

ASPECTOS MÉDICOS Y NEUROPSICOLÓGICOS DEL SÍNDROME X FRÁGIL

J. Artigas-Pallarés, C. Brun, E. Gabau

MEDICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL ASPECTS OF THE FRAGILE X SYNDROME

Summary. We describe the most important clinical characteristics of the fragile X syndrome, based on the results of questionnaires to the families of 106 patients with this syndrome. To complement data from the questionnaire, we describe the most relevant aspects of the syndrome in accordance with a review of the literature. The questionnaires showed that there was frequently multisystemic involvement in fragile X syndrome. There were problems of ear, nose and throat in 54%, of the eyes in 43%, orthopaedic problems in 58%, insomnia in 14%, tendency to snore in 45%. The prevalence of epilepsy was 14%, of benign character with easily controlled seizures which later disappeared. Regarding the behavioural phenotype, the commonest features found on the questionnaire were: problems of attention, flapping of the hands, hyperactivity, a tendency to be upset by crowds and noise, timidity, anxiety socially, poor interaction, obstinacy, nail biting, obsessive character, selective mutism and poor visual contact. [REV NEUROL CLIN 2001; 2: 42-54] [<http://www.revneurolog.com/RNC/b010042.pdf>]

Key words. Behavioural phenotype. Fragile X syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome X frágil (SXF) es la causa más frecuente de retardo mental de causa hereditaria. Afecta a ambos sexos. A pesar de que su prevalencia se ha reducido en los últimos años, merced a los avances diagnósticos, se mantiene una prevalencia de 1/4.000 [1].

Actualmente es bien conocido el mecanismo genético de transmisión, aunque quedan algunas lagunas por desvelar. El defecto genético es una mutación en el gen del cromosoma X. Por esta razón la afectación es distinta entre hombres y mujeres, puesto que las mujeres pueden compensar en parte el defecto ocasionado por el cromosoma X mutado con el otro cromosoma X. Esta compensa-

ción no se puede llevar a cabo en el varón al disponer de un único cromosoma X.

El grado de afectación es variable. Puede oscilar de un retardo mental leve a un retraso grave asociado a autismo. Incluso es posible que sólo se exprese como trastorno del aprendizaje o problemas emocionales, en cuyo caso se habla de SXF de funcionamiento elevado [2,3]. Si bien el retraso mental es el síntoma más representativo, las manifestaciones del SXF son complejas. Sus síntomas se extienden a diversos tejidos. Además del sistema nervioso, se expresa en: nariz, garganta, oído, sistema osteoarticular, corazón, riñones, sistema endocrino, piel y aparato visual.

La sospecha clínica de la enfermedad se basa en un fenotipo físico, cognitivo y conductual. El diagnóstico se confirma por el estudio genético molecular. En esta revisión se comentan los aspectos médicos y neuropsicológicos más relevantes del SXF, y se exponen los datos obtenidos de una encuesta realizada a nivel nacional entre 106 niños diagnosticados de SXF [4].

Recibido: 26.01.01. Aceptado: 01.02.01.

Unidad de Neuropediatría. Hospital de Sabadell. Consorci Hospitalari Parc Taulí. Sabadell, Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Josep Artigas. Apartat 379. E-08200 Sabadell, Barcelona. Fax: +34937 276 154. E-mail: jartigas@nacom.es

© 2001, REVISTA DE NEUROLOGÍA CLÍNICA

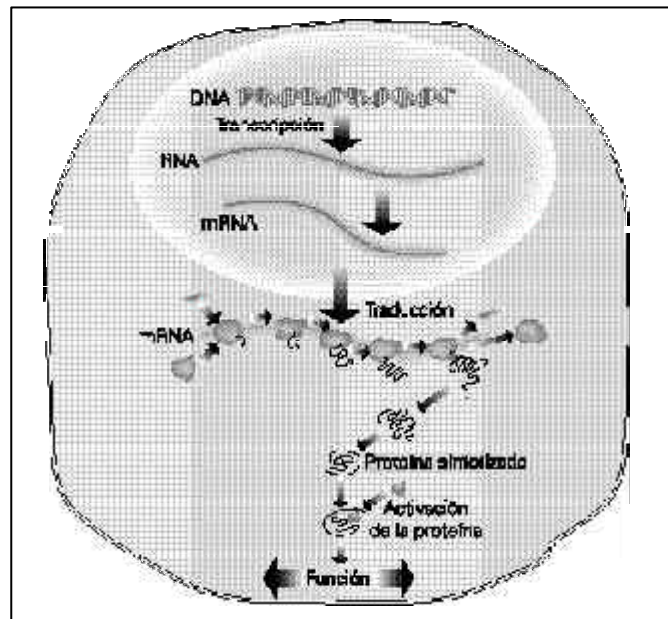


Figura 1. Esquema básico del proceso intracelular de síntesis de proteína a partir de la información del gen.

La mutación que causa el SXF se localiza en un extremo del cromosoma X, en Xq27.3. En este punto se ubica el gen FMR1. La función de este gen es la de codificar una proteína, cuya falta es responsable de los síntomas del SXF. La proteína del FMR1 se identifica con las siglas FMRP.

Para codificar la FMRP se precisa la transcripción y traducción del gen FMR1. Este proceso se realiza en el interior de la célula (Fig. 1).

Es interesante describir cada uno de estos pasos para comprender las bases genéticas del SXF.

- *Transcripción:* consiste en hacer una copia complementaria de cada gen de la cadena de ADN, que en el caso que nos ocupa es el FMR1. Al final del proceso, la cadena FMR1 ARN queda libre y el ADN se cierra de nuevo. De esta forma, las instrucciones genéticas copiadas o transcritas al FMR1 ARN están listas para salir al citoplasma. El ADN FMR1 es, pues, la ‘copia maestra’ de la información genética, que permanece en ‘reserva’ dentro del núcleo. El FMR1

ARN, en cambio, es la ‘copia de trabajo’ de la información genética. El ARN que lleva las instrucciones para la síntesis de proteínas se denomina FMR1 ARN mensajero o FMR1 mARN.

- *Traducción:* la síntesis de proteínas o traducción tiene lugar en los ribosomas del citoplasma. Los ribosomas descifran la secuencia de aminoácidos que viene informada por el FMR1 mARN. El resultado final es la liberación de la FMRP.

El FMR1 está formado por un número de repeticiones del trinucleótido: CGG (citosina-guanina-guanina) [5]. El promedio de repeticiones en los individuos normales está entre 29 y 30 [6]. El estado de premutación, lo que significa ser portador de la enfermedad, ocurre cuando la expansión del triplete CGG alcanza entre 55 y 200 repeticiones [7]. A partir de esta situación se puede pasar a la descendencia la mutación completa, o sea, un número mayor de 200 repeticiones.

Los individuos premutados tienen una pro-

ducción normal de FMRP y por lo tanto no presentan el cuadro clínico propio del SXF. En el estado de mutación completa ocurre una metilación del gen, lo cual evita la transcripción del gen, y consecuentemente deja de generarse proteína. Al fallar la función de la FMRP, se desarrolla la enfermedad.

Los varones premutados transmiten a todas sus hijas la premutación [8]. Es obvio que los hijos varones no van a recibir la premutación, puesto que reciben de su padre el cromosoma Y. Por lo tanto, siempre estarán libres tanto de la enfermedad como del estado de portador.

Cuando una mujer portadora tiene descendencia, el triplete tiende a expandirse. Si el número de repeticiones excede 200 (mutación completa), ocurre la metilación, la falta de producción de FRMP y en consecuencia se manifiesta la enfermedad. La probabilidad de que una mujer transmita la mutación completa depende del número de repeticiones que presente. Cuanto mayor es la expansión del trinucleótido, aumenta la probabilidad de transmitir la mutación completa. En algunos pocos casos, en lugar de tener lugar la expansión, se produce una contracción, lo cual puede incluso conducir a un rango normal de repeticiones [8]. El estado de premutación ocurre en 1 de cada 259 mujeres en la población general [9].

Una mujer portadora va a transmitir el cromosoma X con la expansión a la mitad de sus hijas y a la mitad de sus hijos. Los que reciban el cromosoma X con la expansión podrán estar en estado de premutación o mutación completa, según el incremento de expansión del trinucleótido que haya tenido lugar.

FENOTIPO FÍSICO

Las características físicas del SXF se relacionan con la displasia del tejido conectivo aso-

Tabla I. Características físicas del SXF.

Cara alargada
Macrocefalia
Frente prominente
Fisuras palpebrales estrechas
Epicantus
Estrabismo
Prognatismo
Orejas prominentes
Mentón prominente
Paladar ojival
Maloclusión dental
Hiperextensibilidad metacarpo-falángica
Surco simiesco
Macrorquidia

ciada al síndrome. La tabla I resume los rasgos físicos más relevantes.

Debe ser tenido en cuenta que entre un 25 y un 30% de los afectados no presentan estos rasgos típicos; por lo tanto un aspecto físico normal no debe ser motivo para excluir el síndrome.

En las mujeres con la mutación completa el fenotipo físico es el mismo, pero menos aparente.

DESARROLLO DURANTE LOS PRIMEROS AÑOS

Las primeras manifestaciones del SXF son la hipotonía y el retraso en las adquisiciones básicas. La precocidad de estas manifestaciones hace que sea posible intuir el diagnóstico de SXF alrededor de los dos años; o incluso antes, si se parte de un elevado índice de sospecha. En nuestro entorno, la edad media de diagnóstico es poco antes de los

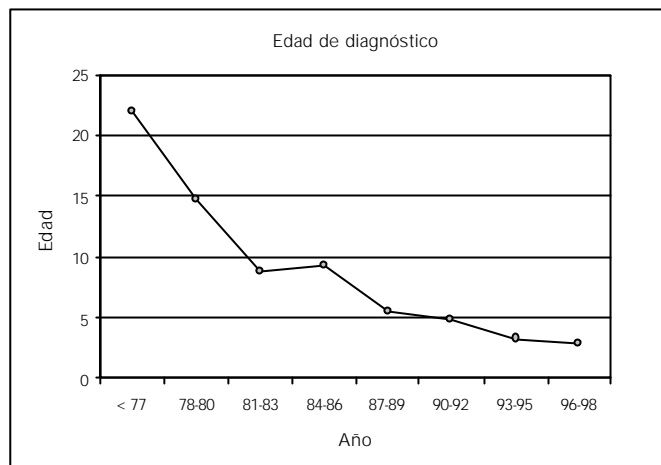


Figura 2. Relación entre la edad y el año en que se realizó el diagnóstico.

3 años, lo cual puede ser considerado como un diagnóstico precoz. La edad en la que se ha realizado el diagnóstico ha ido descendiendo progresivamente, como queda reflejado en la figura 2.

Durante el primer año de vida el tono muscular es bajo, y por lo tanto éste puede ser un signo de alarma que puede observarse en un examen ordinario. Se puede expresar como un mal control de la cabeza, y una laxitud de las extremidades. Se diría que el niño es 'blando'.

Más adelante se irá viendo que las adquisiciones de la marcha y el lenguaje aparecen algo retrasadas. De acuerdo con los datos de nuestro estudio, se vio que en los niños la edad media de inicio de la marcha era de 19,2 meses; y que la edad media para la aparición de las primeras palabras con significado se situaba a los 2,8 años. En las niñas el retraso en estas adquisiciones era más moderado: deambulación a los 14,8 meses y lenguaje a los 1,8 años (Tabla II). Estos datos explican que el primer motivo de consulta sea un retraso en la adquisición de la marcha o del lenguaje.

Un 4% de los pacientes de nuestro estudio no llegó a desarrollar prácticamente ninguna forma de lenguaje hablado.

REPERCUSIÓN EN NARIZ, GARGANTA Y OÍDO

En el SXF existe una alteración en el tejido conectivo, que genera problemas de oído al favorecer otitis de repetición a causa del mal drenaje de las trompas de Eustaquio. Las características faciales del síndrome, cara alargada y paladar arqueado, también favorecen las infecciones al modificar el ángulo de la trompa de Eustaquio y añadir otra dificultad al drenaje del oído medio.

En nuestra encuesta se detectó que nada menos que un 54% de los niños padecían o habían padecido problemas crónicos de garganta, nariz y oído. El más frecuente de ellos fue la otitis media recurrente, la cual la presentaban el 40%. El 17% de los niños requirió la colocación de drenajes timpánicos para vaciar la mucosidad acumulada en sus oídos.

Las infecciones pueden empezar durante el primer año y persistir hasta los 5 años. Se manifiestan por malestar y fiebre. A veces el niño no sabe expresar el dolor y lo exterioriza a través de la irritabilidad y alteraciones de la conducta. Una consecuencia más preocupante es la pérdida auditiva. Es fácil entender lo importante que resulta aprovechar al máximo

el oído cuando hay dificultades para iniciar el lenguaje. Por lo tanto hay que ser muy sensible a este problema y ser poco conservador para decidir la colocación de drenajes timpánicos.

MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS

Los pacientes con el SXF tienen con frecuencia problemas visuales. Posiblemente también están relacionados con la alteración del tejido conectivo.

Según la encuesta se presentaron problemas oftalmológicos en el 43% de los pacientes. Los más frecuentes fueron el estrabismo, referido en un 25% y los problemas refractivos (miopía y hipermetropía), detectados en el 21%. También encontramos algún caso aislado de nistagmo.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

La piel suele ser suave, lo cual es más perceptible en las manos. Las palmas pueden estar arrugadas y mostrar callos a causa de la tendencia a morderse las manos. Se puede observar surco simiesco en un 51% de los niños [10]. Los estudios microscópicos de las biopsias de piel de los pacientes con SXF han mostrado una disminución de las fibras de elastina en la profundidad de la dermis [11]. No está claro si esta alteración de la elastina es el problema conectivo básico del SXF, ni tampoco la relación entre este defecto y la falta de FMRP.

MANIFESTACIONES OSTEOARTICULARES

Uno de los signos más típicos del síndrome, de gran interés diagnóstico, es la hiperextensibilidad metacarpo-falángica. Esto se debe a que las articulaciones de los pacientes con

Tabla II. Parámetros del desarrollo. Diferencias entre niños y niñas.

	Niñas	Niños	
Inicio de la marcha (meses)	14,8	19,2	p < 0,05
Primeras palabras (años)	1,8	2,8	p < 0,01

SXF son laxas a causa de la hipotonía y la pérdida de tejido conectivo. Por este motivo, afirmaron haber tenido problemas ortopédicos el 58% de los consultados. El más frecuente de dichos problemas fue el pie plano-valgo, observado en el 52%. Más raras, pero no sin que por ello deban ser dejadas de tomar en consideración, son las luxaciones articulares, y específicamente la luxación de cadera, que se habían presentado, respectivamente, en el 9 y el 5% de los pacientes con SXF de la muestra. Deben abordarse los problemas ortopédicos para evitar trastornos derivados de la debilidad articular. Según el tipo de problema puede estar indicado el uso de bota alta, ortesis o terapia física.

MANIFESTACIONES ENDOCRINOLÓGICAS

Los pacientes con SXF pueden tener diversas disfunciones endocrinológicas. Los síntomas derivados de las alteraciones hormonales se resumen en la tabla III.

Tanto el peso como la talla siguen unas curvas de desarrollo que muestran una aceleración con respecto a la población normal. Este aumento de crecimiento se mantiene hasta los 15 años para la talla y hasta los 20-24 para el peso. A partir de esta edad el desarrollo somático se estanca y los adultos con SXF tienden a ser más bajos y con menor peso que el resto de la población [12,13]. Estas manifestaciones se pueden explicar por una disfunción hipotalámica. El perímetro craneal sigue una curva

Tabla III. Alteraciones de causa hormonal.

Trastornos del crecimiento
Macrorquidismo
Obesidad. Fenotipo Prader-Willi
Pubertad precoz
¿Ansiedad social?
¿Homosexualidad?

de desarrollo mayor que el de la población normal. La asociación de megacefalia y talla alta ha conducido en algunos casos a un diagnóstico erróneo de síndrome de Sotos (gigantismo cerebral) en algunos niños con SXF.

La macrorquidia es casi constante en adultos y adolescentes con el SXF. Se considera que los testes exceden el tamaño normal si pasada la adolescencia alcanzan más de 30 ml. El tamaño testicular puede ser mayor que el que corresponde a la edad cronológica a partir de los 8 o 9 años. Si bien se desconoce la causa, es muy posible que esté en relación con un aumento de la estimulación para la producción de gonadotropinas [14]. Si bien los pacientes varones con SXF son fértiles, es improbable que tengan descendencia por motivo de su retraso mental y por las dificultades que tienen para establecer relaciones sociales.

Otro fenotipo somático, también relacionado con disfunción hipotalámica, que puede ocurrir en el SXF es el fenotipo Prader-Willi. En estos casos es posible que además de la obesidad también se puedan observar otros signos propios de síndrome de Prader-Willi, como son: hipogonadismo, dedos de las manos y de los pies cortos e hiperfagia [15].

Además de estos problemas citados, la disfunción hipotalámica puede ocasionar pubertad precoz en mujeres con la mutación completa [16].

Otro aspecto hormonal a tomar en consideración es la disfunción hipotalámica-pituitaria

ria-adrenal. Pudiera ser que esta alteración neuroendocrinológica tuviera relación con la ansiedad social de los pacientes con el SXF [17].

También se ha descrito una relación entre el SXF y la homosexualidad masculina. La observación clínica de casos de conducta afeminada y algunos casos de homosexualidad en varones con el SXF estaría en concordancia con los estudios de Hamer [18], que ha hallado una relación entre los genes ubicados en la zona Xq28 y la homosexualidad. Precisamente junto a la zona Xq28 se ubica el FMR1. Turner [19] ha propuesto que la expansión del FMR1 podría por proximidad afectar los genes relacionados con un determinado tipo de homosexualidad.

MANIFESTACIONES CARDÍACAS

Los problemas cardiológicos más comunes, relacionados con el SXF, son la dilatación aórtica y el prolapso de la válvula mitral. Aunque el prolapso mitral es propio de la edad adulta, en pacientes con el SXF se ha notificado en edades inferiores a los 13 años [20]. En adultos, estudios sistemáticos por ecocardiografía, han revelado una prevalencia del 55% para la dilatación aórtica y un 22% para el prolapso mitral [21]. Puesto que estos defectos cardíacos son los mismos que aparecen en otras enfermedades del tejido conectivo, tales como el síndrome de Marfan y el síndrome de Ehlers-Danlos, cabe atribuir los problemas cardíacos del SXF también a la displasia conectiva.

Los síntomas del prolapso de la válvula mitral consisten en episodios de sensación brusca de gran ansiedad asociada a algunos de los siguientes síntomas: dolor torácico, palpitaciones, taquicardia, hipotensión, mareo o crisis de pánico. Si bien el proceso es de carácter benigno, puede causar enorme malestar y preocupación, sobre todo si se desconoce la causa de los síntomas.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Las manifestaciones neurológicas son las más importantes en el SXF, puesto que ellas determinan el retraso en el desarrollo, los aspectos conductuales, las alteraciones cognitivas y la asociación a epilepsia.

Han sido identificadas alteraciones en distintas partes del sistema nervioso. En la medida en que se llegue a profundizar como repercute la falta de FMRP en la estructura y en el funcionalismo del cerebro, se conocerán los mecanismos que rigen el desarrollo y evolución de la enfermedad. Los estudios por neuroimagen funcional han aportado recientemente valiosa información a este respecto. Se ha podido apreciar una disminución del tamaño del vermis cerebeloso [22], aumento del caudado, del tálamo y del hipocampo [23]. El defecto cerebeloso parece ser responsable de los problemas de integración sensorial, de coordinación motora y sobre todo de complejas funciones cognitivas. Se ha hallado correlación entre el tamaño del vermis cerebeloso y el rendimiento en distintas pruebas cognitivas: cociente intelectual (CI) total, CI verbal, CI manipulativo, subtest de cubos (WISC-R), número de categorías en el *Wisconsin Card Sorting Testy* figura compleja de Rey.

En el SXF existen alteraciones en la actividad bioeléctrica del cerebro que pueden generar convulsiones. Esto ocurrió en el 14% de los pacientes del estudio. La edad media para la primera crisis fue a los 5,4 años ($\pm 2,1$). La edad media en que dejaron de convulsionar fue a los 7,7 años ($\pm 2,8$). Las crisis pueden ser: generalizadas, parciales simples y parciales complejas.

La evolución de las convulsiones es la de una epilepsia benigna, de fácil control, que habitualmente desaparece y que permite retirar la medicación anticonvulsionante después de un período que el neurólogo establecerá para cada caso. Este perfil evolutivo fue el que se pudo observar en la encuesta.

PROBLEMAS DEL SUEÑO

Dos tipos de problemas, de origen muy distinto, pueden alterar el sueño en el SXF, el insomnio y los ronquidos.

En un 14% de la muestra se observaron dificultades para conciliar el sueño. Ello es debido a una alteración en el hipotálamo, el cual es responsable de regular la producción de melatonina. Comparado con controles normales, los niños con SXF muestran unos valores inferiores de melatonina y una alteración en la secreción nocturna de dicha hormona [24]. La función de la melatonina es la de mantener de forma adecuada los ciclos de vigilia y sueño. En los casos en los que este mecanismo no está adecuadamente regulado aparecen dificultades para iniciar el sueño o para mantenerlo de forma regular durante toda la noche. Cuando se presentan estos problemas es muy útil ensayar la administración de melatonina. La respuesta suele ser muy positiva, y no se han descrito efectos secundarios.

El otro tipo de problema es la tendencia a roncar. Esta manifestación se registró en un 45% de los pacientes. Los ronquidos se producen por la hipotonía de la musculatura bucofaringea que condiciona durante el sueño una relativa obstrucción de la vía respiratoria, lo cual, a su vez, dificulta el paso de aire. En los niños que roncan debe valorarse la posibilidad de que ello repercute en su estado de alerta durante el día. Una mala calidad del sueño y una falta de oxigenación cerebral pueden conducir a agravar los problemas de atención, además de causar somnolencia y mal humor durante el día. Todo roncador debe ser visitado por el otorrinolaringólogo con el fin de valorar posibles problemas de hipertrofia amigdalara o adenoidea, que agravan la situación, y ante los cuales se puede intervenir. Un trastorno relacionado, con la obstrucción respiratoria, y más preocupante, es el de las apneas del sueño [25]. En estos casos existe una interrupción más o

Tabla IV. Síntomas relacionados con disfunción de integración sensorial.

Sensibilidad al sonido
Sensibilidad táctil
Sensibilidad al gusto y textura de las comidas
Sensibilidad visual
Sensibilidad a los olores
Sensibilidad al dolor y temperatura

menos prolongada de la respiración, por lo cual puede estar indicada la colocación de un monitor de apneas.

PROBLEMAS DE INTEGRACIÓN SENSORIAL

La capacidad de integración sensorial es la habilidad para procesar la información que llega a través de los sentidos. En diversas situaciones clínicas esta función está alterada de modos distintos [26]. En el SXF son especialmente relevantes los síntomas relacionados con una disfunción de la integración sensorial (DIS).

Los síntomas directamente relacionados con la DIS se derivan de la mala información recibida a partir de cada uno de los sentidos y de la interpretación y respuesta coordinada entre ellos. El niño con SXF puede tener dificultades en procesar la información visuoespacial, y en consecuencia sentirse muy inseguro cuando ha de utilizar la información sobre distancias o relaciones espaciales. Por ello puede perder fácilmente el equilibrio. Al intentar compensar la caída puede reaccionar por defecto o por exceso, con lo cual el problema se incrementa. El niño con SXF puede sentirse agobiado cuando recibe una caricia, es balanceado o es tomado en brazos. También puede incomodarse extraordinariamente

determinada textura de ropa, o la presión que una prenda ejerce sobre su cuerpo. Igualmente los estímulos sonoros pueden representar una sensación desagradable de la que tiende a huir. La experiencia de acudir a un supermercado o cualquier situación de aglomeración puede resultar insoportable al recibir un exceso de estímulos: ruido, movimiento, contacto e imágenes. Los olores y los sabores también pueden ser fuente de malestar o evitación. Una sensación simplemente molesta para otras personas puede llegar a ser insoportable. La tendencia que tienen los niños con SXF a evitar la mirada puede estar en relación con los problemas de DIS, al resultar el contacto visual un estímulo demasiado intenso. La tabla IV resume los síntomas más típicos relacionados con DIS.

La hipersensibilidad a los estímulos puede estar relacionada con una excesiva interconexión o un exceso de ramas dendríticas [27].

Los problemas de integración sensorial tienen una repercusión muy manifiesta sobre la conducta, en el sentido de que una parte importante del fenotipo conductual del FXS puede ser entendido como una forma de responder a una dificultad para procesar la información y responder adecuadamente.

FENOTIPO CONDUCTUAL

Los niños con SXF muestran unas conductas muy características. Por este motivo, una cuidadosa observación del comportamiento puede por sí misma sugerir el diagnóstico. Es muy interesante conocer las características comportamentales del SXF pues nos será de gran ayuda para comprender conductas que pueden parecer desprovistas de sentido y ante las cuales se puede tener la tendencia natural a buscarles una motivación relacionada con situaciones del entorno o con la educación recibida,

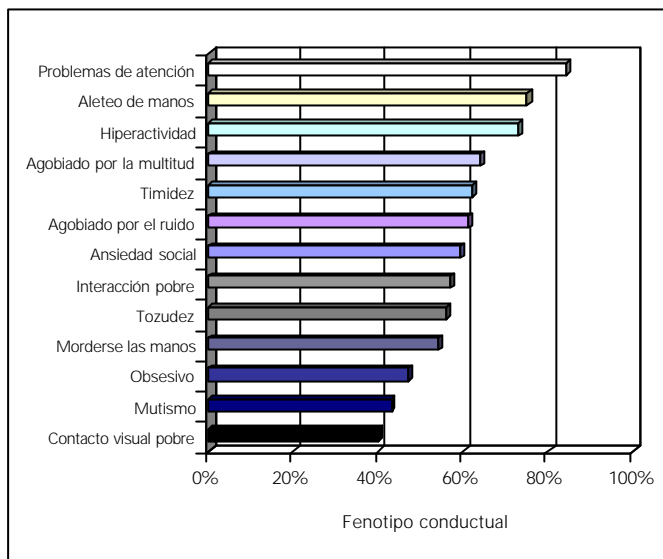


Figura 3. Rasgos conductuales más frecuentes según los resultados de la encuesta.

cuando en realidad nos hallamos ante formas de comportamiento ‘normales’ para el SXF. El conocimiento de cómo se comporta el paciente con SXF, y por qué se comporta de determinada forma puede ser de gran utilidad para encontrar estrategias de ayuda.

El fenotipo conductual del SXF, al igual que otros síndromes, tiene un fuerte condicionamiento genético. Por este motivo todos los pacientes con el SXF, independientemente del país de procedencia, el tipo de familia y la educación recibida tienen unos rasgos que les son comunes. Sobre estos rasgos se elaborará una personalidad específica, fruto de sus experiencias. Si son conocidos los rasgos de conducta que les pueden resultar problemáticos para su integración social, es posible un abordaje más directo e incisivo sobre el origen de las dificultades.

En nuestra encuesta encontramos una elevada prevalencia de los aspectos de la conducta que se consideran típicos del X frágil. La figura 3 muestra estos resultados.

Algunas de las conductas pueden ser explicadas por los problemas de integración sen-

sorial. Si el procesamiento de la información visuoespacial no se realiza adecuadamente no se adquiere una noción precisa de las distancias y las relaciones del cuerpo con el espacio. Ello conduce a una inseguridad y torpeza en los movimientos. Posiblemente también pueda generar un cierto grado de ansiedad por la falta de seguridad ante posibles caídas, tropiezos, etc.

Las sensaciones táctiles pueden conducir a una sobrestimulación capaz de generar una defensa táctil, especialmente cuando el estímulo es imprevisto, incide en zonas del cuerpo muy sensibles o es generado por texturas que pueden resultar especialmente molestas. Este fenómeno, sin duda, puede modular las relaciones con extraños, al buscar una evitación de contactos físicos que no pueden ser procesados adecuadamente.

El paciente con SXF tiende a evitar el contacto visual directo, especialmente ante desconocidos. Debe señalarse a este respecto que en nuestra encuesta han respondido que tienen un pobre contacto visual el 40% de las familias. Esta cifra es muy inferior a la que se refiere en

las publicaciones sobre SXF. Sin embargo, es comprensible que cuando este dato lo aporta directamente la familia, de acuerdo con la experiencia vivida en el entorno natural, la calidad del contacto visual es mucho mejor que ante personas extrañas.

Los ruidos, las muchedumbres y el exceso de estímulos pueden producir una sensación de agobio que genera conductas reactivas como el aleteo de manos, estereotipias, autoestimulación, autoagresión, gritos, rabieta incomprensibles, etc.

Como reflexión con respecto a las características conductuales del SXF debe señalarse que son totalmente coherentes con su forma de percibir y sentir el entorno. Si podemos aproximarnos a sus sensaciones, entenderemos sus conductas.

EXPRESIÓN DEL SÍNDROME X FRÁGIL EN MUJERES

El hombre posee un solo cromosoma X, por lo tanto, en el estado de mutación completa, al no existir la capacidad de generar la proteína FMRP, se va a manifestar la enfermedad. La mujer tiene dos cromosomas X, de los cuales uno conserva su capacidad, a pesar de que el otro puede estar afectado de la mutación completa. La expresividad de la enfermedad va a depender del número de células que tenga el cromosoma X mutado como cromosoma activo. En mujeres con mutación completa se ha encontrado una correlación entre el CI tanto para la tasa de activación del cromosoma X sano como para el nivel en sangre de FMRP; sin embargo, estos datos sólo explican el 33% [28] y el 24% [29] de variancia del CI, respectivamente. Por lo tanto, ni la tasa de activación del cromosoma X, ni el nivel en sangre de FMRP, representan los valores de dichos parámetros en el tejido cerebral.

Entre las mujeres con la mutación completa, el 71% tienen un déficit cognitivo (CI límite o retraso mental) [30]. Al margen de la capacidad intelectual, el problema cognitivo más frecuentemente identificado en los estudios realizados son los déficit de las funciones ejecutivas. Esto se refleja en dificultades atencionales, habilidades para planificar y elaborar estrategias orientadas a una finalidad. Los defectos nucleares que generan estas dificultades posiblemente sean una deficiente memoria de trabajo y una baja capacidad para inhibir respuestas inapropiadas. Estos problemas pueden estar presentes en ausencia de retraso mental y contribuir a las características conductuales de las mujeres con la mutación completa.

EXPRESIÓN CLÍNICA DE LA PREMUTACIÓN

Hasta fechas recientes se ha venido considerando que el estado de premutación era totalmente asintomático [31-34]. Sin embargo, progresivamente se han ido aportando datos en el sentido contrario. Si bien las manifestaciones clínicas en los individuos premutados suelen ser sutiles, vale la pena tomarlas en consideración, pues permiten entender a fondo la enfermedad.

La repercusión clínica en la premutación se expresa a nivel: físico, cognitivo, emocional, endocrinológico y en relación con un síndrome de deterioro progresivo en edad avanzada.

Por lo que respecta al fenotipo físico, aun sin tener la mutación completa, se pueden tener rasgos menos aparentes pero dentro del espectro de rasgos físicos propios del SXF [35,36].

En el aspecto cognitivo hasta fechas recientes no se habían encontrado datos que pudieran sugerir que los individuos premutados

estuvieran afectados. Sin embargo, cuando se han buscado correlaciones entre variables cognitivas y nivel de FMR1P se han empezado a encontrar argumentos positivos en este sentido [37-39]. Al estudiar aspectos más específicos del aprendizaje en mujeres premutadas se ha hallado un rendimiento más bajo en el cálculo matemático con relación a la lectura y la escritura. Este perfil, hallado en las premutadas, es el mismo, pero menos acentuado, que el de las mujeres con la mutación completa [40]. Asimismo, cuando se ha dirigido el estudio a aspectos neuropsicológicos específicos, tales como la función ejecutiva, también se están hallando correlaciones en los premutados [41].

Pero quizá sea en el aspecto emocional donde mejor se refleje el estado de premutación. En efecto, si bien los déficit cognitivos son sutiles y difíciles de poner en evidencia, no ocurre lo mismo en el aspecto psiquiátrico. Los rasgos psicopatológicos más destacados son la ansiedad social y la inestabilidad emocional. También este perfil guarda cierto paralelismo con el fenotipo conductual de la mutación completa [42,43]. Estos problemas no pueden ser explicados por la repercusión psicológica de tener un hijo con una deficiencia, puesto que se han encontrado igualmente en premutadas que no tienen ningún hijo con SXF.

Una manifestación que últimamente se viene destacando en las mujeres premutadas es la menopausia precoz [44]. Cuando se ha realizado un cribado para el diagnóstico de premutación, se ha encontrado positivo en el 13% de mujeres con menopausia precoz familiar y en un 3% de mujeres con menopausia precoz no familiar [45]. En ambos casos estas cifras están muy por encima de las estadísticamente previsibles si el SXF y la menopausia precoz no estuvieran relacionados. Entre las mujeres

premutadas el 16% inician la menopausia antes de los 40 años, pero sorprendentemente esto no ocurre en las mujeres con la mutación completa [46]. El marcador hormonal de la menopausia que se ha encontrado alterado es un incremento en la hormona foliculo estimulante [47].

El hallazgo clínico más reciente entre los premutados es la descripción de un síndrome de temblor cerebeloso y atrofia cortical cerebelosa en hombres de edad avanzada con la premutación FMR1. Tres abuelos con la premutación y mARN elevado desarrollaron temblor cerebeloso y atrofia cortical. Previamente habían mostrado dificultades para vestirse, conducir, escribir y comer. La resonancia magnética cerebral mostró: ventrículos dilatados, ligera atrofia cortical y atrofia cerebelosa grave. El inicio, en los pocos casos constatados, es entre los 53 y 63 años. Las pruebas neuropsicológicas han mostrado pérdida de memoria, déficit de funciones ejecutivas y habilidades visuoespaciales. El curso es progresivo. La conclusión es que un déficit moderado de FMRP o un excesivo aumento de mARN puede generar patología retardada del SNC en un limitado número de pacientes con la premutación, posiblemente interactuando con otras mutaciones que afectan al SNC [48].

El sorprendente hallazgo en premutados de una elevación del FRM1 mARN [49,50] ha llevado a investigar los niveles de mARN en la mutación completa. Se ha podido demostrar que en la mutación completa con alelos completamente metilados el gen FMR1 mantiene alguna actividad transcripcional [51]. Esto demuestra que la expansión en el rango de mutación completa no es un impedimento para la transcripción. Estas observaciones abren expectativas terapéuticas novedosas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Turner G, Webb T, Wake S, Robinson H. Prevalence of fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 64: 196-7.
2. de Vries BB, Jansen CC, Duits AA, Verheij C, Willemsen R, van-Hemel JO, et al. Variable FMR1 gene methylation of large expansions leads to variable phenotype in three males from one fragile X family. *J Med Genet* 1996; 33: 1007-10.
3. Wöhrle D, Salat U, Gläser D, Mücke J, Meisel-Stosiek M, et al. Unusual mutations in high functioning fragile X males: apparent instability of expanded unmethylated CGG repeats. *J Med Genet* 1998; 35: 103-11.
4. Artigas J, Brun C, Gabau E, Lahuerta A. Medical and neurological problems in fragile X syndrome. Results of a national questionnaire. 7th International Fragile X Conference. Los Angeles, July 2000.
5. Bell MV, Hirst MC, Nakahori Y, MacKinnon RN, Roche A, Flint TJ, et al. Physical mapping across the fragile X: hypermethylation and clinical expression of the fragile X syndrome. *Cell* 1991; 64: 861-6.
6. Snow K, Doud LK, Hagerman R, Pergolizzi RG, Erster SH, Thibodeau SN. Analysis of a CGG sequence at the FMR-1 locus in fragile X families and in the general population. *Am J Med Genet* 1993; 53: 1217-28.
7. Devys D, Lutz Y, Rouyer N, Bellocq JP, Mandel JL. The FMR-1 protein is cytoplasmic, most abundant in neurons and appears normal in carriers of a fragile X premutation. *Nat Genet* 1993; 4: 335-40.
8. Nolin SL, Lewis FA, Ye LL, Houck GE Jr, Glicksman AE, Limprasert P, et al. Familial transmission of the FMR1 CGG repeat. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1252-61.
9. Rousseau F, Rouillard P, Morel ML, Khandjian EW, Morgan K. Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMR1 gene and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1006-18.
10. Simpson NE, Newman BJ, Partington MW. Fragile-X syndrome III: dermatoglyphic studies in males. *Am J Med Genet* 1984; 17: 195-207.
11. Waldstein G, Mierau G, Ahmad R, Thibodeau SN, Hagerman RJ, Caldwell S. Fragile X syndrome: skin elastin abnormalities. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1987; 23: 103-14.
12. Butler MG, Brunschwig A, Miller LK, Hagerman RJ. Standards for selected anthropometric measurements in males with the fragile X syndrome. *Pediatrics* 1992; 89: 1059-62.
13. Loesch DZ, Huggins RM, Hoang NH. Growth in stature in fragile X families: a mixed longitudinal study. *Am J Med Genet* 1995; 58: 249-56.
14. Hagerman RJ. Physical and behavioral phenotype. In Hagerman, RJ, Cronister A, eds. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research*. 2 ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1996. p. 3-87.
15. de Vries BB, Fryns JP, Butler MG, Canziani F, Wesby-van Swaay E, van Hemel JO, et al. Clinical and molecular studies in fragile X patients with a Prader-Willi-like phenotype. *J Med Genet* 1993; 30: 761-6.
16. Kowalczyk CL, Schroeder E, Pratt V, Conard J, Wright K, Feldman GL. An association between precocious puberty and fragile X syndrome? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1996; 9: 199-202.
17. Wisbeck JM, Huffman LC, Freund L, Gunnar MR, Davis EP, Reiss AL. Cortisol and social stressors in children with fragile X: a pilot study. *J Dev Behav Pediatr* 2000; 21: 278-82.
18. Hamer DH, Hu S, Magnuson VL, Hu N, Pattatucci AM. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science* 1993; 261: 321-7.
19. Turner WJ. Homosexuality, type 1: an Xq28 phenomenon. *Arch Sex Behav* 1995; 24: 109-34.
20. Loehr JP, Synhorst DP, Wolfe RR, Hagerman RJ. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1986; 23: 189-94.
21. Sreeram N, Wren C, Bhat M, Robertson P, Hunter S. Cardiac abnormalities in the fragile X syndrome. *Br Heart J* 1989; 61: 289-91.
22. Mostofsky SH, Mazzocco MM, Aakalu G, Warsofsky IS, Denckla MB, Reiss AL. Decreased cerebellar posterior vermis size in fragile X syndrome: correlation with neurocognitive performance. *Neurology* 1998; 50: 121-30.
23. Kates WR, Abrams MT, Kaufmann WE, Breiter SN, Reiss AL. Reliability and validity of MRI measurement of the amygdala and hippocampus in children with fragile X syndrome. *Psychiatry Res* 1997; 75: 31-48.
24. O'Hare JP, O'Brien IA, Arendt J, Astley P, Ratcliffe W, Andrews H, et al. Does melatonin deficiency cause the enlarged genitalia of the fragile-X syndrome? *Clin Endocrinol* 1986; 24: 327-33.
25. Tirosh E, Borochowitz Z. Sleep apnea in fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 43: 124-7.
26. Ayres AJ. Characteristics of types of sensory integrative dysfunction. *Am J Occup Ther* 1971; 25: 329-34.
27. Comery TA, Harris JB, Willems PJ, Oostra BA, Irwin SA, Weiler JJ, et al. Abnormal dendritic spines in fragile X knockout mice: maturation and pruning deficits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 5401-4.
28. Reiss AL, Freund LS, Baumgardner TL, Abrams MT, Denckla MB. Contribution of the FMR1 gene mutation to human intellectual dysfunction. *Nat Genet* 1995; 11: 331-4.
29. Tassone F, Hagerman RJ, Ikle DN, Dyer PN, Lampe M, Willemsen R, et al. FMRP expression as a potential prognostic indicator in fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 84: 250-61.
30. de Vries BB, Wiegers AM, Smits AP, Mohkamsing S, Duivenvoorden HJ, Fryns JP, et al. Mental status of females with an FMR1 gene full mutation. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 1025-32.
31. Riddle JE, Cheema A, Sobesky WE, Gardner SC, Taylor AK, Pennington BF, et al. Phenotypic involvement in females with the FMR1 gene mutation. *Am J Ment Retard* 1998; 102: 590-601.
32. McConkie-Rosell A, Lachiewicz AM, Spiridigliozzi GA, Tarleton J, Schoenwald S, Phelan MC, et al. Evidence that methylation of the FMR-I locus is responsible for variable phenotypic expression of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 800-9.
33. Lachiewicz AM, Dawson DV, McConkie-Rosell, Spiridigliozzi GA. Mathematics weakness in premutation females with the fragile X syndrome. 7th International Fragile X Conference. Los Angeles, July 2000.
34. Hills JL, Wilson R, Sobesky W, Harris SW, Grigsby J, Butler E, et al. Executive functioning deficits in adult males with the fragile x premutation: an emergin phenotype. 7th International Fragile X Conference. Los Angeles, July 2000.
35. Franke P, Maier W, Hautzinger M, Weiffenbach O, Gänssicke M, Iwers B, et al. Fragile-X carrier females: evidence for a distinct psychopathological phenotype? *Am J Med Genet* 1996; 64: 334-9.

36. Franke P, Leboyer M, Gänsicke M, Weiffenbach O, Biancalana V, Cornillet-Lefebvre P, et al. Genotype-phenotype relationship in female carriers of the premutation and full mutation of FMR-1. *Psychiatry Res* 1998; 80: 113-27.
37. Vianna-Morgante AM, Costa SS, Pares AS, Verreschi IT. FRAXA premutation associated with premature ovarian failure. *Am J Med Genet* 1996; 64: 373-5.
38. Conway GS, Payne NN, Webb J, Murray A, Jacobs PA, et al. Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1998; 13: 1184-7.
39. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, Holden JJ, Yang KT, Lee C, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study: preliminary data. *Am J Med Genet* 1999; 83: 322-5.
40. Murray A, Webb J, MacSwiney F, Shipley EL, Morton NE, Conway GS. Serum concentrations of follicle stimulating hormone may predict premature ovarian failure in FRAXA premutation women. *Hum Reprod* 1999; 14: 1217-8.
41. Hagerman RJ, et al. Cerebellar tremor and cerebellar cortical atrophy in older males with the fragile X premutation. 7 th International Fragile X Conference. Los Angeles, July 2000.
42. Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Mills JB, Harris SW, Gane LW, Hagerman PJ. Clinical involvement and protein expression in individuals with the FMR1 premutation. *Am J Med Genet* 2000; 91: 144-52.
43. Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Gane LW, Godfrey TE, Hagerman PJ. Elevated levels of FMR1 mRNA in carrier males: a new mechanism of involvement in the fragile-X syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 6-15.
44. Tassone F, Hagerman RJ, Taylor A K, Hagerman P J. Transcriptional activity ub Fragile X males with full mutation alleles. 7 th International Fragile X Conference. Los Angeles, July 2000.

ASPECTOS MÉDICOS Y NEUROPSICOLÓGICOS DEL SÍNDROME X FRÁGIL

Resumen. Se describen las características clínicas más relevantes del síndrome X frágil, basadas en el resultado de una encuesta realizada a las familias de 106 pacientes afectados del síndrome. Como complemento a los datos de la encuesta, se aporta información sobre los aspectos más relevantes del síndrome de acuerdo con una revisión de la bibliografía. De los datos obtenidos en la encuesta se desprende la frecuente afectación multisistémica que se presenta en el síndrome X frágil. Afirmaron haber tenido problemas otorrinolaringológicos el 54%, problemas oftalmológicos el 43%, problemas ortopédicos el 58%, insomnio el 14% y tendencia a roncar el 45%. La prevalencia de epilepsia fue del 14%, con características de benignidad tanto por el fácil control de las crisis como por su desaparición. Por lo que respecta al fenotipo conductual, los rasgos más frecuentes recogidos en la encuesta fueron: problemas de atención, aleteo de manos, hiperactividad, tendencia a sentirse agobiado por las multitudes y el ruido, timidez, ansiedad social, interacción pobre, tozudez, mordedura de manos, carácter obsesivo, mutismo selectivo y pobre contacto visual. [REV NEUROL CLIN 2001; 2: 42-54] [<http://www.revneurolog.com/RNC/b010042.pdf>]
Palabras clave. Fenotipo conductual. Síndrome X frágil.

ASPECTOS MÉDICOS E NEUROPSICOLÓGICOS DA SÍNDROME X FRÁGIL

Resumo. As características clínicas mais relevantes na síndrome X frágil é descrito, baseado no resultado de uma pesquisa levado a cabo para as famílias de 106 pacientes afetados da síndrome. Como complemento aos dados da pesquisa, aporta-se informação sobre os aspectos mais relevantes na síndrome de acordo com uma revisão da bibliografia. Dos dados obtidos na pesquisa fica evidente a frequente afecção multisistêmica apresentada na síndrome X frágil. Afirmaram ter tido 54% de problemas otorrinolaringológicos, 43% de problemas oftalmológicos, 58% de problemas ortopédicos, insônia 14% e tendência a roncar 45%. A prevalência de epilepsia foi de 14%, com características benignas tanto pelo controle fácil das crises como pelo seu desaparecimento. Relativo ao fenotipo de conduta, as características mais frequentes obtidas na pesquisa foram: problemas de atenção, agitação das mãos, hiperatividade, tendência a se sentir angustiado pelas multidões e o ruído, timidez, ansiedade social, interação pobre, teimosia, mordedura das mãos, caráter obsessivo, mutismo seletivo e pobre contato visual. [REV NEUROL CLIN 2001; 2: 42-54] [<http://www.revneurolog.com/RNC/b010042.pdf>]
Palavras chave. Fenotipo de conduta. Síndrome X frágil.