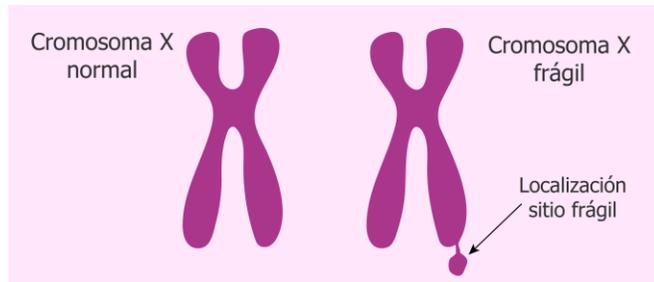


SINDROME X FRÁGIL



¿Qué es el Síndrome X-Frágil? En esta sección te contamos lo que debes saber acerca de este síndrome, cuáles son sus características, sus síntomas, diagnóstico y tratamiento.

El Síndrome X Frágil (SXF) **es la forma más común de discapacidad intelectual hereditaria**. En la población general, uno de cada 4.000 varones y una de cada 8.000 mujeres presentan este síndrome y se ha estimado que una de cada 250 mujeres es portadora sana de la mutación. Clínicamente fue descrito por primera vez en 1943 por J. P. Martin y J. Bell en pacientes que presentaban déficit intelectual y cognitivo en los rangos de leve a moderado, macroorquidismo y en el cariotipo, un sitio frágil en la región terminal del cromosoma X.

Es así como hasta 1991, el diagnóstico sólo se realizaba a partir de la historia familiar y del cariotipo. En ese año Oberlé y Cols identificaron la mutación en el gen FMR1, (Fragile X linked Mental Retardation type 1), que se ubica en Xq 27.3 como responsable del síndrome. Esto permitió conocer que en esta región además del gen FMR1, existe una secuencia de tripletes repetidos (CGG) n y una isla CpG. El número de tripletes es variable en la población general, los individuos normales pueden presentar entre 6 y 55 copias, los cuales son transmitidos de manera estable de una generación a otra. Sin embargo al aumentar el número de repetidos, sobre 60, surge la inestabilidad especialmente durante la formación de los gametos; pudiendo llegar a más de 1000 tripletes repetidos, con hipermetilación de la isla CpG y falta de expresión de la proteína FMRP, responsable de las manifestaciones clínicas del Síndrome.

Actualmente se describen aspectos clínicos diferentes para las distintas mutaciones en este gen:

Mutación completa corresponde a una amplificación de más de 200 repeticiones CGG, afecta a 1 en 4.000 hombres y 1 en 8.000 mujeres. Las mujeres al tener dos cromosomas X, pueden compensar los efectos de la mutación y sólo en el 50% de los casos tienen los rasgos característicos del síndrome y algún grado de déficit intelectual. En el caso de los varones, al tener sólo un cromosoma X y heredar el X con la mutación se verán siempre afectados, es responsable del 5% de los casos de autismo y es la causa más frecuente de retraso mental heredado. El gen FMR1 está silenciado y hay ausencia de proteína FMRP.

Premutación en que el repetido CGG tiene entre 60 y 200 copias, la metilación de la isla CpG es normal y no presentan retraso mental; sin embargo los individuos portadores de una premutación pueden presentar el Síndrome de temblor y ataxia asociado a X frágil (FXTAS), generalmente después de los 50 años. Además 1 de cada 5 mujeres con esta condición desarrollarán una falla ovárica prematura (FOP) antes de los 40 años.

En cuanto a la herencia, las mujeres portadoras transmiten la mutación en uno de sus cromosomas X al 50% de sus hijos e hijas; los hombres portadores transmitirán esta mutación a todas sus hijas, pero a ninguno de sus hijos. La alta frecuencia y riesgo de recurrencia de esta enfermedad la han convertido en un problema de salud importante para nuestra población.

