

TRASTORNOS ASOCIADOS AL X-FRAGIL (TAXF)

*Un manual para familias, profesionales de la salud,
asesores y educadores*



The National **Fragile X** Foundation
(Fundación Americana del **X-Frágil**)

INDICE DE CONTENIDOS

Introducción	4
 Sección 1: Genética de los trastornos asociados al X-Frágil	5
Situación de una familia	6
Células, Cromosomas, Genes y ADN	6
Figura 1: Los cromosomas y la célula	7
Figura 2: Cromosomas en el hombre y la mujer	8
El gen X-Frágil – FMR1	8
Figura 3: El cromosoma X-Frágil bajo el microscopio	9
Categorías del gen FMR1	9
Figura 4: El gen FMR1 y los tamaños de la mutación FMR1	11
¿ Cómo se hereda el X-Frágil ?	11
Figura 5: Herencia del X-Frágil	12
 Sección 2: Síntomas clínicos	13
Síndrome X-Frágil	13
Tabla: Hallazgos frecuentes en el Síndrome X-Frágil	13
Mujeres con mutación completa	14
Reacciones habituales ante el diagnóstico de Síndrome X-Frágil	14
Insuficiencia ovárica primaria asociada al X-Frágil	15
Síndrome Temblor/Ataxia asociado al X-Frágil	16
Análisis del X-Frágil	17

Sección 3: Tratamiento de los trastornos asociados al X-Frágil	19
Síndrome X-Frágil	19
Insuficiencia ovárica primaria asociada al X-Frágil	20
Síndrome Temblor/Ataxia asociado al X-Frágil	21
Centros especializados en trastornos asociados al X-Frágil	21
Opciones reproductivas de las portadoras	21
Apoyo de la NFXF (Fundación Americana del X-Frágil)	22

INTRODUCCIÓN

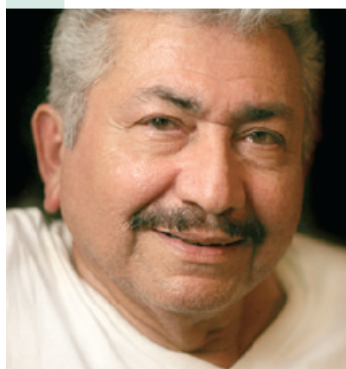
Los trastornos asociados al X-Frágil (TAXF) son un conjunto de patologías genéticas relacionadas que pueden afectar de diferente forma a los miembros de una misma familia. Una de los trastornos, el Síndrome X Frágil (SXF), es el más y mejor conocido. El SXF puede afectar a ambos sexos, aunque es más frecuente y tiende a ser más grave en el varón.



Los otros trastornos asociados al X-Frágil son: la Insuficiencia Ovárica Primaria asociada al X-Frágil (IOPAXF), que afecta sólo a mujeres, y el Síndrome de Temblor/Ataxia asociado al X-Frágil (STAAXF), una patología neurológica del adulto que afecta más a varones que a mujeres.



Los cambios en el gen X-Frágil que causa los TAXF pueden ser transmitidos en una familia a través de personas sin ninguna manifestación de dichos trastornos. En algunas familias pueden estar afectados varios miembros en diferentes generaciones, mientras que en otras hay sólo un miembro afectado con un sólo trastorno.



Los aspectos genéticos y emocionales que implica un diagnóstico de FXD son normalmente muy amplios y pueden afectar a las vidas de muchos miembros de la familia.

Este manual está dirigido a las familias, los profesionales de la salud, asesores, educadores, y a todos aquellos que quieren aprender sobre los TAXF. Describe con detalle los tres trastornos, incluyendo sus hallazgos y síntomas, información genética, estudios de laboratorio, y los tratamientos disponibles actualmente.

Autores: Liane J. Abrams, MS CGC, Especialista en Genética de la NFX; y Jayne Dixon Weber, Coordinadora de los Servicios de Apoyo de la NFXF

La NFXF quiere también mostrar su agradecimiento a Allyn McConkie-Rosell, PhD, CGC; Brenda Fenucane, MS, CGC; y Gail Harris-Schmidt, PhD, por su revisión y contribuciones a este manual; y a los representantes de los padres de nuestra red de familias por sus valiosas opiniones.

Traducción al español: Marta, María y Cristina Ramos-Cáceres; supervisada por: Feliciano J. Ramos, MD PhD. Universidad de Zaragoza, Spain.

SECCIÓN I

Genética de los trastornos asociados al X-Frágil

¿Frágil qué? Mucha gente nunca había oído hablar de los Trastornos asociados al X-Frágil (TAXF) hasta que alguien de su familia es diagnosticado de uno ellos. Puede que usted haya estado preocupado hace ya tiempo sobre el desarrollo de su hijo y que ahora le hayan diagnosticado de SXF. O es posible que usted no haya podido quedarse embarazada y le han descubierto que es portadora del X-Frágil. Puede que tenga un familiar varón mayor que tenga temblores, pérdida de memoria o problemas de equilibrio y usted está empezando a preguntarse cuál es la causa. A continuación vamos a ver cuáles son los diferentes Trastornos asociados al X-Frágil.



- Síndrome X-Frágil (SXF): Es la causa hereditaria más frecuente de discapacidad intelectual y afecta a ambos sexos. En general, las mujeres tienen síntomas más leves. Puede causar retraso del desarrollo y del lenguaje, dificultades de aprendizaje, y problemas de comportamiento y salud mental. Los individuos con SXF tienen una alteración en el gen X-Frágil llamada mutación completa.
- Insuficiencia ovárica primaria asociada al X-Frágil (IOPAXF): Es causa de infertilidad, menopausia prematura y otros problemas ováricos de mujeres en edad reproductiva que son portadoras del X-Frágil. Las portadoras tienen una alteración en el gen X-Frágil llamada “premutación”.
- Síndrome de temblor/ataxia asociado al X-Frágil (STAAXF): Una enfermedad neurológica que aparece en la edad adulta (a partir de los 50 años) que puede causar problemas de equilibrio y de memoria, temblores y otros síntomas neurológicos y psiquiátricos en portadores del X-Frágil. Es más frecuente en hombre que en mujeres. EL STAAXF también es causado por una premutación en el gen X-Frágil.

En algunas familias sólo aparece uno estos trastornos, mientras que en otras se pueden ver los tres trastornos en distintos miembros de la familia.

SECCIÓN I

Genética de los trastornos asociados al X-Frágil

CASO DE UNA FAMILIA

Deborah y Tom tienen dos hijos, Linda y Michael. Michael era un bebé delicado y no anduvo hasta los 20 meses de vida. Es un niño muy dulce pero a menudo se agobia cuando está en grupo. Su lenguaje también está retrasado, y cuando tenía dos años y medio su pediatra lo remitió a una consulta de genética. Allí le hicieron el test del SXF y se confirmó que lo tenía. Entonces le hicieron el estudio a Deborah, que también confirmó que era portadora del X-Frágil.

Casi al mismo tiempo, la hermana de Deborah, Janie, estaba intentando formar una familia, pero tenía problemas para quedarse embarazada. Hacía poco que había consultado con un especialista en infertilidad cuando Deborah la llamó para contarle la noticia de que ella era portadora de X-Frágil. Deborah le dijo a su Janie que algunas portadoras de X-Frágil eran infértiles, así que Janie le dijo a su médico que le hiciese el estudio. Fue entonces cuando se demostró que ella también era portadora.

Durante la sesión de asesoramiento genético, las hermanas fueron informadas de que uno de sus progenitores tenía que ser obligadamente portador. Curiosamente, hace poco, su padre había sido diagnosticado de enfermedad de Parkinson. Además parecía que cada vez se le olvidaban más las cosas. Ahora ambas piensan que todo eso pueden ser las manifestaciones de un trastorno neurológico que ocurre en algunos varones (más raro en mujeres) portadores de X-Frágil. En poco tiempo la familia ha pasado de no saber nada acerca de los TAXF, a descubrir que muchos miembros de la familia estaban directamente afectados. A pesar de los numerosos retos a los que se han de enfrentar, al final habían conseguido respuestas al por qué de esos problemas tan diferentes, pero relacionados.

CÉLULAS, CROMOSOMAS, GENES Y ADN

El gen X-Frágil puede transmitirse en familias a través de y a personas de su mismo sexo que no tienen signos evidentes de TAXF. Para entender cómo ocurre ésto, repasaremos los conceptos básicos de la herencia.

Nuestro cuerpo está compuesto de muchos millones de minúsculas estructuras llamadas células. Dentro de cada célula está la información genética que heredamos de nuestros progenitores. La información genética está en los “genes”, y los genes están incluidos y ordenados en unas estructuras llamadas cromosomas. Los genes están formados por hebras de ADN (ácido desoxirribonucleico).

SECCIÓN I

Genética de los trastornos asociados al X-Frágil

El ADN equivale a lo que llamamos código genético. Las moléculas de ADN se simbolizan con las letras C, G, T y A. Cada gen está formado por una secuencia específica de moléculas de ADN.

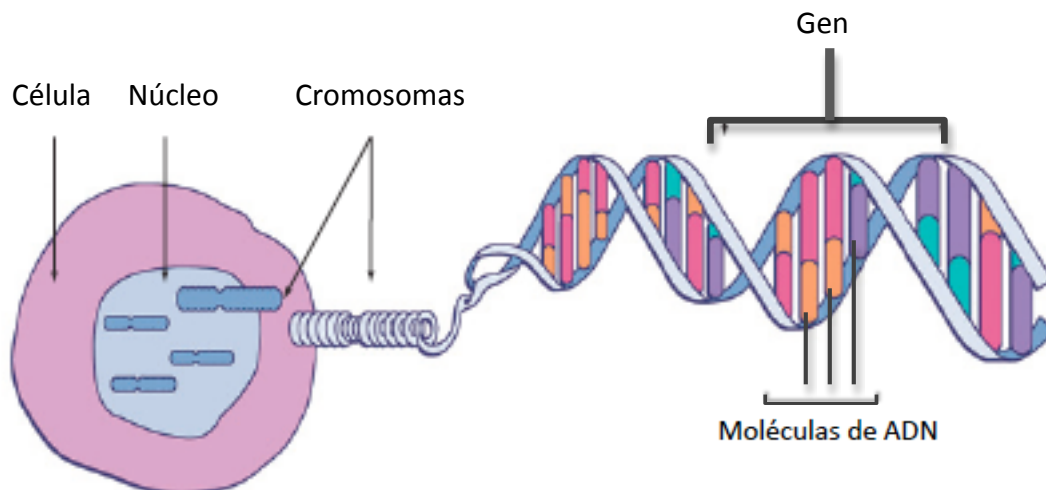


Figura 1: Cromosomas y la célula

Los cromosomas y los genes son como las perlas de un collar. El collar sería el cromosoma, y cada perla sería un gen, el ADN sería de lo que está hecha la perla.

Los genes, de los que normalmente tenemos 2 copias, son los que dan las instrucciones que determinan nuestro crecimiento y desarrollo, y muchas otras características de nuestro cuerpo. Por ejemplo, ciertos genes determinan el color de los ojos y el pelo, mientras que otros determinan el grupo sanguíneo.

Los genes son normalmente conocidos como las unidades de la herencia porque la información que contienen se transmite de generación en generación. De cada gen todos heredamos una copia de nuestra madre y otra de nuestro padre. De esta manera, nuestros cuerpos funcionan gracias a una combinación de instrucciones heredadas de nuestros progenitores. Los padres no tienen el control sobre qué genes que pasan a sus hijos.

Un determinado gen puede tener muchas variantes alternativas llamadas alelos. Por ejemplo, el gen del color de los ojos tiene un alelo para ojos azules, otro para ojos marrones, ojos verdes, etc. Esto es similar a los varios tipos de manzanas que hay: cada tipo, como la *Delicious*, *Pippin* o *Fuji*, puede considerarse como un alelo en la familia de la manzana.

SECCIÓN I

Genética de los trastornos asociados al X-Frágil

Este concepto de que cada alelo es como una forma distinta de un gen es importante para entender la genética de los TAXF, porque todos tenemos alelos del gen X-Frágil de diferente tamaño.

Miles de genes se juntan para formar los cromosomas. La mayoría de nosotros tenemos 46 cromosomas (23 pares). Hay 44 cromosomas “no sexuales”, numerados en parejas del 1-22, que son los mismos tanto en hombres como en mujeres. El par 23 lo forman los cromosomas “sexuales” porque determinan el sexo de una persona (hombre o mujer). En las mujeres ambos cromosomas sexuales son similares y se les conoce como cromosomas “X”. Los hombres tienen un cromosoma “X” y un cromosoma “Y”. El gen del X-Frágil se encuentra en el cromosoma “X”. La figura 2 nos muestra los cromosomas de una mujer (izquierda) y de un hombre (derecha).

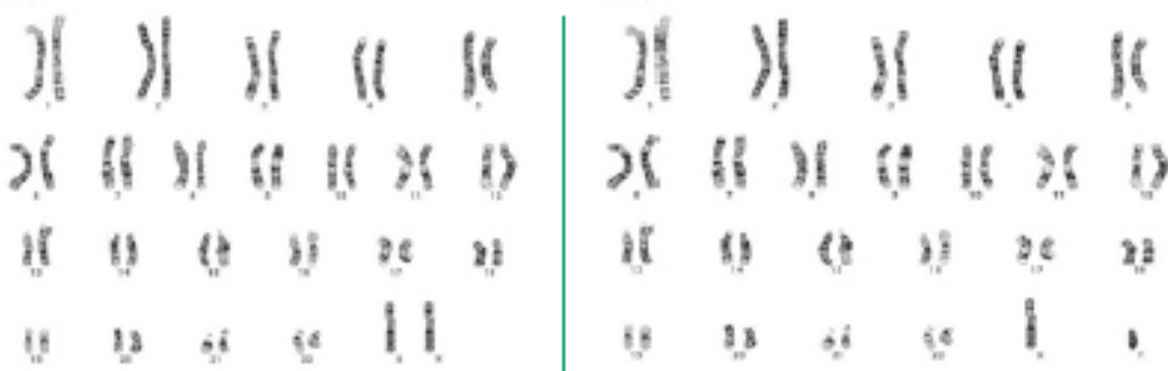


Figura 2: Cromosomas de una mujer (izquierda) y de un hombre (derecha)

EL GEN DEL X-FRÁGIL - FMR1

El nombre X-Frágil viene de la existencia, cuando se mira al microscopio, de una “rotura” o “lugar frágil” en un extremo del cromosoma X de un individuo afectado de SXF. (Observe la zona constreñida o “pellizcada” del cromosoma en la parte inferior de la fotografía en la Figura 3 de la página siguiente---es más delgada que las zonas que hay por encima y por debajo de ella.) A medida que los investigadores estudiaban este área del cromosoma X en individuos con SXF, descubrieron que contenía más cantidad de ADN de lo normal. Concretamente, esa zona tenía un gran número de secuencias del ADN repetidas, llamadas repeticiones CGG. Esta expansión del ADN es la que da al cromosoma X-Frágil su característica apariencia.

SECCIÓN I

Genética de los trastornos asociados al X-Frágil

En Mayo de 1991, los investigadores identificaron el gen responsable del X-Frágil. Este gen, localizado en el cromosoma X, se llama FMR1, que significa “Retraso Mental X-Frágil 1”. (Recuerde que la mayoría de las personas que trabajan con personas discapacitadas no utilizan el término “retraso mental”, sustituyéndolo por el término “discapacidad intelectual”, pero así es como originalmente se llamó al gen en la literatura científica). Cada persona tiene al menos una copia del gen FMR1. Las mujeres tienen dos cromosomas X, por lo que tienen dos copias del gen. Los hombres sólo tienen un cromosoma X, y sólo tienen una copia del FMR1. La longitud del gen varía de una persona a otra. La variación se debe a las diferencias en el número de repeticiones CGG de persona a persona. La diferencia entre individuos que tienen una mutación X-Frágil y los que no, es el número de veces que la secuencia CGG se repite.



**Cromosoma X-Frágil
al microscopio**

Muchos de nuestros genes pueden sintetizar una proteína o regular proteínas sintetizadas por otros genes. El gen FMR1 es el responsable de producir una proteína importante para el desarrollo del cerebro. Esta proteína se denomina FMRP (Proteína del Retraso Mental X-Frágil). Los individuos con SXF tienen un déficit de esta proteína.

CATEGORÍAS DEL GEN FMR1

Hay cuatro categorías generales según el número de repeticiones CGG del FMR1: normal, intermedio, premutación, mutación completa.

1. **Normal**

- Este alelo tiene 5-45 repeticiones CGG

2. **Intermedio o “Zona Gris”**

- 45-54 repeticiones CGG. Este alelo es común en la población general (aproximadamente 1 de cada 50 individuos)
- Este alelo no está asociado con ningún problema médico conocido, y los individuos en este rango no tienen riesgo de tener hijos con síndrome X-Frágil.
- En algunas familias estos alelos intermedios cambian ligeramente en la siguiente generación y pueden dar lugar a premutaciones (ver más adelante) en futuras generaciones.

SECCIÓN I

Genética de los trastornos asociados al X-Frágil

3. Premutación

- 55-200 repeticiones CGG.
- Aproximadamente 1 de cada 200 mujeres y 1 de cada 800 hombres son portadores de la premutación FMR1.
- Individuos con una premutación FMR1 son a menudo considerados portadores.
- Una premutación es potencialmente inestable y puede convertirse en mutación completa cuando se transmite de madre a hijo, dando lugar al Síndrome X-Frágil.
- Muchos individuos con premutación no tienen síntomas ni historial familiar de X-Frágil.
- Las mujeres con premutación tienen riesgo de infertilidad/menopausia prematura y otros trastornos ováricos (IOPAXF).
- Los varones (y en menor grado, las mujeres) con premutación tienen riesgo de el trastorno neurológico de inicio en la edad adulta STAAXF.

4. Mutación completa

- Más de 200 repeticiones CGG.
- 1 de cada 4.000 individuos tiene una mutación completa.
- Produce síndrome X-Frágil en las mujeres.
- Una mutación completa puede causar que el gen FMR1 se “inactive” y no funcione correctamente. Esto es debido a un proceso llamado metilación, que es como un interruptor de luz que “apaga” el gen. (Normalmente el gen está “no metilado” o encendido). Esto significa que el gen produce poca o ninguna proteína FMRP, la cual sería necesaria para un desarrollo cerebral normal. Las investigaciones actuales están concentrándose en esta proteína y su función.

SECCIÓN I

Genética de los trastornos asociados al X-Frágil

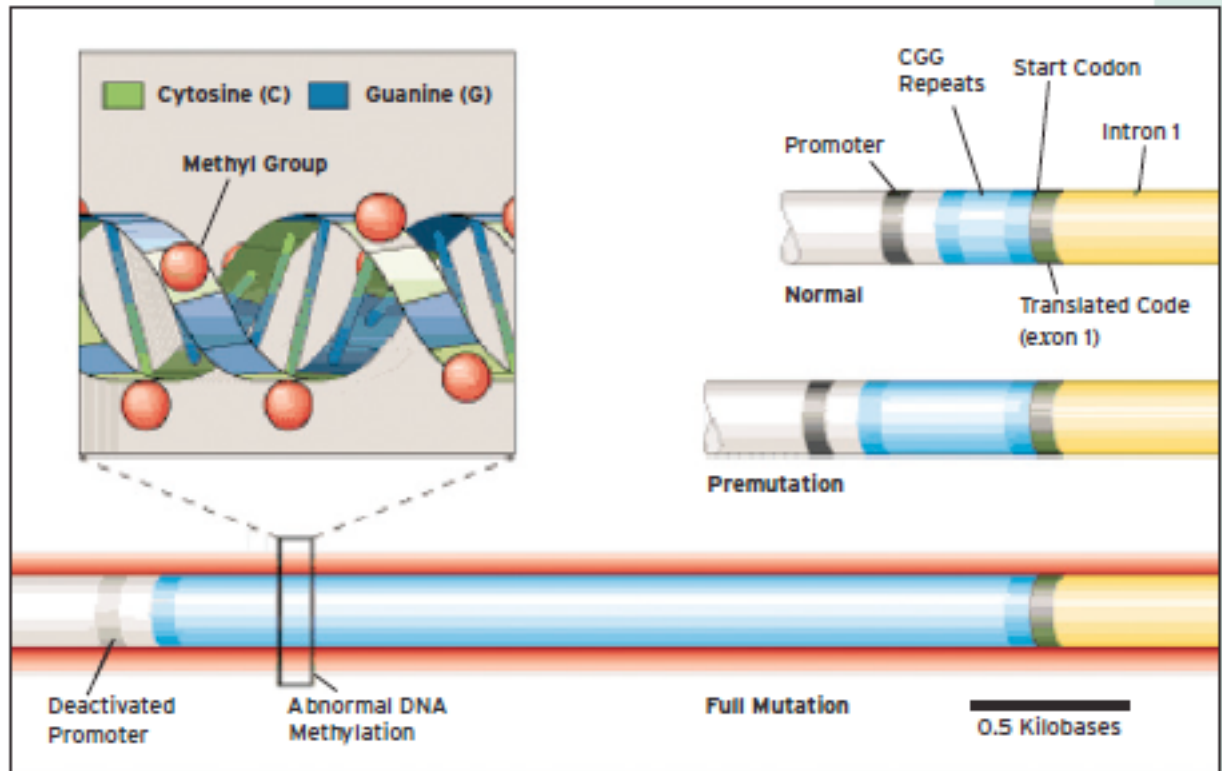


Figura 4: El gen FMR1 y los distintos tamaños de la mutación

COMO SE HEREDA EL X-FRÁGIL

El X-Frágil se considera un trastorno ligado al X porque el gen FMR1 está localizado en el cromosoma X. Las enfermedades ligadas al X son heredadas de una manera especial. Una mujer que tiene el gen que causa la enfermedad ligada al X tiene un 50% de posibilidades de pasárselo a su descendencia, tanto si es niño como niña. Esto es así porque ella tiene dos cromosomas X y transmite uno u otro en cada embarazo. Sin embargo, un varón con el mismo gen ligado al X, transmite este X a todas sus hijas (lo que las hace ser portadoras) y a ninguno de sus hijos. La razón de ello es que transmite su único cromosoma X a todas sus hijas y su cromosoma Y a todos sus hijos.

SECCIÓN I

Genética de los trastornos asociados al X-Frágil

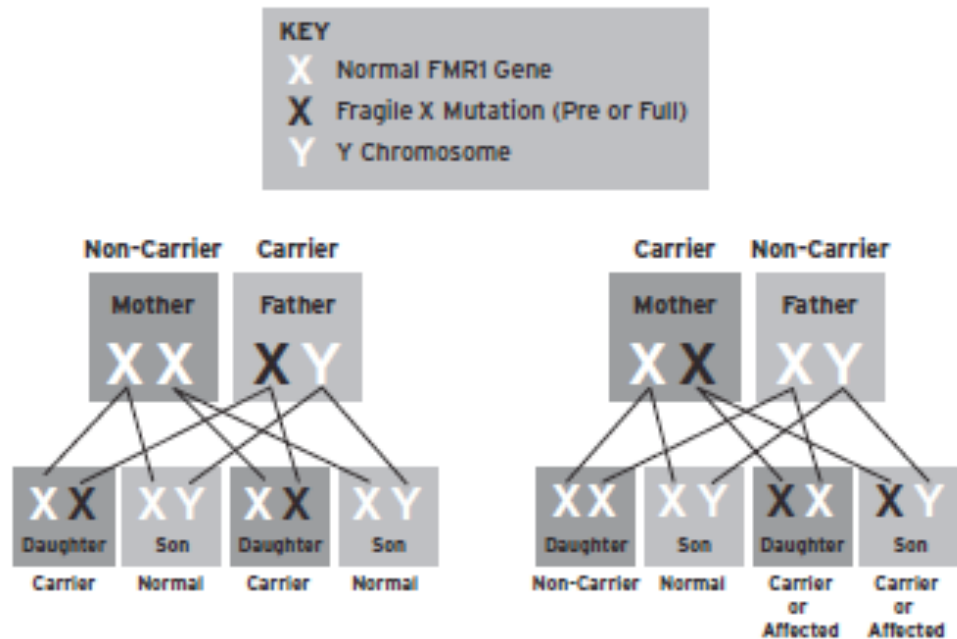


Figura 5: Herencia del X-Frágil.

La herencia del X-Frágil tiene algunas particularidades. Cuando un padre pasa la premutación a sus hijas, el número de repeticiones CGG suele permanecer en el rango de premutación. Si una madre pasa su X con premutación a su descendencia, el número de repeticiones CGG puede permanecer en el mismo rango o puede incrementarse hasta alcanzar el tamaño de mutación completa. Cuanto mayor es el número de CGGs de la madre, mayor la probabilidad de expandirse a una mutación completa en la siguiente generación. Las mujeres con premutación en FMR1 pueden haberlo heredado de cualquiera de sus progenitores, mientras que los varones sólo pueden heredarlo de sus madres.

SECCIÓN 2

Síntomas Clínicos

SÍNDROME X-FRÁGIL

Un síndrome es un patrón general de características físicas, cognitivas y/o intelectuales, que aparecen juntas en una persona. En el caso del síndrome X-Frágil, las características comunes que presenta puede ser sutiles, especialmente en niños pequeños.

Como puede observarse en las fotografías de este manual, y como muchas familias pueden constatar, los niños y adultos con el síndrome X-Frágil no son muy diferentes en apariencia de otras personas. De hecho, cuando nace un bebé con este síndrome ni sus padres ni el médico aprecian nada anormal. A menudo, los padres y otras personas sólo se empiezan a preocupar cuando el niño se retrasa en la adquisición de habilidades psicomotoreas, como son el sentarse, andar o hablar.

Ciertas características físicas y cognitivas del síndrome X-Frágil se observan tanto en varones como en mujeres (ver tabla abajo). Sin embargo, los rasgos faciales tienden a ser más evidentes a medida que el niño crece (particularmente en varones). Además de la lista de rasgos que aparece abajo, aproximadamente un tercio de los niños con SXF tienen algún grado de comportamiento autista, llamado habitualmente trastorno del espectro autista (TEA).

Hallazgos frecuentes en el Síndrome X-Frágil

FISICOS

- Orejas grandes
- Cara alargada y estrecha
- Frente o mentón prominente
- Testículos grandes en jóvenes/adultos
- Paladar elevado (cielo de la boca)
- Pies planos
- Convulsiones
- Estrabismo/ojo vago
- Otitis de repetición
- Hiperlaxitud articular (manos y muñecas)

COGNITIVOS/COMPORTAMIENTO

- Retraso del desarrollo psicomotor
- Problemas de aprendizaje y retraso intelectual
- Déficit de atención e hiperactividad
- Aleteo y/o mordedura de manos
- Escaso contacto ocular
- Timidez, ansiedad
- Alteraciones de comportamiento
- Retraso del lenguaje y expresión verbal
- Lenguaje rápido, repetitivo
- Problemas en las transiciones
- Hipersensibilidad a sonidos, tacto, multitudes, ciertos alimentos y texturas

SECCIÓN 2

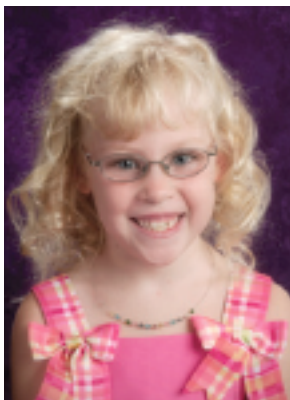
Síntomas Clínicos

Es importante recordar que cada individuo con SXF es único. Por tanto, personas con SXF pueden manifestar un amplio rango de las características descritas anteriormente.

Un pequeño número de individuos con SXF tiene lo que se denomina “mosaicismo”. Esto significa que tienen una mezcla de células con diferente número de repeticiones CGG y/o estado de metilación. Por ejemplo, un varón puede tener en el gen FMR1 una mezcla de alelos con mutación completa y premutados, y puede tener algunas células que no estén metiladas por lo que produce cierta cantidad de FMRP. Como ocurre en mujeres, producir una pequeña cantidad de FMRP puede ser importante para el nivel funcional de una persona.



MUJERES CON MUTACIÓN COMPLETA



Los efectos de una mutación completa en las mujeres puede oscilar entre un mínimo y un importante retraso del desarrollo e intelectual, aunque estos déficits no ocurren con la misma frecuencia que en los hombres. Esto sucede porque en las mujeres con mutación completa el gen FMR1 del otro cromosoma X funciona normalmente, lo que significa que generalmente producen algo de FMRP. Su gen X-Frágil normal puede, por lo tanto, compensar o atenuar algunos efectos de la mutación completa.

Sin embargo, además de los problemas de retraso y de aprendizaje mencionados anteriormente, entre los síntomas que aparecen en mujeres con mutación completa también se incluyen dificultades con las matemáticas, con la lectura de mapas y gráficos, en adquirir hábitos sociales, ansiedad social, depresión y otros problemas de salud mental. Las mujeres con mutación completa no tienen un riesgo mayor de IOPAXF ni de infertilidad que la población general.

REACCIONES HABITUALES ANTE EL DIAGNOSTICO DE SXF

Un diagnóstico de síndrome X-Frágil en un niño puede, y generalmente lo hace, causar múltiples sentimientos en los padres. Muchos padres sienten tristeza porque la esperanza que

SECCIÓN 2

Síntomas Clínicos

tenían de un niño con un desarrollo normal se ha perdido y su futuro es incierto e impredecible.

Sin embargo, en el momento del diagnóstico los padres pueden sentirse aliviados y dispuestos a seguir adelante, ahora que finalmente tienen la respuesta a la pregunta de por qué su hijo no tiene un desarrollo normal

Por otro lado, el SXF supone un diagnóstico familiar. El diagnóstico de un hijo abre la posibilidad de que otros miembros de la familia puedan estar afectados: los abuelos o hermanos pueden ser portadores, las tías pueden ser infértiles, o primas que estén ya embarazadas pueden tener un hijo afectado. Por lo tanto, todo eso puede dar lugar a reacciones complejas en otros familiares.

Es habitual que los portadores de una enfermedad genética se sientan culpables de haberla transmitido a sus descendientes. El sentimiento de culpabilidad es también una reacción típica en padres de niños con malformaciones congénitas, incluso cuando no han sido heredadas. Lo cierto es que no tenemos ningún control sobre los genes que transmitimos a nuestros hijos, y si esos genes tienen efectos positivos o negativos sobre ellos. No hay que olvidar que todos nosotros tenemos genes con potencial de causar enfermedades genéticas, muchos de los cuales no se manifiestan en nuestros hijos pero son transmitidos a generaciones sucesivas. Los genes están siempre cambiando y mutando, y éso es lo que nos hace ser únicos.

INSUFICIENCIA OVÁRICA PRIMARIA ASOCIADA AL X-FÁGIL (IOPAXF)

La IOPAXF ocurre aproximadamente en el 22% de las mujeres con premutación X-Frágil. Puede dar lugar a menstruaciones irregulares o inexistentes, fertilidad reducida o infertilidad, y menopausia precoz o temprana- efectos todos de un funcionamiento ovárico anormal.

La IOPAXF se denominaba FOP (fallo ovárico prematuro) pero este término no describe el problema con exactitud. Las mujeres con IOPAXF pueden tener una función ovárica reducida, pero no ausente, como ocurre en el FOP. La IOPAXF incluye diferentes grados de disfunción ovárica, y el FOP estaría en el extremo más grave del espectro.



SECCIÓN 2

Síntomas Clínicos

La IOPAXF no es lo mismo que la menopausia, porque en algunos casos las mujeres con IOPAXF pueden quedarse embarazadas, ya que sus ovarios pueden liberar óvulos de forma intermitente. Además, algunas mujeres con IOPAXF tienen menstruaciones ocasionales, mientras que en la menopausia los ciclos no vuelven.

Es importante para una mujer, joven o adulta, con una premutación llevar control de sus ciclos menstruales y preguntar sobre su riesgo de IOPAXF a su ginecólogo o profesional sanitario. Debido al descenso de la producción de estrógenos (frecuente en mujeres sin insuficiencia ovárica) la medición de los niveles de hormonas en sangre pueden ser de utilidad en mujeres con riesgo de IOPAXF. Las mujeres con IOPAXF deberían ser seguidas por un especialista en obstetricia y ginecología o en endocrinología reproductiva con experiencia en insuficiencia ovárica.

Cuando las mujeres descubren que son infértiles, pueden experimentar una reacción de profundo rechazo a sus sueños a largo plazo de quedarse embarazada o tener un hijo biológico, ahora se ha perdido. Además, si uno de los factores para el embarazo es estar concienciada, habrá un riesgo para el SXF que puede complicar las opciones y decisiones afrontadas por un portador y su pareja. (Ver sección Opciones de reproducción, página 18.)



SÍNDROME DE TEMBLOR/ATAXIA ASOCIADO AL X-FRÁGIL (STAAXF)

STAAXF es una enfermedad neurológica de la edad adulta que aparece en algunos portadores de la premutación FMR1. Aunque es más frecuente en los portadores varones, algunas mujeres también desarrollan síntomas del STAAXF. Estimaciones recientes indican que aproximadamente el 30% de los varones portadores y el 8% de las mujeres portadoras desarrollan alguna característica del STAAXF.

El STAAXF es a menudo confundido inicialmente con la enfermedad de Parkinson, con Alzheimer o con un infarto cerebral. Aunque cualquier varón portador tiene riesgo de desarrollar el STAAXF, ésta enfermedad es habitualmente diagnosticada cuando hay nietos con síndrome X-Frágil en la familia (cuando el SXF ya es conocido por la familia y por su pediatra). En algunas familias con hijos que tienen el SXF, no se sabía cuál de los abuelos maternos era el/la portador/a hasta que se sospechaba el diagnóstico de STAAXF.

SECCIÓN 2

Síntomas Clínicos

Las características del STAAXF incluyen problemas de equilibrio (ataxia), temblores al tratar de coger algo pero no cuando está inmóvil, (temblor intencional) pérdida de memoria, inestabilidad del estado de ánimo o irritabilidad, encorchamiento de las extremidades (neuropatía), falta de inhibiciones normales y deficiencias cognitivas. Los afectados de STAAXF, presentan hallazgos específicos en la resonancia magnética (RM). (El término técnico es “aumento de la señal T2 en los pedúnculos cerebrales medios”, también llamado “signo PCM”). Esto puede ser detectado por radiólogos especializados con patrones de RM en STAAXF.

Algunos de los aspectos psicológicos, cognitivos o neurológicos de STAAXF son generalmente atribuidos al proceso de envejecimiento y no reconocidos inicialmente como síntomas de esta enfermedad. Esto es lo que suele ocurrir con síntomas como la impulsividad, pérdida de memoria a corto plazo, depresión, inestabilidad del estado de ánimo o irritabilidad. Es importante prestar atención a cualquier cambio inexplicado de personalidad o neurológico en adultos mayores con riesgo de STAAXF.

Las mujeres pueden tener estos rasgos de STAAXF, y también una predisposición para desarrollar enfermedades autoinmunes como una función anormal del tiroides.

El grado de progresión de los síntomas del STAAXF es muy variable. Algunos afectados permanecen estables durante muchos años con síntomas mínimos, mientras que otros empeoran continuamente y/o rápidamente.

El diagnóstico del STAAXF puede ser desconcertante y asustar. Los neurólogos están aún comenzando a entender sus repercusiones y las posibilidades de tratamiento. Algunas familias luchan con el estrés que produce tener otro miembro de la familia afectado de X-Frágil, y su impacto potencial en la dinámica familiar. A veces la rutina de cuidar a un niño con SXF se complica por necesidad adicional de cuidar de un adulto con STAAXF.

ANÁLISIS DEL X-FRÁGIL

Hasta 1991, sólo se podían identificar personas con síndrome X-Frágil mirando al microscopio para ver si había un estrechamiento o una zona “frágil” en el cromosoma X.

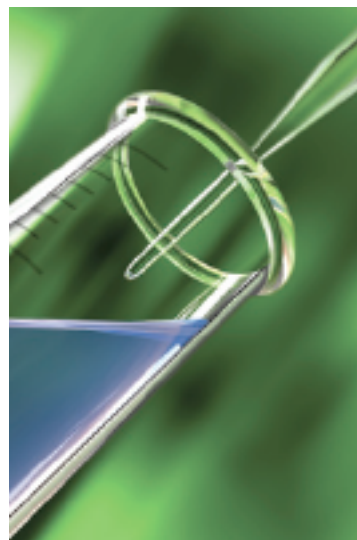
SECCIÓN 2

Síntomas Clínicos

Este no era un estudio muy fiable, especialmente en mujeres afectadas y en portadores, tanto mujeres como varones, porque en los/as portadores/as de premutación no se veía el típico cromosoma “X-Frágil” al microscopio. Aunque el análisis cromosómico puede detectar muchas otras causas de discapacidad intelectual (como el síndrome de Down), no es un test fiable para el X-Frágil.

Desde 1991, disponemos de un test de ADN, fiable en un 99%, para el X-Frágil. El test estudia el gen FMR1 directamente. El test FMR1 se realiza en una muestra de sangre (y puede realizarse en otras muestras, como en líquido amniótico). Hay dos métodos que los laboratorios utilizan para analizar el gen FMR1. Uno, llamado Southern Blot, que mide el tamaño aproximado de la secuencia CGG y revela el estado de metilación del gen FMR1. (Ver página 5). El otro método, la PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) es más preciso para medir la secuencia CGG cuando hay menos de 200 repeticiones, concretamente para la determinación del número exacto de repeticiones CGG en premutaciones y alelos pequeños. La PCR debería usarse conjuntamente con el Southern Blot para el X-Frágil. Ocasionalmente la PCR es utilizada para identificación (screening) de portadores en individuos de la población general y sin historia familiar de SXF. De todas formas la prueba más completa incluye ambos métodos, el Southern Blot y la PCR.

Las pruebas se realizan en un plazo de dos a cuatro semanas y cuestan de 300 a 500 USD (de 250 a 350 €), dependiendo de varios factores como el tipo de seguro médico, el laboratorio, extracción de sangre y envío de la muestra, etc.



SECCIÓN 3

Tratamientos para los Trastornos Asociados al X-FRÁGIL

SÍNDROME X-FRÁGIL

Los métodos más efectivos y disponibles para ayudar a individuos con síndrome X-Frágil se ofrecen a través de la educación especial (comentada más adelante) y varias formas de terapia, incluyendo logopedia y terapia ocupacional. La psicoterapia puede ser útil, particularmente para mujeres, para ayudar a superar la ansiedad, la depresión u otros problemas de salud mental y de comportamiento.



Muchos niños con síndrome X-Frágil tienen dificultades con la sobreestimulación sensorial, como la incapacidad para filtrar ruidos y estímulos auditivos y visuales, o la sensación de incomodidad con ciertos tejidos o texturas de alimentos. A menudo son muy sensibles al tacto. La terapia de integración sensorial, una de las ramas de la terapia ocupacional, es normalmente utilizada en niños con este tipo de problemas sensoriales.

Con el fin de promover el mejor programa educacional, terapéutico o vocacional para cualquier individuo, es importante valorar su desarrollo en general.

Fortalezas y debilidades, problemas específicos de comportamiento, y necesidades médicas deben ser evaluadas individualmente. Esta evaluación es recomendada tanto en niños como en adultos.

Ciertos medicamentos pueden ser útiles, especialmente para tratar la hiperactividad, el déficit de atención o la ansiedad en niños y adultos con síndrome X-Frágil. Los medicamentos también pueden tratar problemas de salud mental en individuos de mayor edad.

En Estados Unidos, los niños cuyo desarrollo está afectado por el síndrome X-Frágil, pueden solicitar servicios de educación especial. El Acta para la Educación de Personas con Discapacidad (IDEA), una ley federal, garantiza una educación pública, adecuada y gratis en un “ambiente lo menos restrictivo posible” (es decir, pasando el mayor tiempo posible en clases de educación general normal) para niños que cumplen los requisitos.

El IDEA requiere llevar a cabo una evaluación multidisciplinar en cualquier niño que sea candidato a una plaza de educación especial. Esto significa que un conjunto de profesionales,

SECCIÓN 3

Tratamientos para el síndrome X-Frágil

junto con los padres de los niños, evalúen las necesidades de los niños y determinen las intervenciones adecuadas. Estas intervenciones varían en función de la edad del niño y en su perfil individual.

Los niños en edad escolar seleccionados para educación especial tienen su propio Programa de Educación Individualizado (PEI). Las áreas que deberían ser incluidas en el PEI incluyen el desarrollo de habilidades relacionados con las capacidades cognitivas, habla y lenguaje, comportamiento y capacidades motoras gruesas y finas, integración, y tareas académicas como leer y escribir. La planificación educativa va desde programas para niños pequeños que se realizan en la propia casa, a una gran variedad de programas que se desarrollan en el colegio.

En Estados Unidos todos los estados tienen programas para evaluar y ofrecer servicios educativos a los niños con necesidades especiales, empezando en la infancia, aunque los programas disponibles varían de un estado a otro. Una buena forma para empezar a identificar los recursos educativos disponibles en su área de residencia es contactar con el director del colegio de su hijo. Nunca es demasiado pronto informar a los responsables del colegio que su hijo asistirá y probablemente necesitará los servicios de educación especial.



INSUFICIENCIA OVÁRICA PRIMARIA ASOCIADA AL X-FRÁGIL

Las mujeres con IOPAXF deberían hablar con su médico de las posibilidades de tratamiento. Estas podrían incluir terapias hormonales para los síntomas de la insuficiencia ovárica (sofocos, etc.). Las parejas que desean llevar a cabo tratamientos de infertilidad o informarse sobre sus opciones reproductivas, deberían consultar con un endocrinólogo y un genetista familiarizados con el SXF para hablar sobre estos temas (ver la sección siguiente en temas reproductivos en portadoras). Grupos de apoyo como IPOFA o RESOLVE (Estados Unidos) pueden también ser útiles para parejas infértiles. Visitar la página web: <http://www.pofsupport.org/>.

SECCIÓN 3

Tratamientos para el síndrome X-Frágil

SÍNDROME DE TEMBLOR/ATAXIA ASOCIADO AL X-FRÁGIL

Los tratamientos actuales para el STAAXF incluyen terapia física y ocupacional, además de varios medicamentos para controlar los temblores, la ataxia, la depresión y la demencia. Al igual que en otros TAXF, las consultas frecuentes con un médico de confianza son fundamentales para ayudar a afrontar los síntomas del STAAXF y proporcionar el mayor beneficio a la persona afectada.



CENTROS ESPECIALIZADOS EN TRASTORNOS ASOCIADOS A X-FRAGIL

Muchos individuos se han beneficiado de una visita a alguno de los clínicas nacionalmente reconocidas y pertenecientes al Consorcio Clínico y de Investigación del X-Frágil. El número de estas clínicas, todas pertenecientes a grandes centros hospitalarios, está creciendo rápidamente. En ellas trabajan médicos, asesores genéticos, terapeutas y otros sanitarios con experiencia en TAXF. Contacte con la NFXF para más información y/o para pedir una cita en una Clínica X-Frágil en su área.

OPCIONES REPRODUCTIVAS PARA PORTADORAS

Tras ser diagnosticadas de portadoras del FMR1, muchas mujeres (y también hombres) tienen dudas acerca de sus opciones reproductivas para el futuro. Cualquier pareja con riesgo para TAXF que planea un embarazo, debería consultar con el asesor genético para hablar del tema.

Si eres una mujer portadora, las opciones reproductivas incluyen:

- En un embarazo, puedes elegir no hacer nada.
- En un embarazo, puedes solicitar diagnóstico prenatal (amniocentesis a las 15-20 semanas o estudio de vellosidades coriales (CVS) a las 10-12 semanas de embarazo). Ambas pruebas prenatales determinarán el estado del FMR1 del feto. Puede encontrar más información sobre estas pruebas en la página web de la NFXF.
- Puede elegir utilizar una donante (de óvulos) no portadora.

SECCIÓN 3

Tratamientos para el síndrome X-Frágil

- Puede solicitar un diagnóstico genético preimplantatorio (DGP). Es una técnica de reproducción asistida que está disponible en un número limitado de centros de nuestro país. La técnica incluye la extracción de óvulos de la mujer portadora, para después, tras la fertilización y el análisis de los óvulos, implantar sólo los óvulos fertilizados no afectados. Esta técnica tiene una disponibilidad y efectividad limitadas y debido a los problemas ováricos de algunas portadoras, la complejidad de la técnica, el coste, y otros factores.
- Puede elegir la adopción.
- Puede elegir no tener hijos (o más hijos).

Para hombres portadores, tener en cuenta lo siguiente:

- Todas sus hijas, pero ninguno de sus hijos, serán portadoras.
- El diagnóstico prenatal para determinar el tamaño de las repeticiones CGG en el feto está disponible para las parejas embarazadas de hombres portadores.
- Los hombres portadores no tienen ningún riesgo de infertilidad o de fertilidad reducida.

Cualquiera que esté preocupado sobre los TAXF, esté realizándose estudios de portador/a, o reciba un test positivo de FMR1 debería concertar una cita con su asesor genético. Su médico o compañía de seguro médico puede enviarle a una consulta de asesoramiento genético en su área o usted mismo/a puede encontrar una en www.NSGC.org.

APOYO DE LA NFXF

El diagnóstico de un TAXF supone un reto especial para el afectado y para la familia. El reto (incertidumbres) se debe a los efectos conocidos y desconocidos de cada una de las patologías específicas. Tener un hijo u otro miembro de la familia con un TAXF o cualquier discapacidad supone un trabajo extra – a veces demasiado. Cualquiera que sea diagnosticado de un TAXF verá su vida (y la de sus familiares) cambiada. Sin embargo, como pueden atestiguar un incontable número de familias que han vivido con un TAXF, ese cambio de vida no significa que vaya a ser una vida mala – sino sólo una vida diferente.

SECCIÓN 3

Tratamientos para el síndrome X-Frágil

Afortunadamente, ahora existe una gran cantidad de información disponible sobre los TAXF gracias a internet, a las clínicas X-Frágil (ver <http://fragilex.org/html/clinics.htm>), redes de padres, material escrito y organizaciones tales como “The National Fragile X Foundation”. Hay mucha información disponible sobre síntomas, qué servicios buscar, qué puede hacer en casa, en el colegio y en la comunidad, y qué esperar del futuro. Hace escasamente 20 años, los padres con un hijo recién diagnosticado tenían muy poca información que les pudiese guiar, y entonces, ni siquiera se habían descubierto el STAAXF ni el IOPAXF. Desde entonces, se ha descubierto una gran cantidad de información científica, aspectos clínicos, y conocimiento práctico, habiéndose puesto todo a disposición de la comunidad X-Frágil.

Los trastornos asociados a X-Frágil afectan a personas de todo el mundo, lo cual ha dado lugar a la aparición de grupos de apoyo en todos los continentes. Muchas personas que han pasado por duros momentos muestran su disponibilidad hacia aquellos que son nuevos en el mundo del X-Frágil. Este apoyo puede encontrarse habitualmente a través de la NFXF independientemente de donde viva o del tiempo que hayas estado conviviendo con el X-Frágil en la familia.

Investigadores de todo el mundo están estudiando y buscando formas de reducir el impacto de los cambios (mutaciones) del gen FMR1 y de los tres trastornos asociados. Se hacen progresos importantes y esperanzadores cada día.

La “Fundación Americana del X-Frágil” (NFXF) está aquí para ayudarle y poder facilitarle lo último en información y orientación. Todas las preguntas son aceptadas. Si piensa que sus preguntas son demasiado triviales o son fruto de la desinformación, piense que muchas otras personas ya han tenido la misma duda y han hecho las mismas preguntas, y ahora hay muchos más recursos disponibles y fiables que nunca para poder atenderle y dar una respuesta a todas sus preguntas.

La página web de la NFXF (www.FragileX.org) se actualiza con frecuencia, y puede llamar o enviar un mensaje (e-mail) para que le den respuestas individualizadas a cualquiera de sus preguntas o preocupaciones.

Quizás el punto más importante para recordar es éste: No estás sólo.

Telefono: 1-800-688-8765

Email: treatment@fragileX.org

Website: www.FragileX.org



The National **Fragile X** Foundation

SIRVIENDO A LA COMUNIDAD X-FRAGIL DESDE 1984

No estás sola

NUESTRA MISION

La Fundación Americana X-Frágil une a la comunidad X-Frágil para:

Enriquecer sus vidas a través de apoyo educativo y emocional;

Promover la sensibilidad de profesionales y público en general;

Avanzar en la investigación a través de mejores tratamientos y una cura para el X-Frágil