



# Síndrome de X frágil

## Fragile X syndrome

Germán Navarro Vidaurri,\* Luis Gerardo Domínguez Carrillo†

### Resumen

**Introducción:** El síndrome del X frágil (SXF) es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X que afecta sobre todo a hombres y ocasiona de forma principal discapacidad intelectual; la etiología es una mutación por expansión de tripletes de nucleótidos CGG en el gen FMR1 localizado en la región Xq27.3. **Caso clínico:** Preescolar de seis años con retraso psicomotor, caracterizado por lenguaje y funciones cognitivas correspondientes a dos años de edad; con características fenotípicas compatibles con SXF, cuyo cariotipo demostró presencia de mosaicismo para 46, Y fra(X) (q27.3), con problemas asociados de infección de vías aéreas superiores secundarias a reflujo gastroesofágico. **Conclusiones:** El síndrome de X frágil representa la causa más común de retraso mental hereditario, discapacidad intelectual y autismo, además de ser la segunda causa más común de deficiencias mentales asociadas genéticamente, después de la trisomía 21.

**Palabras clave:** Síndrome del cromosoma X frágil, discapacidad intelectual, retraso mental hereditario.

### Summary

**Introduction:** Fragile X syndrome is an inherited disease linked to the X chromosome that mainly affects men and that causes principally intellectual disability; its etiology is a mutation by expansion of CGG trinucleotide repeats in the FMR1 gene located at region Xq27.3. **Case report:** Preschool of six years old with psychomotor delay, characterized by language and cognitive functions corresponding to two years of age; with phenotypic characteristics compatible with SXF, whose karyotype showed presence of mosaicism for 46, and fra (X) (q27.3), with associated problems of upper airways infection secondary to gastroesophageal reflux. **Conclusions:** Fragile X syndrome represents the most common cause of hereditary mental retardation, intellectual disability and autism, being the second most common cause of mental deficiencies genetically associated, after trisomy 21.

**Keywords:** Fragile X syndrome, intellectual disability, inherited mental retardation.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de X frágil (SXF), también denominado síndrome de Martin-Bell,<sup>1</sup> se hereda con patrón dominante ligado a X y representa la causa más común de retraso mental hereditario, discapacidad intelectual y autismo, y es también la segunda causa más común de deficiencias mentales asociadas de forma genética, después de la trisomía 21. Se estima que el SXF afecta de manera aproximada a 1 en 2,500-4,000 hombres y a 1 en 7,000-8,000 mujeres,

la prevalencia del estado del portador femenino es tan alta como 1 en 130-250 de la población mientras que la prevalencia del estado de portador masculino se estima en 1 en 250-800. El SXF es una condición genética<sup>2</sup> que causa una variedad de problemas de desarrollo incluyendo deterioro cognitivo y discapacidad en el aprendizaje. Por lo general, los hombres se ven más afectados por este trastorno que las mujeres. El SXF se origina en mutaciones en el gen FMR1 descubierto en 1991 por Pieretti y colaboradores.<sup>3</sup> El gen FMR1 consta por lo regular de cinco a 40 repeticiones del triplete CGG; la mutación por expansión de tripletes de nucleótidos CGG en el gen FMR1 localizado en la región Xq27.3, origina que el triplete CGG se repita más de 200 veces, lo que causa la inhibición del segmento del gen, incapacitándolo para sintetizar a la proteína llamada FMRP, la cual por lo regular se une al ARN mensajero, se desplaza entre el núcleo de la célula y el citoplasma, uniéndose a los ribosomas. La proteína FMRP traduce 4% de los mensajes neuronales, y es responsable de la regulación de los cambios estructurales neuronales, además se relaciona con la maduración mediante la estimulación ambiental,

\* Pediatra. División de Pediatría del Hospital Ángeles León. León, Guanajuato, México.

† Especialista en Medicina de Rehabilitación. Profesor de la Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato. México.

#### Correspondencia:

Dr. Luis Gerardo Domínguez Carrillo  
Correo electrónico: lgdominguez@hotmail.com

Aceptado: 10-01-2019.

[www.medigraphic.com/actamedica](http://www.medigraphic.com/actamedica)

en particular, en la selección de las conexiones neuronales, participando en el desarrollo cognitivo normal, por lo que la pérdida o escasez de esta proteína interrumpe las funciones del sistema nervioso y conduce a los signos y síntomas del SXF. Al presentarse un paciente a rehabilitación con problemas de retraso psicomotor y cuyo diagnóstico clínico resultó ser de SXF, se estudió el caso y es motivo de esta exposición.

### CASO CLÍNICO

Paciente masculino preescolar de seis años de edad, sin antecedentes heredofamiliares de importancia, producto del primer embarazo en madre de 32 años, con control prenatal, peso al nacer de 3,900 g, talla 52 cm, Apgar de 9, sin problemas para alimentación al nacimiento. Durante el segundo mes de vida, se le diagnosticó intolerancia a la lactosa, ha cursado con infecciones frecuentes de vías respiratorias al menos 4/año que han requerido hospitalizaciones frecuentes, se le han efectuado diagnósticos de faringoamigdalitis con frecuencia de 6/año, otitis media al menos 2/año, y bronquitis asmatiforme secundaria a reflujo gastroesofágico confirmado por gammagrama gastroesofágico. En cuanto a desarrollo psicomotor, se encuentra retraso del mismo por equilibrio de tronco a los ocho meses, de pie al año seis meses, marcha a los dos años, lenguaje sólo jerga y monosílabos hasta los dos años, en la actualidad cuenta con cuatro a cinco palabras aisladas, pero no logra ligar dos; reconoce las partes de su cuerpo señalándolas, en imágenes para colorear sólo traza rayado sin sentido; aún no controla esfínteres. La valoración auditiva mostró potenciales evocados auditivos con características normales, el electroencefalograma normal, al igual que TAC y resonancia magnética de cráneo. Desde el punto de vista cognitivo, existen problemas para fijar atención, irritabilidad y angustia, con comportamiento agresivo, el cual ha mejorado con prescripción de risperidona a dosis de 1 mg cada 12 horas. A la exploración física, se encuentra eutrófico, inquieto, irritable, sin lograr contacto ocular, con cráneo dolicocéfalo, frente amplia con nacimiento de pelo posterior al habitual, orejas grandes de implantación normal (*Figura 1*), tímpanos normales. Cara alargada con prognatismo moderado, cavidad oral con paladar ojival arqueado, y presencia de dentición mixta con apiñamiento dentario anterior, cuello sin alteraciones, tórax sin deformaciones, murmullo vesicular normal, ruidos cardíacos rítmicos sin fenómenos agregados, abdomen y genitales normales, extremidades con hiperlaxitud ligamentaria, examen clínico muscular 5/5 para las cuatro extremidades, región palmar con pliegue palmar completo en ambas manos (*Figura 2*), cicatrices causadas por mordedura en dorso de ambas manos; pulsos, reflejos, sensibilidad y llenado capilar normal



Imagen en color en: [www.medigraphic.com/actamedica](http://www.medigraphic.com/actamedica)

**Figura 1:** Fotografía de preescolar de seis años de edad, en donde se observa: cráneo dolicocéfalo, frente amplia con nacimiento de pelo posterior al habitual, orejas grandes de implantación normal y cara alargada con prognatismo moderado, cursando con retraso mental por síndrome de X frágil.

en las cuatro extremidades, se observa pie plano grado III. Con el diagnóstico clínico de síndrome de X frágil se efectúa correlación con cuadro de tamizaje de Butler y colaboradores<sup>4</sup> con puntaje positivo 11/15 (*Tabla 1*), por lo que se solicita cariotipo en sangre periférica que reporta 20 células en metafase analizadas con técnica de bandas "G": 46,Y fra(X) (q27.3) 46,XY. Se observan 16 células sin alteraciones numéricas ni estructurales y cuatro células con alteración cromosómica para X frágil, por lo que se trata de un mosaicismo. Con el diagnóstico de síndrome de X frágil se canaliza a escuela de educación especial, y terapia del lenguaje, además de establecer un programa de terapia física con actividades lúdicas, se le refiere a neurología y gastroenterología pediátrica para control y manejo.

### DISCUSIÓN

Las personas afectadas de SXF por lo general presentan retraso en el desarrollo del habla y el lenguaje a los dos años de edad; la mayoría de los hombres con síndrome X frágil tienen una discapacidad intelectual leve a moderada,

mientras que en cálculos aproximados, sólo un tercio de las mujeres afectadas tienen discapacidad intelectual. Los niños con SXF también pueden tener comportamiento hiperactivo, con movimientos impulsivos; presentan déficit de atención con dificultad para concentrarse en tareas específicas. Un tercio de las personas con síndrome X frágil tiene características de autismo, viéndose afectada la comunicación y la interacción social; los hallazgos indican que el SXF da como resultado una microestructura anormal en la substancia blanca en regiones específicas como son el fascículo longitudinal inferior de manera bilateral, el fascículo uncinado derecho y el hipocampo cingular izquierdo en comparación con los controles.<sup>5</sup> Se han reportado crisis convulsivas en alrededor de 15% de los hombres y 5% en mujeres. Desde el aspecto fenotípico, la mayoría de los hombres y alrededor de la mitad de las mujeres con SXF tienen ciertas características físicas que se vuelven más pronunciadas con la edad: cara larga y estrecha, orejas grandes, mandíbula y frente prominentes, dedos con hiperelasticidad y pies planos; los testículos se encuentran agrandados (macrorquidia) después de la pubertad.<sup>6</sup>

Aquellos con 55 a 200 repeticiones del segmento CCG tienen una premutación del gen FMR1. La mayoría de las personas con una premutación son de manera intelectual normales. Sin embargo, en algunos casos, las personas con

**Tabla 1:** Datos de tamizaje para síndrome de X frágil.

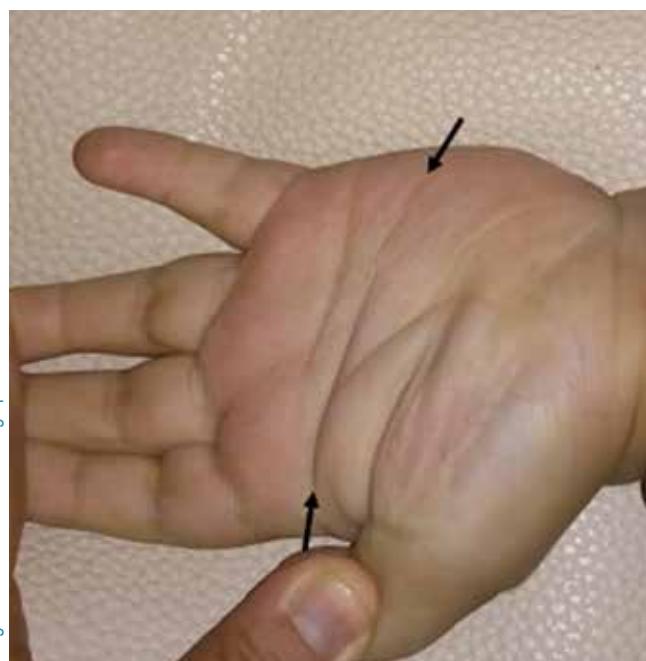
Característica	Sí/No
1. Retraso psicomotriz	Sí
2. Orejas grandes	Sí
3. Macroorquidismo	No
4. Prognatismo	Sí
5. Historia familiar de retraso mental	No
6. Hiperactividad	Sí
7. Historia familiar de retraso del lenguaje	No
8. Hiperelasticidad articular	Sí
9. Déficit de atención	Sí
10. Trastornos del lenguaje	Sí
11. Aleteo de manos	No
12. Facies alargada	Sí
13. Surco palmar simiesco	Sí
14. Mordedura de manos	Sí
15. Evita el contacto ocular	Sí

Fuente: Butler MG, Mangrum T, Gupta R, Singh DN. A 15-item checklist for screening mentally retarded males for the fragile X syndrome. Clin Genet. 1991; 39 (5): 347-354.

premutación<sup>7</sup> tienen cantidades de FMRP inferiores a lo normal. Como resultado, pueden tener versiones leves de las características físicas que se observan en el SXF (como orejas prominentes), y es posible que experimenten problemas emocionales como ansiedad o depresión. Algunos niños con una premutación pueden tener problemas de aprendizaje o un comportamiento autista. La premutación también se asocia con un mayor riesgo de trastornos de insuficiencia ovárica primaria asociada con X frágil y síndrome de temblor/ataxia asociado a X frágil.<sup>8</sup>

Dentro de las características clínicas, los pacientes con SXF presentan problemas en las siguientes áreas: a) Del desarrollo, en especial el relacionado con motor grueso por presencia de hipotonía; retraso en el habla y el lenguaje, así como dificultad en las habilidades motoras finas; b) Área cognitiva, el IQ muestra retraso mental de leve a severo (20-70) que es más serio en el género masculino; c) Neuropsicológica, caracterizada por presencia de depresión, ansiedad general, comportamiento autista, déficit de atención, tendencia agresiva; d) Otras áreas como dificultad para la alimentación, reflujo gastroesofágico, vómitos, alteraciones del sueño, problemas para entrenamiento de control de esfínteres, así como problemas médicos recurrentes como otitis media, sinusitis, infección frecuente de faringe y vías respiratorias superiores, por lo regular asociadas con reflujo gastroesofágico.<sup>6</sup>

Los hallazgos físicos frecuentes son: cara larga, delgada y frente amplia, circunferencia de la cabeza más alta, man-



**Figura 2:** Fotografía de mano izquierda, que muestra pliegues palmares, se observa pliegue palmar aumentado en longitud semejante al pliegue simiesco, sin embargo, no presenta pliegue palmar único.

dibula con tendencia a prognatismo, boca con incremento de dientes, paladar arqueado; las orejas son en general grandes; es posible que tengan estrabismo y en ocasiones, nistagmo, astigmatismo y ptosis palpebral; en manos y pies: articulaciones con hiperelasticidad de los dedos, callos de las manos, pulgares con doble articulación, un solo pliegue palmar (pliegue simiesco) y pies planos; en el tronco, el *pectus excavatum* y la escoliosis son hallazgos frecuentes; en genitales, se reporta presencia de macroorquidismo en la gran mayoría de postpúberes, existe incremento en la incidencia de hernias inguinales y por último, desde el punto de vista cardiológico, se reporta con frecuencia soplito cardiaco originado en prolapsio de la válvula mitral.

Las pruebas citogenéticas para el SXF no son tan sensibles como las pruebas moleculares, con una tasa de resultado falso negativo de casi 20%; por ello, se deben realizar pruebas de ADN para el SXF. El cariotipo puede revelar otras anomalías cromosómicas y tanto un cariotipo estándar como pruebas de ADN se sugieren cuando se sospecha clínicamente el diagnóstico, confirmándolo con técnicas de genética molecular que detectan el gen FMR1, de esta manera se logra determinar el número exacto de repeticiones triplete CCG. En la actualidad, la transferencia Southern y la reacción en cadena de la polimerasa son los dos métodos de análisis genéticos disponibles.<sup>9</sup> Los métodos de diagnóstico habituales revelan la expansión de la región CCG del gen. Las técnicas de detección inmunohistoquímicas detectan todas las mutaciones que dan lugar a ausencia de proteína FMRP. Esta prueba, aplicada a raíces de cabello,<sup>10</sup> tiene una buena correlación con el coeficiente intelectual de hombres y mujeres afectados. El diagnóstico prenatal es posible y se basa en la técnica de hibridación del ADN con la técnica de Southern y el uso de sondas adecuadas para efectuar PCR en muestras de ADN tomadas de las vellosidades coriónicas o del líquido amniótico a partir de la semana 12 de embarazo.<sup>11</sup>

El diagnóstico diferencial es muy amplio, incluye otras deficiencias intelectuales ligadas al cromosoma X, el síndrome de Sotos, los síndromes asociados a microdelecciones de material genético, el síndrome de alcoholismo fetal y los trastornos del espectro autista de origen idiopático, así como: síndrome de Luján, síndrome de Simpson-Golabi-Behmel, síndrome de Sotos, síndrome de Asperger, autismo, síndrome de Marfan, gigantismo y acromegalia, trastorno de hiperactividad con déficit de atención pediátrico, síndrome de Prader-Willi y síndrome de Rett.

El manejo de los pacientes con SXF<sup>12</sup> requiere un equipo multidisciplinario de trabajo, que incluye valoración y

manejo por terapeutas del habla y lenguaje, ocupacional y física, educación especial, valoración por genetista, psicólogo, neurólogo, cardiólogo, otorrinolaringólogo, oftalmólogo, gastroenterólogo, cirugía ortopédica y nutriólogo.

Desde el punto de vista farmacológico, en la actualidad se están estudiando tratamientos selectivos para el SXF (antagonistas del mGluR5, agonistas de GABA A y B y minociclina); los primeros informes sobre la efectividad de la minociclina<sup>13</sup> son prometedores. Es probable que estos nuevos tratamientos modifiquen la evolución del SXF a lo largo de la vida y mejoren el pronóstico, del cual se puede mencionar que la mayoría de niños y alrededor de 30% de niñas con SXF, sufrirán una deficiencia intelectual significativa en la edad adulta.

## REFERENCIAS

1. Martin JP, Bell J. A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J Neurol Psychiatry*. 1943; 6 (3-4): 154-157.
2. Harris SW, Hessel D, Goodlin-Jones B, Ferranti J, Bacalman S, Barbato I et al. Autism profiles of males with fragile X syndrome. *Am J Ment Retard*. 2008; 113 (6): 427-438.
3. Pieretti M, Zhang FP, Fu YH, Warren ST, Oostra BA, Caskey CT et al. Absence of expression of the FMR-1 gene in fragile X syndrome. *Cell*. 1991; 66 (4): 817-822.
4. Butler MG, Mangrum T, Gupta R, Singh DN. A 15-item checklist for screening mentally retarded males for the fragile X syndrome. *Clin Genet*. 1991; 39 (5): 347-354.
5. Hall SS, Dougherty RF, Reiss AL. Profiles of aberrant white matter microstructure in fragile X syndrome. *Neuroimage Clin*. 2016; 11: 133-138.
6. Kidd SA, Lachiewicz A, Barbouth D, Blitz RK, Delahunty C, McBrien D et al. Fragile X syndrome: a review of associated medical problems. *Pediatrics*. 2014; 134 (5): 995-1005.
7. Oviedo N, Manuel-Apolinar L, de la Chesnaye E, Guerra-Araiza C. Aspectos genéticos y neuroendocrinos en el trastorno del espectro autista. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015; 72 (1): 5-14.
8. Del Hoyo-Soriano L, Thurman AJ, Harvey DJ, Ted Brown W, Abbeduto L. Genetic and maternal predictors of cognitive and behavioral trajectories in females with fragile X syndrome. *J Neurodev Disord*. 2018; 10 (1): 22.
9. Allende RMA, Aravena CT, Valiente GA, Curotto LB, Santa María VL, Cortés MF. Tamizaje clínico y análisis de mutaciones en el gen FMR1 en 99 varones con características clínicas del síndrome de X-frágil. *Rev Chil Pediatr*. 2006; 77 (1): 34-42.
10. Rifé-Soler M, Sánchez-Díaz A, Ramos F, Mila-Recasens M. Estudio de la proteína FMRP en la raíz de cabello: aplicación al diagnóstico del síndrome del cromosoma X frágil. *An Pediatr*. 2003; 59 (5): 431-435.
11. 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 (6): 1126-1135.
12. Hersh JH, Saul RA; Committee on Genetics. Health supervision for children with fragile X syndrome. *Pediatrics*. 2011; 127 (5): 994-1006.
13. Leigh MJ, Nguyen DV, Mu Y, Winarni TI, Schneider A, Chechi T et al. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of minocycline in children and adolescents with fragile X syndrome. *J Dev Behav Pediatr*. 2013; 34 (3): 147-155.