



## Aspectos estomatológicos en el síndrome del X frágil. Revisión de la literatura y presentación de un caso clínico

### *Stomatological aspects in fragile X syndrome case. Literature review and clinical case presentation*

Irma Salgado Cedillo,\* Américo Durán Gutiérrez,<sup>§</sup> Eduardo de la Teja Ángeles<sup>||</sup>

#### RESUMEN

El síndrome del X frágil (SXF) es una anomalía genética causada por la replicación excesiva en la secuencia del nucleótido CGG que ocasiona anomalías físicas y psicológicas importantes, las cuales repercuten en el desarrollo intelectual del niño, además de que es la segunda causa genética más importante de retraso mental después del síndrome de Down; en ocasiones, y debido a la transición epidemiológica los trastornos de déficit de atención así como la hiperactividad, son confusos en el diagnóstico clínico y puede ser que el SXF sea subdiagnosticado. En la práctica estomatológica los trastornos del comportamiento son de suma importancia, ya que la piedra angular en el manejo de la conducta es la comunicación. Este trabajo está destinado a estimular al clínico para que busque más en los pacientes con retraso mental, trastorno por déficit de atención (TDA) e hiperactividad para encontrar el SXF, ya que el subdiagnóstico complica el tratamiento, el cual es específico y el consejo genético es importante en estos pacientes.

**Palabras clave:** Síndrome X frágil, características clínicas estomatológicas, subdiagnóstico.

**Key words:** Fragile X syndrome, clinical and stomatological characteristics, under-diagnosis.

#### ABSTRACT

Fragile X syndrome (FXS) is a genetic anomaly caused by excessive replication in the CGG nucleotide sequence which elicits severe physiological and physical anomalies which impair the child's intellectual development. Moreover, FXS constitutes, after Down's syndrome, the second most frequent genetic cause for mental retardation. Due to epidemiological transition, attention deficit disorders as well as hyperactivity are confused in the clinical diagnosis; this might lead to a situation where FXS might be under-diagnosed. In the realm of stomatological practice, behavior disorders are most important since communication can be considered the cornerstone of behavior management. The present study purports the aim of encouraging the clinician to look further into patients afflicted with mental retardation (TDA) and hyperactivity to find FXS since under-diagnosis impairs treatment, is specific and genetic counseling for these patients is of the utmost importance.

#### INTRODUCCIÓN

El síndrome del cromosoma X frágil (SXF) o síndrome de Martin-Bell es responsable de aproximadamente un tercio de todos los casos de retardo mental con alteraciones cognitivas, conductuales y físicas,<sup>1</sup> el cual varía generalmente de moderado a severo y está ligado al cromosoma X en hombres y, un décimo de estos casos, en mujeres. Esta condición se presenta en aproximadamente uno de cada 2,000 hombres y una de cada 4,000 mujeres.<sup>2</sup> Se hereda de una manera recesiva y está ligado al cromosoma X, lo que indica que los niños tienen más probabilidades de ser afectados que las niñas y que ambos padres deben portar la mutación para que se presente esta condición, produciéndose él mismo por una mutación en un gen ubicado en q 27.3 del brazo largo en el cromosoma X con un aumento en el número de repeticiones de la secuencia de nucleótidos CGG.

En un paciente sano se encuentran de 6 a 54 repeticiones, pero en los SXF se presentan de 1,000 a 2,000<sup>2-4</sup> que produce una zona débil o frágil en este cromosoma y de ahí el nombre de la enfermedad. Otra anomalía que causa el síndrome de XF es la metilación anormal de la región Xq27.3 rica en nucleótidos de citidina fosfato guanósina, al bloquear la expresión de los genes adyacentes.<sup>2</sup>

\* Estomatóloga ex residente.

§ Estomatólogo Pediatra adscrito. Profesor adjunto de la Especialidad en Estomatología Pediátrica.

|| Jefe de Servicio de Estomatología Pediátrica. Profesor Titular de la Especialidad.

Instituto Nacional de Pediatría.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/facultadodontologiaunam>

### Características clínicas

Los individuos afectados se caracterizan por presentar retraso mental y un fenotipo característico en varones (orejas grandes, cara alargada, mandíbula prominente y macroorquidismo postpuberal). Muchos de los pacientes presentan también macrocefalia y anomalías del tejido conectivo, con una hiperlaxitud articular, especialmente de las articulaciones de los dedos.<sup>5</sup> La expresión de estas características es variable y el hecho más frecuente es el retraso mental, de moderado a severo,<sup>6</sup> teniendo dificultades fundamentalmente para el cálculo matemático, la memoria reciente y la coordinación de movimientos; el contacto visual es muy difícil en ellos.<sup>7</sup> Suelen ser, sobre todo en la infancia, hiperactivos, con problemas conductuales y de relación social, así como con rasgos autistas.<sup>8</sup>

### Anomalías relacionadas con el SXF

- Macrocefalia
- Macrotia
- Alteraciones cardiovasculares (prolapso de la válvula mitral)<sup>9</sup>
- Anomalías en las huellas dactilares
- Cara alargada y testículos grandes<sup>4,10</sup>
- Manifestaciones intraorales que varían tanto en frecuencia como en características
  - Bruxismo
  - Mandíbula prominente (aunque hay casos que presentan secuencia de Pierre Robin)
  - Crecimiento facial vertical
  - Gingivitis y periodontitis,<sup>5</sup> algunos autores mencionan una hiperplasia gingival idiopática relacionada con X frágil<sup>10</sup>

### Manifestaciones conductuales

En los niños las manifestaciones clínicas como rabietas frecuentes, déficit de atención y retraso de lenguaje se presenta desde los 2 a 3 años de edad; sin embargo, las características del fenotipo conductual, así como del fenotipo físico no se documentan en las niñas.<sup>11</sup>

Los niños nacen aparentemente sanos y las manifestaciones de la enfermedad comienzan a partir del primer año de vida, aunque se presentan con mayor intensidad a medida que el desarrollo del niño avanza y se acentúan alrededor de los dos a cuatro años, presentando fundamentalmente:

- Retraso en el desarrollo psicomotor del niño y especialmente en el desarrollo del lenguaje.

- En la esfera conductual y psíquica: comportamiento hiperactivo, timidez (aversión al contacto visual),<sup>11,12</sup> lenguaje repetitivo, dificultad en el aprendizaje y dificultad para relacionarse con otras personas.
- Tendencia a un posible autismo.
- Anomalías del tejido conectivo con una hiperlaxitud articular.

### Las crisis convulsivas en el SXF

Este síndrome es la principal causa hereditaria de deterioro cognitivo y el principal trastorno monogénico relacionado con autismo y crisis convulsivas, las cuales se resuelven después de la infancia, por lo que se denomina epilepsia focal benigna de la infancia, también conocida como epilepsia rolándica<sup>13</sup> e incluso presentan hiperactividad y agresión en varones, así como timidez y aislamiento en mujeres.<sup>14</sup>

### Manejo de la conducta

En estos pacientes los rasgos característicos en el manejo de la conducta son autismo, hiperactividad y, en ocasiones, automutilación; también pueden existir niños con síndrome de X frágil con inteligencia normal; sin embargo, éstos son raros.<sup>5</sup>

No existe un tratamiento específico para el síndrome del cromosoma X frágil. Los esfuerzos se concentran en la educación y entrenamiento para que los niños afectados puedan desempeñarse en el nivel más alto posible, y dado que la condición es común se han desarrollado y evaluado enfoques educativos específicos.<sup>9</sup>

Aunque hasta el momento no existe, para esta enfermedad, un tratamiento curativo específico, se aboga por los beneficios de una estimulación temprana en estos niños e individualizada que se realice por un equipo multidisciplinario integrado por pediatras, logopedas, psicólogos, fisioterapeutas, psicopedagogos, estomatólogos y otros, lo que permite modificar los problemas de conducta y de lenguaje, posibilitando su incorporación a diferentes actividades en la vida social al trabajar en concordancia con sus capacidades y habilidades, garantizando una mejor calidad de vida para la persona afectada y su familia.

### PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Se trata de paciente de sexo femenino de 9 años de edad sin antecedentes patológicos; se desarrolla dentro de un seno familiar estable, refiere dolor de regular intensidad e intermitente y también refiere dolor provocado durante la masticación en el órgano

dentario 64, así como caries de diversos grados en los demás órganos dentarios.

### Exploración clínica

Cara alargada, pelo y pestañas castaño cobrizo, hipertelorismo, orejas desproporcionadas, frente amplia, tabique nasal amplio, líneas de Dennie, resequedad labial y queilitis angular (*Figura 1*). También se puede observar hiperflexión de los brazos (*Figura 2*) y de los dedos de la mano. Intraoralmente, se observa dentición mixta, placa dentobacteriana, caries de grados variables, apiñamiento dentario anterior, pérdida de espacio por extracciones de órganos dentarios 74, 84 y 85 y tratamiento de rehabilitación bucal con coronas de acero cromo perforadas por movimientos escursivos y compulsivos de la mandíbula (bruxismo), así como arco lingual como mantenedor de espacio en presencia de procesos cariosos, el cual según datos obtenidos durante el interrogatorio a la madre fue realizado por un odontopediatra. También podemos observar sobremordida horizontal y vertical, colapso transversal del maxilar superior e inferior y retrusión mandibular (respiradora bucal).



**Figura 1.** Aspecto extraoral. Frente prominente (macrocefalia) con puente nasal bajo, orejas de implantación baja a expensas de la prominencia propia del síndrome, sonrisa gingival y crecimiento con tendencia clase II.

### Radiografía panorámica

Según el análisis radiográfico, se observó anodoncia parcial de premolares, dientes supernumerarios, resorcciones dentarias por guía de erupción inadecuada de los caninos, presencia de mantenedor de espacio inferior y restauraciones con coronas en OD temporales. En el análisis cefalométrico se determinó el patrón mesofacial, maloclusión clase III debido a molares inferiores clase II, esquelética severa debida a la mandíbula y paladar (*Figura 3*).

### Características cognitivas

La paciente muestra una conducta pasiva, la técnica de manejo de la conducta fue decir-mostrar-hacer y reforzamiento positivo y algunas veces repetición de órdenes, ya que evade la mirada; sin embargo, fue cooperadora. En muy pocas ocasiones se quejó de molestia durante el procedimiento de operatoria y extracciones. En la sala de espera, a diferencia de los demás niños, sólo pedía un juguete y se quedaba casi estática y no mostraba signos de desesperación, no hacía ninguna pregunta y en ocasiones mostraba aleteo de manos.



**Figura 2.**

Hiperlaxitud. Condición característica en el X frágil, no tan importante como en el síndrome de Elers Danlhos, por lo que habrá que hacer una diferencia.

**DISCUSIÓN**

**Puntos clave para evitar el subdiagnóstico del SXF**

El síndrome de X frágil (SXF) es la causa más frecuente de retraso mental (RM) familiar de origen monogénico, con una incidencia estimada de 1 en 4,000 hombres y 1 en 8,000 mujeres. Este síndrome se transmite como un rasgo dominante ligado al X con penetrancia incompleta (80% en hombres y 30% en mujeres) y es causado por una amplificación del re-

petido CGG, en la región no transcrita hacia 5' del promotor del gen FMR1 ubicado en el locus FRAXA del cromosoma X, en Xq27,3.<sup>15</sup> Existe una propuesta hecha por Butler y cols. para el diagnóstico clínico mediante 15 puntos, 11 de ellos tienen injerencia estomatológica.<sup>16,17</sup> (Cuadro I). En estos pacientes se debe desarrollar una estrategia de manejo de la conducta que permita establecer una eficaz comunicación con los mismos;<sup>18</sup> existen pocos casos registrados en los hospitales y clínicas de atención debido a que en muchas ocasiones no son diagnosticados como SXF.

**CONCLUSIONES**

Es importante saber diagnosticar de forma temprana el SXF debido a que dentro de la transición epidemiológica muchos de los pacientes que se presentan en la consulta odontológica tienen TDA e hiperactividad, atribuido a los cambios sociales y culturales que estamos viviendo; sin embargo, también las cromosomopatías son enfermedades que estamos viendo con una mayor incidencia dentro de la población pediátrica; es importante hacer el diagnóstico, ya que los pacientes subdiagnosticados podrían pasar como niños normales en donde nuestros intentos por corregir los trastornos físicos y conductuales de los niños con SXF se hagan muy prolongados y con fracasos, ya que los motivos de tales alteraciones no son ambientales, más bien genéticas. En caso de contar ya con el diagnóstico se deben tomar todas las medidas necesarias para realizar tratamientos restauradores, ortopédicos y quirúrgicos en la inteligencia de que el pronóstico y la evolución son reservados debido a que estamos frente a un paciente especial.



**Figura 3.** Características intraorales. Intraoralmente, los pacientes con X frágil se relacionan con alto índice de caries debido a un déficit de higiene, además de mal posición dental, debida a las anomalías craneoencefálicas que presenta.

**Cuadro I.** Tamizaje clínico del DX SXF<sup>16</sup> y sus consideraciones estomatológicas.

Característica	Injerencia estomatológica	Consideración estomatológica
1. Retraso del desarrollo psicomotriz/retraso mental	Sí	Manejo especial, posición modificada del sillón
2. Orejas grandes	No	-----
3. Macroorquidismo	No	-----
4. Prognatismo	Sí	Tratamiento ortodóntico, ortopédico
5. Historia familiar de retraso mental	Sí	Identificarlo en la historia clínica
6. Hiperactividad	Sí	Manejo de conducta difícil
7. Historia familia de retraso del lenguaje	Sí	Identificarlo en la historia clínica
8. Hiperextensión articular	Sí	Hiperlaxitud de ATM
9. Déficit de atención	Sí	Manejo de conducta difícil
10. Trastornos del lenguaje	Sí	Dificultad para comunicarse
11. Aleteo de manos	No	-----
12. Facies alargada	Sí	Dolicocéfalo, crecimiento vertical
13. Surco simiano	No	-----
14. Mordedura de manos	Sí	Trastorno de automutilación con los dientes
15. Evita el contacto ocular	Sí	Manejo difícil de la conducta en el sillón dental



## REFERENCIAS

1. Ridaura RL, Quinteros BM, Berini AL, Gay Escoda C. Síndrome de X frágil: revisión de la literatura y reporte de 2 casos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; 9: 434-439.
2. Acevedo LA, Ferreira CR, Gayol ML, Méndez CD. Diagnóstico molecular del síndrome de X frágil en un grupo control de miembros de 3 familias afectadas. *Rev Cub Ped*. 1996; 68: 34-39.
3. Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, Pieretti M et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell*. 1991; 67: 1047-1058.
4. Vega MC, Ramos I, Márquez A, González J, Martínez R, Bonilla V. X Frágil en una niña: características clínicas y genotipo. *Vox Ped*. 2004; 12: 26-30.
5. Nunn JH, Durning P. Fragile X (Martin Bell) syndrome and dental care. *Br Dent J*. 1990; 168: 160-162.
6. Armienta AE. Enfermedades ligadas al cromosoma X sexual. *Bol Med Fac Med UAS*. 2004; 6: 20-24.
7. Hall SS, Natalee PS, Reiss AL. Using percentile schedules to increase eye contact in children with fragile X syndrome. *J Appl Behavior Analysis*. 2009; 42: 171-176.
8. Hatton DD, Bailey DB, Hargett-Beck MQ, Skinner M, Clark DR. Behavioral style of young boys with fragile X syndrome. *Devel Med Child Neur*. 1999; 41: 625-632.
9. Sheldon L, Turk J. Monozygotic boys with fragile X syndrome. *Devel Med and Child Neur*. 2000; 42: 768-774.
10. Torres PA, Toranzo RA. Implicación periodontal y tratamiento de un caso de Síndrome X-frágil. *Cor Cient Med de Holguín*. 2008; 12 (2): 1-6.
11. Ferrando LM, Banús GP, López PG. Aspectos cognitivos en niñas con síndrome de X Frágil. *Rev Neur*. 2004; 38: 53-57.
12. Moreno A, Eleno I. Screening del síndrome X-frágil en donantes de gametos y embriones en Aula de formación en embriología clínica. En: Clavero A, Gonzalo MC, Castilla JA. 2007; 1: 53-63.
13. Mercedes Fresno CC. Síndrome frágil X. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2007; 26: 12-20.
14. Hagerman PJ, Stafstrom CE. Orígenes de la epilepsia en el síndrome de X frágil. *Epilep Curr*. 2009; 4: 108-112.
15. Hagerman PJ. La paradoja de X frágil, prevalencia. *J Med Genet*. 2008; 45: 498-499.
16. Alliende RM, Aravena T, Valiente AG, Curotto LB, Santa María VL, Cortés MF. Clinical screening and FMR1 gene mutation analysis in male patients with Fragile X syndrome. *Rev Chil Pediatr*. 2006; 77: 34-42.
17. Butler M, Mangrum T, Gupta R, Singh D. A 15 item check-list for screening mentally retarded males for the fragile X syndrome. *Clin Genet*. 1991; 39: 347-354.
18. Torres PA, Toranzo RAS. Implicación periodontal y tratamiento de un caso de Síndrome X-frágil. Presentación de caso. *Correo Científico Médico de Holguín*. 2008; 12(2). Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no122/n122presc1.htm>

Dirección para correspondencia:  
**Dr. Américo Durán Gutiérrez**  
 E-mail: [dr\\_americo@hotmail.com](mailto:dr_americo@hotmail.com)