

Primeras manifestaciones clínicas de un síndrome de X frágil en la comunidad

First clinical manifestations of a case of Fragile X Syndrome in the community

Dr. Max Ramiro Ochoa Ortega; Dra. Berta de las Mercedes Abreu Carrete; Dra. Maribel Camejo Pérez; Dra. Elena María González Ávila

Policlínico Docente Hermanos Cruz de Pinar del Río. Pinar del Río, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: el síndrome del X frágil es el más común de los trastornos de retraso mental ligados al cromosoma X.

Objetivo: presentar las primeras manifestaciones clínicas de un caso de síndrome de X frágil que no comenzó con retardo del desarrollo psicomotor.

Caso clínico: paciente que es remitido a consulta de genética por presentar macrocráneo y orejas displásicas en forma de copa. Al año y seis meses presentó retardo del desarrollo psicomotor. El examen físico, los exámenes complementarios dieron el diagnóstico de un síndrome del X Frágil. Se le puso tratamiento en consulta de estimulación temprana y el paciente mejoró el desarrollo psicomotor.

Conclusiones: la aparición de macrocefalia y el retardo del desarrollo psicomotor contribuyeron a realizar el diagnóstico oportuno de esta enfermedad. La estimulación temprana permitió avances en el desarrollo psicomotor del paciente.

DeCS: SÍNDROME DEL CROMOSOMA X FRÁGIL; TRASTORNOS PSICOMOTORES; TERAPÉUTICA; LACTANTE; INFORMES DE CASOS.

ABSTRACT

Background: fragile X Syndrome is the most common mental retardations disorders linked to X chromosome.

Objective: to show the first clinical manifestations of a case of Fragile X Syndrome case that

did not began with psychomotor development retardation.

Clinical case: a patient who is transferred to genetic consult for presenting macrocranium, dysplastic ears in form of cup. Aged one year and six month old, he had psychomotor development retardation. Physical examinations and complementary test confirmed Fragile X Syndrome diagnosis. The patient was treated in early stimulation consult which improved the psychomotor development retardation.

Conclusions: the presence of macrocephaly and later psychomotor development retardation helped to make the appropriate diagnosis of that disorder. Early stimulation permitted advances in psychomotor development in this patient.

DeCS: FRAGILE X SYNDROME; PSYCHOMOTOR DISORDERS; THERAPEUTICS; INFANT; CASE REPORTS.

INTRODUCCIÓN

El síndrome del X frágil es el más común de los trastornos de retraso mental ligados al cromosoma X. Tiene una prevalencia estimada de uno por cada 7 000 individuos del sexo masculino y uno por cada 10 000 individuos del sexo femenino.¹

Esta enfermedad clínica es producida por la pérdida de la proteína de retardación mental del frágil X en inglés *Fragile X Mental Retardation Protein* (FXMRP) codificada por el gen de retardación mental del frágil X 1 en inglés *Fragile X Mental Retardation 1* (FXMR 1) del cromosoma X. A pesar del número uno de este gen, no existe otro con el número dos.

En el síndrome de X frágil hay una reducción de la conexión de largo alcance de la neocorteza con conectividad local acentuada.¹ En este trastorno genético hay defectos en la morfología de las dendritas neuronales.²

Esta enfermedad clínica puede causar dificultades al caminar, inestabilidad postural y poca elasticidad en las articulaciones.²

La discapacidad intelectual se caracteriza por una significativa limitación en la capacidad mental de resolver problemas, así como en la capacidad de entablar relaciones sociales.³

La mayoría de las discapacidades intelectuales causadas por síndromes genéticos se detectan desde edades tempranas con las dificultades en el desarrollo psicomotor.⁴

El conocimiento de esta enfermedad clínica es muy importante, sobre todo por la angustia que sufren los padres de estos pacientes al conocer el diagnóstico y por la importancia que tiene el brindar orientaciones adecuadas sobre el tratamiento de este trastorno genético.

El objetivo de este trabajo es presentar las primeras manifestaciones clínicas de un caso de síndrome de X frágil que no comenzó con retraso del desarrollo psicomotor.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino que a los cuatro meses de edad es remitido a genética por presentar

macrocráneo (circunferencia cefálica para la edad por encima del 97 percentil), orejas displásicas en forma de copa y asimetría de pliegues. A los 18 meses de edad comienza a presentar retardo del desarrollo psicomotor que se manifestó por no caminar y una marcada irritabilidad.

Antecedentes patológicos prenatales

Madre con ganancia exagerada de peso y macrosomía fetal.

Antecedentes patológicos natales:

Peso al nacer: 4 030 gramos (gran peso al nacer).

Talla al nacer: 54 cm (alta talla).

Desarrollo psicomotor:

Tuvo un buen desarrollo psicomotor en el primer año de vida. No caminó a los 18 meses y desde el año comenzó con irritabilidad.

Examen físico:

A los cuatro meses: circunferencia cefálica para la edad por encima del 97 percentil, orejas displásicas en forma de copa y asimetría de pliegues.

A los 18 meses: boca grande con labios finos, manos y pies con surcos profundos.

A los 23 meses: coxa valga bilateral.

Estudios imaginológicos: ultrasonido del cráneo a los cuatro meses: las estructuras de línea media presentan *corium del septum pellucidum*. No se visualizan astas temporales del ventrículo lateral. Ultrasonido del cráneo a los 21 meses: ligera asimetría de astas frontales.

Estudio citogenético: mutación completa del gen FXMR 1 con más de 200 repeticiones de CGG (citosina guanina citosina)

Evolución: se concluyó que presentaba un sín-

drome de X frágil. El paciente desde que presentó el retardo del desarrollo psicomotor, fue enviado a consulta de estimulación temprana y a los 20 meses logra gatear. A los 21 meses caminó con apoyo y a los dos años y cuatro meses dijo sus primeras palabras.

DISCUSIÓN

El síndrome del X frágil es una de las causas de discapacidad intelectual y se caracteriza por síntomas sensoriales.¹

En un estudio clínico de Fu YH, et al,⁵ y Kremer EJ, et al,⁶ citado por Leung C, et al,⁷ se reveló que pacientes con síndrome de frágil X tienen una incrementada expansión e hipermetilación de trinucleótidos citosina guanina guanina (CGG). En el caso analizado había más de 200 repeticiones de CGG.

La FMRP es una proteína envuelta en la plasticidad sináptica y la maduración dendrítica del cerebro. Como resultado de la ausencia de su producción se produce un déficit del desarrollo psicomotor, incluye dificultades en la memoria visual y en la percepción.⁸

Esto explica los problemas en el desarrollo del lenguaje. Además, la ausencia de dicha proteína provoca diferencias en cuanto a transducción de la señal, desarrollo neuronal y alteraciones en la neurotransmisión del ácido gammaaminobutírico (GABA).⁹

En el síndrome del X frágil se han notado diferencias en la estructura de la sustancia blanca con respecto a la población sin este trastorno.⁸

En el síndrome del x frágil, el paciente tiene rostro alargado, macrocefalia, orejas largas y

y mandíbulas prominentes.⁹ Son manifestaciones de esta enfermedad clínica los problemas con la memoria a corto y a largo plazo, así como dificultades en las funciones ejecutivas.¹⁰

La discapacidad intelectual se manifiesta por una significativa limitación en las funciones intelectuales tanto cognitivas como las motoras, como el caso de este paciente. El síndrome del X frágil se asocia a un gran retardo del lenguaje.¹¹ En el caso del paciente analizado, comenzó a los dos años y cuatro meses a decir las primeras palabras.

Por lo general, mientras más grave es la discapacidad, más temprano se detectan los signos de retardo del desarrollo psicomotor. Sin embargo, hay muchos signos que sugieren que los individuos deben estar alertas como son caminar y hablar en edades más tardías, como es el caso de este paciente.⁴

El apoyo materno es importante a la hora del tratamiento de la discapacidad de estos infantes.

³ Un diagnóstico temprano permite tener mayor éxito en su rehabilitación.

El ejercicio físico es importante porque mejora sus funciones cognitivas y motoras, producto a que se relaciona con una mejora de la plasticidad neuronal.² En el caso analizado, la estimulación temprana comenzó desde que aparecieron las primeras manifestaciones de retardo del desarrollo psicomotor y fue exitosa.

CONCLUSIONES

La aparición de macrocefalia y luego, retardo del desarrollo psicomotor contribuyeron a realizar el diagnóstico oportuno de esta enfermedad. La

estimulación temprana permitió avances en el desarrollo psicomotor de este paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haberl MG, Zerbi V, Veltien A, Ginger M, Heerschap A, Frick A. Structural-functional connectivity deficits of neocortical circuits in the Fmr1-/- mouse model of autism. *Sci Adv* [Internet]. 2015 Nov [citado 2016 May 27];1(10):[about 9 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681325/>.
2. Lee M, Won J, Lee S, Hong Y, Kim JH, Hong Y. Benefits of Physical Exercise for Individuals with Fragile X Syndrome in Humans. *J Lifestyle Med* [Internet]. 2015 Sep [citado 2016 May 27];5(2):[about 7 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4711957/>.
3. Klein ME, Monday H, Jordan BA. Proteostasis and RNA Binding Proteins in Synaptic Plasticity and in the Pathogenesis of Neuropsychiatric Disorders. *Neural Plast* [Internet]. 2016 Ene [citado 2016 May 27];2016:[about 10 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4745388/>.
4. Castro Pacheco BL, Machado Lubián MC, López González LR. *Pediatría. Diagnóstico y tratamiento*. 4 ed. La Habana: ECIMED; 2016.
5. Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, Pieretti M, Sutcliffe JS, Richards S, et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman

paradox. Cell [Internet]. 1991 [citado 2016 May 27];67(6):[about 7 p.]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0092867491902835>

6. Kremer EJ, Yu S, Pritchard M, Nagaraja R, Heitz D, Lynch M, et al. Isolation of a human DNA sequence which spans the fragile X. Am J Hum Genet [Internet]. 1991 [citado 2016 May 27];49(3):[about 9 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1683130/>.

7. Leung C, Jia Z. Mouse Genetic Models of Human Brain Disorders. Front Genet [Internet]. 2016 Mar [citado 2016 May 27];7:[about 8 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4803727/>.

8. Hall SS, Dougherty RF, Reissa AL. Profiles of aberrant white matter microstructure in fragile X syndrome. Neuroimage Clin [Internet]. 2016 Ene [citado 2016 May 27];11:[about 9 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4753809/>.

9. Fernández RM, Peciña A, Lozano-Arana MD, Sánchez B, García-Lozano JC, Borrego López S, et al. Clinical and Technical Overview of Preimplantation Genetic Diagnosis for Fragile X Syndrome: Experience at the University Hospital Virgen del Rocio in Spain. Biomed Res Int [Internet]. 2015 Dic

[citado 2016 May 27];2015:[about 9 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4680048/>.

10. Broek JAC, Lin Z, De Gruiter M, Van 't Spijker H, Haasdijk ED, Cox D, et al. Synaptic vesicle dynamic changes in a model of fragile X. Mol Autism [Internet]. 2016 Mar [citado 2016 May 27];7:[about 9 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4772588/>.

11. Curie A, Brun A, Cheylus A, Reboul A, Nazir T, Gérald Bussy G, et al. A Novel Analog Reasoning Paradigm: New Insights in Intellectually Disabled Patients. PLoS One [Internet]. 2016 Feb [citado 2016 May 27];11(2):[about 6 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4771701/>.

Recibido: 16 de junio de 2016

Aprobado: 24 de agosto de 2016

Dr. Max Ramiro Ochoa Ortega. Especialista de II Grado en Medicina General Integral. Máster en Longevidad Satisfactoria. Profesor Asistente. Policlínico Docente Hermanos Cruz. Pinar del Río, Cuba. Email: maxro@princesa.pri.sld.cu