

COMENTARIO

Síndrome de X frágil

Pese al reconocimiento de la necesidad de que los pediatras reconozcan y diagnostiquen el retraso del desarrollo, la edad media al diagnóstico del síndrome de X frágil (SXF), según un estudio de Bailey et al¹, publicado en este número de *Pediatrics*, se mantiene invariable entre los 35 y 37 meses de edad. Aunque la revisión (realizada entre 2001 y 2007) indica una derivación más rápida a programas de intervención infantil temprana (IIT) cuando se sospecha un desarrollo anormal, el paso omitido responsable del retraso en el diagnóstico del SXF parece ser la falta de consulta del pediatra con un especialista en genética, de solicitar con la prontitud necesaria el estudio del SXF, o ambos. Este estudio subraya que los pediatras deben sospechar más el SXF en determinadas poblaciones de pacientes con retraso del desarrollo, especialmente en los que muestran un retraso del habla.

El SXF se diagnosticó por primera vez al demostrar la fragilidad del extremo distal del cromosoma X en el locus Xq27.3. Se alcanzó una mejor comprensión del SXF y un diagnóstico más exacto al identificar el gen del SXF. El gen, X frágil retraso mental 1 (*FMR-1*), contiene numerosas repeticiones de 3 bases del ADN²⁻⁵ (citidina, guanina y guanina [CGG], conocidas como repeticiones de triplete). En el gen *FMR-1* hay 3 categorías de triplete CGG. Hasta 54 se consideran normales, de ~ 59 a 200 repeticiones de triplete CGG se consideran premutación y más de 200 repeticiones se consideran una mutación completa. El gen *FMR-1* codifica la proteína X frágil retraso mental (FMRP), que se encuentra en muchas células y se concentra en las neuronas⁶⁻¹⁴. El grado de expresión de la proteína depende del número de repeticiones CGG y de la cantidad de metilación del gen. Cuando la región del gen promotora de *FMR-1* está totalmente metilada se bloquea la expresión de la FMRP. Cuando la metilación no es completa, la expresión de la proteína es variable, lo que conduce a unas formas más leves de retraso^{15,16}.

El SXF es una causa frecuente de discapacidad intelectual². Las publicaciones sobre el SXF dirigidas a pediatras han sido bastante exhaustivas, y existen muchas revisiones sobre este tema que explican el aspecto molecular del SXF^{1,2}. Pese a la bibliografía científica y la publicidad en los medios de comunicación sobre el SXF, no hay variaciones de los patrones de la práctica que apunten a un diagnóstico más temprano. Los individuos afectados pueden presentar distintos fenotipos con una variedad de CI, y la discapacidad intelectual puede ser leve o moderada². La mutación completa en los varones es más grave que en las mujeres, y los rasgos físicos son más característicos en el paciente varón con SXF. La discapacidad intelectual de los afectados

por el SXF no es tan grave como indicaban los informes iniciales. El 30% de las mujeres con una mutación completa (> 200 repeticiones) puede tener una inteligencia normal, mientras que los varones con mutación completa muestran grados variables de deficiencias cognitivas, entre leves y moderadas. Los varones con mutaciones completas con ADN no metilado o sólo parcialmente metilado producen una FMRP normal y tienen unas capacidades cognitivas normales o casi normales^{15,16}. El fenotipo del SXF no suele aparecer en los pacientes muy jóvenes, lo que puede ser la razón de no resultar inicialmente evidente para los médicos. Los rasgos habituales son una cara alargada, unas orejas grandes, la pérdida de tejido conjuntivo y unos testículos grandes, que se evidencian después de la pubertad. Por lo tanto, parece que en el paciente joven a menudo faltan las características específicas del SXF, y la prueba de este síndrome se realiza según el grado de sospecha. Los varones prepuberales suelen mostrar un gran perímetro craneal, además de diferencias del comportamiento y del desarrollo¹⁷. Los portadores de una premutación pueden presentar una mayor incidencia de autismo y de trastorno de déficit de la atención con hiperactividad⁹. Según nuestra experiencia, alguno de los pacientes que resultó padecer un SXF fue derivado inicialmente por un trastorno del espectro de autismo o un retraso del lenguaje. Hemos observado que el retraso del lenguaje es un rasgo habitual de los pacientes con SXF y debería llamar la atención del pediatra para solicitar la prueba del SXF^{1,2}.

No hay otro tratamiento específico del SXF que la educación y la IIT, lo que significa que los niños con SXF reciben tratamiento en cuanto se derivan a IIT por un retraso del desarrollo. Pueden ser tratados con logopedia y también recibir educación especial una vez que inician la escolarización. Si presentan comorbilidades, como el trastorno de deficiencia de la atención con hiperactividad, pueden recibir tratamiento con los oportunos agentes farmacológicos y terapéuticos conductuales. En el futuro, el mejor conocimiento de las vías ácido γ -aminobutíricoérgicas del cerebro puede llevarnos a disponer de nuevos tratamientos del SXF¹⁸.

Pese a la carencia de un tratamiento específico del SXF, la importancia del diagnóstico es triple. Se puede realizar estudios de la familia y ofrecer asesoramiento genético y diagnóstico prenatal. El diagnóstico mediante la forma molecular de repeticiones de CGG es exacto en más del 99% de las ocasiones. Cuando el diagnóstico se realiza muy temprano, ~ 1 año de edad, es posible prevenir futuros embarazos o examinarlos prenatalmente en busca del SXF. Además, se puede estudiar a otros miembros de la familia y se puede seguir los trastornos rela-

cionados con el *FMR-1* a lo largo de las generaciones. En nuestra experiencia, encontramos una niña con SXF y un leve retraso, hija de una mujer con una prueba negativa del SXF aunque el padre resultó ser portador y transmisor, de forma que la historia familiar y el análisis del árbol genealógico pueden ser útiles para asesorar a las familias. En las familias que optan por no abortar un embarazo con SXF se puede establecer rápidamente el diagnóstico e iniciar la IIT con la esperanza de mejorar los resultados.

Bailey et al¹ ofrecen algunas razones del retraso del diagnóstico del SXF. Señalan que tras observar un retraso del desarrollo se produce una demora en la derivación a los especialistas en neurología y genéticas que, en su revisión, suelen solicitar el estudio diagnóstico del SXF. Su revisión observó que los pediatras de atención primaria no suelen iniciar *motu proprio* el diagnóstico del SXF. Esta demora es fácil de solucionar, porque las pruebas del SXF pueden ser solicitadas por cualquier médico, y la derivación a los especialistas no es, necesariamente, el último recurso. Se puede citar otras razones del retraso del estudio diagnóstico del SXF. El retraso observado en estos niños es inespecífico y puede ser leve o moderado, de forma que el pediatra no siente la urgencia de iniciar un estudio diagnóstico exhaustivo. Además, las distintas manifestaciones del SXF, especialmente en ausencia de rasgos dismórficos, pueden contribuir al retraso del diagnóstico. El tratamiento del SXF puede haber comenzado ya con la IIT, porque la mayoría de los pediatras derivarán a los niños a este tratamiento antes de establecer la causa del retraso. Lo que puede omitirse es el asesoramiento y la identificación de los transmisores del SXF, la madre y, en menor medida, el abuelo. El inicio del estudio diagnóstico también puede resolver otros problemas asociados con el gen que provoca el SXF y que se observan en personas mayores de la familia con deficiencias neurológicas como temblor/ataxia o fracaso ovárico temprano en las mujeres¹⁰⁻¹⁴. Creemos que el minucioso estudio de los pacientes con retraso del habla o discapacidad intelectual sin razón aparente puede conducir a un diagnóstico más temprano del SXF. En la práctica pediátrica se invoca a menudo la hiperactividad y los rasgos autistas. Estos síntomas pueden no ser específicos, pero aun así está indicado el estudio diagnóstico del SXF. No podemos aconsejar el estudio de X frágil en todos los niños con retraso, pero señalamos que cuando fracasan los estudios diagnósticos de las causas de discapacidad intelectual y existe un retraso del habla o un trastorno de hiperactividad, con o sin autismo, es necesario realizar el estudio de X frágil.

ERIEL WALLACE HAYES, MD, Y REUBEN MATALON, MD, PHD
Division of Genetics, Department of Pediatrics, University of
Texas Medical Branch, Galveston, Texas, Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bailey DB Jr, Raspa M, Bishop E, Holiday D. No change in the age of diagnosis for fragile X syndrome: findings from a national parent survey. *Pediatrics*. 2009;124(2):527-33.
2. Garber K, Smith KT, Reines D, Warren ST. Transcription, translation and fragile X syndrome. *Curr Opin Genet Dev*. 2006;16(3):270-5.
3. Visootsak J, Warren ST, Anido A, Graham JM Jr. Fragile X syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Filadelfia)*. 2005;44(5):371-81.
4. Lubs HA. A marker X chromosome. *Am J Hum Genet*. 1969;21(3):231-44.
5. Sutherland GR. Fragile sites on human chromosomes: demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science*. 1977;197(4300):265-6.
6. Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, et al. Identification of a gene (*FMR-1*) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell*. 1991;65(5):905-14.
7. Verheij C, Bakker CE, de Graaff E, et al. Characterization and localization of the *FMR-1* gene product associated with the fragile X syndrome. *Nature*. 1993;363(6431):722-4.
8. Feng Y, Gutekunst CA, Eberhart DE, Yi H, Warren ST, Hersch SM. Fragile X mental retardation protein: nucleocytoplasmic shuttling and association with somatodendritic ribosomes. *J Neurosci*. 1997;17(5):1539-47.
9. 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(4):335-40.
10. Farzin F, Perry H, Hessler D, et al. Autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder in boys with the fragile X premutation. *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27(2 Suppl):S137-44.
11. Bodega B, Bione S, Dalpra L, et al. Influence of intermediate and uninterrupted *FMR1* CGG expansions in premature ovarian failure manifestation. *Hum Reprod*. 2006;21(4):952-7.
12. Bretherick KL, Fluker MR, Robinson WP. *FMR1* repeat sizes in the gray zone and high end of the normal range are associated with premature ovarian failure. *Hum Genet*. 2005;117(4):376-82.
13. Brussino A, Gellera C, Saluto A, et al. *FMR1* gene premutation is a frequent genetic cause of late-onset sporadic cerebellar ataxia. *Neurology*. 2005;64(1):145-7.
14. Corrigan EC, Raygada MJ, Vanderhoof VH, et al. A woman with spontaneous premature ovarian failure gives birth to a child with fragile X syndrome. *Fertil Steril*. 2005;84(5):1508.
15. Cohen S, Masyn D, Adams J, et al. Molecular and imaging correlates of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Neurology*. 2006;67(8):1426-31.
16. Hagerman RJ, Hull CE, Safanda JF, et al. High functioning fragile X males: demonstration of an unmethylated fully expanded *FMR-1* mutation associated with protein expression. *Am J Med Genet*. 1994;51(4):298-308.
17. Smeets HJ, Smits AP, Verheij CE, et al. Normal phenotype in two brothers with a full *FMR1* mutation. *Hum Mol Genet*. 1995;4(11):2103-8.
18. Hagerman RJ, Hagerman PJ. The fragile X premutation: into the phenotypic fold. *Curr Opin Genet Dev*. 2002;12(3):278-83.
19. Curia G, Papouin T, Séguéla P, Avoli M. Downregulation of tonic GABAergic inhibition in a mouse model of fragile X syndrome. *Cerebral Cortex*. En prensa 2008.