

Síndrome X frágil; diagnóstico desde Atención Primaria

I. Peñalver Sánchez, I. Castilla Pedregosa
R. Ávila Villegas, AM. Olmos Vico
Pediatras. CS de Cartuja. Granada.

Rev Pediatr Aten Primaria 2003; 5: 407-414

Resumen

El Síndrome X frágil es la causa más frecuente de retraso mental de origen hereditario. Sus manifestaciones clínicas son múltiples al verse afectados diferentes sistemas orgánicos; son característicos el fenotipo y la grave disfunción cognitiva y conductual. Aunque el fenotipo es bien conocido, es necesario confirmar el diagnóstico mediante el estudio molecular del gen FMR1. Es muy importante la sospecha clínica desde Atención Primaria y es preciso que el estudio molecular se haga extensivo al resto de los familiares, pudiendo detectar más sujetos afectados o portadores sanos pero con grandes probabilidades de tener hijos afectados, por lo que, además, es fundamental el consejo genético familiar.

Presentamos los casos de dos familias con varios miembros afectados por esta entidad y otros portadores de la premutación. El diagnóstico de uno de ellos se realizó íntegramente desde el Centro de Salud, ante la negativa de los padres de ser estudiados en el Hospital.

Palabras clave: Síndrome X Frágil, Retraso mental, Atención Primaria, Estudio molecular.

Abstract

The Fragile X Syndrome (FXS) is the most frequent cause of hereditary mental deficiency. Its clinical manifestations are numerous since different organic systems are affected, being characteristic the phenotype and the serious cognitive and behavioural malfunctions that they show. Although the phenotype is well known, it is necessary to confirm the diagnosis by means of molecular study of the gene FMR. Clinical suspicion from Primary Care is very important and it is necessary to extend the molecular study to the rest of the family, since we can detect more affected subjects or carriers with many possibilities of having affected siblings; therefore genetic advice to the family is also fundamental.

We are presenting the clinical cases of two families with several members affected by the syndrome and others being carriers of the premutation. The diagnosis of one of them was entirely carried out in the Primary Care Centre, due to the refusal of the parents to be studied in the Hospital.

Key words: Fragile X Syndrome, Mental deficiency, Primary Health Care, Molecular study.

Introducción

El Síndrome del cromosoma X frágil (SXF) es la causa hereditaria más frecuente de retraso mental, y una de las enfermedades genéticas de mayor incidencia; afecta aproximadamente a 1 de cada 4.000 hombres y a 1 de cada 6.000 mujeres en todo el mundo. Se estima además, que 1 de cada 250 mujeres es portadora sana del síndrome de origen monogénico¹.

Se hereda como un trastorno genético con herencia mendeliana dominante ligado al cromosoma X, con penetrancia incompleta y diferente según el sexo (el 80% en varones y el 30% en mujeres) y expresividad variable. El único gen implicado se localiza en el locus Xq27.3, se conoce como FMR1 (*FRAGILE X Mental Retardation, FRAXA*), y codifica una proteína de unión a ARN. Fue descubierto en 1991 en los laboratorios Stephen Warren en Atlanta, EEUU, y Ben Oostra en Holanda. El mecanismo principal que causa este síndrome se describe dentro de una nueva serie de anomalías, llamadas mutaciones dinámicas, producidas por la expansión anómala de una serie de trinucleótidos tri-repetidos, que provocan una anticipación genética mediante la cual el grado de afectación del síndrome aumenta (debido a una mayor expresividad) a lo largo de generaciones sucesivas.

La mutación consiste en la expansión anómala de la secuencia CGG (Citosina, Guanina, Guanina) en el primer exón del gen; mientras que los alelos de individuos normales contienen entre 6 y 50 repeticiones de CGG, los portadores y portadoras, contienen entre 50 y 200 (denominándose estado de premutación, porque estos individuos no manifiestan el SXF), y los afectados contienen más de 200 repeticiones de CGG, donde se produce la mutación completa debida a una hipermetilación de la región promotora del gen FMR1, lo cual impide la expresión de la proteína FMRP, cuya ausencia se traduce en el fenotipo X frágil².

La enfermedad, por lo tanto, está causada por la pérdida de una proteína esencial, llamada *Proteína del Retraso Mental X Frágil* (FMRP). Al ser una proteína muy ubicua, expresada en diferentes tejidos, así como en el citoplasma celular, produce importantes y muy diversas manifestaciones clínicas. La expresión de la proteína en adultos se ha comprobado que es predominante en cerebro, linfocitos y gónadas.

Aspectos clínicos

El fenotipo típico se presenta en varones con mutación completa, pero hay que tener en cuenta que hasta la pubertad puede pasar desapercibido, que

entre un 10 y 20% de los pacientes con mutación completa pueden no presentarlo y que se encuentra muy difuminado en el caso de las niñas afectadas y ausente en las personas con premutaciones.

Aunque la manifestación más grave sea el retraso mental, son numerosos los sistemas implicados y por tanto múltiple la sintomatología clínica^{3,4}. El déficit de proteína afecta al tejido conectivo, cuya displasia se encuentra en la base del fenotipo físico (cara alargada, mentón y orejas prominentes, macrocefalia, macroorquidia) y de los trastornos otorrinolaringológicos (otitis media de repetición), oftalmológicos (estrabismo, trastornos de refracción), osteoarticulares (hiperlaxitud articular, hipotonía, pies planos-valgos), y cardiológicos (dilatación aórtica y prolапso de la válvula mitral) de estos pacientes. La afectación del sistema endocrino provoca disfunciones hormonales que repercuten en el crecimiento (aceleración de peso y talla, obesidad) y en el sistema reproductor (macroorquidia, pubertad precoz, menopausia precoz).

El fenotipo descrito es el más frecuentemente referido. Otros hallazgos físicos son: frente prominente, fisuras palpebrales estrechas, epicantus, estrabismo, prognatismo, paladar ojival, malo-

clusión dental y pliegue palmar único, así como piel fina y suave.

Las manifestaciones neurológicas son igualmente múltiples, pero hay que hacer diferentes consideraciones en función del estado de mutación completa, premutación y sexo. El retraso mental (RM) lo presentan la totalidad de los varones afectados y alrededor del 70% de las mujeres con la mutación completa. El RM no se aprecia en las premutaciones, aunque en estos casos se han descrito otros trastornos neuropsicológicos (tales como rendimientos más bajos que la población general en cálculo, lectura y escritura; y ansiedad social e inestabilidad emocional en las mujeres). Un hallazgo reciente en los hombres con premutación es la atrofia cerebelosa severa, con temblor, pérdida de funciones y severo deterioro de la memoria.

Aunque el trastorno neuropsicológico descrito con más frecuencia es el síndrome TDAH (hiperactividad y déficit de atención), los dos signos clínicos más precoces son el retraso en la adquisición de la marcha y del lenguaje. Este es pobre, reiterativo, repitiendo algunas palabras o incluso frases, muy rápidamente, y con desorden en la expresión, abusando de frases automáticas.

Otras manifestaciones neurológicas son trastornos en la integración senso-

rial (alteraciones visuoespaciales, hiper-sensibilidad a estímulos), del sueño (insomnio y ronquido), crisis epilépticas de semiología variable y una forma de pseudoautismo (escaso contacto ocular, aleteo de manos, aversión a ser tocado, gran timidez)⁵.

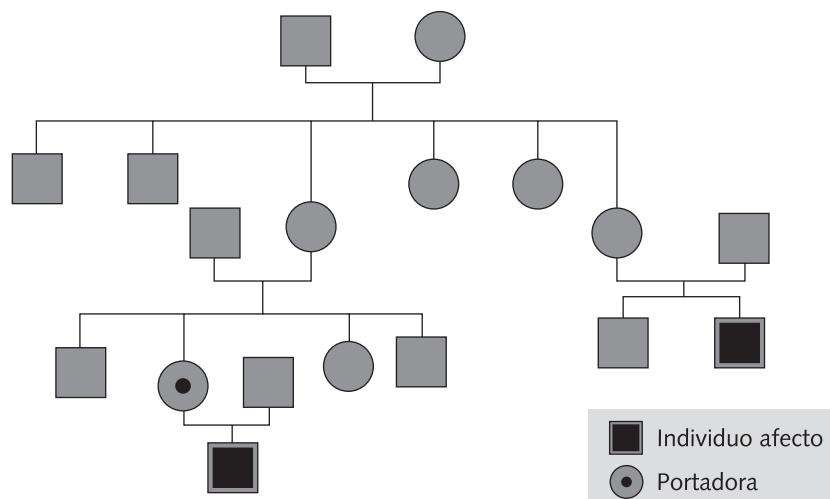
Casos clínicos

Primera familia (Figura 1)

Acude a consulta por primera vez, un niño de 5 años de edad, por presentar varicela. A la inspección destaca una obesidad moderada y generalizada, macrocefalia, cara estrecha, sienes deprimidas, filtro largo, retrognatia leve, pabellones auriculares redondeados y antervertidos con el lóbulo grueso. En la exploración de la boca se aprecia paladar ojival y maloclusión dental. Presenta un retraso psíquico leve-moderado y dificultades prácticas que impiden una correcta articulación de los sonidos, lo que unido al ritmo desigual del habla hacen difícil su inteligibilidad. También encontramos hiperlaxitud articular y pies planos.

Como antecedentes familiares destaca que su padre era toxicómano y falleció por SIDA dos años antes; madre y hermano mayor normales. Ningún familiar cercano afecto de retraso psicomotor evidente. Nivel sociocultural y económico bajo.

Figura 1. Primera familia



Los antecedentes obstétricos no tienen interés y entre los personales destaca un retraso en la adquisición del área motora global: sedestación hacia los 9 meses, gateo nulo, deambulación a los 16 meses y además una lenta y mala coordinación de movimientos. El lenguaje apareció hacia los 3 años, siendo pobre y repetitivo. Desde muy pequeño presentaba falta de atención, gran impulsividad y exceso de actividad, así como adenoiditis y otitis de repetición.

Con la sospecha de Síndrome de X Frágil o de *Prader-Willi*, se remite para estudio genético. Se confirma el diagnóstico de SXF, estudiando con técnicas de biología molecular (PCR y Southern-blot) la expansión anómala del trinucleótido CGG repetitivo del gen FMR-1.

Ante el diagnóstico obtenido se aconseja estudio genético familiar, que no realizan. Dos años más tarde consulta una prima del caso anterior preocupada por el retraso psicomotor de su hijo varón de 2 años.

En la exploración presenta el fenotipo típico del SXF. El retraso evidenciado por la madre se manifiesta por mala comprensión de órdenes y ausencia de lenguaje; y en el área motora, inicio de la deambulación a los 18 meses, lenta y mala coordinación de movimientos y dificultad para seguir con la mirada.

Dado el fenotipo característico y los antecedentes familiares, solicitamos desde nuestra consulta, ya que se niegan a ser estudiados en consultas hospitalarias, estudio genético molecular de SXF, que confirma el diagnóstico. Se insiste en la necesidad de realizar estudio genético familiar, aunque la respuesta sigue siendo negativa por parte de la familia, hasta la fecha.

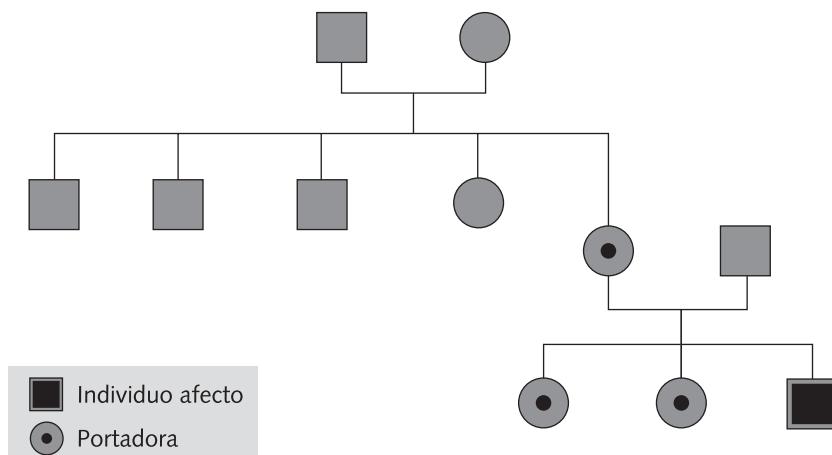
Segunda familia (Figura 2)

De nuevo, la historia clínica de importante retraso psicomotor y el fenotipo característico de un paciente varón de 4 años, nos hace pensar en el SXF y derivamos al Servicio de Neuropediatría de Hospital Virgen de las Nieves (Granada), donde solicitan estudio genético molecular, confirmándose dicho diagnóstico. El estudio se amplía a la unidad familiar, resultando afectas de mutaciones la madre y dos hermanas mayores. Actualmente se está estudiando al resto de la familia materna.

Discusión

La sospecha diagnóstica del SXF desde nuestra consulta de Atención Primaria no plantea dudas en los casos que manifiestan la sintomatología física e intelectual característica, pero si nos li-

Figura 2. Segunda familia



mitamos a estos pacientes podemos caer en el error de pasar por alto un número de casos significativos. Por tanto, es nuestra responsabilidad, en Atención Primaria, pensar en este síndrome ante: cualquier antecedente familiar de retraso mental de etiología no filiada, historia familiar de menopausia precoz, niños o niñas con cociente intelectual bajo, trastornos severos de la conducta, del lenguaje o presencia de síndrome TDAH.

Por otra parte, estos niños pueden presentar fenotipos sugerentes de otros síndromes (Sotos y *Prader-Willi*), por lo que debemos realizar diagnóstico diferencial con ellos. De hecho, en nuestro

primer caso clínico derivamos al paciente para estudio genético con la sospecha diagnóstica tanto de *Prader-Willi*, como de SXF.

Actualmente, el diagnóstico de certeza se realiza por técnicas de biología molecular. Se utilizan dos técnicas de estudio, el análisis tipo *Southern blot* y/o el análisis con PCR⁶. Hasta que en 1991 fue descrito el defecto molecular, el único medio diagnóstico consistía en efectuar un cariotipo en medio de cultivo pobre en ácido fólico, aunque este método solo pone de manifiesto la afectación en caso de mutación completa, no siendo detectados los portadores⁷.

El consejo genético es fundamental para todas aquellas familias donde alguno de sus miembros ha sido diagnosticado de SXF. Se debe explicar el patrón hereditario y el tipo de pruebas que deberían realizarse los distintos miembros familiares, pues es posible que existan otros individuos con la mutación completa (con o sin afectación, especialmente la mujeres), y/o miembros portadores de la premutación con riesgo de transmitir a sus descendientes la mutación completa. Una madre portadora con inteligencia normal puede transmitir el SXF al 40-50% de los hijos varones. El riesgo en las niñas es del 15-20%. En el caso improbable de que un hombre afecto tenga hijos, todas las hijas serán portadoras, con escaso riesgo de retraso mental. El consejo genético supone además, informar a la familia acerca de las posibilidades existentes en la actualidad de tener descendencia sin riesgos de transmisión de la patología⁸. Para ello, se puede determinar la expansión anómala del triplete CGG en el gen

FRM1 y la hipermetilación de su islote CpG, en líquido amniótico o en vellosidades coriónicas a las 13 semanas de gestación. También cabe la posibilidad de un diagnóstico preconcepcional o preimplantacional, basándose en el estudio genético de embriones fecundados *in vitro* y la elección y transferencia al útero de aquellos que no estén afectados por la mutación ni la premutación.

Es importante realizar un diagnóstico precoz, que permita romper la cadena de transmisión de la enfermedad y nos ofrezca la posibilidad de una intervención terapéutica multidisciplinar y una estimulación precoz que minimice los efectos negativos del síndrome, potencie sus capacidades cognitivas y proporcione una mejor integración en esta sociedad.

En la actualidad, el tratamiento médico que puede ofrecerse es sintomático, abordando los diferentes trastornos que presenten. La terapia génica abre una puerta de esperanza para un futuro próximo.

Bibliografía

1. Turner G, Webb T, Wake S, Robinson H. Prevalence of Fragile X Syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 64: 196-7.
2. Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, Pieretti M, Sutcliffe JS, Richards S, et al. Identification of the CCG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell* 1991; 67: 1047-1058.
3. Artigas Pallarés J, Brun C, Gabau E. Aspectos médicos y psicológicos del Síndrome X frágil. *Rev Neurol* 2001; 2(1): 42-54.
4. Goldston E. Integración sensorial y síndrome X frágil. *Rev Neurol* 2001; 33 (Supl 1): S32-S36.
5. Ferrando Lucas MT. El Síndrome X frágil. *Ped Rur Ext* 2002; 32 (296): 9-16.
6. Taylor AK. Test del ADN para el Síndrome X Frágil, guía para médicos y familias. En: Ramos Fuentes FJ, ed. El Síndrome X Frágil. Material Educativo de la Fundación nacional del X frágil de Estados Unidos. Madrid: Ed. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 1999: 39-51.
7. Glover G, Bernabé MJ, Carbonell P. Diagnóstico del síndrome X frágil. *Rev Neurol* 2001; 33 (Supl 1): S6-S9.
8. Tejada MI. La prevención del síndrome X frágil mediante el diagnóstico prenatal genético: ventajas y aspectos controvertidos. *Rev Neurol* 2001; 33 (Supl 1): S14-S19.

