



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Síndrome X Frágil: La discapacidad
intelectual heredable más frecuente

Fragile X Syndrome: The most common inheritable
intellectual disability

Autora

Claudia Nuez González

Director

Prof. Feliciano J. Ramos Fuentes

Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física

Universidad de Zaragoza
Curso 2019-2020

Índice

1. Resumen	3
2. Abreviaturas	4
3. Introducción	5
4. Bases genéticas y moleculares	6
4.1 Mutación dinámica del gen <i>FMR1</i>	6
4.2 Mosaicismos	8
4.3 Otros modos de desarrollar Síndrome X Frágil	9
4.4 Proteína FMRP1 y su fisiopatología	10
5. Manifestaciones clínicas	11
5.1 Características físicas	11
5.2 Alteraciones cardiovasculares	12
5.3 Alteraciones endocrinas	12
5.4 Otros problemas médicos	13
5.5 Alteraciones neurológicas	14
5.6 Fenotipo neuropsiquiátrico	15
6. Síndromes asociados a X Frágil	19
7. Diagnóstico y cribado	21
8. Diagnóstico diferencial	24
9. Manejo terapéutico	25
9.1 Tratamiento de las alteraciones neuropsiquiátricas	26
9.2 Tratamiento de otras condiciones médicas	28
9.3 Tratamientos dirigidos	29
10. Caso clínico	30
10.1 Árbol genealógico	34
11. Comentarios finales	36
12. Bibliografía	38

1. Resumen

El Síndrome X Frágil (SXF) es la causa conocida más frecuente de discapacidad intelectual hereditaria. Su prevalencia es de $\approx 1:4.000-5.000$ en varones y de $\approx 1:6.000-8.000$ en mujeres. Se trata de una enfermedad por expansión de trinucleótidos. La presencia de más de 200 repeticiones del triplete CGG en el gen *FMR1* produce su silenciamiento y la consiguiente disminución de su producto, la proteína FMRP1. La causa de SXF es la deficiencia o ausencia de FMRP1. La función de esta proteína es la regulación de numerosos ARN mensajeros cuyos productos son esenciales para la plasticidad neuronal y la expresión y funcionamiento de numerosos receptores y señalizadores intracelulares. La disminución de FMRP1 está relacionada con la fisiopatología de numerosas manifestaciones clínicas del SXF. La premutación del gen (55-200 CGGs) se asocia a otras patologías, como la Insuficiencia Ovárica Precoz asociada a X Frágil (FXPOI) o el Síndrome Temblor-Ataxia asociado a X Frágil (FXTAS). Los rasgos clínicos del SXF son muy variables entre individuos afectados puesto que depende de la cantidad total de proteína FMRP1 que se exprese. Y esto último, a su vez, depende del grado de metilación del alelo mutado y de la presencia de tripletes AGGs intercalados. Las mujeres tienen síntomas menos severos en general puesto que los niveles alcanzados de FMRP1 son mayores.

La discapacidad intelectual y el retraso global en el desarrollo suele estar presente en todos los pacientes. La afectación en el SXF es multisistémica y muchos presentan rasgos faciales característicos. Otras comorbilidades son los trastornos del espectro autista (TEA) y déficit de atención e hiperactividad, diagnosticados frecuentemente durante la infancia.

El tratamiento sintomático es el único actualmente disponible, pero se están investigando fármacos dirigidos a dianas moleculares, como por ejemplo el bloqueo de receptores glutamérgicos o la activación de receptores GABA. Ambos han demostrado resultados favorables en modelos animales y parecen prometedores para su aplicación futura en humanos. Los pacientes con SXF necesitan un abordaje multidisciplinar individualizado y que se adapte a sus múltiples necesidades.

Palabras clave: Síndrome X Frágil, gen *FMR1*, proteína FMRP1, discapacidad intelectual, TEA, FXPOI, FXTAS.

Abstract

Fragile X Syndrome (FXS) is the leading inherited form of intellectual disability. Its prevalence is estimated to be \approx 1:4.000-5.000 males and \approx 1:6.000 females. FXS is a trinucleotide repeat disorder, in which more than 200 repeats of CGG in *FMR1* gene leads to the loss of its product, FMRP1 protein. This condition refers to the full mutation. This full mutation on the *FMR1* gene results in a deficiency or absence of FMRP1 protein, an RNA binding protein. Most of RNA regulated by FMRP1 is essential to neuronal development and plasticity, and to the regulation of a large number of intracellular signalling pathways. Many neurological features in FXS individuals are the consequence of the FMRP1 lack in neurons. An *FRM1* gene with 55-200 CGG repetitive trinucleotides is considered a premutation range. The disorders associated with premutation are Fragile X Premature Ovarian Insufficiency (FXPOI) and Fragile X Tremor-Ataxia Syndrome (FXTAS). The level of FMRP1 expressed, which depends on the level of methylation, presence of mosaicism and AGG triplets interspersed within *FMR1* repeated region, determines the degree and variation of clinical manifestations among FXS patients. Symptoms are less severe in FXS affected women due to higher levels of FMRP1.

Intellectual impairment and global developmental delay tend to be present in all FXS patients, and some characteristic facial features are common as well. FXS is a multi-systemic condition. Autistic Spectrum Disorder (ASD) and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) are comorbidities which are typically diagnosed in infancy.

Only symptomatic treatment is available. Targeted treatment is currently in development for FXS. Some pathway targets are, for instance, the lock of excess glutamatergic signalling or the positive modulation of GABA receptors. Both have promising results in animal models by reversing the neurobiological characteristics of FXS.

An individualised multidisciplinary intervention is needed in order to meet all the physical, psychological and social requirements of FXS patients.

Keywords: Fragile X Syndrome, *FMR1* gene, FMRP1, intellectual disability, ASD, FXPOI, FXTAS.

2. Abreviaturas

a: años

FMRP1: Fragile Mental Retardation Protein 1

FXPOI: Insuficiencia Ovárica Precoz asociada a X Frágil

FXTAS: Síndrome Temblor-Ataxia asociado a X Frágil

Gen *FMR1*: gen *Fragile Mental Retardation 1*

HCULB: Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa"

ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

MMP9: metaloproteinasa 9 de la matriz extracelular

Ratones *fmr1-KO*: ratones *fmr1-Knockout*

SXF: Síndrome X Frágil

TDAH: Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad

TEA: Trastorno del Espectro Autista

3. Introducción

El Síndrome X Frágil (SXF) es la causa heredada más común de discapacidad intelectual. A su vez, es la única causa monogénica conocida que produzca trastornos del espectro autista (TEA) (1, 2). Fue descrita por primera vez en 1943 por Martin y Bell como una forma de discapacidad intelectual asociada a herencia ligada al cromosoma X (3).

La prevalencia de esta enfermedad se estima que es de 1:5.000 en varones y de un 1:6.000-8.000 en mujeres (1). Se trata de una enfermedad genética causada por una expansión dinámica anómala de tripletes CGG dando lugar a una mutación en el gen *FMR1*, localizado en el cromosoma X. En ella se produce el fenómeno de anticipación genética, desarrollándose el síndrome cuando estos tripletes CGG superan los 200 en número (2, 3). Superado ese número de repeticiones, nos encontramos ante una mutación completa del gen *FMR1* que tiene como consecuencia más inmediata su silenciación génica (1). Esto último conlleva una disminución o total ausencia de su producto, la proteína *Fragile Mental Retardation 1* (FMRP1) (1). Esta proteína es sumamente importante para la regulación de la traducción de otros ARN mensajeros cuyas proteínas se encargan de mantener las conexiones neuronales (2) y está ampliamente expresada, lo que explica la variable clínica en distintos aparatos y sistemas (3). Se ha observado en modelos animales que la ausencia de FMRP1 condiciona alteraciones en la neuroplasticidad y crea un desbalance entre señales inhibitorias y excitatorias en las neuronas. Los tratamientos actuales que se están investigando están dirigidos a intervenir a nivel de estos circuitos moleculares alterados (1).

Aunque el SXF se puede manifestar de diversas formas, todos los individuos afectados tienen en común cierto grado de discapacidad intelectual con problemas en la adquisición del lenguaje. Otras características que pueden desarrollar son un fenotipo dismórfico, rasgos autistas, alteraciones conductuales como agresividad, hiperactividad y ansiedad (1). Estos rasgos pueden variar de un individuo a otro, siendo más severas y evidentes en los varones que en las mujeres (3).

Además de la mutación completa y su clínica, existe un espectro de trastornos asociados a la premutación del gen (55-200 tripletes CGGs repetidos). Estos son el Síndrome de Temblor-Ataxia asociado a X Frágil (FXTAS) y la Insuficiencia Ovárica Prematura asociada a X Frágil (FXPOI) (2, 3).

4. Bases genéticas y moleculares

4.1 Mutación dinámica del gen *FMR1*

El Síndrome X Frágil se asocia con una región inestable en el brazo largo del cromosoma X, *locus* Xq27.3 (1). Esta región se conoce con el nombre de FRAXA (3). Ante la presencia de una mutación a este nivel, la proteína FMRP1 no se producirá o lo hará en pequeñas cantidades.

Esta ausencia de proteína FMRP1 deriva, en la mayoría de los casos de SXF, de una mutación dinámica que consiste en una repetición de número variable de tripletes de CGGs en la región no traducida 5' del gen *FMR1* (3) e hipermetilación de dichos tripletes y de la isla CpG adyacente (4). Se habla de espectro de enfermedades relacionadas con el SXF porque la variabilidad clínica radica en el número de repeticiones del triplete CGG que se alcanza.

En la población general existe un polimorfismo en la región 5' no traducida del gen *FMR1*. Se considera estable para la transmisión tener entre 6-44 CGGs repetidos con la isla CpG sin metilar (3, 4). Este número de repeticiones se considera normal, siendo muy baja la probabilidad de expansión del gen en la transmisión a futuras generaciones (3).

Los alelos que tienen entre 45-54 repeticiones, aunque siguen estando en el rango normal (esta vez en el límite superior), se denominan zona gris o intermedia (3). Estos alelos pueden ser estables o ligeramente inestables, dependiendo de la presencia de interrupciones AGG. Cabe la posibilidad de que si no existen estas interrupciones AGG se produzca una amplificación y se transmita a la siguiente generación en forma de

premutación (4). Los portadores de alelos intermedios no presentan el fenotipo característico del SXF, pero se ha observado que padecen con más frecuencia neuropatías periféricas, ataxia, trastornos de ansiedad o depresión, y también síntomas típicos de enfermedad de Parkinson (bradicinesia, rigidez con repuesta positiva a dopaminérgicos) (3).

La presencia de 55 a 200 repeticiones de tripletes de nucleótidos se considera una premutación (1, 3). El gen aún se transcribe y se traduce, estando la isla CpG sin metilar. La proteína FMRP1, por tanto, se sigue produciendo en cantidades normales o ligeramente disminuidas, pero con niveles aumentados de ARN mensajero de esta proteína (4). Este ARN mensajero que se acumula en el citoplasma celular puede llegar a ser tóxico para la célula a través de más de un mecanismo específico, sobre todo con la edad (1). Estas personas portadoras de la premutación no tienen fenotipo de SXF, sin embargo, tienen más riesgo de desarrollar otras patologías relacionadas con esta condición: síndrome de temblor/ataxia asociado a X frágil (FXTAS) y la insuficiencia ovárica primaria asociada a X frágil en las mujeres (FXPOI). Las características clínicas de estos síndromes serán desarrolladas en su apartado correspondiente.

El riesgo de que un alelo premutado en un individuo se transforme en mutación en su descendencia (es decir, con más de 200 repeticiones) está condicionado en mayor medida por el número de repeticiones CGG. Otro factor que influye es la procedencia materna o paterna de dicho alelo premutado en el cromosoma X. Un ejemplo que explica esto es el siguiente: todos los alelos con más de 100 repeticiones de tripletes se amplifican a mutación completa cuando la madre es la que lo transmite. Sin embargo, cuando esa misma premutación la transmite el varón, se producen muy pocas expansiones de tripletes durante la meiosis por lo que no acaba siendo mutación completa en la descendencia (en este caso sólo mujeres) (3, 5).

Aparte del tamaño de la expansión de tripletes, otro factor que condiciona la estabilidad del gen *FMR1* es la presencia de tripletes AGG intercalados dentro de la región de tripletes CGG repetidos (3). Estos tripletes AGG estabilizan la transmisión del gen, aunque el mecanismo de como lo hacen aún se desconoce (1, 6). En un 94% de los alelos de la población general existe una o dos interrupciones de AGG entre los tripletes repetidos CGG en el gen *FMR1*, y la mayoría se encuentra en el extremo 5' la región repetida. Al contrario, los alelos de SXF que tienen grandes expansiones ininterrumpidas de tripletes CGG normalmente no presentan ningún triplete AGG repetido en el extremo 5' (3). El riesgo de transmisión de una mutación completa se ve significativamente disminuido por la simple presencia de un solo triplete AGG, sobre todo aquellos con menos de 70 repeticiones CGG (5, 6). Sin embargo, cuando se tienen 70 o un número mayor de repeticiones CGG, existe aun así una alta inestabilidad, lo

que hace posible la transmisión. Si existen más de 90 repeticiones de CGG, las interrupciones con tripletes AGG no tienen ninguna capacidad de parar la expansión de tripletes (5).

Finalmente, cuando existen más de 200 repeticiones de tripletes CGG, el alelo está en mutación completa. Tanto la isla CG como las repeticiones están metilados lo que genera un silenciamiento del gen. La consecuencia es que la transcripción y posterior traducción de la proteína FMRP1 está bloqueada (4).

Todos los varones con un alelo en mutación completa desarrollan SXF. Sin embargo, hasta el 30% de las mujeres heterocigotas con un alelo en mutación completa tienen una inteligencia dentro de los valores de normalidad y un 25% de estas pacientes tendrán discapacidad intelectual con un cociente intelectual por debajo de 70 (7).

Esto se explica por la presencia de dos cromosomas X en el genoma de las mujeres y el proceso de inactivación que sufre uno de ellos. (4) Este proceso de inactivación cromosómica tiene lugar precozmente durante la embriogénesis. Se produce una metilación completa de uno de los cromosomas X quedando, por tanto, inactivado. Es un proceso aleatorio, que puede ser diferente en cada tejido. Los varones, al tener sólo un cromosoma X, el alelo siempre se va a expresar dando lugar, como ya hemos explicado, al desarrollo completo del síndrome. En las mujeres, la presencia de un alelo normal en uno de los cromosomas X hace que la expresión del síndrome sea mucho más atenuada (8).

Tipo de alelo	Nº tripletes CGG repetidos
Normal	6-44
Intermedio	45-54
Premutación	55-200
Mutación completa	>200

Tabla 1. Correlación fenotipo-genotipo (1, 2, 3)

4.2 Mosaicismos

Algunos individuos con SXF tienen mosaicismos en su genoma. Esto aporta variabilidad fenotípica. Pueden observarse en ambos sexos, siendo más prevalente en varones. Existen dos tipos: el mosaicismo por tamaño y el mosaicismo de metilación (1).

- **Mosaicismo por tamaño:** se refiere a aquellos individuos que una parte de sus alelos tienen entre 55-200 repeticiones de tripletes, es decir, están en rango de premutación; y el resto presenta la mutación completa. La *ratio* de premutación/mutación puede incluso diferir entre distintos tejidos (2).
- **Mosaicismo de metilación:** condición que se da en individuos con mutación completa en todas sus células, pero sólo una proporción de alelos mutados están metilados por completo. El resto de los alelos del gen *FMR1* quedan sin metilar. El estado de metilación puede variar también según el tejido en el que nos encontremos (2).

Los individuos con mosaicismo de metilación producen más proteína FMRP1 que aquellos que tienen la mutación completa totalmente metilada (9).

El número de repeticiones de CGGs en la premutación se relacionan inversamente con la cantidad producida de proteína FMRP1. Esto significa que, incluso en rango de premutación, si las repeticiones se acercan al límite superior, la producción de dicha proteína va a ser menor. De esta manera se explica por qué en los individuos con mosaicismo por tamaño es más probable que se produzca mayor cantidad de proteína que en los pacientes con mutación completa sin mosaicismo (10).

Cuanto mayor sea la expresión de proteína FMRP1, menos manifestaciones clínicas típicas del SXF aparecerán en estos individuos. Los pacientes con mosaicismos suelen tener discapacidad intelectual menos severa y suelen ser más independientes en su vida diaria (10). No obstante, estos individuos están más predispuestos a desarrollar FXTAS, que es un síndrome típico de la premutación del gen relacionado con niveles elevados de ARN mensajero FMRP1. Esto es lo que se conoce como el *fenómeno "double hit"*: los individuos con mosaicismos pueden sufrir las consecuencias tanto de niveles bajos de la proteína FMRP1 como de niveles elevados de su ARN mensajero (2).

La presencia de uno o ambos tipos de mosaicismo en un individuo puede llegar a diluir los límites que tradicionalmente habían dividido al fenotipo de la premutación y de la mutación completa (2). Por eso, actualmente, se tiende a hablar del espectro de patologías asociadas a la mutación del gen *FMR1* y dejar atrás la marcada dicotomía que dividía a las patologías asociadas a la premutación y a la mutación completa.

4.3 Otros modos de desarrollar Síndrome X Frágil

El 98% de los SXF diagnosticados son debidos a la expansión de tripletes CGG en el gen *FMR1*, tal y como se ha explicado anteriormente. Sin embargo, otros tipos de mutaciones, mutaciones puntuales o deleciones, están implicadas también en el desarrollo de SXF, como se ha descrito en estudios recientes (2). Estos pacientes representan <1% del total con SXF (1, 3). Estas mutaciones representan al 4% de

aquellos pacientes con SXF que cumplen todos los criterios diagnósticos para este síndrome, pero con un número normal de repeticiones CGG (11).

Muchos son los casos que corroboran que toda mutación que interfiera con la correcta función de la proteína FMRP1 puede llevar al desarrollo de SXF, aunque dicha mutación no dependa de una expansión de tripletes (2).

Se han descrito mutaciones de todo tipo: mutaciones espontáneas, con cambio de sentido, sin sentido y en la región no traducida del gen (3).

4.4 Proteína FMRP1 y su fisiopatología

La FMRP1 es una proteína de unión a ARN mensajero codificada por el gen *FMR1*. Se trata de una de las proteínas más importantes en la regulación de ARN mensajeros implicados en la plasticidad y buen funcionamiento neuronal. Inhibe la traducción de sus ARN diana en la neurona postsináptica (4).

Es ubicua, es decir, se expresa en muchos tejidos del organismo desde etapas muy tempranas del desarrollo embrionario (1, 4). Sin embargo, tiene una mayor expresión en el tejido neuronal, así como en las gónadas (1, 12).

También está vinculada a la regulación de la actividad de varios receptores, siendo uno de ellos el receptor metabotrópico de glutamato grupo 1 (mGluRI). Un exceso de señalización por parte de este receptor glutaminérgico parece que explicaría muchas de las manifestaciones clínicas del SXF. Una ausencia de FMRP1 conlleva también una alteración en la señalización efectora del receptor mGluRI, como es un aumento en la fosforilación de numerosos factores implicados en la regulación neuronal (1).

Varios canales iónicos activados por voltaje, como los canales de potasio, KCNT1 y BK, también parecen estar regulados por la FMRP1, la cual ejerce su acción uniéndose directamente a ellos. La FMRP1 también se une a los ARNm de otros canales iónicos, estabilizando su transporte y posterior traducción (1).

La FMRP1 se une aproximadamente al 4% de los ARNm en el cerebro del mamífero, regulando, como ya se ha descrito, la traducción de muchas proteínas. La ausencia de FMRP1 implica un exceso en la traducción basal de estas proteínas. Aproximadamente un tercio de todos los ARNm que codifican para proteínas pre- y postsinápticas son dianas de esta proteína. Este papel crucial como factor en la traducción quizá explique toda la complejidad fenotípica del SXF y su expresión variable entre los individuos afectados.

5. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del SXF son variables y dependen en gran medida del sexo, edad, influencias del ambiente y las variaciones moleculares (1). Lo que condiciona la cantidad de FMRP1 que se produce son variaciones en el grado de metilación, la presencia de mosaicismos y el número de repeticiones (2, 7).

La cantidad de proteína se correlaciona muy bien con la *ratio* de activación (porcentaje de células con el alelo FMR1 normal en el cromosoma X activo) y a su vez, con la gravedad de la clínica (3). Una mayor producción de proteína implica menor afectación cognitiva. Por tanto, las mujeres con SXF presentan mayor variedad en cuanto a grado de afectación debido a diferencias en la *ratio* de activación del X (2).

5.1 Características físicas

Ciertos rasgos faciales suelen ser característicos de este síndrome y se hacen evidentes en la infancia. Presentan una cara alargada, con orejas grandes y prominentes. El paladar ojival también es más frecuente, al igual que el prognatismo. Puede existir cierta hipotonía facial (1, 3). A pesar de que este fenotipo peculiar se describa en la mayoría de los casos de SXF, habrá un 30% en el cual no aparezca ninguno de estos rasgos dismórficos (3). También es común que no se presenten todos a la vez en un mismo individuo, pero aproximadamente un 80% de los afectados tendrán al menos una característica de las nombradas (13).

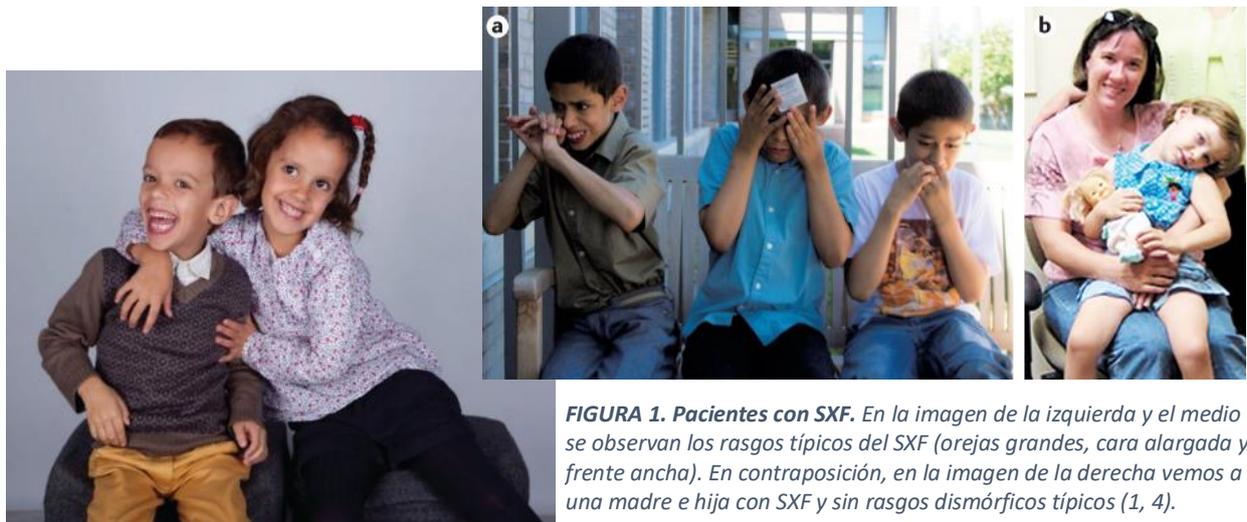
Al nacimiento, la longitud, el peso y el perímetro cefálico se encuentran en rango de normalidad (3). Durante todo su desarrollo, la talla y el peso suelen mantenerse dentro de la normalidad según sexo y edad. Sin embargo, el perímetro cefálico suele alcanzar percentiles mayores. Alcanzada la pubertad, la mayoría de los individuos con SXF presentarán macrocefalia (7). Una vez alcanzada la edad adulta, la talla media en los adultos con SXF es inferior respecto a la media poblacional (14).

El macroorquidismo está presente en un 80-95% de los varones adultos con SXF (15), siendo menos frecuente en el periodo prepuberal (3). En los adultos con SXF, la media de volumen testicular es de 50 mL (siendo la media normal menos de 25 mL) (16). Estos pacientes varones no consultan normalmente a su médico por problemas de fertilidad, entre otras razones, por su discapacidad intelectual (7).

La presencia de pies planos o el desarrollo de una marcada escoliosis es también común (14). La hiperlaxitud articular y cutánea están presentes en un 50% de

pacientes. Las pequeñas articulaciones, como las metacarpofalángicas, son las más afectadas.

El SXF comparte algunas características con enfermedades del tejido conectivo. Estos signos sugieren que la anomalía subyacente podría ser común a otras patologías del tejido conectivo, tales como el síndrome de Marfan o el síndrome de Ehlers-Danlos (3).



5.2 Alteraciones cardiovasculares

Debido a la mayor fragilidad del tejido conectivo estos pacientes pueden desarrollar anomalías cardíacas, tal y como ocurre en otras enfermedades del tejido conectivo. El prolapso de la válvula mitral y la dilatación de raíz aórtica son las dos patologías con mayor incidencia (3-50% y 25% respectivamente) (3). La prevalencia de estas condiciones es mayor en adultos que en niños, con menos de un 6% de niños afectados por estas dos patologías (16).

5.3 Alteraciones endocrinas

La obesidad y el sobrepeso son muy frecuentes en ambos sexos (17). Los estudios realizados no son concluyentes acerca de la prevalencia de dichas condiciones. Sin embargo, se ha observado que los varones adultos con SXF tienen con mayor frecuencia sobrepeso que las mujeres, en las cuales la obesidad es más prevalente (3).

Un estudio realizado sobre actividad física y obesidad que los pacientes adultos con SXF sugiere que la tasa de obesidad es similar a la población general (alrededor de 30%) (18).

Si esto se traslada a los niños la situación cambia completamente: los niños con SXF tienen mayores tasas de obesidad comparado con individuos de su misma edad.

La obesidad se ha relacionado con el fenotipo Prader-Willi en pacientes con SXF (14).

5.4 Otros problemas médicos

Referente a problemas visuales, hasta un 20% de individuos con SXF padecerán estrabismo (1). El estrabismo y errores refractarios tienen mayor prevalencia que en la población general (3, 18).

El desarrollo de otitis medias de repetición es común, observándose en más de un 60% de niños (1). Esto puede generar en un futuro pérdida de audición por lo que es imprescindible detectarlas y tratarlas a tiempo para no agravar el problema de adquisición del lenguaje (7, 16).

Las anomalías en el tejido conectivo y la hipotonía pueden contribuir a algunas de los problemas que afectan al aparato gastrointestinal. Sin embargo, no hay estudios que respalden una disfunción a este nivel en pacientes con SXF. Se han documentado en mayor frecuencia problemas como el reflujo gastroesofágico, el estreñimiento y una disminución del peristaltismo intestinal. (3)

	Manifestaciones clínicas	Prevalencia
Físicas	Cara alargada	83% (más común en adultos)
	Macrocefalia	50-81%
	Orejas grandes y despegadas	75%
	Mandíbula prominente	80% (sólo en adultos)
	Pies planos	29-69%
	Hiperlaxitud articular	50-70% (menos común en adultos)
	Macroorquidismo	95% (en adolescentes y adultos)
Neuropsiquiátricas	Trastorno de déficit de atención e hiperactividad	80% varones; 40% mujeres
	Ansiedad	58-86%
	Trastorno del espectro autista (TEA)	30-60%

Desarrollo	Discapacidad intelectual	85% varones; 25-30% mujeres
	Déficits en lenguaje	≈100% varones; 60-75% mujeres
Otras	Estrabismo	8-30%
	Otitis media de repetición	47-74% (primeros 5 años de vida)
	Problemas gastrointestinales	31%
	Obesidad	30-61%
	Convulsiones	15-20%

Tabla 2. Características clínicas frecuentes en SXF y sus prevalencias (2, 3, 7, 13)

5.5 Alteraciones neurológicas

Las convulsiones son una importante comorbilidad en estos individuos. La edad de inicio suele ser antes de los 5 años (1, 16). Los varones son más propensos a sufrir convulsiones, entre un 10-20% de niños las padecerán a lo largo de su infancia, mientras que en niñas será en el 5-10% (3). El tipo de crisis más característica son las parciales complejas (89,3%) (1, 3), seguidas de las tónico-clónicas (40,4%) y de las parciales simples (25%) (3).

Se ha observado que son más frecuentes en aquellos niños que tienen signos de autismo (14). Se controlan muy bien con antiepilépticos y sólo el 7% necesitan más de un fármaco para su control. Típicamente estas crisis desaparecen en la edad adulta, aunque en un 25% persisten (3).

Los individuos con SXF pueden presentar también anomalías en el electroencefalograma (EEG) independientemente de que presenten convulsiones (3). Si estas anomalías se manifiestan con la presencia de crisis epilépticas, una vez que estas han remitido se observa la normalización del EEG en un 35% (3).

En la neuroimagen estos pacientes normalmente no muestran cambios significativos. Sin embargo, las anomalías morfológicas más frecuentes son, por ejemplo, un mayor volumen cerebral asociado a un aumento del tamaño de los ventrículos laterales (1, 3). Se puede encontrar también una atrofia difusa con aumento del grosor de la corteza cerebral. La médula espinal aparece más densa e inmadura, con aumento de su longitud (3). Sin embargo, conviene destacar que estas características no son específicas del SXF ya que pueden aparecer en otros trastornos cognitivos como el autismo.

Algunas de las anomalías encontradas en el cerebelo son la disminución de su tamaño, con hipoplasia del vermis cerebelar junto con pedúnculos más pequeños. Estos hallazgos están asociados con la presencia de síntomas autistas (1).

El núcleo caudado está aumentado de tamaño en pacientes con SXF y esto es más significativo en varones que en mujeres. Esta característica sí es específica del SXF, no encontrándose en otras patologías del desarrollo. El metabolismo de la colina y el glutamato en este ganglio de la base parece estar disminuido y es lo que produce dicha anomalía. El tamaño del núcleo caudado y el nivel de proteína FMRP1 están inversamente relacionados (1).

Otras áreas afectadas son el hipocampo y el giro fusiforme, ambos con mayor tamaño; y también la amígdala y la ínsula, con un menor tamaño que en individuos sanos (1).

5.6 Fenotipo neuropsiquiátrico

La manifestación clínica que más se asocia al déficit de proteína FMRP1 y que caracteriza al síndrome es la discapacidad intelectual y el retraso global del desarrollo (3).

La mayoría de recién nacidos con SXF tienen dificultades para la succión durante la lactancia (7).

El retraso psicomotor es el primer signo de alarma. Se trata de la primera manifestación de la alteración cognitiva. Existe un retraso aproximado de unos 6 meses con respecto a niños sanos de su misma edad, estando todos los niveles de desarrollo implicados (3). La edad de los primeros pasos y de las primeras palabras está entorno a los 2 años y medio en estos niños (19).

El desarrollo funcional de estos pacientes va mejorando paulatinamente hasta la edad de 25 años. Después le sigue una fase de estabilidad hasta los 50 años aproximadamente. A partir de la quinta década de vida, hay un decline de todas las funciones cognitivas en los varones con SXF (3).

Tanto varones como mujeres presentan diferentes niveles de **discapacidad intelectual**, desde límite (*borderline*) hasta profunda (3). El cociente intelectual de varones con mutación completa varía según los estudios, oscilando entre 44-51. El 68% de los varones tienen un cociente inferior a 50 (19). El cociente intelectual se correlaciona directamente con la cantidad de proteína FMRP1 (7). Es por esto por lo que aproximadamente el 15% de varones con SXF (sobre todo aquellos con mosaicismo) y

el 70% de las mujeres con SXF tienen un cociente intelectual dentro del intervalo *borderline*-normal (1).

Respecto al **desarrollo del lenguaje**, este es lento y algo deslabazado, con grandes dificultades en varias áreas. En la etapa prelingüística, el lenguaje simbólico y la comunicación no verbal aparecen más tarde que en niños sanos. La presencia de comportamientos autistas se relaciona con un peor desarrollo lingüístico (14).

La expresión lingüística en estos pacientes es mejor y más fluida que en individuos con síndrome de Down o autismo aislado. Se muestran más habladores, siendo más comprensible aquello que expresan. Su habilidad para utilizar el lenguaje en las interacciones sociales está mermada tanto para varones como para mujeres. Sin embargo, se ha observado que el lenguaje narrativo de estos pacientes puede equipararse con niños de la misma edad pudiendo ser un punto fuerte (14).

Además de la discapacidad intelectual, el perfil neuropsiquiátrico de estos pacientes es complejo y cuando se utilizan los criterios de DSM-IV-TR, el 73% pueden ser diagnosticados con al menos una patología (3).

Los **trastornos del espectro autista** (TEA) y el Síndrome X Frágil tienen mucho en común. Las enfermedades monogénicas representan aproximadamente el 20% de todos los TEA, siendo el SXF la causa monogénica más común de TEA (2).

El SXF y el TEA comparten a nivel molecular ciertos patrones: muchos de los ARN mensajeros que son regulados por la proteína FMRP1 proceden de genes asociados a TEA (1) (aproximadamente un 30% de los genes) (2). Además, la proteína FMRP1 está disminuida en pacientes con TEA (1).

Muchos individuos con SXF comparten ciertos comportamientos con el TEA como son las estereotipias motoras, poco contacto visual, conductas autolesivas, dificultades con las relaciones sociales, entre otras (14). Dichos rasgos son más severos en individuos con diagnóstico de TEA aislado que en aquellos con SXF (1).

Dada la gran prevalencia de rasgos autistas presentes en el SXF, siendo estos incluso la única manifestación al principio, se recomienda estudiar el gen *FMR1* a todos los individuos con TEA, especialmente varones (3).

Se estima que entre el 50-60% de varones y el 20% de mujeres con SXF presentan TEA como comorbilidad (1, 20). Hay que tener en cuenta que los cambios en los criterios diagnósticos de TEA incluidos en el DSM-5 en el año 2013 han modificado la incidencia en individuos con SXF. Esto ha supuesto un descenso en la prevalencia de TEA en ambos sexos y en todas las edades puesto que los criterios del DSM-5 son más

estrictos que los de su anterior DSM-IV TR (3, 21). Sólo el 50% de varones diagnosticados de TEA usando el DSM-IV TR siguen cumpliendo todos los criterios del nuevo DSM-5, por lo que es importante tenerlo en cuenta a la hora de dar un diagnóstico. Estas diferencias se acentúan mucho más en mujeres (3).

La ansiedad está presente tanto en el TEA como en el SXF, pero esta es más grave en los pacientes diagnosticados de TEA y SXF. Los individuos con SXF presentan mayor discapacidad intelectual pero más habilidades sociales que aquellos con TEA sin otra comorbilidad (22).

El diagnóstico de TEA en individuos con SXF es muy importante puesto que supone mayores tasas de convulsiones, problemas de comportamiento y también el mayor uso de antipsicóticos atípicos que los que sólo tienen diagnóstico de SXF (20).

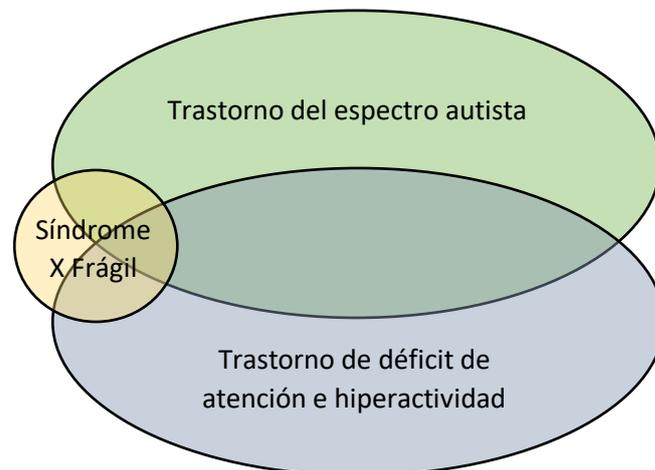


FIGURA 2. Existe un solapamiento significativo entre el SXF, TEA y TDAH. Aproximadamente el 60% de pacientes con SXF reúnen criterios para TEA. Además, casi el 80% de niños con FXS y el 50% con TEA tienen TDAH (2, 14, 20)

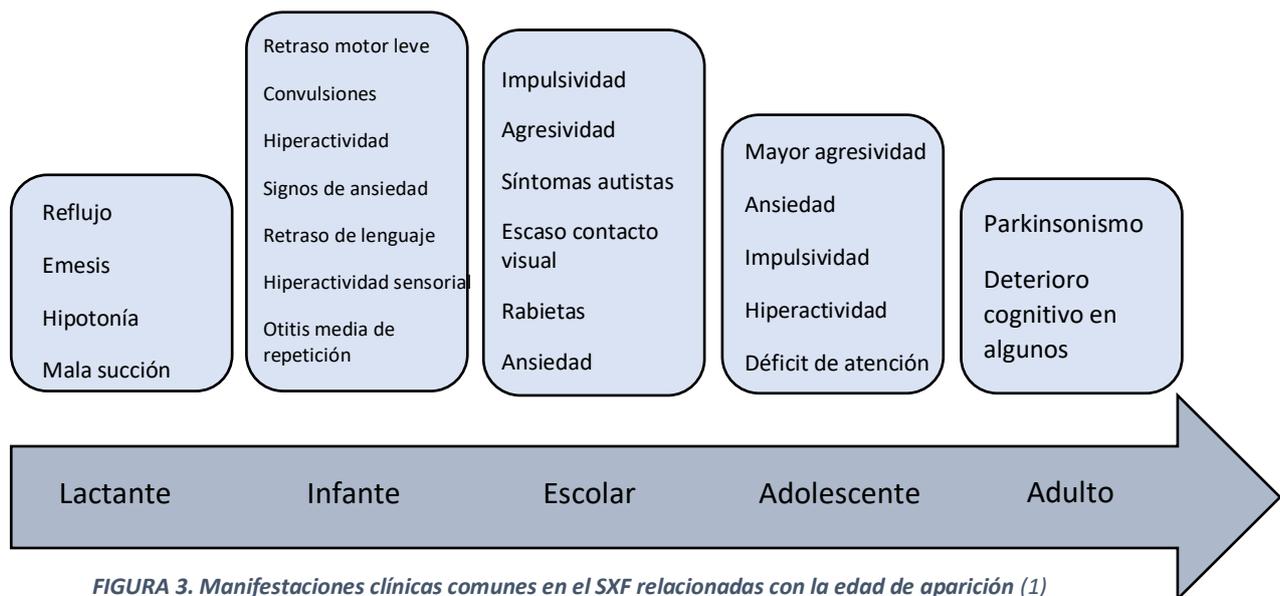
El **trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)** es una de las comorbilidades más comunes entre individuos con SXF. Hasta un 50% de pacientes serán diagnosticado en algún momento de su vida (3). La prevalencia de síntomas de TDAH en el SXF es mayor que en aquellos con discapacidad intelectual aislada. Concretamente, estos síntomas están presentes en un 54-59% de los individuos con SXF (23). El 80% de niños con SXF tienen hiperactividad a los 3-4 años de edad y son diagnosticados de TDAH. Esto ocurre sólo en el 40% de niñas con el síndrome (7). La presencia de hiperactividad como entidad aislada también tiene una alta incidencia, con el 50-66% de los SXF (3, 19). Los problemas de atención aparecen en un 74-84% de pacientes con SXF (24).

El **trastorno de ansiedad** es otra comorbilidad frecuente. Su incidencia varía mucho de unos estudios a otros, estando presente aproximadamente entre el 58-86% de los individuos con SXF (3, 24). Un estudio realizado por Cordeiro et al. demostró que en un grupo de 58 varones y 39 mujeres con FXS entre los 5-33 años de edad, 86.2% de varones y el 76.9% de mujeres reunían todos los criterios para algún trastorno ansioso (1, 25). Tanto la ansiedad como los problemas de atención tienden a empeorar conforme aumenta la edad (24).

Los **trastornos depresivos** son más prevalentes en pacientes adolescentes y adultos, con una prevalencia global de 8-12% (3, 24). En estos casos no siempre cabe esperar los síntomas típicos depresivos porque, muchas veces, la única manifestación depresiva en estos pacientes es un aumento o disminución de la agresividad, por ejemplo (3).

Otras condiciones neuropsiquiátricas que surgen son estereotipias de manos y dedos (1, 3), fobias sociales (3, 25), mutismo selectivo (3, 25), hiperactivación sensorial (1, 3), comportamientos compulsivos (26) y autolesivos (3, 26) y agresividad (24). Este último aspecto ha sido estudiado en más profundidad. En un estudio realizado por Wheeler et se observó que hasta un 90% de pacientes con SXF habían tenido, al menos, un episodio de agresividad en los últimos 12 meses (27). Las autolesiones se observan, en aproximadamente, 79% de los varones con SXF. Aunque son leves y no causan mucho daño en comparación con la de otros trastornos, cuando aparecen lo hacen de manera reiterada (14).

Todas estas comorbilidades psiquiátricas presentes en los pacientes con SXF se diagnostican y evalúan con cierta dificultad. Estos niños tienen limitaciones a la hora de expresarse y comunicar lo que les ocurre, además a menudo estas patologías surgen con síntomas atípicos. También, y en el contexto de la discapacidad intelectual, estas patologías son atribuidas incorrectamente a esta última, y no son consideradas y tratadas como una comorbilidad más en un paciente con SXF (3).



6. Síndromes asociados a X Frágil

Como se ha descrito en el primer apartado, los portadores de la premutación contienen entre 55 y 200 copias del triplete CGG en su gen *FMR1*. Las patologías asociadas a esta condición se identificaron por primera vez en el año 1991, cuando se observó que la incidencia de menopausia precoz era mayor en mujeres portadoras de la premutación (3). La premutación del gen en cuestión, *FMR1*, está asociada a problemas causados por un aumento de transcripción de ese gen (1). El exceso de ARN mensajero del gen *FMR1* podría causar una toxicidad intracelular a través de varios mecanismos moleculares, sobre todo conforme aumenta la edad (28, 29).

Los individuos con la premutación padecen con mayor frecuencia patologías que también son comunes en la población general, como son: síndromes depresivos, ansiedad, hipertensión, síndrome de piernas inquietas, fibromialgia, síndrome apnea obstructiva del sueño, migraña e hipotiroidismo (1, 2, 28). Estas patologías estarán presentes en estas personas en un 50% (2).

Entre el 16-20% de las mujeres portadoras de la premutación pueden tener fallo ovárico precoz (es decir, menopausia antes de los 40 años) (1, 2, 3). Esta condición se denomina **Insuficiencia Ovárica Precoz asociada a X Frágil (FXPOI)** y es una de las entidades relacionadas con la premutación. Además, hasta en un 20% de portadoras la

menopausia ocurrirá antes de los 45 años (2). La premutación del gen *FMR1* es la causa genética más común de la insuficiencia ovárica primaria que se conoce (2).

El **Síndrome Temblor-Ataxia asociado a X Frágil (FXTAS)** es otra de las patologías asociadas a portadores. El 40% de varones portadores y el 16% de mujeres mayores de 50 años lo desarrollarán. Este síndrome se caracteriza en un fenotipo neurodegenerativo: ataxia cerebelar progresiva con marcado temblor intencional de comienzo tardío (2, 3, 29). Tiene como consecuencia caídas frecuentes, neuropatías, parkinsonismo, disfunción autonómica y en sus últimas etapas, declive cognitivo (2, 29). Este síndrome también se caracteriza por una atrofia cerebral difusa y de la sustancia blanca en el pedúnculo cerebelar medio y cuerpo calloso (2, 3, 29). Para realizar el diagnóstico de confirmación es necesario ser portador de la premutación, tener temblor intencional y ataxia y, además, que la RMN muestre dichas lesiones en la sustancia blanca (3).

Es muy difícil predecir qué individuos premutados desarrollarán dichos síndromes asociados a X Frágil. Varios factores genéticos y epigenéticos se han propuesto como determinantes en la expresión de estos fenotipos. Entre estos factores se incluyen la longitud de los tripletes CGG repetidos, la concentración celular de ARN mensajero del gen *FMR1*, la inactivación del cromosoma X y la translación de la secuencia repetida (3).

La mayoría de estas premutaciones se identifican en el curso del diagnóstico del SXF de un familiar, normalmente hijos, ya que es necesario estudiar genéticamente a los progenitores de estos niños en busca de premutaciones o expansión de tripletes (2).

Si una mujer es diagnosticada de premutación, existe el 50% de probabilidad que su descendencia la herede (2). La posibilidad de que sea una mutación completa o una premutación (más de 200 repeticiones o entre 55-200 repeticiones, respetivamente) dependerá del número de repeticiones CGG que tenga el alelo mutado y la presencia de tripletes AGG. Estos últimos disminuyen la probabilidad de expansión a mutación completa durante la transmisión (6). En el caso de que fuese un hombre portador de la premutación, todas sus hijas tendrían la premutación con el riesgo de expansión a mutación completa en la descendencia de estas (29).

7. Diagnóstico y cribado

El diagnóstico de SXF se basó durante mucho tiempo en el estudio citogenético de la región FRAXA en linfocitos de sangre periférica (3, 13). Sin embargo, este procedimiento era largo y costoso, además de difícil de interpretar. Otro inconveniente que presentaba era la imposibilidad de distinguir entre la región FRAXA y otras zonas frágiles del brazo largo del cromosoma X (3).

Con el paso del tiempo y el desarrollo de técnicas más novedosas, el estudio citogenético fue siendo reemplazado por la técnica *Southern Blot*, en la cual se analizaba el ADN de células sanguíneas tras la previa digestión de la molécula por endonucleasas. A esta técnica se sumó la PCR (cuyas siglas en inglés significan Reacción en Cadena de la Polimerasa). El *Southern Blot* y PCR permite la identificación y estimar el tamaño del alelo mutado y premutado (1, 13). Se trata del *gold standard* para el diagnóstico molecular en la actualidad (3).

El ***Southern Blot*** permite además conocer el estado de metilación de la región promotora del gen, lo que es una ventaja a la hora de predecir la afectación neurológica de estos pacientes. A mayor grado de metilación la situación cognitiva es peor, por lo que se recomienda realizar esta técnica si es posible (1, 3). Además de la novedad del grado de metilación, también permite detectar todos los alelos del gen *FMR1*, incluyendo los alelos normales, en rango de premutación y de mutación completa. El inconveniente de esta técnica es la dificultad que conlleva su buena interpretación y el tiempo y dinero invertidos (3).

Por ello, la utilización de la ***PCR standard*** se acepta en muchos casos como otra opción válida. Esta técnica se basa en la ampliación directa del triplete CGG repetido utilizando *primers*. Es rápida y altamente sensible para detectar repeticiones en el gen en el rango normal o premutado. Sin embargo, cuando se trata de la mutación completa, sólo puede detectar hasta, aproximadamente, un máximo de 300 repeticiones en varones y 160 en mujeres. Por lo que, en el caso de alelos con más de este número de repeticiones CGG no es válido ya que no los detecta (3).

Las limitaciones de las técnicas ya descritas obligaron a desarrollar otras técnicas basadas en la PCR pero capaces de detectar todos los alelos de una manera más rápida y económica. Y en esta situación es cuando apareció la técnica "***Triplet primed PCR***". Actualmente se trata de la prueba más aceptada para el diagnóstico molecular del SXF.

Su gran validez y amplia aprobación se debe a que, en una misma reacción en cadena, es capaz simultáneamente de amplificar el alelo *FMR1* en toda su extensión (utilizando *primers* en los extremos de la región de tripletes) y los tripletes CGG (utilizando, como su nombre indica, un tercer *primer*, complementario a la región de tripletes repetidos) (3). Su importante novedad es que detecta las interrupciones de AGG (1, 3).

Conocer el grado de metilación de los CGG dentro del gen es importante para determinar cómo de silenciado se encuentra este. Para ello, se ha desarrollado como segundo paso de la cascada diagnóstica, diferentes técnicas dedicadas a ello. Un ejemplo que tenemos es la ***Methylation-Sensitive Long-Range PCR***. Esta determinación puede ser interesante para aquellos individuos que, a pesar de detectarse un alelo con la mutación completa, no presentan síntomas típicos del SXF: su alelo mutado no está silenciado. Si no hay metilación del gen se permite cierto grado de transcripción de este, y, por tanto, producción de proteína FMRP1 (3).

¿A quién debemos estudiar? Cascada diagnóstica

Cualquier niño que presente **discapacidad intelectual y/o autismo**, más uno de los siguientes criterios:

- Fenotipo característico de SXF
- Antecedentes familiares de retraso cognitivo o autismo
- Macroorquidismo
- Retraso en la adquisición del lenguaje
- Presencia de hiperactividad, déficit de atención, estereotipias (13).

Como se explicó en el apartado de clínica, los rasgos de TEA están fuertemente asociados con SXF. Un 50-60% de niños varones con SXF tendrán TEA. Que un niño no presente fenotipo dismórfico no debe excluir el diagnóstico de SXF, puesto que alrededor del 30% no tiene el fenotipo característico. Con esto se concluye que a veces son más obvios los rasgos neuropsiquiátricos que los físicos, hecho que puede hacer retrasar el diagnóstico (1, 13).

Hay dos razones por las que hacer el diagnóstico precoz es importante. La primera es poder aplicar el tratamiento dirigido lo antes posible. Y segunda, un diagnóstico de SXF en un niño implica que haya más familiares afectados (1). Una madre con un hijo

afectado con SXF tiene obligatoriamente una premutación o la mutación completa. Cuando es el padre el que tiene la premutación o la mutación completa lo transmitirá a todas sus hijas, pero no a sus hijos (1, 29).

Una vez que un individuo es diagnosticado de SXF se recomienda hacer una historia clínica familiar completa, tratando de averiguar si existen familiares con el fenotipo característico o con algún síndrome asociado al SXF, como FXTAS o FXPOI. Si es posible conviene analizar el gen *FMR1* en familiares directos, como padres, hermanos si los tuviese, para detectar alelos con premutaciones o mutaciones completas. De esta manera se puede tratar a tiempo patologías que puedan surgir o incluso realizar consejo genético si la pareja quiere tener más hijos (1, 30).

El screening neonatal para el SXF no se realiza en ningún país actualmente. Se están llevando a cabo estudios para encontrar en sangre un biomarcador fiable y rentable para poder implantarlo en un futuro (31). No obstante, el screening neonatal no supondría un beneficio real en estos pacientes ya que no existe actualmente un tratamiento curativo, por lo que su aplicación no estaría del todo justificada (3).

Aunque todas las técnicas diagnósticas se realizan postnatalmente en individuos que cumplan los criterios explicados, es posible realizar un diagnóstico prenatal utilizando como muestra el líquido amniótico o tejido de biopsia coriónica (1, 3).

El **diagnóstico prenatal**, según indican las guías clínicas del Colegio Americano de Genética Médica y del Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras, debería ofrecerse a **parejas con antecedentes personales o familiares de:**

- SXF o síndromes asociados a XF
- Discapacidad intelectual sin causa aparente o retraso en el desarrollo intelectual
- Autismo
- Insuficiencia ovárica primaria idiopática o presencia de elevada FSH en menores de 40 años
- Presencia de temblor y ataxia cerebelosa aislada (3).

Sin embargo, hay que tener presente que la interpretación de estos resultados puede ser controvertido y no está exento de dilemas éticos. Por ejemplo, si los resultados sugieren la presencia de un alelo intermedio el riesgo de expansión no se puede obviar, aunque sea pequeño. Si durante el diagnóstico prenatal de un feto mujer se evidencia que tiene un alelo con mutación completa es imposible predecir la gravedad

del fenotipo que desarrollará, ya que este dependerá del grado de inactivación del cromosoma X (1, 4, 32).

Cuando a un individuo se le detecta un alelo con premutación o en rango intermedio puede evitar el desarrollo de SXF en su descendencia mediante técnicas de **diagnóstico preimplantacional**, seleccionando in vitro aquellos embriones que no tengan mutaciones en los alelos *FMR1*. Esto puede ser incluso beneficioso para la pareja puesto que pueden estar informados de patologías que pueden desarrollar por su estado de portador (1, 3, 33).

8. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe incluir otras formas sindrómicas caracterizadas por retraso cognitivo además de formas no sindrómicas tanto de retraso psicomotor como cognitivo.

Unos ejemplos son: síndrome de Sotos, síndrome Prader-Willi, síndrome de Klinefelter y síndrome FRAXE (3, 13). Todos ellos tienen en común cierto grado de discapacidad intelectual. Los rasgos fenotípicos difieren en algunos aspectos entre ellas y gracias a ellos podemos orientar la sospecha diagnóstica utilizando distintos métodos diagnósticos.

A continuación, se van a exponer las características fenotípicas y clínica más relevante de cada uno de ellos (1, 13):

- **Síndrome de Sotos:** Las mutaciones y deleciones en el gen *NSD1* (codifica para una histona metiltransferasa reguladora de la transcripción) son responsables de esta patología, siendo este el único gen conocido. Su herencia es autosómica dominante. Estos individuos tienen problemas de aprendizaje desde edades tempranas. Presentan macrocefalia y epilepsia con más frecuencia. La talla que alcanzan es superior a la media (3, 13, 34). La secuenciación de este gen, o alternativamente la técnica FISH, son los tests diagnósticos disponibles para su diagnóstico genético (13).
- **Síndrome Prader-Willi:** Distintas alteraciones genéticas originan este síndrome, pero todos ellos tienen en común la pérdida o inactivación de genes paternos en la región 15q11-q13 del cromosoma 15. Los pacientes afectados tienen un rango variable de retraso mental, pudiendo ser de moderado a grave. Son

personas generalmente con talla por debajo de la media poblacional. Es frecuente el hipogonadismo. Los varones presentan un volumen testicular inferior, contrariamente a lo que ocurre en el SXF. La obesidad tiene una prevalencia superior (13, 35).

Cabe mencionar que algunos pacientes con SXF, aunque representan menos del 10%, tienen fenotipo del síndrome Prader-Willi. Estos individuos desarrollan más fácilmente obesidad e hiperfagia. Sin embargo, en estos pacientes no existe ninguna delección en la región 15q11-13 ni disomía uniparental (1, 36, 37).

- **Síndrome Klinefelter:** Este síndrome se sospecha en pacientes con una gran talla e hipogonadismo (3, 13). La discapacidad intelectual puede no ser tan evidente. El diagnóstico se realiza mediante cariotipo, siendo este 47,XXY (13).
- **Discapacidad intelectual asociada a FRAXE:** Forma de discapacidad intelectual no sindrómica asociada al cromosoma X. Está causado por la presencia de más de 200 repeticiones del triplete CCGs en el gen *FMR2*, situado en la región Xq28, más distal a la del SXF. El retraso cognitivo no es tan grave como en el SXF (3, 13).

9. Manejo terapéutico

El manejo terapéutico de los individuos con SXF puede llegar a ser complicado puesto que se trata de una patología multisistémica. La afectación neuropsiquiátrica y del comportamiento es el pilar fundamental en el cual se basa el tratamiento. Sin embargo, la intervención terapéutica no debe quedarse ahí, sino que debe contemplar también la esfera psicológica, social y física de todos estos pacientes e integrarlo conjuntamente (1, 3, 17). El objetivo es conseguir que estos niños y niñas lleguen lo más adaptados posible a la edad adulta y con una calidad de vida aceptable. Para ello es necesario que el enfoque sea multidisciplinar y que tengan revisiones periódicas con los diferentes especialistas (1).

El tratamiento tiene que ser individualizado según las necesidades de cada persona, sus síntomas, comorbilidades y edad (3). Debido a que la comunicación con estos pacientes a veces no es del todo buena, es de vital importancia escuchar a sus convivientes y cuidadores, puesto que muchas veces van a ser los únicos que perciban cambios o situaciones anómalas en su rutina diaria y que sean clave para diagnosticar alguna patología.

9.1 Tratamiento de las alteraciones neuropsiquiátricas

Las **terapias para el lenguaje** son necesarias para mejorar el desarrollo del mismo. El comienzo de este tipo de terapias debe ser lo más temprano posible, ya que de esta manera se consiguen mejores resultados, sobre todo en varones. (1, 3, 7). Una de las terapias conocidas y que más se usa es la terapia **PROMPT**, cuyas siglas traducidas del inglés significan “puntos para la reestructuración de objetivos fonéticos musculares orales”. Se trata de la estimulación en ciertas áreas utilizando el tacto y la presión en ubicaciones específicas con el propósito de generar conciencia fonológica y facilitar la articulación muscular necesaria para fonemas, sílabas y palabras (1, 38).

Las **terapias conductuales** son una herramienta muy válida y útil para, sobre todo, controlar ciertos aspectos del comportamiento como la agresividad (27, 39). Los niños con SXF tienen a veces episodios de agresividad de difícil control (1, 24). Sin embargo, se ha constatado que hasta en un 71% estos episodios se reducen con terapias adecuadas (27).

Muchas terapias validadas para el TEA también son válidas para el SXF con autismo, no obstante, deben ser adaptadas según las necesidades y características individuales (40). Si existe diagnóstico de TEA, hecho que ocurre aproximadamente a los 2 años de edad, los niños y niñas se beneficiarán mucho del modelo Denver de atención temprana (39). Este modelo de integración del niño con autismo persigue promover un desarrollo social, emocional, lingüístico y cognitivo. La implicación de la familia es muy importante, e incluso más que la de los propios educadores. Todas las actividades que se proponen en este modelo se integran en la rutina diaria del paciente, por lo que establecer una rutina es esencial para estos pacientes (38, 39).

Los programas de educación especial pueden potenciar los aspectos más problemáticos del aprendizaje académico, como son el desarrollo de la lógica matemática o bien la lectura, siempre ajustándose a sus capacidades y necesidades (1, 3).

La terapia ocupacional y la educación física pueden ser necesarias. Es interesante si se incluye un enfoque sensorial para controlar la gran hiperreactividad que presenten muchos de estos pacientes (1, 7, 40). La terapia ocupacional debe ofrecerse a adultos con SXF (3).

Además de estas estrategias no farmacológicas, existen distintos fármacos que pueden ser de utilidad en los problemas de comportamiento. La combinación de ambos puede ser muy beneficioso para el paciente, incluso llegando a la remisión o total control de los síntomas en algunos casos (3). Los fármacos más utilizados en SXF son los

inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los antipsicóticos atípicos, siendo el primero más utilizado en mujeres con SXF (1, 18).

Comenzando con los **estimulantes**, estos son beneficiosos cuando hay síntomas de TDAH en niños con SXF mayores de 5 años. Un ensayo controlado comprobó que tanto el uso de metilfenidato como de dextroanfetamina mejoraba los síntomas de déficit de atención. Se ha observado una respuesta positiva en, aproximadamente, el 60% de los individuos tratados con psicoestimulantes (1, 3). No obstante, esta tasa de mejoría es inferior en los grupos con niños menores de 5 años. Para estos últimos, menores de 5 años, pero con hiperactividad muy severa, se ha propuesto el uso de **agonistas α -adrenérgicos**. Guanfacina o clonidina podrían estar indicados en estos casos (41).

El **ácido valproico** se utiliza para estabilizar el ánimo y controlar la agresividad en pacientes tanto en la infancia como adultos con SXF. También se puede utilizar para tratar el TDAH, sin embargo, se prefieren los psicoestimulantes en estos casos por mejor control de síntomas (41).

La ansiedad, como se ha desarrollado en el apartado de manifestaciones clínicas, es una comorbilidad muy frecuente en estos pacientes. La **sertralina** (un ISRS) se utiliza para mejorar este tipo de sintomatología. Un estudio metabólico reveló que niños con TEA tenían en su sistema nervioso central niveles disminuidos de serotonina. Esta situación se debía a la disminución en la actividad de ciertas enzimas que metabolizan el triptófano a serotonina (2). De ello se concluye que la sertralina puede llegar a ser un tratamiento adecuado en estos pacientes al aumentar los niveles de serotonina en las sinapsis.

En un estudio realizado recientemente, la administración de dosis bajas de sertralina en pacientes entre los 2 y 6 años de edad diagnosticados de SXF demostró una mejoría significativa en el desarrollo comparado con placebo. La percepción visual, la coordinación motora fina y la puntuación en test cognitivos fueron algunos de los parámetros que se valoraron, mejorando todos ellos significativamente. Hay que destacar que, en individuos con diagnóstico de SXF y TAE, la puntuación en lenguaje expresivo obtuvo también unos resultados satisfactorios en comparación con placebo. Se puede concluir, por tanto, que el tratamiento con dosis bajas de sertralina es beneficioso para estos pacientes y, de hecho, ya se está utilizando en la práctica clínica (42).

Los **antipsicóticos atípicos**, tales como aripiprazol o risperidona, se consideran buena opción para tratar aquellos casos en los que la agresividad y ansiedad no se consiguen controlar con ISRS (1, 3, 41).

9.2 Tratamiento de otras condiciones médicas

La presencia de convulsiones en niños con SXF es muy frecuente, tal y como se mencionó en el apartado de clínica. Muchos de ellos van a requerir tratamiento farmacológico para su control, siendo el **ácido valproico** una buena opción, tanto como anticonvulsionante así como estabilizador del ánimo y control de impulsos (1, 41). La utilización de un solo fármaco es suficiente para conseguir resultados óptimos en la mayoría de las ocasiones (3).

Un buen descanso por las noches es esencial para el correcto desarrollo y aprendizaje de estos niños con SXF, sobre todo si tienen asociada una discapacidad intelectual moderada-severa. Por tanto, hay que tratar de conseguir una buena rutina de sueño. A veces, es necesario el apoyo de fármacos. Uno de ellos, cuyo uso está muy extendido, es la **melatonina**. Es importante que el facultativo indague y se asegure que la calidad del sueño de estos pacientes es buena (1).

El riesgo de obesidad en pacientes con SXF está incrementado, aún más si están tratados con antipsicóticos. Por esta razón, los consejos nutricionales sobre una dieta sana y equilibrada tienen mucho peso en el abordaje de estos niños (1). Este problema es todavía mayor en el grupo de pacientes con SXF con fenotipo Prader-Willi. Aunque representan menos del 10% del total con SXF, en estos pacientes la hiperfagia y la obesidad se convierten en un verdadero problema de salud y de muy difícil control (37). Como se explicó en el apartado de diagnóstico diferencial, estos pacientes con fenotipo Prader-Willi no tienen deleciones en la región 15q11-13, y sí presentan déficit de la proteína FMRP1 en el citoplasma celular (36).

Como tratamiento se ha propuesto la **metformina**. Actualmente este fármaco está indicado para la diabetes tipo 2 y para paliar los efectos secundarios metabólicos que producen los antipsicóticos (1, 2). El efecto que tiene la metformina es, además de disminuir la resistencia periférica a la insulina, disminuir los niveles de metaloproteinasa 9 (MMP9), cuyos niveles se encuentran aumentados en el SXF. Esta proteasa es muy importante para la maduración de las espinas dendríticas y la formación de sinapsis neuronales (1, 43). En un ensayo abierto reciente se observó que existía cierta mejoría con metformina en el lenguaje y comportamiento de niños y adultos con SXF. Aunque al principio parecía que sólo beneficiaba a pacientes SXF con fenotipo Prader-Willi, este estudio reveló que también era útil en pacientes sin obesidad o sin fenotipo Prader-Willi (2). Sin embargo, este es el único estudio que se ha realizado sobre el efecto de la metformina, por lo que sería interesante nuevos ensayos clínicos aleatorizados que consolidasen las bases de este uso alternativo del fármaco (2).

9.3 Tratamientos dirigidos

Los tratamientos dirigidos son una novedosa línea de investigación en el SXF. Gracias al avance en ingeniería genética, múltiples tratamientos están bajo investigación y muchos de ellos revolucionarán el panorama actual del SXF. El objetivo de todos estos tratamientos es modificar algunos aspectos de la biología molecular que da lugar al síndrome. Muchos de estos estudios están basados en modelos animales con ratones *Knockout (KO)*, cuyo gen *fmr1* está silenciado en ambos alelos y por tanto no producen proteína *fmrp1* (1, 2).

Una de las primeras líneas de investigación de estos tratamientos fue dirigida a antagonizar la señalización glutaminérgica. El exceso de señalización de receptores glutaminérgicos secundario a la disminución de FMRP1, produce varias de las manifestaciones a nivel del sistema nervioso central en el SXF (1). El mecanismo de este tratamiento se basa en el bloqueo del receptor glutaminérgico metabotrópico del grupo I (mGluR5). De esta manera, se consigue un descenso de la señalización excitatoria glutaminérgica celular. La reducción de los niveles de mGluR5 pueden normalizar la síntesis de proteína FMRP1, de espinas dendríticas, además de otros patrones conductuales (3).

Las fases iniciales del ensayo clínico sí que mostraron resultados significativos positivos en alteraciones conductuales, como eran la hiperactividad, estereotipias y lenguaje en estos pacientes. Sin embargo, en fases más avanzadas se demostró que no existían mejorías significativas en pacientes con mutación completa del gen *FMR1*. Uno de estos fármacos es el **mavoglurant** (AFQ056) (44). Una regulación diferente de los mecanismos patológicos entre ratones *KO* y humanos puede estar detrás de estos resultados dispares en los ensayos clínicos. La señalización dopaminérgica o el sistema endocanabinoide, los cuales interaccionan con la señal glutaminérgica en modelos animales, parecen jugar un papel importante en esto (1).

Otra vía molecular implicada en la fisiopatología del SXF es el sistema gabaérgico como se ha visto en los cerebros de ratones *fmr1-KO* (1). Algunas de estas son la reducción en la expresión de varias subunidades de los receptores GABA y, como consecuencia, la disminución de este tipo de señalización inhibitoria intracelular. Una modulación positiva de los receptores GABA en ratones *KO* ha demostrado mejoría (3).

Arbaclofen es un agonista del receptor GABA-B. Los estudios con él no han demostrado eficacia en adolescentes y adultos, sin embargo, en niños entre los 5-11 años parece que es más prometedor ya que muestra resultados positivos en distintas escalas de alteraciones conductuales (1, 2, 45).

Acamprosato (un fármaco indicado para el síndrome de abstinencia de alcohol), es un agonista de los receptores GABA A y B. Se ha demostrado en un ensayo abierto que mejora la hiperactividad y la socialización en pacientes con SXF. Otros fármacos que producen esta modulación positiva en la actividad GABA son la **ganaxolona** y la **metadoxina** (1).

La **minociclina** es una tetraciclina semisintética que disminuye la actividad de la metalproteína 9 de la matriz extracelular (MMP9) (1, 3). Como ya se ha explicado, el déficit de FMRP1 conduce a un aumento de actividad de la MMP9. Este efecto inhibitorio sobre esta proteasa puede mejorar y fortalecer las conexiones sinápticas de los ratones *KO* (1). Además de disminuir los niveles de MMP9, la minociclina puede detener la traducción y tiene propiedades antioxidantes y antiapoptóticas. En un ensayo clínico controlado se demostró que la administración de este fármaco en niños y adolescentes con SXF produce mejoría significativa en el comportamiento, así como en la funcionalidad global de estos pacientes (46).

Se puede concluir este apartado puntualizando que resulta más sencillo invertir el fenotipo de los ratones *KO* que modular la enfermedad en pacientes con SXF. Esto puede estar justificado por el hecho de que todas estas nuevas terapias deben ser testadas primero en adultos antes que en niños por cuestiones éticas, siendo en los primeros más complicado obtener resultados óptimos. Estas terapias dirigidas aplicadas desde edades tempranas en pacientes con SXF prometen mejores respuestas que aplicadas en adultos, tal y como se ha sugerido en los estudios con sertralina y arbaclofen (21, 42).

10. Caso clínico

ANAMNESIS

1) **MOTIVO DE CONSULTA:**

Varón de 16 años diagnosticado de Síndrome X Frágil (SXF) en 2012. Acude a Consulta de Genética para su revisión anual.

2) **ANTECEDENTES FAMILIARES:**

Un primo materno está diagnosticado de SXF. Su madre y su tía materna, madre de este primo, son portadoras de la premutación. La madre tiene dislexia, que fue diagnosticada cuando era una niña, y presentó la menopausia a los 44 años. En su fenotipo destacan las orejas grandes.

3) **ANTECEDENTES PERSONALES:**

I. **Antecedentes perinatales:**

El embarazo fue controlado en el Hospital Materno-Infantil, finalizando la gestación con cesárea programada por oligoamnios a las 33 semanas. El peso al nacer fue de 1.165 gramos. Al tratarse de un prematuro se ingresó en la UCI neonatal. Durante ese ingreso tuvo problemas respiratorios, se precisó de cateterismo de vena umbilical, alimentación por sonda nasogástrica y administración de antibióticos. Alta hospitalaria al mes y medio de vida.

Durante su estancia en el hospital se le realizó el cribado neonatal mediante prueba de talón y las otoemisiones acústicas, siendo ambas pruebas normales.

Recibió lactancia artificial.

II. **Desarrollo psicomotor:**

Sedestación a los 6 meses. Comenzó a deambular independientemente a los 3 años. Hasta los 4 años sólo decía bisílabos sueltos, y fue a esa edad cuando empezó a hablar. A los 10 años comienza con tartamudeo.

III. **Maduración sexual:**

No se puede valorar el crecimiento testicular porque el paciente se negaba a mostrar sus genitales. La madre refiere que sus testículos son “muy grandes”.

IV. **Inmunizaciones:**

El calendario vacunal se completó correctamente.

V. **Alergia e intolerancias:**

Hasta la fecha no existe ninguna alergia medicamentosa ni intolerancia alimentaria conocida.

VI. **Laborales:**

Desde los 9 años acude a un centro educativo privado concertado en Zaragoza, especializado en niños y jóvenes con necesidades especiales en el cual se realiza una labor formativa integral adaptada a sus necesidades.

VII. **Hábitos:**

No existen hábitos tóxicos conocidos.

VIII. **Alimentación:**

La madre refiere que su alimentación es variada. El paciente tolera todo tipo de alimentos y diferentes texturas.

4) **ANTECEDENTES PATOLÓGICOS Y MINUSVALÍAS:**

- Fue intervenido quirúrgicamente a los 3 meses de una **hernia inguinal derecha**.
- Al año de edad, se le practicó una segunda herniorrafia inguinal, según técnica de Ferguson, por una **hernia inguinal izquierda**.
- A los 2 años, la Pediatra del Centro de Salud deriva al paciente al servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" (HCULB) por **peso bajo**. En aquel momento se encontraba en un percentil 3.
- También a esa edad, se remite al paciente a las consultas de rehabilitación infantil y de neuropediatria **por retraso en la adquisición del lenguaje**.
- Tuvo un episodio de **anemia grave** a los 3 años que requirió ingreso en el HCULB.
- **Trastorno del Espectro Autista**. Comienza a los 4 años con movimientos estereotipados de manos. Evita la mirada cuando se dirigen a él. No presenta agresividad. Por ello es remitido a consultas de Psiquiatría infantil.
- **Trastorno por déficit de atención e hiperactividad**. Comienza a los 5 años con síntomas y es de nuevo derivado por su Pediatra a Neuropediatria.
- **Síndrome X Frágil**. A la edad de 10 años, se remite una muestra de sangre periférica del paciente a la sección de Genética Clínica para su estudio citogenético. Tras el cultivo de linfocitos pertinente, se realiza la técnica de bandas GTG en 20 metafases, obteniéndose el siguiente resultado:
 - Todas las metafases examinadas, tras cultivo de linfocitos, presentan 46 cromosomas. No existe ninguna alteración de tipo estructural.
 - Cariotipo masculino normal, siendo la fórmula cromosómica **46, XY**.

Con todos los antecedentes personales y fenotipo compatible que presenta el paciente a su corta edad, la sospecha clínica es de Síndrome X Frágil (SXF). Para descartar se procede al estudio genético de la mutación dinámica en el gen *FMR1* con muestra de ADN de sangre periférica. Los resultados son los siguientes:

- La muestra presenta un patrón de mutación completa. Existe un alelo expandido con **más de 250 repeticiones CGGs**.

La sospecha clínica de SXF se confirma. En la visita de asesoramiento genético, se recomienda el estudio genético de familiares directos (madre, abuela y tía maternas). Como ocurre en la práctica totalidad de los varones afectados por

SXF, el paciente podría transmitir la mutación a su descendencia femenina, siendo siempre portadoras y transmisoras. Los hijos varones serán siempre sanos. Este hecho es improbable debido a su discapacidad.

El árbol genealógico se adjunta en el siguiente apartado.

5) ENFERMEDAD ACTUAL:

El paciente viene a consulta con su madre, que refiere que ha aumentado el tartamudeo desde la última revisión. Ella lo asocia a una situación en el colegio.

Se encuentra en seguimiento por los servicios de Oftalmología, Cardiología y Neuropediatría y Psiquiatría Infantil con revisiones anuales.

Actualmente este en tratamiento con **vitamina E y C, risperidona y metilfenidato.**

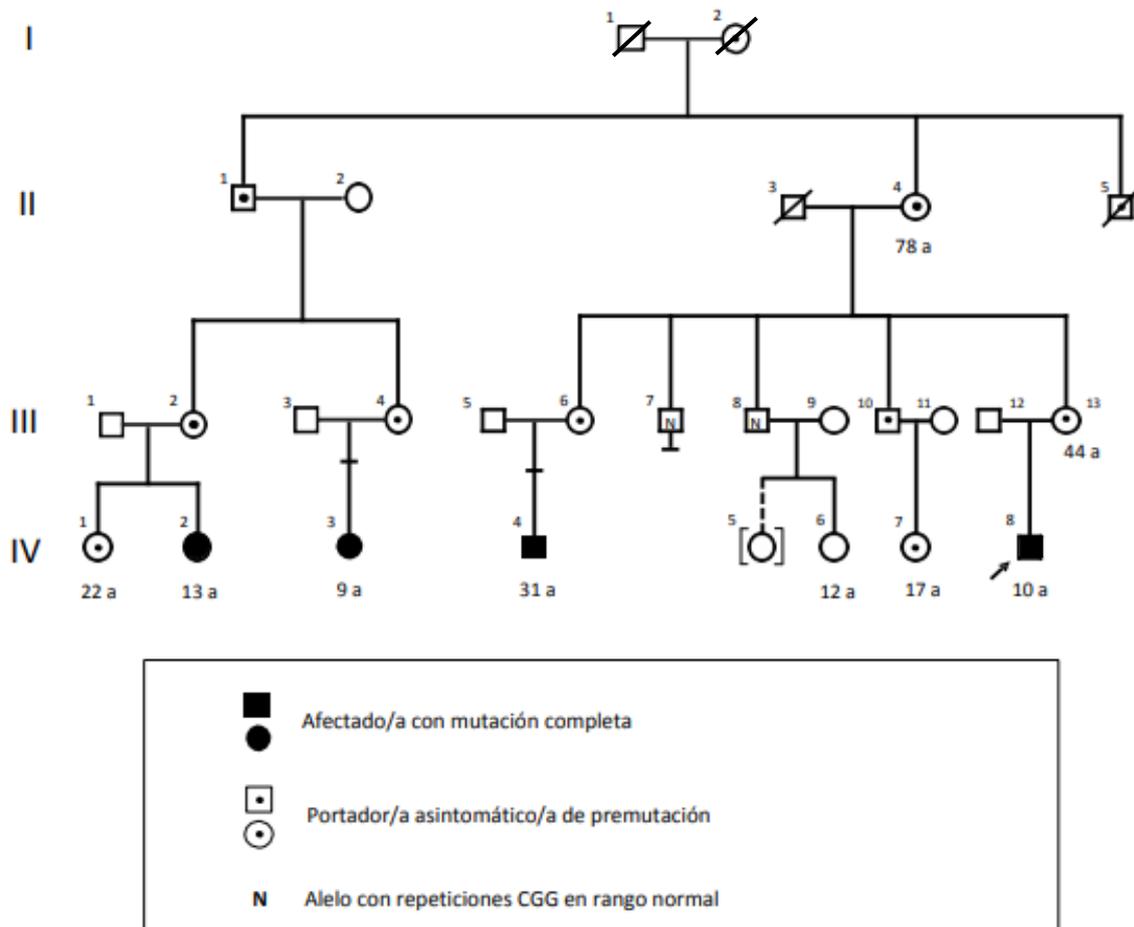
EXPLORACIÓN FÍSICA:

- Peso 64,5 kg (percentil 40)
- Talla: 170,8 cm (percentil 32)
- Perímetro cefálico: 52,9 cm (percentil 2)
- Envergadura: 164,5 cm
- Fenotipo y comportamiento típico de SXF
- Piel normal
- Braquicefalia
- Paladar ojival y mala alineación dental
- Estrabismo
- Cuello largo
- Auscultación cardíaca y pulmonar sin alteraciones
- Volumen testicular >30 cc (macro-orquidismo)
- Columna vertebral aparentemente normal
- Hiperlaxitud moderada en codos y muñecas y significativa en articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas
- Tono muscular y reflejos osteotendinosos normales.

IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA

- **Síndrome X Frágil**

10.1 Árbol genealógico



El árbol genealógico adjunto muestra los resultados de los familiares que accedieron a realizarse el estudio genético.

- El caso índice es nuestro paciente (en aquel momento de 10 años) el cual presenta una mutación completa con más de 250 repeticiones CGG. Está diagnosticado de SXF y teóricamente podría transmitir la mutación completa a su descendencia femenina, aunque es improbable que se reproduzca debido a su discapacidad intelectual.
- En la IV generación, 3 primos del paciente tienen SXF (más de 200 repeticiones CGG).
- El individuo IV-4 (primo hermano del caso índice) presenta un mosaicismo por tamaño. Un alelo tiene 153 CGGs (premutación) y el otro con 203 CGGs (mutación completa).

- El individuo III-13 (madre del caso índice) tenía 44 años en el momento del estudio. En un alelo tiene 29 CGGs (normal) y en el otro 122 CGGs (premutación). Presenta 2 interrupciones AGG. Sus antecedentes personales son dislexia desde la infancia y menopausia a los 44 años. De su fenotipo destacan las orejas grandes.
- El individuo II-4 (abuela materna del caso índice) tiene 78 años. Tiene 21 CGGs (normal) en un alelo y 84 CGGs (premutación) en el otro. No existen interrupciones AGGs. A los 48 años tuvo la menopausia. De su fenotipo destacan también las orejas grandes.
- El individuo II-1 (tío abuelo materno del paciente) padece temblores y síntomas de parkinsonismo (posible Síndrome Temblor-Ataxia asociado a X Frágil). No se le ha realizado el estudio genético.

Este caso clínico ilustra muy bien tanto el proceso de anticipación genética por expansión anormal de tripletes, como las características clínicas y genotípicas de los portadores que se han ido explicando a lo largo de esta revisión. Una vez que se demuestra que el caso índice tiene una mutación completa en el gen *FMR1* se recomienda el estudio genético de los miembros de riesgo en la familia. En nuestro caso, al tratarse de un varón con mutación completa, la madre es portadora obligada (no hay ningún caso de SXF "*de novo*"). Además, otros individuos de la generación IV también han sido diagnosticados de SXF y sus madres son también portadoras obligadas de la premutación.

Todas las mujeres portadoras de la premutación en este caso clínico presentaron la menopausia en edades comprendidas entre los 36 y 42 años. También tienen algún rasgo dismórfico característico del SXF (por ejemplo, orejas grandes).

El caso índice tiene SXF con el fenotipo característico. Presenta una cara alargada, con orejas grandes y frente amplia. Está diagnosticado de TDAH y presenta rasgos del espectro autista con movimientos estereotipados y escaso contacto visual. No es agresivo. No ha padecido convulsiones. Su desarrollo cognitivo ha sido más lento que el resto de los niños, lo que le ha causado un retraso escolar. Necesita tratamiento farmacológico para controlar el déficit de atención y las alteraciones conductuales.

11. Comentarios finales

- El conocimiento actual del Síndrome X Frágil y síndromes asociados ha crecido en los últimos años gracias al avance en las técnicas moleculares que han supuesto una mejor comprensión de la base fisiopatológica.
- La expansión anormal de tripletes CGG es la causa principal del SXF, aunque no la única. Las mutaciones “*de novo*” y deleciones que causan SXF suponen menos del 1% del total.
- El nivel de producción de proteína FMRP1 está directamente relacionado con el grado de afectación clínica tal y como han demostrado numerosos estudios.
- Predecir la expansión de una premutación (50-200 CGGs) a mutación completa (>200 CGGs) es difícil porque son varios los factores que intervienen en ello, como son el número de repeticiones de tripletes CGG (si es inferior a 100) y la presencia de tripletes AGGs (factor protector).
- Los síndromes asociados a X Frágil (FXTAS y FXPOI) se relacionan con un aumento de ARN mensajero del gen *FMR1*, lo que produce una progresiva toxicidad celular.
- Las mujeres con mutación completa presentan, al compararlas con los varones afectados, síntomas más atenuados y un nivel cognitivo superior. La inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X explica este hecho.
- El fenotipo neuropsiquiátrico es bastante característico en el SXF y está directamente relacionado con la disminución de la proteína FMRP1 en el sistema nervioso central desde la embriogénesis. Sin embargo, otras manifestaciones clínicas todavía no tienen una explicación biomolecular clara.
- El SXF y el TEA comparten muchos mecanismos fisiopatológicos. Es esencial el diagnóstico precoz de TEA como comorbilidad del SXF para instaurar un tratamiento sintomático más adecuado.
- El SXF debe ser considerado como diagnóstico diferencial en todo niño con retraso en la adquisición del lenguaje o síntomas del espectro autista. El diagnóstico precoz es importante para llevar a cabo el enfoque multidisciplinar necesario en todos los pacientes con SXF.
- Cuando un paciente es diagnosticado de SXF por mutación completa en el gen *FMR1*, la madre es una portadora obligada (premutación), tal y como ocurre en nuestro caso clínico. El estudio genético de los familiares es, por tanto, aconsejable para identificar portadoras/es y realizar nuevos diagnósticos, especialmente en generaciones futuras (diagnóstico preimplantacional /prenatal).

- No existe tratamiento curativo en la actualidad. Se están desarrollando nuevas terapias dirigidas a los distintos mecanismos patológicos, cuyos resultados son muy prometedores y su aplicación en las etapas iniciales de la vida sugieren mejores resultados.

12. Bibliografía

1. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, Bailey DB, Moine H, Kooy *RF et al.* Fragile X Syndrome. *Nat Rev Dis Primer.* 2017; 3(17065):1-19.
2. Rajaratnam A, Shergill J, Salcedo-Arellano M et al. Fragile X syndrome and fragile X-associated disorders. *F1000Research.* 2017; 6(F1000 Faculty Rev):2112.
3. Ciaccio C, Fontana L, Milani D, et al. Fragile X syndrome: a review of clinical and molecular diagnoses. *Ital J Pediatr.* 2017; 43(1):36-39.
4. Mila, M, Alvarez-Mora, M. I, Madrigal, I, Rodriguez-Revenga, L. Fragile X syndrome: an overview and update of *FMR1* gene. *Clinical Genetics.* 2018; 93:197–205.
5. Nolin SL, Glicksman A, Ersalesi N, Dobkin C, Brown WT, Cao R, Blatt E, Sah S, Latham GJ, Hadd AG. Fragile X full mutation expansions are inhibited by one or more AGG interruptions in premutation carriers. *Genet Med.* 2015; 17(5):358–364.
6. Yrigollen, C. M. et al. AGG interruptions within the maternal *FMR1* gene reduce the risk of offspring with fragile X syndrome. *Genet. Med.* 2012; 14(8):729–736.
7. Hagerman RJ, Hagerman PJ. *Fragile X Syndrome: diagnosis, treatment and research.* Baltimore: The John Hopkins University Press; 2002.
8. Zafarullah, Tassone. *Molecular Biomarkers in Fragile X Syndrome.* *Brain Sciences [Internet]* 2019; 9(5):96.
9. Loesch DZ, Huggins RM, Hagerman RJ. Phenotypic variation and FMRP levels in fragile X. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2004; 10(1):31–41.
10. Pretto D, Yrigollen CM, Tang HT, et al.: Clinical and molecular implications of mosaicism in *FMR1* full mutations. *Front Genet.* 2014; 5:318.
11. Handt M, Epplen A, Hoffjan S, Mese K, Epplen JT, Dekomien G. Point mutation frequency in the *FMR1* gene as revealed by fragile X syndrome screening. *Mol Cell Probes.* 2014; 28(5–6):279–283.
12. D’Annessa I, Ciccornardi F, Di Marino D. Handling FMRP and its molecular partners: Structural insights into Fragile X Syndrome. *Progress in Biophysics and Molecular Biology.* 2019; 141:3-14.
13. Saldarriaga W, Tassone F, González-Teshima LY, Forero-Forero JV, Ayala-Zapata S, Hagerman R. Fragile X Syndrome. *Colomb Med.* 2014; 45(4):190-198.
14. Raspa M, Wheeler AC, Riley C: Public Health Literature Review of Fragile X Syndrome. *Pediatrics.* 2017; 139(Suppl 3):S153–S171.
15. Charalsawadi C, Wirojanan J, Jaruratanasirikul S, Ruangdaraganon N, Geater A, Limprasert P. Common clinical characteristics and rare medical

- problems of fragile X Syndrome in Thai patients. *Int J Pediatr*. 2017; 2017:9318346.
16. Kidd SA, Lachiewicz A, Barbouth D et al. Fragile X syndrome: a review of associated medical problems. *Pediatrics*. 2014; 134(5):995-1005.
 17. Hersh JH, Saul RA. Committee on Genetics. Health supervision for children with fragile X syndrome. *Pediatrics*. 2011; 127(5):994–1006.
 18. Raspa M, Bailey DB, Bishop E, Holiday D, Olmsted M. Obesity, food selectivity and physical activity in individuals with fragile X syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2010; 115(6):482–495.
 19. Alanay Y, Unal F, Turanli G, Alikasıfoğlu M, Alehan D, Akyol U et al. A multidisciplinary approach to the management of individuals with fragile X syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2007; 51(Pt2):151–161.
 20. Kaufmann WE, Kidd SA, Andrews HF, et al. Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: cooccurring conditions and current treatment. *Pediatrics*. 2017; 139(Suppl 3):S194–S206.
 21. Hartley SL, Wheeler AC, Mailick MR, Raspa M, Mihaila I, Bishop E, Bailey DB. Autism symptoms across adulthood in Men with fragile X syndrome: a cross-sectional analysis. *J Autism Dev Disord*. 2015; 45(11):3668–3679.
 22. McDuffie A, Thurman, AJ, Hagerman RJ, et al. Symptoms of autism in males with fragile X syndrome: a comparison to nonsyndromic ASD using current ADI-R scores. *J Autism Dev Disord*. 2015; 45(7):1925–1937.
 23. Sullivan K, Hatton D, Hammer J, Sideris J, Hooper S, Ornstein P, Bailey Jr D. ADHD symptoms in children with FXS. *Am J Med Genet A*. 2006; 140(21):2275–88.
 24. Talisa VB, Boyle L, Crafa D, Kaufmann WE. 2014. Autism and anxiety in males with fragile X syndrome: An exploratory analysis of neurobehavioral profiles from a parent survey. *Am J Med Genet Part A*. 2014; 164A(5):1198–1203.
 25. Cordeiro L, Ballinger E, Hagerman R, Hessler D. Clinical assessment of DSM-IV anxiety disorders in fragile X syndrome: prevalence and characterization. *J Neurodev Disord*. 2011; 3(1):57–67.
 26. Oakes A, Thurman AJ, McDuffie A, Bullard LM, Hagerman RJ, Abbeduto L. Characterising repetitive behaviours in young boys with fragile X syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2016; 60(1):54–67.
 27. Wheeler AC, Raspa M, Bishop E, Bailey Jr DB. Aggression in fragile X syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2016; 60(2):113–125.
 28. Hagerman R, Hagerman P: Advances in clinical and molecular understanding of the FMR1 premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Lancet Neurol*. 2013; 12(8):786–798.

29. Hagerman RJ, Hagerman P. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome — features, mechanisms and management. *Nat. Rev. Neurol.* 2016; 12(7):403-412.
30. Polussa J, Schneider A, Hagerman R. Molecular advances leading to treatment implications for fragile X premutation carriers. *Brain Disord. Ther.* 2014; 3:1000119.
31. Westmark CJ. The quest for fragile X biomarkers. *Mol Cell Pediatr.* 2014; 1(1):1.
32. Finucane B, Lincoln S, Bailey L, Martin CL. Prognostic dilemmas and genetic counseling for prenatally detected fragile X gene expansions. *Prenat Diagn.* 2017; 37(1):37-42.
33. Visootsak, J. et al. Climbing the branches of a family tree: diagnosis of fragile X syndrome. *J. Pediatr.* 2014; 164(6):1292–1295.
34. Orpha.net [Internet. Paris: Orphanet;2000 [actualizado Sep 2019; citado marzo 2020]. Disponible en:
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=821&Lng=ES
35. Orpha.net [Internet]. Paris: Orphanet; 2000 [actualizado Sep 2019; citado marzo 2020]. Disponible en:
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=739
36. McLennan, Y., Polussa, J., Tassone, F. & Hagerman, R. Fragile X syndrome. *Curr. Genomics.* 2011; 12(3):216–224.
37. Nowicki, S. T. et al. The Prader–Willi phenotype of fragile X syndrome. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2007; 28(2):133–138.
38. Rogers, S. J. et al. Teaching young nonverbal children with autism useful speech: a pilot study of the Denver Model and PROMPT interventions. *J Autism Dev. Disord.* 2006; 36(8):1007–1024.
39. Dawson, G. et al. Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012; 51(11):1150–59.
40. Gross C, Hoffmann A, Bassell GJ, Berry-Kravis EM. Therapeutic strategies in fragile X syndrome: from bench to bedside and back. *Neurotherapeutics.* 2015; 12(3):584–608.
41. Hagerman, R. J. et al. Advances in the treatment of fragile X syndrome. *Pediatrics.* 2009; 123(1):378–390.
42. Greiss Hess, L. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose sertraline in young children with fragile X syndrome. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2016; 37(8):619–628.
43. Gantois, I. et al. Metformin ameliorates core deficits in a mouse model of fragile X syndrome. 2017; 23:674–677.

44. Berry-Kravis E, Des Portes V, Hagerman R, et al. Mavoglurant in fragile X syndrome: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Sci. Transl Med.* 2016; 8(321):321ra5.
45. Berry-Kravis E, Hagerman R, Visootsak J, et al. Arbaclofen in fragile X syndrome: results of phase 3 trials. *J Neurodev Disord.* 2017; 9:3.
46. Leigh MJ, Nguyen DV, Mu Y, Winarmi TI, Schneider A 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.