDROME X FRÁGIL <sup>1</sup></b>	
<b>Físicos</b>	<b>Comportamiento</b>
Macrocefalia	Retraso mental
Frente amplia	Retraso del lenguaje
Cara alargada	Hiperactividad
Orejas grandes	Déficit de atención
Paladar ojival	Autismo
Mentón prominente	Timidez
Testículos grandes	Lenguaje repetitivo, ecolalia
Manos y pies grandes	Rechazo a ser tocado
Hiperlaxitud articular	Aleteo de las manos
Soplo cardíaco (prolapso mitral)	Escaso contacto ocular
Otitis de repetición	Mala adaptación a cambios
Estrabismo	Problemas sensoriales
Convulsiones	Crisis de rabieta

**TABLA 2.**

<b>HALLAZGOS FRECUENTES EN EL SÍNDROME X FRÁGIL FÍSICOS</b>	<b>NO FÍSICOS</b>
<input type="checkbox"/> Orejas grandes	Retraso el desarrollo
<input type="checkbox"/> Cara estrecha y alargada	Retraso mental
<input type="checkbox"/> Frente prominente	Problemas de aprendizaje
<input type="checkbox"/> Mentón prominente y cuadrado	Hiperactividad
<input type="checkbox"/> Testículos grandes	Rasgos autistas
<input type="checkbox"/> Paladar elevado (techo de la boca)	Mordedura de manos
<input type="checkbox"/> Callos en las manos	Aleteo de manos
<input type="checkbox"/> Prolapso de la válvula mitral	Contacto ocular escaso
<input type="checkbox"/> Convulsiones	Timidez, ansiedad social
<input type="checkbox"/> Problemas oculares	Problemas de salud mental
	Hablar sin parar
	Lenguaje rápido y repetitivo
	Dificultad de adaptación a cambios

<sup>1</sup> ASPECTOS MEDICOS DEL SINDROME X FRAGIL Feliciano J. Ramos Fuentes  
.Profesor Titular de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

## FENOTIPO CONDUCTUAL

**El fenotipo conductual del síndrome de X frágil incluye pobre contacto visual, rechazo al tacto, aleteo, mordisqueo de manos, y timidez o ansiedad social.**

**Aproximadamente del 15 al 30% de los niños con X frágil tienen autismo y aproximadamente el 6% de los varones autistas tienen el síndrome de X frágil.**

**Ver Video: Síndrome Cromosoma X Frágil y Autismo**  
<http://www.youtube.com/watch?v=Jy1QfDFRiJ0&feature=related>

**Las niñas con X frágil usualmente presentan timidez, ansiedad social, dificultades con las matemáticas en la escuela, y problemas de atención.**

**Las rabietas son comunes en la niñez temprana.**

**Los comportamientos explosivos o de agresión pueden ser un problema en la adolescencia para aproximadamente un 30%.**

**Los cambios neuroanatómicos en el cerebro de individuos con el síndrome de X frágil incluyen un agrandamiento del núcleo caudado, del hipocampo, y ventrículos laterales. El vermis cerebeloso es más pequeño de lo normal. El tamaño del cerebelo está correlacionado con el nivel cognitivo, incluyendo la función ejecutiva.**

**Ciertos diagnósticos psiquiátricos, incluyendo el Síndrome de Asperger, trastornos evitativos de la niñez, trastorno esquizoide de la personalidad y mutismo selectivo, también deben ser considerados para pruebas de ADN.**

## Autismo y SXF

**Del 2 al 6% de los niños con autismo tiene SXF y aproximadamente un 30% de los niños con SXF tiene autismo**  
**El SXF es la causa identificada más común de autismo.**

**El lenguaje en el SXF,** cuya adquisición está retrasada, es repetitivo, estereotipado y con dificultades pragmáticas.

Muchos individuos con SXF presentan rasgos autistas, como el aleteo, morderse la mano, defensa táctil y lenguaje perseverativo. Tienden a hacer la misma pregunta una y otra vez, y pueden afectarse mucho por un cambio de rutina. Sin embargo, el hecho de presentar estos rasgos autistas no significa que lo sean, ya que en muchas ocasiones no sólo no muestran los déficits sociales típicos del autismo, sino que tienen interés en relacionarse. Incluso son muy sensibles a las reacciones emocionales de los otros. En ocasiones, la extrema ansiedad social y la timidez interfieren en sus relaciones sociales.

## CARACTERÍSTICAS DEL AUTISMO EN EL SXF

Son escasos los estudios que han comparado individuos con SXF e individuos con autismo.

Se ha podido observar que en el autismo predomina la ecolalia y el lenguaje es más atípico. Cohen et al. analizaron la evitación de la mirada en individuos con SXF e individuos con autismo. Vieron que el **grupo con autismo** presentaba evitación de la mirada con independencia de si la otra persona les miraba o de si era conocida. Por el contrario, los **individuos con SXF** evitaban la mirada cuando alguien les estaba mirando directamente, pero eran capaces de establecer un contacto ocular mejor con personas conocidas; esto sugiere que la evitación de la mirada está determinada por la ansiedad social.

Esto sugiere que los niños con SXF y autismo tienen un factor genético o ambiental adicional que contribuye al desarrollo del autismo. En algunas situaciones, el factor adicional es evidente y aumenta la probabilidad de aparición de autismo. Algunos ejemplos son la asociación del SXF con el síndrome de Down, la parálisis cerebral y el fenotipo Prader-Willi. Sin embargo, en la mayor parte de las ocasiones el factor adicional aún está por descubrir, si bien se ha sugerido que el autismo en el SXF puede estar vinculado a otros genes que interactúan con la mutación del SXF.

**Es necesario someter a estudio molecular del SXF a todos los niños con autismo, dada la incidencia del SXF en el autismo.**

Los varones afectados por el SXF que presentan autismo son los que tienen más probabilidad de ser niños no verbales y de tener una mayor discapacidad intelectual.

- Algunas de las **características que comparten los varones son**: evitación de la mirada, retraso de inicio de lenguaje, aleteo y mordedura de manos, lenguaje pragmático alterado, mayor capacidad para trabajar con estímulos visuales que con auditivos, necesidad de la rutina para organizarse. Estas cuatro últimas características se observan incluso en la adolescencia.

- A **diferencia de los autistas**, presentan adecuado uso de las funciones comunicativas, lenguaje repetitivo peculiar, buscan el contacto con los demás aunque con timidez, presentan menor afectación en “teoría de la mente” y aprenden mejor por imitación.

### Resumen.

El diagnóstico de autismo se da más en los varones que en las mujeres con SXF debido a las características genéticas del síndrome.

**Los varones SXF comparten con los niños autistas entre otros los siguientes síntomas:** inicio tardío de lenguaje, sospecha de pérdida de audición, aleteo y mordedura de manos, pautas de comunicación alteradas, difi-

cultades ejecutivas y de integración sensorial. En algunos casos también comparten el Retraso Mental y Dificultades con el lenguaje Pragmático.

**A diferencia de los niños autistas, los SXF presentan** retraso psicomotor marcado en los varones, TDAH, perfil de habla caracterizado por repeticiones de palabras y frases,

Y fenotipo peculiar cuando son adultos, control pobre de la excitación...

***Estos hallazgos ponen de manifiesto la necesidad de un mayor número de in-vestigaciones en las que se tengan en cuenta ambas patologías.***

## ***Síntomas presentan los niños con Síndrome X Frágil***

En los niños se dan ciertas características que, si bien no son regla general para todos, son útiles a la hora de tener en cuenta la visita a un profesional:

### **1- Características físicas:**

***2-Aleteo de manos en momentos de excitación o sobreestimulación, cara alargada, orejas prominentes, paladar alto, hipotonicidad muscular, articulaciones hiperextensibles, testículos grandes en los varones después de los 8 años aproximadamente, y pies planos. Pueden padecer con frecuencia infecciones de oído.***

### **3-Conducta:**

- ***Son impulsivos, se distraen con facilidad, tiempo de atención corto, hiperactividad.***
- ***Muchos niños no pueden mantener el contacto visual directo pareciendo tímidos, aunque estén ciertamente interesados en estar rodeados de gente.***
- ***Pueden resistirse a ser tocados o sujetados, o no gustarles actividades como jugar en la arena o pintar con los dedos.***
- ***Pueden temer estar en sitios altos, trepar en el parque infantil, usar escaleras mecánicas o incluso estar sobre la mesa de auscultación de un médico.***
- ***Escribir es muy difícil para ellos, probablemente a causa de su hipotonicidad muscular, de las articulaciones hiperextensibles de sus dedos y de su limitada habilidad para planificar y llevar a cabo acciones de motricidad fina complejas.***
- ***Tienden a decir la misma palabra o frase una y otra vez.***
- ***Frecuentemente los niños dicen cosas que no responden directamente a la pregunta efectuada.***

*Ellos actúan mejor cuando las instrucciones verbales son cortas y precisas.*

#### **4-Habilidades:**

- *La memoria a largo plazo parece ser uno de los puntos fuertes de estos muchachos.*
- *Tienen tendencia a recordar la información de hechos durante largo tiempo, particularmente si les es interesante.*
- *Los niños con el X Frágil tienen también una gran memoria visual y buen sentido del humor.*
- *Estos niños tienen a menudo buenas técnicas de imitación verbal.*
- *Tienden a repetir lo que oyen, especialmente si es una palabra con un sonido interesante.*
- *Suelen imitar el comportamiento de otros niños, por lo que una clase de integración, con un lenguaje y comportamiento normal, es más beneficiosa que una clase independiente.*

#### **1-Debilidades:**

- *Atención, hiperactividad e impulsividad*
- *Aprendizaje*
- *Habla y lenguaje*
- *Incapacidad para procesar la información sensorial de manera efectiva y habilidades motoras escasamente desarrolladas*
- *Problemas de comportamiento*

### **HAY UN AMPLIO ESPECTRO DE COMPROMISO EN PACIENTES X FRÁGIL.**

Las mujeres con **mutación** completa son usualmente de mejor funcionamiento que los varones con mutación completa.

*Aproximadamente el 70% de las mujeres con la mutación completa tienen un déficit cognitivo en el límite o en el rango de retraso mental, mientras que aproximadamente el 85% de los varones con la mutación completa son retrasados mentales.*

*Los varones que tienen un funcionamiento mejor e incluso no patológico usualmente tienen una variación molecular, un mosaico (algunas células poseen premutación y otras mutación completa) o una falta de metilación de una mutación completa.*

*La variación del compromiso en mujeres con mutación completa se relaciona con el rango de activación o el porcentaje de células que tienen el X normal como X activo.*

*Aproximadamente el 30-50% de las niñas con mutación completa tienen un cociente intelectual (IQ) en el rango normal, pero tienen problemas de aprendizaje, particularmente déficit de funciones ejecutivas, trastornos de la atención, labilidad emocional, dificultades con las matemáticas en el colegio, así como déficits en el lenguaje.*

*La timidez y ansiedad social pueden además ser un problema significativo para niñas con mutación completa, requiriendo tratamiento específico.*

**TABLA 3.**

<b>SÍNDROME CROMOSOMA X FRAGIL RASGOS CLÍNICOS EN VARONES (basada en la de Tarleton y Saul)</b>	
<b>Retraso en el Desarrollo Psíquico y Motor (edad media de adquisición)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sentado: 10 meses.</li> <li>• Andar: 20.6 meses</li> <li>• Primeras palabras con significado: 20 meses</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>

**TABLA 4.**

<b>SÍNDROME CROMOSOMA X FRAGIL MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN DIFERENTES SISTEMAS ORGÁNICOS</b>	
<b>FENOTIPO FÍSICO (varones)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Cara alargada</li> <li>. Mentón y orejas prominentes</li> <li>. Macrocefalia.</li> <li>. Macroorquidismo.</li> </ul>
<b>ALTERACIONES ORL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Otitis media.</li> </ul>
<b>ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Estrabismo.</li> <li>. Trastornos de refracción.</li> </ul>
<b>ALTERACIONES OSTEOARTICULARES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Hiperextensibilidad articular.</li> <li>. Pies planos- valgos.</li> </ul>
<b>ALTERACIONES CARDIACAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Dilatación aórtica.</li> <li>. Prolapso de la válvula mitral.</li> </ul>

**TABLA 5**

<b>SÍNDROME CROMOSOMA X FRAGIL MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS</b>	
<b>RETRASO MENTAL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Diferentes tipos de intensidad.</li> </ul>
<b>TRASTORNOS DEL DESARROLLO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Motor.</li> <li>. Lenguaje.</li> </ul>
<b>TRASTORNOS DE CONDUCTA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Hiperactividad y déficit atencional.</li> <li>. Excesiva timidez.</li> <li>. Autismo.</li> </ul>
<b>TRASTORNOS EN LA INTEGRACIÓN SENSORIAL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Alt. visuoespaciales.</li> <li>. Hipersensibilidad a estímulos.</li> </ul>
<b>TRASTORNOS DEL SUEÑO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Insomnio.</li> <li>. Ronquido.</li> </ul>

<b>EPILEPSIA</b>	. Crisis de semiología variable. . Trazados eeg epileptiformes sin crisis clínicas.
<b>HALLAZGOS EN NEUROIMAGEN</b>	. Disminución del vermis cerebeloso. . Aumento del núcleo caudado, tálamo e hipocampo.
<b>TRASTORNOS EN LA INTEGRACIÓN SENSORIAL</b>	. Alt. Visuo-espaciales. . Hipersensibilidad a estímulos.
<b>TRASTORNOS DEL SUEÑO</b>	. Insomnio. . Ronquido.
<b>EPILEPSIA</b>	Crisis de semiología variable. . Trazados eeg epileptiformes sin crisis eeg epileptiformes sin crisis clínicas.
<b>HALLAZGOS EN NEUROIMAGEN</b>	. Disminución del vermis cerebeloso. . Aumento del núcleo caudado, tálamo e hipocampo.

## MUJERES CON MUTACIÓN COMPLETA

Los efectos de una mutación completa en las mujeres puede oscilar entre un mínimo y un importante retraso del desarrollo e intelectual, aunque estos déficits no ocurren con la misma frecuencia que en los hombres.

Esto sucede porque **en las mujeres con mutación completa el gen FMR1 del otro cromosoma X funciona normalmente, lo que significa que generalmente producen algo de FMRP. Su gen X-Frágil normal puede, por lo tanto, compensar o atenuar algunos efectos de la mutación completa.**

Sin embargo, además de los problemas de retraso y de aprendizaje mencionados anteriormente, entre los síntomas que aparecen en mujeres con mutación completa también se incluyen **dificultades con las matemáticas, con la lectura de mapas y gráficos, en adquirir hábitos sociales, ansiedad social, de-presión y otros problemas de salud mental. Las mujeres con mutación completa no tienen un riesgo mayor de IOPAXP ni de infertilidad que la población general.**

## INSUFICIENCIA OVÁRICA PRIMARIA ASOCIADA AL X-FÁG1L (IOPAXF)

La **IOPAXF** ocurre aproximadamente en el 22% de las mujeres con premutación X-Frágil. Puede dar lugar a menstruaciones irregulares o inexistentes, fertilidad reducida o infertilidad, y menopausia precoz o temprana- efectos todos de un funcionamiento ovárico anormal.

La **IOPAXF** se denominaba **FOP** (fallo ovárico prematuro) pero este término no describe el problema con exactitud. Las mujeres con **IOPAXF** pueden tener una función ovárica reducida, pero no ausente, como ocurre en el **FOP**. La **IOPAXF** incluye diferentes grados de disfunción ovárica, y el **FOP** estaría en el extremo más grave del espectro.

La **IOPAXF** no es lo mismo que la menopausia, porque en algunos casos las mujeres con **IOPAXF** pueden quedarse embarazadas, ya que sus ovario pueden liberar óvulos de forma intermitente. Además, algunas mujeres con **IOPAXF** tienen menstruaciones ocasionales, mientras que en la menopausia los ciclos no vuelven.

Es importante para una mujer, joven o adulta, con una pre mutación llevar control de sus ciclos menstruales y preguntar sobre su riesgo de **IOPAXF** a su ginecólogo o profesional sanitario. Debido al descenso de la producción de estrógenos (frecuente en mujeres sin insuficiencia ovárica) la medición de los niveles de hormonas en sangre pueden ser de utilidad en mujeres con riesgo de **IOPAXF**.

Las mujeres con **IOPAXF** deberían ser seguidas por un especialista en obstetricia y ginecología o en endocrinología reproductiva con experiencia en insuficiencia ovárica.

Cuando las mujeres **descubren que son infértiles**, pueden experimentar una reacción de profundo rechazo a sus sueños a largo plazo de quedarse embarazada o tener un hijo biológico, ahora se ha perdido. Además, si uno de los factores para el embarazo es estar concienciada, habrá un riesgo para el **SXF** que puede complicar las opciones y decisiones afrontadas por un portador y su pareja. (Ver sección Opciones de reproducción.)

## SÍNDROME DE TEMBLOR / ATAXIA ASOCIADO AL X-FRÁGIL (STAAXF)

**STAAXF** es una enfermedad neurológica de la edad adulta que aparece en algunos portadores de la premutación **FMR1**. Aunque es más frecuente en

**los portadores varones, algunas mujeres también desarrollan síntomas del STAAXF.**

**Estimaciones recientes indican que aproximadamente el 30% de los varones portadores y el 8% de las mujeres portadoras desarrollan alguna característica del STAAXF.**

**El STAAXF es a menudo confundido inicialmente con la enfermedad de Parkinson, con Alzheimer o con un infarto cerebral.**

**Aunque cualquier varón portador tiene riesgo de desarrollar el STAAXF, ésta enfermedad es habitualmente diagnosticada cuando hay nietos con síndrome X-Frágil en la familia (cuando el SXF ya es conocido por la familia y por su pediatra).**

**En algunas familias con hijos que tienen el SXF, no se sabía cuál de los abuelos maternos era el/la portador/a hasta que se sospechaba el diagnóstico de STAAXF.**

**Las características del STAAXF incluyen problemas de equilibrio (ataxia), temblores al tratar de agarrar algo pero no cuando está inmóvil, (temblor intencional) pérdida de memoria, inestabilidad del estado de ánimo o irritabilidad, enrochamiento de las extremidades (neuropatía), falta de inhibiciones normales y deficiencias cognitivas.**

**Los afectados de STAAXF, presentan hallazgos específicos en la resonancia magnética (RM), (El término técnico es "aumento de la señal T2 en los pedúnculos cerebrales medios", también llamado "signo PCM"), Esto puede ser detectado por radiólogos especializados con patrones de RM en STAAXF.**

**Algunos de los aspectos psicológicos, cognitivos o neurológicos de STAAXF son generalmente atribuidos al proceso de envejecimiento y no reconocidos inicialmente como síntomas de esta enfermedad. Esto es lo que suele ocurrir con síntomas como la impulsividad, pérdida de memoria a corto plazo, depresión, inestabilidad del estado de ánimo o irritabilidad, Es importante prestar atención a cualquier cambio inexplicado de personalidad o neurológico en adultos mayores con riesgo de STAAXF.**

**Las mujeres pueden tener estos rasgos de STAAXF, y también una predisposición para desarrollar enfermedades autoinmunes como una función anormal del tiroides.**

**El grado de progresión de los síntomas del STAAXF es muy variable. Algunos afectados permanecen estables durante muchos años con síntomas mínimos, mientras que otros empeoran continuamente y/o rápidamente.**

*El diagnóstico del STAAXF puede ser desconcertante y asustar. Los neurólogos están aún comenzando a entender sus repercusiones y las posibilidades de tratamiento. Algunas familias luchan con el estrés que produce tener otro miembro de la familia afectado de X-Frágil, y su impacto potencial en la dinámica familiar. A veces la rutina de cuidar a un niño con SXF se complica por necesidad adicional de cuidar de un adulto con STAAXF,*

## REACCIONES HABITUALES ANTE EL DIAGNOSTICO DE SXF

*Un diagnóstico de síndrome X-Frágil en un niño puede, y generalmente lo hace, causar múltiples sentimientos en los padres. Muchos padres sienten tristeza porque la esperanza que tenían de un niño con un desarrollo normal se ha perdido y su futuro es incierto e impredecible.*

*Sin embargo, en el momento del diagnóstico los padres pueden sentirse aliviados y dispuestos a seguir adelante, ahora que finalmente tienen la respuesta a la pregunta de por qué su hijo no tiene un desarrollo normal*

*Por otro lado, **el SXF supone un diagnóstico familiar.** El diagnóstico de un hijo abre la posibilidad de que otros miembros de la familia puedan estar afectados: los abuelos o hermanos pueden ser portadores, las tías pueden ser infértiles, o primas que estén ya embarazadas pueden tener un hijo afectado. Por lo tanto, todo eso puede dar lugar a reacciones complejas en otros familiares.*

*Es habitual que **los portadores de una enfermedad genética se sientan culpables de haberla transmitido a sus descendientes.** El sentimiento de culpabilidad es también una reacción típica en padres de niños con malformaciones congénitas, incluso cuando no han sido heredadas.*

*Lo cierto es que no tenemos ningún control sobre los genes que transmitimos a nuestros hijos, y si esos genes tienen efectos positivos o negativos sobre ellos.*

*No hay que olvidar que todos nosotros tenemos genes con potencial de causar enfermedades genéticas, muchos de los cuales no se manifiestan en nuestros hijos pero son transmitidos a generaciones sucesivas.*

*Los genes están siempre cambiando y mutando, y eso es lo que nos hace ser únicos.*

## DIAGNOSTICO

**¿Cómo se diagnostica el Síndrome X Frágil en el laboratorio?**

**Se aconseja a las parejas con antecedentes familiares de síndrome de X frágil que consulten a un especialista en genética para informarse mejor sobre cuáles son los riesgos de transmitir este trastorno a sus hijos.**

**La técnica más fiable para detectar este trastorno genético es la que analiza directamente el ADN, llegando a diagnosticar no sólo las mutaciones sino también las premutaciones.**

**Esta técnica permite diagnosticar los individuos sanos, afectados y portadores, tanto pre como postnatalmente, lo que conduce a un asesoramiento genético de gran eficacia.**

**Los estudios citogenéticos ofrecen un porcentaje elevado de falsos negativos.**

El síndrome de X frágil se puede diagnosticar con un análisis de sangre. El laboratorio analiza la muestra de sangre para determinar la presencia del gen anormal. Este análisis puede realizarse en casi todos los centros médicos principales. Un médico, un especialista en genética o la Fundación Nacional de Síndrome de X Frágil (National Fragile X Foundation) pueden recomendar a una familia que se realice los análisis.

**¿Cuándo es conveniente realizarse el análisis para detectar el síndrome de X frágil?**

**El médico puede recomendar el análisis si el niño presenta retraso mental, retraso en el desarrollo o autismo, especialmente si tiene rasgos físicos o de conducta característicos del síndrome de X frágil, antecedentes familiares del síndrome o retraso mental de causa desconocida.**

Asimismo, el médico puede recomendar el análisis a **una mujer que desea quedar embarazada si tiene antecedentes familiares de síndrome de X frágil o retraso mental o si manifiesta posibles síntomas del síndrome.**

**El análisis también se recomienda a las mujeres con problemas de reproducción o fertilidad posiblemente relacionados con insuficiencia ovárica prematura y a los hombres y mujeres con temblores, especialmente si tienen antecedentes familiares de síndrome de X frágil o de retraso mental.**

**¿Se puede diagnosticar el síndrome de X frágil antes del nacimiento?**

**Algunas pruebas prenatales (como la amniocentesis y la muestra del vello coriónico) pueden determinar si el bebé de una madre portadora ha heredado la mutación completa o la pre-mutación. No obstante, es importante recordar que las personas con la mutación completa, particularmente las mujeres, no siempre tienen retraso mental.**

***Algunas veces un individuo con una variante del patrón molecular puede ser citogenéticamente negativo en el estudio cromosómico, pero positivo para en el de ADN.***

***Es importante comprobar todos los miembros de una familia que sufran riesgo de ser portadores o levemente afectados por el síndrome de X frágil en el árbol familiar después de que el caso índice (afectado) haya sido diagnosticado.***

***Es en los familiares donde se pueden encontrar estas variantes de los patrones moleculares.***

## III-TRATAMIENTO

### TRATAMIENTOS PARA LOS TRASTORNOS ASOCIADOS AL X-FRAGIL

*Los métodos más efectivos y disponibles para ayudar a individuos con síndrome X-Frágil se ofrecen a través de la **educación especial** (comentada más adelante) y varias formas de terapia, incluyendo **logopedia y terapia ocupacional**. La **psicoterapia** puede ser útil, particularmente para mujeres, para ayudar a superar la **ansiedad, la depresión u otros problemas de salud mental y de comportamiento**.*

*Muchos niños con síndrome X-Frágil tienen dificultades con la **sobreestimulación sensorial**, como la **incapacidad para filtrar ruidos y estímulos auditivos y visuales**, o la **sensación de incomodidad con ciertos tejidos o texturas de alimentos**. A menudo son muy sensibles al tacto. La **terapia de integración sensorial**, una de las ramas de la **terapia ocupacional**, es **normalmente utilizada en niños con este tipo de problemas sensoriales**.*

Con el fin de promover el mejor programa educacional, terapéutico o vocacional para cualquier individuo, es importante **valorar su desarrollo en general**.

***Fortalezas y debilidades, problemas específicos de comportamiento, y necesidades médicas** deben ser evaluadas individualmente. Esta evaluación es recomendada tanto en niños como en adultos.*

***Ciertos medicamentos pueden ser útiles, especialmente para tratar la hiperactividad, el déficit de atención o la ansiedad en niños y adultos con síndrome X-Frágil. Los medicamentos también pueden tratar problemas de salud mental en individuos de mayor edad.***

En Estados Unidos, los niños cuyo desarrollo está afectado por el síndrome X-Frágil, pueden solicitar servicios de educación especial. El Acta para la Educación de Personas con Discapacidad (IDEA), una ley federal, garantiza una educación pública, adecuada y gratis en un "ambiente lo menos restrictivo posible" (es decir, pasando el mayor tiempo posible en clases de educación general normal) para niños que cumplen los requisitos.

**El IDEA requiere llevar a cabo una evaluación multidisciplinar en cualquier niño que sea candidato a una plaza de educación especial. Esto significa que un conjunto de profesionales, junto con los padres de los niños, evalúen las necesidades de los niños y determinen las intervenciones adecuadas. Estas intervenciones varían en función de la edad del niño y en su perfil individual.**

Los niños en edad escolar seleccionados para educación especial tienen su propio **Programa de Educación Individualizado (PEI)**. Las áreas que deberían ser incluidas en el PEI **incluyen el desarrollo de habilidades relacionados con las capacidades cognitivas, habla y lenguaje, comportamiento y capacidades motoras gruesas y finas, integración, y tareas académicas como leer y escribir. La planificación educativa va desde programas para niños pequeños que se realizan en la propia casa, a una gran variedad de programas que se desarrollan en el colegio.**

En Estados Unidos todos los estados tienen programas para evaluar y ofrecer **servicios educativos a los niños con necesidades especiales**, empezando en la infancia, aunque los programas disponibles varían de un estado a otro. Una buena forma para empezar a identificar los recursos educativos disponibles en su área de residencia es contactar con el director del colegio de su hijo. Nunca es demasiado pronto informar a los responsables del colegio que su hijo asistirá y probablemente necesitará los servicios de educación especial.

## TRATAMIENTO

**El tratamiento puede ayudar a los niños a alcanzar su máximo potencial. Esta ayuda puede ser tanto a nivel médico para los problemas que anteriormente se han descrito, como a nivel psicológico, educacional y ocupacional.**

**No obstante, un plan de tratamiento personalizado, iniciado durante la edad preescolar, puede ayudar a los niños afectados a desarrollar su máximo potencial.**

**La mayoría de los niños con síndrome de X frágil puede beneficiarse de un tratamiento coordinado por un equipo de profesionales de la salud y educadores especiales.**

**Un equipo de estas características puede estar integrado por terapeutas del habla/lenguaje, terapeutas físicos y ocupacionales, educadores ESPECIALES, psicólogos y pediatras.**

**Se está investigando actualmente de qué manera la pérdida de la proteína que fabrica el gen del cromosoma X frágil puede interferir con la comunicación entre las células nerviosas del cerebro y causar retraso mental y otras características del síndrome.**

El objetivo de esta investigación es desarrollar un tratamiento eficaz. Otros investigadores están estudiando de qué manera la mutación genética contribuye a conductas autistas con el objetivo de mejorar el diagnóstico y tratamiento del síndrome de X frágil y del autismo.

***El tratamiento de niños con SXF involucra en general a múltiples profesionales, incluyendo maestras de educación especial, logopedas, pedagogos, terapeutas ocupacionales, psicólogos, consejeros genéticos y médicos.***

***El asesoramiento genético enfocado a las familias implicadas es esencial.***

***Todos los niños afectados por el SXF requieren terapia del habla y lenguaje y terapia ocupacional, pudiendo brindarse éstas a través de la escuela.***

***Los varones en particular tienen problemas significativos de integración sensorial.***

***Técnicas conductuales para promover un estado de calma, junto con terapias de coordinación motora fina y gruesa, son llevadas a cabo por el terapeuta ocupacional.***

***Para tratar problemas de comportamiento severo, el trabajo de una pedagoga y psicóloga pueden enseñar a la familia técnicas de reforzamiento y estructura del comportamiento positivo.***

## ***1. Seguimiento médico***

Una vez que se ha detectado el síndrome en una familia, será conveniente realizar un seguimiento por parte del pediatra, del médico de familia o del especialista correspondiente, que permita abordar el tratamiento de los múltiples síntomas que suelen aparecer en este síndrome, entre ellos: otitis, paladar hendido, hernias, anomalías cardíacas, dificultad respiratoria, hiperactividad, hipotonía y retraso motor.

\* Aparición de timidez o ansiedad excesivas así como otro tipo de alteraciones cognitivas.

\* Muchos de estos síntomas se tratan de manera efectiva con fármacos o terapias, ello evita mayores secuelas en los pacientes, como pueden ser la falta de audición, problemas de comportamiento y aislamiento, así como problemas de lenguaje y aprendizaje.

2. Será necesario a su vez valorar el desarrollo psicomotor del paciente a través de un examen exhaustivo tanto neurológico, realizándose un tratamiento adecuado de aquellos síntomas que pueden favorecerse con terapias disponibles en la actualidad.

## 2. Estimulación precoz

- Para intentar minimizar las alteraciones cognitivas provocadas por el síndrome en los individuos afectados, se puede seguir un programa de estimulación precoz que permitirá desarrollar y ampliar sus capacidades y habilidades al máximo.
- Para que sean eficaces deben iniciarse en los primeros años de vida.
- Este tipo de enfoque terapéutico puede llevarse a cabo de manera coordinada con la familia, que puede realizar una labor importante en la estimulación precoz del individuo afectado.

○

## 3. Tratamiento farmacológico

- En la actualidad no se ha desarrollado un tratamiento curativo para el síndrome que permita recobrar el estado normal en los pacientes nacidos con esta enfermedad, pero sí hay fármacos que tratan de forma efectiva muchos de los síntomas descritos, aliviando y permitiendo en muchos casos llevar una vida familiar y social más normalizada.

○

## 4. Logopedia, terapia del habla y del lenguaje

○

- **Las alteraciones en el lenguaje y habla de los pacientes con este síndrome son rasgos muy frecuentes.**
- **En los varones se suele observar mayor velocidad, ritmo irregular y dispraxia verbal (falta de planificación motora del habla). Para conseguir una pronunciación adecuada es necesario realizar movimientos finos suaves y rápidos con la lengua y los labios.**

○

- Esta terapia intentará conseguir que el paciente desarrolle la capacidad de hablar a través de estímulos visuales, auditivos y motores, presentando la información como una imagen única que será más fácil de aprender para este tipo de pacientes.
- El rendimiento suele disminuir a medida que el lenguaje adquiere estructuras y conceptos abstractos, pero estos pacientes tienen muy desarrollada una capacidad alta de imitación verbal.
- La verborrea, los comentarios evasivos y el contacto visual escaso, serán otros problemas que deberá tratar el logopeda, teniendo siempre en cuenta la dificultad de adaptación a nuevos ambientes en estos pacientes, por lo que el tratamiento será difícil hasta que el paciente se adapte a los nuevos cambios y a la terapia.

○

## 5. Integración sensorial, tratamiento psicopedagógico y conductual

- Debido a la variabilidad en los síntomas de estos pacientes, es necesario conocer las necesidades y habilidades de cada niño concreto.
- Normalmente es necesario un apoyo en áreas como la atención, la hiperactividad, la impulsividad, la concentración, la relajación o las habilidades sociales.
- Será necesario conseguir un procesamiento de la información sensorial de manera efectiva, así como un desarrollo de las capacidades motoras finas llevado a cabo por un fisioterapeuta.

○ Es recomendable un tratamiento de los problemas de comportamiento por el especialista, así como una colaboración estrecha con la familia para conseguir estructurar el entorno, prevenir la sobreestimulación, fomentar el físico como lenguaje, conseguir el uso de técnicas calmantes y de refuerzo positivo de la conducta.

### **6. Plan educativo individualizado**

○ Todas las personas que están trabajando en la terapia y aprendizaje del niño afectado por este síndrome, deben perseguir el mismo propósito. Para ello es fundamental una coordinación terapéutica, educativa y familiar.

○ En la etapa escolar es beneficioso estar en un colegio de integración por la capacidad de aprendizaje por imitación.

○ Es bueno no sobreestimar su deficiente desarrollo cognitivo con ambientes excesivamente exigentes, pues su velocidad de aprendizaje es menor que en el resto del grupo y suelen llegar a un límite de desarrollo.

○ El apoyo psicopedagógico es fundamental en estos niños para conseguir desarrollar al máximo las potencialidades individuales y corregir aquellas conductas que interfieren en el aprendizaje. Por ello sería útil que asistiesen a clases de educación especial dentro de su programa educativo integrado.

○ También puede ser muy útil el uso de las nuevas tecnologías, como la informática, para mejorar el desarrollo cognitivo con programas informáticos específicos.

○

### **○ Terapia ocupacional y asistencia sociolaboral**

○ Conseguidas unas metas de aprendizaje de concepto en estos pacientes y debido a sus limitaciones intelectuales, es posible continuar el aprendizaje en un taller de terapia ocupacional, en los que podrán desarrollar una actividad productiva satisfactoria debido a sus buenas habilidades motoras.

○ En muchos de estos pacientes es muy útil realizar una integración sensorial junto con la terapia ocupacional, lo que favorece su relajación y concentración

○ Ayudar en tareas de transporte de material pesado, realizar tareas mecánicas y repetitivas rutinarias es muy útil para reducir las tensiones que acumulan. Es necesario un apoyo familiar y asistencial para conseguir una integración social y laboral en estos pacientes. Estos esfuerzos permiten a estas personas sentirse útiles y desarrollar todas sus capacidades al máximo.

## **FARMACOTERAPIA**

*A algunos niños con síndrome de X frágil también les sirven de ayuda ciertos medicamentos que mejoran sus síntomas de conducta y les permiten aprender mejor. Algunos de los medicamentos comúnmente utilizados son los antidepresivos, los estimulantes (como la ritalina, usado para la hiperactividad) y los anticonvulsivos (también prescritos para problemas de conducta y del estado de ánimo).*

**El uso de medicación psicotrópica es una herramienta muy útil para muchos niños con SXF.**

**En la niñez temprana, las prioridades son: mejorar la atención y concentración, y disminuir las rabietas y la agresividad (si está presente).**

Entre los afectados por este síndrome, y particularmente en niños de edad preescolar, las medicaciones estimulantes (como el metilfenidato) se asocian, a menudo, con un incremento de la irritabilidad. La clonidina, que tiene una acción calmante, ayuda a controlar síntomas de hiperactividad y agresión en casi el 70% de estos niños.

Por lo general se indica, en el curso de la farmacoterapia, un cuidadoso seguimiento con electrocardiogramas (ECG) periódicos.

En niños en edad escolar, de 5 años y mayores, los estimulantes son eficaces en aproximadamente el 60% de los casos, incluyendo metilfenidato, dextroanfetamina, y Adderall.

En lo que respecta a los agentes anticonvulsivantes, como carbamazepina o ácido valproico, son de elección ante cuadros de significativa inestabilidad emocional o agresión, que no mejoran con estimulantes o clonidina.

Cuando en el SXF están presentes ansiedad, desasosiego o agresividad, también se utilizan Inhibidores de la Recaptación de Serotonina (IRS), como fluoxetina, sertralina, fluvoxamina o citalopram. Antipsicóticos atípicos (risperidona u olanzapina) pueden mostrarse eficaces para tratar la agresividad o el humor inestable.

Estudios preliminares destacan el potencial terapéutico de nuevos anticonvulsivantes (por ejemplo, la gabapentina) sobre este síndrome, arrojando resultados alentadores.

También están poniéndose a prueba diferentes moléculas de acción neurotónica, incluyendo agonistas de los receptores AMPA, y fármacos antagonistas selectivos de los receptores glutamatérgicos.

Con todo, los niños con SXF requieren seguimiento médico cuidadoso, no sólo para ajustar su medicación, sino para desarrollar un programa de tratamiento integral, que incluya terapias y ayuda de educación especial.

De acuerdo con la evidencia disponible, son precisamente este tipo de estrategias multidisciplinares, las que se asocian con mayores índices de respuesta terapéutica favorable.

**PEDIATRICS. Official Journal of American Academy of Pediatrics.**

**Advances in the Treatment of Fragile X Syndrome**

Ver en la siguiente dirección

<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/123/1/378>

## **INSUFICIENCIA OVARICA PRIMARIA ASOCIADA AL X-FRAGIL**

Las mujeres con **IOPAXF** deberían hablar con su médico de las posibilidades de tratamiento. Estas podrían incluir terapias hormonales para los síntomas de la insuficiencia ovárica (sofocos, etc.). Las parejas que desean llevar a cabo tratamientos de infertilidad o informarse sobre sus opciones reproductivas, deberían consultar con un endocrinólogo y un genetista familiarizados con el SXF para hablar sobre estos temas (ver la sección siguiente en temas reproductivos en portadoras). Grupos de apoyo como IPOFA o RESOLVE (Estados Unidos) pueden también ser útiles para parejas infértiles. Visitar la página web: <http://www.pofsupport.org/>

## **SÍNDROME DE TEMBLOR/ATAXIA ASOCIADO AL X-FRÁGIL**

***Los tratamientos actuales para el STAXF incluyen terapia física y ocupacional, además de varios medicamentos para controlar los temblores, la ataxia, la depresión y la demencia.***

Al igual que en otros TAXF, las consultas frecuentes con un médico de confianza son fundamentales para ayudar a afrontar los síntomas del STAXF y proporcionar el mayor beneficio a la persona afectada.

### ***CENTROS ESPECIALIZADOS EN TRASTORNOS ASOCIADOS A X-FRAGIL***

***Muchos individuos se han beneficiado de una visita a alguno de los clínicas nacionalmente reconocidas y pertenecientes al Consorcio Clínico y de Investigación del X-Frágil, El número de estas clínicas, todas pertenecientes a grandes centros hospitalarios, está creciendo rápidamente. En ellas trabajan médicos, asesores genéticos, terapeutas y otros sanitarios con experiencia en TAXF. Contacte con la NFXF para más información y/o para pedir una cita en una Clínica X-Frágil en su área.***

## OPCIONES REPRODUCTIVAS PARA PORTADORAS

*Tras ser diagnosticadas de portadoras del FMR1, muchas mujeres (y también hombres) tienen dudas acerca de sus opciones reproductivas para el futuro.*

*Cualquier pareja con riesgo para TAXF que planea un embarazo, debería consultar con el asesor genético para hablar del tema.*

*Sí eres **una mujer portadora**, las opciones reproductivas incluyen:*

- *En un embarazo, puedes elegir no hacer nada.*
- *En un embarazo, puedes solicitar diagnóstico prenatal (amniocentesis a las 15-20 semanas o estudio de vellosidades coriales (CVS) a las 10-12 semanas de embarazo). Ambas pruebas prenatales determinarán el estado del FMR1 del feto. Puede encontrar más información sobre estas pruebas en la página web de la NFXF,*
- *Puede elegir utilizar una donante (de óvulos) no portadora.*
- *Puede solicitar un diagnóstico genético preimplantatorio (DGP). Es una técnica de reproducción asistida que está disponible en un número limitado de centros de nuestro país. La técnica incluye la extracción de óvulos de la mujer portadora, para después, tras la fertilización y el análisis de los óvulos, implantar sólo los óvulos fertilizados no afectados. Esta técnica tiene una disponibilidad y efectividad limitadas y debido a los problemas ováricos de algunas portadoras, la complejidad de la técnica, el coste, y otros factores.*
- *Puede elegir la adopción.*
- *Puede elegir no tener hijos (o más hijos).*

*Para **hombres portadores**, tener en cuenta lo siguiente:*

- ***Todas sus hijas serán portadoras, pero ninguno de sus hijos.***
- ***El diagnóstico prenatal para determinar el tamaño de las repeticiones CGG en el feto está disponible para las parejas embarazadas de hombres portadores.***
- ***Los hombres portadores no tienen ningún riesgo de infertilidad o de fertilidad reducida.***

Cualquiera que esté preocupado sobre los TAXF, esté realizándose estudios de portador/a, o reciba un test positivo de FMR1 debería concertar una cita con su **asesor genético**. Su médico o compañía de seguro médico puede enviarle a una consulta de asesoramiento genético en su área o usted mismo/a puede encontrar una en [www.NSGC.org](http://www.NSGC.org).

## CONSEJO GENETICO

Los riesgos para cada individuo son los siguientes:

### **A-Individuo varón o mujer con estudio molecular normal:**

No tiene riesgo en su descendencia para esta patología.

### **B-Varón transmisor normal (NTM):**

Todas sus hijas portadoras sanas, todos sus hijos varones no portadores completamente sanos.

Los NTM transmiten a todas sus hijas el gen mutado, por lo que todas las hijas de un varón portador son portadoras. Siempre en estado de premutación, por lo que nunca manifiestan la enfermedad.

Pero al pasar la mutación a la siguiente generación los hijos varones (nietos de NTM) procedentes de estas hijas, que hereden la mutación estarán afectados.

### **C-Mujer portadora premutación:**

El 50% de sus hijos varones heredarán el alelo de riesgo. Si heredan la **mutación completa** estarán afectados y si se mantiene la **premutación** serán NTMs. El otro 50% heredará el alelo sano y serán completamente sanos no portadores.

Respecto a las hijas, el 50% serán portadoras de una **premutación o una mutación completa** dependiendo del tamaño de la expansión y el otro 50% sanas no portadoras. En este caso estaría indicado realizar un diagnóstico prenatal.

### **D-Mujer portadora de la mutación completa:**

El riesgo es igual al caso anterior, pero aquí la penetrancia del gen es del 100%, por lo que es prácticamente imposible la aparición de hijos varones NTM y de hijas premutadas. ***Todo individuo que herede el alelo de riesgo hereda la mutación completa y por lo tanto si es varón esta afectado y si es mujer dependerá de la inactivación del cromosoma X.***

En el caso de los varones afectados curiosamente toda su descendencia masculina será completamente normal y toda la descendencia femenina **portadora de premutación.**

En conclusión ningún miembro de su descendencia manifestará el síndrome.

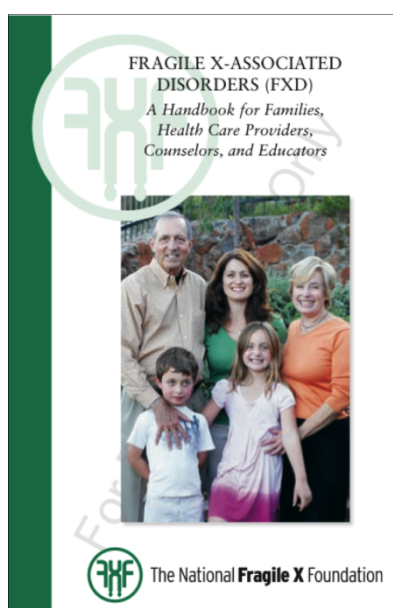
El riesgo de retraso mental se relaciona con la posición que ocupa el individuo en el árbol genealógico, de manera que la mutación va creciendo a través de las generaciones. La **premutación** puede mantenerse durante varias generaciones, o bien pasar a mutación completa en una sola generación, pero el cambio siempre ocurre cuando pasa a través de una mujer.

*Genética del Síndrome del Cromosoma X Frágil  
Dra. M. Milà. Servei de Genètica Hospital Clínic. Barcelona*

## APOYO DE LA NFXF

**El diagnóstico de un TAXF supone un reto especial para el afectado y para la familia.**

El reto (incertidumbres) se debe a los efectos conocidos y desconocidos de cada una de las patologías específicas. **Tener un hijo u otro miembro de la familia con un TAXF o cualquier discapacidad supone un trabajo extra - a veces demasiado.** Cualquiera que sea diagnosticado de un TAXF verá su vida (y la de sus familiares) cambiada. Sin embargo, como pueden atestiguar un incontable número de familias que han vivido con un TAXF, **ese cambio de vida no significa que vaya a ser una vida mala - sino sólo una vida diferente.**



Afortunadamente, ahora existe una gran cantidad de información disponible sobre los TAXF gracias a internet, a las clínicas X-Frágil, redes de padres, material escrito y organizaciones tales como **"The National Fragile X Foundation"** (ver <http://fragilex.or/html/ciinics.htm>),

Hay mucha información disponible sobre síntomas, qué servicios buscar, qué puede hacer en casa, en el colegio y en la comunidad, y qué esperar del futuro. Hace escasamente 20 años, los padres con un hijo recién diagnosticado tenían muy poca información que les pudiese guiar, y entonces, ni siquiera se habían descubierto el **STAAXF** ni el **IOPAXF**.

Desde entonces, se ha descubierto una gran cantidad de información científica, aspectos clínicos, y conocimiento práctico, habiéndose puesto todo a disposición de la comunidad X-Frágil.

Los trastornos asociados a X-Frágil afectan a personas de todo el mundo, lo cual ha dado lugar a la aparición de grupos de apoyo en todos los continentes.

Muchas personas que han pasado por duros momentos muestran su disponibilidad hacia aquellos que son nuevos en el mundo del X-Frágil. Este apoyo puede encontrarse habitualmente a través de la NFXF independientemente de donde viva o del tiempo que hayas estado conviviendo con el X-Frágil en la familia.

Investigadores de todo el mundo están estudiando y buscando formas de reducir el impacto de los cambios (mutaciones) del gen FMR1 y de los tres trastornos asociados. Se hacen progresos importantes y esperanzadores cada día.

La **"Fundación Americana del X-Frágil" (NFXF)** está aquí para ayudarle y poder facilitarle lo último en información y orientación. Todas las preguntas son aceptadas. Si piensa que sus preguntas son demasiado triviales o son fruto de la desinformación, piense que muchas otras personas ya han tenido la misma duda y han hecho las mismas preguntas, y ahora hay muchos más recursos disponibles y fiables que nunca para poder atenderle y dar una respuesta a todas sus preguntas.

La página web de la **NFXF** ([www.FragileX.org](http://www.FragileX.org)) se actualiza con frecuencia, y puede llamar o enviar un mensaje (e-mail) para que le den respuestas individualizadas a cualquiera de sus preguntas o preocupaciones.

Quizás el punto más importante para recordar es éste: No estás sólo.

**Telefono:** 1-800-688-8765

**Email:** [treatment@fragileX.org](mailto:treatment@fragileX.org)

**Website:** [www.FragileX.org](http://www.FragileX.org)

## **SINDROME X-FRAGIL EN ARGENTINA**

<http://www.xfragil.com.ar>



**ANEXO****LIONEL MESSI HIZO UNA DONACIÓN DE 82.000 EUROS**

*El argentino Lionel Messi, delantero del Barcelona, ha entregado este mediodía un cheque a la asociación catalana del Síndrome X Frágil por el importe de 82.022€, fruto de la recaudación por la venta de un libro solidario que el futbolista apadrina y en el que han participado 39 periodistas deportivos de medios de comunicación de Barcelona.*

*Messi ha sido la imagen popular que aceptó el desafío que le planteó el colectivo periodístico para impulsar la venta de la cuarta edición de un libro solidario, en el que también participa una docena de entidades y empresas que han donado dinero para la causa.*

*El mencionado síndrome es un trastorno genético que se debe a la mutación de un gen y está ligado al cromosoma X. Su causa es la ausencia de una proteína de las células, afecta principalmente a los varones y está considerado la primera causa de deficiencia mental hereditaria.*

*“Me encantó la idea y es muy lindo ayudar. Ha salido mejor de lo esperado. Es un gesto muy bonito”, dijo Messi durante el acto celebrado en Barcelona, en el que estuvo acompañado de su padre y de uno de sus hermanos.*

*Agencia EFE*

## BIBLIOGRAFÍA

Artigas-Pallarés J, Brun-Gasca C. ¿Se puede atribuir el fenotipo conductual del síndrome X frágil al retraso mental y al trastorno por déficit de atención/hiperactividad? *Rev Neurol* 2004; 38: 7-11.

Artigas-Pallarés J, Brun-Gasca C, Gabau E. Aspectos médicos y neuropsicológicos del síndrome X frágil. *Rev Neurol Clin* 2001; 2: 42-54.

Baba Y y Uitti Ryan J. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome and movements disorders. *Current Opinion in Neurology* 2005; 18(4):393-398.

Bardoni B y Mandel JL. Advances in understanding of fragile X patogénesis and FMRP function, and identification of X linked mental retardation genes. *Curr Opin Genet Develop* 2002; 12:284-293.

Bardoni B, Davidovic L, Bensaid M, Khandjian EW. The fragile X syndrome: exploring its molecular basis and seeking a treatment. *Expert Rev Mol Med* . 2006;8(8):1-16.

Bretherick KL y Fluker MR, Robinson WP. FMR1 repeat sizes in the gray zone and high end of the normal range are associated with premature ovarian failure. *Hum Genet* 2005; 117:376-382.

Brun-Gasca C y Artigas-Pallarés J. Aspectos psicolingüísticos en el síndrome del cromosoma X frágil. *Revista de Neurología* 2001; 33 (supl.1): 29-32.

Clifford, Sally; Dissanayake, Cheryl; Bui y Quang M. ;(2007). [Autism spectrum phenotype in males and females with fragile X full mutation and premutation.](#) *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(4): 738-747

Cohen IL, Vietze PM, Sudhalter V, Jenkins EC, Brown WT. Effects of age and communication level on eye contact in fragile X males and non-fragile X autistic males. *Am J Med Genet* 1991; 38: 498-502.

Comery TA, *et al* (1997). [Abnormal dendritic spines in fragile X knockout mice: maturation and pruning deficits](#) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**:5401-4. [PMID 9144249](#)

Cronister, A (1996). "Genetic Counseling." En Hagerman RJ, *et al* (ed): *Fragile X Syndrome: Diagnosis, Treatment and Research*, segunda edición. Baltimore: Johns Hopkins University Press.

De Boulle K, *et al* (1993). "A point mutation in the FMR1 gene associated with fragile X mental retardation." *Nature Genetics*, Vol. 3, pg 31-5.

De Diego-Otero Y y cols. Experimental models used in research into genetic disorders that involve intellectual disability. *Rev Neurol* 2006 Jan 7; 42 Suppl 1:S85-92.

De Rooy M. What is the evidence that sensory integration therapy elicits behavioural changes in children with autism (or autism spectrum disorder) compared to other/no therapy? Sydney, University of Western, 2004.

D'Hulst C y cols. Decreased expression of the GABA(A) receptor in fragile X syndrome. *Brain Res* 2006 Oct 13.

deVries BBA, *et al* (1996). "Mental Status of females with an FMR1 gene full mutation." *Am J Hum Genet*, **58**:1025-32.

Durán M y cols. Diagnóstico molecular por reacción en cadena de la polimerasa del Síndrome X Frágil: Aplicación de un Protocolo diagnóstico en 50 familias del Norte de España. *An Esp Pediatr* 2001;54: 331-339.

Evidence-based practices for children and adolescents with ASD. Review of the literature and practice guide. Children's Mental Health. Ontario, Canada, 2003.

Flynn GA, *et al* (1993). "Identification of the FRAX-E fragile site in two families ascertained for X linked mental retardation." *Journal of Medical Genetics*, **30**:97-100.

García-Nonell C y cols. Autismo en el síndrome X frágil. *Rev Neurol* 2006; 42 (supl.2): 95-98. :S95-S98.

Goldstein, Sam, and Cecil R. Reynolds. *Handbook of neurodevelopmental and genetic disorders in children*. Guilford P, 1999.

Kaufmann WE, Cortell R, Kau AS, Bukelis I, Tierney E, Gray RM, *et al*. Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: social interaction, and specific behaviors. *Am J Med Genet* 2004; communication, 129A: 225-34.

Hagerman RJ, Hagerman PJ. Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research. 3 ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2002. p. 3-109.

Hagerman, R. (2006) [Lessons from fragile X regarding neurobiology, autism, and neurodegeneration](#). *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 27(1): 63-74.

Hagerman RJ. "The physical and behavioral phenotype". En: Hagerman RJ and Hagerman PJ Eds. Fragile X Syndrome: Diagnosis, Treatment and Research. 3rd ed. London, Johns Hopkins Univ. Press, 2002; pp. 3-53.

Hagerman RJ (1999). "Fragile X Syndrome." En *Neurodevelopmental disorders: Diagnosis and Treatment*. Nueva York: Oxford University Press.

Huber KM y cols. Altered synaptic plasticity in a mouse model of fragile X mental retardation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 May 28;99(11):7746-50.

Imbert G, *et al* (1998). "FMR1 and mutations in fragile X syndrome: Molecular biology, biochemistry, and genetics." En Well RD, *et al* (ed ): *Genetic Instabilities and Hereditary Neurological Diseases*. San Diego: Academic Press. p15-25.

Lopez Martinez, M<sup>a</sup>Angeles. Diagnostico Diferencial Autismo-Síndrome X Frágil (SXF). XIV Congreso Nacional de Autismo San Sebastián 2008

López Torrijo M y Carbonell Peris R (coords.). La integración educativa y social. Barcelona, Editorial Ariel, S.A., 2005.

McConkie-Rosell A y cols. Genetic Counseling for Fragile X Syndrome: Update recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* 2005;Vol.14,No.4: 249-270.

Mostofsky WH, *et al* (1998). "Decreased cerebellar posterior vermis size in fragile X syndrome." *Am Acad Neurol*. **50**:121-30. Oostra BA y Chiurazzi P. The fragile X gene and its function. *Clinical Genetics* 2001; 60: 399-408.

Oostra BA (1996). "FMR1 Protein Studies and Animal Models for Fragile X Syndrome." En *Fragile X Syndrome: Diagnosis, Treatment and Research*, ya citado.

Pieretti M, *et al* (1991). "Absence of expression of the FMR1 gene in fragile X syndrome." *Cell*, **66**:817-22.

Reddy KS. Cytogenetic abnormalities and fragile-X syndrome in autism spectrum disorder. *BMC Med Genet* 2005; 6: 3.

Rife M y cols. Estudio de la proteína FMRP en raíz de cabello: aplicación al diagnóstico del Síndrome del Cromosoma X Frágil FMRP. *Anales Españoles de Pediatría* 2003;59 (5):431-435

Rife M y cols. Pilot study for the neonatal screening of fragile X syndrome. *Prenat Diagn* 2002 Jun;22(6):459-62. Erratum in: *Prenat Diagn*. 2003 Sep;23(9):771.

Rife M y cols. Analysis of CGG variation through 642 meioses in Fragile X families. *Mol Hum Reprod* 2004 Oct;10(10):773-6. Epub 2004 Aug 20.

Rogers SJ, Wehner EA, Hagerman RJ. The behavioural phenotype in fragile X: symptoms of autism in very young children with fragile X syndrome, idiopathic autism, and other developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr* 2001; 22: 409-17.

Scaharfenaker S y cols. "An integrated approach to intervention". En: Hagerman R, Hagerman P. Johns Hopkins (eds). Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research. 2002; 363-427.

Sherman S y cols. Fragile X syndrome: Diagnostic and carrier testing. *Genetics in Medicine* 2005; Vol.7, No.8: 584-587.

Tassone F y cols. Elevated levels of FMR1 mRNA in carrier males: a new mechanism of involvement in the fragile-X syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 6-15.

Tejada MI. La prevención del Síndrome X Frágil mediante el diagnóstico prenatal genético: ventajas y aspectos controvertidos. *Rev Neurol* 2001; 33 (Supl 1): S14-9.

Tejada MI y cols. Premature Ovarian Failure (POF) (not "premature menopause") and Fragile X Syndrome. Ponencia presentada en el 1er Congreso Europeo "Fragile X-Europe". Lieja, 2006.120.

Terracciano A y cols. Fragile X Syndrome. *Am J Med Genet C. Semin Med Genet* 2005; 137:32-37.

Visootsak J y cols. Fragile X Syndrome: An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44:371-381.

Wattendorf DJ y Muenke M. Diagnosis and management of Fragile X syndrome. *American Family Physician* 2005; Vol.72, No.1:111-113.

Willemsen R y cols. The FMR1 CGG repeat mouse displays ubiquitin-positive intranuclear neuronal inclusions; implications for the cerebellar tremor/ataxia syndrome. *Hum. Molec. Genet.* 2003; 12: 949-959.

Willemsen R, Anar B, De Diego Otero Y, et al. Noninvasive test for fragile X syndrome, using hair root analysis. *Am J Hum Genet* . 1999;65(1):98-103.