



Síndrome X Frágil

Fisiopatología y posibilidades actuales de diagnóstico y tratamiento

Lara García Lorente

Febrero – 2017 Farmacia UCM

Introducción

El Síndrome X Frágil es una de las enfermedades raras más comunes en humanos. Es la causa hereditaria más común de discapacidad intelectual y autismo. El FXS afecta tanto a hombres como a mujeres. Sin embargo, las mujeres suelen tener síntomas más leves que los hombres. Esta enfermedad afecta a 1 de cada 4000 hombres y a 1 de cada 6000 mujeres de todas las razas en todo el mundo.

Es causado por cambios en un gen que se encuentra en el brazo largo del cromosoma X que es el gen 1 de retraso mental del cromosoma X frágil (FMR1) (Figura 1)

Este gen FMR1 por lo general produce una proteína llamada proteína de retraso mental del cromosoma X frágil (FMRP). La FMRP se necesita para el desarrollo normal del cerebro. En personas con FXS se produce una mutación en el gen FMR1 que lo inactivan y no producen la proteína. Las personas con FXS tienen ausente esa proteína.⁽³⁾

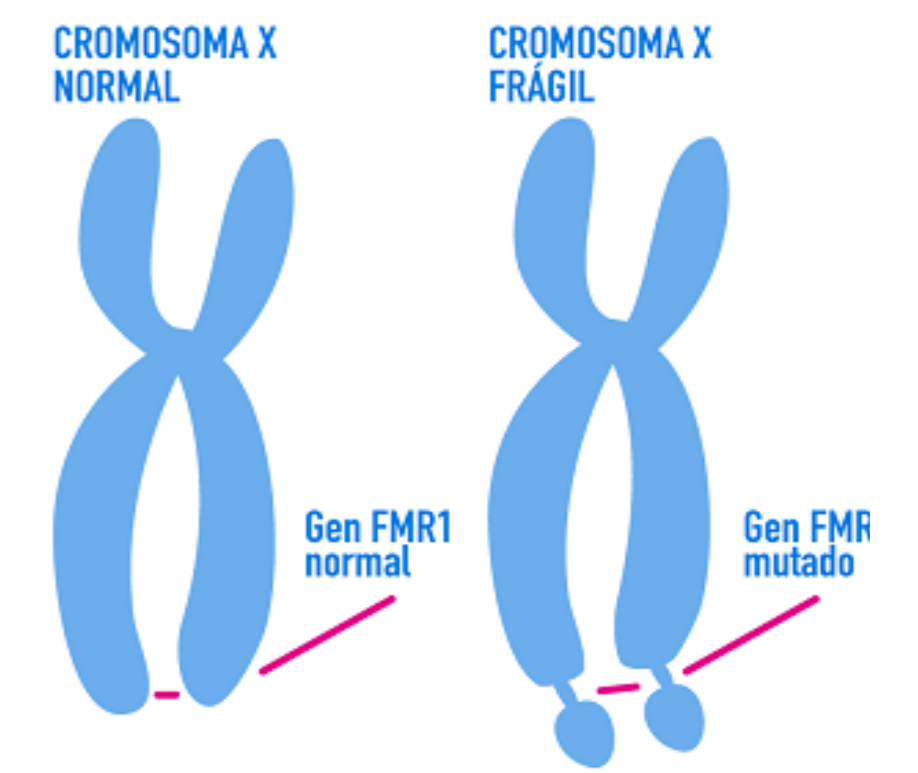


Figura 1.

Objetivos

Describir:

- Características más relevantes del síndrome
- La fisiopatología de la enfermedad
- Avances en el diagnóstico y tratamiento

Material y métodos

Se ha hecho una revisión bibliográfica descriptiva buscando artículos científicos en bases de datos como PubMed, Google Académico...

También se han consultado páginas web como fraxa.org.

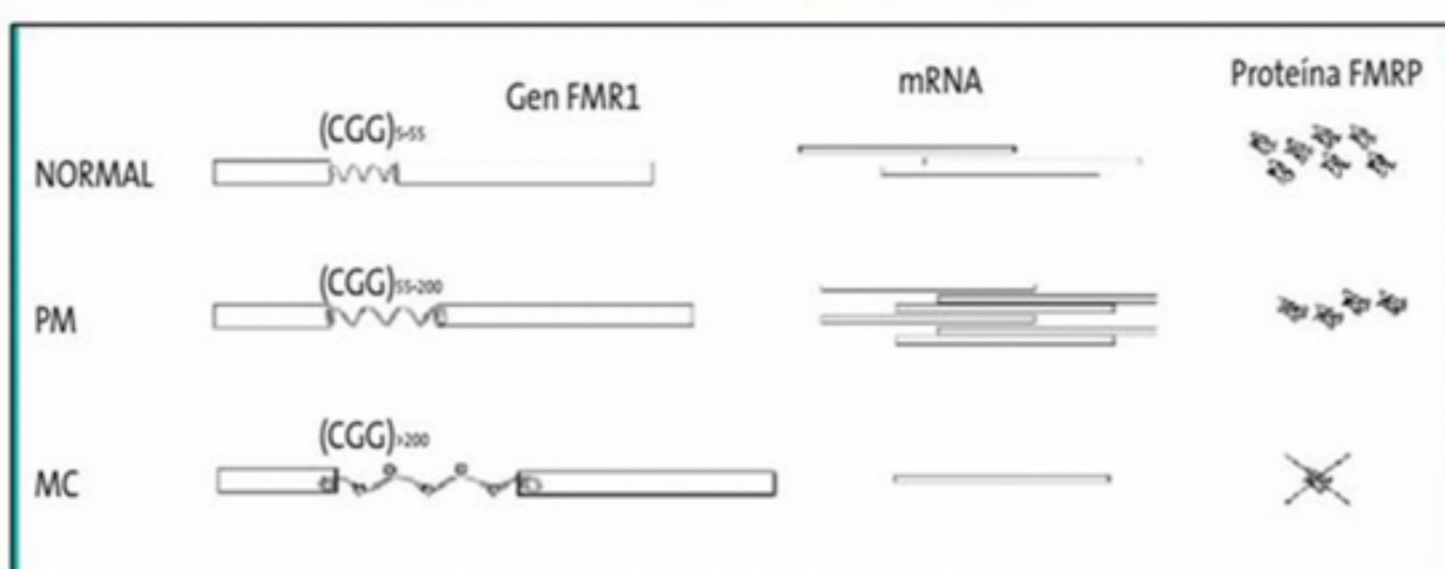
Resultados y discusión

Hay un lugar en el gen FMR1 en el que el patrón de ADN CGG se repite una y otra vez. La expansión del gen FMR1 conduce a la metilación e inhibición de la FMRP.⁽⁴⁾ (Figura 2)

Según las repeticiones de CGG, se forman 4 regiones alélicas de FMR1:

Alelos	Repeticiones CGG	Consecuencias
Normal	5-44	No tienen FXS ni riesgo de tener hijos con FXS.
Intermedio o Zona Gris	45-54	No tienen FXS, pero es probable presentar algunos síntomas.
Premutación	55-200	No tienen FXS. Son portadores (pueden tener hijos con premutación o FXS. Pueden presentar trastornos asociados a FXS.
Mutación	>200	Tienen FXS.

Tipos de alelos en el Síndrome de X frágil



En el alelo normal tanto el ARN mensajero (ARNm) y la proteína FMRP se producen en cantidades normales. En el alelo con premutación (PM) la producción de ARNm está aumentada mientras que la de proteína FMRP está disminuida. En el alelo con mutación completa (MC) prácticamente no se produce ARNm y hay muy escasa cantidad o ausencia de proteína FMRP.

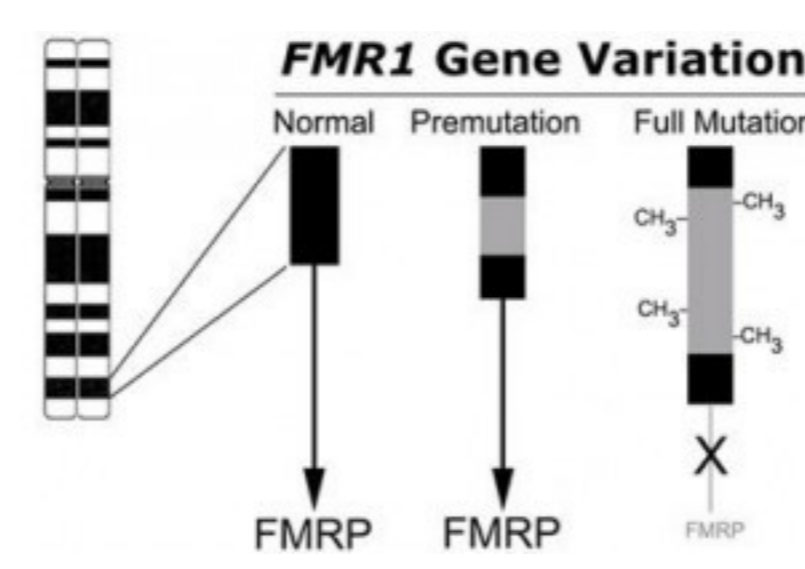


Figura 2.



Señales físicas

Cara alargada
Orejas grandes
Hiperelasticidad articular
Macroorquidismo
Mandíbulas prominentes



Varones

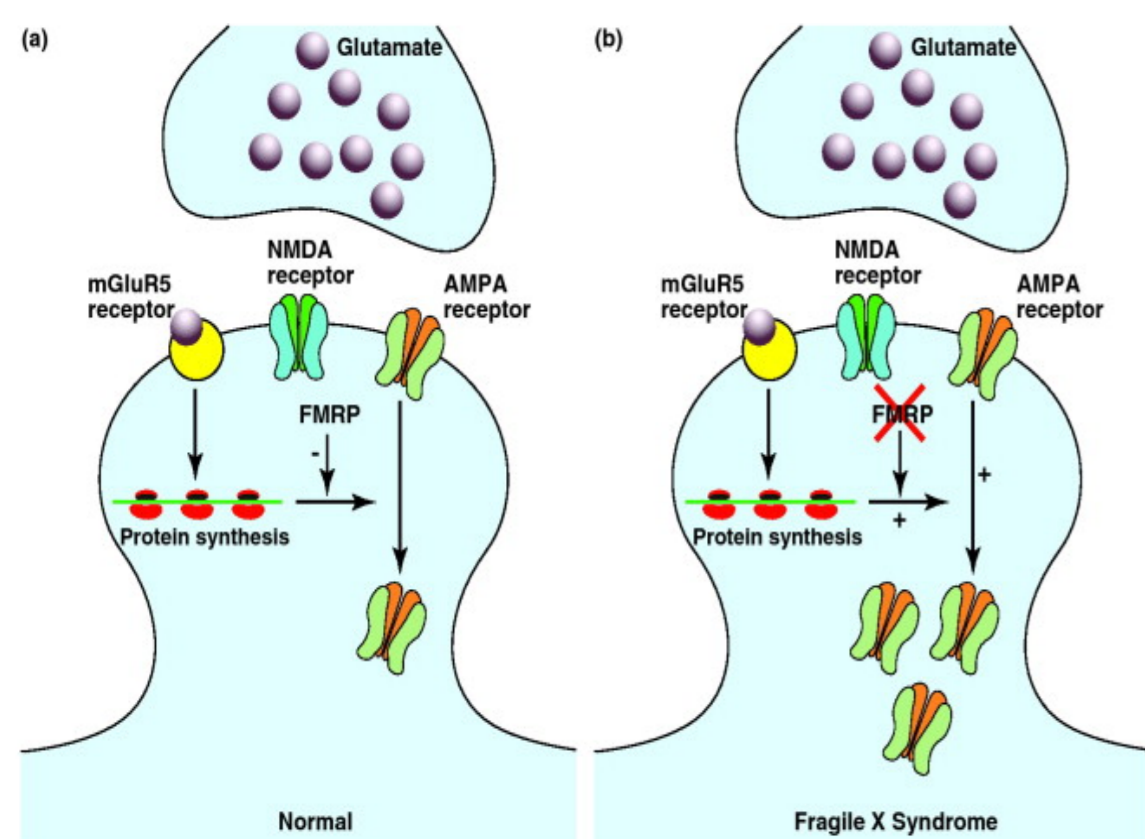
Problemas médicos

Estrabismo
Otitis
Prolapso válvula mitral
Pies planos
Epilepsia

Tratamiento

- **Ácido valproico:** inhibidor de histonas desacetilasas. Mejora la hiperactividad y el déficit de atención. Aumenta niveles de GABA y disminuye los de Dopamina, buen estabilizador del afecto.
- **Minociclina:** disminuye actividad de MMP9. Mejora del comportamiento, el ánimo y la ansiedad de niños entre 3.5 a 16 años. En niños menores de 8 años oscurecimiento dental. Puede producir diarrea.
- **Inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS):** Tratan agresión, ansiedad, depresión y demás trastornos. Efecto positivo de la sertralina sobre el desarrollo del lenguaje en niños de 2 a 6 años con SXF. En algunos casos pueden empeorar agresividad por hiperactivación si la dosis es alta. Si esto ocurre, disminuir o interrumpir dosis y reemplazar por antipsicóticos atípicos como aripiprazol para estabilizar estado de ánimo.
- **Agonistas de GABA:** agonista de GABA B, Arbaclofeno, eficaz para personas con trastornos del espectro autista o con baja sociabilidad.⁽¹⁾

Teoría mGluR del Síndrome X Frágil



(a) La estimulación de mGluR5 por glutamato induce la traducción local de mRNA en la sinapsis. La síntesis local de proteínas estimula la internalización de los receptores AMPA, que es esencial para la plasticidad sináptica a largo plazo. FMRP regula negativamente la transcripción y reduce la internalización de los receptores AMPA.

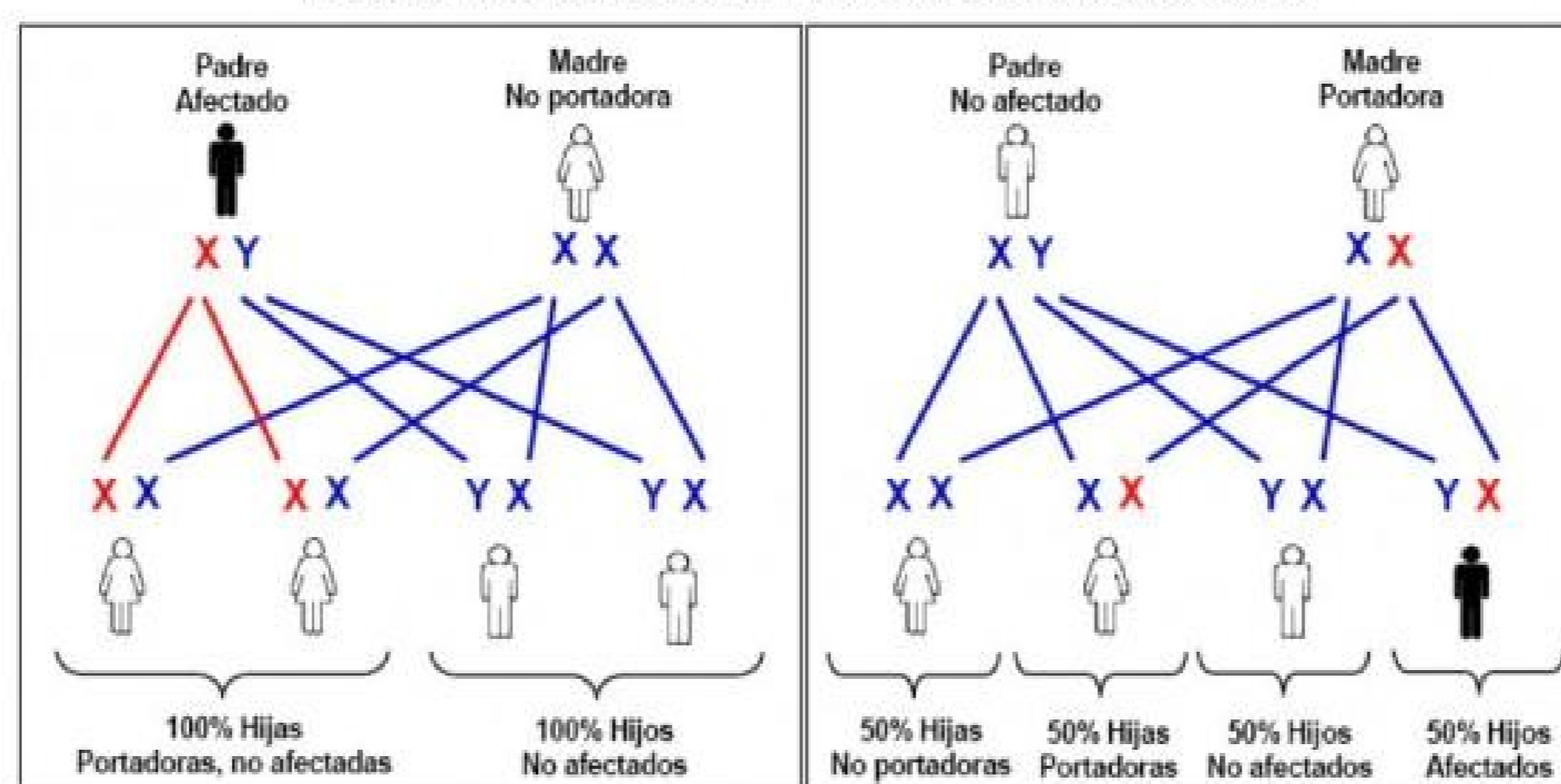
(b) Por extrapolación de los hallazgos en ratones Fmr1 KO, las neuronas de pacientes con FXS han aumentado la internalización de los receptores AMPA en ausencia de FMRP, lo que debilita la sinapsis.⁽²⁾

Pruebas de diagnóstico

PCR: permite la amplificación de la zona que contiene la repetición de CGG. A través de la utilización de cebadores específicos para el gen FMR1, y puede identificar a pacientes en el rango de la CM y la PM.

Southern blot: caracteriza mejor alelos en el rango de la PM y determina el estado de metilación en las CM.

PATRÓN DE HERENCIA RECESIVO LIGADO AL CROMOSOMA X



Además de todas estas posibilidades farmacológicas de tratamiento es necesario realizar terapias cognitivas, de comportamiento, y de estímulos educacionales.

Conclusiones

- El síndrome X frágil actualmente se puede diagnosticar analizando el ADN de una persona a través de una muestra de sangre.
- Las mujeres que son portadoras de la mutación en el gen FMR1 pueden obtener un diagnóstico prenatal incluyendo un muestreo de vellosidades coriónicas y/o estudios de amniocentesis.
- En la actualidad, el Síndrome X frágil aún no tiene cura. Sin embargo, existen tratamientos farmacológicos que pueden controlar algunos síntomas conductuales, además de terapias de apoyo y educación especial.
- Estudios preclínicos avalan la hipótesis del exceso de radiales libres en cerebro del modelo animal del SXF y plantean que un tratamiento antioxidante (Vitamina C y E) mejoraría la sintomatología y el pronóstico del síndrome.

Referencias

1. Tabolacci E, Palumbo F, Nobile V, Neri G. Transcriptional Reactivation of the FMR1 Gene. A Possible Approach to the Treatment of the Fragile X Syndrome.
2. Levenga J, de Vrij FMS, Oostra BA, Willemsen R. Potential therapeutic interventions for fragile X syndrome. Trends Mol Med. 2010 Nov ;16(11):516-27.
3. Lozano R, Azarang A, Wilaisakditipakorn T, Hagerman RJ. Fragile X syndrome: A review of clinical management. Intractable Rare Dis Res. 2016 ;5(3):145-57.
4. Cómo se hereda el síndrome del cromosoma X frágil | Síndrome del cromosoma X frágil (SCXF) | NCBI | CDC <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/fxs/inherited.html>
5. Fragile X Syndrome - Symptoms and Signs . <http://www.fraxa.org/fragile-x-syndrome/symptoms/>