



# FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

## Síndrome X frágil: fisiopatología y posibilidades actuales de diagnóstico y tratamiento

**Autor:** Lara García Lorente

**Tutor:** M<sup>a</sup> Jesús Oset Gasque

**Convocatoria:** Febrero 2017

# INDICE

1.Resumen.....	3
2. Introducción y antecedentes.....	3
3.Objetivos.....	4
4.Material y métodos.....	4
5.Resultados y discusión.....	4
5.1 Epidemiología.....	4
5.2 Causas.....	5
Normal: 5-44 repeticiones.....	6
Intermedio o Zona Gris: de 45 a 54 repeticiones.....	6
Premutación: de 55 a 200 repeticiones.....	6
Mutación completa (FXS): Más de 200 repeticiones.....	6
5.3 Síntomas y señales físicas.....	7
Síntomas.....	7
Señales Físicas.....	8
5.4 Trastornos de premutación.....	8
Insuficiencia ovárica primaria asociada al cromosoma X frágil (FXPOI).....	9
Síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil (FXTAS).....	9
5.5 Otros trastornos asociados.....	10
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).....	10
Trastornos del espectro autista (TEA).....	10
Discapacidad intelectual.....	11
Discapacidades del aprendizaje.....	11
5.6 Neurobiología.....	12
5.7 Pruebas de detección/diagnóstico.....	14
5.8 Tratamientos.....	15
6.Conclusiones.....	17
7.Bibliografía.....	18

# 1. Resumen

---

El síndrome X frágil es una enfermedad genética causada por alteraciones (mutaciones completas) en el gen FMR1, locus Xq27.3 que está localizado en el extremo del brazo largo en el cromosoma X. El alelo normal del gen FMR1 tiene típicamente de 5 a 40 repeticiones CGG en la región 5' no traducida, pero la mutación completa se debe a una expansión del trinucleótido CGG (más de 200 repeticiones de CGG,) y esto lleva a una hipermetilación de la región promotora del gen, provocando su silenciamiento y disminuyendo los niveles de expresión de la proteína FMRP. Dicha proteína se relaciona con la plasticidad y la maduración neuronal. Las personas afectadas con el síndrome X frágil tienen diversos problemas como retraso mental, autismo, hiperactividad, y algunas características físicas como la cara alargada, orejas grandes y macroorquidismo desde la pubertad. Esta condición es la forma más común de incapacidad intelectual hereditaria en varones y también puede causar discapacidad intelectual significativa en algunas mujeres. Sin embargo, las niñas se ven menos afectadas que los hombres, y solo el 25 % presenta retraso mental. El síndrome se hereda de forma dominante ligada al sexo. Existen pacientes con un número de repetición del trinucleótido entre 55 y 200, y estos individuos son portadores de la premutación. La mayor parte de los portadores tienen un coeficiente intelectual normal, pero presentan problemas de desarrollo. El diagnóstico del SXF ha evolucionado a pruebas moleculares más sensibles y específicas como son el PCR y el Southern blot. No existe cura todavía, aunque los avances en el conocimiento sobre esta enfermedad han permitido el desarrollo de investigaciones sobre un tratamiento farmacológico específico para el SXF, como por ejemplo la minociclina y la sertralina que han demostrado eficacia en niños. Además de estos tratamientos farmacológicos, también se recomienda terapia física y educacional precozmente para los afectados.

## 2. Introducción y antecedentes

---

El síndrome X frágil es la causa hereditaria más común de discapacidad intelectual y autismo. Su prevalencia es de 1 por 3200-4000 varones y de 1 por cada 6000 mujeres de todas las razas en todo el mundo. <sup>(1)</sup>

Es causado por cambios en un gen que se encuentra en el brazo largo del cromosoma X que es el gen 1 de retraso mental del cromosoma X frágil (FMR1). <sup>(1)</sup>

El gen FMR1 por lo general produce una proteína llamada proteína de retraso mental del cromosoma X frágil (FMRP). La FMRP se necesita para el desarrollo normal del cerebro. En personas con FXS se produce una mutación en el gen FMR1 que lo inactivan y no producen la proteína. Las personas que tienen Síndrome X frágil tienen ausente esa proteína. Las personas con

otros trastornos asociados con el cromosoma X frágil tienen cambios en el gen FMR1 pero, por lo general, producen cierto nivel de la proteína.

Los trastornos asociados con el cromosoma X frágil incluyen:

- Síndrome del cromosoma X frágil
- Insuficiencia ovárica primaria asociada al cromosoma X frágil
- Síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil <sup>(2)</sup>

El FXS afecta tanto a los hombres como a las mujeres. Sin embargo, las mujeres suelen tener síntomas más leves que los hombres.

El síndrome X frágil fue descrito inicialmente en dos hermanos en 1969 por Lubs y colegas y el primer patrón de herencia ligado al fragmento X fue reportado por Martin y Bell en 1949. <sup>(3)(4)</sup>

El Síndrome X frágil, puede causar problemas de aprendizaje, ansiedad intensa, convulsiones, etc. También hay signos físicos característicos, como orejas grandes y una cara larga, pero no todos muestran estos signos.

### **3. Objetivos**

---

Los objetivos de este trabajo se basan en describir:

- Las características más aparentes de personas con Síndrome X Frágil
- La fisiopatología de la enfermedad
- Las posibilidades actuales de diagnóstico y tratamiento.

### **4. Material y métodos**

---

Para realizar este trabajo, se ha hecho una revisión bibliográfica descriptiva, buscando artículos científicos en bases de datos como PubMed, Google académico...

También se han consultado páginas web como por ejemplo fraxa.org.

### **5. Resultados y discusión**

---

#### **5.1 Epidemiología**

El síndrome de X frágil es una de las enfermedades raras más comunes.

La X frágil afecta a 1 de cada 4000 varones y a 1 de cada 6000 mujeres de todas las razas y grupos étnicos. Aproximadamente 1 de cada 259 mujeres llevan X frágil y pueden pasarlo a sus hijos. Alrededor de 1 de cada 800 hombres llevan X frágil; Sus hijas también serán portadoras.

El FXS afecta tanto a los hombres como a las mujeres. Sin embargo, las mujeres suelen tener síntomas más leves que los hombres.

No se han realizado estudios de población a gran escala de Síndrome X Frágil, pero es claramente una de las enfermedades genéticas más comunes en humanos. El síndrome de X frágil es la causa heredada número 1 de discapacidades intelectuales y la causa conocida más común de autismo en todo el mundo. La mayoría de las personas con Síndrome X Frágil aún no han sido diagnosticadas.<sup>(1)</sup>

## 5.2 Causas

La enfermedad es causada por un gen específico. Este gen es el gen FMR1 que se encuentra en el brazo largo del cromosoma X. En FXS hay una mutación en el gen FMR1 que implica una expansión de más de 200 repeticiones CGG. Los individuos en la población normal tiene aproximadamente de 5 a 40 CGG, y los individuos que son portadores (tienen una premutación) tienen de 55 a 200 repeticiones CGG.

El codon CGG codifica para el aminoácido Arginina.

Normalmente, este gen produce una proteína necesaria para el desarrollo cerebral (FMRP). Sin embargo, en aquellos individuos que tienen la mutación completa (Mas de 200 repeticiones CGG) se produce una metilación de las bases de citosina, y esto conlleva un silenciamiento de la transcripción y deficiencia o ausencia de esta proteína FMRP. La FMRP es una proteína reguladora de la traducción de muchos mRNAs involucrados en la plasticidad sináptica, por tanto la falta de FMRP causa déficits intelectuales significativos.<sup>(3,4)</sup>

Las mutaciones en FMR1 son dinámicas, es decir, por lo general se expanden entre las generaciones. Por ejemplo, cuando una mujer lo pasa a sus hijos, puede expandirse desde una premutación a una mutación completa.<sup>(4)</sup>

Hay un lugar en el gen FMR1 en el que el patrón de ADN CGG se repite una y otra vez. La expansión del gen FMR1 conduce a la metilación e inhibición de la FMRP, que proporciona la estabilización del ARN y el transporte subcelular. También desempeña un papel en el proceso de traducción de ARN mensajero neural, ayudando así en el desarrollo de la sinapsis y la plasticidad neural.<sup>(5)</sup> En la mayoría de las personas, la cantidad de repeticiones es pequeña (de 5 a 44 repeticiones), lo cual es normal. Si la cantidad de repeticiones es demasiado grande (más de 200 repeticiones), el gen se desactiva. Cuando el gen se desactiva, no produce la proteína. Sin la

proteína, la persona presenta el FXS. Esto se llama “trastorno de repetición de trinucleótidos”. Las personas heredan el trastorno de sus padres.

Sobre la base de repeticiones GCG, se pueden formar cuatro categorías alélicas de FMR1 (1) alelos normales con 5 a 44 repeticiones CGG; (2) zona gris con 45 a 54 repeticiones CGG; (3) alelos de premutación con 55 a 200 repeticiones CGG; Y (4) alelos de mutación completa que tienen más de 200 repeticiones CGG.<sup>(5)</sup>

### **Normal: 5-44 repeticiones**

La mayoría de las personas tienen de 5 a 44 repeticiones de las bases CGG en el gen FMR1. Eso se considera una cantidad normal de repeticiones. Las personas con una cantidad normal de repeticiones no tienen FXS y no tienen riesgo de tener hijos con FXS.

### **Intermedio o Zona Gris: de 45 a 54 repeticiones**

Las personas con una cantidad intermedia de repeticiones (alrededor de 45 a 54) no tienen FXS. Sin embargo, pueden tener una probabilidad algo mayor de presentar algunos síntomas.

### **Premutación: de 55 a 200 repeticiones**

Las personas con una premutación (alrededor de 55 a 200 repeticiones) no tienen FXS. Sin embargo, pueden tener otro trastorno asociado con el cromosoma X frágil y problemas relacionados. Además, las personas con una premutación pueden tener hijos con una premutación o con mutación completa (FXS).

- En cada embarazo, las mujeres tienen una probabilidad del 50% de transmitir una premutación o una mutación completa a sus hijos (hombres o mujeres). Cuantas más repeticiones tenga, más probable será que se transforme en una mutación completa en sus hijos.
- Los hombres tendrán hijas con premutación, pero no afectará a los hijos varones.

### **Mutación completa (FXS): Más de 200 repeticiones**

Las personas con una mutación completa (más de 200 repeticiones) tienen FXS.

- En cada embarazo, las mujeres tienen una probabilidad del 50% de transmitir el trastorno a sus hijos (mujeres o varones).
- Los portadores tienen una pequeña mutación en FMR1 (una premutación). Los portadores no muestran síntomas del síndrome de X frágil, pero pueden estar en riesgo de trastornos relacionados, como síndrome de tremor / ataxia asociado a X frágil (FXTAS). Las mujeres

que portan X frágil pueden estar en riesgo de insuficiencia ovárica primaria que causa la menopausia temprana.<sup>(6)</sup>

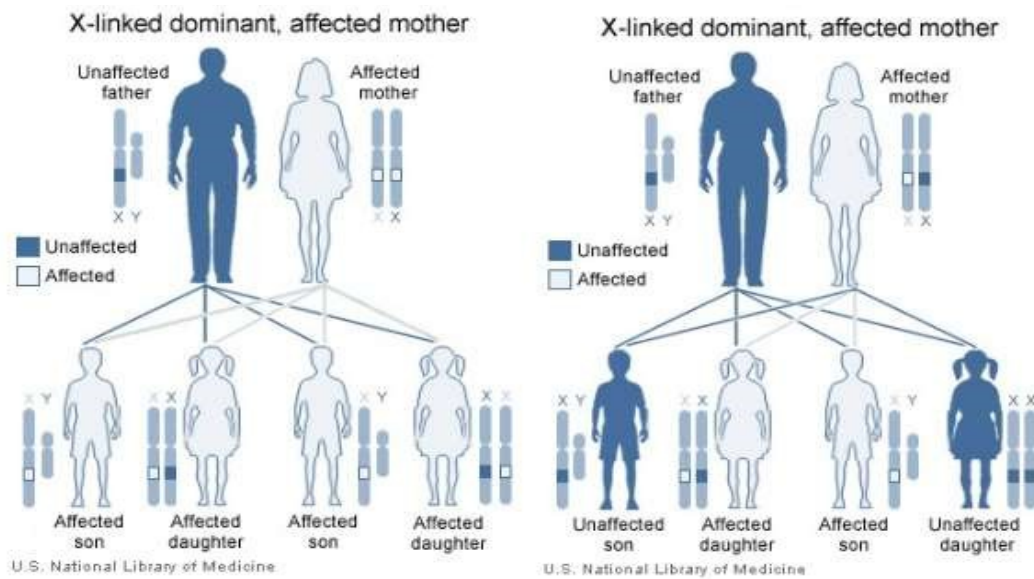


Ilustración 1: Herencia en Síndrome X Frágil

Una madre que porta X frágil, tiene un 50% de probabilidad de transmitir el gen mutado a cada uno de sus hijos. Sus hijos serán portadores o serán síndrome de X frágil.

Los hombres portadores pasarán la premutación a todas sus hijas pero ninguno de sus hijos. Estas hijas son portadoras pero no tienen síndrome de X frágil.

La premutación del X Frágil se puede pasar en silencio a través de generaciones en una familia antes de que un niño nazca con el síndrome.

Un varón que hereda una mutación completa presenta síndrome de X frágil porque su único cromosoma X contiene el gen mutado. Una mujer puede no ser tan severamente afectada porque cada célula de su cuerpo necesita usar solamente uno de sus dos cromosomas X y aleatoriamente inactivar a la otra.

## 5.3 Síntomas y señales físicas

### Síntomas

- Discapacidades intelectuales, que van desde algunos problemas de aprendizaje leves hasta el discapacidad intelectual grave
- Problemas emocionales y sociales, como la agresión en los niños o la timidez en las niñas
- Déficit de atención e hiperactividad, especialmente en niños pequeños
- Ansiedad y estado de ánimo inestable

- Comportamientos autistas, tales como aleteo de manos y ser incapaz de hacer contacto visual
- Problemas de integración sensorial, como hipersensibilidad a ruidos fuertes o luces brillantes
- Retardo del habla, con lenguaje expresivo más gravemente afectado que el lenguaje receptivo
- Convulsiones (epilepsia) afecta a alrededor del 25% de las personas con Síndrome X frágil.<sup>(7)</sup>

## Señales Físicas

Estas características pueden ser difíciles de reconocer en bebés y niños pequeños, pero a veces se hacen más evidentes con la edad. No todo el mundo con X frágil tiene todas estas señales.

- Cara larga, orejas grandes, mandíbulas prominentes, pies planos
- Articulaciones hiperextensibles, especialmente dedos
- Bajo tono muscular
- Los varones pueden tener testículos grandes después de la pubertad (Macroorquidismo)
- Ojos hundidos
- Paladar arqueado.<sup>(7)</sup>

Otros problemas médicos asociados con FXS incluyen:

Prolapso de la válvula mitral, otitis media, convulsiones, estrabismo, laxitud articular, trastornos del sueño y trastornos gastrointestinales.<sup>(3)</sup>

Las personas con FXS presentan una amplia gama de discapacidades en el aprendizaje, y el cociente intelectual promedio de los hombres con la mutación completa es de 40.<sup>(3)</sup>

Las personas con otros trastornos asociados con el cromosoma X frágil tienen cambios en el gen FMR1 pero, por lo general, producen cierto nivel de la proteína.

## 5.4 Trastornos de premutación

Las personas con otros trastornos asociados con el cromosoma X frágil (que no son FXS) tienen cambios en el gen FMR1 pero, por lo general, producen cierto nivel de FMRP. En esas personas, el gen FMR1 no está desactivado por completo pero no funciona normalmente. Los trastornos asociados con el cromosoma X frágil pueden deberse a una premutación del gen FMR1. Las personas con una premutación del gen FMR1 no tienen FXS pero es posible que tengan otro



trastorno asociado con el cromosoma X frágil. Algunas personas con premutación pueden tener síntomas notables y otras, no.<sup>(2)</sup>

Los trastornos de premutación incluyen:

- Insuficiencia ovárica primaria asociada al cromosoma X frágil
- Síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil

### **Insuficiencia ovárica primaria asociada al cromosoma X frágil (FXPOI)**

Los trastornos de premutación se identificaron con el descubrimiento de una mayor incidencia de menopausia temprana (antes de los 40 años) en las mujeres portadoras en 1991. Esto ha sido confirmado por múltiples investigadores y se ha denominado Insuficiencia ovárica primaria asociada a X frágil (FXPOI). Aproximadamente el 20% de las portadoras tienen FXPOI, aunque la tasa varía de forma curvilínea con número de repetición CGG; las de mayor prevalencia son las que tienen de 70 a 100 repeticiones CGG.<sup>(4)</sup>

La insuficiencia ovárica primaria asociada al cromosoma X frágil es una causa de infertilidad y menopausia temprana en mujeres adultas. Las mujeres que tienen insuficiencia ovárica primaria dejan de tener ciclos menstruales y tienen síntomas de menopausia antes de los 40 años. Las mujeres con premutación del gen FMR1 tienen un mayor riesgo de sufrir insuficiencia ovárica primaria y un mayor riesgo de tener hijos con FXS.<sup>(2)</sup>

### **Síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil (FXTAS)**

El siguiente trastorno de premutación identificado fue Síndrome de temblor ataxia asociado a X frágil. Fue observado inicialmente en varones mayores de 50 años.

El síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil es un trastorno del sistema nervioso que puede provocar temblores y problemas al caminar, con el equilibrio (también llamado ataxia), la memoria y trastornos del estado de ánimo en adultos mayores.<sup>(2)</sup> Este es un trastorno neurodegenerativo que ocurre en aproximadamente el 40% de los hombres y el 16% de las mujeres con la premutación. Se cree que este síndrome puede ser causado por la toxicidad producida por altos niveles de mRNA de FMR1 que conduce a la producción de formación de inclusión patognomónica en neuronas y astrocitos en todo el SNC, nervios periféricos y sistémicos y en algunos órganos como las glándulas suprarrenales, corazón y páncreas.

Actualmente hay numerosos problemas médicos adicionales, neurológicos y psiquiátricos asociados con la premutación con y sin FXTAS incluyendo depresión, ansiedad, migrañas, hipertensión, trastornos mediados por el sistema inmune, incluyendo fibromialgia e hipotiroidismo, apnea del

sueño, síndrome de piernas inquietas, y la neuropatía a menudo asociada con síntomas de dolor crónico.<sup>(4)</sup>

Dado que la prevalencia de la premutación es mucho mayor (1 en 130-250 mujeres y 1 en 250-810 varones) que aquellos con la mutación completa (1 en 4.000-7.000) el impacto de múltiples problemas médicos y neurológicos en la premutación es mucho más significativo que en la población con la mutación completa.

## **5.5 Otros trastornos asociados**

El síndrome del cromosoma X frágil (FXS) suele ocurrir con otras afecciones. Algunas de ellas son ansiedad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastornos del espectro autista, depresión, dificultad para relacionarse las personas de su propia generación, discapacidades intelectuales y discapacidades del aprendizaje.

### **Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)**

Este trastorno está presente en casi todos los niños y en el 30% de las niñas. Los niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) tienen problemas para prestar atención y controlar las conductas impulsivas. Es posible que actúen sin pensar en cuáles serán los resultados y, en algunos casos, también son demasiado activos. En el caso de los niños con TDAH esas conductas continúan más allá de la niñez (de 0 a 5 años de edad).

### **Trastornos del espectro autista (TEA)**

Los trastornos del espectro autista son un grupo de discapacidades del desarrollo que pueden provocar problemas sociales, comunicacionales y conductuales significativos. Las personas con TEA manejan la información en el cerebro de manera diferente a las demás personas.

Los TEA son “trastornos de un espectro”. Es decir que afectan a cada persona de manera diferente y pueden ir de muy leves a graves. Las personas con TEA tienen algunos síntomas similares, como los problemas con la interacción social. Pero existen diferencias en el momento del inicio de los síntomas, su gravedad y la exacta naturaleza de los síntomas.

### **Autismo en el síndrome X frágil**

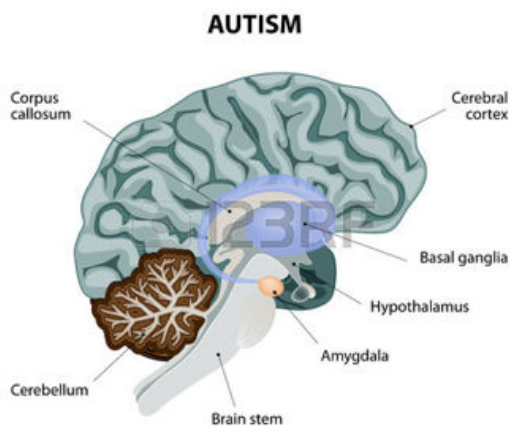
Es muy común una extrema sensibilidad a los estímulos sensoriales, la evitación de la mirada, el rechazo al contacto físico y las rabietas en entornos con exceso de estimulación.

Suelen manifestar angustia ante situaciones nuevas. El lenguaje, cuya adquisición está retrasada, es repetitivo, estereotipado y con dificultades pragmáticas. Son extremadamente tímidos y muestran frecuentes estereotipias (aleteo y morderse la mano), que aumentan en situaciones de ansiedad. Su conducta es obsesiva. Por el contrario, tienen una buena capacidad de imitación, una buena

comprensión del lenguaje y una buena memoria visual. Además, son capaces de adquirir nuevos aprendizajes si el material se presenta con un soporte visual y de una forma estructurada. Incluso son muy sensibles a las reacciones emocionales de los otros.

## Autismo en premutación

Un déficit moderado de FMRP o un excesivo aumento del ARNm del FMR1 puede generar una patología retardada del sistema nervioso central (SNC) en un limitado número de pacientes con la premutación, y posiblemente interactúa con otras mutaciones que afectan al SNC.



Se ha demostrado mediante estudios volumétricos de resonancia magnética cerebral que en los varones premutados están aumentados de tamaño el cerebelo, el complejo amígdala-hipocampo, el caudado, la ínsula, el tálamo izquierdo y el giro pre- y post-central derecho.

Además, también se ha demostrado que los cambios en el caudado y la ínsula están relacionados con el nivel de ARNm.

Si bien la mayoría de los individuos con la premutación no presenta generalmente el fenotipo cognitivo conductual del SXF, estudios recientes han puesto de manifiesto que algunos individuos pueden situarse dentro del espectro autista.

## Discapacidad intelectual

Las personas con discapacidad intelectual tienen una puntuación significativamente por debajo del promedio en una prueba de capacidad mental o inteligencia y tienen limitaciones en la capacidad de funcionar en áreas de la vida diaria, como comunicaciones, cuidado personal y desenvolverse en situaciones sociales y actividades escolares.

Los niños con discapacidad intelectual pueden aprender y, de hecho, aprenden habilidades nuevas, pero se desarrollan más lentamente que los niños con inteligencia y habilidades adaptativas normales. Existen diferentes grados de discapacidad intelectual, que van de leves a severos. <sup>(8)</sup>

## Discapacidades del aprendizaje

Existen muchos tipos de discapacidades del aprendizaje (también llamadas trastornos del aprendizaje). Pueden ir de leves a severas y afectan a cada persona de maneras diferentes. Las discapacidades del aprendizaje pueden afectar la capacidad de una persona de leer, escribir, escuchar, hablar, razonar, hacer operaciones matemáticas y prestar atención. <sup>(8)</sup>

## 5.6 Neurobiología

A nivel celular, el Síndrome X frágil está asociado con una morfología de la espina dendrítica inmadura. FMRP es una proteína esencial para el desarrollo y plasticidad sináptica porque es un clave regulador de la traducción del mRNA y como consecuencia, FMRP funciona como represor de traducción, especialmente en las sinapsis. <sup>(9)</sup> La plasticidad sináptica se debe al fortalecimiento o debilitamiento de la transmisión sináptica a lo largo del tiempo en respuesta al cambio de la actividad sináptica. Los cambios dinámicos en la eficacia sináptica neuronal son esenciales para el aprendizaje, el procesamiento de la información y el almacenamiento de la memoria. <sup>(5)</sup>

La síntesis de proteínas promueve la activación de la plasticidad sináptica, que se considera coordinada principalmente por la acción de Receptores metabotrópicos de glutamato (mGluRs). Esto es La base de la "teoría mGluR del síndrome X frágil"

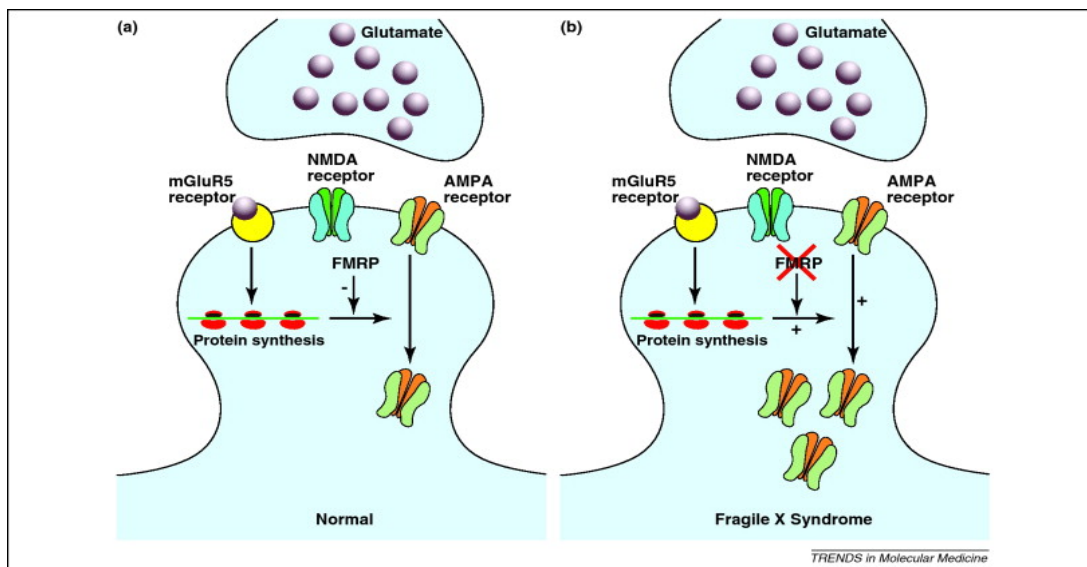


Ilustración 2: Imagen Teoría mGluR

Representación esquemática de la teoría del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR).

(a) La estimulación de mGluR5 por glutamato induce la traducción local de mRNA en la sinapsis. La síntesis local de proteínas estimula la internalización de los receptores AMPA, que es esencial para la plasticidad sináptica a largo plazo. FMRP regula negativamente la transcripción y reduce la internalización de los receptores AMPA.

(b) Por extrapolación de los hallazgos en ratones *Fmr1* KO, las neuronas de pacientes con FXS han aumentado la internalización de los receptores AMPA en ausencia de FMRP, lo que debilita la sinapsis. <sup>(10)</sup>

La ausencia de FMRP también podría inducir un aumento en la traducción de proteínas implicadas en la internalización de receptores del ácido amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) que son receptores ionotrópicos de glutamato, lo que podría conducir al alargamiento de la espina dendrítica y menos receptores ionotrópicos de glutamato en la membrana post-sináptica. <sup>(9)</sup>

Actualmente hay muchos otros mecanismos fisiopatológicos descritos que se cree que son resultado de la ausencia o deficiencia de FMRP.

La falta de FMRP puede también regular la PI3K, una importante molécula de señalización en cascada de la activación de mGluR.

Una expresión diferencial de muchas proteínas implicadas en la vía del p53, Wnt y la señalización del calcio, fueron también descubiertas y llevaron a postular que un desequilibrio en el calcio, es parte de la fisiopatología del FXS.

Aunque FMRP es principalmente un regulador negativo, hay evidencia de que puede regular positivamente la traducción de algunos mRNAs, tales como los que codifican las subunidades del receptor GABAA ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\gamma 1$ ,  $\gamma 2$ , y  $\delta$ ) que están significativamente reducidas en el neocortex y cerebelo de ratones *Fmr1*-knock-out. Otras proteínas requeridas para la síntesis del GABA (Glutamato descarboxilasa (GAD), transporte (transportador de GABA GAT), y catabolismo (GABA transaminasa, GABA semialdehído succinato) también se encontraron reducidas.

Se requiere un equilibrio en el sistema GABA para activación, sincronía neuronal y facilitar el movimiento y la integración de la información en muchas regiones del cerebro.

Un desequilibrio entre los sistemas GABA y Glutamato, se cree que contribuye a deterioros cognitivos, ansiedad, hiperactividad, trastornos del espectro autista, y epilepsia en niños con FXS.

Un nuevo mRNA diana de FMRP es la óxido nítrico sintasa neuronal (NOS1) que se encuentra en neocortex del feto humano. FMRP se encontró como un regulador positivo de la traducción del NOS1, controlando los niveles de proteínas NOS1 de manera dosis-dependiente *in vitro* e *in vivo*, y el NOS1 fue severamente reducido en el feto y en el desarrollo de neocortex post-natal en pacientes con FXS.

La evidencia de las múltiples acciones de óxido nítrico (NO) en múltiples procesos neuronales tales como desarrollo sináptico, señalización retrógrada, y plasticidad sináptica, llevan a la hipótesis de que un descenso en la expresión de NOS1 seguido de una depleción de NO en el cerebro de pacientes con FXS, puede contribuir a la neuropatología del FXS.

En pacientes mayores de 13 años con FXS, se observa una disminución de los niveles en suero de algunos aminoácidos implicados en el metabolismo del óxido nítrico como es el caso de la Arginina. <sup>(11)</sup>

La ausencia de FMRP también afecta a los niveles del Factor Neurotrópico Derivado del Cerebro (BDNF) en el desarrollo temprano y tardío en el hipocampo.

En el desarrollo temprano del cerebro de ratones *fmr1*-knockout, la expresión del BDNF en el hipocampo es incrementada comparado con ratones normales. Aunque a la edad de 3-4 meses, la expresión de BDNF es reducida comparada con los ratones normales.

El mecanismo de regulación de BDNF aún está por describir, pero esta evidencia sugiere efectos duales de FMRP en la expresión de BDNF durante el desarrollo cerebral.

FMRP también puede regular positivamente muchos otros mRNAs incluyendo *SOD1*, *ASCL1*, *Kcnd2*, y *DLG4*.

Se estima que FMRP regula la traducción de aproximadamente el 4 % de mRNAs del cerebro.

Hay muchos tratamientos dirigidos que se centran en estas vías para restablecer la neurobiología normal y estos han llevado a ensayos clínicos de tratamientos dirigidos en pacientes con FXS. <sup>(4)</sup>

## 5.7 Pruebas de detección/diagnóstico

Las mujeres que se conoce que son portadoras de la mutación en el gen *FMR1* pueden obtener un diagnóstico prenatal incluyendo un muestreo de vellosidades coriónicas y/o estudios de amniocentesis. También están disponibles servicios de diagnóstico pre-implantación y fertilización *in vitro*.

La prueba directa de ADN para X frágil se desarrolló en 1992. Es simple y precisa, y puede detectar tanto a los portadores como a las personas afectadas.

La prueba de X frágil debe ser considerada para cualquier persona con signos de autismo o retraso de desarrollo inexplicable.

El FXS se puede diagnosticar analizando el ADN de una persona en una muestra de sangre. También se pueden hacer análisis para detectar cambios en el gen *FMR1* que puedan llevar a trastornos asociados con el cromosoma X frágil.

Se han evaluado la utilidad de dos tipos diferentes de procesos de reacción en cadena de la polimerasa para detectar la expansión repetida CGG en el locus *FMR1* en los pacientes afectados. Combinaron la reacción en cadena de la polimerasa (TP-PCR) y la reacción en cadena de la

polimerasa específica por metilación (MS-PCR) para diagnosticar pacientes con FXS y fallo ovárico primario.

En la actualidad, el diagnóstico se establece en técnicas basadas en PCR. El patrón para la evaluación de alelos con grandes repeticiones CGG es la técnica del Southern blot. PCR se dice que es bueno para el tamaño intermedio y premutación<sup>(5)(12)</sup>. Hoy en día, la transcripción inversa (RT) -PCR se utiliza para el diagnóstico. Esta técnica utiliza dos cebadores, que se dirigen tanto dentro como fuera de la región de repetición CGG. Esto da una ventaja de detectar la premutación y la mutación completa en ambos sexos. Otro beneficio del método de PCR es la detección del número y localización de las interrupciones AGG dentro del locus CGG. Las interrupciones AGG determinan la expansión y, por tanto, el riesgo de desarrollar FXS en un niño nacido de una madre con repeticiones CGG en el intervalo de premutación. Este conocimiento es muy útil en el asesoramiento genético preconceitual en las mujeres portadoras de premutación. La presentación clínica varía significativamente con la cantidad de metilación, que las técnicas rutinarias de PCR no miden. Nuevos métodos que utilizan la modificación del bisulfito en la PCR son útiles en el diagnóstico de FXS. La cuantificación de la metilación puede realizarse mediante un ensayo basado en PCR, seguido por un tratamiento con bisulfito y un análisis de la curva de fusión (MCA).<sup>(5)</sup>

## 5.8 Tratamientos

Existe una gran variedad de tratamientos dirigidos que se han estudiado y, que pueden ser útiles en pacientes con FXS.

Para mejorar los déficit de GABA en FXS, el agonista de GABA B, Arbaclofeno, mostró eficacia inicial para personas con trastornos del espectro autista o con baja sociabilidad. Sin embargo, este ensayo en la fase 3 en niños y adolescentes no demostró eficacia.

El agonista de GABA A, ganaxolona está siendo estudiado en niños de 6 a 17 años.

Otros ensayos de múltiples centros incluyen la metadoxina por mejorar la atención y análogos del IFG-1 para el tratamiento de problemas de comportamiento.<sup>(13)</sup>

El ácido valpróico, que actúa como inhibidor de las histonas desacetilasas pero no desmetila DNA.<sup>(9)</sup> Se ha encontrado que su administración en pacientes con SXF mejora la hiperactividad y el déficit de atención. En pacientes con convulsiones tónico-clónicas generalizadas, crisis de ausencia y convulsiones parciales es el medicamento de elección. Dado que aumenta los niveles de GABA y disminuye los de Dopamina, es un excelente estabilizador del afecto y se puede utilizar en casos de trastorno bipolar en adultos y en niños.

La L-Acetil-carnitina también parece inhibir la formación de los puntos frágiles en el cromosoma X. Su administración a pacientes con SXF llevó a una mejora significativa del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) <sup>(5)</sup>, aunque el estado de metilación del gen FMR1 no cambió y su expresión tampoco mejoró. El uso de este medicamento pudiera ser indicado aunque los estudios no son concluyentes.<sup>(14)</sup>

Los mejores medicamentos disponibles para el tratamiento de los síntomas de TDAH en pacientes con SXF son los estimulantes como por ejemplo preparaciones de metilfenidato o sales mezcladas de anfetaminas. Sin embargo, estos fármacos no deben ser administrados a niños menores de 5 años ya que pueden causar irritabilidad. En el caso de que se presenten síntomas severos de TDAH en niños menores a 5 años, estos se deben tratar con clonidina. La clonidina también puede ser empleada en el tratamiento de trastorno del sueño, el cual es muy común entre los niños jóvenes con SXF. Como alternativa para mejorar el sueño a estos niños se puede utilizar melatonina en una dosis de 1 a 3 mg a la hora de dormir.<sup>(5)(14)</sup>

Uno de los grandes intereses y blancos farmacológicos para el tratamiento de SXF es restaurar la actividad del gen FMR1 disminuyendo la metilación del ADN y alterando la acetilación de las histonas H3 y H4. El uso del fármaco 5-azadC (inhibidor de metiltransferasas), en conjunto con inhibidores de deacetilasas de histonas (como TSA, butirato y 4-fenilbutirato) han probado actuar sinérgicamente para este fin. Ambos fármacos se han utilizado únicamente in vitro, esto debido a que in vivo existe riesgo potencial de inducir apoptosis celular.

Por otro lado, la FMRP regula la estimulación sináptica, por lo tanto, al estar ausente la FMRP en el SXF habría una sobreproducción de la metaloproteinasa 9 (MMP9), lo que ha sido asociado con varias condiciones patológicas, particularmente convulsiones y accidentes cerebrovasculares. La forma activa de MMP9 regula el ambiente pericelular.

Esta función de MMP9 ha sido asociada con cambios sinápticos que ocurren en los procesos de aprendizaje y memoria. Se ha demostrado que el tratamiento con minociclina por 3 meses en algunos casos de pacientes con SXF disminuye la actividad de la MMP9 sin influencia de la edad, ni de la dosis administrada de este medicamento. Un ensayo clínico controlado demostró la eficacia de la minociclina (dosis de 25 a 100 mg por día) en la mejora del comportamiento, el ánimo y la ansiedad de los niños entre 3.5 a 16 años

La minociclina se puede usar clínicamente en el tratamiento de niños y adultos con SXF y aunque su uso en niños menores de 8 años puede producir un oscurecimiento dental de los dientes; el mayor efecto de este fármaco sobre el fortalecimiento de las conexiones sinápticas y el aumento del desarrollo cognitivo se produce cuando se administra en niños jóvenes. La minociclina puede



producir diarrea la cual usualmente mejora con el uso de probióticos. Debido a que en raras ocasiones este medicamento puede causar una elevación de los anticuerpos antinucleares, la presencia de sarpullido, inflamación de las articulaciones, problemas visuales o cefalea severa, es motivo suficiente para interrumpir el tratamiento.

Estudios preclínicos muestran también que la lovastatina (que es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa) también inhibe la activación de RAS-MAPK-ERK1 / 2, y el tratamiento con lovastatina mejoró significativamente déficits cognitivos en la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) de ratón a través de la inhibición de estas vías. Muchas de las proteínas que están aumentadas en FXS son consecuencia de un aumento de la actividad de ERK1/2 y ensayos de lovastatina en ratones *Fmr1* KO han demostrado numerosos beneficios como la disminución de la síntesis de proteínas mediada por receptor quinasa extracelular, corregir la depresión a largo plazo mediada por mGluR, reduciendo la hiperexcitabilidad en el córtex visual, y reducir la incidencia y gravedad de las convulsiones.<sup>(15)</sup>

Debido a la alta frecuencia de trastornos del afecto, ansiedad y desordenes del comportamiento en los pacientes con SXF y portadores de la premutación, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) han sido utilizados para tratar de manera específica y efectiva la agresión, ansiedad, depresión y demás trastornos.<sup>(5)</sup> El uso de la sertralina en SXF es un tema actual de investigación, algunos artículos han reportado su efecto positivo sobre el desarrollo del lenguaje en niños de 2 a 6 años con SXF entre otras virtudes. No obstante, en un 20% de los casos los ISRS pueden empeorar la agresividad de los pacientes debido a hiperactivación especialmente si la dosis es alta. De manera que si la agresividad se desarrolla en estos pacientes debido al uso de ISRS, la dosis debe ser disminuida o interrumpida y reemplazarlo por antipsicóticos atípicos como aripiprazol para estabilizar el estado de ánimo. Sin embargo, el aripiprazol puede provocar un aumento de peso, y particularmente para aquellos con un polimorfismo en CYP2D6, puede ralentizar el metabolismo de Aripiprazol. El litio también es un excelente estabilizador del ánimo en SXF y es un tratamiento dirigido para SXF.

Además de todas estas posibilidades farmacológicas de tratamiento es necesario realizar terapias cognitivas y de comportamiento, además de estímulos educacionales, en estos pacientes para así fortalecer sus habilidades sociales, de lectura, comportamientos adaptativos y redes de apoyo.<sup>(14)</sup>

## **6. Conclusiones**

---

El Síndrome X frágil es la causa mas común de autismo hereditaria. Afecta tanto a hombres como a mujeres pero las mujeres suelen tener síntomas más leves que los hombres.

Se debe a mutaciones en un gen, que produce una proteína esencial para la plasticidad sináptica.

Al producirse esas mutaciones, esta proteína está deficiente o ausente. Sin esta proteína se producen los síntomas característicos de esta enfermedad y sus trastornos asociados.

Esta enfermedad se puede diagnosticar analizando el ADN de una persona a través de una muestra de sangre. Este diagnóstico es muy importante para conocer el motivo de la discapacidad intelectual del paciente y poder actuar correctamente para manejar bien la situación.

También pueden realizarse pruebas prenatales, para mujeres que son portadoras de la mutación en el gen o con algún antecedente familiar anterior. Estas pruebas incluyen un muestreo de vellosidades coriónicas y/o estudios de amniocentesis.

Además, para estas personas, también existen servicios de diagnóstico pre-implantación y fertilización in vitro.

En la actualidad, el Síndrome X frágil aún no tiene cura. Sin embargo, existen tratamientos farmacológicos que pueden controlar algunos síntomas conductuales. Además las personas con esta enfermedad, también deben realizar terapias cognitivas y de comportamiento, y recibir estímulos educacionales para fortalecer así sus habilidades sociales.

## 7. Bibliografía

---

1. What Causes Fragile X Syndrome? A single gene shuts down. [Internet]. [cited 2017 Jan 12]. Available from: <http://www.fraxa.org/fragile-x-syndrome/cause/>
2. Trastornos asociados | Síndrome del cromosoma X frágil (SCXF) | NCBDDD | CDC [Internet]. [cited 2017 Jan 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/fxs/associateddisorders.html>
3. Lozano R, Azarang A, Wilaisakditipakorn T, Hagerman RJ. Fragile X syndrome: A review of clinical management. *Intractable Rare Dis Res* [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 11];5(3):145–57. Available from: [www.irdrjournal.com](http://www.irdrjournal.com)
4. Lozano R, Rosero CA, Hagerman RJ. Fragile X spectrum disorders. *Intractable Rare Dis Res* [Internet]. 2014 [cited 2017 Jan 11];3(4):134–46. Available from: [www.irdrjournal.com](http://www.irdrjournal.com)
5. Kumar N, Malhotra HS, Garg RK. CGG repeat expansion at FMR1 locus - A new molecular diagnostic algorithm in fragile X syndrome. *Neurol India* [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 18];64(6):1138–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27841172>
6. Cómo se hereda el síndrome del cromosoma X frágil | Síndrome del cromosoma X frágil (SCXF) | NCBDDD | CDC [Internet]. [cited 2017 Jan 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/fxs/inherited.html>

7. Fragile X Syndrome - Symptoms and Signs [Internet]. [cited 2017 Jan 12]. Available from: <http://www.fraxa.org/fragile-x-syndrome/symptoms/>
8. Problemas relacionados | Síndrome del cromosoma X frágil (SCXF) | NCBDDD | CDC [Internet]. [cited 2017 Jan 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/fxs/relatedconcerns.html>
9. Tabolacci E, Palumbo F, Nobile V, Neri G. Transcriptional Reactivation of the FMR1 Gene. A Possible Approach to the Treatment of the Fragile X Syndrome.
10. Levenga J, de Vrij FMS, Oostra BA, Willemsen R. Potential therapeutic interventions for fragile X syndrome. Trends Mol Med [Internet]. 2010 Nov [cited 2017 Jan 23];16(11):516–27. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471491410001267>
11. Calvo Medina R. Síndrome X frágil: eficacia en el ensayo experimental con antioxidantes de un trastorno genético del neurodesarrollo infantil. 2009;
12. Sofocleous C, Kolialexi A, Mavrou A. Molecular diagnosis of Fragile X syndrome. Expert Rev Mol Diagn [Internet]. 2009 Jan 9 [cited 2017 Jan 15];9(1):23–30. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737159.9.1.23>
13. Muzar Z, Lozano R, Kolevzon A, Hagerman RJ. The neurobiology of the Prader-Willi phenotype of fragile X syndrome. Intractable Rare Dis Res [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 11];5(4):255–61. Available from: [www.irdrjournal.com](http://www.irdrjournal.com)
14. Médica C, Saldarriaga W, Tassone F, González-Teshima LY, Forero-Forero JV, Ayala-Zapata S, et al. Síndrome de X Frágil Fragile X Syndrome. Colomb Med. 2014;45(45):190–8.
15. Ligsay A, Hagerman RJ. Review of targeted treatments in fragile X syndrome. Intractable Rare Dis Res [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 11];5(3):158–67. Available from: [www.irdrjournal.com](http://www.irdrjournal.com)
16. Lafauci G, Adayev T, Kascsak R, Brown WT. Detection and Quantification of the Fragile X Mental Retardation Protein 1 (FMRP).
17. Luo Y, Shan G, Guo W, Smrt RD, Johnson EB, Li X, et al. Fragile X Mental Retardation Protein Regulates Proliferation and Differentiation of Adult Neural Stem/ Progenitor Cells. PLoS Genet. 2010;6(4).
18. Lyons JI, Kerr GR, Mueller PW. Fragile X Syndrome. 2015;
19. Nolin SL, Brown WT, Glicksman A, Houck GE, Gargano AD, Sullivan A, et al. Expansion of the Fragile X CGG Repeat in Females with Premutation or Intermediate Alleles. Am J Hum Genet. 2003;72:454–64.
20. Síndrome X frágil [Internet]. National Library of Medicine; [cited 2017 Jan 11]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/fragilexsyndrome.html>

21. Síndrome X frágil | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program [Internet]. [cited 2017 Jan 11]. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/11879/sindrome-x-fragi>
22. Datos sobre el síndrome del cromosoma X frágil | Síndrome del cromosoma X frágil (SCXF) | NCBDDD | CDC [Internet]. [cited 2017 Jan 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/fxs/facts.html>
23. Cómo se hereda el síndrome del cromosoma X frágil | Síndrome del cromosoma X frágil (SCXF) | NCBDDD | CDC [Internet]. [cited 2017 Jan 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/fxs/inherited.html>
24. Fragile X Testing is done by direct DNA blood test [Internet]. [cited 2017 Jan 12]. Available from: <http://www.fraxa.org/fragile-x-syndrome/testing/>
25. Hoyos LR, Thakur M. Fragile X premutation in women: recognizing the health challenges beyond primary ovarian insufficiency. J Assist Reprod Genet [Internet]. 2016 Dec 19 [cited 2017 Jan 18]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10815-016-0854-6>
26. Dwivedi RS. A new diagnostic algorithm for an early diagnosis of patients with fragile X syndrome. Neurol India [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 18];64(6):1136–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/278411711>.
27. Bear MF, Huber KM, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental retardation. Trends Neurosci [Internet]. 2004 Jul [cited 2017 Jan 23];27(7):370–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223604001328>
28. Todd PK, Oh SY, Krans A, He F, Sellier C, Frazer M, et al. CGG Repeat-Associated Translation Mediates Neurodegeneration in Fragile X Tremor Ataxia Syndrome. Neuron [Internet]. 2013 [cited 2017 Jan 23];78:440–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.03.026>