

Síndrome del cromosoma X frágil



B. Juanes de Toledo

EAP Collado Villalba. Collado Villalba, Madrid. España.

PUNTOS CLAVE

- El síndrome del cromosoma X frágil (CXF) es la primera causa de retraso mental hereditario, y la segunda cromosomopatía más frecuente tras el síndrome de Down.
- Es una **cromosomopatía ligada al sexo** producida por una mutación en el gen del retraso mental por X frágil (*FMR1*).
- Las características clínicas varían según el estado de premutación o de mutación completa, el sexo, el grado de metilación del exón y la afectación tisular.
- Todos los varones con mutación completa presentan manifestaciones del CXF, aunque el grado de **afectación física, cognitiva y conductual** varía ampliamente.
- Las mujeres con mutación completa presentan alteraciones más leves que los varones, y hasta un 70% presenta un cociente intelectual dentro de la normalidad.
- En ausencia de antecedentes familiares de CXF, el diagnóstico definitivo por test molecular confirma la sospecha clínica ante los síntomas sugestivos de la enfermedad.
- El diagnóstico diferencial incluye los trastornos del espectro autista, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y otras causas de discapacidad intelectual.
- El diagnóstico precoz interrumpe la cadena de transmisión de la enfermedad, y posibilita el tratamiento multidisciplinar.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de CXF fue descrito en 1943 por Martin y Bell en una extensa familia con 11 varones afectados de retraso mental, que sugería una herencia ligada al sexo. Además del retraso mental, presentaban rasgos faciales peculiares, como cara alargada y cejas prominentes.

En 1991 se descubre el gen del retraso mental por X frágil (*FMR1*) que normalmente codifica la proteína esencial del retraso mental por X frágil (FMRP). La enfermedad es producida por una mutación del gen, secundaria a la repetición anómala (y subsecuente metilación) de la secuencia citosina-guanina-guanina (CGG) en el primer exón del gen. Según esto, se distinguen:

- Alelos de individuos normales: tienen entre 6 y 50 repeticiones de CGG.
- Alelos de portadores: tienen entre 50 y 200 repeticiones. Estado de premutación (PM) que no manifiesta el CXF.
- Alelos de enfermos con CXF: tienen más de 200 repeticiones de CGG. Estado de mutación completa (MC) por hipermetilación que impide la expresión de la proteína FMRP, cuya ausencia se traduce en el fenotipo de CXF.

La proteína FMRP es una proteína esencial que, uniéndose al ARN, regula la síntesis proteica y otras vías señaladoras en las neuronas y dendritas. El silenciamiento del gen *FMR1* disminuye la plasticidad sináptica y la modulación cerebral, incluido el hipocampo.

Así como el fenotipo característico se asocia a MC, las PM se asocian a fenotipos distintos, como la **insuficiencia ovárica primaria precoz** y el **síndrome de ataxia temblor asociado a CXF** a partir de los 50 años.

PREVALENCIA

El CFX se diagnostica en un 3% de niños con necesidades especiales.

La enfermedad afecta con mayor frecuencia y gravedad a los varones (prevalencia: 1/4000-1/6000), aunque se estima que uno de cada 750 varones y una de cada 250 mujeres son portadores sanos de la enfermedad.

Los varones portadores transmiten la PM a todas sus hijas, pero a ninguno de sus hijos. Cada descendiente de mujer portadora tiene un 50% de posibilidades de heredar el gen. La PM puede transmitirse de forma silente en varias generaciones antes de que se manifieste el primer caso familiar.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Aunque la manifestación más importante es el déficit intelectual (DI) por afectación del sistema nervioso, el déficit de expresión de la proteína esencial afecta también al tejido conectivo, implicando distintos órganos y sistemas y contribuyendo al fenotipo característico.

Fenotipo

El **fenotipo peculiar** es cara estrecha y alargada, con frente y barbilla prominentes, orejas y testes grandes (aunque estas características no son obvias hasta la adolescencia o madurez), macrocefalia relativa, hipoplasia medio facial, ojos hundidos, iris azul pálido, epicanto, estrabismo, prognatismo, paladar ojival, maloclusión dental, pliegue palmar único, piel fina y suave.

Manifestaciones sistémicas

- Otorrinolaringológicas: otitis media recurrente, sinusitis.
- Oculares: estrabismo, déficit de refracción.
- Osteoarticulares: hiperlaxitud articular, hipotonía, pie plano flexible.
- Cardiológicas: dilatación aórtica, prolapso de la válvula mitral.
- Endocrinológicas: disfunción hormonal, aceleración del crecimiento, obesidad.
- Gonadales: pubertad precoz, menopausia precoz, macroorquidismo (volumen testicular >25 cc post-puberal con función testicular normal). El volumen testicular no es un signo útil hasta que el niño cumple al menos ocho años.

Trastornos neurológicos

Varían según el estado de MC, PM y el sexo.

El DI afecta a la totalidad de los varones con MC y al 50% de las mujeres con MC.

Los casos de PM presentan características neuropsicológicas como bajo rendimiento en lectoescritura y cálculo, fobia social y labilidad emocional. Las mujeres con PM presentan tendencia a la agresividad, y no es infrecuente el hallazgo de atrofia cerebelosa grave con temblor y ataxia, y deterioro grave de la memoria en la edad adulta.

- Aunque la **alteración neuropsicológica** más frecuente es el déficit de atención, los dos signos más precoces son retraso en la adquisición de la marcha y del lenguaje. Típicamente, los niños con CFX adquieren la sedestación liberada a los diez meses, la deambulación a los 20,6 meses, y dicen su primera palabra con significado a los 20 meses, en comparación con el desarrollo psicomotor normal, a los 7, 13, y 11 meses respectivamente.

Tanto el nivel cognitivo como las habilidades del comportamiento adaptativo disminuyen con la edad en todas las áreas: habilidades numéricas, razonamiento verbal, capacidad visoespacial y memoria reciente.

- **Trastornos del lenguaje:** retraso en la adquisición del lenguaje, afectando más al mensaje expresivo que al receptivo. Suele ser perseverativo, con auto-repeticiones inapropiadas y ecolalia, pero a diferencia del autismo suelen respetar el turno en la conversación. La articulación es pobre, con expresiones rápidas y cortas, repetición de sonidos y arrastre de palabras ininteligibles.
- **Trastornos del comportamiento:** las características del comportamiento incluyen hiperactividad, déficit de atención, mirada ausente, movimientos estereotipados como aplaudir o sacudir las manos, hiperexcitabilidad, fobia social y lenguaje peculiar, suelen ser más inatentos, activos e impulsivos que otros niños con otros tipos de discapacidad intelectual. Por su hiperactividad sensorial y pérdida del estímulo inhibitorio, asemejan a TDAH, aunque a diferencia de estos, la hiperactividad persiste en la edad adulta. El tratamiento con estimulantes puede ser beneficioso. Tienen a evitar nuevas situaciones, pueden presentar síntomas de ansiedad (nerviosismo, trastor-

no obsesivo compulsivo), inestabilidad emocional, comportamiento agresivo y autolesiones.

DIAGNÓSTICO

Interesa diagnosticar el CFX tan pronto como sea posible para iniciar las intervenciones necesarias: logopedia, foniatría, refuerzo escolar, estimulación temprana, educación especial, consejo genético. Lo habitual es que haya un retraso entre el inicio de los problemas (12 meses) y el diagnóstico de CFX (35-37 meses), motivo por el cual una cuarta parte de las familias tienen un segundo hijo con MC antes de que el primero sea diagnosticado.

El Comité de Genética de la Academia Americana de Pediatría recomienda testar para CFX a niños con alguna de las siguientes características:

- Retraso del desarrollo.
- Habilidades intelectuales límites.
- Retraso mental.
- Diagnóstico de autismo sin etiología específica.

Se recomiendan estudios genéticos con consejo genético para los familiares de enfermos con CFX, incluso asintomáticos. También se deben ofrecer estudios genéticos a mujeres con insuficiencia ovárica primaria y pacientes de 50 años con ataxia progresiva cerebelosa y temblor intencional, explicándoles el estudio y las implicaciones potenciales para ellos y sus familias.

Los antecedentes familiares que sugieren CFX incluyen:

- Problemas cognitivos: DI, retraso en el desarrollo, trastornos de aprendizaje, problemas específicos con matemáticas.
- Retraso en el lenguaje o lenguaje peculiar.
- Trastornos del espectro autista o conductas autistas.
- Trastornos por déficit de atención.
- Rasgos dismórficos: macrocefalia, orejas y testes grandes, cara alargada, frente olímpica, prognatismo, estrabismo.
- Características de pérdida del tejido conectivo: hiperlaxitud articular, pie plano, hipotonía, prolapso de la válvula mitral, hernias.
- Síntomas neurológicos: convulsiones, temblor progresivo de comienzo tardío, ataxia, dificultad en la marcha, pérdida de memoria reciente, trastornos esquizoafectivos, personalidad esquizoide.

- Enfermedad mental y trastornos de la personalidad: depresión, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo.
- Problemas de conducta: impulsividad, conducta violenta, tendencia a la soledad, explosión de ira, timidez, ansiedad social, preocupación excesiva.
- Menopausia precoz (antes de los 40 años) y problemas de fertilidad.

Diagnóstico diferencial

Fundamentalmente con trastornos del espectro autista (con frecuencia el CFX presenta comportamientos autistas y quines lo padecen pueden tener autismo comórbido) y con otras causas de DI.

TRATAMIENTO

Generalidades

- El manejo de niños y adolescentes con CFX es individualizado. Según los síntomas cognitivos y de conducta, las intervenciones incluyen planificación y educación individualizadas, terapia del lenguaje y logopedia, terapia ocupacional, conductual y farmacoterapia.
- Los familiares de CFX deben derivarse a genetista o consejo genético para valorar la herencia del *FMR1*, la mutación, y testar a otros familiares.
- Los niños y adolescentes con CFX deben derivarse a centros de estimulación temprana del desarrollo y programas educativos.
- Supervisión global de la salud para problemas médicos asociados (Tabla 1).
- Tratamiento con psicofármacos de forma individualizada según los síntomas estrechamente monitorizados.

Farmacoterapia

No existe tratamiento específico, pero se debe considerar en niños con TDAH, ansiedad o inestabilidad emocional asociados.

- Hiperactividad e inatención: metilfenidato asociado a tratamiento conductual y terapia individualizada. Mejora el rendimiento escolar y la capacidad de socialización y atención; aunque puede presentar efectos adversos como disminución del apetito, insomnio, mal humor, aumento de la agresividad, irritabilidad y agravamiento de la ansiedad.

Tabla 1. **Supervisión de problemas de salud asociados con el cromosoma x frágil**

Pie plano y otras conectivopatías	80%
Reflujo gastroesofágico	–
Prolapso de la válvula mitral	50-80%
Otitis media aguda recurrente	60%
Trastornos de refracción, estrabismo	8-30%
Convulsiones	<20%
Escoliosis	<20%
Depresión, ansiedad	–

- Ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, síntomas emocionales: antidepresivos-antiserotoninérgicos. Disminuyen la irritabilidad, y mejoran la socialización. Efectos adversos: disminución del apetito, insomnio e ideación suicida.
- Irritabilidad, agresiones, inestabilidad emocional: antipsicóticos (risperidona, aripiprazol). Mejoran el sueño, disminuyen la agitación, la ansiedad y la agresión. Efectos adversos: sedación, náuseas, estreñimiento, extrapiramidalismo, distonía, ginecomastia y aumento de peso.

- Las crisis convulsivas se controlan con monoterapia (por ejemplo, ácido valproico).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Abrams L, Cronister A, Brown WT, Tassone F, Sherman SL, Finucane B, *et al.* Newborn, carrier, and early childhood screening recommendations for fragile X. *Pediatrics*. 2012;130:1126-35.
- Martin JP, Bell J. A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J Neurol Psychiatry*. 1943;6:154-7.
- Van Esch H. Fragile X syndrome: clinical features and diagnosis in children and adolescents. En UpToDate [en línea] [actualizado el 3/06/2013]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/fragile-x-syndrome-clinical-features-and-diagnosis-in-children-and-adolescents>