



Artículo especial

## Guía clínica de las enfermedades asociadas al gen *FMR1*: síndrome X frágil, insuficiencia ovárica primaria y síndrome de temblor-ataxia

Clinical guideline of gene *FMR1*-associated diseases: fragile X syndrome, primary ovarian insufficiency and tremor-ataxia syndrome

Montserrat Milá<sup>a,\*</sup>, Feliciano Ramos<sup>b</sup>, M. Isabel Tejada<sup>c</sup> y Grupo AEGH/CIBERER<sup>◇</sup>

<sup>a</sup>Servei de Bioquímica i Genètica Molecular, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servicio de Genética, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)-Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

<sup>c</sup>Laboratorio de Genética Molecular, Unidad de Genética, Servicio de Genética, Instituto BioCruces, Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 25 de abril de 2013

Aceptado el 23 de mayo de 2013

On-line el 25 de julio de 2013

### El síndrome X frágil

El síndrome X frágil (SXF, MIM#300624; ORPHA 908) es la causa conocida más frecuente de discapacidad intelectual hereditaria, afectando aproximadamente a 1/4.000 varones de la población general y 1/6.000 mujeres<sup>1-3</sup>.

Las características físicas del SXF son, en un principio, prácticamente inaparentes al nacimiento y durante el primer año de vida, y la primera señal de alarma suele ser un retraso en la aparición del lenguaje, al que puede acompañar un retraso motor leve, un comportamiento hiperactivo con déficit de atención, conductas de tipo autista, como aletear y/o morderse las manos, y un contacto visual escaso.

En la exploración física se observa una cara alargada con mentón prominente y unas orejas grandes y salientes. Estos rasgos físicos se van acentuando con el tiempo, siendo más evidentes en la edad adulta, en la que se observa el hallazgo más característico del SXF: el macroorquidismo, o testículos de tamaño superior al normal, que aparece en los varones al llegar a la pubertad<sup>4</sup>.

Otros datos clínicos relevantes incluyen: paladar elevado, hiperlaxitud articular, especialmente de pequeñas articulaciones, y piel fina y aterciopelada, siendo frecuente ver muchas arrugas en las palmas de las manos. En el corazón el hallazgo más habitual es un prolapso de la válvula mitral, que se manifiesta como un soplo

cardíaco de intensidad leve-moderada y generalmente sin repercusión clínica. Estas y otras anomalías se consideran principalmente debidas a una alteración del tejido conectivo.

Los individuos con SXF no suelen tener problemas médicos graves. Se sabe que durante la infancia son frecuentes las otitis (otitis media recurrente) y posteriormente las sinusitis. También es frecuente la presencia de estrabismo convergente. Muchos niños tienen los pies planos, pero este hallazgo suele mejorar con la edad. Aproximadamente un 30% de los pacientes presenta algún grado de reflujo gastroesofágico durante el primer año, cuyo tratamiento dependerá de la gravedad del mismo. En el área neurológica alrededor de un 15% de los pacientes con SXF tiene epilepsia de algún tipo, con hallazgos anormales en el electroencefalograma. Un subgrupo de pacientes con SXF tiene un fenotipo similar al del síndrome de Prader-Willi, con obesidad e hiperfagia.

El lenguaje suele ser repetitivo, se comportan con timidez y desvían la mirada cuando se dirigen a ellos. Además, muestran defensa táctil, falta de concentración, impulsividad y en ocasiones tienen episodios de rabieta y/o agresividad. En el varón con SXF, el fenotipo conductual recuerda muchas veces al autismo, presentando sus síntomas en mayor o menor grado. Así, son habituales los movimientos estereotipados de ambas manos (agitación), las autolesiones por mordedura de las propias manos con áreas callosas en las zonas más afectadas, y una actitud defensiva o de sobre-reacción ante determinados estímulos sensoriales externos. A ello se suma el deterioro, a veces progresivo, de las habilidades sociales y de la reciprocidad socioemocional. Todo ello puede llevar al diagnóstico inicial de un trastorno del espectro autista<sup>5</sup>. En la **tabla 1** se recogen los principales hallazgos clínicos de los varones con SXF.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mmila@clinic.ub.es](mailto:mmila@clinic.ub.es) (M. Milá).

◇ Más información sobre los componentes del grupo AEGH/CIBERER se encuentra disponible en el **Anexo 1**.

**Tabla 1**  
Hallazgos clínicos de los varones afectados de síndrome X frágil

Hallazgos físicos	Varones con mutación completa					
	100% metilado		< 50% metilado		Mosaicos	
	Prepuberal	Puberal	Prepuberal	Puberal	Prepuberal	Puberal
Cara alargada	50	80	20	83	47	71
Orejas prominentes	69	66	50	No disponible	70	36
Paladar ojival elevado	62	63	40	No disponible	57	38
Hiperlaxitud articular	72	49	70	17	77	50
Pulgares con articulación doble	55	48	50	17	30	35
Cresta palmar única	22	22	10	0	17	48
Callos en las manos	13	52	0	0	13	40
Pies planos	72	60	80	17	83	50
Soplo cardíaco	1	29	0	33	0	9
Macroorquidismo	39	92	30	83	13	91

Los datos se muestran como porcentajes.

Las niñas y mujeres afectadas presentan un déficit cognitivo variable: desde problemas leves de aprendizaje a discapacidad intelectual moderada a profunda. Los rasgos físicos de SXF en las niñas/mujeres suelen ser, en general, menos marcados que en los varones, por lo que el diagnóstico clínico puede ser difícil y retrasarse en el tiempo. Las características emocionales y de conducta en las mujeres con SXF son, por lo general, variables. Las mujeres con SXF suelen ser tímidas, propensas a la ansiedad, especialmente en situaciones sociales, en las que tienden al aislamiento. También pueden mostrar problemas de lenguaje, labilidad emocional y depresión. Por otra parte, las mujeres portadoras también pueden sufrir de ansiedad<sup>6</sup>.

El SXF se hereda de forma dominante ligada al cromosoma X. En la población general podemos encontrar varones y mujeres afectados y también varones y mujeres portadores. En la figura 1 se muestra un árbol genealógico patrón de una familia SXF, en la que podemos observar su transmisión a través de los diferentes miembros, sanos, portadores y afectados, a la siguiente generación.

#### El gen *FMR1*

El gen *Fragile X Mental Retardation 1 (FMR1)* es el gen humano que codifica para la proteína *Fragile X Mental Retardation Protein (FMRP)*, cuya ausencia es la responsable del SXF. El gen contiene 17 exones que se extienden a lo largo de 38 kb de la región cromosómica Xq27.3<sup>7</sup>, capaces, además, de generar diversos transcritos mediante corte y empalme alternativos en la región 3'. El síndrome mayoritariamente se debe a la expansión de la repetición del trinucleótido CGG, que se localiza en el primer exón del gen *FMR1*. En concreto, esta expansión forma parte de la secuencia no traducida del gen en 5' y contiene un número variable de repeticiones CGG, habitualmente entre 6 y 44, siendo el alelo con 30 repeticiones el más frecuente. Los alelos en este rango de repeticiones se transmiten de forma estable<sup>8</sup>.

Los alelos intermedios (45-54 CGG) (AI o «zona gris») representan el intervalo entre alelos normales y premutados, y pueden ser estables o inestables. El carácter estable o inestable en la transmisión de una generación a la siguiente se ha relacionado con la presencia de tripletes AGG, que generalmente se presentan cada 9-10 (CGG) e interrumpen el tracto CGG, y que confieren estabilidad. Se ha especulado sobre la existencia de una posible asociación entre los AI y determinados fenotipos cognitivos, conductuales y otros, aunque un trabajo colaborativo en población española no detectó tal asociación<sup>9</sup>.

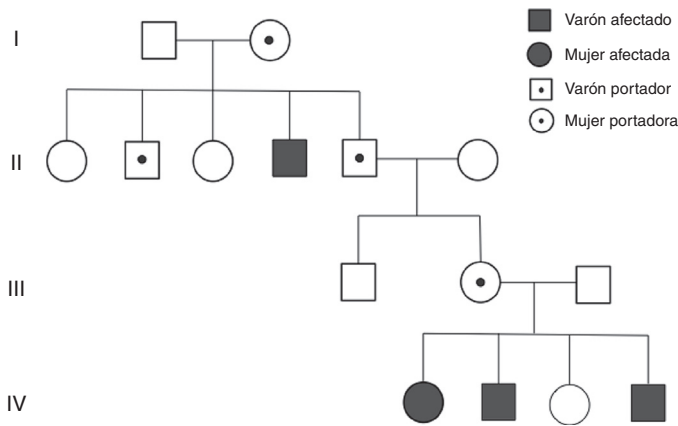
Aquellos alelos que contienen entre 55 y 200 repeticiones del triplete CGG se consideran premutaciones. El alelo menor para el que se ha descrito expansión a mutación completa en una sola generación es de 56 repeticiones CGG<sup>10</sup>. Los alelos en este rango ocasionan niveles más o menos reducidos de proteína FMRP, pero

en cantidad suficiente para que los portadores no desarrollen el fenotipo del SXF. La prevalencia de alelos premutados (PM) se ha estimado en torno a 0,38-0,88% en mujeres, y 0,12-0,21% en varones<sup>9-12</sup>. Los alelos PM son inestables, con tendencia a expandirse en cada meiosis. Las expansiones de más de 200 repeticiones constituyen una mutación completa que causa el síndrome, ocasionan un bloqueo de la expresión del gen *FMR1* y, por tanto, una ausencia de la proteína FMRP. Esta inactivación aparentemente está mediada por una hipermetilación anómala del primer exón y la región promotora del gen. El efecto es equivalente al de la pérdida del gen por delección o a algunas mutaciones puntuales que afectan a un aminoácido de importancia funcional, que son otras causas mucho más infrecuentes del síndrome (1%). Las expansiones en el rango de la mutación completa no solo son inestables en la meiosis, sino también en la mitosis. Diferentes células del mismo individuo pueden presentar un rango variable de tamaños, por lo que no es raro encontrar mosaicismo somático en el que una fracción de células de un portador de mutación completa presenta alelos PM (lo que ocurre en al menos el 15% de los varones y un 6% de las mujeres con SXF) o incluso alelos en el rango normal (presentes en aproximadamente el 1% de los varones con SXF)<sup>13</sup>. Por tanto, el mosaicismo permite que algunas células en un individuo portador de mutación expresen la proteína, y suele detectarse en aquellos pacientes con una forma más leve del síndrome. Otro factor asociado a un fenotipo más leve es la metilación parcial de la secuencia promotora (denominado mosaicismo de metilación). Además, en mujeres, el proceso de inactivación del cromosoma X también puede contribuir a una expresión más atenuada del síndrome (tabla 2).

#### Diagnóstico molecular del síndrome X frágil

La aproximación diagnóstica de elección para identificar los trastornos relacionados con el gen *FMR1* es el estudio molecular. Hoy en día el estudio citogenético ya no es aceptado. Las pruebas inmunohistoquímicas que detectan la proteína FMRP también se pueden utilizar, pero no forman parte del procedimiento diagnóstico habitual de un laboratorio clínico.

El análisis por *Southern blot* por doble digestión con enzimas sensibles a la metilación (*EcoRI* y *EagI*) es el método tradicional<sup>14</sup> y el más utilizado para detectar premutaciones grandes, mutaciones completas, mosaicismo y determinar el estado de metilación en una sola prueba. Sus desventajas son que requiere grandes cantidades de ADN de alta calidad, da estimaciones imprecisas del número de repeticiones, y es una técnica laboriosa que requiere varios días. Una metodología más rápida y precisa para el diagnóstico de los diferentes genotipos del gen *FMR1* es la *polymerase chain reaction (PCR)*, «reacción en cadena de la polimerasa», que utiliza pequeñas cantidades de ADN y puede



**Figura 1.** Árbol genealógico de familia con síndrome X frágil. Las mujeres portadoras tienen un riesgo del 50% de tener un hijo varón portador (generación II) o afectado (generaciones II y IV). En la generación IV hay una mujer afectada.

determinar el número exacto de repeticiones CGG. Sin embargo, con esta técnica no se detectan premutaciones grandes ni mutaciones completas y tampoco da información de los niveles de metilación. En varones, la ausencia de producto de PCR puede indicar la presencia de un alelo expandido, patológico, no susceptible a ser amplificado. Sin embargo, por la misma razón, en mujeres no se distinguen las homocigotas (20-30%) de las portadoras de un alelo expandido que no se ha amplificado. Este es un grave inconveniente, ya que un 20-30% de las mujeres requerirán pruebas diagnósticas adicionales (*Southern blot*) para distinguir homocigotas de portadoras de la expansión.

Recientemente se ha descrito una metodología que combina la PCR clásica con otro cebador o *primer* que hibrida en la región del triplete CGG (*triplet primed PCR* o TP-PCR)<sup>15</sup> y que detecta de forma fiable las premutaciones y mutaciones completas<sup>16,17</sup>, así como cualquier expansión patológica, proporcionando, además, información sobre las interrupciones AGG. Finalmente, la combinación de métodos de PCR con la modificación del ADN por bisulfito, o el uso de endonucleasas de restricción sensibles a la metilación, también permiten detectar el estado de metilación del gen *FMR1*.

La elección de la técnica y estrategia diagnóstica ha de tener en cuenta en todo momento las características clínicas y familiares del paciente o la población a analizar.

La estrategia más utilizada actualmente es una prueba de PCR (con cebadores marcados con fluoróforos para valorar en un analizador genético el número exacto de repeticiones), seguida por *Southern blot* o TP-PCR. Una vez que se ha encontrado un individuo portador de la expansión patológica, se requiere el estudio familiar para detectar a otros portadores de premutaciones o mutaciones completas. En estos casos la determinación precisa del tamaño de los alelos y la posición de las interrupciones AGG son importantes para poder determinar los riesgos de expansión en las portadoras. Por otro lado, conocer el estado de la metilación o determinar la presencia de mosaicismo es relevante para las correlaciones genotipo-fenotipo. Un

diagnóstico indirecto podría ser útil en caso de duda o si se sospecha la contracción de un alelo patológico.

En el diagnóstico prenatal, si se utilizan muestras de vellosidades coriónicas, el análisis de la metilación no es valorable si la muestra es anterior a la semana 13 de gestación, ya que los patrones de metilación en el feto aún no se han establecido<sup>18,19</sup>. A veces es necesario recurrir a una segunda muestra en líquido amniótico para determinar la metilación<sup>20</sup>. Dado que generalmente se dispone de pequeñas cantidades de ADN para las pruebas, sería recomendable el análisis mediante TP-PCR o PCR junto con el análisis indirecto con marcadores microsatélites y/o PCR sensibles a metilación. Por último, las pruebas inmunohistoquímicas para la detección de la proteína FMRP podrían ser útiles en estudios a gran escala de cribado de la población masculina, ya que los varones con mutación completa carecen o tienen escasa expresión de FMRP. También pueden ser de utilidad en casos dudosos de PM altas con fenotipo evidente de SXF<sup>21,22</sup>.

### Insuficiencia ovárica primaria

La insuficiencia ovárica primaria (POI, MIM#311360) es un trastorno clínico en el cual los ovarios dejan de funcionar normalmente en una mujer menor de 40 años y se desarrolla una amenorrea, con deficiencia de las hormonas sexuales y elevados valores de gonadotropinas en suero. Alrededor de un 20% de las mujeres portadoras de PM en el gen *FMR1* pueden tener POI, que se denomina entonces FXPOI, y se presenta con una frecuencia 4 a 5 veces superior a la de la población general<sup>23</sup>. Así mismo, entran en la menopausia una media de 5 años antes que las no portadoras en su familia. El riesgo de padecer FXPOI parece estar relacionado con el aumento del número de repeticiones, y empieza a disminuir a partir de las 100 CGG. Pero sorprendentemente esto no ocurre en las mujeres portadoras de la mutación completa. Se sugiere que una variación en los niveles de transcripción del gen *FMR1* contribuye al desarrollo de la menopausia precoz<sup>24-26</sup>.

### Síndrome de temblor-ataxia asociado al síndrome X frágil

El síndrome de temblor-ataxia asociado al SXF (FXTAS, MIM#300623; ORPHA 93256) es un trastorno neurológico multisistémico que afecta a pacientes, principalmente varones a partir de los 50 años, portadores de PM en el gen *FMR1*. Clínicamente se caracteriza por<sup>27</sup>:

- Ataxia o dificultad para andar, que puede estar asociada con dismetría y dificultad para articular el lenguaje.
- Temblor intencional, presente en un 90% de los afectados y que suele comenzar en la mano dominante y con el tiempo afecta a ambas; este temblor puede ser variable (temblor de reposo, postural, etc.).
- Síntomas de parkinsonismo, incluidos temblor de reposo y bradicinesia (enlentecimiento de movimientos), presentes en el 60% de los pacientes.

**Tabla 2**

Características de los distintos tipos de alelos del gen *FMR1*, en función del número de repeticiones

Número de repeticiones CGG	Interpretación	Herencia	Interrupciones AGG	Consecuencia
6-44	Rango normal	Estable	Sí	-
45-54	Alelos intermedios (zona gris)	Estable	Sí	-
		Leve inestabilidad	No	-
55-200	Premutación	Inestable	No	↑ ARNm. ↓ proteína
>200	Mutación completa	Inestable	No	Ausencia de proteína

ARNm: ácido ribonucleico mensajero.

**Tabla 3**  
Criterios diagnósticos del síndrome de temblor-ataxia

Definitivo	Probable	Posible
Uno radiológico mayor + uno clínico mayor	Dos clínico mayor o uno radiológico mayor + uno clínico menor	Uno radiológico menor + uno clínico mayor

Criterio obligatorio: número de repeticiones CGG > 55 y < 200.

Radiológico mayor: lesiones en la sustancia blanca comprobables en la resonancia magnética (pedúnculos cerebelosos medios).

Radiológico menor: lesiones en la sustancia blanca comprobables en la resonancia magnética (sustancia blanca cerebral; atrofia cerebral de moderada a grave).

Clínico mayor: temblor de intención, ataxia.

Clínico menor: parkinsonismo.

Fuente: Jacquemont et al. 2004<sup>49</sup>.

- Rigidez, más frecuente en las extremidades superiores, e inestabilidad.
- Pueden tener distonias (alteraciones del tono muscular).
- También presentan deterioro cognitivo (demencia subcortical frontal).

El FXTAS (tabla 3) está asociado a un aumento del ARN mensajero, en los portadores de PM en el gen *FMR1*, al que se le atribuye un efecto tóxico que puede dar lugar a la formación de inclusiones intranucleares en las neuronas cerebrales<sup>28</sup>. El requisito prioritario para diagnosticar a un paciente de FXTAS es confirmar la presencia de la PM en el gen *FMR1*. El diagnóstico definitivo se realiza tras comprobar, por resonancia magnética cerebral, la presencia de lesiones en la sustancia blanca del pedúnculo cerebeloso medio unido a ataxia y/o temblor intencional<sup>28</sup>. FXTAS es más frecuente en varones que en mujeres<sup>28,29</sup>, pero estas pueden presentar un mayor riesgo de alteraciones tiroideas y fibromialgia<sup>30</sup>.

### Indicaciones de solicitud de un estudio molecular del gen *FMR1*

#### Discapacidad intelectual y autismo

Dado que las características fenotípicas en la infancia son sutiles, se recomienda descartar el SXF en todos aquellos casos de discapacidad intelectual cuya etiología no esté aclarada, incluyendo un amplio intervalo que va desde la discapacidad intelectual leve a la profunda, así como los retrasos de desarrollo, el autismo, la hiperactividad y otros problemas de comportamiento<sup>31</sup>.

#### Insuficiencia ovárica primaria debida a premutación del gen *FMR1*

Se recomienda el estudio molecular del SXF a aquellas mujeres con infertilidad y/o con fallo ovárico antes de los 40 años, sobre todo si tienen valores elevados de folitropina, si no hay otra causa confirmada, como podrían ser radiación ovárica en tratamientos de cáncer o tiroiditis, entre otros<sup>23,26</sup>.

#### Temblor y ataxia asociados a premutación en el gen *FMR1*

Se recomienda hacer pruebas genéticas del gen *FMR1* en casos de inicio de ataxia cerebral y/o de cuadro de temblor intencional con parkinsonismo o decline cognitivo de causa desconocida en una persona mayor de 50 años<sup>32-34</sup>.

Finalmente, hemos de añadir el diagnóstico «en cascada», es decir, los estudios familiares que surgen a partir de un primer caso afectado, lo que incluye el diagnóstico prenatal en los casos en los que la mujer embarazada portadora de PM o mutación completa lo requiera<sup>35-38</sup>.

### Asesoramiento genético en el síndrome X frágil

Previamente a la realización del estudio genético molecular, se debe informar con claridad sobre el mecanismo molecular y el comportamiento progresivamente expansivo de la mutación a través de las sucesivas generaciones de una familia. Es recomendable mencionar todos los resultados posibles en una situación

concreta, lo que facilitará la consulta posterior y la toma de decisiones una vez que se conozca el resultado definitivo.

*Varones y mujeres con un número de repeticiones CGG normal (6-44):* el riesgo de tener hijos afectados con la mutación completa es prácticamente inexistente. En estos casos, debe tranquilizarse a la pareja y explicar que no están indicados más estudios.

*Individuo con un alelo en la «zona gris» (45-54 repeticiones CGG):* el número de repeticiones CGG no se asocia con problemas médicos ni neuropsicológicos. El factor más importante es su estabilidad, dado que si el mecanismo molecular se basa en el aumento progresivo del tamaño de las repeticiones CGG, es de esperar que en algún momento se produzca un paso desde el rango normal a PM, y esto sucede precisamente con incrementos muy pequeños y con una frecuencia muy variable. En estos casos estaría indicado comprobar la estabilidad del alelo mediante la determinación del número de interrupciones AGG y el estudio de los progenitores. A efectos prácticos, se debe tranquilizar a la pareja y, en ausencia de antecedentes familiares compatibles con SXF, no están indicados más estudios ni el diagnóstico prenatal.

*El varón portador de premutación (55-200 repeticiones CGG):* no suele padecer problemas neuropsicológicos, aunque aquellos en los que la PM está en el rango superior pueden presentar dificultades de aprendizaje. La probabilidad de desarrollar FXTAS se estima entre un 33 y un 45%<sup>30</sup>. Dado que un varón transmite su cromosoma X a todas sus hijas y a ninguno de sus hijos, todas ellas heredarán la PM si el padre es portador. El tamaño de la expansión no suele aumentar cuando se transmite a través de un varón, e incluso puede disminuir, por lo que es de esperar que una hija presente una PM de tamaño similar a la de su padre y siempre inferior a 200 CGG.

*Mujer portadora de premutación (55-200 repeticiones CGG):* tiene un 50% de riesgo de transmitir el alelo mutado a su descendencia. La PM tiende a aumentar de tamaño habitualmente cuando se transmite a través de una mujer, y la probabilidad de que esto suceda se correlaciona con el tamaño: mujeres con una PM en rango inferior pueden tener hijos con PM, aunque generalmente de un tamaño mayor que la de su madre; pero en mujeres con una PM en rango superior (90 o más repeticiones CGG) el paso a la siguiente generación implica la expansión a mutación completa<sup>39,40</sup>. En la tabla 4 se resume el riesgo de expansión en función del número de repeticiones de la madre. Por otra parte, un 20% de estas mujeres tendrán un FXPOI, por lo que debe recomendarse que tengan su descendencia antes de los 35 años. También alrededor de un 16% pueden llegar a desarrollar FXTAS a partir de la quinta década de la vida. Por último, se debe comentar que la fibromialgia y las afectaciones tiroideas se presentan con cierta frecuencia en estas mujeres<sup>41,42</sup>.

*Varón portador de mutación completa (> 200 repeticiones CGG):* la mayoría de los varones con una mutación completa (> 200 repeticiones CGG) presentan las manifestaciones típicas del SXF clásico, por lo que no suelen tener descendencia, pero si la tuvieran todas sus hijas heredarían la PM. Los espermatozoides de varones afectados solo contienen premutación, de la que serían portadoras obligadas todas las hijas. Los varones con mutación completa que no tienen manifestaciones clínicas se deben a que no presentan

**Tabla 4**

Probabilidad de que una portadora de una premutación transmita una mutación completa a un hijo varón

Tamaño de la premutación (número de repeticiones CGG)	Número de hijos con mutación completa	Número de gestaciones de portadoras de premutación	Probabilidad de expansión a mutación completa (%)
45-49	0	55	0
50-54	0	51	0
55-59	0	86	0
60-69	2	81	2
70-79	15	47	32 (54%, 11%) <sup>a</sup>
80-89	45	61	74 (88%, 33%) <sup>a</sup>
90-99	31	33	94
100+	93	95	98

Fuente: Nolin et al. 2011<sup>39</sup>.<sup>a</sup> Riesgo superior en aquellas madres con antecedentes familiares de síndrome X frágil (54 y 88%) que en las identificadas por otras causas (11 y 33%).

metilación de la isla CpG adyacente al gen y, por lo tanto, el gen *FMR1* sigue funcionando.

*Mujer portadora de mutación completa (> 200 repeticiones CGG):* un 50% presentan discapacidad intelectual de grado variable. Al igual que en el caso de la PM, tienen un 50% de riesgo de transmitir el alelo mutado a su descendencia y, generalmente, dado que la probabilidad de contracciones es muy baja, el riesgo de hijos/hijas afectados es muy elevado.

#### Opciones reproductivas

Una de las opciones consiste en recurrir a la donación de gametos (óvulos o esperma) según quién sea el progenitor portador de la expansión. Es una buena opción, con un porcentaje de éxito muy elevado.

Si el portador quiere mantener su paternidad biológica, las posibilidades más aceptadas en portadores/as de una PM o mutación completa son el diagnóstico prenatal convencional, que puede realizarse en diferentes tejidos: vellosidad corial, líquido amniótico o sangre de cordón. Otra opción es el diagnóstico genético preimplantacional (estudio de blastómeros) o preconcepcional (estudio del corpúsculo polar).

#### Diagnóstico prenatal

La vellosidad corial es el tejido de elección, que se obtiene en las semanas 10-13 de gestación. Si se quiere valorar la metilación hay que tener en cuenta que antes de la semana 13 los patrones de esta no están bien establecidos<sup>18,19</sup>. Es posible utilizar también líquido amniótico, que se obtiene en las 14-16 semanas de gestación, o sangre de cordón, que se obtiene en las semanas 19-29 de gestación, esta última para casos de gestaciones avanzadas.

Hay que recordar que a pesar de la fiabilidad de la técnica, la mitad de los fetos de sexo femenino con mutación completa presentarán discapacidad intelectual de grado variable, pero es imposible predecirlo individualmente<sup>19</sup>.

#### Diagnóstico genético preimplantacional

Es posible determinar el número de repeticiones CGG a partir de una célula obtenida mediante biopsia de blastómero, siempre que presenten un número bajo de tripletes. Si no hay que recurrir, cuando la estructura familiar lo permita, a un estudio de segregación con marcadores intragénicos e intergénicos para identificar el cromosoma afectado en esta familia. Hay que tener siempre presente que la posibilidad de FXPOI dificulta la estimulación ovárica<sup>43</sup>. En principio solo se transfieren embriones sanos. Además, deben tenerse en cuenta los aspectos legales y las recomendaciones generales existentes tanto para las técnicas de reproducción asistida como para el diagnóstico preimplantacional<sup>44</sup>.

## Resultados e interpretación del informe

En el informe deben figurar siempre los distintos rangos y su correspondencia fenotípica.

1. Individuo con un número de repeticiones en el rango de la normalidad (6-44 CGG). En estos casos no es imprescindible dar el número exacto de repeticiones, aunque es recomendable<sup>45</sup>.
2. Individuo con un número de repeticiones en el rango intermedio (45-54 repeticiones). En este caso es imprescindible dar el número exacto de repeticiones, en el caso de ser mujer, el de ambos alelos. Asimismo, para interpretar mejor la posible inestabilidad se debería dar también el número de AGG.
3. Individuo con un alelo con un número de repeticiones en el rango de la PM (55-200 CGG). En este caso, es imprescindible dar el número exacto de repeticiones y, en caso de ser mujer, el de ambos alelos, el normal y el PM.
4. Individuo con un alelo en el rango de mutación completa (> 200 CGG y alelo metilado). No es imprescindible dar el número exacto de repeticiones, pero sí se debería informar sobre la metilación, principalmente porque pueden existir y se han de describir lo más claramente posible los mosaicos de tamaño y de metilación.

La interpretación de estos resultados ha de ser personalizada, redactada de forma clara y completa, para que el/la paciente, sus familiares y todos los profesionales sanitarios involucrados entiendan la trascendencia del resultado. En el apartado relativo al asesoramiento genético se ha comentado cada uno de los casos.

## Tratamiento

La descripción de nuevas dianas terapéuticas específicas para el tratamiento experimental de los modelos animales de SXF ha permitido el descubrimiento de moléculas que están siendo probadas y validadas como tratamiento en humanos. Sin embargo, actualmente se están llevando a cabo varios ensayos clínicos autorizados en fase II y III para comprobar su eficacia en el control de los síntomas del síndrome. Algunos de estos trabajos se centran en conseguir la modulación de las señales de excitación que comunican las neuronas usando antagonistas de receptores glutamatérgicos como AFQ056, RO4917523, Fenoban o STX107, actuando sobre receptores NMDA con la memantina, o sobre receptores AMPA con CX516. Otros ensayos prueban agonistas gabaérgicos como STX209, acamprosato o R-Baclofen<sup>46</sup>. Otros ensayos están probando moléculas no relacionadas directamente con la modulación de la neurotransmisión como la minociclina, el litio, la lovastatina, la melatonina o los antioxidantes<sup>47</sup>. Todos estos ensayos pretenden comprobar si alguno de estos compuestos puede atenuar o incluso normalizar los síntomas clínicos en los pacientes afectados por SXF. Hasta que no se autoricen estos medicamentos, contamos con tratamientos sintomáticos que

pueden controlar parte de la enfermedad y que deben ser estudiados para cada caso de forma totalmente individualizada para valorar su eficacia en el control de los síntomas presentes en cada paciente<sup>48</sup>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Anexo 1. El Grupo AEGH/CIBERER está compuesto por los siguientes miembros, aparte de los firmantes del trabajo

G. Glover (Servicio de Genética, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia), Francisco Martínez (Servicio de Genética, Hospital La Fe, Valencia), Yolanda Diego (Fundación IMABIS, Hospital Carlos Haya, Málaga), Isabel Fernández Carvajal (IBGM-Universidad de Valladolid-CSIC), Guillermo Antiñolo y Salud Borrego (Unidad de Genética y Medicina Fetal, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla), Patricia Blanco y Angel Carracedo (Grupo de Medicina Xenómica, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña), Damiá Heine (Genética, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca), Pablo Lapunzina y Sixto García-Miñaur (INGEMM, Hospital La Paz, Madrid), María José Trujillo-Tiebas (IIS-Fundación Jiménez-Díaz; Comisión de Calidad de la AEGH) y Carmen Ayuso (IIS-Fundación Jiménez-Díaz y Representante de la AEGH en EMQN).

### Bibliografía

- De Vries BB, van den Ouweland AM, Mohkamsing S, Duivenvoorden HJ, Mol E, Gelsema K, et al.; Collaborative Fragile X Study Group. Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded: An epidemiological and psychological survey. *Am J Hum Genet.* 1997;61:660-7.
- Rifé M, Badenas C, Mallolas J, Jiménez L, Cervera R, Maya A, et al. Incidence of fragile X in 5,000 consecutive newborn males. *Genet Test.* 2003;7:339-43.
- Fernandez-Carvajal I, Walichewicz P, Xiaosen X, Pan R, Hagerman PJ, Tassone F. Screening for expanded alleles of the FMR1 gene in blood spots from newborn males in a Spanish population. *J Mol Diagn.* 2009;11:324-9.
- Garber KB, Visootsak J, Warren ST. Fragile X syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2008;16:666-72.
- Farzin F, Perry H, Hessel D, Loesch D, Cohen J, Bacalman S, 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.
- Mazzocco MM, Pennington BF, Hagerman RJ. The neurocognitive phenotype of female carriers of fragile X: Additional evidence for specificity. *J Dev Behav Pediatr.* 1993;14:328-35.
- Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Yu FH, Kuhl DP, Pizzuti A, 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;65:905-14.
- Kremer EJ, Pritchard M, Lynch M, Yu S, Holman K, Baker E, et al. Mapping of DNA instability at the fragile X to a trinucleotide repeat sequence p(CCG)<sub>n</sub>. *Science.* 1991;252:1711-4.
- Madrilal I, Xunclà M, Tejada MI, Martínez F, Fernández-Carvajal I, Pérez-Jurado LA, et al. Intermediate FMR1 alleles and cognitive and/or behavioural phenotypes. *Eur J Hum Genet.* 2011;19:921-3.
- Fernandez-Carvajal I, Lopez Posadas B, Pan R, Raske C, Hagerman PJ, Tassone F. Expansion of an FMR1 grey-zone allele to a full mutation in two generations. *J Mol Diagn.* 2009;11:306-10.
- Crawford DC, Acuña JM, Sherman SL. FMR1 and fragile X syndrome: Human genome epidemiology review. *Genet Med.* 2001;3:359-71.
- Antiñolo G, Borrego S, Cabeza JC, Sánchez R, Sánchez J, Sánchez B. Reverse mutation in fragile X syndrome. *Am J Hum Genet.* 1996;58:237-9.
- Milà M, Castellví-Bel S, Sánchez A, Lázaro C, Villa M, Estivill X. Mosaicism for the fragile X syndrome full mutation and deletions within the CGG repeat of the FMR1 gene. *J Med Genet.* 1996;33:338-40.
- Rousseau F, Heitz D, Tarleton J, MacPherson J, Malmgren H, Dahl N, et al. A multicenter study on genotype-phenotype correlations in the fragile X syndrome, using direct diagnosis with probe StB12.3: The first 2,253 cases. *Am J Hum Genet.* 1994;55:225-37.
- Chen L, Hadd A, Sah S, Filipovic-Sadic S, Krosting J, Sekinger E, et al. An information-rich CGG repeat primed PCR that detects the full range of fragile X expanded alleles and minimizes the need for southern blot analysis. *J Mol Diagn.* 2010;12:589-600.
- Chen L, Hadd AG, Sah S, Houghton JF, Filipovic-Sadic S, Zhang W, et al. High-resolution methylation polymerase chain reaction for fragile X analysis: Evidence for novel FMR1 methylation patterns undetected in Southern blot analyses. *Genet Med.* 2011;13:528-38.
- Filipovic-Sadic S, Sah S, Chen L, Krosting J, Sekinger E, Zhang W, et al. A novel FMR1 PCR method for the routine detection of low abundance expanded alleles and full mutations in fragile X syndrome. *Clin Chem.* 2010;56:399-408.
- Castellví-Bel S, Milà M, Soler A, Carrió A, Sánchez A, Villa M, et al. Prenatal diagnosis of fragile X syndrome: (CGG)<sub>n</sub> expansion and methylation of chorionic villus samples. *Prenat Diagn.* 1995;15:801-7.
- Tejada MI. Prevention of fragile X syndrome by prenatal genetic diagnosis: Advantages and controversial aspects. *Rev Neurol.* 2001;33 Suppl 1:S14-9.
- Xunclà M, Badenas C, Domínguez M, Rodríguez-Revenga L, Madrigal I, Jiménez L, et al. Fragile X syndrome prenatal diagnosis: Parental attitudes and reproductive responses. *Reprod Biomed Online.* 2010;21:560-5.
- Ramos FJ, Willemsen R. Diagnosis of the fragile X syndrome by the analysis of FMRP expression in blood and hair roots. *Arch Pediatr.* 2003;10:401-2.
- Castellví-Bel S, Fernández-Burriel M, Rifé M, Jiménez D, Mallolas J, Sánchez A, et al. Detection of the fragile X syndrome protein for the evaluation of FMR1 intermediate alleles. *Hum Genet.* 2000;107:195-6.
- Mallolas J, Duran M, Sánchez A, Jiménez D, Castellví-Bel S, Rifé M, et al. Implications of the FMR1 gene in menopause: Study of 147 Spanish women. *Menopause.* 2001;8:106-11.
- García-Alegria E, Ibáñez B, Mínguez M, Poch M, Valiente A, Sanz-Parra A, et al. Analysis of FMR1 gene expression in female premutation carriers using robust segmented linear regression models. *RNA.* 2007;13:756-62.
- Tejada MI, García-Alegria E, Bilbao A, Martínez-Bouzas C, Beristain E, Poch M, et al. Analysis of the molecular parameters that could predict the risk of manifesting premature ovarian failure in female premutation carriers of fragile X syndrome. *Menopause.* 2008;15:945-9.
- Sullivan SD, Welt C, Sherman S. FMR1 and the continuum of primary ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med.* 2011;29:299-307.
- Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey MA, Hall DA, Levine RA, Brunberg JA, et al. Penetrance of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA.* 2004;29:460-9.
- Tassone F, Hagerman RJ, Loesch DZ, Lachiewicz A, Taylor AK, Hagerman PJ. Fragile X males with unmethylated, full mutation trinucleotide repeat expansions have elevated levels of FMR1 messenger RNA. *Am J Med Genet.* 2000;94:232-6.
- Tassone F, Greco CM, Hunsaker MR, Seritan AL, Berman RF, Gane LW, et al. Neuropathological, clinical and molecular pathology in female fragile X premutation carriers with and without FXTAS. *Genes Brain Behav.* 2012;11:577-85.
- Rodríguez-Revenga L, Madrigal I, Pagonabarraga J, Xunclà M, Badenas C, Kulisevsky J, et al. Penetrance of FMR1 premutation associated pathologies in fragile X syndrome families. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:1359-62.
- Pembrey ME, Barnicoat AJ, Carmichael B, Bobrow M, Turner G. An assessment of screening strategies for fragile X syndrome in the UK. *Health Technol Assess.* 2001;5:1-95.
- Milà M, Madrigal I, Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Gómez B, Sánchez A, et al. Fragile X tremor ataxia syndrome (FXTAS): A new kind of spinocerebellar ataxia associated to fragile X syndrome premutation carriers. *Med Clin (Barc).* 2009;133:252-4.
- Rodríguez-Revenga L, Santos MM, Sánchez A, Pujol M, Gómez-Anson B, Badenas C, et al. Screening for FXTAS in 95 Spanish patients negative for Huntington disease. *Genet Test.* 2008;12:135-8.
- Rodríguez-Revenga L, Gómez-Anson B, Muñoz E, Jiménez D, Santos M, Tintoré M, et al. FXTAS in Spanish patients with ataxia: Support for female FMR1 premutation screening. *Mol Neurobiol.* 2007;35:324-8.
- McConkie-Rosell A, Abrams L, Finucane B, Cronister A, Gane LW, Coffey SM, et al. Recommendations from multi-disciplinary focus groups on cascade testing and genetic counseling for fragile X-associated disorders. *J Genet Couns.* 2007;16:593-606.
- Durán Domínguez M, Molina Carrillo M, Fernández Toral J, Martínez Merino T, López Aristegui MA, Alvarez Retuerto AI, et al. Molecular diagnosis of fragile X syndrome with polymerase chain reaction: Application of a diagnostic protocol in 50 families from northern Spain. *An Esp Pediatr.* 2001;54:331-9.
- Tejada I, Mornet E, Biancalana V, Oberlé I, Boué J, Mandel JL, et al. Direct DNA analysis of fragile X syndrome in Spanish pedigrees. *Am J Med Genet.* 1992;43:282-90.
- Milà M, Kruiyer H, Glover G, Sánchez A, Carbonell P, Castellví-Bel S, et al. Molecular analysis of the (CGG)<sub>n</sub> expansion in the FMR-1 gene in 59 Spanish fragile X syndrome families. *Hum Genet.* 1994;94:395-400.
- Nolin SL, Glicksman A, Ding X, Ersalesi N, Brown WT, Sherman SL, et al. Fragile X analysis of 1112 prenatal samples from 1991 to 2010. *Prenat Diagn.* 2011;31:282-31.
- Rifé M, Badenas C, Quintó L, Puigoriol E, Tazón B, Rodríguez-Revenga L, et al. Analysis of CGG variation through 642 meioses in fragile X families. *Mol Hum Reprod.* 2004;10:773-6.
- Leehey MA, Legg W, Tassone F, Hagerman R. Fibromyalgia in fragile X mental retardation 1 gene premutation carriers. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:2233-6.
- Rodríguez-Revenga L, Madrigal I, Blanch-Rubió J, Elurbe DM, Docampo E, Collado A, et al. Screening for the presence of FMR1 premutation alleles in women with fibromyalgia. *Gene.* 2013;512:305-8.
- Bibi G, Malcov M, Yuval Y, Reches A, Ben-Yosef D, Almog B, et al. The effect of CGG repeat number on ovarian response among fragile X premutation

- carriers undergoing preimplantation genetic diagnosis. *Fertil Steril*. 2010;94:869–74.
44. Thornhill AR, deDie-Smulders CE, Geraedts JP, Harper JC, Harton GL, Lavery SA, et al.; ESHRE PGD Consortium. ESHRE PGD Consortium 'Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)'. *Hum Reprod*. 2005;20:35–48.
  45. Weck KE, Zehnbauser B, Datto M, Schrijver I, CAP/ACMG Biochemical and Molecular Genetics Resource Committee. Molecular genetic testing for fragile X syndrome: Laboratory performance on the College of American Pathologists proficiency surveys (2001–2009). *Genet Med*. 2012;14:306–12.
  46. Bagni C, Tassone F, Neri G, Hagerman R. Fragile X syndrome: Causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *J Clin Invest*. 2012;122:4314–22.
  47. De Diego-Otero Y, Romero-Zerbo Y, el Bekay R, Decara J, Sanchez L, Rodriguez-de Fonseca F, et al. Alpha-tocopherol protects against oxidative stress in the fragile X knockout mouse: An experimental therapeutic approach for the Fmr1 deficiency. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:1011–26.
  48. Castrén E, Elgersma Y, Maffei L, Hagerman R. Treatment of neurodevelopmental disorders in adulthood. *Neurosci*. 2012;32:14074–9.
  49. Jacquemont S, Farzin F, Hall D, Leehey M, Tassone F, Gane L, et al. Aging in individuals with the FMR1 mutation. *Am J Ment Retard*. 2004;109:154–64.