



## Síndrome X frágil y otras patologías asociadas al gen FMR1\*

Juan Carlos Castillo Juárez<sup>a</sup> ■ Marco José Zapparoli de León<sup>b</sup> ■ Diego José Sánchez Díaz<sup>c</sup> ■ Christian Gabriel Blanco Alvarado<sup>d</sup> ■ Daniel Andrés Sierra García<sup>e</sup> ■ Gabriel Silva Arévalo<sup>f</sup>

**Resumen:** el síndrome X frágil es la causa más frecuente de retraso psicomotor vinculado al cromosoma X en niños, con una prevalencia de 1 : 5.000 en hombres y 1 : 4.000 - 8.000 en mujeres. Además, es la causa hereditaria más asociada al síndrome del espectro autista. Esta patología posee como base etiológica la expansión del triplete cgg en el extremo distal del gen FMR1, lo que causa su silenciamiento. Los pacientes afectados con este síndrome suelen padecer de problemas conductuales, neurológicos, cardíacos y ortopédicos. Este síndrome también se relaciona con la insuficiencia ovárica primaria asociada al X frágil, y el síndrome de temblor y ataxia asociado al X frágil que afectan a la madre y al abuelo materno, y que, por su reciente descripción, podrían ser desconocidos por el personal sanitario, lo que retrasa su diagnóstico y tratamiento. El objetivo de este artículo es analizar estas enfermedades, con el fin de describir el conocimiento actual sobre su etiología, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento. Esto se realizó mediante la recopilación de artículos

\* Artículo de revisión.

- a** Médico interno de pregrado. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Ciudad de Guatemala, Guatemala.  
Correo electrónico: jccj98@outlook.com ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7107-1370>
- b** Médico interno de pregrado. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Ciudad de Guatemala, Guatemala.  
Correo electrónico: mzapparolidl@gmail.com ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1628-1532>
- c** Médico interno de pregrado. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Ciudad de Guatemala, Guatemala.  
Correo electrónico: 3002712040101@medicina.usac.edu.gt ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9766-2382>
- d** Médico interno de pregrado. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Ciudad de Guatemala, Guatemala.  
Correo electrónico: c.gabriel.blanco@gmail.com ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8144-9197>
- e** Médico interno de pregrado. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Ciudad de Guatemala, Guatemala.  
Correo electrónico: dannysierra97@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-8212>
- f** Genetista egresado de Baylor University; pediatra y médico general, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Ciudad de Guatemala. Correo electrónico: gasadoctor@yahoo.com

en Pubmed, con algunas contribuciones de las bases de datos Scielo, Redalyc, Europe PMC, Science Direct, Google Académico y Genetics Home Reference. Entre las conclusiones principales se destaca que los fenotipos asociados a la premutación del gen FMR1 contemplan mecanismos fisiopatológicos diferentes al síndrome X frágil, a pesar de estar íntimamente relacionados.

**Palabras clave:** proteína del retraso mental del síndrome del cromosoma X Frágil; síndrome del cromosoma X frágil; discapacidad intelectual; trastorno autístico; síndrome de temblor y ataxia asociado al cromosoma X frágil; falla ovárica prematura asociada al cromosoma X frágil.

**Recibido:** 18/09/ 2020 **Aceptado:** 22/05/ 2021

**Disponible en línea:** 31/12/21

**Cómo citar:** Castillo Juárez JC, Zapparoli de León MJ, Sánchez Díaz DJ, Blanco Alvarado CG, Sierra García DA, Silva Arévalo G. Síndrome X frágil y otras patologías asociadas al gen FMR1. Rev. Med. [Internet]. 31 de diciembre de 2021 [citado 31 de diciembre de 2021];29(1):37-55. Disponible en: <https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rmed/article/view/5262>

## *Fragile X Syndrome and Other Pathologies Associated with the FMR1 Gene*

**Abstract:** fragile X syndrome is the most common cause of X-linked psychomotor retardation in children, with a prevalence of 1 : 5.000 in males and 1 : 4.000 -8.000 in females. It is also the hereditary cause most associated with autism spectrum syndrome. The etiological basis of this pathology is the expansion of the cgg triplet at the distal end of the FMR1 gene, which causes its silencing. Patients affected with this syndrome usually suffer from behavioral, neurological, cardiac and orthopedic problems. This syndrome is also related to Fragile X-associated primary ovarian insufficiency, and Fragile X-associated tremor and ataxia syndrome affecting the mother and maternal grandfather, which, because of their recent description, may be unknown to health care providers, delaying their diagnosis and treatment. The objective of this article is to analyze these diseases, in order to describe the current knowledge about their etiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. This was done by collecting articles in Pubmed, with some contributions from Scielo, Redalyc, Europe PMC, Science Direct, Google Scholar and Genetics Home Reference databases. Among the main conclusions, it is highlighted that the phenotypes associated with FMR1 gene premutation involve different pathophysiological mechanisms to Fragile X syndrome, despite being closely related.

**Keywords:** fragile X syndrome mental retardation protein; Fragile X syndrome; intellectual disability; autistic disorder; Fragile X-associated tremor and ataxia syndrome; Fragile X-associated premature ovarian failure; Fragile X-associated premature ovarian failure

## *Síndrome do X frágil e outras patologias associadas ao gene FMR1*

**Resumo:** a síndrome do X frágil é a causa mais comum de retardo psicomotor ligado ao cromossomo X em crianças, com prevalência de 1 : 5.000 em homens e 1 : 4.000 a 8.000 em mulheres. Além disso, é a causa mais hereditária associada à síndrome do espectro do autismo. Essa patologia tem como base etiológica a expansão do trigêmeo cgg na extremidade distal do gene FMR1, o que causa seu silenciamento. Pacientes com essa síndrome geralmente sofrem de problemas comportamentais, neurológicos, cardíacos e ortopédicos. Essa síndrome também está relacionada à insuficiência ovariana primária associada ao X frágil, à síndrome do tremor e à ataxia associada ao X frágil, que

acometem a mãe e o avô materno, e que, devido à sua descrição recente, poderiam ser desconhecidas pelos profissionais de saúde, o que atrasa seu diagnóstico e tratamento. O objetivo deste artigo é analisar essas doenças, a fim de descrever o conhecimento atual sobre sua etiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. Isso foi feito através da recopilação de artigos no Pubmed, com algumas contribuições das bases de dados Scielo, Redalyc, Europe PMC, Science Direct, Google Academic e Genetics Home Reference. Dentre as principais conclusões, destaca-se que os fenótipos associados à premutação do gene FMR1 incluem outros mecanismos fisiopatológicos além da síndrome do X frágil, apesar de eles estarem intimamente relacionados.

**Palavras-chave:** síndrome do X Frágil; proteína retardo mental; síndrome do cromossomo X frágil; deficiência intelectual; transtorno autista; síndrome do tremor e ataxia associada ao cromossomo X frágil; insuficiência ovariana prematura associada ao cromossomo X frágil

## Introducción

El síndrome X frágil se considera la causa heredable más frecuente de discapacidad intelectual vinculada a cromosoma X y el más asociado al espectro autista, además de ser el prototipo para el estudio de las enfermedades causadas por repetición de trinucleótidos (1, 2, 3). Este síndrome es provocado por la expansión del triplete CGG y la metilación del gen FMR1, que causa la disminución de la proteína de retraso mental del cromosoma X frágil (FMRP, por sus siglas en inglés para *fragile-X mental retardation protein*) que participa en la plasticidad sináptica (4, 5). Estas mutaciones también se relacionan con el síndrome de temblor/ataxia asociado al X frágil, caracterizado por temblor de intención progresivo, ataxia cerebelosa, parkinsonismo y otras alteraciones cognitivas tanto en hombres como en mujeres (6, 7, 8). Por otra parte, se encuentra la insuficiencia ovárica primaria asociada al X frágil, caracterizada por alteraciones en la fertilidad y menopausia temprana, que es la causa del 4-6 % de los casos de insuficiencia ovárica primaria (9).

A pesar de que existe una amplia bibliografía de estos temas, en la práctica clínica muchos profesionales de la salud desconocen la existencia de estos síndromes, así como la relación que existe entre ellos. Este artículo tiene como objetivo aportar al conocimiento y comprensión de estas patologías al detallar su etiología, sus manifestaciones clínicas, su diagnóstico y tratamiento.

## Síndrome X frágil

El síndrome X frágil (sXF) es la causa más frecuente de discapacidad intelectual ligada al cromosoma X, únicamente superada por el síndrome de Down (ligada a un cromosoma somático) (3, 4, 10, 11).

## Prevalencia

En el metaanálisis de Hunter *et al.* se reporta una prevalencia de 1:7 000 casos en hombres y 1:11 000 en mujeres (12). Por otra parte, Hagerman *et al.*

apuntan a que la prevalencia es de, aproximadamente, 1:5 000 en hombres y 1:4 000-8 000 en mujeres (13).

Esto puede variar dependiendo de la región; según Peprah, los países con las tasas más bajas de sXF son Taiwán, Japón, Estonia y Canadá (14). China también tiene una recurrencia menor a sXF en relación con países occidentales (15). Sin embargo, muchos de los estudios sobre el tema se realizaron entre 1994-2004 (14), por lo que es necesario obtener datos más recientes. La prevalencia también puede variar entre distintas áreas de un país, como en el caso de Canadá, donde, en Quebec, hay una frecuencia de 1:259 mujeres con premutación, que daría como resultado una prevalencia relativamente alta de sXF, mientras en Nueva Escocia es considerada una enfermedad poco frecuente (16).

La frecuencia media de repeticiones CGG se mantiene entre 29-30 en la mayoría de las poblaciones, por lo que es probable que la diferencia en la prevalencia se deba a variaciones en algunos genes asociados a la inestabilidad en el locus Xq27.3, así como a elementos estructurales del área y el número de interrupciones AGG (14, 15). Diferencias estructurales de alelos del gen FMR1 entre caucásicos y afrodescendientes contribuyen a respaldar esta idea (17).

En Latinoamérica se tienen datos de prevalencia de Brasil, Chile, México, Cuba, Perú y Costa Rica; aunque estos tres últimos se realizaron con pruebas poco convencionales (14, 18). En cuanto a la distribución y el número de las repeticiones AGG en la madre, que determinarían la tendencia de una población a tener descendencia con sXF, solo se tienen datos de Brasil, Chile, México y Guatemala (10, 19).

## Etiología

El gen FMR (*fragile X mental retardation* en inglés) es un gen codificante de proteínas que se encuentra ubicado en el cromosoma X, en el locus Xq27 (3, 4, 5). Puede clasificarse como gen FMR1 y FMR2, de los cuales, epidemiológicamente, el gen FMR1 es el más importante debido a su asociación con el sXF (1, 3, 4).

El gen consta de 17 exones, de los cuales el primero es abundante en guaninas y citocinas, formando en conjunto un segmento de ADN particular conocido como repetición de trinucleótidos CGG en la región 5' (4, 5). Dependiendo de la cantidad de repeticiones, se clasificará como se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Clasificación de alelos FMR1 según las repeticiones CGG. Referencias: (20, 21)

Alelo	Número de repeticiones
Normal	5-44
Intermedio o zona gris	45-54
Premutación	55-200
Mutación completa	>200

**Fuente:** elaboración propia.

Como se muestra en la Tabla 1, la cantidad normal aproximada de repeticiones CGG debe ser menor de 45 (20, 21). Si sobrepasa valores de 46 a 200 repeticiones, la estabilidad meiótica normal del ADN se pierde, lo que implica la tendencia al aumento de la cantidad de repeticiones con la transmisión hereditaria (20, 21). Si las repeticiones alcanzan valores de 200, las citocinas comienzan a metilarse, convirtiéndose en 5-metilcitosinas; esto impide la transcripción del gen y la consiguiente síntesis de FMRP, de manera que provoca las manifestaciones clínicas del SXF (5, 10).

En situaciones normales las repeticiones CGG son interrumpidas por secuencias de tres bases diferentes: AGG (10). La razón más probable por la cual el gen posee segmentos de AGG dispersos entre los trinucleótidos parece ser que estos ayudan a estabilizar el segmento (10, 21). Además, cerca de la repetición de trinucleótidos CGG, a tan solo 250 pb de distancia, se encuentra un segmento de “dinucleótidos de citidina, fosfato, guanosina” (conocido

como *isla CpG*), que al metilarse automáticamente inactiva el gen (4, 5).

La función principal del gen FMRP es la síntesis de FMRP (*familial mental retard protein*), una proteína que puede encontrarse en diversos órganos, como, por ejemplo, cerebro, testículos y ovarios (3, 4, 5). En el cerebro, la FMRP interviene en el desarrollo de las sinapsis entre neuronas, por medio de la regulación de la plasticidad sináptica, implicada en el aprendizaje y la memoria (5). Por otra parte, la función de esta proteína en los testículos y los ovarios no está clara (5).

A nivel molecular, se infiere que la FMRP actúa como una lanzadera dentro de las células mediante el transporte de moléculas de ARNm, de modo que intervienen en la fabricación de proteínas (4, 5). Es probable que la FMRP transporte moléculas de ARNm desde el núcleo hasta áreas de ensamblaje de proteínas, algunas de las cuales pueden ser importantes para el funcionamiento de los nervios, los testículos u ovarios (4, 5).

Desde el punto de vista neuropatológico, la pérdida de la FMRP ha sido asociada a déficits pos-sinápticos en modelos murinos del SXF (22). Sin embargo, las funciones presinápticas de la FMRP que se relacionan con el aprendizaje han sido escasamente estudiadas, aunque, según Till *et al.*, algunos hallazgos en moluscos sugieren que la FMRP podría intervenir en la regulación pre y pos-sináptica de la plasticidad sináptica duradera, la cual subyace en el almacenamiento de ciertos tipos de memoria a largo plazo en humanos (22). No obstante, es necesario realizar más estudios para comprobar si este efecto está presente en mamíferos.

## Mosaicismo en SXF

La severidad de las manifestaciones clínicas (Tabla 2) depende de la cantidad producida de FMRP, la cual, a su vez, depende del número de repeticiones CGG y de la proporción de alelos metilados (10, 23).

**Tabla 2.** Signos y síntomas relacionados al síndrome X frágil. Las prevalencias varían entre estudios, posiblemente esto se debe a las diferencias de poblaciones y tamaño de muestra utilizados. Referencias: 1, 10, 11, 13, 20, 26, 77-84

Psiquiátricos	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad, discapacidad intelectual, estereotipias (incluyendo autolesiones), conductas impulsivas, agresividad, ansiedad, labilidad en el estado de ánimo, hiperexcitabilidad a estímulos sensoriales, depresión, problemas para socializar, comportamiento obsesivo y compulsivo.
Crecimiento y desarrollo	Retraso psicomotor, retrasos en la comunicación verbal y no verbal.
Craneofaciales	Orejas prominentes, cara larga, mandíbula prominente (en adultos), frente amplia.
Oftalmológicos	Estrabismo, nistagmo, problemas de refracción.
Otorrinolaringológicos	Otitis a repetición (en los primeros cinco años de vida), sinusitis recurrente.
Estomatológicos	Paladar alto o hendido, apelonamiento dental, hiperplasia gingival, gingivitis y periodontitis.
Cardiovascular	Prolapso válvula mitral, dilatación aórtica.
Gastrointestinal	Reflujo gastroesofágico, emesis, diarrea.
Asociados a laxitud de tejido conectivo	Hiperlaxitud articular, pies planos.
Musculo-esqueléticos	Hipotonía (evoluciona a problemas de coordinación y praxis), <i>pectus excavatum</i> , cifoescoliosis, escoliosis.
Otros	Obesidad, macroorquidismo (regularmente después de la pubertad), convulsiones, trastornos del sueño, enuresis, alergias.

**Fuente:** elaboración propia.

Otro factor relevante es el mosaicismo, el cual provoca diferencia de producción de FMRP entre distintas células, que pueden ser diferencias de tamaño o de metilación (23). En el mosaicismo de metilación todas las células presentan mutación completa, pero solo una parte de estas posee metilación del gen FMRP1 (23). Mientras que el mosaicismo de tamaño puede presentarse como células con premutación y mutación completa, células con mutación completa y eliminación del alelo; en raros casos se dan las tres alteraciones juntas (23, 24, 25).

## Comorbilidades y síndromes asociados a SXF

A continuación, se enlistan y describen las comorbilidades y los síndromes asociados a SXF.

- **Autismo y SXF.** SXF es el síndrome genético más frecuentemente asociado a autismo. Representa alrededor del 5 % de los casos reportados, además de que alrededor del 30-50 % de los pacientes con SXF cumple con algún criterio diagnóstico para autismo del DSM-IV-TR (2). Esto se ha asociado a superposición de las vías moleculares entre SXF

y autismo que involucran vías de señalización (como SHANK, MTOR y PTEN), defectos de proteínas PSD95 y Arc (reguladas directamente por FMRP) y defectos de los sistemas glutamato y GABA (2, 26). Esta superposición posiblemente se deba a la interacción de FMRP con varios genes ligados a autismo (como NRXN1 y PHF2) (27). Investigaciones recientes revelan que las células gliales están implicadas en la fisiopatología de SXF y algunos tipos de autismo, por lo que podría considerarse otro punto de superposición del que podrían surgir nuevas investigaciones (28, 29).

- **Fenotipo Prader-Willi (PWP) asociado a X frágil.** Alrededor de 10 % de los pacientes con SXF presentan características similares a las del síndrome Prader-Willi, los cuales incluyen hiperfagia, obesidad e hipogonadismo o pubertad retrasada, además de una mayor tasa de autismo, en comparación con los pacientes X frágil sin PWP (30, 31). En esto se ven implicados los receptores GABA del hipotálamo, la vía de la oxitocina y la reducción de la proteína CYFIP1 (*cytoplasmic interacting FMRI proteins*), involucrada en la ramificación y plasticidad neuronal (30, 31, 32). Según

un estudio de Abekhoukh *et al.*, se determinó que CYFIP1 y FMRP tienen acciones antagónicas en la regulación de la vía mTOR, la cual en modelos de moscas y ratones interviene en el crecimiento y la diferenciación neuronal (31, 32). Además, Bozdagi *et al.* describen que la deficiencia de CYFIP1 con FMRP en cantidades normales produce comportamiento similar al de ratones FMR1 *knockout* (33). No obstante, se necesita más investigación sobre la interacción de ambas proteínas para comprender estos fenómenos en su totalidad. Recientemente, fue reportado el primer caso de PWP en un paciente con una premutación, en el que se describen 73 repeticiones CGG y niveles de FMRP de 89,5 % con relación a rangos normales, lo que podría indicar que los mecanismos moleculares relacionados al fenotipo Prader-Willi asociado a SXF son más complejos de lo que se piensa (34).

- **Cáncer y SXF.** Un estudio realizado por investigadores del Viborg Hospital en Dinamarca, y otro realizado por Institutos de Salud Nacionales de Finlandia y la Universidad Tampere, reportan una menor prevalencia de cáncer en pacientes con SXF, atribuida a una menor exposición al tabaco, alcohol y carcinógenos ocupacionales (35, 36). Sin embargo, estudios recientes muestran la participación de FMRP en melanoma cutáneo y metástasis del cáncer de mama, así como una posible relación con el mesotelioma (37, 38, 39). Este fenómeno puede deberse a la interacción de FMRP con factores moleculares implicados en procesos neoplásicos, como, por ejemplo, con MDM2 y JNK; la reducción de la expresión del gen WNT7A en SXF también podría estar implicado (39, 40, 41). No obstante, es necesario hacer más estudios para corroborar y entender mejor estos fenómenos.

## Métodos diagnósticos

Hasta el momento, es necesario realizar PCR y Southern Blot para realizar un diagnóstico certero (21).

- **Reacción de cadena polimerasa (PCR).** Permite medir en un rango de 100-120 repeticiones CGG, aunque el uso reciente de TR-PCR ha sido capaz de detectar mutaciones completas (21, 42).
- **Southern Blot (SB).** Permite detectar premutaciones de mayor tamaño y mutación completa, así

como la metilación de FMR1, aunque es más lento, costoso y utiliza mayor cantidad de ADN que PCR. Aunque con los nuevos avances en el método PCR, se cree que quedará en desuso en los años próximos (21, 42).

El SXF causado por mutaciones (alrededor del 1 % de los casos) se puede detectar mediante transferencia Southern, FISH, MLPA y análisis de matriz de hibridación genómica comparativa (21, 43). Además, se encuentran en investigación la aplicación de Western Blot, inmunohistoquímica, inmunoanálisis de captura, TR-FRET y DNA Methylation Array como métodos diagnósticos en SXF (44, 45).

## Tratamiento

El antibiótico minociclina ha tenido efectos favorables en el comportamiento de niños y adolescentes con SXF que incluyen una reducción de problemas con el estado de ánimo y ansiedad; también se ha observado cambios encefalográficos en niños luego de su administración, así como en ratones FMR1 *knockout* se muestra mejoría en convulsiones audiógenas (46, 47, 48). Esto se consigue mediante un mecanismo inhibitorio de la metaloproteínasa de matriz 9 (MMP9), una proteína regulada negativamente por FMRP que, ante su sobreexpresión, contribuye a la señalización de la vía PI3K-Akt-mTOR, implicada en SXF y autismo (46, 48).

La metformina ha sido utilizada en pacientes que padecen SXF con y sin PWP; ha mejorado el lenguaje, la hiperactividad, la ansiedad, la respuesta social y la obesidad, efectos posiblemente mediados por su efecto en las vías mTORC1 y ERK (49, 50). Por otra parte, Bakhashab *et al.*, en un estudio *in vitro* tuvieron como resultado una regulación positiva de receptores de VEGF con la aplicación de metformina, factor que también se ha involucrado en la fisiopatología SXF en modelos animales, por lo que valdría la pena realizar más estudios al respecto (51, 52).

La sertralina contribuye al lenguaje, la interacción social, la percepción visual y las habilidades motoras, aunque debe suspenderse si el paciente presenta agresividad (10, 53, 54). Su mecanismo de acción involucra el sistema de dopamina, la

interacción con BDNF (que regula los sistemas de serotonina, dopamina y GABA) y la recaptación de serotonina que presenta niveles bajos en niños con autismo y SXF (10, 53, 54).

Tanto el fenobarbital como la gabapentina (este último, muy posiblemente por su efecto antagonista con TSP-1) provocan efectos adversos en el comportamiento de pacientes con SXF, por lo que se recomienda usar carbamazepinas o ácido valproico para el tratamiento de convulsiones (55, 56). La fenitoína también se evita debido a sus efectos adversos en las encías, lo que dificulta el tratamiento dental de los pacientes (55).

Ahora bien, los medicamentos lovastatina, acamprosato, arbaclofeno y canabinoides están siendo estudiados como posibles tratamientos para el futuro (57, 58). Liu *et al.* Lograron el rescate de la expresión de FMR1 en neuronas por medio de CRISPR, lo que brinda una nueva línea de investigación para las patologías asociadas a este gen (59).

## Síndrome de temblor y ataxia asociado al X frágil

El síndrome de temblor y ataxia asociado al cromosoma X frágil (FXTAS por sus siglas en inglés para *fragile X-associated tremor and ataxia syndrome*) es una enfermedad genética ligada al cromosoma X que se presenta de forma tardía en personas portadoras de la premutación del gen FMR1 (véase la Tabla 1) (7, 10). Pese a estar relacionado con el SXF, es una entidad diferenciada que se caracteriza por trastornos neurológicos, entre los cuales se incluye temblor de intención (de carácter progresivo), ataxia cerebelosa, parkinsonismo, neuropatías periféricas, disfunción autonómica, así como déficits cognitivos y de funciones ejecutivas (7).

El FXTAS fue descubierto y reportado en el 2001 por la doctora Randi Hagerman, quien realizó un seguimiento a pacientes que asistían a una clínica pediátrica de X frágil, así como a sus familias, en un hospital de Colorado (8). Durante esta búsqueda Hagerman recibió reportes de temblor progresivo, pérdida del balance, caídas y degeneración cognitiva en algunos abuelos de los pacientes con SXF (8, 60). Tras observarlos directamente al acudir a su clínica, descubrió que varios de los abuelos

de los pacientes con SXF presentaban temblor, por lo que, tras recibir ayuda de su colega Maureen Leehey, desarrolló y publicó una descripción inicial de este desorden (8). Estos hallazgos, sumados a un antecedente del año 2000 en el que se encontraron resultados similares (síntomas neurológicos en abuelos de pacientes con SXF), fueron presentados durante la séptima conferencia internacional de X frágil, celebrada en California (8, 60).

## Epidemiología

Se estima que las premutaciones del gen FMR1 ocurren en 1 de cada 400-800 hombres y 1 de cada 200-250 mujeres (8,61). Sin embargo, la prevalencia real probablemente sea más alta, debido a que ante la mejor caracterización de esta entidad clínica ha sido posible detectar casos nuevos que antes no fueron diagnosticados, por lo que se hace necesaria una actualización de estos datos (3,8).

Se considera que a cincuenta años, aproximadamente, un 40 % de hombres portadores desarrolla la enfermedad, mientras que solo un 8-16 % de las mujeres lo hace (7). Esta prevalencia aumenta en grupos de edad más avanzada y es similar al de la atrofia multisistémica y la esclerosis lateral amiotrófica, de forma que puede ser considerado una de las enfermedades neurológicas progresivas de inicio tardío más comunes asociadas a un solo gen en hombres (6, 7).

## Etiología

El FXTAS es un desorden de inicio tardío y degenerativo, asociado a la premutación del gen FMR1 (7). A diferencia del SXF, el gen FMR1 está sobreexpresado por la expansión de la triplete CGG de este mismo gen (en un orden de 55-200 repeticiones) que permanece transcriptible (7, 10). A pesar de esto, existen reportes de personas que tienen la mutación completa (más de doscientas repeticiones) o se hallan por debajo del rango de premutación (usualmente entre 45-54 repeticiones) que han desarrollado este síndrome, de modo que cumplen la premisa de que sea un gen activo (desmetilado o parcialmente desmetilado) (7).

Los niveles de FMRP se mantienen normales o ligeramente disminuidos en relación con personas

sin la premutación, pero al contrario de los pacientes con SXF hay una producción excesiva de ARN mensajero (7, 10, 61). Se considera, entonces, que este síndrome es resultado de la toxicidad que ocasiona el exceso de ARN, y esto, a su vez, hace a las neuronas más vulnerables a muerte celular temprana (7). Si bien este es el factor predisponente, se requieren factores ambientales para que las vulnerabilidades sean expresadas. Este es el caso de consumo de drogas (alcohol, opioides, tabaco), hipertensión arterial no tratada, depresión, hipotiroidismo, anestesia prolongada o carencias vitamínicas (7).

A pesar de que existen diferentes modelos que tratan de explicar cómo el exceso de ARNm causa toxicidad en este síndrome, la teoría con mayor evidencia es el secuestro de proteínas ligadoras de ARN (7) *In vitro* se ha demostrado que entre las proteínas que se unen a este ARNm derivado de la expansión CGG están: hnrNP A2/B1, Pur alfa, Sam68 y DGCR8 (7). Se considera que la pérdida de función por secuestro de estas proteínas y el mismo exceso del ARNm genera la toxicidad celular, así como promueve la creación de inclusiones eosinófilas intranucleares (3, 7, 60). Debido a que este es un proceso lento y acumulativo, requiere varios años para manifestarse (7, 60).

Un segundo modelo que trata de explicar la toxicidad afirma que el ARNm es capaz de activar dominios priogénicos en proteínas similares a priones, lo que causa una cascada de agregación proteica que crea placas intracelulares (7). Finalmente, una tercera teoría establece que la traducción del ARNm con tripletas expandidas crea proteínas de poliglicina en las neuronas, lo que resulta tóxico para la célula afectada (7, 60). Es importante mencionar que estas teorías no son mutuamente excluyentes (7).

Desde el punto de vista mitocondrial, Conca *et al.* reportan anomalías en la estructura de células de la granulosa de ratones con premutación, así como menor expresión en ovarios de los genes *Mfn2* y *Opal*, encargados de regular la estructura mitocondrial (62). Hukema *et al.* encontraron anomalías en la expresión de *GPX1* y el citocromo *c* en tejido hepático de ratones con premutación, mientras que Loesch DZ en análisis de muestras de ADN de pacientes con premutación reportaron

anomalías en el marcador mitocondrial *CY1* y el ADN mitocondrial *ND1* (63, 64). En conjunto, estos datos podrían indicar que el ADN mitocondrial está implicado de alguna manera en los síndromes asociados a premutación.

## Presentación clínica

En sus inicios, el temblor de intención progresivo fue el principal fenómeno observado en este trastorno, pero se ha determinado una mayor gama de signos y síntomas que permiten identificar a las personas que padecen esta alteración. El cuadro clínico del paciente puede incluir los que se enlistan a continuación.

- *Temblor de intención progresivo.* Suele causar incapacidad moderada a severa, de mayor intensidad en las extremidades superiores, empezando en el lado dominante (3, 7, 60).
- *Ataxia cerebelosa.* Caracterizada inicialmente por marcha de base amplia, caídas frecuentes e incapacidad de marcha en tándem (60). De forma progresiva, se necesitarán dispositivos de ayuda para caminar (pacientes en sillas de rueda o encamados), de modo que pueden llegar a la incapacidad total de locomoción propia (60).
- *Deterioro cognitivo.* Incluyen disminución de la capacidad de atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas y aprendizaje (6, 7, 60, 65). Se considera de forma clásica que los pacientes mantienen de forma íntegra el habla, las habilidades visuales y espaciales (60). Sin embargo, algunos estudios parecen señalar que, de forma específica en las mujeres, existe cierta disminución del procesamiento semántico (6). También se presentan con relativa frecuencia trastornos del comportamiento, desinhibición, irritabilidad, comportamiento reclusivo e inapropiado y cambios bruscos de humor (7, 60, 65). Asimismo, es frecuente la aparición de depresión, ansiedad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dolor crónico, rasgos obsesivos compulsivos, convulsiones (en 8 %), autismo y trastornos autoinmunes, los cuales han sido agrupados con el nombre de trastornos psiquiátricos asociados al X frágil (FXAND por sus siglas en inglés para *fragile X-associated neuropsychiatric disorder*) (61).

- *Parkinsonismo*. Consiste en movimientos lentos, rígidos, con temblor de reposo y reducción de la capacidad de producir expresiones faciales (7, 60).
- *Demencia*. Asociada a degeneración de la sustancia blanca (66).
- *Neuropatías periféricas*. Se ven afectadas usualmente las extremidades inferiores, que sufren disminución o abolición de los reflejos osteotendinosos (60). Se presenta, además, hipoestesia para las sensaciones conducidas por vía columna dorsal-lemnisco medial (vibración, propiocepción y tacto) (60). También se puede mencionar dolor en las partes distales de los miembros inferiores, así como parestias en las partes proximales (60).
- Estudios recientes han reportado que hasta un 80 % de pacientes pueden presentar disfunción olfatoria (65).
- En la enfermedad avanzada suele existir debilidad de músculos laríngeos y usualmente la muerte está asociada a disfagia (6, 60, 65).
- Disfunciones autonómicas, como incontinencia fecal y urinaria, e impotencia (65).

Comúnmente, el primer síntoma en aparecer puede ser tanto el temblor como la ataxia, con desarrollo ulterior de las demás manifestaciones; la edad de debut de estos síntomas suele ser alrededor de los sesenta años como media, y lo más frecuente es entre los 50-79 años (60, 65). No siempre aparecerán de forma simultánea, pero no suelen pasar más de unos años entre una manifestación y otra (60, 65). Usualmente las caídas inician seis años tras aparecer problemas motores, llegando a necesitar dispositivos hacia los cinco a quince años (60). Tras este estado, suelen aparecer todas las demás manifestaciones mencionadas (60). Se considera que el diagnóstico de FXTAS se realiza luego de diez años de iniciados los síntomas, de modo que los pacientes tienen una supervivencia de un máximo entre 21-25 años posterior al diagnóstico (60, 65).

Si bien no es específico de este trastorno, se han reportado otras anomalías del desarrollo neurológico en pacientes con premutaciones del gen *FMRI* tanto en portadores como en enfermos, las cuales, en su mayoría, incluyen el síndrome de déficit de atención con hiperactividad (*ADHD* por sus siglas en inglés para *attention deficit and hyperactivity disorder*), timidez, síndrome del espectro autista y comportamientos sociales anómalos (7, 65). Aunque no puede afirmarse con seguridad, se ha teorizado, gracias a estudios en modelos murinos, que estas alteraciones se deben a la reducción de receptores *GABA<sub>A</sub>* en pacientes que poseen la premutación, aun si son asintomáticos, en la corteza cerebral y vías cerebelo-corticales (65). Esto causa una disminución de la capacidad inhibitoria a nivel central, lo que se traduce en una hiperestimulación que es posiblemente el origen del *ADHD* (65). También se ha teorizado que dicho desequilibrio puede producir redes neuronales con patrones de disparo explosivo, causantes de ataques, los cuales se han asociado con el trastorno del espectro autista (65).

Se han encontrado algunas características radiológicas que están presentes en estos pacientes, como, por ejemplo, hiperintensidad del pedúnculo cerebelar medio, hiperintensidad de la materia blanca, especialmente en los núcleos pontinos, ínsula, esplenio del cuerpo calloso y región periventricular; también se describe atrofia cerebral severa generalizada (6, 7, 60, 65).

## Métodos diagnósticos

Actualmente no existe una prueba o examen que determine el diagnóstico definitivo de FXTAS, aunque la detección de la premutación es necesaria (65). Sin embargo, la mayor parte del diagnóstico se realiza en forma de criterios radiológicos y clínicos (60, 65). Con base en estos criterios se puede determinar si el diagnóstico para este trastorno es definitivo, probable o posible (65). Estos criterios y la determinación de la categoría diagnóstica se representan en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Criterios para el diagnóstico de Síndrome de temblor ataxia asociado a X Frágil

<i>Criterios diagnósticos</i>	<i>Mayores</i>	Temblor de intención	
		Ataxia cerebelosa	
	<i>Clínicos</i>	Parkinsonismo	
		<i>Menores</i>	Déficits de memoria a corto plazo (de trabajo)
			Déficits de función ejecutiva
	<i>Radiológicos</i>	<i>Mayor</i>	Hiperintensidad en el pedúnculo cerebelar medio
<i>Menores</i>		Hiperintensidad en materia blanca cerebral	
		Atrofia cerebral generalizada	
<i>Definitivo</i>		Criterio mayor radiológico + criterio mayor clínico	
<i>Categoría diagnóstica</i>	<i>Probable</i>	Dos criterios clínicos mayores	
		Criterio mayor clínico o radiológico + criterio menor clínico	
	<i>Posible</i>		Criterio menor radiológico + criterio menor clínico

Fuente: (8).

A pesar de que la neuropatía es un criterio muy sensible, pues hasta el 81 % de los pacientes la presenta, no se tomó en cuenta porque es muy poco específico (8, 60). Sin embargo, la neuropatía podría ser sugestiva de una enfermedad incipiente en pacientes con antecedentes y no debe desvirtuarse su validez (65). El signo de daño del pedúnculo cerebelar medio fue el primer criterio diagnóstico radiográfico en incluirse, al ser el más específico de todos los criterios en general (8, 65). Este último es encontrado en aproximadamente dos de cada tres hombres con esta patología, y está asociado a una mayor deficiencia cognitiva y una sintomatología más diversa (65).

Existen otros exámenes que también pueden ser de utilidad para orientar el diagnóstico, como, por ejemplo, el estudio del tamaño de alelos por PCR o Southern Blot, en el que se puede determinar el número de repeticiones CGG (21, 42). En el caso del FXTAS el hallazgo sugestivo sería la portación de premutación, aunque es importante mencionar que los estudios de laboratorio tienen una precisión de +/-3 repeticiones (21). Esto significa que un resultado de alelo intermedio podría ser realmente una premutación viceversa, o bien al tratarse de un resultado de premutación corresponder realmente a una mutación completa o viceversa, por lo que se debe tener cuidado con los valores limítrofes (21).

## Tratamiento

Actualmente solo existen tratamientos sintomáticos para esta enfermedad. Sin embargo, se ha demostrado en moscas del género *Drosophila* spp. que los inhibidores de la histona acetiltransferasa pueden reducir el ARNm del FMR1 a niveles normales y suprimir su neurotoxicidad, de manera que puede ser en el futuro un método preventivo (8). Aun así, se ha documentado el uso de,

- beta bloqueadores y fármacos como la primidona y el topiramato, para tratar el temblor de intención (recientemente se ha reportado la utilidad de levetiracetam y propanolol en la mitigación de dicho síntoma) (7, 8, 61);
- benzodiazepinas para el tratamiento de ansiedad (8);
- el donepezilo y la venlafaxina ha reportado mejorar y estabilizar la demencia y alteraciones de conducta (8);
- la combinación venlafexina y memantina ha demostrado ser efectiva para mejorar el temblor, el balance, la neuropatía, la ansiedad y las funciones cognitivas (7, 8), así como la alopregnanolona demostró leve mejoría en función ejecutiva, el aprendizaje y la memoria de algunos pacientes (61);

- para el tratamiento del parkinsonismo, levodopa, pramipexol y eldeprilo parecen ser efectivos (60);
- antidepresivos tricíclicos y antagonistas muscarínicos se pueden utilizar para la incontinencia urinaria (60);
- se ha reportado que la piridostigmina puede aliviar la disfagia (60), y
- el dolor puede tratarse con antidepresivos, antiépilépticos, analgésicos tópicos, gabapentina o pregabalina (60).

Es indispensable realizar cambios en el estilo de vida, con aumento de la actividad física y alimentación saludable que incluya el consumo de antioxidantes y suplementos vitamínicos (61). Otros tratamientos no farmacológicos que pueden ser beneficiosos para los pacientes, considerados de forma personalizada para cada caso, como, por ejemplo, la terapia del habla, la terapia ocupacional y la fisioterapia (8).

## Insuficiencia ovárica primaria asociada a X frágil (FXPOI)

La insuficiencia ovárica primaria asociada a X frágil (FXPOI por sus siglas en inglés para *fragile x-associated primary ovarian insufficiency*), antes llamada fallo ovárico prematuro, es un trastorno que representa el 4-6 % de todos los casos de insuficiencia ovárica primaria (POI por sus siglas en inglés para *primary ovarian insufficiency*) en mujeres (9). Este está asociado a mujeres con premutación del gen FMR1 (9, 67, 68).

La POI como tal, independiente de la etiología, es considerada una manifestación extrema de la disfunción ovárica. Presenta como característica clínica más relevante la irregularidad menstrual, que persiste por más de cuatro meses consecutivos en mujeres menores de cuarenta años (68). Esta irregularidad puede verse manifestada como amenorrea, oligomenorrea, polimenorrea, menometrorragia y sangrado uterino disfuncional; no solo amenorrea como se consideraba antes (67, 68). Otro criterio diagnóstico de la POI es presentar niveles séricos elevados o en rango menopáusicos, de

hormona foliculo estimulante, con por lo menos un mes de diferencia (69).

Según López Villaverde *et al.*, cuando la premutación se recibe por medio de herencia paterna el riesgo de POI es muy superior al derivado de la vía materna, con un 28 % y 1-7,5 %, respectivamente (67). También es importante recalcar que las mujeres portadoras de la premutación están en un riesgo del 5 al 10 % de tener un hijo con retraso mental (67). A diferencia de la menopausia, la función ovárica en pacientes con POI es impredecible y variable, ya que se cree que aproximadamente el 50 % de las mujeres con POI mantienen una función ovárica intermitente y pueden experimentar un desarrollo folicular espontáneo (68, 69, 70).

## Epidemiología

Se ha calculado que la POI afecta a, aproximadamente, el 1 % de mujeres en la población general (68, 70). La prevalencia es sustancialmente más alta en pacientes portadoras de la premutación del gen FMR1, en el rango entre el 12-28 % (70). Adicionalmente, tanto hombres como mujeres con la premutación del gen FMR1 están en riesgo de padecer de forma tardía del llamado FXTAS (70).

Curiosamente se sabe que no solo el gen FMR1 está implicado en la aparición del FXPOI, ya que las microdeleciones en el gen FMR2, ubicado en el locus Xq28, distal al gen FMR1, pueden ocasionar POI con una frecuencia superior a la de la población general (67).

## Etiología

La etiología de la POI aún se desconoce en su totalidad, aunque existen ciertos mecanismos que se han considerado como las causas de dicha patología, entre estos está la reducción del número de oocitos o la reserva ovárica, un incremento de la destrucción folicular y alteraciones en el reclutamiento y la maduración folicular (67, 68). No obstante, lo más probable es que la insuficiencia ovárica primaria ocurre mediante dos principales mecanismos: 1) formación inadecuada de la reserva folicular en el útero (68); y 2) depleción anormalmente extensa o rápida de la reserva folicular por atresia durante la vida posnatal (68).

## Presentación clínica

Los tres subtipos de la POI son:

1. POI manifiesta: niveles elevados de gonadotropinas, fecundidad reducida y menstruaciones irregulares o ausentes (67).
2. POI oculta: niveles normales de gonadotropinas, fecundidad reducida y menstruaciones regulares (67).
3. POI bioquímica: niveles elevados de gonadotropinas, fecundidad reducida y menstruaciones regulares (67).

En los tres casos de FXPOI existe un déficit de estrógenos asociado que conlleva a la manifestación de síntomas y signos característicos de la menopausia tales como insomnio, osteoporosis y sofocos (9). Las mujeres con FXPOI llegan a la menopausia, aproximadamente, cinco años antes de que las mujeres sin la afectación (67, 68, 69). Las manifestaciones clínicas de una función ovárica anormal pueden comenzar desde la adolescencia, etapa en que el 3 % de las pacientes con premutación comenzarán con irregularidades en el ciclo menstrual no específicas (68).

Si bien el síntoma común entre mujeres con POI es una fertilidad reducida, la deficiencia estrogénica prematura tiene otras consecuencias clínicas, como, por ejemplo, un riesgo elevado de osteoporosis o el aumento de mortalidad debido a causas cardiovasculares, así como mayor riesgo de ansiedad y depresión debido a la menopausia prematura (67, 68, 69). Adicionalmente, las mujeres con premutación tienen mayor riesgo de presentar demencia, convulsiones, migrañas, neuropatías, afecciones psiquiátricas y enfermedades autoinmunes, entre otras (68).

Cabe destacar que a pesar de que la POI es considerada sinónimo de menopausia, existe una diferencia muy clara entre ambas, que consiste en que en la POI existe aún una función ovárica presente pero intermitente o impredecible, lo que da como resultado que entre el 5-10 % de las pacientes que la padecen puedan procrear (68, 69).

## Métodos diagnósticos

El diagnóstico clínico de FXPOI está basado en el cese de la menstruación por al menos cuatro

meses, antes de los cuarenta años (69). Esto ocurre aproximadamente en un 20 % de las mujeres portadoras de la premutación del FMR1 del cromosoma X (71). El nivel sérico de estrógenos no es un criterio obligatorio para el diagnóstico de POI (68,69). Muchas —pero no todas— de las mujeres con POI desarrollan síntomas de deficiencia de estrógenos, incluyendo sofocos, resequedad vaginal y disturbios del sueño (68). Es necesario recalcar que se debe tomar en cuenta la edad de la paciente para efectuar el diagnóstico de POI (67, 68).

El American College of Medical Genetics y el American College of Obstetrics and Gynecology sugieren que se debe hacer una prueba para determinar el estado del gen FMR1 en pacientes que presenten niveles elevados de FSH, infertilidad y/o POI, especialmente cuando existen antecedentes familiares de POI, SXF o retraso mental no diagnosticado (68).

La hormona antimulleriana (AMH por sus siglas en inglés para *antimullerian hormone*) puede ser útil en el estudio de la dinámica de la reserva ovárica; se ha planteado la posibilidad de utilizar los niveles de esta hormona para diagnosticar POI, ya que refleja la reserva folicular en crecimiento y permite diferenciar entre las dos posibilidades de POI: la que tiene reserva folicular y la que carece por completo esta (67, 68). Sin embargo, no existen datos suficientes que relacionen el número de repeticiones CGG de FMR1 con los niveles de AMH (67). Por esta razón se recomienda testar el FMR1 en mujeres con problemas reproductivos asociados a niveles elevados de FSH, preferentemente si existen antecedentes familiares de POI, SXF o retardo mental no diagnosticado (67, 68).

## Tratamiento

En relación con el aspecto emocional, es importante señalar que la vida de las pacientes se ve alterada a causa del diagnóstico de infertilidad (69). También se pueden presentar síntomas tales como timidez, ansiedad social, deterioro de la autoestima y la percepción de la falta de apoyo social, por lo que es importante el abordaje de este aspecto, alentándolas a buscar apoyo emocional (68, 69). Por otra parte, existen diferentes recomendaciones terapéuticas centradas en la resolución de los

síntomas y la prevención de otras complicaciones, tales como el mantenimiento de la salud ósea por medio de ingestas adecuadas de calcio y vitamina D, o como la educación a las pacientes para la prevención de otros desórdenes asociados como lo es la insuficiencia suprarrenal (69).

La terapia combinada de reemplazo hormonal es una posible opción de tratamiento que consiste en la administración de estrógeno con progestina. Esta ha sido estudiada y sus resultados concluyen que su administración provoca un incremento del riesgo de afecciones cardiovasculares en las pacientes menopáusicas, más no en mujeres jóvenes. Por tanto, expertos en el tema concuerdan en que reemplazar la progestina y el estrógeno fisiológico es una opción oportuna cuando se trata de mujeres jóvenes con POI, continuando el tratamiento hasta la menopausia (69).

El uso de parches transdérmicos, que administran dosis de 100 µg de estradiol al día, logra alcanzar, en promedio, los niveles séricos de esta hormona esteroidea, lo cual consigue la resolución de los síntomas asociados. Además, el uso de 10 mg de acetato de medroxiprogesterona cíclico al día, durante doce días cada mes, se puede evidenciar como la progestina preferida para el régimen, de modo que induce al endometrio secretor y evita el cáncer de endometrio (69).

Un dato importante que debe señalarse es que una mujer bajo este tratamiento puede quedar embarazada; por lo que, si así ocurre, la terapia debe ser suspendida. Por otra parte, el uso de anticonceptivos orales incrementa los niveles de hormona esteroidea por encima de lo requerido para el reemplazo fisiológico, por lo cual no son una elección como tratamiento de primera línea (69).

Las repeticiones CGG por debajo de 26 se han relacionado con problemas de disfunción ovárica e infertilidad, problemas de memoria, cáncer de tejido conectivo en hombre, así como tendencia a desarrollar problemas cognitivos y tener descendencia con discapacidad mental (72, 73, 74). También se menciona la asociación de un número bajo de repeticiones CGG y mutaciones de BRCA1/2, lo que predispondría a diferentes tipos de cáncer, así como letalidad embrionaria, los datos de estudios son contradictorios entre sí para demostrar esta

aseveración (72, 74). Por otro lado, las repeticiones mayores a 34 también se han relacionado con problemas reproductivos en mujeres, leve retraso mental y Parkinson (72, 75). Una investigación reciente, con una muestra de cuarenta pacientes, apunta a que las expansiones dentro de la zona gris pueden estar relacionadas a abortos (76). Sin embargo, se deben realizar estudios con un mayor número de participantes a fin de corroborar todos estos datos, ya que en su mayoría tienen una muestra pequeña.

## Conclusiones

Los fenotipos asociados a la premutación del gen *FMR1* contemplan mecanismos fisiopatológicos diferentes al *sXF*, a pesar de estar íntimamente relacionados. Mientras que el *sXF* es causado por disminución de la proteína *FMRP*, *FXTAS* y *FXPOI* son causadas por toxicidad mediada por *ARNm*.

El *sXF* está asociado a un fenotipo similar al síndrome Prader-Willi, trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual, trastorno de déficit de atención con hiperactividad y depresión, entre otros, lo que brinda la oportunidad de comprender mejor estas condiciones a través del estudio de este síndrome.

Los medicamentos de primera línea para el tratamiento de *sXF* incluyen: metformina, que contribuye a la mejora del lenguaje y la reducción de la hiperactividad; minociclina, involucrada en la mejoría del estado de ánimo; y la sertralina, capaz de mejorar el lenguaje, la interacción social, la percepción visual y las habilidades motoras.

El *FXTAS* es un trastorno ligado a la disfunción del gen *FMR1*. A diferencia del síndrome de X frágil y otras entidades relacionadas, esta se debe a una neurotoxicidad inducida por sobreexpresión del gen premutado (a diferencia del silenciamiento y mutación completa del X frágil). Esta toxicidad, además, es acumulativa, por lo que las manifestaciones clínicas tienen un inicio más tardío.

Las características distintivas de *FXTAS* incluyen temblor, ataxia e hiperintensidad radiológica en el pedúnculo cerebelar medio, mientras que para el diagnóstico clínico de *FXPOI* se debe tomar en cuenta el nivel de gonadotropina, la fecundidad reducida y las menstruaciones irregulares o

ausentes, las cuales varían en cada subtipo en el que se presenta.

El tratamiento para el FXTAS aún está en discusión, pero se ha registrado la utilidad de fármacos aprobados para otros trastornos del movimiento y trastornos psiquiátricos tales como antidepressivos, neuroprotectores, benzodiazepinas, precursores dopaminérgicos, anticonvulsivos y neuromoduladores. Por tanto, las indicaciones particulares y la combinación de fármacos adecuada para el tratamiento no son absolutas ni están estudiadas para emitir recomendaciones universales.

Existe una alta sospecha clínica de insuficiencia ovárica primaria asociada al SXF en pacientes que presenten síntomas menopáusicos antes de los cuarenta años, especialmente cuando están presentes antecedentes familiares de algún tipo de retraso mental o trastorno del espectro autista en el lado paterno.

El pilar del tratamiento para FXPOI consiste en la administración de estrógenos y progestina hasta la menopausia, a fin de llegar a niveles séricos fisiológicos. Está indicada la suspensión de este tratamiento luego de la menopausia debido a los potenciales efectos cardiovasculares adversos que están asociados al mismo.

## Financiamiento

El financiamiento no fue necesario para la elaboración de este artículo.

## Agradecimientos

Al Dr. Alberto García y a la Dra. Elisa Hernández por sus recomendaciones.

## Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta conflicto de intereses.

## Referencias

1. Ribate Molina MP, Pié Juste J, Ramos Fuentes FJ. Síndrome de X frágil. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2010;(1):85-90.
2. McCary L, Roberts J. Early identification of autism in fragile X syndrome: a review. *J Intellect Disabil*.

- 2013;57(9):803-14. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2012.01609.x>
3. Kumar V, Abbas A, Aster J. Trastornos genéticos. In: Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional. 9 ed. Barcelona: Elsevier; 2015. P. 168-171.
4. Castro Volio I, Cuenca Berger P. Trastornos del neurodesarrollo (síndrome X frágil) y neurodegenerativos (síndrome de temblor/ataxia) asociados al “crecimiento” de un gen. *Rev Neurol*. 2005;40(7): 431-437. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.4007.2004283>
5. Genetics Home Reference. fmr1 gene. United States of America: NIH; 2020; fmr1 gene [aprox. 1 pant.]. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/FMR1>
6. Yang J-C, Simon C, Schneider A, Seritan AL, Hamilton L, Hagerman PJ, et al. Abnormal semantic processing in females with fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Gen Br Behav*. 2014;13(2):152-62. DOI: <https://doi.org/10.1111/gbb.12114>
7. Saldarriaga G, Forero Forero J, González Teshima L, Hagerman R. Síndrome de temblor y ataxia asociado a frágil X (FXTAS): revisión de la literatura. *Acta Neurol Colomb*. 2015;31(3): 335-341. DOI: <https://doi.org/10.22379/2422402248>
8. Hall DA, O'keefe JA. Fragile x-associated tremor ataxia syndrome: the expanding clinical picture, pathophysiology, epidemiology, and update on treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2012;2. DOI: <https://doi.org/10.5334/tohm.112>
9. Genetics Home Reference. Fragile X-associated primary ovarian insufficiency [aprox. 1 pant.]. United States of America: National Institute of America; 2020. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/fragile-x-associated-primary-ovarian-insufficiency#definition>
10. Saldarriaga W, Tassone F, González-Teshima LY, Forero-Forero JV, Ayala-Zapata S, Hagerman R. Fragile X syndrome. *Colomb médica (Cali, Colomb)*. 2014;45(4):190-8. DOI: <https://doi.org/10.25100/cm.v45i4.1810>
11. Kidd SA, Lachiewicz A, Barbouth D, Blitz RK, Delahunty C, McBrien D, et al. Fragile X syndrome: a review of associated medical problems. *Pediatrics*. 2014;134(5):99-1005. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-4301>
12. Hunter J, Rivero-Arias O, Angelov A, Kim E, Fotheringham I, Leal J. Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(7):1648-58. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36511>
13. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, Bailey Jr DB, Moine H, Kooy RF, et al. Fragile X syndrome.

- Nat Rev Dis Prim. 2017. 29;3:1-19. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.65>
14. Peprah, E. Fragile X Syndrome: The fmr1 cgg Repeat Distribution Among World Populations. *Ann Hum Gen* .2012;76:178-191. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2011.00694.x>
  15. Niu M, Han Y, Dy ABC, Du J, Jin H, Qin J, et al. Fragile X Syndrome: Prevalence, Treatment, and Prevention in China. *Front. Neurol*. 2017;8:1-7. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00254>
  16. Beresford RG, Tatlidir C, Riddell DC, Welch JP, Ludman MD, Neumann PE, et al. Absence of fragile X syndrome in Nova Scotia. *J Med Genet*. 2000;37(1):77-79. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.37.1.77>
  17. Peprah E, Allen E, Williams S, Woodard L and Sherman S. Genetic Diversity of the Fragile X Syndrome gene (fmr1) in a large Sub-Saharan West African population. *Ann Hum Genet*. 2010;74(4):316-25. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2010.00582.x>
  18. Vindas-Smith R, Cuenca-Berger P, Brenes-Pino F and Castro-Volio I. Tamizaje mediante inmunohistoquímica del síndrome del cromosoma X frágil en una población de niños y adolescentes costarricenses. *Acta Méd Costarric*. 2011;53(2):93-98. doi: <https://doi.org/10.51481/amc.v53i2.731>
  19. Yrigollen CM, Sweha S, Durbin-Johnson B, Zhou L, Berry-Kravis E, Fernandez-Carvajal I, et al. Distribution of agg interruption patterns within nine world populations. *Intractable rare Dis Res*. 2014;3(4):153-61 doi: <https://doi.org/10.5582/irdr.2014.01028>
  20. Ciaccio C, Fontana L, Milani D, Tabano S, Miozzo M, Esposito S. Fragile X syndrome: a review of clinical and molecular diagnoses. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):39. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0355-y>
  21. Hunter JE, Berry-Kravis E, Hipp H, et al. fmr1 Disorders. Seattle (WA):University of Washington, Seattle;1998. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/pdf/Bookshelf\\_NBK1384.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/pdf/Bookshelf_NBK1384.pdf)
  22. Till SM, Li HL, Miniaci MC, Kandel ER, Choi YB. A presynaptic role for fmrP during protein synthesis -dependent long-term plasticity in Aplysia. *Learn Mem*. 2011;18(1):39-48. doi: <https://doi.org/10.1101/lm.195881>
  23. Rajaratnam A, Shergill J, Salcedo-Arellano M, Saldarriaga W, Duan X, Hagerman R. Fragile X syndrome and fragile X-associated disorders. *F1000Research*. 2017;6:2112. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.11885.1>
  24. Goncalves-Fernandez T, Mendonça-dos Santos J, Pereira-Goncalves A, Tassone F, Mendoza-Morales G, Gonçalves Ribeiro M, et al. Finding fmr1 mosaicism in Fragile X syndrome. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016;16(4):501-7. doi: <https://doi.org/10.1586/14737159.2016.1135739>
  25. Han X-D, Powell BR, Phalin JL, Chehab FF. Mosaicism for a full mutation, premutation, and deletion of the cgg repeats results in 22 % fmrP and elevated fmr1 mRNA levels in a high-functioning fragile X male. *Am J Med Genet A*. 2006;140(13):1463-71. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31291>
  26. Yu TW, Berry-Kravis E. Autism and Fragile X Syndrome. *Semin Neurol*. 2014;34(03):258-65. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1386764>
  27. Iossifov I, Ronemus M, Levy D, Wang Z, Hakker I, Rosenbaum J, et al. De Novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron*. 2012;74(2):285-99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.009>
  28. Cheng C, Sourial M, Doering LC. Astrocytes and Developmental plasticity in fragile X. *Neural Plas*. 2012;2012:1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/197491>
  29. Petrelli F, Pucci L, Bezzi P. Astrocytes and microglia and their potential link with autism spectrum disorders. *Front. Cell. Neurosci*. 2016; 10:21. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00021>
  30. Muzar Z, Lozano R, Kolevzon A, Hagerman RJ. The neurobiology of the prader-willi phenotype of fragile x syndrome. *Intractable Rare Dis Res*. 2016;5(4):255-61. doi: <https://doi.org/10.5582/irdr.2016.01082>
  31. Nowicki ST, Tassone F, Ono MY, Ferranti J, Croquette MF, Goodlin-Jones B, et al. The Prader-Willi phenotype of fragile X syndrome. *J Dev Behav Pediatr*. 2007;28(2):133-8. doi: <https://doi.org/10.1097/01.DBP.0000267563.18952.c9>
  32. Abekhoukh S, Sahin HB, Grossi M, Zongaro S, Maurin T, Madrigal I, et al. New insights into the regulatory function of CYFIP1 in the context of WAVE- and fmrP-containing complexes. *Dis Model & Mech*. 2017;10(4):463-474. doi: <https://doi.org/10.1242/dmm.025809>
  33. Bozdagi O, Sakurai T, Dorr N, Pilorge M, Takahashi N, Buxbaum JD. Haploinsufficiency of Cyfip1 Produces Fragile X-Like Phenotypes in Mice. *PLoS One*. 2012;7(8):e42422. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042422>
  34. Verónica M, Mirna L, Stephen N, Jeanelle A, Paul H, Randi H. fmr1 premutation with Prader-Willi phenotype and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Clin Case Reports*. 2017;5(5):625-9. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.834>

35. Søren S, Henrik H, H. OJ, Ursula F. Evidence of decreased risk of cancer in individuals with fragile X. *Am J Med Genet.* 2001;103(3):226-30. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1533>
36. Sund R, Pukkala E, Patja K. Cancer incidence among persons with fragile X syndrome in Finland: a population-based study. *J Intellect Disabil Res.* 2008;53(1):85-90. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2008.01116.x>
37. Zalfa F, Panasiti V, Carotti S, Zingariello M, Perrone G, Sancillo L, et al. The fragile X mental retardation protein regulates tumor invasiveness-related pathways in melanoma cells. *Cell Death Dis.* 2017;8:e3169. doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.521>
38. Lucá R, Averno M, Zalfa F, Vecchi M, Bianchi F, Fata G La, et al. The fragile X protein binds mRNAs involved in cancer progression and modulates metastasis formation. *EMBO Mol Med.* 2013;5(10):1523-1536. doi: <https://doi.org/10.1002/emmm.201302847>
39. Ajay S. A novel link between fmr gene and the JNK pathway provides clues to possible role in malignant pleural mesothelioma. *FEBS Open Bio.* 2015;5(1):705-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fob.2015.07.005>
40. Rosales-Reynoso MA, Ochoa-Hernández AB, Aguilar-Lemarroy A, Jave-Suárez LF, Troyo-Sanromán R, Barros-Núñez P. Gene expression profiling identifies WNT7A as a possible candidate gene for decreased cancer risk in fragile X syndrome patients. *Arch Med Res.* 2010;41(2):110-118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2010.03.001>
41. Li Y, Stockton ME, Bhuiyan I, Eisinger BE, Gao Y, Miller JL, et al. MDM2 inhibition rescues neurogenic and cognitive deficits in a mouse model of fragile X syndrome. *Sci Transl Med.* 2016;8(336):1-14. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad9370>
42. Tassone F. Advanced technologies for the molecular diagnosis of fragile X syndrome. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015;15(11):1465-73. doi: <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1101348>
43. Lyons JI, Kerr GR, Mueller PW. Fragile X syndrome scientific background and screening technologies. *J Mol Diagnostics.* 2015;17(5):463-71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.04.006>
44. LaFauci G, Adayev T, Kascsak R, Brown TW. Detection and quantification of the fragile X mental retardation protein 1 (fmrp). *Genes.* 2016; 7(12): 1-16. doi: <https://doi.org/10.3390/genes7120121>
45. Schenkel LC, Schwartz C, Skinner C, Rodenhiser DI, Ainsworth PJ, Pare G, et al. Clinical validation of fragile X syndrome screening by DNA methylation array. *J Mol Diagnostics.* 2016;18(6):834-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.06.005>
46. Leigh MJS, Nguyen D V, Mu Y, Winarni TI, Schneider A, Chechi T, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of minocycline in children and adolescents with fragile x syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2013;34(3):147-55. doi: <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e318287cd17>
47. Schneider A, Leigh MJ, Adams P, Nanakul R, Chechi T, Olichney J, et al. Electrocortical changes associated with minocycline treatment in fragile X syndrome. *J Psychopharmacol.* 2013;27(10):956-63. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881113494105>
48. Reinhard SM, Razak K, Ethell IM. A delicate balance: role of MMP-9 in brain development and pathophysiology of neurodevelopmental disorders. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:280. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00280>
49. Dy ABC, Tassone F, Eldeeb M, Salcedo-Arellano M, Tartaglia N, Hagerman R. Metformin as targeted treatment in fragile X syndrome. *Clin Genet.* 2017;93(2):216-22. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.13039>
50. Castagnola S, Bardoni B, Maurin T. The search for an effective therapy to treat fragile X syndrome: dream or reality? *Front Synaptic Neurosci.* 2017; 9(5). doi: <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2017.00015>
51. Bakhshab S, Ahmed F, Schulten H-J, Ahmed FW, Glanville M, Al-Qahtani MH, et al. Proangiogenic effect of metformin in endothelial cells is via upregulation of VEGFR1/2 and their signaling under hyperglycemia-hypoxia. *Int J Mol Sci.* 2018 en;19(1):293. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19010293>
52. Belagodu AP, Zendeli L, Slater BJ, Galvez R. Blocking elevated VEGF-A attenuates non-vasculature Fragile X syndrome abnormalities. *Dev Neurobiol.* 2017;77(1):14-25. doi: <https://doi.org/10.1002/dneu.22404>
53. Hanson AC, Hagerman RJ. Serotonin dysregulation in Fragile X Syndrome: implications for treatment. *Intractable rare Dis Res.* 2014;3(4):110-7. doi: <https://doi.org/10.5582/irdr.2014.01027>
54. Greiss Hess L, Fitzpatrick SE, Nguyen D V, Chen Y, Gaul KN, Schneider A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose sertraline in young children with fragile x syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2016;37(8):619-28. doi: <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000334>
55. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Kaufmann WE, Ono MY, Tartaglia N, Lachiewicz A, et al. Advances in the

- treatment of fragile x syndrome. *Ped.* 2009;123(1):378-390. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0317>
56. Eroglu Ç, Allen NJ, Susman MW, O'Rourke NA, Park CY, Özkan E, et al. Gabapentin Receptor  $\alpha 2\delta$ -1 is a neuronal thrombospondin receptor responsible for excitatory CNS synaptogenesis. *Cell.* 2009;139(2):380-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.025>
  57. Protic D, Salcedo-Arellano MJ, Dy JB, Potter LA, Hagerman RJ. New Targeted Treatments for Fragile X Syndrome. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(4):251-8. doi: <https://doi.org/10.2174/1573396315666190625110748>
  58. Berry-Kravis E, Hagerman R, Visootsak J, Budimirovic D, Kaufmann WE, Cherubini M, et al. Arbaclofen in fragile X syndrome: results of phase 3 trials. *J Neurodev Disord.* 2017;9(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/s11689-016-9181-6>
  59. Liu XS, Wu H, Krzisch M, Wu X, Graef J, Muffat J, et al. Rescue of fragile X syndrome neurons by DNA methylation editing of the *fmr1* Gene. *Cell.* 2018;172(5):979-992. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.012>
  60. Capelli LP, Gonçalves MR, Leite C, Barbosa E, Nitrini R, Vianna-Morgante A. The fragile x-associated tremor and ataxia syndrome (FXTAS). *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2010;68(5):791-798. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2010000500023>
  61. Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ, Martínez-Cerdeño V. Síndrome de temblor y ataxia asociado al X frágil: presentación clínica, patología y tratamiento. *Rev Neurol* 2019;68 (05):199-206. doi: <https://doi.org/10.33588/rn.6805.2018457>
  62. Conca Dioguardi C, Uslu B, Haynes M, Kurus M, Gul M, Miao D-Q, et al. Granulosa cell and oocyte mitochondrial abnormalities in a mouse model of fragile X primary ovarian insufficiency. *MHR Basic Sci Reprod Med.* 2016;22(6):384-96. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw023>
  63. Hukema RK, Buijsen RA, Raske C, Severijnen LA, Nieuwenhuizen-Bakker I, Minneboo M, et al. Induced expression of expanded cgg RNA causes mitochondrial dysfunction in vivo. *Cell Cycle.* 2014;13(16):2600-8. doi: <https://doi.org/10.4161/15384101.2014.943112>
  64. Loesch DZ, Godler DE, Evans A, Bui QM, Gehling F, Kotschet KE, et al. Evidence for the toxicity of bidirectional transcripts and mitochondrial dysfunction in blood associated with small cgg expansions in the *fmr1* gene in patients with parkinsonism. *Genet Med.* 2011;13(5):392-9. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182064362>
  65. Hagerman R, Hagerman P. Advances in clinical and molecular understanding of the *fmr1* premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *J Neurol Sci.* 2014;12(6):812-6. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70125-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70125-X)
  66. Filley CM. Fragile X tremor ataxia syndrome and white matter dementia. *Clin Neuropsychol.* 2016;30(6):901-12. doi: <https://doi.org/10.1080/13854046.2016.1165805>
  67. López Villaverde V, Flores Aznar E, Romeu Sarrió A. Insuficiencia Ovárica Primaria (Iop). Guía de Práctica Clínica. Sevilla: Hospital Universitario Virgen de Valme.; 2015. p. 1-21. <http://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/guiasPracticaClinicas/guia9.pdf>
  68. Man L, Lekovich J, Rosenwaks Z, Gerhardt J. Fragile X-associated diminished ovarian reserve and primary ovarian insufficiency from molecular mechanisms to clinical manifestations. *Front Mol Neurosci.* 2017;10(290):1-17. doi: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00290>
  69. Nelson LM. Primary Ovarian Insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(6):606-614. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0808697>
  70. Buijsen RAM, Visser JA, Kramer P, Severijnen EAW-FM, Gearing M, Charlet-Berguerand N, et al. Presence of inclusions positive for polyglycine containing protein, *fmrpolyG*, indicates that repeat-associated non-AUG translation plays a role in fragile X-associated primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(1): 158-168. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dev280>
  71. Albizua I, Rambo-Martin BL, Allen EG, He W, Amin AS, Sherman SL. Women who carry a fragile X premutation are biologically older than noncarriers as measured by telomere length. *Am. J. Med. Genet.* 2017;173(1):2985-2994. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38476>
  72. Yang W, Fan C, Chen L, Cui Z, Bai Y, Lan F. Pathological Effects of the *fmr1* cgg -Repeat Polymorphism (5-55 Repeat Numbers): Systematic Review and Meta-Analysis. *Tohoku J Exp Med.* 2016 ;239(1):57-66. doi: <https://doi.org/10.1620/tjem.239.57>
  73. Lu C-L, Li R, Chen X-N, Xu Y-Y, Yan L-Y, Yan J, et al. The “normal” range of *fmr* triple cgg repeats may be associated with primary ovarian insufficiency in China. *Reprod Biomed Online.* 2017;34(2):175-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.11.001>
  74. Adamscheck HC, Petty EM, Hong J, Baker MW, Brilliant MH, Mailick MR. Is Low *fmr1* cgg Repeat Length in Males Correlated with Family History of BRCA-Associated Cancers? An Exploratory Analysis

- of Medical Records. *J Genet Couns.* 2017;26(6):1401-10. doi: <https://doi.org/10.1007/s10897-017-0116-5>
75. Hall DA, Berry-Kravis E, Zhang W, Tassone F, Spector E, Zerbe G, et al. *fmr1* gray-zone alleles: association with Parkinson's disease in women? *Mov Disord.* 2011;26(10):1900-6. doi: <https://doi.org/10.1002/mds.23755>
76. Wang X-H, Song X-H, Wang Y-L, Diao X-H, Li T, Li Q-C, et al. Expanded alleles of the *fmr1* gene are related to unexplained recurrent miscarriages. *Biosci Rep.* 2017;37(6). doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20170856>
77. Lyons K. Síndrome de cromosoma X frágil. En: *Smith Patrones reconocibles de malformaciones humanas.* 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2007. p. 160-2.
78. Dean DD, Muthuswamy S, Agarwal S. Fragile X syndrome: Current insight. *Egypt J Med Hum Genet.* 2016;17(4):303-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2016.01.005>
79. Cedillo IS, Gutiérrez AD, De E, Ángeles T. Aspectos estomatológicos en el síndrome del X frágil. Revisión de la literatura y presentación de un caso clínico. *Rev Odontológica Mex.* 2014;18(4):236-40. doi: [https://doi.org/10.1016/S1870-199X\(14\)70310-6](https://doi.org/10.1016/S1870-199X(14)70310-6)
80. Hagerman R. Fragile X SYNDROME and premutation-associated disorders. En: Cassidy S, Allanson E. *Management of genetics syndromes.* 1a ed. Nueva Jersey: Wiley- Blackwell; 2010. 397-411 doi: <https://doi.org/10.1002/9780470893159.ch27>
81. Raspa M, Wheeler AC, Riley C. Public health literature review of fragile X syndrome. *Ped.* 2017;139(3):153-171. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1159C>
82. Muzzi F, Santini F, Romanini G, Bartuli FN, Arcuri C. Fragile-X syndrome: genetic aspects and stomatologic evaluations. *Oral Implantol (Rome).* 2010;3(3):38-44.
83. Lubala TK, Lumaka A, Kanteng G, Mutesa L, Mukuku O, Wembonyama S, et al. Fragile X checklists: a meta-analysis and development of a simplified universal clinical checklist. *Mol Genet Genomic Med.* 2018; 1-7. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.398>
84. Federación Española Síndrome X Frágil. *Síndrome X frágil.* Madrid: Ministerio de trabajo y asuntos sociales de España; 2006.

