

SÍNDROME X-FRÁGIL

El Síndrome X Frágil (SXF) **es la primera causa hereditaria de retraso mental, problemas de desarrollo y trastornos de la conducta**, y es la segunda más frecuente después del síndrome de Down. Se estima que su **frecuencia de afectados** en la población es de **1 / 2.500 varones** y **1/ 4.000 mujeres**, y que **1** de cada **260 mujeres** y **1** de cada **800 varones** serían **portadores** de la alteración genética sin manifestar los síntomas graves de la enfermedad. Aunque en nuestro país no existe una estadística al respecto, globalmente en España puede haber más de 15.000 afectados, 8.000 varones portadores “asintomáticos”, y unas 50.000 mujeres portadoras.

Los síntomas que caracterizan a este síndrome son variados, siendo el más importante el retraso mental, que oscila de leve a severo. Aunque cada individuo es diferente, hay una serie de síntomas comunes cuya gravedad depende en gran medida de la edad y el sexo.

Los **rasgos físicos** más característicos son orejas grandes y salidas, cara alargada y estrecha, mandíbula inferior prominente, hiperlaxitud en las articulaciones, deficiencias auditivas y visuales, problemas cardíacos y epilepsia, y en la adolescencia pueden presentar macroorquidismo.

En cuanto a los **aspectos cognitivos y conductuales** presentan retraso psicomotor, hiperactividad y falta de atención, trastornos del lenguaje, la lectura y la escritura, rasgos autistas como mantenimiento escaso de la mirada, timidez, aleteos con las manos, lenguaje repetitivo, aversión a ser tocado o abrazado, rabietas injustificadas y el morderse las manos. Las mujeres afectadas por el síndrome, pueden presentar retraso mental leve, aunque la mayoría posee un cociente intelectual normal, con problemas de atención, baja autoestima y una timidez que puede ser profunda en la adolescencia, y que puede conducir a ansiedad, dependencia o depresión.

El síndrome X-Frágil pertenece al grupo de enfermedades causadas por las denominadas **mutaciones dinámicas**, un mecanismo mutacional identificado

por primera vez en 1991 y que es el causante de multitud de enfermedades neurodegenerativas y neuromusculares. El defecto genético que la causa es la inestabilidad y posterior expansión de una repetición de tres nucleótidos, o **triplete CGG**, situada en la zona 5'-UTR del gen **FMR-1** de la región Xq27.3.

Se han establecido 4 categorías de alelos en función del número de copias CGG, y según la Academia Americana de Genética Médica son:

Rango Normal	(de 6 a 44)
zona gris o intermedia	(45 a 54)
Premutación	(55 a 200)
Mutación completa	(>200 repeticiones).

Los portadores de la **premutación** son considerados generalmente como no afectados. Cuando el número de repeticiones supera las 200, el individuo estaría afectado, y la expansión anómala del triplete CGG provocaría la inactivación del gen y como consecuencia no se produce, o lo hace en cantidades ínfimas, la proteína **FMRP**. La proteína FMRP se encuentra ampliamente distribuida en el organismo, y su función parece ser la de exportación del mRNA y proteínas de otros genes al exterior del núcleo, por lo que su ausencia anula este transporte, afectando a la función de otros genes, haciendo que las manifestaciones fenotípicas sean tan variadas y heterogéneas.

Mientras que la distinción entre premutación y mutación completa parece clara, no ocurre lo mismo para la frontera entre el nivel superior de la normalidad y el nivel inferior de las premutaciones, región denominada **Zona Gris o intermedia**; ya que los rangos de tamaños varían según los distintos trabajos publicados, incluso algunos profesionales consideran solo tres categorías de alelos, y la normalidad sería de 6 a 54 repeticiones CGG, lo que refleja el desconocimiento que se tiene actualmente sobre los mecanismos que permiten la transición de una clase a otra, típico de las mutaciones dinámicas, haciendo

difícil determinar el umbral de inestabilidad y la estimación del riesgo de expansión.

El Síndrome X Frágil se hereda, tanto por vía materna como paterna. Los varones portadores transmiten el cromosoma con el gen FMR1 mutado a todas sus hijas. La madre de un individuo varón con X frágil es una portadora obligada, pudiendo tener una premutación o una mutación completa. El riesgo de transmitir el alelo mutado es del 50%. Si es una hija la que hereda el alelo mutado, no se puede predecir si esta hija con la mutación completa tendrá manifestaciones clínicas, y si las tiene cual puede ser el grado de severidad mental, que dependería siempre del patrón de inactivación del cromosoma X, y la presencia de mosaicismos somáticos.

El hecho de que existan mujeres con la mutación completa y que presenten sintomatología, cuando es una enfermedad ligada al cromosoma X y que tienen por lo tanto el otro cromosoma X funcional, se explica por la inactivación que se produce del cromosoma X normal en ciertos tejidos diana, como puede ser el cerebro.

La existencia de mujeres portadoras de la premutación y con una expresión fenotípica variable dificulta el consejo genético, así como con el hecho de que al menos 25-30% de los niños pequeños pueden no tener las características típicas faciales del síndrome de X frágil, haciendo que algunos de estos niños sean diagnosticados como afectados de otras enfermedades y la falta de un conocimiento adecuado del fenotipo cognitivo-conductual que de modo muy precoz presentan los pacientes, son la causa del **diagnostico tardío de la patología**.

El **diagnóstico molecular del SXF** se realiza mediante el estudio del DNA obtenido a partir de sangre, utilizando técnicas de genética molecular: **PCR** para establecer el número de copias CGG de los alelos normales y de pequeñas expansiones, y el **Southern-blot** para determinar el tamaño de las grandes expansiones, así como ver el patrón de metilación/inactivación del gen FMR1 y los posibles mosaicos. Estas mismas técnicas se utilizan en caso de

un **diagnóstico prenatal**, estudiando el DNA obtenido de vellosidad corial o de líquido amniótico.

Por el momento, no hay curación para el Síndrome X Frágil, sino que existen **tratamientos** paliativos de algunos de sus síntomas. Actualmente se están desarrollando experimentos basados en terapia genética, ya sea introduciendo la proteína deficitaria, o invirtiendo el estado de inactivación del gen. Este es el futuro y en esta vía se encuentran distintos equipos de investigación.

Tras el diagnóstico de la enfermedad, el tratamiento puede ayudar a los niños a alcanzar su máximo potencial. Es muy importante que estos niños reciban una atención especializada y multidisciplinar desde los primeros días de vida. Esta ayuda puede ser a distintos niveles: seguimiento médico, estimulación precoz, tratamiento farmacológico, logopedia, plan educativo individualizado etc. El diagnóstico del recién nacido es crucial para el desarrollo intelectual de estos niños, su futura autonomía y, en definitiva, para su favorable integración sociolaboral en la vida adulta.

El **Hospital Sant Joan de Déu** de Barcelona es un centro de referencia en neuropediatría, que cuenta con un Servicio de Neurología infantil con experiencia en el diagnóstico clínico de patologías relacionadas con trastornos neurológicos, y con un laboratorio de Genética Molecular, referencia para el diagnóstico molecular de varias patologías genéticas, entre ellas el Síndrome X-frágil; De hecho la mitad de las muestras recibidas en el laboratorio son para el despistaje del S. X-Frágil, contabilizando más de 4000 muestras para el análisis molecular del SXF en los últimos diez años.

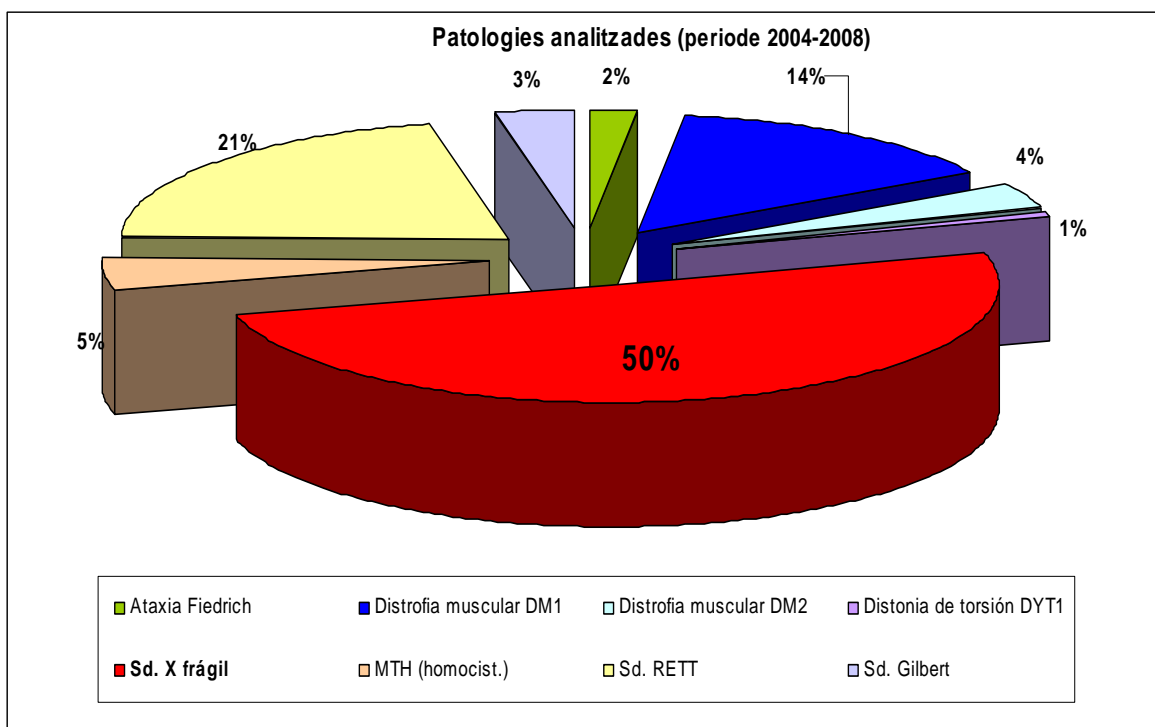


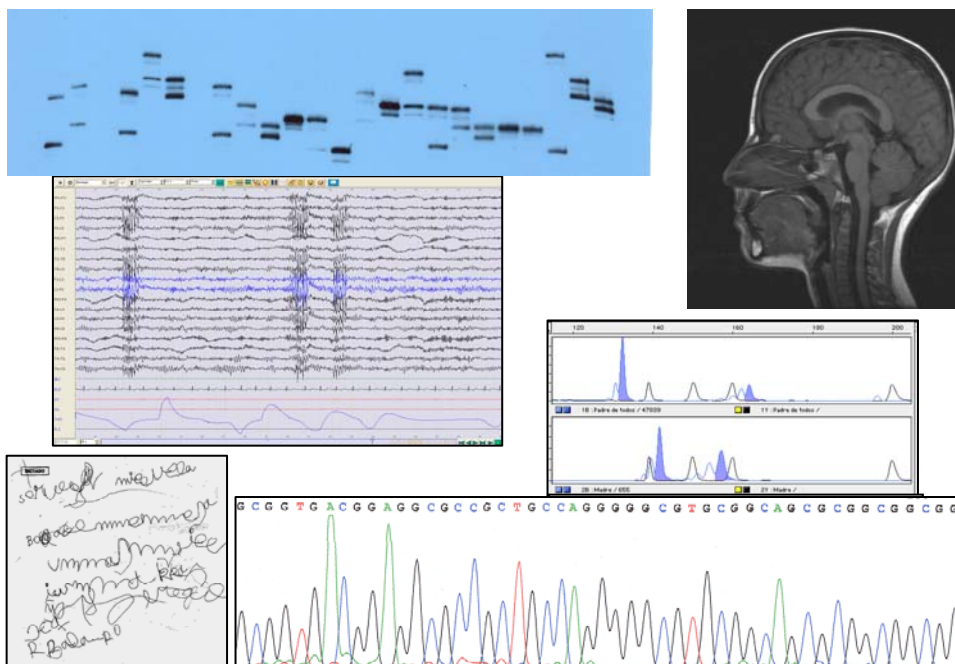
Figura1. Patologies analitzades en nostre laboratori de Genética Molecular, y porcentaje de muestras recibidas en el período 2004-2008.

En el hospital está en marcha un **proyecto de investigación sobre el SXF**, que tiene como objetivo principal caracterizar los aspectos genéticos y cognitivo-conductuales de la premutación en la infancia, y que se realiza de forma coordinada entre profesionales del Servicio de Neurología (liderado por la Dra. Pilar Poo) y del laboratorio de Genética Molecular (Dra. Loreto Martorell).

El proyecto se resume a continuación, así como algunas aportaciones a congresos y reuniones, tanto nacionales como internacionales, de resultados que se van obteniendo durante la realización del trabajo.

Proyecto investigación

SÍNDROME X-FRÁGIL Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL EN LA EDAD PEDIÁTRICA: ASPECTOS GENÉTICOS Y COGNITIVO-CONDUCTUALES DE LAS PREMUTACIONES.



Resumen proyecto:

Introducción :

El genotipo de **mutación completa** esta muy bien documentado sobretodo en la edad infantil, con un claro fenotipo tanto físico como cognitivo-conductual de los pacientes. La situación de la **premutación**, (considerada hasta hace poco tiempo como no causante de ningún tipo de síntomas), ha sido objeto de interés en la edad adulta, desde que recientemente se documentaron casos de individuos portadores de premutaciones y que presentaban una sintomatología característica, dando lugar a entidades clínicas reconocidas actualmente como son las **FXTAS** (*Fragile X Tremor Ataxia Síndrome*) trastorno neurológico progresivo afectando a 1/3000 varones mayores de 50 años, y el **FOP** (*Fallo Ovárico Prematuro*), observado en un 21% de mujeres portadoras de la premutación. La descripción de este nuevo síndrome neurológico FXTAS y del FOP entre portadores de premutaciones tiene gran implicación en el consejo genético, puesto que la prevalencia en la población general de la premutación es relativamente elevada.

El estudio molecular del ADN en la infancia, centra su atención en confirmar el estado de **mutación completa**. El hecho de considerar el estado de premutación como no relevante para trastornos cognitivos y la escasa documentación sobre como incide en los aspectos de lenguaje, cognitivos y de conducta, se encuentra en la base de prestar poca atención a los niños premutados (55-200 CGG), y no considerar como un dato de alarma cognitiva la zona gris (45-54 CGG). A pesar de la insistencia en la literatura especializada sobre alta prevalencia de **portadores (1/260 mujeres, y 1/800 hombres)**, en la clínica neuropediátrica diaria no existe confirmación del alto número de niños con el síndrome, esperables en función de la tasa de portadores.

Esta situación de que muchos de los niños portadores de la premutación e incluso de la zona gris estuviesen pasando desapercibidos, podría ser una de las explicaciones del dato recurrente en la literatura especializada frente al

infradiagnóstico de la enfermedad, hasta tal punto que se considera que entre el **60- 80% de los afectados por el síndrome se encuentra por diagnosticar**.

Hipótesis del trabajo: Existiría una alta prevalencia del SXF entre la población con trastornos del desarrollo, trastornos cognitivos y conductuales, cuyo diagnóstico pasa desapercibido al no ser considerada la premutación y zona gris como un genotipo que también es causa del fenotipo cognitivo-conductual del SXF en la edad infantil.

Objetivo principal: Análisis molecular del gen FMR1 y estudio clínico en pacientes pediátricos con sintomatología de SXF y sin mutación completa.

Relevancia social y beneficios: Si es posible dar respuesta a los objetivos planteados, consideramos que se avanzará notablemente en el conocimiento de los mecanismos que determinan y modulan la inestabilidad del gen FMR1, permitirá detectar portadores en la familia y asesorarles genéticamente, permitirá detectar la patología prenatalmente representando todo ello el paso previo indispensable para ayudar a las familias afectadas y para el diseño de estrategias terapéuticas eficaces.

Apoyos institucionales: El proyecto cuenta con el apoyo institucional de la *Federación Española del Síndrome X Frágil*, y de la *Association Européenne du Syndrome X Fragile*.

Investigador Principal proyecto y persona de contacto:

Dra. Loreto Martorell

Laboratorio Genética molecular (Edifici Docent)

Hospital Sant Joan de Déu

c/Santa Rosa, 39

08950-Esplugues-Barcelona

Tel: 93-6009759

e-mail: lmartorell@hsjdbcn.org

Aportaciones a Congresos y reuniones.

“Descripción de 4 hermanas heterocigotas compuestas para el gen FMR1 causante del S X-Frágil (FRAXA): implicaciones en el consejo genético”. J Genovés, A Nascimento, M Naudó, L Martorell. LXI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, 17-21 de noviembre de 2009.

“Síndrome X-Frágil y discapacidad intelectual en al edad pediátrica: aspectos clínicos y genéticos de la zona gris de las premutaciones”. J Genovés, P Poo, T Ferrando, A Sans, M Naudó, L Martorell. XXII congreso Nacional de la Asociación española de técnicos de laboratorio. Palma de Mallorca, 29-30 mayo 2009.

“Analysis of fragile-X premutation and grey zone in paediatric patients”. L Martorell, P Poo, MT Ferrando, M Naudó, J Genoves, A Sans. European Human Genetics Conference 2008. Barcelona, 31 mayo-3 junio 2008.

“Clinical features in children with fragile X premutation and grey zone”. MT Ferrando, L Martorell, P Poo, A Lopez, A Sans, J Campistol. 2º Congreso europeo X-Fragil. Turín, Italia, 4-5 abril 2008.

“Semiología de la premutación y zona gris en la infancia, en el Síndrome X Frágil”. MT Ferrando, L Martorell, P Poo, A Lopez, A Sans, J Campistol. Congreso Balear del Síndrome X frágil. Palma de Mallorca, noviembre 2007.

“Estudio de la premutación y zona gris del síndrome X-Frágil en la edad pediátrica”. J Genovés, M Naudó, P Poo, MT Ferrando, A Sans, L Martorell. LIX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. 20-24 de Noviembre de 2007, Barcelona.

“Clinical features in children with fragile X premutation and grey zone”. MT Ferrando, L Martorell, P Poo, A Lopez, A Sans, J Campistol. Workshop “Current Trends in Biomedicine”; Fragile X-related syndromes: from molecular to clinical approach. Baeza, Jaen, Spain, 16-18 octubre de 2007.

“Syndrome X fragile: : Semeiologie de la premutation dans l’age pediatrique”.

MT Ferrando, L Martorell, P Poo, A Sans, J Campistol. XXXV Reunion de la Societe Européenne de Neurologie Pédiatrique. 18-21 abril 2007, Pavia, Italia.

“Síndrome X frágil: Semiología de la premutación en la edad pediátrica”. MT

Ferrando, L Martorell, P Poo, A Sans, J Campistol. 1^{Er} Congreso Europeo del X Frágil. 6-7 Abril 2006, Liege, Bélgica.