

## **SINDROME X-FRAGIL: ESE GRAN DESCONOCIDO**

### **INTRODUCCIÓN**

Un síndrome, en medicina, es un conjunto de signos y síntomas que existen al mismo tiempo y que definen clínicamente un estado de enfermedad. En el caso del síndrome X-Frágil, la causa de estos síntomas viene dada por una anomalía en un cromosoma sexual X.

Un tipo especial de retraso mental hereditario ligado al sexo ya fue descrito en los años cuarenta por Martín y Bell (1943) y posteriormente por Renpenning et al. (1962), a partir del estudio clínico de familias con diversos casos de retraso mental en varones.

El correlativo citogenética de esta enfermedad, descubierto por Luds en 1969 fue definido como una fragilidad en el brazo largo del cromosoma X. El actual nombre de síndrome X-Frágil lo introdujo diez años después G.R. Sutherland (1979).

### **CAUSAS DEL SÍNDROME**

Cada persona posee 23 pares de cromosomas. Una de estas parejas determina el sexo con el que se nace, adoptando el nombre de “cromosomas sexuales”. Por su forma se identifican los cromosomas sexuales femeninos (determinan que la persona sea de sexo femenino) como XX y la pareja de cromosomas masculinos como XY (determinan que la persona sea de sexo masculino). Por lo tanto, las mujeres pueden tener esta anomalía en cualquiera de los cromosomas sexuales X, mientras que los hombres pueden padecerlo solo en el único cromosoma sexual X que poseen.

La anomalía es debida a una mutación genética del ADN que afecta tanto a las células sexuales (óvulos y espermatozoides) como a los otros tipos de células de nuestro organismo.

Se sabe en la actualidad que esta mutación es producida inicialmente por el exceso de repetición de una tripleta de bases nitrogenadas: concretamente la CGG (Citosina, Guanina, Guanina). Ello hace que se produzca en exceso lo que en química se llama grupos de metilo-se produce una hipermetilacion en la zona llamada “isla CpG”-, afectando principalmente al gen situado en el locus Xq.27.3 (final del brazo largo del cromosoma X), que esta junto al locus afectado de la hipermetilacion, afectando también a la proteína (cromatina) que envuelve al cromosoma X que en este locus se ve disminuida haciendo mas frágil al cromosoma. Este gen se ve anulado y no puede ejercer su función, fabricar la proteína llamada FMR-1-P, que ha sido identificada en diferentes tejidos, sobre todo las neuronas, y de la cual se sabe que juega un papel importante en el normal desarrollo del cerebro.

### **COMO SE PRODUCE**

La mutación del cromosoma sexual X no se produce de golpe, sino que suele seguir un proceso que puede abarcar varias generaciones de una misma familia.

La mejor manera de explicar el proceso es partir del numero de repeticiones de la tripleta CGG. Atendiendo a este criterio podemos encontrar tres posibles estados del cromosoma X:

Normalidad: un cromosoma X no afectado suele presentar entre 5 y 50 repeticiones de la tripleta CGG en el locus en cuestión.

Permutación o predisposición: las repeticiones suelen estar entre 50 y 200, permitiendo al gen ser aun funcional y fabricar la proteína que le corresponde. En este caso se habla de mujeres portadoras y hombres transmisores normales.

Mutación completa: en este caso las repeticiones son mas de 200 y pueden llegar a varios miles.

La mutación o las repeticiones de la tripleta CGG se modifican cuando se transmite de padres a hijos y tienden a aumentar en mayor medida cuando la permutación pasa a través de la mujer. Este cambio explica la mutación del cromosoma X frágil que se puede encontrar en una persona intelectualmente normal.

Actualmente se sabe que el estado de permutación es inestable durante la formación de la célula germinal femenina (óvulo), expandiéndose a mutación completa en la siguiente generación donde pueden nacer hijos afectados.

En el caso de los varones, la permutación es estable en la formación de espermatozoides (espermatogenesis) y permanece como tal en sus hijas, que siempre son normales; pero estas podrían tener hijos afectados en los que la permutación se expandiría mutación completa (es el fenómeno llamado “anticipación genética” o “paradoja de Sherman”).

## **COMO INFLUYE EL SEXO DE LAS PERSONAS**

Existen diferencias importantes derivadas del sexo en dos aspectos principales:

**Afectación:** como los cromosomas sexuales femeninos son XX, las mujeres tienen una defensa adicional importante que provoca que se vean menos afectadas. Si uno de los cromosomas X tiene la mutación siempre tienen el otro cromosoma X que puede suplir y tapar la anomalía de su par. En cambio, los hombres solo tienen un cromosoma X, por lo que la mutación en el cromosoma sexual X no puede ser suplida por ningún otro y la afectación será casi segura.

**Herencia:** las consecuencias de estar afectados respecto a los descendientes son diferentes según sea portador el padre o la madre.

El padre portador puede transmitir el cromosoma X afectado a sus hijas, pero nunca a sus hijos, pues a estos les transfiere el cromosoma Y.

La madre portadora tiene la probabilidad del 50% de transmitir un gen frágil X a cada uno de sus hijos o hijas.

## **COMO SE DETECTA**

El test de laboratorio más frecuente usado ha sido el análisis citogenético, llamado también análisis cromosómico, que normalmente se efectúa con células de muestras de sangre (linfocitos). En ella se puede obtener una imagen del cromosoma X mas o menos nítida y observar si existe un punto frágil o una rotura en el locus estudiado (Xq27.3). Esta característica no se puede observar en todas las células, sino que solo se ve entre un 4 y un 50% de las estudiadas. En todo caso, mediante este análisis no se pueden observar los genes y, por lo tanto, es muy difícil apreciar los estados de permutación, por lo que no se detectara en la mayoría de las mujeres portadoras y los varones transmisores normales.

Posteriormente surgió la técnica de los estudios de enlaces de ADN, pero requerían análisis sanguíneos de múltiples miembros de la familia.

A partir de 1992, una nueva técnica mucho mas eficaz que la anterior en la detección de la anomalía es la del uso del método directo de análisis de ADN, mediante el cual se puede visualizar la extensión de la repeticiones de las tripletas CGG con

exactitud y así detectar mutaciones y premutaciones. Esta técnica permite detectar tanto en varones como en mujeres a individuos sanos, afectados y portadores, tanto pre como postnatalmente, por lo que permite un asesoramiento genético de gran eficacia.

El grado de incidencia en la población varía según los expertos. Según los últimos estudios realizados calculan la frecuencia en 1 entre 2.000 varones y 1 entre 4.000 mujeres. La incidencia en las mujeres es muy inferior a la de los hombres, debido a que las mujeres tienen dos cromosomas X.

La frecuencia de portadores estima en 1/700. Estas cifras convierten al síndrome X-Frágil en la primera causa hereditaria de retraso mental y la segunda cromosomopatía en frecuencia (después del síndrome de Down).

## **PROBLEMÁTICA Y EFECTOS**

Hasta ahora se han descrito las causas genéticas del síndrome X Frágil. Los efectos, que más adelante se expondrán, son variados siendo el más importante el retraso mental, que oscila de leve a severo.

Aunque cada persona es diferente hay una serie de síntomas comunes que se han observado en personas que padecen este síndrome.

Los varones afectados por el síndrome X Frágil tienen como rasgos físicos más característicos el macroorquidismo o testículos grandes (el 80% de los varones adultos), orejas grandes y prominentes (80% de los casos), cara larga y estrecha, mandíbula inferior prominente y problemas de infecciones en el oído medio.

Aproximadamente un 60% de los varones presenta hipersensibilidad en las articulaciones. Esto se detecta doblando los dedos hacia atrás en dirección a los nudillos. También los pies planos aparecen en un 50% de los niños y adultos.

Otros rasgos son el estrabismo que se detecta en un 25-50% de los casos y prolapso en la válvula mitral que se presenta en el 80% de los adultos.

En cuanto a las mujeres con síndrome X Frágil los síntomas son semejantes a la de los varones. Las que no se encuentran afectadas muestran algún rasgo físico propio del síndrome.

## **COMPORTAMIENTO**

La hiperactividad y falta de atención son problemas de conducta que se presentan tanto en varones como en mujeres afectadas por el síndrome. Lenguaje desordenado y repetitivo, pobre mantenimiento de los temas, pensamientos expresados de forma incomprensible son características comunes.

Se han descrito en varones rasgos que se han calificado como autistas. Mantenimiento escaso de la mirada, timidez, aleteos con las manos, repetición de la misma frase constantemente, aversión a ser tocado o abrazo, rabietas injustificadas, morderse las manos, se presentan en alrededor del 16% de los varones con X Frágil. Normalmente esos niños son cariñosos, aunque los rasgos autistas interfieran con la relación normal.

Las mujeres afectadas por el síndrome suelen presentar leve retraso mental, problemas de atención, pero normalmente sin hiperactividad. Lo más frecuente es la timidez, que suele ser profunda en la adolescencia, pudiendo llevar a la depresión.

## **TRATAMIENTO**

En la actualidad no hay cura para el síndrome X Frágil. No obstante, su tratamiento puede ayudar a los niños a alcanzar su máximo potencial. Esta ayuda puede ser tanto en el ámbito médico para los problemas que anteriormente se han descrito, como educacionales y de ocupación.

Se han comentado las dificultades en la conversación. Pues bien, la logoterapia puede ayudar a avanzar en este campo. Igualmente la terapia de integración sensoriomotora es de ayuda para los niños, los cuales tienen dificultades para procesar una gran variedad de estímulos, que les hace sentirse agobiados y suelen desencadenar en grandes rabietas.

Todos los niños afectados necesitan ayuda de educación especial que puede consistir en terapia al margen de las clases normales para los menos afectados o colegios específicos para aquellos con falta de atención e hiperactividad.

Aunque no existe cura para este síndrome, en la actualidad se están desarrollando experimentos basados tanto en terapia genética como en ingeniería genética, consistentes en reproducir la carencia de la proteína causante de la enfermedad.

Debido a que los síntomas del X Frágil pueden ser bastante sutiles, especialmente en niños jóvenes y al hecho de que el X Frágil tiene una incidencia notable en la población, muchos especialistas médicos recomiendan que la prueba sea tomada en cuenta para cualquier persona con atraso en el desarrollo o retraso mental de origen desconocido. El diagnóstico prenatal debe ser realizado a toda aquella persona en cuya familia se haya detectado algún miembro con problemas de retraso mental.

El diagnóstico del síndrome de X Frágil no se hace por la presencia de rasgos físicos. Cualquier demostración de retraso mental, una historia familiar de retraso mental o dificultades de aprendizaje de etiología desconocida en combinación con alguna de las características anteriormente expuestas, pueden hacer sospechar que nos encontramos con un niño X Frágil.



