

Síndrome de X Frágil en niños

Fragile X Syndrome in children

David O. Acero-Garcés¹  Wilmar Saldarriaga,^{1,2}  Ana M. Cabal-Herrera,³  Christian A. Rojas,¹  Randi J. Hagerman^{4,5,6} 

1 Universidad del Valle, Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Cali, Colombia. **2** Universidad del Valle, Facultad de Salud, Escuela de Ciencias Basicas, Cali, Colombia. **3** Nationwide Children's Hospital, Pediatric Residency, Columbus, OH, USA, **4** University of California, Medical Investigation of Neurodevelopmental Disorders (MIND) Institute, Sacramento, CA, USA. **5** Davis Medical Center, Sacramento, CA, USA, **6** University of California, Department of Pediatrics, Davis, CA, USA.



ACCESO ABIERTO

Citación: Acero-Garcés DO, Saldarriaga W, Cabal-Herrera AM, Rojas CA, Hagerman RJ. **Síndrome de X Frágil en niños.** Colomb Méd (Cali), 2023; 54(2):e3005089 <http://doi.org/10.25100/cm.v54i2.5089>

Recibido: 28 Nov 2021

Revisado: 28 Nov 2022

Aceptado: 14 May 2023

Publicado: 20 May 2023

Palabras clave:

Síndrome del cromosoma X frágil; proteína del retraso mental del síndrome del cromosoma X frágil; niño; pediatría; discapacidades del desarrollo.

Keywords:

Fragile X syndrome; fragile X syndrome mental retardation protein; child; pediatrics; developmental disabilities.

Copyright: © 2023 Universidad del Valle



Resumen

El síndrome de X frágil es causado por la expansión de tripletas CGG en el gen FMR1, el cual genera cambios epigenéticos que silencian su expresión. La ausencia de la proteína codificada por este gen, la FMRP, causa disfunción celular, llevando a deficiencia en el desarrollo cerebral y anomalías funcionales. Las manifestaciones físicas y neurológicas de la enfermedad aparecen en edades tempranas y pueden sugerir el diagnóstico. Sin embargo, este debe ser confirmado por pruebas moleculares. El síndrome afecta múltiples aspectos de la vida diaria y representa una alta carga para los individuos afectados y para sus familias. El síndrome de X frágil es la causa monogénica más común de discapacidad intelectual y trastornos del espectro autista; por ende, el diagnóstico debe sospecharse en todo paciente con retraso del neurodesarrollo. Intervenciones tempranas podrían mejorar el pronóstico funcional de pacientes con síndrome de X frágil, impactando significativamente su calidad de vida y funcionamiento. Por lo tanto, la atención en salud de niños con síndrome de X frágil debe incluir un abordaje multidisciplinario.

Abstract

Fragile X syndrome is caused by the expansion of CGG triplets in the FMR1 gene, which generates epigenetic changes that silence its expression. The absence of the protein coded by this gene, FMRP, causes cellular dysfunction, leading to impaired brain development and functional abnormalities. The physical and neurologic manifestations of the disease appear early in life and may suggest the diagnosis. However, it must be confirmed by molecular tests. It affects multiple areas of daily living and greatly burdens the affected individuals and their families. Fragile X syndrome is the most common monogenic cause of intellectual disability and autism spectrum disorder; the diagnosis should be suspected in every patient with neurodevelopmental delay. Early interventions could improve the functional prognosis of patients with Fragile X syndrome, significantly impacting their quality of life and daily functioning. Therefore, healthcare for children with Fragile X syndrome should include a multidisciplinary approach.

Conflictos de interés:

R.H. es miembro del comité consultivo Clínico y científico del National Fragile X Foundation (NFXF), R.H. está en el Comité de Tratamientos Clínicos del NFXF, y R.H. está en el Comité Consultivo de Zynerba Scientific. R.H. ha recibido financiación del Azrieli Foundation y Zynerba Pharmaceuticals para hacer ensayos clínicos de tratamientos de síndrome de X frágil. Los otros autores no reportan conflicto de interés.

Agradecimientos:

Agradecemos a los niños y sus familias, quienes amablemente nos permitieron usar sus fotografías. Los autores no recibieron financiación

Autor de correspondencia:

Wilmar Saldarriaga. Universidad del Valle, Campus San Fernando, Calle 4B # 36-00, Building 116, Office 30, Cali, Colombia.. E-mail: wilmar.saldarriaga@correounivalle.edu.co

Contribución del estudio

1) ¿Por qué se realizó este estudio?

El síndrome de X frágil es una enfermedad prevalente, con uno de los clústeres genéticos más importantes del mundo en Colombia. Estudios recientes han llevado a avances y cambios en paradigmas en el síndrome de X frágil, los cuales no han sido críticamente presentados aún al público objetivo de esta revista..

2) ¿Cuáles fueron los resultados más relevantes del estudio?

Realizamos una revisión actualizada y enfocada de la literatura que incluye perspectivas actuales en los aspectos clínicos y moleculares del síndrome de X frágil. Presenta contenidos valiosos para científicos, médicos generales, pediatras y estudiantes de medicina.

3) ¿Qué aportan estos resultados?

Entender los aspectos básicos y clínicos del síndrome de X frágil va a contribuir a la sospecha, diagnóstico y tratamiento temprano de individuos afectados. Hay evidencia creciente de que las intervenciones oportunas en niños con síndrome de X frágil mejoran sus desenlaces, lo que impacta positivamente en sus vidas y las de sus cuidadores.

Introducción

El síndrome de X frágil, OMIM # 300624, es una enfermedad genética causada por la ausencia de la proteína FMRP (del inglés, Fragile X Mental Retardation Protein), la cual cumple funciones importantes en el sistema nervioso y el tejido conectivo¹. Los individuos afectados presentan trastornos del neurodesarrollo como discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista, déficit del lenguaje, ansiedad, hipersensibilidad y trastorno de déficit de atención con hiperactividad². De la misma manera, la afectación en tejido conectivo se manifiesta con orejas grandes y aladas, macroorquidismo, hiperlaxitud ligamentaria, pie plano, prolapso de la válvula mitral y hernias ocasionalmente^{3,4}.

La ausencia de FMRP se produce por el silenciamiento del gen *FMR1* (del inglés Fragile X Messenger Ribonucleoprotein1), locus Xq27.3. En la mayoría de los casos, la falta de FMRP se explica por la metilación de la región UTR5' (del inglés, 5' UnTranslated Region) del *FMR1*, que ocurre cuando en esa región hay más de 200 repeticiones CGG, a lo cual se le denomina mutación completa. A los individuos con un alelo con número de repeticiones CGG entre 55 y 200 se les denomina portadores de la premutación; en ellos la expresión de la FMRP es típicamente normal, pero puede ser menor cuando la premutación tiene >120 repeticiones. Los alelos con 45 a 54 repeticiones corresponden a la zona gris, y alelos con 44 o menos repeticiones se consideran normales; en ambos casos, la producción de FMRP es normal⁵. Generalmente, las mujeres con mutación completa son menos afectadas que los hombres debido a que su segundo alelo del *FMR1* puede compensar parcialmente el déficit de FMRP⁶.

Los portadores de la PM presentan desórdenes asociados al *FMR1*. Hombres y mujeres pueden presentar patologías de inicio tardío como el síndrome de temblor/ataxia asociado a X frágil, y las mujeres insuficiencia ovárica prematura asociada al X frágil⁷. Los portadores también tienen una mayor prevalencia de depresión, ansiedad y trastorno de déficit de atención e hiperactividad en la niñez y adultez, a lo que se llama trastornos neuropsiquiátricos asociados al X frágil².

El objetivo de esta revisión narrativa es mejorar el entendimiento sobre el síndrome de X frágil y sensibilizar a los profesionales de la salud en identificar los signos y síntomas del síndrome en la población pediátrica. Así, lograr un diagnóstico y manejo específico más temprano para mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Epidemiología

La prevalencia del síndrome de X frágil ha variado en el tiempo dependiendo de las pruebas diagnósticas y la población evaluada en los estudios. El diagnóstico del síndrome de X frágil ha evolucionado desde el cariotipo en los años 70s, al Southern Blot y Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) con un cebador en los años 90s, hasta la PCR con triple cebador más electroforesis capilar para cuantificación de tripletas CGG en la actualidad⁸.

La prevalencia de la mutación completa en recién nacidos varía dependiendo de la región donde se realice el estudio. Coffee *et al.*⁹, en 2009, evaluó 36,124 recién nacidos de sexo masculino en Georgia, Estados Unidos, encontrando una prevalencia de mutación completa en 1 de cada 5,161. Tassone *et al.*¹⁰, en 2012 evaluaron 7,312 niños y 6,895 niñas en California, encontrando un caso de mutación completa en hombres y ninguno en mujeres. En España, los estudios de Fernandez-Carvajal *et al.*¹¹, y Rifé *et al.*¹², en dos regiones diferentes del país reportaron prevalencias muy similares de mutación completa en recién nacidos de sexo masculino: 1:2,633 y 1:2,466, respectivamente. Se necesitan más estudios para estimar la frecuencia local en latitudes donde esta es aún desconocida.

Múltiples clusters genéticos se han descrito a lo largo del mundo, incluyendo Indonesia¹³, Finlandia¹⁴, Camerún¹⁵, y la isla de Mallorca, en España¹⁶. Sin embargo, en Ricaurte, un pueblo ubicado en Colombia, se describió el conglomerado geográfico con la mayor prevalencia en el mundo de alelos con expansión de tripletas¹⁷. La prevalencia de la mutación completa es 1:21 (482 por cada 10,000) en hombres y 1:48 (205 por cada 10,000) en mujeres, lo cual es 343 y 226 veces más alta, respectivamente, que la estimación global. En cuanto a la frecuencia de la premutación, fue 1:71 en hombres y 1:28 en mujeres. Probablemente este cluster genético es consecuencia de un fuerte efecto fundador.

La prevalencia de la mutación completa en individuos con DI, incluyendo hombres y mujeres, se estima en aproximadamente 2.4%¹⁸. No obstante, la prevalencia de síndrome de X frágil en niñas con discapacidad intelectual es más baja que en niños¹⁹⁻²². El síndrome de X frágil es reconocido como una de las causas monogénicas principales de trastorno del espectro autista, con una prevalencia que varía entre 2% y 12% en individuos con este trastorno^{2,23,24}. Al igual que con la discapacidad intelectual, la baja prevalencia de mutación completa en mujeres con trastorno del espectro autista se debe probablemente a sub diagnóstico, no a la distribución de esos alelos.

En 2014, Hunter *et al.*¹⁸, realizaron un meta-análisis que incluyó 54 estudios epidemiológicos evaluando la prevalencia de alelos expandidos de *FMRI* en diferentes poblaciones. Por un lado, estimaron que la mutación completa estaba presente en 1.4 por 10,000 (1:7,143) hombres y en 0.9 por 10,000 (1:11,111) mujeres. En contraste, la frecuencia de alelos con premutación se estimó en 11.7 por 10,000 (1:855) hombres y en 34.4 por 10,000 (1:291) mujeres. Sin embargo, la heterogeneidad era alta y la estimación tiene amplios intervalos de confianza.

Gen *FMRI*

El silenciamiento del gen *FMRI* explica el fenotipo a través de la no producción de la FMRP en el síndrome de X frágil. El gen *FMRI*, con locus Xq27.3, está compuesto por 17 exones y tiene una extensión de 38 kb. El *FMRI* tiene un promedio de 30 repeticiones del trinucleótido CGG en su región UTR 5'^{8,35}. Esas repeticiones CGG pueden expandirse en meiosis de células germinales de un alelo en zona gris a uno en rango de premutación, y, con mayor frecuencia, de premutación a un alelo en mutación completa cuando es transmitido por una mujer portadora.

Distintas alteraciones en el gen *FMRI* explican la no producción de la FMRP y el fenotipo del síndrome de X frágil (Figura 1A). La mayoría de casos de síndrome de X frágil se producen por un número mayor de 200 repeticiones de CGG en la región UTR 5' del *FMRI*. Sin embargo, alrededor del 1% de los casos de síndrome de X frágil son secundarios a deleciones

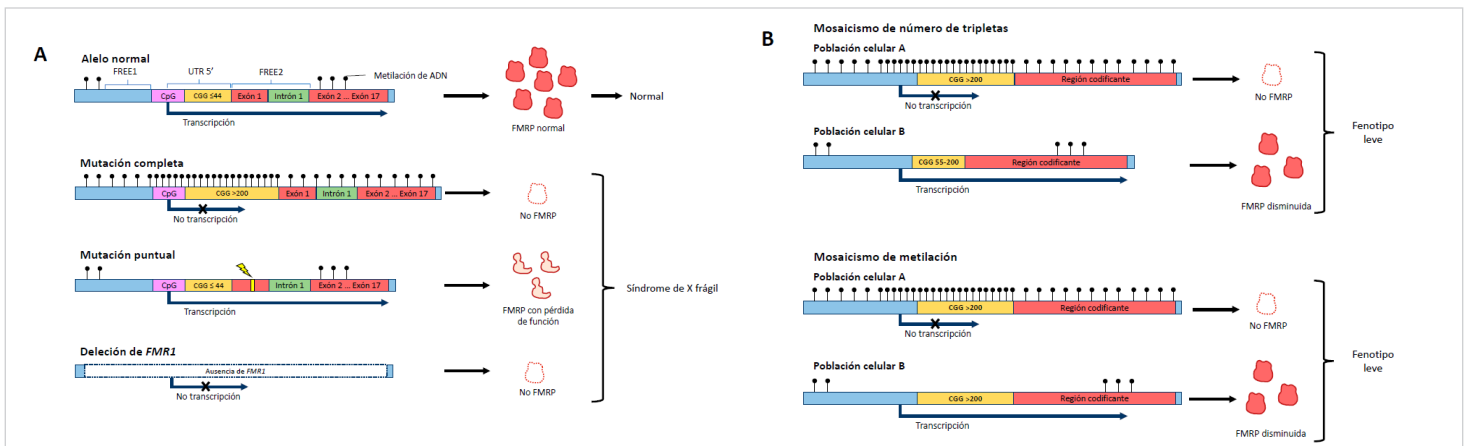


Figura 1. Aspectos moleculares del síndrome de X frágil. A. Diferentes alelos pueden causar el síndrome de X frágil. Aunque el más común es el alelo de expansión de tripletas, mutaciones puntuales en *FMRI* o delecciones del gen pueden producir un fenotipo de síndrome de X frágil. B. La severidad del fenotipo puede reducirse si hay mosaicismos. El mosaicismo puede ser en el número de tripletas CGG o en el estado de metilación del gen.

que incluyen el locus del *FMRI* o a mutaciones puntuales patogénicas en la región codificante del gen^{26,27}. Estas alteraciones genéticas generan la ausencia o la pérdida de función de la *FMRP*²⁸. Hasta 2020, 22 casos de mutación puntual habían sido reportados en la literatura^{28,29}. El síndrome de X frágil cumple los criterios de heterogeneidad genética.

El gen *FMRI* es silenciado por modificaciones epigenéticas que inducen cambios estructurales en la conformación de la heterocromatina impidiendo la transcripción del gen. En alelos de *FMRI* con más de 200 repeticiones de CGG en la región UTR 5' se produce un exceso de metilación en la región con expansión de tripletas y en las islas CpG de la región promotora, lo impidiendo que la maquinaria de la transcripción se acople al promotor³⁰. Así mismo, en mutación completa una secuencia localizada entre 650 y 800 nucleótidos corriente arriba de las repeticiones CGG promueve la metilación de regiones llamadas FREE1 y 2 (del inglés fragile X-related epigenetic element 1 y 2, localizados en el promotor e intrón 1 del gen *FMRI*, respectivamente³¹). Por otro lado, se produce desacetilación y metilación de las histonas, alterando la conformación cuaternaria del *FMRI* e impidiendo el acceso de factores de transcripción^{5,32}. La sumatoria de estos eventos resulta en la nula transcripción del RNA mensajero que codifica para *FMRP*; como consecuencia, la expresión de la *FMRP* es baja o nula.

En individuos con síndrome de X frágil se han encontrado mosaicismos en la expresión del *FMRI*, lo que resulta en diferencias en el número de repeticiones CGG o en el estado de metilación del gen (Figura 1B). En el mosaicismo de repetición de tripletas, algunas células tienen el alelo de mutación completa, mientras que otras presentan el alelo en rango de premutación³⁰. En contraste, en el mosaicismo de metilación algunos individuos con la mutación silencian el gen *FMRI* en unas células y no en otras³⁰. En los afectados por el síndrome de X frágil con mosaicismo se producen diferentes cantidades de *FMRP* entre poblaciones celulares, lo que genera un fenotipo menos grave³³.

Las mujeres con mutación completa en *FMRI* tienen un fenotipo más leve cuando el cromosoma X activo tiene un alelo de *FMRI* normal. Las células somáticas con dos cromosomas X normalmente inactivan uno de ellos a través de su metilación total, generando una proporción de activación de 50%. Sin embargo, en mujeres con alelo en mutación completa se ha observado una proporción de activación de alrededor de 60%, lo que significa que el 60% de las células tiene activo el cromosoma X normal, generando un fenotipo menos grave que el observado en hombres. A mayor ratio de activación, mejor coeficiente intelectual en mujeres³⁴. Esta inactivación selectiva del cromosoma X mutado es más prominente durante la infancia y la pubertad, y podría aumentar con la edad, generando una expresión variable del fenotipo en mujeres con mutación completa³⁴. En la premutación, la producción de mRNA de *FMRI* aumenta hasta 8 veces el nivel normal, pero la producción de *FMRP* es menor que en

individuos sanos⁷. El mRNA de *FMRI* se agrega, formando inclusiones que se piensan tienen un efecto tóxico que podría llevar a la disfunción neuronal y manifestaciones clínicas vistas en la premutación⁷. Estos síndromes, sin embargo, se observan durante la adultez en portadores de la premutación y no en niños con mutación completa.

Consejería genética

Al diagnosticarse un caso índice de síndrome de X frágil está indicado el abordaje en cascada de la familia para identificar portadores de la premutación y otros casos de mutación completa. Como medida inicial, se debe elaborar un heredograma, seguido de pruebas diagnósticas a los familiares que tengan riesgo de un alelo expandido. Con los resultados de las pruebas establecer la probabilidad de tener prole con alelos normales, en premutación o mutación completa.

La herencia del síndrome es a través del cromosoma X, pero es atípica dado que la mutación es dinámica por la expansión anómala del número de tripletas CGG de una generación a otra. Hombres portadores de la premutación heredan el cromosoma X a todas sus hijas mujeres con el mismo número de repeticiones, y no heredan el cromosoma X a sus hijos hombres. En cambio, mujeres con la premutación pueden heredar el cromosoma X portador de la premutación a hijos hombres y mujeres con el mismo número de tripletas o con las tripletas expandidas a rango de mutación completa, y, por tanto, hijos afectados por síndrome de X frágil. Hombres con la mutación completa heredarán el alelo defectuoso a cada una de sus hijas mujeres y a ninguno de sus hijos hombres. En contraste, las mujeres con la mutación completa heredan al 50% de sus hijos hombres o mujeres la mutación completa. Siempre que haya un hombre con síndrome de X frágil, su madre será portadora de la premutación o tendrá la mutación completa.

La probabilidad de expansión de tripletas en mujeres portadoras de premutación a su descendencia depende varios factores. El primero, a mayor número de repeticiones CGG, mayor probabilidad de expansión; así, la probabilidad de expansión de 58 tripletas a mutación completa es de 2.7%, mientras que, si el número de tripletas es de 100 o mayor, la probabilidad es del 100%. El segundo, a mayor edad a la cual se logra el embarazo mayor probabilidad de expansión. Y tercero, a mayor número de interrupción AGG en medio de las tripletas CGG menor probabilidad de expansión. La asesoría genética y reproductiva de mujeres con la premutación debe ser individualizada.

FMRP

La FMRP es una proteína de unión a RNA expresada en altos niveles en el cerebro y los testículos. Es detectable desde el desarrollo embrionario en células progenitoras neurales y durante toda la vida extrauterina en neuronas y células gliales maduras³⁵. En su estructura se encuentran dominios de interacción con RNA, cromatina y proteínas³⁶. También posee secuencia de aminoácidos que le permiten transportarse bidireccionalmente entre el núcleo y el citoplasma³⁶. En el citoplasma, la FMRP se ubica con los polirribosomas, se une a sus mRNAs diana y suprime su traducción al impedir la translocación ribosomal sobre el mRNA³⁷. Adicionalmente, la FMRP modula la traducción de mRNAs a través de microRNA al interactuar con el complejo RISC (por sus siglas en inglés, RNA Induced Silencing Complex)³⁷. Además, se ha descrito que indirectamente modifica la expresión génica por mecanismos transcripcionales y epigenéticos al regular la traducción de factores de transcripción y de proteínas modificadoras de cromatina³⁸. La FMRP es una proteína que tiene una función neural a través de modular a varios niveles la expresión de otras proteínas.

En ausencia de FMRP se produce una alteración de la morfogénesis neuronal^{39,40}. En cerebros de afectados por síndrome de X frágil se ha observado mayor densidad de espinas sinápticas en las dendritas, que adoptan una estructura inmadura de forma alargada, delgada y tortuosa⁴¹. La dismorfogénesis y la inestabilidad de las espinas genera defectos funcionales en la plasticidad sináptica, lo que se asocia a defectos en los procesos de aprendizaje y memoria^{5,41}. Una de las proteínas implicadas en la morfología aberrante de las espinas dendríticas es la MMP9 (por sus siglas en inglés, Matrix Metalloproteinase 9), una enzima extracelular involucrada en la remodelación sináptica y que con FMRP a la baja se produce en exceso⁴².

La falta de FMRP genera una traducción exagerada y desregulada de mRNA en la terminal presináptica y postsináptica, lo que lleva a una alteración en el balance excitación-inhibición neuronal. Se produce un aumento del número y la actividad de los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) 1 y 5 e ionotrópicos tipo ácido N-metil-D-aspartico (NMDA-R), e internalización de los receptores tipo α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA-R), lo que genera defectos en la integración de circuitos neuronales y cambios en la arquitectura sináptica que alteran la plasticidad neuronal^{41,43}. Por otro lado, los niveles reducidos de FMRP, inducen la disminución de la expresión de receptores GABA, lo que generaría un estado de menor inhibición en la comunicación neuronal^{37,41}. El resultado del desbalance en los sistemas de señalización neuronal es un estado de hiper excitabilidad, que explica trastornos como hipersensibilidad a estímulos sensoriales, ansiedad, comportamientos dentro del trastorno del espectro autista, hiperactividad, trastornos del sueño, crisis epilépticas, entre otros síntomas de los afectados por síndrome de X frágil^{2,41,44}.

La FMRP regula la expresión de proteínas sinápticas que convergen en vías de señalización alteradas en individuos con discapacidad intelectual y trastorno del espectro autista. En ausencia de FMRP se alteran vías de señalización celular como la de Wnt, PI3K/AKT/mTOR y ERK/MAPK, implicadas en procesos de neurodesarrollo y plasticidad neuronal⁴⁵. De la misma manera, se ha reportado que mutaciones en genes regulados por FMRP se asocian a trastornos neuropsiquiátricos. La falta del FMRP explica que los afectados por el síndrome de X frágil tengan múltiples alteraciones cognitivas y comportamentales similares a otros trastornos del neurodesarrollo, incluyendo trastornos del espectro autista^{2,46}.

Ante la pérdida de FMRP en el síndrome de X frágil hay alteración de la vía endocannabinoide en el sistema nervioso central. En modelos murinos sin FMRP se observa disminución en los niveles de cannabinoides endógenos como anandamida y 2-araquidonilglicerol, disminuyendo la estimulación de los receptores endocannabinoides CB1 neuronales⁴⁷. Este fenómeno se relaciona con discapacidad social, déficits en memoria, aprendizaje y ansiedad^{47,48}. Los fitocannabinoides como el cannabidiol se han utilizado en años recientes como una terapia en SXF^{45,47}.

La FMRP se expresa en casi todo tejido humano, pero con un repertorio de genes blanco diferenciado según el proteoma de la población celular³⁷. La FMRP regula la expresión de proteínas modificadoras de la matriz extracelular, como MMP 9, actina y elastina, lo que se asocia a los hallazgos en tejido conectivo en pacientes con síndrome de X frágil³. Adicionalmente, se ha descrito que los niveles de FMRP son especialmente altos en gónadas; se ha propuesto que en ausencia de FMRP en testículo hay displasia de tejido conectivo y sobreproducción de proteínas que generarían el macroorquidismo⁴. La amplia expresión de FMRP explica el pleiotropismo y la variabilidad del fenotipo del síndrome de X frágil.

Fenotipo en niños con síndrome de X frágil

En niños con SXF el fenotipo es variable y depende de varios condicionantes (Figura 2). En primer lugar, la severidad es inversamente proporcional a los niveles de FMRP, que pueden ser diferentes entre individuos con mutación completa dependiendo de si hay mosaicismos del número de tripletas o de metilación. En segundo lugar, en mujeres el fenotipo es menos grave que en hombres y tiene un rango más amplio de manifestaciones dependiendo de la proporción de activación. Finalmente, el fenotipo puede estar agravado si otros genes asociados a manifestaciones del síndrome de X frágil están alterados. Por ejemplo, se reportó un caso de síndrome de X frágil con discapacidad intelectual y trastorno del espectro autista severo en concomitancia con una deleción del gen *PTCHD1-AS*²⁹. En niños con la mutación completa del *FMR1*, la expresión fenotípica está influenciada por múltiples variables moleculares y su defectos genético de base, que pueden ser aditivos al fenotipo.

El fenotipo en niños con síndrome de X frágil varía dependiendo de la edad y se acerca al fenotipo clásico al finalizar la adolescencia (Figure 3). Para el diagnóstico prenatal y neonatal

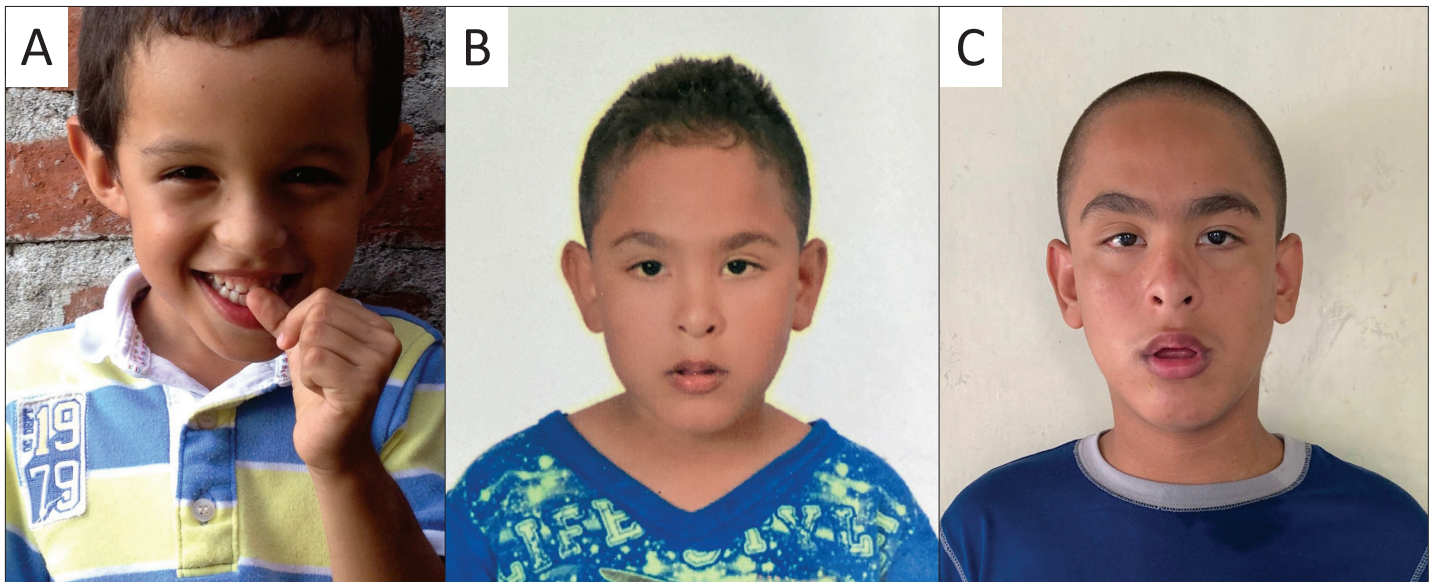


Figura 2. El fenotipo de niños con síndrome de X frágil varía entre individuos y a lo largo de las etapas del desarrollo. Algunos niños pueden tener el fenotipo típico desde edades tempranas (A), mientras que otros pueden tener manifestaciones físicas más sutiles o incluso ausentes (B, con 6 años). Sin embargo, las características físicas del síndrome de X frágil se acentúan durante la adolescencia, como ilustra el mismo paciente del panel B, en la actualidad con 13 años de edad (C). El diagnóstico no se base solamente en características físicas, ya que no son suficientemente sensibles y específicas. *Los pacientes y sus acudientes autorizaron el uso de las imágenes por consentimiento informado.

no hay hallazgos ecográficos o al examen físico específicos para el síndrome de X frágil, con excepción de estudios de DNA que se pueden realizar en toda gestante con discapacidad intelectual o trastorno del espectro autista⁴⁹. Uno de los primeros signos en niños que pueden sugerir el diagnóstico son la falla en alcanzar los hitos del neurodesarrollo como caminar al año o lenguaje verbal a la edad de 2 años⁵⁰. Además, en preescolares se puede observar síntomas dentro del fenotipo del trastorno del espectro autista como incapacidad para la comunicación social, ansiedad social, ausencia de contacto visual y comportamientos estereotipados que incluyen aleteo y mordisqueo de las manos. Los pacientes, cuidadores y profesores pueden detectar comportamientos de irritabilidad, hipervigilancia y problemas de aprendizaje⁵¹. En la niñez y la adolescencia se presentan trastornos neuropsiquiátricos como trastorno de déficit de atención con hiperactividad y trastorno de ansiedad, y las características físicas típicas del síndrome de X frágil se hacen más notorias conforme el paciente se vuelve mayor⁴⁹. En la Tabla 1 se presenta y compara el fenotipo de niños y adultos con un síndrome de X frágil.

La frecuencia de trastornos convulsivos varía según la edad. La epilepsia aparece entre los 2 y los 10 años en aproximadamente 16% de niños y 5% de niñas⁵² y puede presentarse con crisis parciales, tónico-clónicas generalizadas o crisis de ausencia⁴⁹. La prevalencia de anomalías en el EEG es mucho mayor que la de crisis epilépticas clínicamente evidenciables, lo que sugiere una actividad electroencefalográfica intrínsecamente diferente en personas con síndrome de X frágil⁵³. Tanto las crisis clínicamente evidenciables como los patrones epileptiformes en EEG tienden a desaparecer en la adultez⁵⁴.

El fenotipo es más leve en niñas con la mutación completa que en niños²². En hombres con mutación completa sin mosaicismo, el síndrome de X frágil tiene penetrancia completa y todos presentan discapacidad intelectual leve a severa, mientras que en mujeres con la mutación completa sólo el 30% tiene una discapacidad intelectual, 30% tiene coeficiente intelectual límite y 30% un coeficiente normal⁵⁵. Los síntomas del trastorno del espectro autista se observan durante la infancia temprana en el 60% de niños y 20% de niñas con síndrome de X frágil⁵⁶⁻⁵⁸. Las características físicas de niñas con síndrome de X frágil son las mismas que las descritas en niños. Sin embargo, son menos frecuentes y más leves. El fenotipo en niñas con síndrome de X frágil es más difícil de identificar, aunque la falta de contacto visual, ansiedad y aleteo de las manos están frecuentemente presentes.

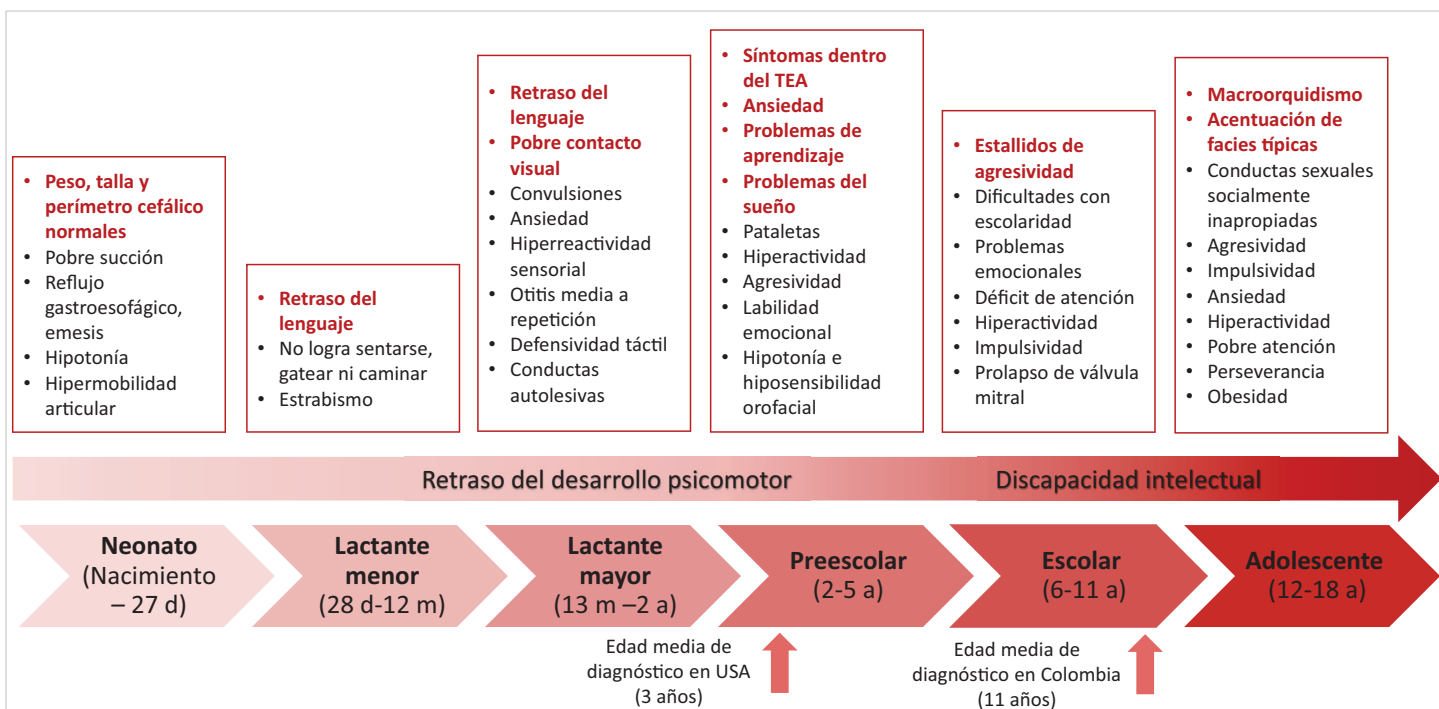


Figura 3. El fenotipo del síndrome de X frágil varía con la edad. Algunas manifestaciones están presentes desde edades tempranas, mientras que otras aparecen cuando el paciente se va acercando a la adultez. Otras manifestaciones, como las crisis epilépticas y otitis media, tienden a desaparecer con la edad.

Diagnóstico

La Academia Americana de Pediatría recomienda realizar pruebas genéticas en niños con retraso del desarrollo psicomotor, trastorno del espectro autista, habilidades intelectuales limítrofes o con discapacidad intelectual^{59,60}. Inicialmente, el síndrome de X frágil debe descartarse, incluso si el paciente no tiene características físicas sugestivas del síndrome usando PCR con sople o triple cebador más electroforesis capilar, la cual cuantifica el número de tripletas⁴⁹. El diagnóstico debe confirmarse con Southern Blot, que informa el ratio de activación del cromosoma X en mujeres con síndrome de X frágil, u detecta mosaicismos de número de copias en hombres y mujeres. Simultáneamente, se deben descartar los síndromes generados por variantes en el número de copias a través de realizar hibridación genómica comparativa. Finalmente, si las pruebas anteriores no han logrado el diagnóstico, se debe realizar una secuenciación exómica completa, secuenciación genómica completa o paneles genéticos para analizar variantes moleculares en genes asociados con discapacidad intelectual y trastorno del espectro autista^{59,60}.

La hibridación genómica comparativa, secuenciación exómica y genómica no evalúan el número de tripletas en *FMRI*. Por lo tanto, las pruebas de DNA para *FMRI* son esenciales para el abordaje diagnóstico de los individuos con trastorno del espectro autista y discapacidad intelectual.

Las pruebas moleculares para evaluar *FMRI* no detectan pacientes con síndrome de X frágil debido a mutaciones en la región codificante de *FMRI* y, por lo tanto, en esos casos se requiere secuenciación exómica o genómica²⁹. El número de pacientes con mutaciones puntuales en *FMRI* y número de tripletas CGG en el rango normal está en aumento ahora que la secuenciación exómica y genómica se hacen con más frecuencia. Sin embargo, estas mutaciones son mucho menos comunes que el alelo de mutación completa. En conclusión, el diagnóstico del síndrome de X frágil debe confirmarse a través de pruebas moleculares como PCR con doble o triple cebador y Southern Blot; cuando estas pruebas sean negativas pero la sospecha clínica de síndrome de X frágil persiste, se sugiere secuenciación exómica o genómica completa.

Tabla 1. Características fenotípicas de niños y adultos con síndrome de X frágil.

Característica	Niños	Adultos
Neurodesarrollo/psiquiátrico		
Discapacidad intelectual (~100% en varones)	+++	+++
Retraso psicomotor (~100% en varones)	+++	NA
Retraso en lenguaje verbal (~100% en varones)	+++	++
Déficit de atención (74-84%)	+++	++
Hiperactividad (50-66%)	+++	++
Trastorno de ansiedad (58-86%)	+++	++
Trastorno del espectro autista (50-60%)	+++	+++
Trastornos del sueño (30%)	++	+
Depresión (8-12%)	++	+++
Comportamiento agresivo (20-30%)	+++	++
Neurológico		
Crisis epilépticas (10-20%)	++	+
Electroencefalograma anormal (30-74%)	+++	+
Hipotonía	+++	+
Craniofacial		
Cara alargada (83%)	+	+++
Macrocefalia (81%)	+	+++
Orejas prominentes (72-78%)	++	+++
Frente ancha	++	+++
Prognatismo mandibular (80%)	-	+++
Otorrinolaringológico		
Paladar arqueado (94%)	++	++
Maloclusión dental	++	+++
Otitis media recurrente (en los primeros 5 años)	+	-
Hipoacusia (secundario a otitis)	+	-
Tejido conectivo		
Hiperlaxitud articular (metacarpofalángica)	+++	+
Pie plano	++	++
Pectus excavatum	+	+
Escoliosis	+	+
Subluxación congénita de la cadera	raro	NA
Oftalmológico		
Defectos de refracción (17-59%)	+	++
Estrabismo (8-40%)	++	++
Nistagmo (5-13%)	+	+
Cardiovascular		
Prolapso de la válvula mitral (3-12%)	+	++
Dilatación de la raíz aórtica (25%)	+	++
Respiratorio		
Apnea-hipopnea obstructiva del sueño	+	++
Gastrointestinal		
Trastorno de la alimentación	+++	+
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	+++	+++
Emesis	+++	+
Genitourinario		
Macroorquidismo (90%)	+*	+++
Hernia inguinal	+++	+++
Reflujo vesicoureteral	+	+
Endocrinológico		
Pubertad precoz	+	NA
Metabólico		
Obesidad	++	++

La frecuencia relativa de cada característica en un grupo comparado con el otro (niños-adultos) se expresa con cruces^{1,49,51,54,89,90}. Los porcentajes reportados se refieren principalmente a prevalencia en adultos

* El volumen testicular puede estar por encima de la media para la edad

Tabla 2. Intervenciones para niños con síndrome de X frágil y sus familias a lo largo de diferentes edades.

	Prenatal	Neonato (Nacimiento - 27d)	Lactante menor (28d-12m)	Lactante mayor (13m-2a)	Pre escolar (2-5a)	Escolar (6-11a)	Adolescente (12-18a) y adulto joven (18-21a)
Genética							
Consejería reproductiva para padres: Educación, pronóstico y riesgo de recurrencia	x	x	x	x	x	x	
Diagnóstico molecular en la mujer embarazada	x						
Atención prenatal rutinaria	x						
Diagnóstico molecular en el paciente		x	x	x	x	x	x
Neurodesarrollo							
Evaluar hitos del neurodesarrollo			x	x	x	x	x
Tamizaje auditivo con potenciales auditivos evocados o emisiones otoacústicas		x		x			
Determinar el coeficiente intelectual y funciones mentales superiores				x	x	x	x
Evaluar trastornos del espectro autista e integración sensorial, pruebas diagnósticas				x	x	x	x
Neurológico							
Indagar por crisis epilépticas (generalizadas, parciales, ausencias). Electroencefalograma sólo si se sospecha				x	x	x	x
Evaluar la presencia de tics motores					x	x	x
Psiquiátrico							
Indagar por depresión y ansiedad. Tratamiento comportamental y farmacológico según criterio médico					x	x	x
Indagar por déficit de atención e hiperactividad. Tratamiento comportamental y farmacológico según criterio médico					x	x	x
Indagar por agresividad. Tratamiento comportamental y farmacológico según criterio médico					x	x	x
Indagar por insomnio. Tratamiento comportamental y farmacológico según criterio médico			x	x	x	x	x
Servicios psicológicos							
Terapia familiar y para el cuidador		x	x	x	x	x	x
Terapia cognitiva-conductual					x	x	x
Promoción de habilidades de autocuidado						x	x
Educación sexual y reproductiva: control de comportamientos problemáticos, considerar deseo reproductivo, educación en anticoncepción y enfermedades de transmisión sexual							x
Educación vocacional, desarrollo de habilidades para vida independiente							x
Rehabilitación							
Terapia física: fortalecimiento muscular, estabilidad y propiocepción			x	x	x	x	x
Terapia ocupacional: desarrollo de habilidades para actividades de la vida diaria, productividad, planeación y actividades recreativas			x	x	x	x	x
Terapia del lenguaje: terapia de alimentación de ser necesaria, ejercicios de habla, estimulación táctil orofacial			x	x	x	x	x
Educación							
Educación especial de ser necesaria. Desarrollo de un plan educativo individualizado ajustado a la capacidad cognitiva					x	x	x
Educación a los educadores acerca del síndrome					x	x	x
Craneofacial							
Seguimiento de perímetro cefálico con curvas de crecimiento para la edad		x	x	x	x	x	
Otorrinolaringológico							
Otoscopia en cada visita			x	x	x	x	x

Continuación Tabla 2.

	Prenatal	Neonato (Nacimiento - 27d)	Lactante menor (28d-12m)	Lactante mayor (13m-2a)	Pre escolar (2-5a)	Escolar (6-11a)	Adolescente (12-18a) y adulto joven (18-21a)
Indagar por otitis media. En caso de otitis media crónica, audiometría e intervenciones como tubos de ventilación				X	X	X	
Evaluación otológica anual				X	X	X	X
Oftalmológico							
Examen oftalmológico completo		X	X	X	X	X	X
Intervenciones si el estrabismo aparece o persiste				X	X	X	
Lentes de ser necesario					X	X	X
Tejido conectivo							
Buscar displasia congénita de cadera, pie equinovaro o hernias		X					
Aplicar criterios Brighton para hiperlaxitud. Si hiperlaxo o hipotónico, ofrecer terapia física					X	X	X
Remisión a ortopedia si detecta pie plano, inestabilidad articular, pronación severa del pie o escoliosis					X	X	X
Cardiovascular							
Auscultación y medición de presión arterial en cada consulta		X	X	X	X	X	X
Ecocardiograma si hallazgos sugieren prolapso de válvula mitral (clic o soplo)		X	X	X	X	X	X
Respiratorio							
Promover vacunación contra neumococo e influenza			X	X	X	X	X
Desincentivar uso de tabaco, drogas ilícitas y alcohol						X	X
Indagar por síntomas de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (somnolencia diurna, ronquidos, sueño inquieto). Obtener polisomnografía con oximetría si lo sospecha				X	X	X	X
Gastrointestinal							
Indagar por problemas con alimentación (pobre succión, vómito, problemas deglutorios) y referir a nutrición de ser necesario		X	X	X	X	X	X
Promover una técnica de alimentación adecuada: comida apropiada, ingesta en posición sentado			X	X	X	X	
Evaluar hábitos intestinales (constipación, encopresis), uso independiente del baño y limpieza adecuada después de defecación				X	X	X	X
Indagar por síntomas de reflujo gastroesofágico. Si presentes, estudios y remisión a gastroenterología			X	X	X	X	X
Genitourinario							
Evaluar desarrollo de macroorquidismo con orquidómetro						X	X
Buscar hernias inguinales				X	X	X	
Evaluar la presencia de enuresis				X	X	X	X
Indagar por infección de tracto urinario. Si presente, remitir a urología			X	X	X	X	
Endocrinológico							
Medir peso y talla. Seguimiento con curvas de crecimiento		X	X	X	X	X	X
Evaluar caracteres sexuales secundarios, buscar pubertad temprana						X	X
Metabólico							
Promover hábitos de vida saludables						X	X
Apoyo familiar							
Promover la integración en la comunidad y en organizaciones de síndrome de X frágil	X	X	X	X	X	X	X
Promover fuentes de información confiables y accesibles	X	X	X	X	X	X	X
Ofrecer diagnóstico en cascada	X	X	X	X	X	X	X
Salud dental							
Visitas regulares al dentista				X	X	X	X

Tabla 3. Medicamentos para el tratamiento sintomático de pacientes pediátricos con síndrome de X frágil.

Indicación	Medicamento	Consideraciones	Efectos secundarios
Trastornos del sueño	Melatonina	Primera línea. Presentaciones de liberación prolongada son más efectivas en individuos cuyo principal trastorno consiste en despertarse en la mitad de la noche. Dar en la noche antes de acostarse.	Cefalea, somnolencia diurna, mareo, cólicos abdominales, irritabilidad
	Clonidina	Segunda línea. Mayores de 2 años. Dar en la noche antes de acostarse.	Cefalea e hipotensión a dosis altas. Raro: enuresis.
	Trazodona	Para casos refractarios a melatonina y clonidina. Dar en la noche antes de acostarse.	Tener en cuenta posibles interacciones medicamentosas. Mareo, xerostomía, nerviosismo.
	Cannabidiol	Las presentaciones farmacológicas varían dependiendo del país. Preferir aquellas con dosis fijas.	Cansancio, diarrea, náusea. Interacciones medicamentosas, especialmente si hay metabolismo hepático vía enzimas CYP.
Ansiedad y desórdenes asociados	Fluoxetina, Escitalopram, Sertralina	Primera línea. Sertralina es el medicamento con mayor experiencia en niños con síndrome de X frágil. La presentación líquida de Sertralina no está disponible en algunas regiones.	Activación comportamental, trastornos del sueño, hiperactividad, agresividad, comportamiento impulsivo (especialmente fluoxetina). Riesgo de ideación y comportamientos suicidas, especialmente en adolescentes.
	Trazodona	Considerar en pacientes con trastornos del sueño, depresión, agresividad.	Ver arriba
	Bupropión	Contraindicado en pacientes con convulsiones no controladas. No causa aumento de peso.	Reduce el umbral convulsivo a dosis altas
	Cannabidiol	Ver arriba	Ver arriba
Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad y síntomas asociados	Psicoestimulantes: Metilfenidato. Derivados de anfetaminas	Los efectos secundarios son dosis-dependiente. En pacientes ≤ 4 años que no los toleren, se puede suspender y volver a intentar a una edad más avanzada.	Disminución del apetito. Trastornos del sueño. Perseverancia. Tics. A altas dosis: disminución del lenguaje, inestabilidad emocional, irritabilidad y agitación. Hipertensión, taquicardia.
	Clonidina	Puede darse en combinación con psicoestimulantes. Manejo de hiperactividad. No mejora atención ni concentración. Puede mejorar los tics. Puede mejorar trastornos del sueño si se administra en la noche.	Sedación
	Guanfacina	Puede darse en niños menores de 5 años y luego en combinación con psicoestimulantes. Menor sedación que clonidina.	
	L-acetilcarnitina (LAC)	Efecto positivo en comportamiento impulsivo e hiperactividad	
Agresividad y comportamientos autolesivos	Aripiprazol	Tasa de respuesta del 70%	Irritabilidad, Comportamiento perseverante, Aumento de peso, Distonía
	Risperidona	Uso reservado para casos más severos. Administrar en la noche. En caso de presentar distonía reducir dosis o considerar uso concomitante con benzotropina.	Sedación, Aumento de peso, Distonía, Hipotensión ortostática, Síntomas parkinsonianos en pacientes mayores.
	Quetiapina	Pueden causar aumento significativo de peso, especialmente en pacientes con fenotipo Prader-Willi. La quetiapina es el antipsicótico preferido en pacientes mayores ya que causa menos parkinsonismo.	Aumento de peso, Sedación, Distonía
	Olanzapina		
	ISRS	Uso como coadyuvante en pacientes con agresividad y componente ansioso asociado.	Ver arriba
	Estabilizadores del estado de ánimo	Pueden ser usados en combinación con antipsicóticos atípicos e intervenciones comportamentales.	
	Ácido valproico		Aumento de peso, síntomas gastrointestinales, xerostomía, cefalea, somnolencia
Lamotrigina		Síndrome de Steven-Johnson	
Litio		Enfermedad renal. Hipotiroidismo	

Tratamiento

El tratamiento del síndrome de X frágil se puede dividir en sintomático y dirigido a las alteraciones en las vías moleculares. Hasta la fecha no existe aún ningún tratamiento específico dirigido a las vías moleculares afectadas en el síndrome de X frágil que haya demostrado suficiente efectividad y haya sido aprobado por los entes regulatorios para su uso específico en el síndrome de X frágil⁶¹. Nos enfocaremos, por lo tanto, en el manejo sintomático, teniendo en cuenta las múltiples manifestaciones clínicas que pueden presentar los pacientes. En cuanto a las manifestaciones comportamentales y psiquiátricas, es importante resaltar que los pacientes con síndrome de X frágil pueden ser más sensibles a los medicamentos psicofarmacológicos y por lo tanto se deben iniciar en dosis bajas y aumentar gradualmente, ya que pueden presentar efectos secundarios a dosis relativamente bajas. Algunos medicamentos causan efectos paradójicos en ciertos pacientes, empeorando los síntomas que se estaban intentando mejorar; en estos casos, es pertinente discontinuar y cambiar el medicamento a uno con un mecanismo de acción diferente. Ya que el manejo de los pacientes con síndrome de X frágil varía a lo largo de su etapa del desarrollo, la Tabla 2 presenta intervenciones recomendadas en diferentes edades.

Insomnio y otros problemas del sueño

La prevalencia de los trastornos de sueño en individuos con síndrome de X frágil es de aproximadamente 30-50%, por lo que es muy probable que en atención primaria sea uno de los motivos de consulta⁶². El medicamento de primera línea para el manejo de los trastornos del sueño es la melatonina. La melatonina es una hormona endógena producida por la glándula pineal que juega un papel fundamental en la sincronización del ritmo circadiano^{63,64}. Adicionalmente, tiene un efecto antioxidante y en estudios de modelos animales de síndrome de X frágil ha mostrado mejorar las conexiones sinápticas en el hipocampo⁶⁵. En pacientes con pobre respuesta a la melatonina, se puede indicar clonidina como manejo de segunda línea (Tabla 3). En casos refractarios a la melatonina y a la clonidina, se puede proceder a manejo con trazodona. Es importante resaltar que en casos de desórdenes del sueño se debe preguntar por la presencia de signos y síntomas sugestivos del síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño o convulsiones, ya que estos pueden alterar el sueño⁶⁶.

Ansiedad y desórdenes asociados

Los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS) constituyen el manejo de primera línea para el tratamiento de ansiedad en individuos con el SXF⁶⁷. Los medicamentos de esta clase actúan gradualmente y los efectos clínicos se pueden evidenciar luego de una a tres semanas de tratamiento. Una importante consideración al prescribir ISRS son los efectos secundarios y la posible interacción con los trastornos del sueño y otros síntomas comunes en individuos con síndrome de X frágil. En aproximadamente 20% de los pacientes con síndrome de X frágil, los ISRS pueden causar activación comportamental, dificultades para dormir, hiperactividad y desinhibición⁶⁸. Estos síntomas se pueden manejar reduciendo la dosis o suspendiendo el medicamento. Adicionalmente, la sertralina o el escitalopram producen menos efectos secundarios de este tipo y por lo tanto son preferidos en individuos con síndrome de X frágil e hiperactividad o comportamientos impulsivos⁶⁹. El medicamento con el cual se tiene mayor experiencia para el manejo de ansiedad y otros trastornos asociados en individuos con síndrome de X frágil, y especialmente en niños, es la sertralina^{70,71}. En un ensayo controlado donde se estudió el uso de dosis baja de sertralina en niños de 2 a 6 años con síndrome de X frágil, la sertralina mostró mejoría en las pruebas de desarrollo usando la Escala Mullen del Aprendizaje Temprano en comparación con placebo⁷². Adicionalmente, en aquellos con trastorno del espectro autista y síndrome de X frágil hubo mejoría en lenguaje en el grupo de sertralina en comparación con placebo⁷². Aún en el paradigma de lenguaje pasivo con seguimiento visual, el grupo de dosis baja de sertralina mejoraron mejoría en las pruebas de lenguaje receptivo en comparación con placebo⁷³. Por lo tanto, dosis bajas de sertralina son comúnmente usadas clínicamente en niños con síndrome de X frágil en edades tempranas, especialmente si hay retraso en el lenguaje o autismo.

El uso de otros antidepresivos como el bupropión, buspirona, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) o los antidepresivos tricíclicos puede considerarse en pacientes con hiperactividad, activación del comportamiento y/o desregulación del sueño asociado al uso de ISRS. Estos medicamentos son alternativas frecuentemente usadas en el caso de pacientes adultos y portadores de la premutación, pero no son comúnmente usados en pacientes pediátricos con síndrome de X frágil (Tabla 3). La trazodona puede ser una alternativa en pacientes pediátricos con síndrome de X frágil y ansiedad, trastornos del sueño, depresión, y agresividad^{69,74}. Las benzodiazepinas pueden usarse en situación de crisis aguda, pero no son indicadas para manejo a largo plazo por sus características sedantes y potencial adictivo.

Trastorno de déficit de atención e hiperactividad y síntomas asociados

El manejo farmacológico del Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad en pacientes con síndrome de X frágil es similar al de sus pares sin síndrome de X frágil. Los psicoestimulantes son los medicamentos de primera línea para el manejo de síntomas característicos del Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad en adición a estrategias comportamentales. Los estimulantes son bien tolerados en pacientes pediátricos con síndrome de X frágil, especialmente en mayores de cinco años⁷⁰. Los niños con síndrome de X frágil recibiendo psicoestimulantes tienen mejor desempeño académico en comparación con los que no reciben tratamiento⁶⁹. La clonidina o la guanfacina tienen un efecto calmante en estados de hiperactivación y pueden ser usados en niños menores de 5 años que son muy jóvenes para el uso de estimulantes. La clonidina y la guanfacina también pueden usarse en combinación con psicoestimulantes para el manejo de la hiperactividad en niños mayores de 5 años. Adicionalmente, la clonidina o la guanfacina pueden mejorar los tics y por su efecto sedante, la clonidina puede ser una opción para pacientes con trastornos del sueño⁷². La clonidina y guanfacina han demostrado efectos positivos en estudios descriptivos, sin embargo, no hay evidencia proveniente de estudios controlados en pacientes con síndrome de X frágil⁷⁵. Finalmente, una alternativa en casos en los cuales el uso de psicoestimulantes no sea posible es la L-acetilcarnitina. Este suplemento nutricional fue estudiado en Italia en donde Torrioli *et al.*⁷⁶, condujeron un ensayo clínico aleatorizado en niños con síndrome de X frágil y Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad con resultados positivos en hiperactividad y comportamiento social.

Agresividad y comportamientos autolesivos

El manejo de la irritabilidad y la agresividad en pacientes con síndrome de X frágil es similar al de pacientes con Trastorno del Espectro Autista. Idealmente se debe dar manejo farmacológico en conjunto con intervenciones comportamentales, discutidas más adelante. El aripiprazol y la risperidona son dos antipsicóticos atípicos aprobados para manejo de agresividad en Trastorno del Espectro Autista en niños de seis años en adelante⁷⁷. Sin embargo, en casos donde los comportamientos autolesivos y agresivos sean severos y resulten en riesgo para el cuidado y en comportamientos autolesivos, la risperidona y el aripiprazol pueden ser considerados desde los 3 años de edad⁷⁰. Además del manejo de la irritabilidad y la agresividad, estos medicamentos proveen efectos terapéuticos para otros problemas comunes en pacientes con síndrome de X frágil. El aripiprazol puede tener efectos positivos en síntomas de Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad como inatención e hiperactividad y tiene un efecto ansiolítico⁷⁸. La risperidona y el aripiprazol pueden tener efectos similares a los estabilizadores del estado de ánimo y además tienen efectos antipsicóticos. Otros antipsicóticos atípicos que pueden ser alternativas útiles son la quetiapina y la olanzapina⁶⁹. Sin embargo, están asociados a aumento significativo de peso, especialmente la olanzapina. A pesar de que estos medicamentos están asociados con problemas metabólicos como diabetes, este no es un efecto secundario común en el caso de pacientes con síndrome de X frágil, ya que en ellos la vía de la insulina se encuentra regulada a la alta⁷⁹.

El manejo de la agresividad es complejo y muchas veces requiere el uso de múltiples medicamentos en conjunto con las intervenciones comportamentales. La agresividad y los comportamientos autolesivos son unas de las causas más importantes de morbilidad y de estrés en el cuidador. Cuando hay un componente importante de ansiedad asociado, los ISRS pueden ser de ayuda. Adicionalmente, los anticonvulsivantes estabilizadores de ánimo como el ácido valproico también pueden ser usados como adyuvantes cuando el manejo con los antipsicóticos atípicos y las intervenciones comportamentales no han tenido una adecuada respuesta.

Crisis epilépticas

El manejo de convulsiones en el síndrome de X frágil es similar al de la población general. Los pacientes usualmente tienen buena respuesta a monoterapia con un anticonvulsivante y las convulsiones usualmente resuelven durante la infancia en la mayoría de los casos⁷⁵. Ante la sospecha de convulsiones, los pacientes deben ser evaluados con un electroencefalograma, en algunos casos resonancia magnética cerebral, y ser referidos a neurología pediátrica. La indicación para iniciar anticonvulsivante es también parecida a la población general, sin embargo, es mejor empezar tratamiento con anticonvulsivantes después de un episodio convulsivo ya que el fenómeno de encendido (“kindling”) de las crisis ocurre más fácilmente en el síndrome de X frágil. La elección del anticonvulsivante se basa en las características del paciente, las comorbilidades y posibles interacciones medicamentosas, y el perfil de efectos secundarios del medicamento. Ya que la mayoría de los pacientes responden favorablemente, se sugiere siempre iniciar con un solo medicamento y a la menor dosis efectiva. El fenobarbital y la gabapentina deben ser evitados de ser posible ya que pueden exacerbar los problemas comportamentales en pacientes con síndrome de X frágil⁷⁰.

Tratamientos dirigidos

La búsqueda de tratamientos dirigidos a revertir los cambios neurobiológicos en el síndrome de X frágil ha sido un área de constante investigación. Aunque hay varios medicamentos prometedores, hasta la fecha ninguno ha sido aprobado con este fin.

Los tratamientos dirigidos parecen ser más beneficiosos si son iniciados a menor edad, ya que podrían actuar en el periodo crítico de neurodesarrollo. Hay muchos medicamentos dirigidos que han demostrado efectos positivos en el modelo murino y que se encuentran actualmente en estudios clínicos. Haremos mención a tres medicamentos que consideramos tienen potencial para ser aprobados en pacientes con síndrome de X frágil, la metformin, el cannabidiol y el inhibidor de la fosfodiesterasa 4D (PDE4D) que aumenta los niveles de AMPc en el modelo murino y en pacientes con síndrome de X frágil⁸⁰. Para una revisión detallada de los medicamentos dirigidos que están siendo estudiados recomendamos referirse a revisiones dedicadas a este tema^{61,81}.

Cannabidiol

El cannabidiol, un fitocannabinoides que tiene la capacidad de estimular la señalización del sistema endocannabinoides, podría mejorar la disregulación en diversas vías de neurotransmisión observada en síndrome de X frágil^{47,48}. En el cerebro, el sistema endocannabinoides se activa por la acción de cannabinoides endógenos sobre los receptores CB1 y CB2. En el síndrome de X frágil la actividad del sistema endocannabinoides en el sistema nervioso central está desregulada, y su modulación farmacológica en modelos animales ha demostrado mejoría en áreas como la función cognitiva, ansiedad y convulsiones^{48,82}. En humanos, el cannabidiol ha mostrado efectos positivos en áreas que están afectadas en síndrome de X frágil como la ansiedad, el lenguaje, la calidad del sueño y función cognitiva⁸³. En pacientes con síndrome de X frágil algunos estudios observacionales describen efectos positivos y buena tolerancia en pacientes pediátricos y adultos⁴⁷. Recientemente, un estudio experimental de cannabidiol administrado por vía transdérmica en niños con síndrome de

X frágil reportó mejoría significativa en hiperactividad, evitación social, ansiedad general y comportamiento compulsivo⁸⁴. El cannabidiol tiene una acción pleiotrópica, y un estudio controlado en niños con síndrome de X frágil de 3 a 18 años que se completó recientemente demostró beneficios significativos en aquellos con >90% de metilación, pero no en el grupo general incluyendo a aquellos con mosaicismo. Estos resultados se van a publicar pronto⁸⁵. Otro estudio fase III está empezando en múltiples sitios internacionales para estudiar esta preparación tópica del cannabidiol.

Metformina

La metformina es una biguanida comúnmente usada para el manejo de diabetes mellitus tipo 2 ya que aumenta la sensibilidad a la insulina. Estudios preclínicos en modelos animales de síndrome de X frágil mostraron efectos positivos de la metformina a nivel comportamental, cognitivo y a nivel del ciclo circadiano. Modelos murinos mostraron que la metformina disminuye los niveles de MMP 9, normaliza la vía de señalización ERK, y normaliza la fosforilación de eIF4E. Estos cambios a nivel molecular se asociaron a la reversión o rescate del fenotipo anormal en ratones *Fmr1*^{1/y} (knock-out)⁸⁶. A nivel clínico, estudios no controlados mostraron un efecto positivo luego del tratamiento con metformina a nivel cognitivo, especialmente a nivel del lenguaje, y comportamental⁸⁷⁻⁸⁹. En el momento se están llevando a cabo estudios aleatorizados, controlados con placebo, que buscan evaluar el efecto del tratamiento con metformina en áreas del lenguaje y cognición, desórdenes de alimentación, y comportamiento en pacientes con síndrome de X frágil. El estudio incluye a pacientes pediátricos desde los 6 hasta los 45 años de edad (NCT03479476, NCT03862950).

Inhibidor de la fosfodiesterasa 4D (BPN14770)

Se ha conocido que los niveles de AMPc que proporcionan energía para las conexiones neuronales, están reducidos en los individuos con síndrome de X frágil y en los modelos murinos knock-out de síndrome de X frágil. Por lo tanto, se anticipaban estudios encaminados a aumentar los niveles de AMPc, y recientemente se completó un estudio del inhibidor de la PDE4D, fase dos controlado y con cruce de grupos (crossover) en 30 adultos con síndrome de X frágil, con resultados muy emocionantes⁸⁰. En este estudio clínico (NCT03569631), el inhibidor de PDE4D, BPN14770, mostró mejoría en el desenlace primario, específicamente en el desempeño en la herramienta NIH (NIH toolbox por su nombre en inglés), con la cual se hicieron medidas cognitivas después de 12 semanas de tratamiento.

El reconocimiento en lectura oral, vocabulario pictórico, y el puntaje compuesto de cognición cristalizada, en adición a la calificación de los padres en las escalas de lenguaje y funcionamiento diario, todas mostraron mejoría significativa en aquellos con el inhibidor de la PDE4D en comparación con placebo⁸⁰. Estos resultados en pacientes adultos ha motivado el interés en estudios en niños y en más adultos, los cuales estaban planeados para empezar en 2022.

El futuro es prometedor para el uso de nuevos tratamientos dirigidos en el síndrome de X frágil, y eventualmente, el uso de terapia génica o de células madre en el síndrome de X frágil, ya que el uso de tecnología de edición genética CRISPR/Cas9 está transformando el tratamiento de muchos desórdenes monogénicos.

Conclusión

En los últimos años se han logrado grandes avances en el entendimiento del síndrome de X frágil. Comprender los procesos moleculares que involucran al gen *FMRI*, la producción de FMRP y la interacción de esta proteína y su relación con el fenotipo ha dado lugar a identificar potenciales blancos terapéuticos. Mientras se desarrollan nuevos tratamientos, el uso de intervenciones multimodales, incluyendo psicofármacos, terapias y educación especial beneficiarán a los niños con síndrome de X frágil y sus familias; este artículo provee una serie de intervenciones específicas de acuerdo con la edad de los niños con síndrome de X frágil. El fenotipo clásico de síndrome de

X frágil se observa en adultos y sólo se desarrolla por completo al final de la adolescencia. Por lo tanto, el síndrome de X frágil debe considerarse como una etiología potencial en todo niño con trastorno del espectro autista y trastornos del neurodesarrollo, sin importar la edad. El primer paso es ordenar la prueba genética de síndrome de X frágil, diagnosticando al paciente y a los familiares que pueden estar afectados por esta mutación.

Referencias

1. Saldarriaga W, Tassone F, González-Teshima LY, Forero-Forero JV, Ayala-Zapata S, Hagerman R. Fragile X syndrome. *Colomb Med (Cali)*. 2014; 45(4): 190-8. Doi: 10.25100/cm.v45i4.1810
2. Hagerman R, Hoem G, Hagerman P. Fragile X and autism: Intertwined at the molecular level leading to targeted treatments. *Mol Autism*. 2010; 1(1): 12. Doi: 10.1186/2040-2392-1-12
3. Ramírez-Cheyne JA, Duque GA, Ayala-Zapata S, Saldarriaga-Gil W, Hagerman P, Hagerman R, et al. Fragile X syndrome and connective tissue dysregulation. *Clin Genet*. 2019; 95(2): 262-7. Doi: 10.1111/cge.13469
4. Hinds HL, Ashley CT, Sutcliffe JS, Nelson DL, Warren ST, Housman DE, et al. Tissue specific expression of FMR-1 provides evidence for a functional role in fragile X syndrome. *Nat Genet*. 1993;3(1):36-43. Doi: 10.1038/ng0193-36
5. Bagni C, Tassone F, Neri G, Hagerman R. Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *J Clin Invest*. 2012;122(12):4314-22. Doi: 10.1172/JCI63141
6. Finucane B, Abrams L, Cronister A, Archibald AD, Bennett RL, McConkie-Rosell A. Genetic counseling and testing for FMR1 gene mutations: practice guidelines of the national society of genetic counselors. *J Genet Couns*. 2012;21(6):752-60. Doi: 10.1007/s10897-012-9524-8
7. Brown SSG, Stanfield AC. Fragile X premutation carriers: A systematic review of neuroimaging findings. *J Neurol Sci*. 2015;352(1-2):19-28. Doi: 10.1016/j.jns.2015.03.031
8. Tassone F. Advanced technologies for the molecular diagnosis of fragile X syndrome. Vol. 15, *Expert Review of Molecular Diagnostics*. Taylor and Francis Ltd; 2015. p. 1465-73. Doi: 10.1586/14737159.2015.1101348
9. Coffee B, Keith K, Albizua I, Malone T, Mowrey J, Sherman SL, et al. Incidence of fragile X syndrome by newborn screening for methylated FMR1 DNA. *Am J Hum Genet*. 2009; 85(4):503-14. Doi: 10.1016/j.ajhg.2009.09.007
10. Tassone F, Long KP, Tong T-H, Lo J, Gane LW, Berry-Kravis E, et al. FMR1 CGG allele size and prevalence ascertained through newborn screening in the United States. *Genome Med*. 2012;4(12):100. Doi: 10.1186/gm401
11. Fernandez-Carvajal I, Walichiewicz P, Xiaosen X, Pan R, Hagerman PJ, Tassone F. Screening for expanded alleles of the FMR1 gene in blood spots from newborn males in a Spanish population. *J Mol Diagn*. 2009;11(4):324-9. Doi: 10.2353/jmoldx.2009.080173
12. Rifé M, Badenas C, Mallolas J, Jiménez L, Cervera R, Maya A, et al. Incidence of fragile X in 5,000 consecutive newborn males. *Genet Test*. 2003;7(4):339-43. Doi: 10.1089/109065703322783725
13. Sihombing NRB, Winarni TI, Utari A, van Bokhoven H, Hagerman RJ, Faradz SM. Surveillance and prevalence of fragile X syndrome in Indonesia. *Intractable rare Dis Res*. 2021;10(1):11-6. Doi: 10.5582/irdr.2020.03101
14. Oudet C, von Koskull H, Nordström AM, Peippo M, Mandel JL. Striking founder effect for the fragile X syndrome in Finland. *Eur J Hum Genet*. 1993;1(3):181-9. Doi: 10.1159/000472412

15. Kengne Kamga K, Nguéfack S, Minka K, Wonkam Tingang E, Esterhuizen A, Nchangwi Munung S, et al. Cascade Testing for Fragile X Syndrome in a Rural Setting in Cameroon (Sub-Saharan Africa). *Genes (Basel)*. 2020;11(2): 136. Doi: 10.3390/genes11020136
16. Alfaro Arenas R, Rosell Andreo J, Heine Suñer D. Fragile X syndrome screening in pregnant women and women planning pregnancy shows a remarkably high FMR1 premutation prevalence in the Balearic Islands. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2016;171(8):1023-31. Doi: 10.1002/ajmg.b.32470
17. Saldarriaga W, Forero-Forero JV, González-Teshima LY, Fandiño-Losada A, Isaza C, Tovar-Cuevas JR, et al. Genetic cluster of fragile X syndrome in a Colombian district. *J Hum Genet*. 2018; 63(4):509-16. Doi: 10.1038/s10038-017-0407-6
18. 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: 10.1002/ajmg.a.36511
19. Puusepp H, Kahre T, Sibul H, Soo V, Lind I, Raukas E, et al. Prevalence of the fragile X syndrome among Estonian mentally retarded and the entire children's population. *J Child Neurol*. 2008;23(12):1400-5. Doi: 10.1177/0883073808319071
20. Kähkönen M, Alitalo T, Airaksinen E, Matilainen R, Launiala K, Autio S, et al. Prevalence of the fragile X syndrome in four birth cohorts of children of school age. *Hum Genet*. 1987;77(1):85-7. Doi: 10.1007/BF00284720
21. Asthana JC, Sinha S, Haslam JS, Kingston HM. Survey of adolescents with severe intellectual handicap. *Arch Dis Child*. 1990;65(10):1133-6. Doi: 10.1136/adc.65.10.1133
22. Bartholomay KL, Lee CH, Bruno JL, Lightbody AA, Reiss AL. Closing the gender gap in Fragile X Syndrome: review on females with FXS and preliminary research findings. *Brain Sci*. 2019;9(1):11. Doi: 10.3390/brainsci9010011
23. Reddy KS. Cytogenetic abnormalities and fragile-X syndrome in autism spectrum disorder. *BMC Med Genet*. 2005;6:3. Doi: 10.1111/cge.12095
24. Winarni TI, Utari A, Mundhofir FEP, Hagerman RJ, Faradz SMH. Fragile X syndrome: clinical, cytogenetic and molecular screening among autism spectrum disorder children in Indonesia. *Clin Genet*. 2013;84(6):577-80. Doi: 10.1186/1471-2350-6-3.
25. Monaghan KG, Lyon E, Spector EB. ACMG Standards and Guidelines for fragile X testing: a revision to the disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2013;15(7):575-86. Doi: 10.1038/gim.2013.61
26. Handt M, Epplen A, Hoffjan S, Mese K, Epplen JT, Dekomien G. Point mutation frequency in the FMR1 gene as revealed by fragile X syndrome screening. *Mol Cell Probes*. 2014;28(5-6):279-83. Doi: 10.1016/j.mcp.2014.08.003
27. Coffee B, Ikeda M, Budimirovic DB, Hjelm LN, Kaufmann WE, Warren ST. Mosaic FMR1 deletion causes fragile X syndrome and can lead to molecular misdiagnosis: a case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2008; 146A(10):1358-67. Doi: 10.1002/ajmg.a.32261
28. Sitzmann AF, Hagelstrom RT, Tassone F, Hagerman RJ, Butler MG. Rare FMR1 gene mutations causing fragile X syndrome: A review. *Am J Med Genet A*. 2018;176(1):11-8. Doi: 10.1002/ajmg.a.38504

29. Saldarriaga W, Payán-Gómez C, González-Teshima LY, Rosa L, Tassone F, Hagerman RJ. Double Genetic Hit: Fragile X Syndrome and Partial Deletion of Protein Patched Homolog 1 Antisense as Cause of Severe Autism Spectrum Disorder. *J Dev Behav Pediatr.* 2020;41(9):724-8. Doi: 10.1097/DBP.0000000000000850
30. Kraan CM, Godler DE, Amor DJ. Epigenetics of fragile X syndrome and fragile X-related disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2019; 61(2): 121-7. Doi: 10.1111/dmcn.13985
31. Naumann A, Hochstein N, Weber S, Fanning E, Doerfler W. A Distinct DNA-Methylation Boundary in the 5' Upstream Sequence of the FMR1 Promoter Binds Nuclear Proteins and Is Lost in Fragile X Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2009; 85(5): 606-16. Doi: 10.1016/j.ajhg.2009.09.018
32. Coffee B, Zhang F, Warren ST, Reines D. Acetylated histones are associated with FMR1 in normal but not in fragile X -syndrome cells. *Nat Genet.* 1999;22:98-101. Doi: 10.1038/8807
33. Saldarriaga W, González-Teshima LY, Forero-Forero JV, Tang H-T, Tassone F. Mosaicism in Fragile X syndrome: A family case series. *J Intellect Disabil.* 2021; 26(3):800-807. Doi: 10.1177/1744629521995346
34. Godler DE, Inaba Y, Shi EZ, Skinner C, Bui QM, Francis D, et al. Relationships between age and epigenotype of the FMR1 exon 1/intron 1 boundary are consistent with non-random X-chromosome inactivation in FM individuals, with the selection for the unmethylated state being most significant between birth and puberty. *Hum Mol Genet.* 2013; 22(8): 1516-24. Doi: 10.1093/hmg/ddt002
35. Khalfallah O, Jarjat M, Davidovic L, Nottet N, Cestèle S, Mantegazza M, et al. Depletion of the Fragile X Mental Retardation Protein in Embryonic Stem Cells Alters the Kinetics of Neurogenesis. *Stem Cells.* 2017;35(2):374-85. Doi: 10.1002/stem.2505
36. Richter JD, Zhao X. The molecular biology of FMRP: new insights into fragile X syndrome. *Nat Rev Neurosci.* 2021;22(4):209-22. Doi: 10.1038/s41583-021-00432-0
38. Korb E, Herre M, Zucker-Scharff I, Gresack J, Allis CD, Darnell RB. Excess Translation of Epigenetic Regulators Contributes to Fragile X Syndrome and Is Alleviated by Brd4 Inhibition. *Cell.* 2017;170(6):1209-1223.e20. Doi: 10.1016/j.cell.2017.07.033
39. Bassell GJ, Warren ST. Fragile X syndrome: loss of local mRNA regulation alters synaptic development and function. *Neuron.* 2008;60(2):201-14. Doi: 10.1016/j.neuron.2008.10.004
40. Banerjee A, Ifrim MF, Valdez AN, Raj N, Bassell GJ. Aberrant RNA translation in fragile X syndrome: From FMRP mechanisms to emerging therapeutic strategies. *Brain Res.* 2018;1693(Pt A):24-36. Doi: 10.1016/j.brainres.2018.04.008
41. Portera-Cailliau C. Which comes first in fragile X syndrome, dendritic spine dysgenesis or defects in circuit plasticity? *Neurosci a Rev J bringing Neurobiol Neurol psychiatry.* 2012;18(1):28-44. Doi: 10.1177/1073858410395322
42. Janusz A, Milek J, Perycz M, Pacini L, Bagni C, Kaczmarek L, et al. The Fragile X mental retardation protein regulates matrix metalloproteinase 9 mRNA at synapses. *J Neurosci.* 2013;33(46):18234-41. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.2207-13.2013
43. Bear MF, Huber KM, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends Neurosci.* 2004; 27(7): 370-7. Doi: 10.1016/j.tins.2004.04.009
44. Miller LJ, McIntosh DN, McGrath J, Shyu V, Lampe M, Taylor AK, et al. Electrodermal responses to sensory stimuli in individuals with fragile X syndrome: a preliminary report. *Am J Med Genet.* 1999;83(4):268-79.
45. Salcedo-Arellano MJ, Cabal-Herrera AM, Punatar RH, Clark CJ, Romney CA, Hagerman RJ. Overlapping Molecular Pathways Leading to Autism Spectrum Disorders, Fragile X Syndrome, and Targeted Treatments. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* 2021;18(1):265-83. Doi: 10.1007/s13311-020-00968-6

46. Parikshak NN, Luo R, Zhang A, Won H, Lowe JK, Chandran V, et al. Integrative Functional Genomic Analyses Implicate Specific Molecular Pathways and Circuits in Autism. *Cell*. 2013;155(5):1008-21. Doi: 10.1016/j.cell.2013.10.031
47. Tartaglia N, Bonn-Miller M, Hagerman R. Treatment of Fragile X Syndrome with Cannabidiol: A case series study and brief review of the literature. *Cannabis cannabinoid Res*. 2019;4(1):3-9. Doi: 10.1089/can.2018.0053
48. Zieba J, Sinclair D, Sebree T, Bonn-Miller M, Gutterman D, Siegel S, et al. Cannabidiol (CBD) reduces anxiety-related behavior in mice via an FMRP-independent mechanism. *Pharmacol Biochem Behav*. 2019;181:93-100. Doi: 10.1016/j.pbb.2019.05.002
49. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, Bailey DB, Moine H, Kooy RF, et al. Fragile X syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. 2017; 3: 17065. Doi: 10.1038/nrdp.2017.65
50. Gross C, Hoffmann A, Bassell GJ, Berry-Kravis EM. Therapeutic Strategies in Fragile X Syndrome: From Bench to Bedside and Back. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2015;12(3):584-608. Doi: 10.1007/s13311-015-0355-9
51. 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: 10.12688/f1000research.11885.1
52. Musumeci SA, Hagerman RJ, Ferri R, Bosco P, Dalla Bernardina B, Tassinari CA, et al. Epilepsy and EEG findings in males with fragile X syndrome. *Epilepsia*. 1999;40(8):1092-9. Doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00824.x
53. Heard TT, Ramgopal S, Picker J, Lincoln SA, Rotenberg A, Kothare S V. EEG abnormalities and seizures in genetically diagnosed Fragile X syndrome. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci*. 2014;38:155-60. Doi: 10.1016/j.ijdevneu.2014.07.002
54. 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: 10.1186/s13052-017-0355-y
55. de Vries BB, Wiegers AM, Smits AP, Mohkamsing S, Duivenvoorden HJ, Fryns JP, et al. Mental status of females with an FMR1 gene full mutation. *Am J Hum Genet*. 1996;58(5):1025-32.
56. Kaufmann WE, Kidd SA, Andrews HF, Budimirovic DB, Esler A, Haas-Givler B, et al. Autism Spectrum Disorder in Fragile X Syndrome: Cooccurring Conditions and Current Treatment. *Pediatrics*. 2017;139(Suppl 3):S194-206. Doi: 10.1542/peds.2016-1159F
57. Bailey DBJ, Raspa M, Olmsted M, Holiday DB. Co-occurring conditions associated with FMR1 gene variations: findings from a national parent survey. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(16):2060-9. Doi: 10.1002/ajmg.a
58. Hall SS, Lightbody AA, Reiss AL. Compulsive, self-injurious, and autistic behavior in children and adolescents with fragile X syndrome. *Am J Ment Retard*. 2008;113(1):44-53.
59. Moeschler JB, Shevell M. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics*. 2014;134(3):e903-18. Doi: 10.1542/peds.2014-1839
60. Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Identification, Evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1): e20193447. Doi: 10.1542/9781610024716-part01-ch002
61. 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: 10.2174/1573396315666190625110748

62. 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):995-1005. Doi: 10.1542/peds.2013-4301
63. Goldman SE, Adkins KW, Calcutt MW, Carter MD, Goodpaster RL, Wang L, et al. Melatonin in children with autism spectrum disorders: endogenous and pharmacokinetic profiles in relation to sleep. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(10):2525-35. Doi: 10.1007/s10803-014-2123-9
64. Wu Z, Huang S, Zou J, Wang Q, Naveed M, Bao H, et al. Autism spectrum disorder (ASD): Disturbance of the melatonin system and its implications. *Biomed Pharmacother*. 2020;130:110496. Doi: 10.1016/j.biopha.2020.110496
65. Won J, Jin Y, Choi J, Park S, Lee T, Lee S-R, et al. Melatonin as a Novel Interventional Candidate for Fragile X Syndrome with Autism Spectrum Disorder in Humans. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1314. Doi: 10.3390/ijms18061314
66. Hamlin A, Liu Y, Nguyen D V, Tassone F, Zhang L, Hagerman RJ. Sleep apnea in fragile X premutation carriers with and without FXTAS. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2011;09/19. 2011;156B(8):923-8. Doi: 10.1002/ajmg.b.31237
67. Hanson AC, Hagerman RJ. Serotonin dysregulation in Fragile X Syndrome: implications for treatment. *Intractable Rare Dis Res*. 2014;3(4):110-7. Doi: 10.5582/irdr.2014.01027
68. Kolevzon A, Mathewson KA, Hollander E. Selective serotonin reuptake inhibitors in autism. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(03):407-14. Doi: 10.4088/JCP.v67n0311
69. Berry-Kravis E, Sumis A, Hervey C, Mathur S. Clinic-based retrospective analysis of psychopharmacology for behavior in Fragile X Syndrome. *Int J Pediatr*. 2012;2012:1-11. Doi: 10.1155/2012/843016
70. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Kaufmann WE, Ono MY, Tartaglia N, Lachiewicz A, et al. Advances in the treatment of Fragile X Syndrome. *Pediatrics*. 2009;123(1):378-90. Doi: 10.1542/peds.2008-0317
71. 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: 10.1097/DBP.0000000000000334
72. Relia S, Ekambaram V. Pharmacological approach to sleep disturbances in autism spectrum disorders with psychiatric comorbidities: a literature review. *Med Sci*. 2018;6(4):95. Doi: 10.3390/medsci6040095
73. Yoo KH, Burris JL, Gaul KN, Hagerman RJ, Rivera SM. Low-dose sertraline improves receptive language in children with Fragile X Syndrome when eye tracking methodology is used to measure treatment outcome. *J Psychol Clin Psychiatry*. 2017; 7(6). Doi: 10.15406/jpcpy.2017.07.00465
74. Ghaziuddin N, Alessi NE. An open clinical trial of trazodone in aggressive children. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1992;2(4):291-7. Doi: 10.1089/cap.1992.2.291
75. Lozano R, Azarang A, Wilaisakditipakorn T, Hagerman RJ. Fragile X syndrome: A review of clinical management. *Intractable rare Dis Res*. 2016;5(3):145-57. Doi: 10.5582/irdr.2016.01048
76. Torrioli MG, Vernacotola S, Peruzzi L, Tabolacci E, Mila M, Militeri R, et al. A double-blind, parallel, multicenter comparison of L-acetylcarnitine with placebo on the attention deficit hyperactivity disorder in fragile X syndrome boys. *Am J Med Genet Part A*. 2008;146A(7):803-12. Doi: 10.1002/ajmg.a.32268
77. Erickson C, Srivorakiat L, Wink L, Pedapati E, Fitzpatrick S. Aggression in autism spectrum disorder: presentation and treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016; 12: 1525-1538. Doi: 10.2147/NDT.S84585

78. Erickson CA, Stigler KA, Wink LK, Mullett JE, Kohn A, Posey DJ, et al. A prospective open-label study of aripiprazole in fragile X syndrome. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;216(1):85-90. Doi: 10.1007/s00213-011-2194-7
79. Drozd M, Bardoni B, Capovilla M. Modeling Fragile X Syndrome in Drosophila. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:124. Doi: 10.3389/fnmol.2018.00124
80. Berry-Kravis EM, Harnett MD, Reines SA, Reese MA, Ethridge LE, Outterson AH, et al. Inhibition of phosphodiesterase-4D in adults with fragile X syndrome: a randomized, placebo-controlled, phase 2 clinical trial. *Nat Med*. 2021;27(5):862-70. Doi: 10.1038/s41591-021-01321-w
81. Tassanakijpanich N, Cabal-Herrera AM, Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ. Fragile X Syndrome and targeted treatments. *J Biomed Transl Res*. 2020;6(1):23-33. Doi: 10.14710/jbtr.v6i1.7321
82. Busquets-Garcia A, Gomis-González M, Guegan T, Agustín-Pavón C, Pastor A, Mato S, et al. Targeting the endocannabinoid system in the treatment of fragile X syndrome. *Nat Med*. 2013;19(5):603-7. Doi: 10.1038/nm.3127
83. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, de Oliveira DCG, De Martinis BS, Kapczinski F, et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2011;36(6):1219-26. Doi: 10.1038/npp.2011.6
84. Heussler H, Cohen J, Silove N, Tich N, Bonn-Miller MO, Du W, et al. A phase 1/2, open-label assessment of the safety, tolerability, and efficacy of transdermal cannabidiol (ZYN002) for the treatment of pediatric fragile X syndrome. *J Neurodev Disord*. 2019;11(1):16. Doi: 10.1186/s11689-019-9277-x
85. Berry-Kravis E, Hagerman R, Budimirovic D, Erickson C, Heussler H, Tartaglia N, et al. A randomized, controlled trial of ZYN002 cannabidiol transdermal gel in children and adolescents with fragile X syndrome (CONNECT-FX). *J Neurodev Disord*. 2022; 14(1): 56.
86. Gantois I, Khoutorsky A, Popic J, Aguilar-Valles A, Freemantle E, Cao R, et al. Metformin ameliorates core deficits in a mouse model of fragile X syndrome. *Nat Med*. 2017;23(6):674-7. Doi: 10.1038/nm.4335
87. Dy ABC, Tassone F, Eldeeb M, Salcedo-Arellano MJ, Tartaglia N, Hagerman R. Metformin as targeted treatment in fragile X syndrome. *Clin Genet*. 2018;93(2):216-22. Doi: 10.1111/cge.13039
88. Protic D, Aydin EY, Tassone F, Tan MM, Hagerman RJ, Schneider A. Cognitive and behavioral improvement in adults with fragile X syndrome treated with metformin-two cases. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(7):e00745. Doi: 10.1002/mgg3.745
89. Biag HMB, Potter LA, Wilkins V, Afzal S, Rosvall A, Salcedo-Arellano MJ, et al. Metformin treatment in young children with fragile X syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(11). Doi: 10.1002/mgg3.956
90. Lachiewicz AM, Dawson D V, Spiridigliozzi GA. Physical characteristics of young boys with fragile X syndrome: reasons for difficulties in making a diagnosis in young males. *Am J Med Genet*. 2000;92(4):229-36.
91. Hagerman RJ, Staley LW, O'Conner R, Lugenbeel K, Nelson D, McLean SD, et al. Learning-disabled males with a fragile X CGG expansion in the upper premutation size range. *Pediatrics*. 1996;97(1):122-6. Doi: 10.1542/peds.97.1.122.