



13TH INTERNATIONAL
FRAGILE X CONFERENCE

JULY 25-29, 2012
MIAMI, FLORIDA

SINDROME X FRAGIL: LA HISTORIA INTERMINABLE

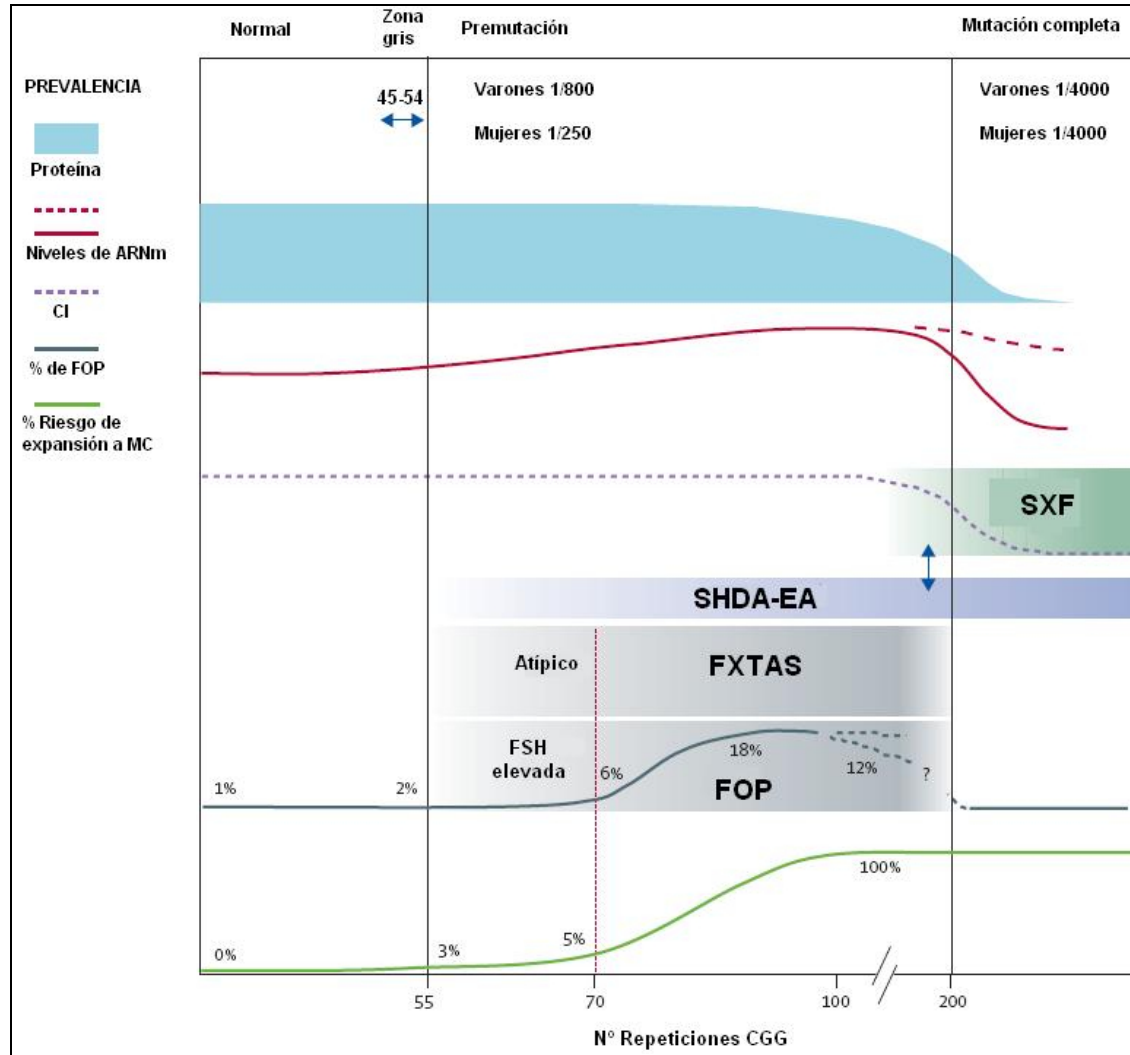
Feliciano J. Ramos, MD PhD

*Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”
Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza
Zaragoza, España*

Espectro X-Frágil

- Síndrome X-Frágil (SXF)
- Síndrome de Temblor-Ataxia asociado a X-Frágil (FXTAS)
- Insuficiencia Ovárica Primaria Asociada al X-Frágil (FXPOI)

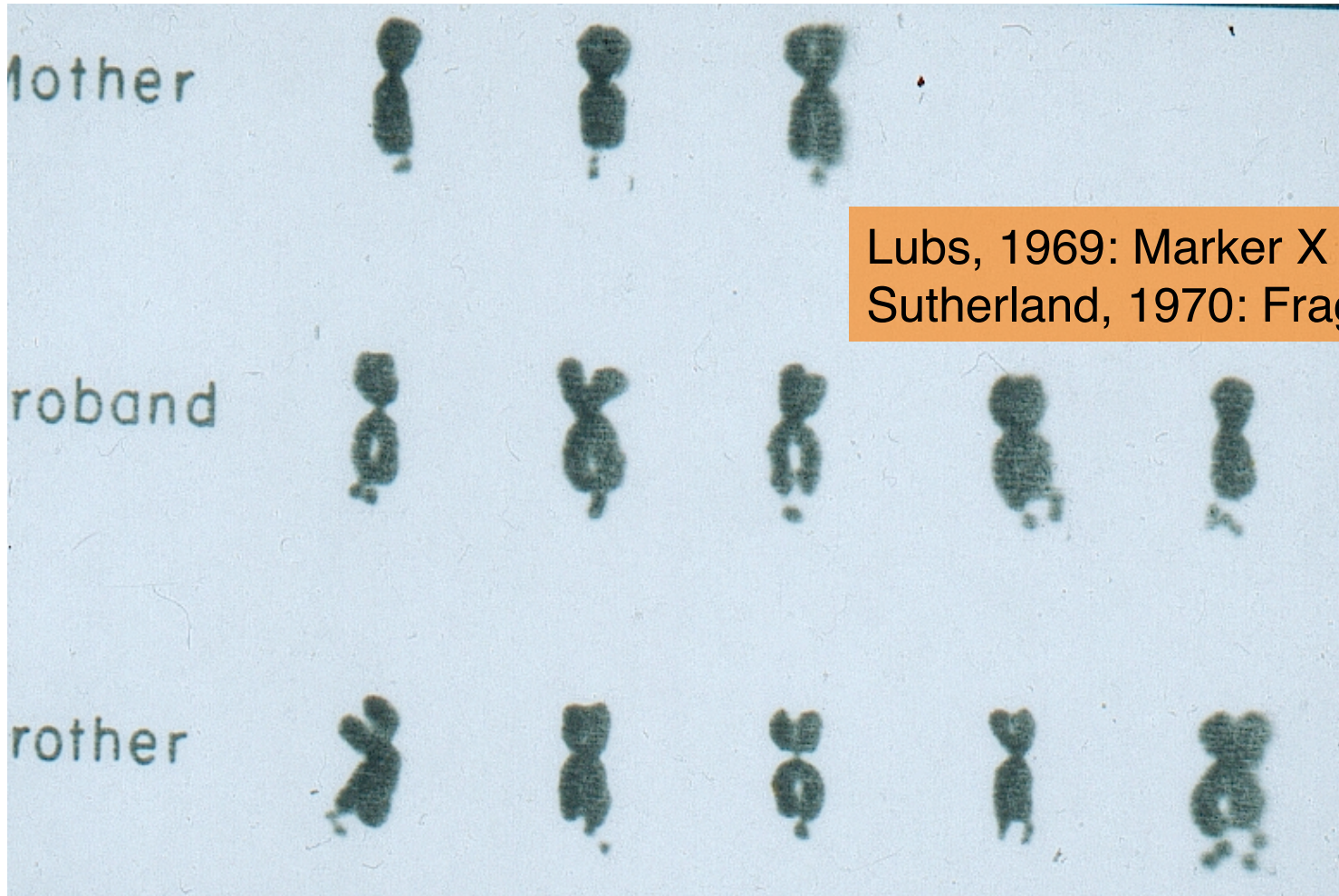
Espectro X Frágil



Espectro X-Frágil

- Síndrome X-Frágil (SXF)
- Síndrome de Temblor-Ataxia asociado a X-Frágil (FXTAS)
- Insuficiencia Ovárica Primaria Asociada al X-Frágil (FXPOI)

S. X Frágil: ¿De dónde viene el nombre?



SINDROME X FRAGIL: *Epidemiología*



En la población general
afecta a:

- **1/4.000 varones**
- **1/8.000 mujeres**

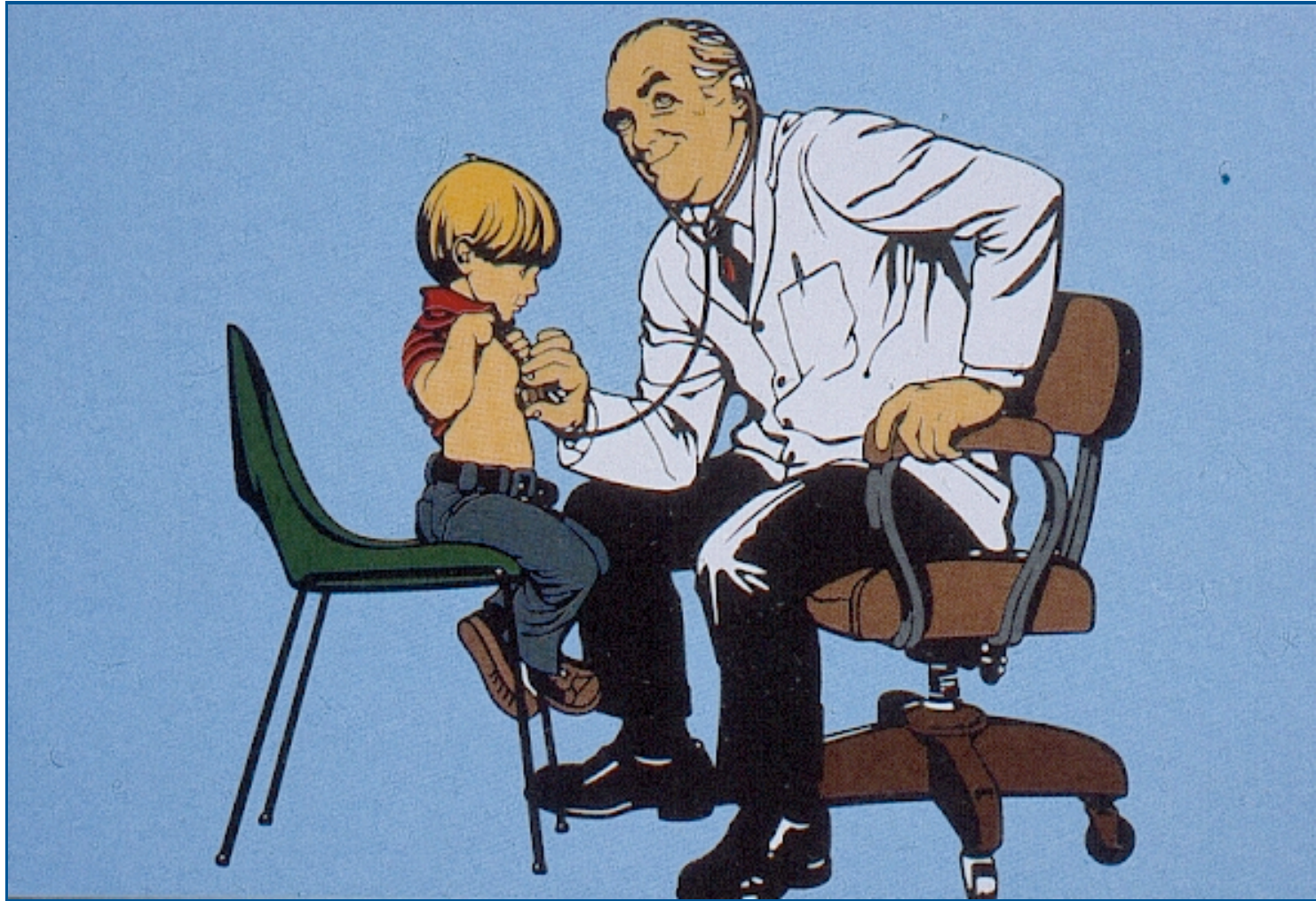
... y son portadores/as :

- ≈ **1/250 mujeres**
- ≈ **1/700 varones**

Síndrome X Frágil: *Clínica*

- Retraso psicomotor / mental (moderado)
 - Retraso en aparición del lenguaje (!)
 - Hiperactividad ± déficit de atención
 - Anomalías del comportamiento
- Fenotipo característico
 - Cara alargada
 - Orejas grandes
 - Tejido conectivo laxo
 - Macroorquidismo (pubertad)

S. X Frágil: Debe diagnosticarlo el Pediatra



S. X Frágil: Recién nacido

- ¡ NO hay signos físicos !
- ¡ NO se puede diagnosticar clínicamente !



S. X Frágil: *Hallazgos clínicos principales (I)*

1. FENOTIPO FISICO :

- ✓ Cara alargada (frente amplia)
- ✓ Orejas grandes y/o despegadas
- ✓ Hiperlaxitud articular
- ✓ Macroorquidismo (púberes/adultos)



S. X Frágil: *Hallazgos clínicos principales (II)*

2. FUNCION INTELECTUAL :

- Retraso mental de grado variable (generalmente moderado)
- Retraso en la aparición del lenguaje

3. CARACTERÍSTICAS CONDUCTUALES :

- Hiperactividad y falta de atención
- Movimientos estereotipados
- Defensa táctil y evitación de la mirada
- Rasgos autistas

S. X Frágil: *Score de Hagerman*

	No observable en la actualidad (0 puntos)	Aparecía en el pasado, actualmente leve (1 punto)	Aparece claramente en la actualidad (2 puntos)
Retraso mental			
Hiperactividad			
Falta de atención			
Aleteo de manos			
Mordedura de manos			
Contacto visual escaso			
Lenguaje repetitivo			
Hiperlaxitud articular			
Orejas grandes y salientes			
Macroorquidismo			
Defensa táctil			
Surco simiano			
Historia familiar de RM			
TOTAL :			

Valoración: <10: riesgo bajo; 10-16: riesgo medio; >16 riesgo alto

Hagerman et al. *Am J Med Genet*, 1991

Síndrome X Frágil: *Problemas médicos*

- Otitis de repetición
- Estrabismo
- Soplo cardiaco (valvulopatía)
 - Prolapso mitral
- Problemas ortopédicos
 - Pies planos
 - Hiperlaxitud de articulaciones (luxaciones)
 - Escoliosis

S. X Frágil: Problemas motores

- Dificultades con la escritura
- Articulaciones laxas
- Hipotonía muscular (leve)
- Problemas con manualidades

S. X Frágil: **Problemas sensoriales**

- Defensa táctil
- Hipersensibilidad a estímulos
- Inseguridad gravitacional
- No discriminación

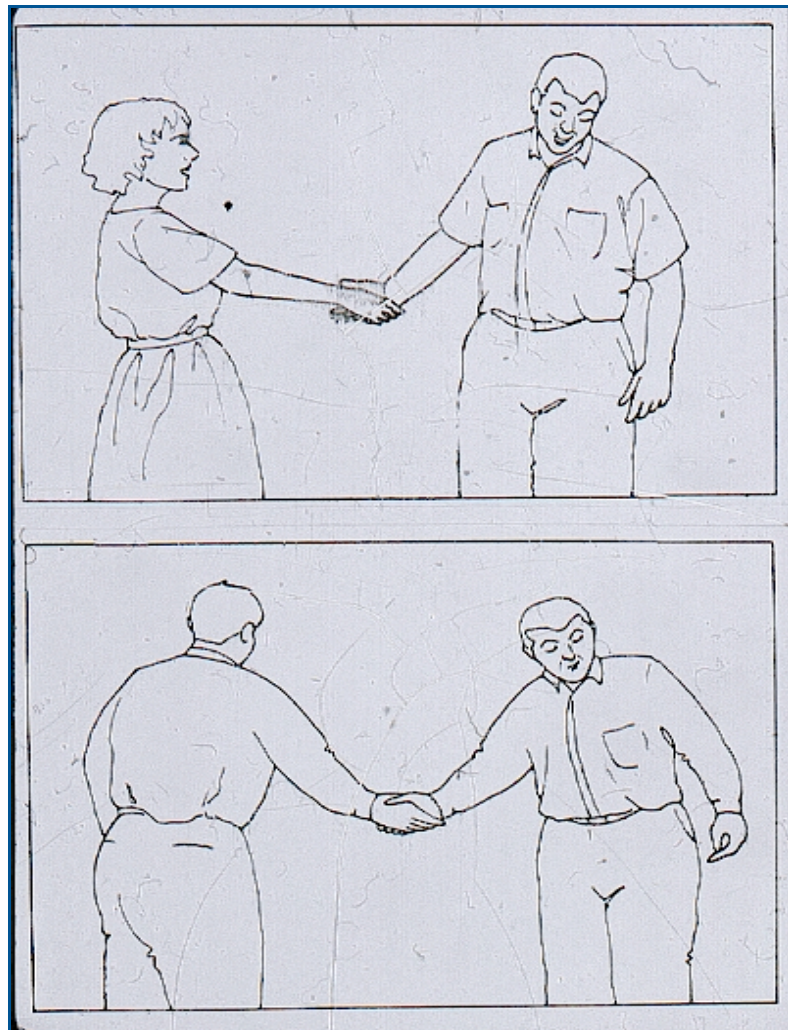
S. X Frágil: Problemas del lenguaje

- Retraso en inicio
- Repetitivo
- Ecolalia
- No respuesta a preguntas
- Mala expresión de pensamientos
- Uso inadecuado

S. X Frágil: Problemas de comportamiento

- Hiperactividad \pm déficit de atención
- Escaso contacto ocular
- Movimientos repetitivos de las manos (aleteo, palmas, etc.)
- Timidez o impulsividad
- Mala adaptación a situaciones nuevas
- Autismo

S. X Frágil: Saludos característicos



S. X Frágil: Clínica < 50% casos

- Macrocefalia
- Convulsiones
- Soplo cardiaco
- Paladar elevado
- Hipotonía muscular
- Pies planos
- Autismo
- Peso elevado al nacer

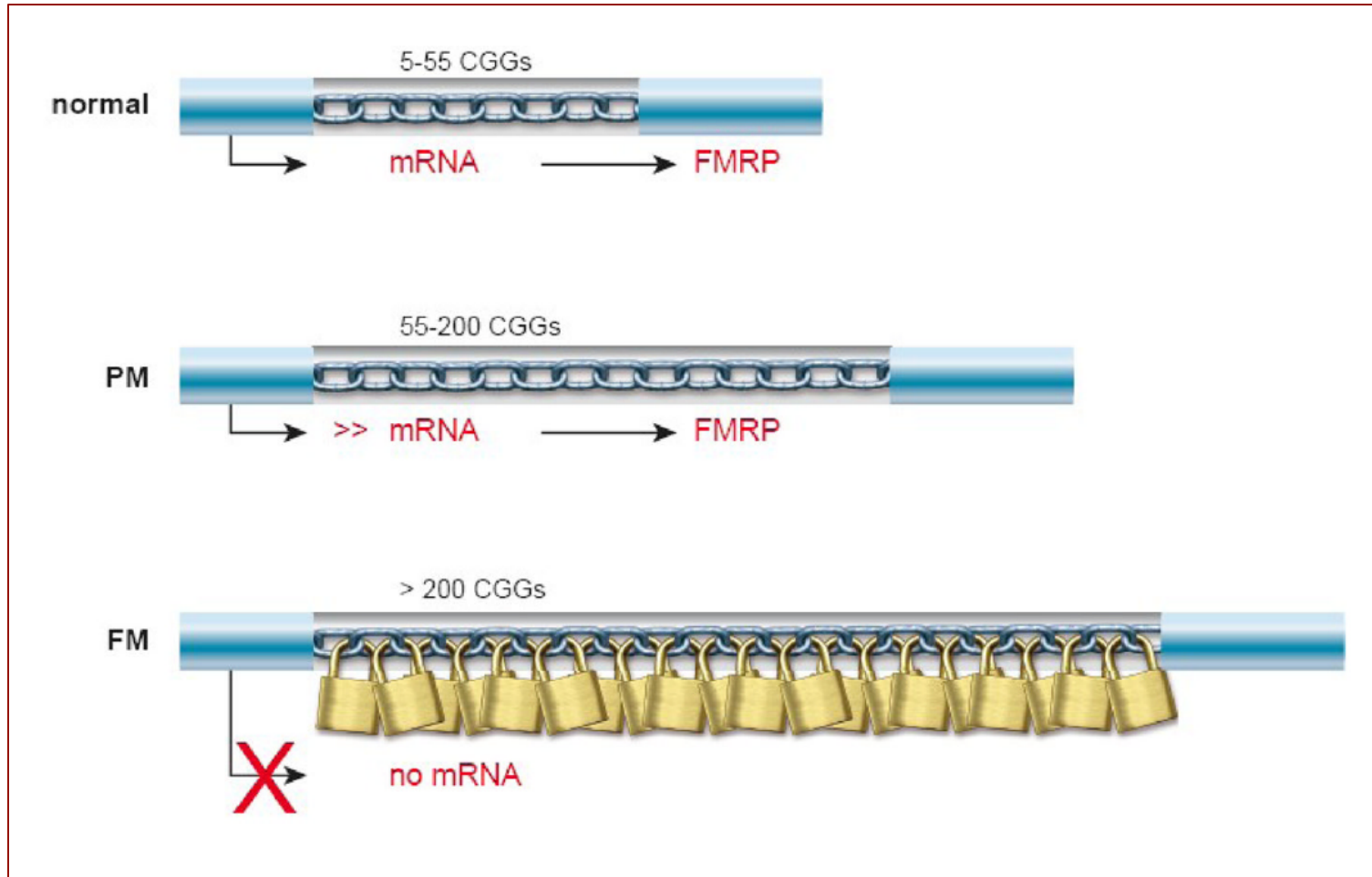
S. X Frágil: Hallazgos clínicos en mujeres

- Afectadas:
 - Retraso mental
 - Fenotipo similar a varones
- No afectadas (portadoras)
 - No rasgos físicos específicos
 - Dificultades con matemáticas
 - Menopausia prematura

S. X Frágil: Mecanismo genético

- *El número de tripletes CGG repetidos en FMR1 distingue 3 grupos de individuos:*
 - **Población normal:** 6-52 CGGs (media 29-30).
 - Proteína normal.
 - **Premutados/as o portadores/as:** 55-200 CGGs.
 - Proteína se transcribe. Fenotipo normal o afectación leve.
 - **Mutación completa:** > 200 CGGs.
 - Proteína ausente o escasa. Fenotipo SXF.

S. X Frágil: Gen FMR1, expansiones y ARNm



Oostra et al, 2009

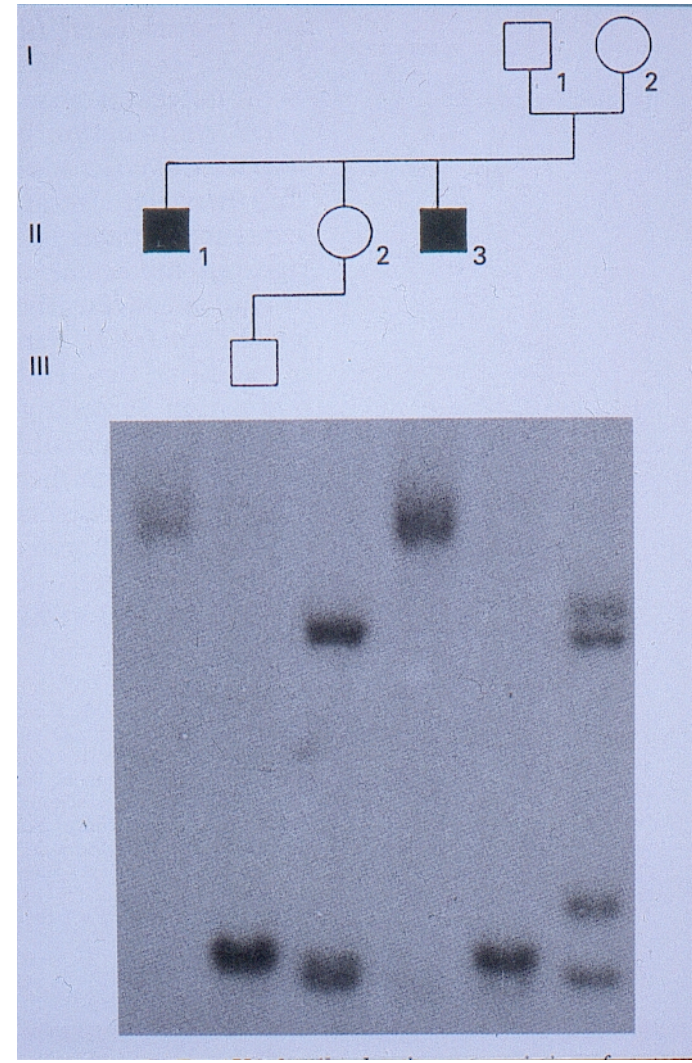
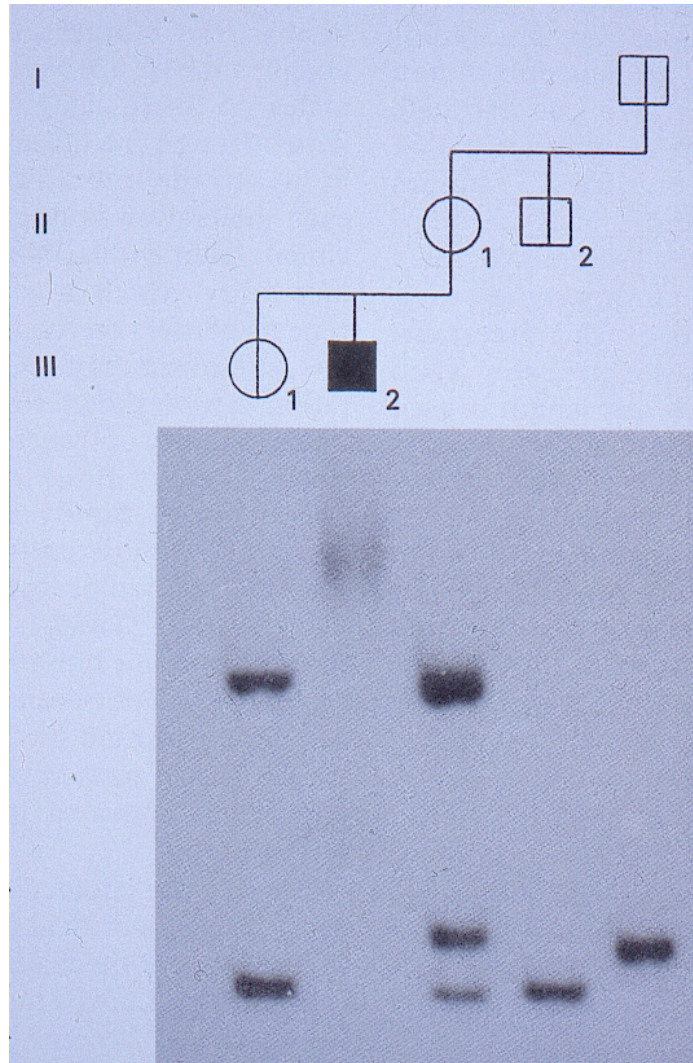
Síndrome X Frágil: Diagnóstico (I)

- Clínico
 - Fenotipo característico
 - Retraso psicomotor / Deficiencia mental
 - Alteraciones del comportamiento
- De Laboratorio:
 - Cariotipo OBSOLETO !! (fra-Xq27.3)
 - Molecular: Expansión de CGGs en gen FMR1
 - NORMAL: 5-50
 - PREMUTACION: 55-200 --> portadoras/es
 - MUTACION COMPLETA: > 200 --> afectados/as
 - Asociada a metilación del gen FMR1
 - Proteína FMRP (sangre y pelo)

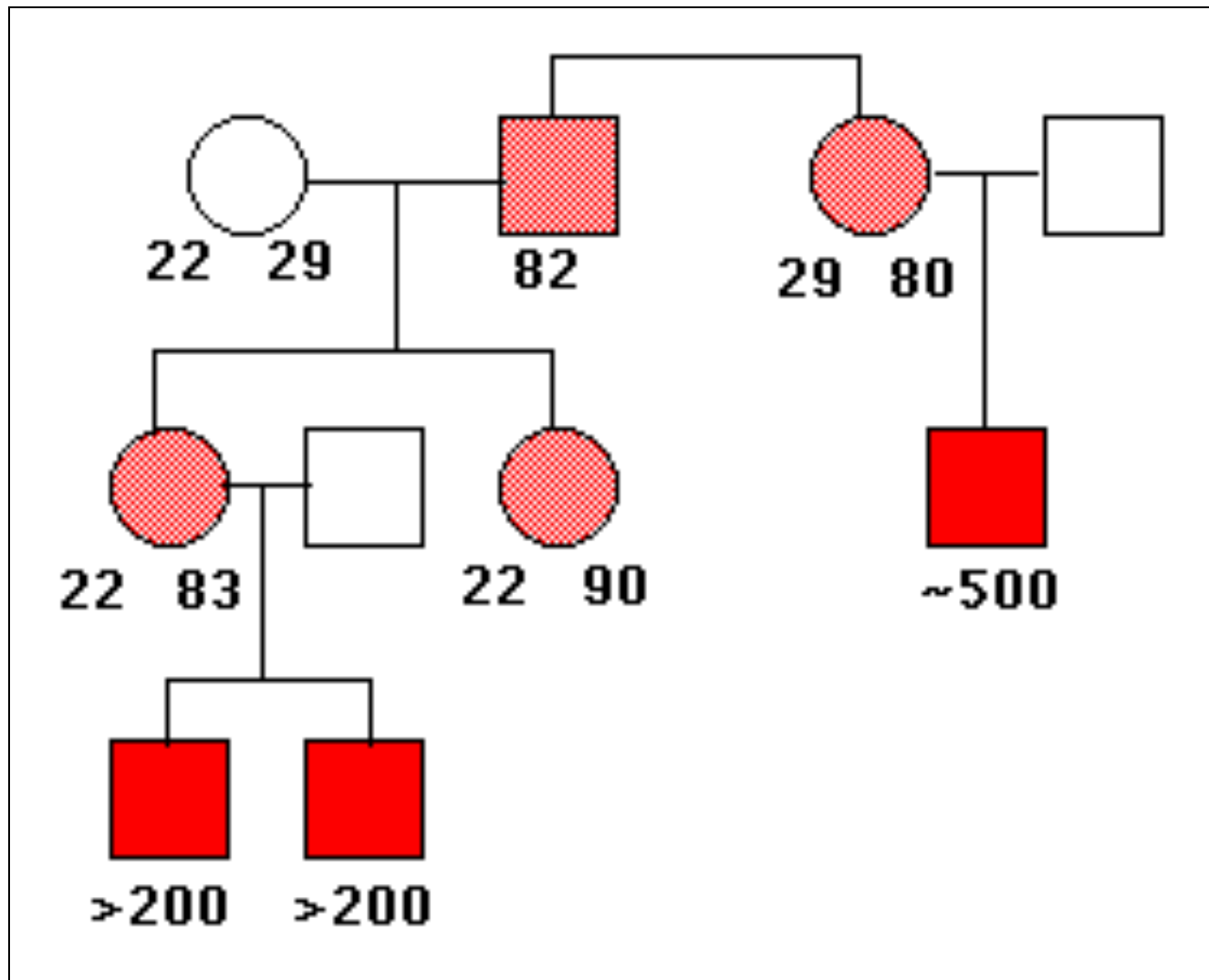
Síndrome X Frágil: Diagnóstico (II)

- Clínico
 - Fenotipo característico
 - Retraso psicomotor / Deficiencia mental
 - Alteraciones del comportamiento
- De Laboratorio:
 - Cariotipo OBSOLETO !! (lugar frágil en Xq27.3)
 - Molecular: Expansión de CGGs en gen FMR1
 - NORMAL: 5-50
 - PREMUTACION: 50-200 --> portadoras/es
 - MUTACION COMPLETA: > 200 --> afectados/as
 - Asociada a metilación del gen FMR1
 - Proteína FMRP (sangre y pelo)

S. X Frágil: Estudio molecular (Southern)



S. X Frágil: Anticipación genética



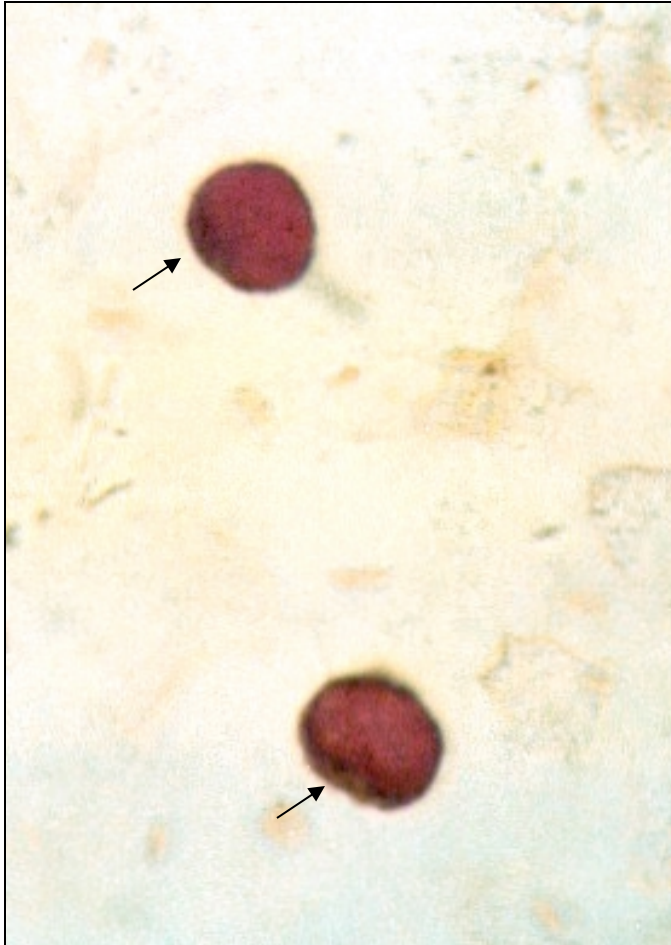
Síndrome X Frágil: Diagnóstico (II)

- Clínico
 - Fenotipo característico
 - Retraso psicomotor / Deficiencia mental
 - Alteraciones del comportamiento
- De Laboratorio:
 - Cariotipo OBSOLETO !! (fra-Xq27.3)
 - Molecular: Expansión de CGGs en gen FMR1
 - NORMAL: 5-50
 - PREMUTACION: 55-200 --> portadoras/es
 - MUTACION COMPLETA: > 200 --> afectados/as
 - Asociada a metilación del gen FMR1
 - Proteína FMRP (sangre y pelo)

Síndrome X Frágil: Diagnóstico alternativo

- **Análisis de la proteína FMRP:**
 - **Test inmuno-histoquímico:**
 - Anticuerpos monoclonales específicos anti-*FMRP*
 - Visualización en citoplasma celular
 - Sangre y raíz de cabello

S. X Frágil: Proteína FMRP sangre

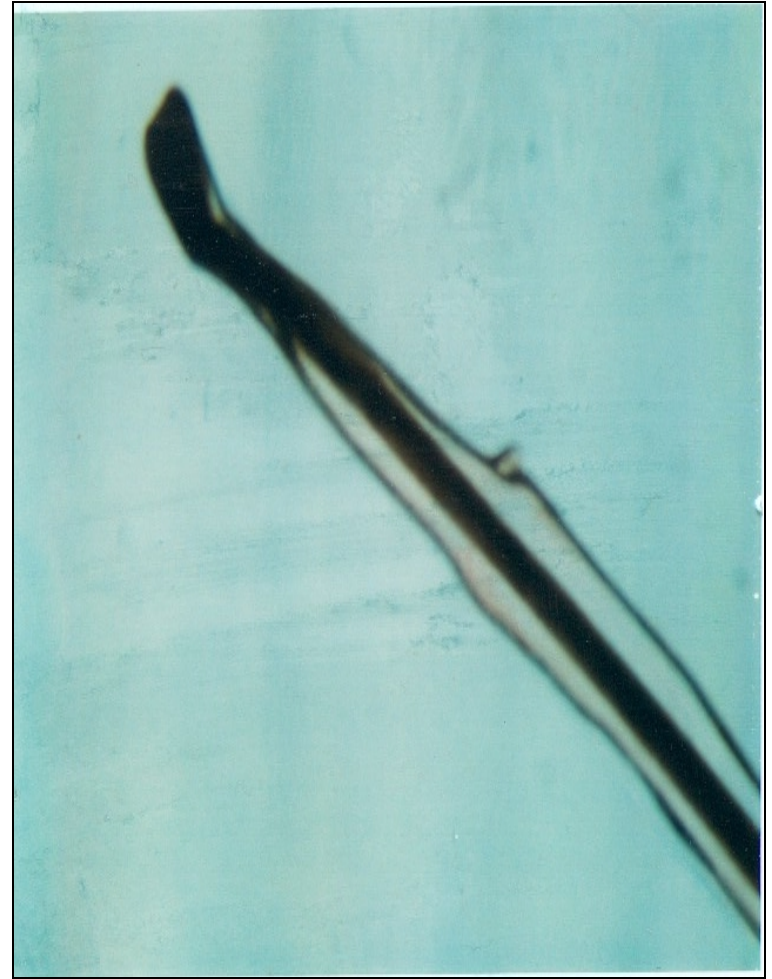


FMRP (+)



FMRP (-)

S. X Frágil: **Proteína FMRP** en pelo



S. X Frágil: Diagnóstico (IV)

ACMG statement

May/June 2001 • Vol. 3 • No. 3

Technical The First Supplement Clinical College

Anne Maddalena,
Arthur Brothman,
Peter Jacky, PhD^S,
Dayna J. Wolff, PhD

Preface: *The Quality
Laboratory Practice
high technical standards
of genetic tests. In pa*

Maddalena et al.

3.3.4.1 All males with full mutations have fragile X syndrome to some degree. The severity cannot be predicted from the size of the full mutation, but if premutations are also present or if the majority of the full mutation molecules are unmethylated, the phenotype MAY be less severe.

3.3.4.2 Females with full mutations have a wide spectrum of phenotypes ranging from as severely affected as a male (which is itself a range) to very mild or undetectable. The severity cannot be predicted from the size of the full mutation, nor can it be predicted from the pattern of X-inactivation.

3.3.4.3 Individuals with premutations should be interpreted as unaffected carriers. The only clearly established effect associated with premutations is a tendency in some women for premature ovarian failure.¹² If a premutation is found in a developmentally delayed patient, it must be considered a coincidence unless FMRP deficiency or mosaicism for a full mutation can be found.

3.3.4.4 Individuals with gray-zone alleles should be interpreted as unaffected. Even more so than a premutation, a gray-

and/or loss of the AGG interruptions, but such data have little clinical value for predicting the risk to specific future generations.

4 ALTERNATIVE TESTING METHODS

4.1 *Cytogenetic analysis:* Testing for the fragile site (FRAXA at Xq27) is no longer an acceptable diagnostic method. Specificity and sensitivity are both insufficient.

4.2 *Protein analysis:* Immunohistochemical staining for FMRP is a valid diagnostic method. As a carrier test it is limited to detecting full mutation carriers.

5 POLICY STATEMENTS

5.1 The American College of Medical Genetics issued a policy statement titled "Fragile X Syndrome: Diagnosis and Carriage Testing" in 1994 (*J. Am. Med. Assoc.* 272:289-291). This...

S. X Frágil: Expresión FMRP en raíces de cabello

American Journal of Medical Genetics 95:105-107 (2000)

Screening for the Fragile X Syndrome Among Mentally Retarded Males by Hair Root Analysis

Ergül Tunçbilek,^{1*} Mehmet Alikasifoğlu,¹ Dilek Aktas,¹ Funda Duman,¹ Hulya Yanik,¹ Burçun Anar,² Ben Oostra,² and Rob Willemsen²

¹Department of Pediatrics, Division of Medical Genetics, Hacettepe University, Ankara, Turkey

²CEG-Department of Clinical Genetics, Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands

A noninvasive antibody test was used to identify male fragile X patients in special education schools, on the basis of the lack of

tation carrier females was calculated to be as high as 1:259 [Roussseau et al., 1995]. The disease is caused by a dynamic mutation of a trinucleotide repeat (CGG)

- **Estudio de 300 varones institucionalizados con RM no aclarado**
- **Test FMRP fue útil como test de despistaje de SXF (5 individuos FMRP <2% -> SXF; 295 FMRP >42% -> No SXF)**

Síndrome X Frágil: Herencia

- Dominante ligado a X
- Riesgo de transmisión
 - 50% en varones (afectados)
 - Depende del tamaño de la premutación materna (>100 CGGs: todas se expanden a mutación completa!)
 - Todas las madres de varones afectados son portadoras obligadas

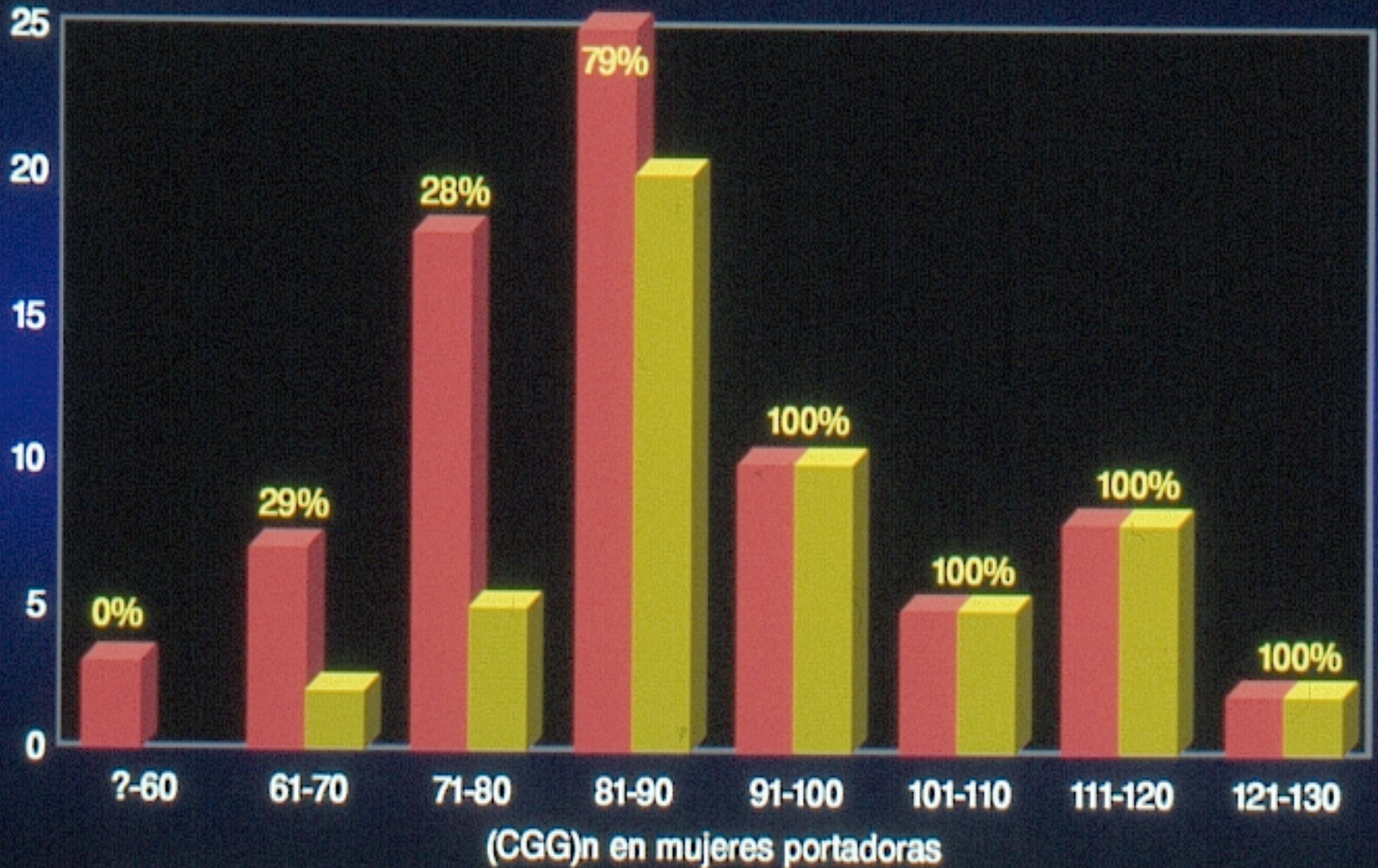
¡ ningún caso esporádico descrito !

S. X Frágil: Familia afectada



RIESGO DE EXPANSION DE LA PREMUTACION A MUTACION COMPLETA EN LA TRANSMISION MATERNA DEL SINDROME FRAGIL X

Nº de casos (n)



■ Descendencia con alelo inestable (n) ■ Descendencia con mutación completa (%)

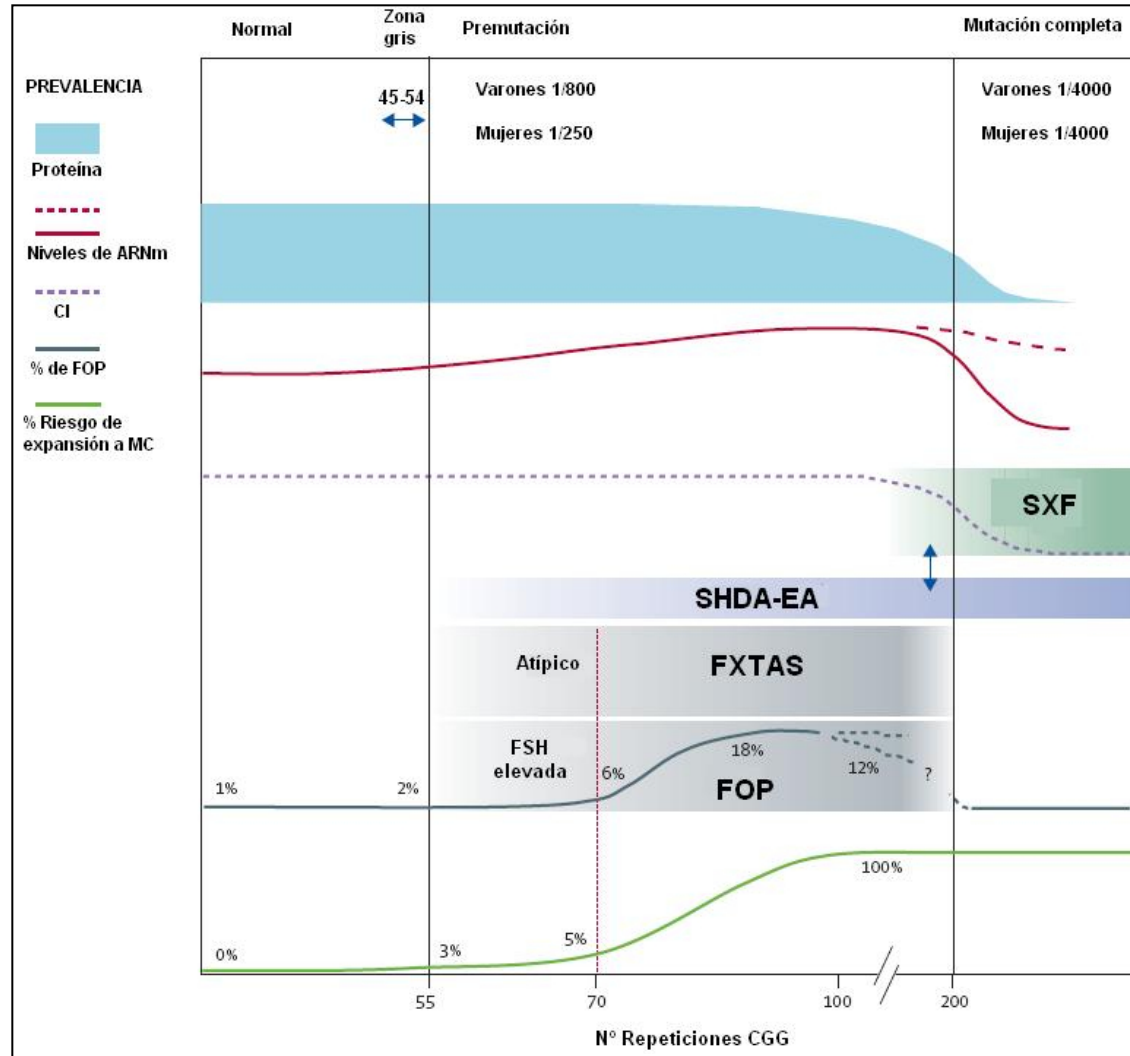
S. X Frágil: **Asesoramiento genético**



Espectro X-Frágil

- Síndrome X-Frágil (SXF)
- **Síndrome de Temblor-Ataxia asociado a X-Frágil (FXTAS)**
- Insuficiencia Ovárica Primaria Asociada al X-Frágil (FXPOI)

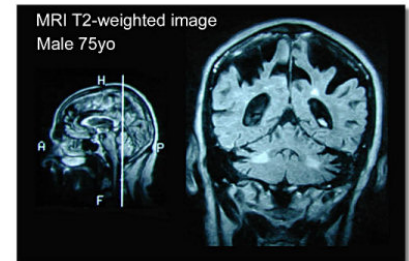
Espectro X Frágil



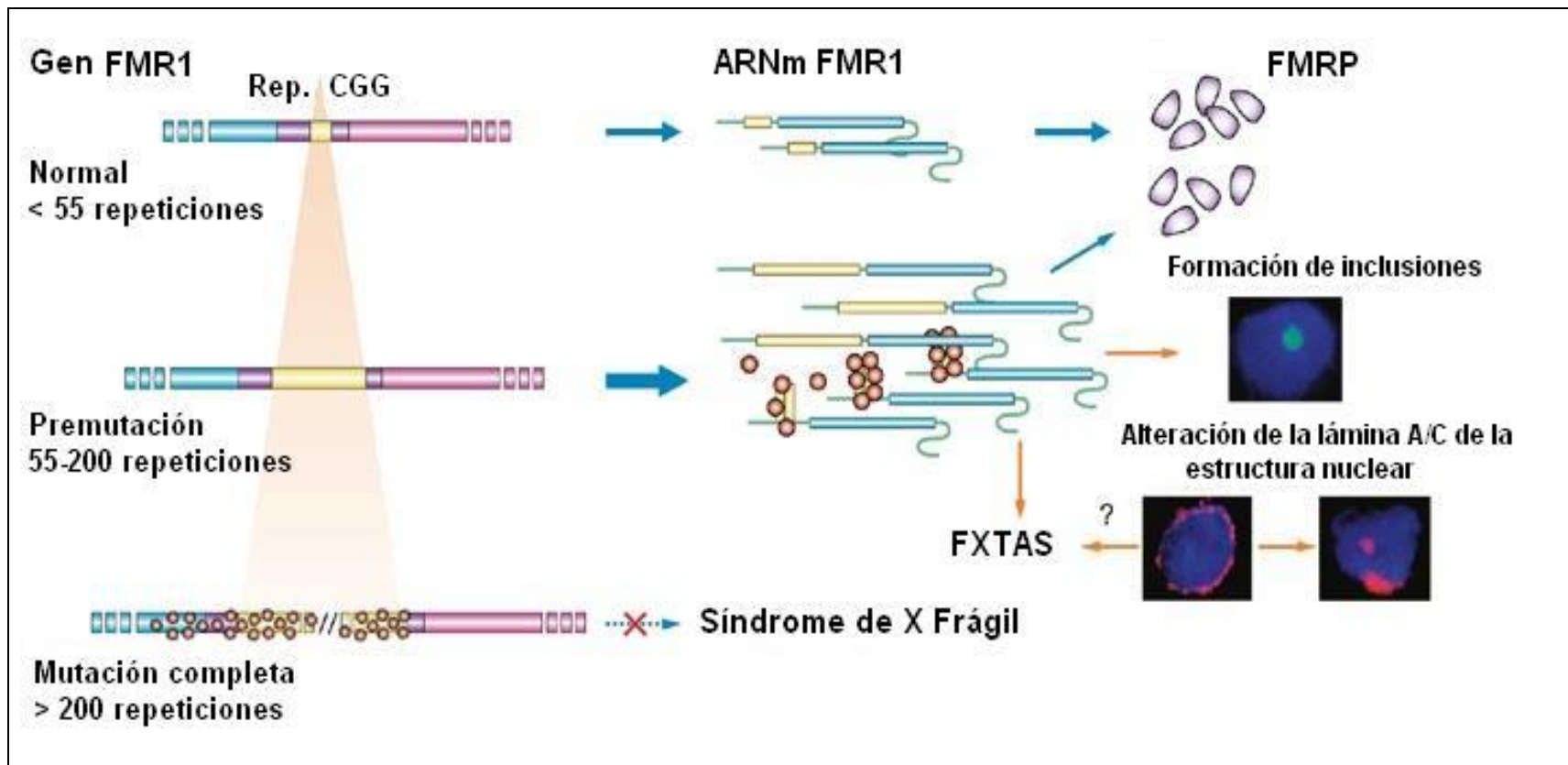
Síndrome de temblor/ataxia asociado a X Frágil

FXTAS: Fragile X-associated Tremor/Ataxia Syndrome

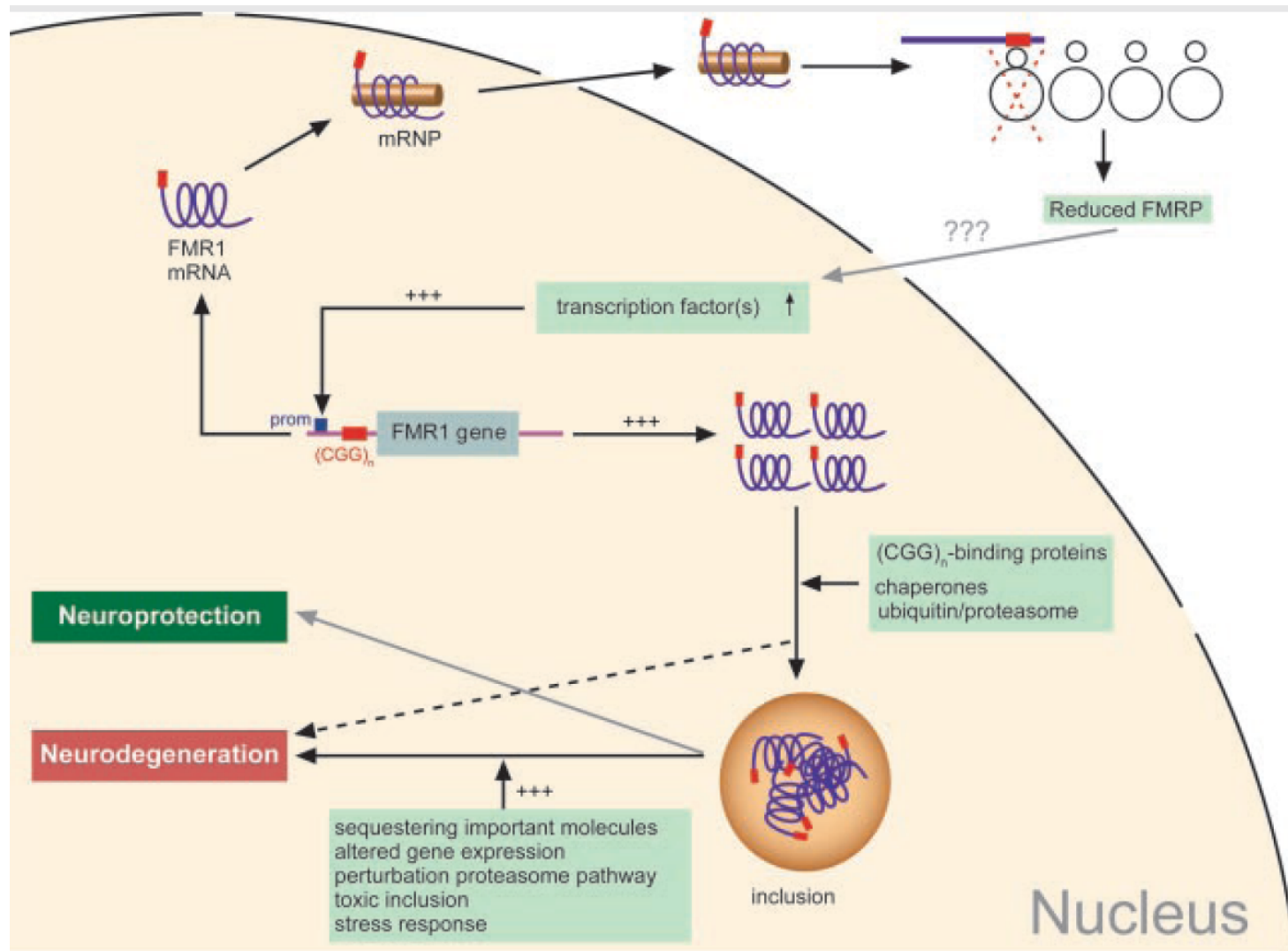
- \approx 1/3.000 varones adultos >50 años con premutación en FMR1. FMRP normal
- Infancia normal. Lentamente progresivo.
- Temblor (dificultades en escritura, manejo de utensilios, etc.)
- Ataxia (caídas frecuentes)
- Parkinsonismo, rigidez, distonías
- Aumento de ARNm (inclusiones intranucleares en neuronas cerebrales)



Espectro X Frágil: *Genética*



FXTAS: Pathogenesis



FXTAS: Criterios diagnósticos

Criterio	Mayor	Menor
Radiológico (RMN)	Lesiones en pedúnculos cerebrales Lesiones en tronco cerebral	Atrofia generalizada (moderada a grave) Lesiones en sustancia blanca cerebral
Clínico	Temblor intencional Ataxia al caminar	Parkinsonismo Déficit en función ejecutiva Pérdida de memoria a corto plazo (moderada a grave)

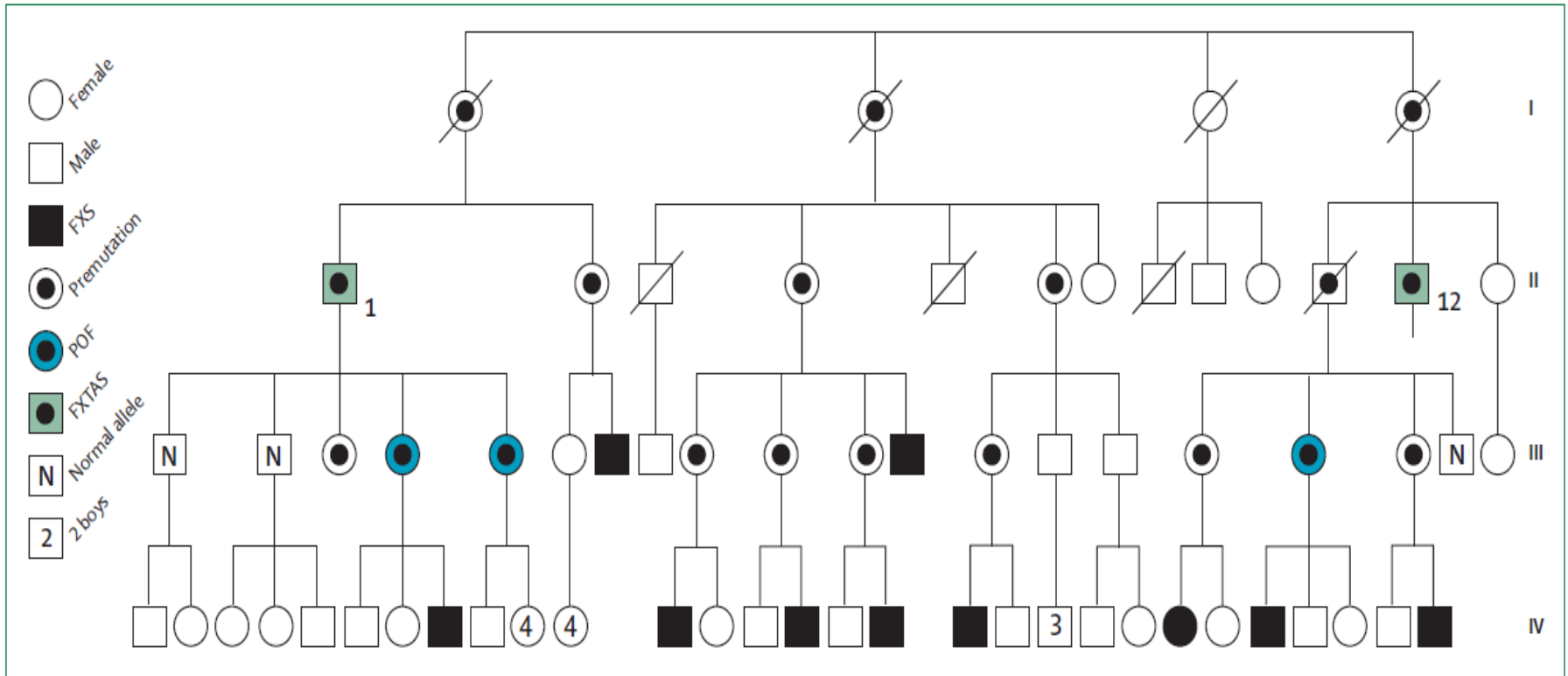
Jacquemont et al, 2003

FXTAS: Diagnóstico (II)

Diagnóstico	Criterios: inclusión de 55-200 repeticiones de CGG
Seguro	1 signo radiológico mayor + 1 síntoma clínico mayor o inclusiones astrocíticas
Probable	1 signo radiológico mayor + 1 síntoma clínico menor o 2 síntomas clínicos mayores
Posible	1 signo radiológico menor + 1 síntoma clínico mayor

Jacquemont et al, 2003

Espectro X frágil: Familia afectada

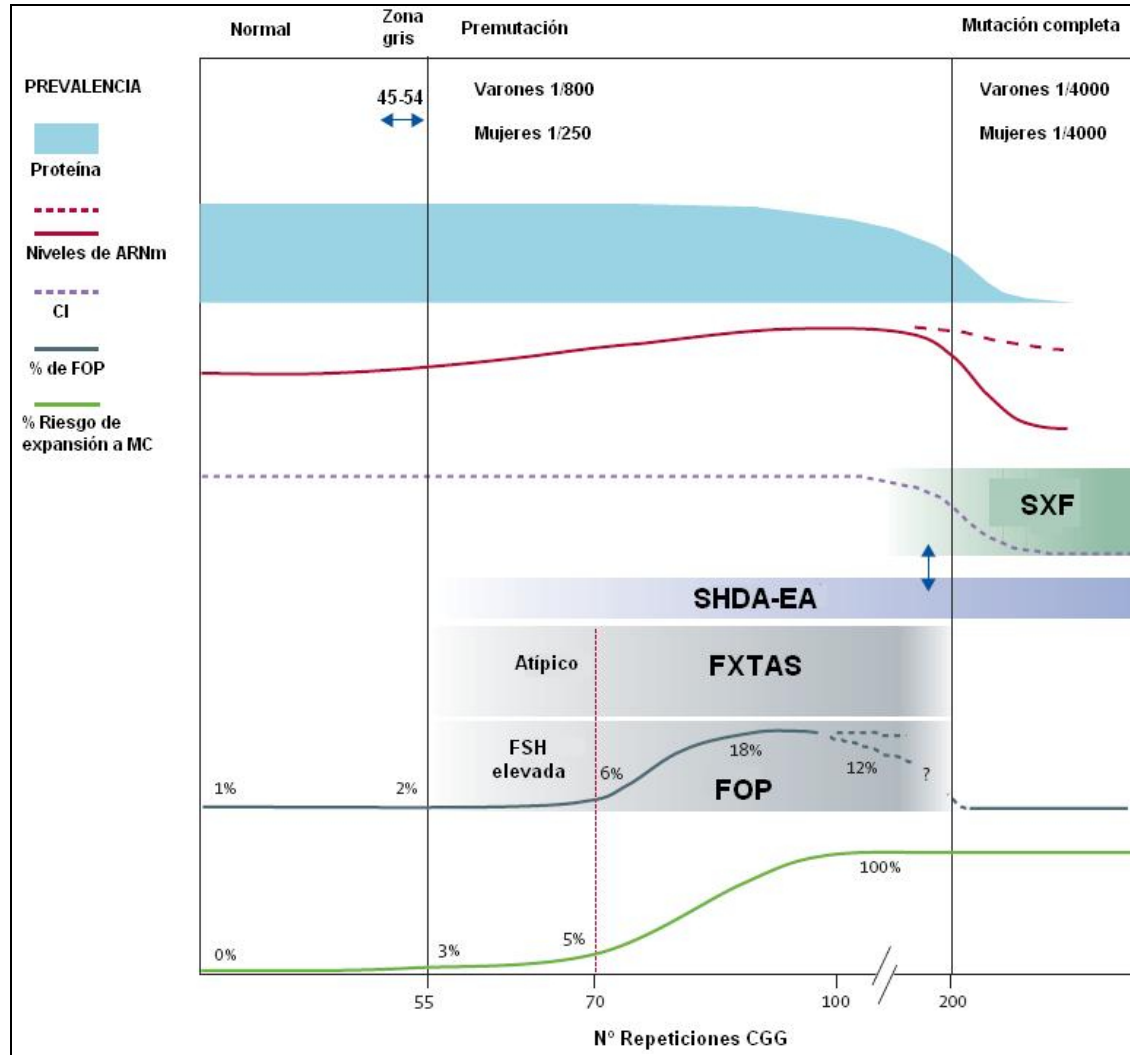


Jacquemont et al, 2007

Espectro X-Frágil

- Síndrome X-Frágil (SXF)
- Síndrome de Temblor-Ataxia asociado a X-Frágil (FXTAS)
- **Insuficiencia Ovárica Primaria Asociada al X-Frágil (FXPOI)**

Espectro X Frágil

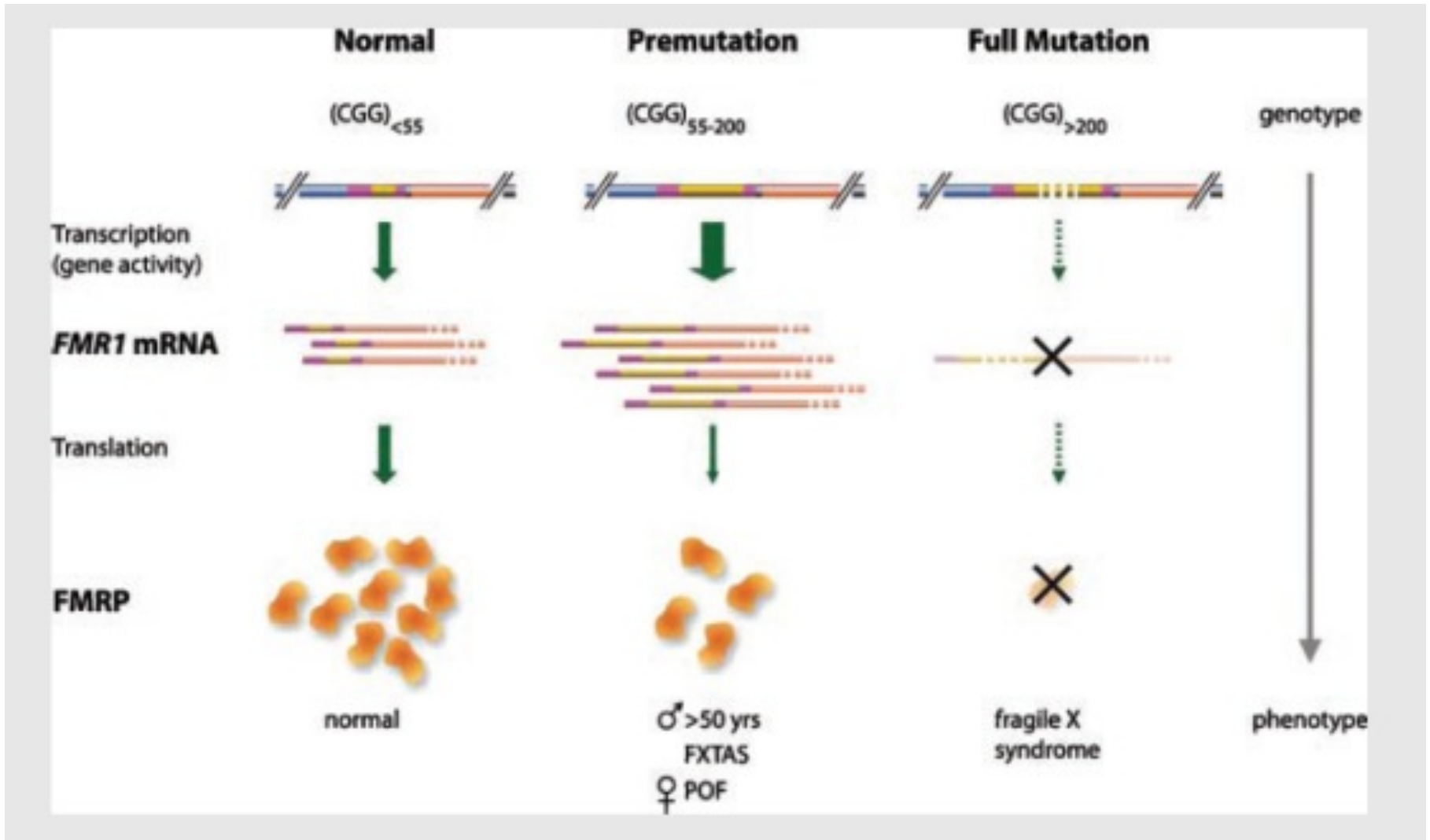


Insuficiencia Ovárica Precoz Asociada a X Frágil (FXPOI)

- Incidencia de IOP en población general $\approx 1\%$
- Afecta a 16-25% de mujeres con premutación
- Definición de IOP
 - Menopausia ≤ 40 años
 - Deficiencia de hormonas sexuales (FSH/LH)
 - Niveles elevados de gonadotropinas en sangre
- No influencia del patrón de inactivación del X
- No riesgo de IOP en mujeres con mutación completa

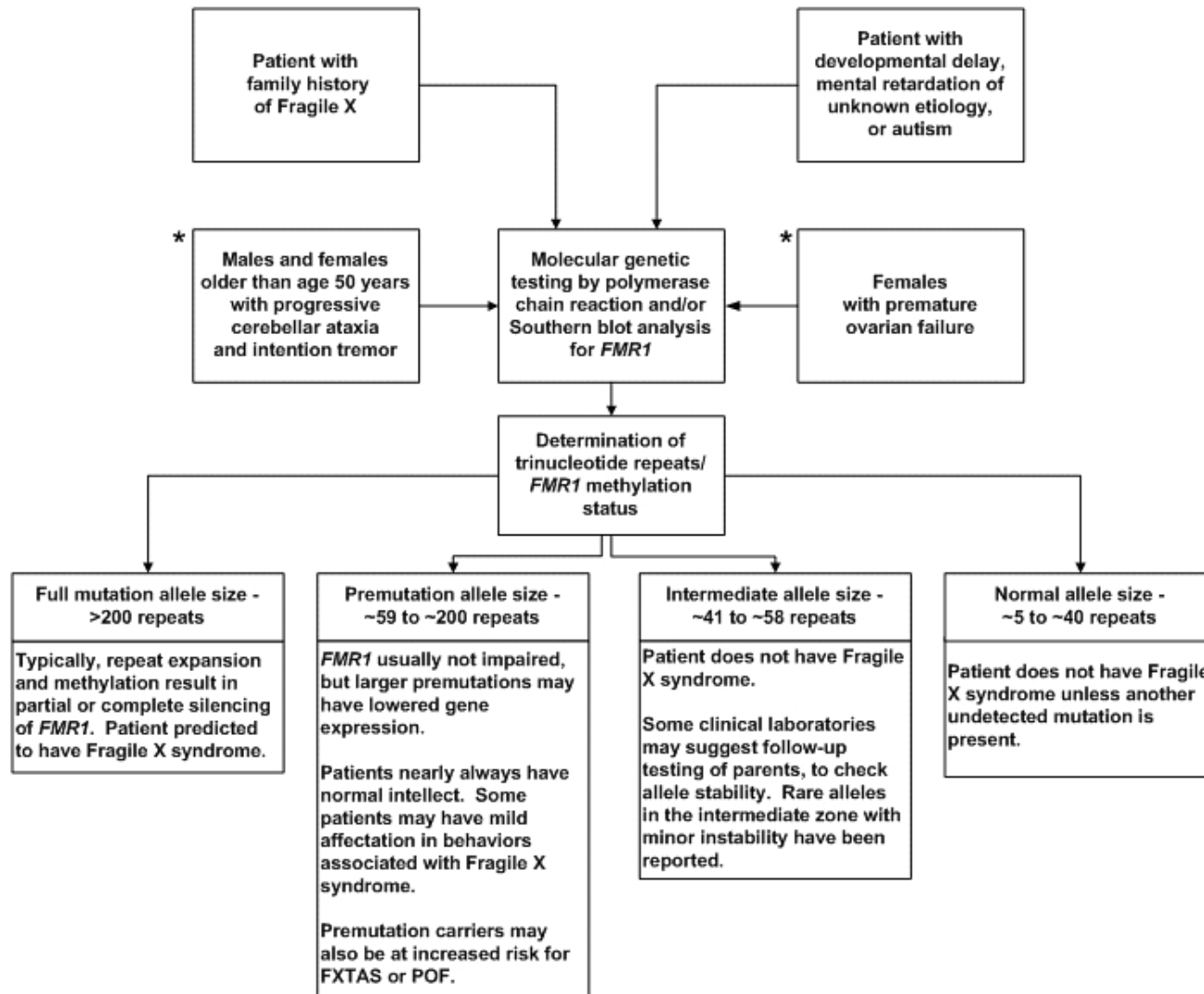
Insuficiencia Ovárica Precoz Asociada a X Frágil (FXPOI)

- La premutación del gen FMR1 es la anomalía genética única más frecuente asociada a IOP en la población general.
- Asociación no lineal entre nº de CGGs y prevalencia de IOP.
- Se desconoce la razón de la asociación entre la premutación en el gen FMR1 y el FOP. Hipótesis:
 - Relacionado con una reducción del número inicial de ovocitos.
 - Relacionado con ovulaciones múltiples.
- No hay tratamiento específico



Brouwer et al, 2008

Espectro X Frágil: Estrategia diagnóstica



Sherman et al, 2005

Research article

Open Access

Systematic review of pharmacological treatments in fragile X syndrome

Jose-Ramon Rueda*^{†1}, Javier Ballesteros^{†2} and Maria-Isabel Tejada^{†3}

Address: ¹Department of Preventive Medicine and Public Health, University of the Basque Country, Barrio Sarriena S/N, Leioa 48940, Spain, ²Department of Neurosciences, University of the Basque Country, Barrio Sarriena S/N, Leioa 48940 and CIBER in Mental Health (CIBERSAM), Spain and ³Molecular Genetics laboratory, Department of Biochemistry, GIRMAGEN, Cruces Hospital, Plaza de Cruces s/n, Barakaldo 48903, Spain

Email: Jose-Ramon Rueda* - joseramon.rueda@ehu.es; Javier Ballesteros - javier.ballesteros@ehu.es; Maria-Isabel Tejada - mariaisabel.tejadaminguez@osakidetza.net

* Corresponding author †Equal contributors

Published: 13 October 2009

Received: 21 August 2009

BMC Neurology 2009, **9**:53 doi:10.1186/1471-2377-9-53

Accepted: 13 October 2009

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/9/53>

© 2009 Rueda et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

S. X Frágil: Tratamientos actuales (I)

- No farmacológico.
- Farmacológico:
 - SHDA: Estimulantes (Clonidina, Dextroanfetamin, Metilfenidato, Guanfacina, L-AcetilCarnitina, Ac. Fólico)
 - Ansiedad: Inhibidores de reabsorción de serotonina (Fluoxetina)
 - Agresividad/Comportamiento errático: Antipsicóticos (Risperidona, Aripiprazol)

S. X Frágil: Tratamientos actuales (II)

- Farmacológico (cont.):
 - Memoria: Ampakinas (**CX516**)
 - Sueño: **Melatonina**
 - Comportamiento/Contacto social y visual/
Ansiedad: Antagonistas de receptores mGlu (**Fenobam, Memantina**), Inhibidores de la acetilcolinesterasa (**Donepezil**), Agonistas del GABA-B (**Arbaclofen**)
 - Comportamiento: **Litio**

S. X Frágil: Inconvenientes de ensayos clínicos con fármacos para el SXF

- Pocos estudios a “doble-ciego”
- Número de pacientes insuficiente
- Falta de grupos control
- Dosis y forma/hora de administración del fármaco
- Monitorización de efectos secundarios
- Pacientes con otra medicación (epilepsia)
- Medidas y cuantificación de resultados

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**)

NFXF 2012 Miami

Federación Española del Síndrome X Frágil



Grupo GIRMOGEN

Grupo de Investigación del Retraso Mental de Origen Genético

- Dra. Isabel Tejada (H. Cruces Bilbao) - Coordinadora
- Dra. Montserrat Milá (H. Clinic Barcelona)
- Dra. Isabel Fernández (Valladolid)
- Dr. Francisco Martínez (H. La Fe, Valencia)
- Dr. Guillermo Glover (H. Arrixaca, Murcia)
- Dra. Miriam Guitart (H. S. Juan de Dios, Barcelona)
- Dra Yolanda de Diego (Málaga)



Agradecimientos



Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”.
Facultad de Medicina Universidad de Zaragoza

- ***Dra. Inés Bueno Martínez***

- ***Dra. M^a Pilar Ribate Molina***

Hospital Universitario “Miguel Servet”

Dra. M^a Teresa Calvo Martín



Zaragoza, SPAIN