



Síndrome X Frágil, un acercamiento a la enfermedad

Juan Leonardo Pacios Dorado^{1*} <http://orcid.org/0000-0003-1539-7904>

Ana Olga Rosabal Regalado¹ <http://orcid.org/0000-0002-8372-2409>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Filial “Julio Trigo López”, Palma Soriano, Santiago de Cuba. Cuba

I. RESUMEN



Introducción: El síndrome X frágil es una condición genética causada por alteraciones (mutaciones) en el gen FMR1 que está localizado en el cromosoma X.

Objetivo: ofrecer un referente sobre el síndrome X frágil.

Método: se realizó una revisión bibliográfica narrativa. Se ejecutó el análisis de artículos originales y revisiones sistemáticas que incluyeron información en relación con el síndrome X frágil. La búsqueda se efectuó consultando las bases de datos Pubmed, Infomed, Medline Plus y SciELO, sin restricción de fecha, en los idiomas español e inglés.

Resultado: se sistematizaron diferentes artículos que definen lo que es el síndrome X frágil.

Conclusiones: se muestran las características generales, tratamientos y afecciones asociadas al síndrome X frágil.

Palabras claves: X frágil, síndrome, enfermedad rara pediátrica

ABSTRACT

Introduction: Fragile X syndrome is a genetic condition caused by alterations (mutations) in the FMR1 gene that is located on the X chromosome.

Objective: to offer a reference on fragile X syndrome.

Method: a narrative bibliographical review was carried out. The analysis of original articles and systematic reviews that included information related to fragile X syndrome was carried out. The search was carried out consulting the Pubmed, Infomed, Medline Plus and SciELO databases, without date restriction, in Spanish and English.

Result: different articles that define what fragile X syndrome is were systematized.

Conclusions: the general characteristics, treatments and conditions associated with fragile X syndrome are shown.

Keywords: fragile X, syndrome, pediatric rare disease



II. INTRODUCCIÓN

El síndrome X frágil es una condición genética ocasionada por alteraciones en el gen FMR1 que está ubicado en el cromosoma X. Los individuos afectados con el síndrome X frágil tienen varios problemas en el desarrollo incluyendo problemas en el aprendizaje y de la función cognitiva. Esta condición es la forma más común de discapacidad intelectual hereditaria en varones y también puede causar discapacidad intelectual significativa en algunas mujeres. El síndrome se hereda de forma dominante ligada al sexo. No existe cura todavía. Se recomienda terapia física y educacional precozmente para los afectados.

III. DESARROLLO

El síndrome del cromosoma X frágil (SXF o, por sus siglas en inglés, FXS) es un trastorno genético. Debido a cambios en su material genético (específicamente el gen FMR1), las personas con SXF no producen una proteína llamada FMRP, que es necesaria para el desarrollo normal del cerebro. Las personas que tienen otros trastornos vinculados al SXF también tienen cambios en el gen FMR1, pero comúnmente producen algo de la proteína FMRP.

Signos:

Los signos de que un niño podría tener SXF incluyen:

- retrasos en el desarrollo (no se sienta, no camina ni habla al igual que otros niños de su misma edad);
- discapacidades del aprendizaje (dificultades para aprender habilidades nuevas) y
- problemas sociales y conductuales (como no hacer contacto visual, ansiedad, problemas para atender, temblor de las manos, actuar y hablar sin pensar, y ser muy activo).

Los varones con SXF suelen tener cierto estado de discapacidad intelectual que puede ir de ligero a severo. Las mujeres con SXF pueden tener inteligencia estándar o algún grado de discapacidad intelectual. Los trastornos del espectro autista también son más habituales en las personas con SXF.



Diagnóstico

En un comienzo el diagnóstico se fundamentaba en los elementos clínicos que identificaban a la enfermedad y el estudio citogenético identificando el sitio frágil en el cromosoma X.

Más recientemente se ha manejado la caracterización molecular del gen FMR-1, por técnicas directas e indirectas como medios diagnósticos, identificando otros sitios frágiles dentro del cromosoma X; como el FRAXE FRAXD y el FRAFX. En la técnica indirecta se utilizan marcadores para el diagnóstico molecular, ventajosos para precisar los límites entre lo normal, la premutación y la mutación completa, así como para ejecutar la evolución de los alelos anormales.

La técnica directa más utilizada es el análisis molecular por la técnica de southern blot, la cual utiliza endonucleasas de restricción como la EcoR1 y la Hind III, las que suministran fragmentos de alrededor de 5,1 Kb y sondas que son observadas cuando se hibridan con el ADN muestra. Esta técnica permite establecer los sujetos normales, los que muestran la premutación y la mutación completa, pero no identifica el número de repeticiones.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con esta afección pueden mostrar una apariencia normal al nacimiento, pero su circunferencia cefálica será superior a la normal, tardan más en sentarse, caminar y hablar. La clásica tríada de cara alargada, orejas sobresalientes y macroorquidismo dentro de este síndrome, está presente en aproximadamente en el 60 % de los casos.

Pueden observarse otras expresiones que tienen como base la anomalía subyacente del tejido conectivo, entre ellas, pies zambos, subluxaciones congénitas de la cadera y hernias, pero además trastornos gastrointestinales, como son episodios de vómitos recurrentes y reflujo gastroesofágico reflejo.

Prolapso de la válvula mitral, que necesitará de tratamiento profiláctico para evitar las endocarditis bacterianas concomitantes.

Estrabismo, ptosis palpebral, nistagmus, la miopía y la ambliopía.



Pueden observarse problemas de conducta en el segundo y tercer años de vida, afines con este síndrome que van desde trastornos del sueño, temperamento inestable, hasta el riesgo de desórdenes severos en la edad preescolar, como son ira, expresión repetitiva, ecolalia y conductas autistas y estereotipadas

Otros trastornos asociados

La insuficiencia ovárica primaria asociada al SXF (fragile X-associated primary ovarian insufficiency, FXPOI) es una causa de infertilidad y menopausia temprana en mujeres adultas. Las mujeres que tienen FXPOI dejan de tener períodos menstruales y tienen sintomatologías de menopausia antes de los 40 años. Las mujeres con premutación del gen FMR1 tienen un mayor peligro de sufrir FXPOI y un mayor riesgo de tener hijos con SXF.

El síndrome de temblor/ataxia vinculado al cromosoma X frágil (fragile X-associated tremor/ataxia syndrome, FXTAS) es una afección del sistema nervioso que puede inducir temblores y problemas al caminar, con el equilibrio (también llamado ataxia), la memoria y perturbaciones del estado de ánimo en adultos mayores. El FXTAS puede corresponder a una premutación del gen FMR1.

Tratamiento

Actualmente no existe una cura para el SXF, hay diferentes tratamientos que pueden ser utilizados dependiendo del rigor de los síntomas y del estado de incapacidad que el paciente presente. Estos tratamientos contienen: educación especial, terapia física y ocupacional y medicamentos que son efectivos para la hiperactividad, dificultades de atención, irritación, ansiedad y depresión.

Enfermedad en Cuba

En Cuba no existían reportes desde el punto de vista población hasta la realización del estudio psicopedagógico, social y clínico genético de las personas con retraso mental; mediante el cual pudo



detectarse un total de 75 personas con defectos del gen FMR-1, que es el gen relacionado con esta enfermedad, se ha reportado una prevalencia para el caso de la mutación completa del gen.

El estudio nacional a personas con retraso mental y otras discapacidades, que se inició el 27 de julio de 2001, constituye la primera etapa de uno de los programas más sensibles de la Revolución y del programa de la Batalla de Ideas. En la actualidad se trabaja en los Centros de Desarrollo de Genética Municipal, lo cual permite el fortalecimiento y mejor funcionamiento del equipo a este nivel, para lograr una intervención temprana e integrar a los pacientes con enfermedades de origen genético y sus familiares, y por tanto a elevar su calidad de vida; permitiendo lograr la prevención de todo factor causal de discapacidad y el perfeccionamiento de la atención a este grupo poblacional tan vulnerable, para que pueda insertarse a la sociedad.

IV. CONCLUSIONES

Se muestra las principales características del síndrome X frágil, su origen, manifestaciones clínicas, tratamientos y otros factores que se asocian.

El SXF es genético, pero no siempre hay antecedentes familiares. No todas las personas con SXF tienen los mismos síntomas, y el SXF no afecta solo a los varones. No hay cura para el SXF, pero un diagnóstico temprano igual puede ayudar.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The National Fragile X Education Project. Lesson planning guide for students with fragile X syndrome: A practical approach for the classroom. The FXS Education Project. (Internet). 2020 (citado 10 Nov 2022) Disponible en: <http://www.fragilex.org/wp-content/uploads/2012/01/Lesson-Planning-Guide-for-Students-with-FXS.pdf>
2. Fragile x syndrome. Medline Plus. (Internet). 2019 (citado 10 Nov 2022) Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/fragilexsyndrome.html>
3. Fragile X syndrome. Genetics Home Reference. (Internet). 2020 (citado 10 Nov 2022) Disponible en: <http://www.ghr.nlm.nih.gov/condition/fragile-x-syndrome>.



4. Fragile X syndrome. MedlinePlus. (Internet). 2020 (citado 11 Nov 2022) Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001668.htm>.
5. Saul RA & Tarleton JC. FMR1-Related Disorders. GeneReviews. (Internet). 2020 (citado 12 Nov 2022) Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/>.
6. Fragile X Syndrome. Genetics Home Reference. (Internet). 2020 (citado 12 Nov 2022) Disponible en: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/fragile-x-syndrome>
7. Fragile X Syndrome. March of Dimes. (Internet). 2020 (citado 12 Nov 2022) Disponible en: http://www.marchofdimes.com/Baby/birthdefects_fragilex.html
8. Saul RA & Tarleton JC. GeneReviews. (Internet). 2020 (citado 13 Nov 2022) Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/>.
9. Las selecciones del NFXF tradujeron en el español.. National Fragile X Foundation Website. (Internet). 2020 (citado 13 Nov 2022) Disponible en: <http://www.fragilex.org/html/espanol.htm>
10. Hanson AC, Hagerman RJ. Serotonin dysregulation in Fragile X Syndrome: implications for treatment. Intractable Rare Dis Res. (Internet). 2020 (citado 13 Nov 2022) Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25606361>.