

- Condiciones médicas asociadas al SXF en la infancia:  
**Epilepsia en SXF**

- Dra. Ana Roche. Neuropediatra
- Dra. Neus Baena. Genetista
- Dra. Marta Moraleda. Neurofisióloga

Corporació Sanitaria Parc Taulí. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí.

[aroche@tauli.cat](mailto:aroche@tauli.cat)

[nbaena@tauli.cat](mailto:nbaena@tauli.cat)



RECERCA I INNOVACIÓ



El Parc Taulí beca 24 projectes amb una dotació de 130.000 euros

### Beques Taulí de Recerca Modalitat Grups Emergents i Associats

Títol projecte	Nom IP	Nom Co-IP	Import concedit
Millora en la caracterització del subtipus de cèl·lules altes del carcinoma			5.500,00 €
Aplicació de l'estudi d'exoma en fetus diagnosticats de ventriculomegàlies i altres malformacions del Sistema Nerviós Central durant el període prenatal		-	5.500,00 €
Concurrencia del Síndrome de X fràgil (SXF) con una segunda causa genética	Ana Roche Martínez	Neus Baena Díez	5.000,00 €
AI4KIDNEY-CV		-	5.000,00 €
Síndrome de Piernas inquietas y Movimientos periódicos del sueño en mujeres portadoras de la premutación del gen FMR1. Caracterización clínica,	Marta Rubio Roy	Ana Roche Martínez	5.000,00 €
Avaluació del grau de coneixement i de les conductes d'aplicació dels protocols d'antisèpsia cutània preoperatòria i d'altres procediments invasius dels professionals del bloc quirúrgic i de radiologia intervencionista.		a	1.500,00 €
Efectividad de una intervención multicomponente en relación a la calidad de vida en las curas a personas con heridas complejas.		-	1.000,00 €

## *Convulsión*

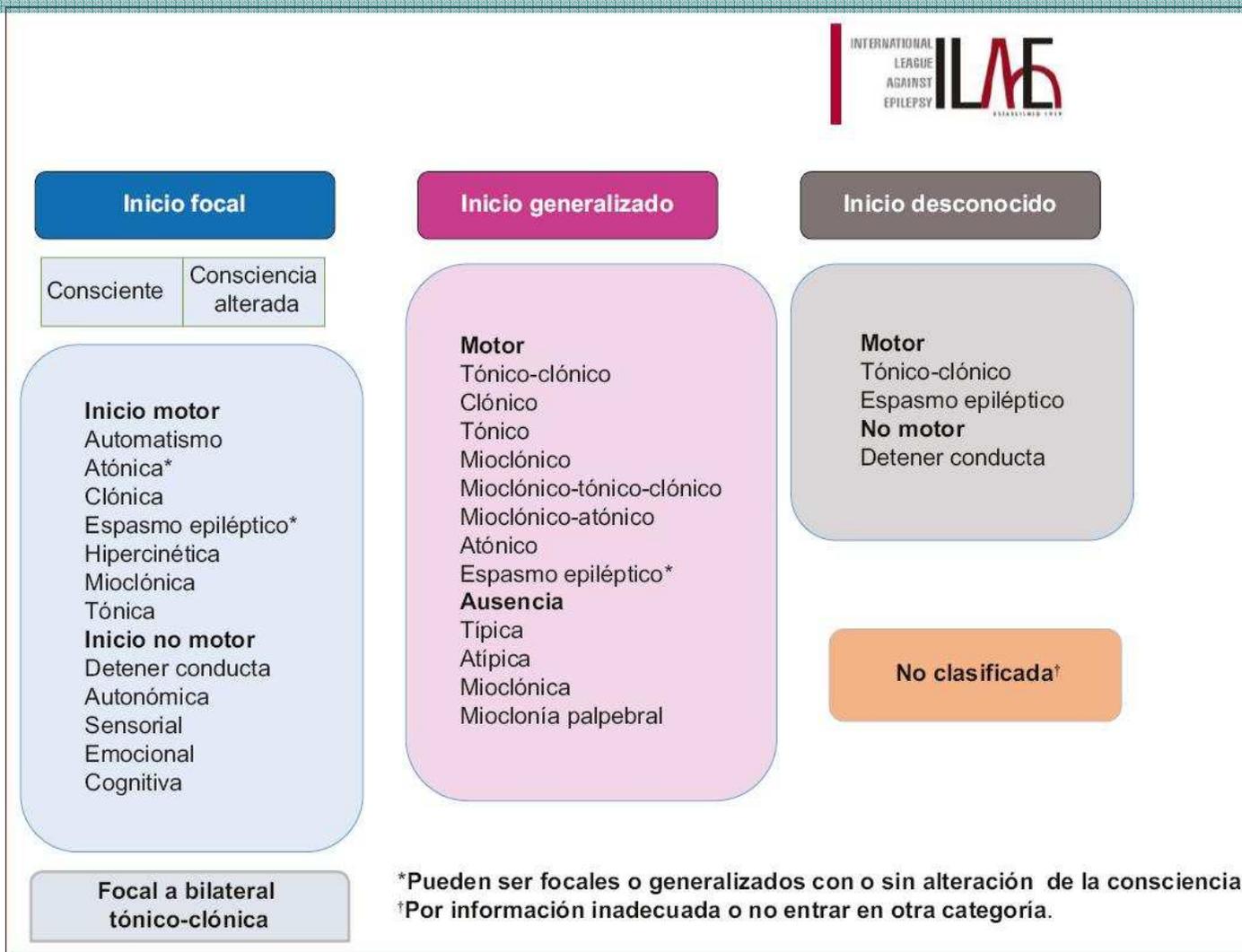
Manifestación clínica de una **alteración en la neurotransmisión neuronal** y de **presentación heterogénea**:

- interrupción de la actividad (ausencias o crisis parciales complejex)
- contracción muscular tónica (crisis motoras focales o generalizadas)
- movimientos clónicos (crisis clónicas) o combinaciones de varias

Tratamiento basado en las características clínicas y neurofisiológicas del electroencefalograma (EEG).

Actualmente, se recomienda el estudio genético encefalopatías epilépticas o epilepsia fármaco-resistente.





\*Pueden ser focales o generalizados con o sin alteración de la consciencia.

†Por información inadecuada o no entrar en otra categoría.

Trastornos del neurodesarrollo (síndromes de Rett, Angelman, Dravet, TEA), se asocian a epilepsia con más frecuencia que la población neurotípica .

- ✓ Prevalencia de epilepsia en el SXF varía entre el 4% y el 20%, superiores al 1-1.5% de la población general.
- ✓ **FMRP** se ha relacionado con las convulsiones mediante la señalización excesiva de mGluR5 a nivel de dendritas. FMRP también actúa en la presinapsis, a nivel del canal BK (“Big Potassium”), que deja “hiperexcitadas” a las neuronas.
- ✓ Las convulsiones se relacionan con mutaciones en el citocromo CYFIP2, que interactúa con FMRP.
- ✓ Pero se desconoce porqué un paciente con SXF desarrolla epilepsia y si esta se puede “predecir”

No se suele investigar la presencia de una segunda variante en genes implicados en epilepsia infantil.



## Heterogeneidad clínica

Subyace a muchas condiciones genéticas debido a la contribución de factores ambientales, así como a genes modificadores (*second hit*).



La presentación clínica causada por la concurrencia de dos enfermedades genéticas es un evento raro.

Sin embargo, se está detectando un número cada vez mayor de diagnósticos genéticos dobles mediante la secuenciación del exoma completo.

## Epilepsia en el SXF en nuestro centro

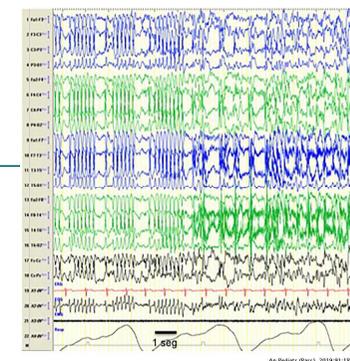
No suele ser difícil de controlar



Aproximadamente un 10% de nuestra población de pacientes con SXF ha presentado epilepsia, en general bien controlada...

En los últimos años hemos tratado a dos pacientes con punta onda continua del sueño (POCS), no descrito previamente en población SXF y un paciente con epilepsia focal fármaco-resistente.

¿Qué los hace diferentes?



En el proyecto **FORWARD**, 1607 personas con SXF han sido caracterizados:

- 12% con convulsiones, más frecuente en varones que en mujeres
- La edad media de inicio fue de 6.4 años más del 80% antes de los 10 años, y la mayor parte se había resuelto a los 15 años
- Los pacientes con SXF y epilepsia presentaban más frecuentemente
  - Características de autismo
  - Adquisición más tardía del lenguaje expresivo (especialmente si crisis >3 años)
  - Discapacidad intelectual
  - Hiperactividad
  - Irritabilidad
  - Estereotipias
  - SAOS
- La mayor parte no necesitó más de un antiepiléptico

#### ORIGINAL RESEARCH article

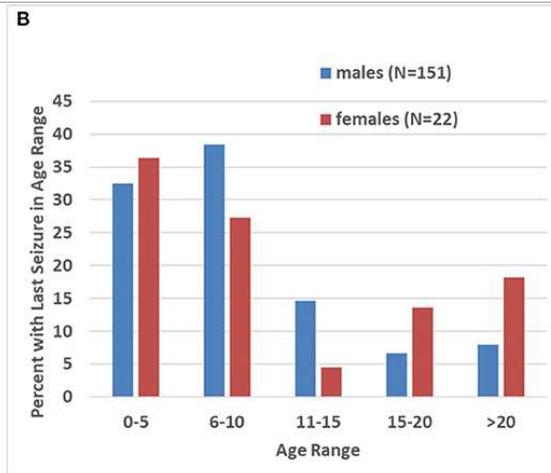
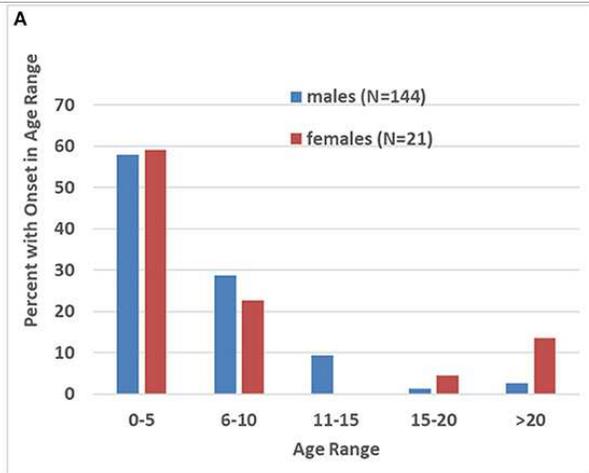
Front. Pediatr., 30 December 2021  
 Sec. Child and Adolescent Psychiatry  
<https://doi.org/10.3389/fped.2021.736255>

This article is part of the Research Topic  
 Fragile X Spectrum Disorders

[View all 24 Articles >](#)

## Seizures in Fragile X Syndrome: Associations and Longitudinal Analysis of a Large Clinic-Based Cohort

 Elizabeth Berry-Kravis<sup>1,2\*</sup>, 
  Robyn A. Filipink<sup>3</sup>, 
  Richard E. Frye<sup>4,5</sup>,  
 Sailaja Golla<sup>6</sup>, 
  Stephanie M. Morris<sup>7</sup>, 
  Howard Andrews<sup>8</sup>, 
  Tse-Hwei Choo<sup>9</sup>,  
 Walter E. Kaufmann<sup>10</sup> and the FORWARD Consortium<sup>†</sup>

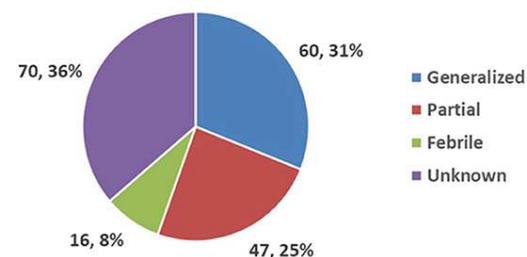


Oxcarbazepina  
Levetiracetam  
Lamictal

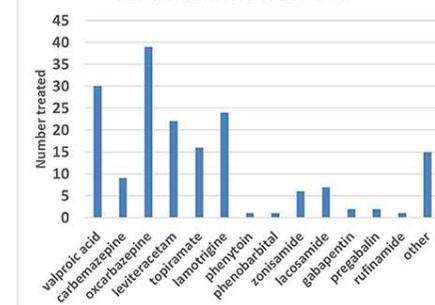
No hay una medicación específica para tartar las crisis en SXF

- Menos efectos secundarios negativos
- No monitorización sanguínea

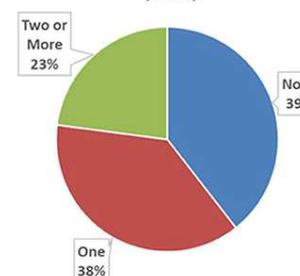
Types of Seizures in FXS (N=186)



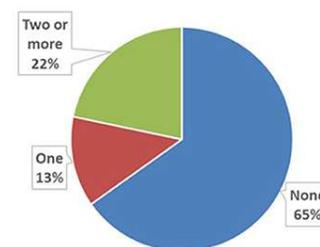
Anticonvulsant Use for Seizures in FXS



Number of Seizure Medications - Male (N=170)



Number of Seizure Medications - Female (N=23)



Received: 6 January 2022 | Revised: 28 April 2022 | Accepted: 8 June 2022

DOI: 10.1002/mgg3.2001

ORIGINAL ARTICLE

Molecular Genetics & Genomic Medicine  
Open Access WILEY

## Descriptive analysis of seizures and comorbidities associated with fragile X syndrome

Igor Albizua<sup>1,2</sup>  | Krista Charen<sup>1</sup> | Lisa Shubeck<sup>1</sup> | Amy Talboy<sup>1</sup> | Elizabeth Berry-Kravis<sup>3</sup> | Walter E. Kaufmann<sup>1,4</sup> | Jennifer L. Stallworth<sup>4</sup> | Katy T. Drazba<sup>4</sup> | Craig A. Erickson<sup>5</sup> | John A. Sweeney<sup>6</sup> | Nicole Tartaglia<sup>7</sup> | Steven F. Warren<sup>8</sup> | Randi Hagerman<sup>9</sup> | Stephanie L. Sherman<sup>1</sup> | Stephen T. Warren<sup>1</sup> | Peng Jin<sup>1</sup> | Emily G. Allen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Human Genetics, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA

<sup>2</sup>Department of Pathology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA

<sup>3</sup>Department of Pediatrics, Neurological Sciences, Biochemistry, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, USA

<sup>4</sup>Greenwood Genetic Center, Greenwood, South Carolina, USA

<sup>5</sup>Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA

<sup>6</sup>Department of Psychiatry, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA

<sup>7</sup>Department of Pediatrics, Children's Hospital Colorado, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, USA

<sup>8</sup>Department of Speech-Language-Hearing: Sciences & Disorders, The University of Kansas, Lawrence, Kansas, USA

<sup>9</sup>Department of Pediatrics, University of California Davis MIND Institute, Sacramento, California, USA

**Resultados consistentes con los de Berry-Kravis de 2010**

**Observan mayor prevalencia de familiares con epilepsia**

·Minireview·

**Fragile X syndrome and epilepsy**Li-Feng QIU<sup>1,2</sup>, Yan-Hong HAO<sup>1</sup>, Qing-Zhang LI<sup>1</sup>, Zhi-Qi XIONG<sup>2</sup><sup>1</sup>Northeast Agriculture University, Harbin 150030, China<sup>2</sup>Laboratory of Neurobiology of Disease, Institute of Neuroscience, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Shanghai 200031, ChinaLozano et al. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2014, 6:27  
<http://www.jneurodevdisorders.com/content/6/1/27>

## RESEARCH

## Open Access

**Genomic studies in fragile X premutation carriers**Reymundo Lozano<sup>1,2\*</sup>, Randi J Hagerman<sup>1,2</sup>, Michael Duyzend<sup>3</sup>, Dejan B Budimirovic<sup>4</sup>, Evan E Eichler<sup>3,5</sup>  
and Flora Tassone<sup>1,6</sup>**Fragile Females: Case Series of Seizures and Comorbidities in Girls With *FMR1* Disruptive Mutations**Kenneth A. Myers, MD, PhD,<sup>a,b</sup> Femke N.G. van 't Hof, MD,<sup>c,d</sup> Lynette G. Sadleir, MBChB, MD,<sup>e</sup>  
Elisabeth Simard-Tremblay, MD,<sup>g</sup> David J. Amor, MBBS, PhD,<sup>h</sup> Ingrid E. Scheffer, MBBS, PhD,<sup>i</sup>Received: 6 January 2022 | Revised: 28 April 2022 | Accepted: 8 June 2022  
DOI: 10.1002/mgg3.2001

## ORIGINAL ARTICLE

**Descriptive analysis of seizures and comorbidities associated with fragile X syndrome**Igor Albizua<sup>1,2</sup> | Krista Charen<sup>1</sup> | Lisa Shubeck<sup>1</sup> | Amy Talboy<sup>1</sup> |  
Elizabeth Berry-Kravis<sup>3</sup> | Walter E. Kaufmann<sup>1,4</sup> | Jennifer L. Stallworth<sup>4</sup> |  
Katy T. Drazba<sup>4</sup> | Craig A. Erickson<sup>5</sup> | John A. Sweeney<sup>6</sup> | Nicole Tartaglia<sup>7</sup> |  
Steven F. Warren<sup>8</sup> | Randi Hagerman<sup>9</sup> | Stephanie L. Sherman<sup>1</sup> |  
Stephen T. Warren<sup>1</sup> | Peng Jin<sup>1</sup> | Emily G. Allen<sup>1</sup>

## ARTICLE

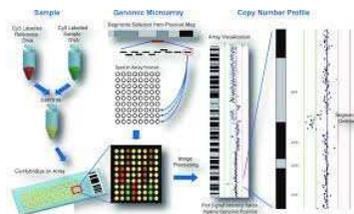
**Detection of Clinically Relevant Genetic Variants in Autism Spectrum Disorder by Whole-Genome Sequencing**Yong-hui Jiang,<sup>1,18</sup> Ryan K.C. Yuen,<sup>2,18</sup> Xin Jin,<sup>3,4,5,18</sup> Mingbang Wang,<sup>3,18</sup> Nong Chen,<sup>3</sup> Xueli Wu,<sup>3</sup>  
Jia Ju,<sup>3</sup> Junpu Mei,<sup>3</sup> Yujian Shi,<sup>3</sup> Mingze He,<sup>3</sup> Guangbiao Wang,<sup>3</sup> Jieqin Liang,<sup>3</sup> Zhe Wang,<sup>3</sup>  
Dandan Cao,<sup>3</sup> Melissa T. Carter,<sup>6</sup> Christina Chrysler,<sup>7</sup> Irene E. Drmic,<sup>7</sup> Jennifer L. Howe,<sup>2</sup>  
Lynette Lau,<sup>2</sup> Christian R. Marshall,<sup>2,8</sup> Daniele Merico,<sup>2</sup> Thomas Nalpathamkalam,<sup>2</sup>  
Bhooma Thiruvahindrapuram,<sup>2</sup> Ann Thompson,<sup>7</sup> Mohammed Uddin,<sup>2</sup> Susan Walker,<sup>2</sup> Jun Luo,<sup>9</sup>  
Evdokia Anagnostou,<sup>10</sup> Lonnie Zwaigenbaum,<sup>11</sup> Robert H. Ring,<sup>12</sup> Jian Wang,<sup>3</sup> Clara Lajonchere,<sup>12</sup>  
Jun Wang,<sup>3,13,14,15,16</sup> Andy Shih,<sup>12</sup> Peter Szatmari,<sup>7</sup> Huanming Yang,<sup>3</sup> Geraldine Dawson,<sup>12,17</sup>  
Yingrui Li,<sup>3,\*</sup> and Stephen W. Scherer<sup>2,8,\*</sup>

## Case Report

**Double Genetic Hit: Fragile X Syndrome and Partial Deletion of Protein Patched Homolog 1 Antisense as Cause of Severe Autism Spectrum Disorder**Wilmar Saldarriaga, MD, PhD,<sup>\*†‡</sup> César Payán-Gómez, MD, PhD,<sup>§</sup> Laura Yuriko González-Teshima, MD,<sup>†</sup> Lina Rosa, MSc,<sup>||</sup> Flora Tassone, PhD,<sup>¶\*\*</sup> Randi J. Hagerman, MD, FAAP<sup>†\*\*\*.1.1.1.</sup>Molecular Genetics & Genomic Medicine  
Open Access WILEY**Fragile X Syndrome with a Second Genetic Variant in a Patient with Identical Cases of Double Diagnosis**Yi Li<sup>2</sup>, Laura Remondini<sup>2</sup>, Roberta Pietrobono<sup>2</sup>, Daniela Orteschi<sup>2</sup>,  
Giovanna Di Biase<sup>3,4</sup>, Marika Pane<sup>3,4</sup>, Eugenio M. Mercuri<sup>3,4</sup>, Giovanni Neri<sup>1,5</sup>,  
and Marcella Zollino<sup>1,2</sup>

Pacientes con SXF y otra condición genética subrayan la importancia de una evaluación clínica exhaustiva para seleccionar la prueba genética más adecuada.

**La combinación de técnicas de exoma y aCGH con el "fenotipado profundo"** permitirá un análisis minucioso de fenotipos solapantes.



La detección de estos casos cuyos hallazgos clínicos podrían no encajar por completo en el fenotipo típico de SXF deberían impulsar estudios genéticos adicionales para detectar otras alteraciones genéticas concurrentes, en lugar de centrarse en el primer diagnóstico genético y atribuir los hallazgos discrepantes a la expresión variable.

## Hipótesis:

La concurrencia de dos enfermedades genéticas es un evento raro. Sin embargo, se está detectando un número cada vez mayor de diagnósticos genéticos dobles mediante la secuenciación del exoma completo o aCGH.

## Objetivos:

### Objetivo principal:

- Identificar cambios patogénicos mediante exoma en pacientes diagnosticados del SXF y epilepsia.

### Objetivo secundario:

- Personalizar el tratamiento farmacológico de la epilepsia en SXF teniendo en cuenta el genotipo del paciente.

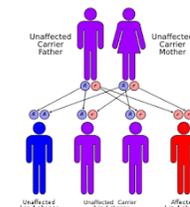
### Criterios de inclusión:

- ✓ Diagnóstico genético de SXF confirmado molecularmente
- ✓ aCGH
- ✓ Epilepsia

### Consentimiento informado estudio

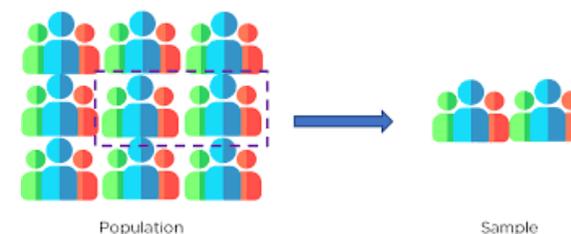
Muestras de ADN que están almacenadas en la colección de ADN del Laboratorio (C.0001504).

**Muestras progenitores** para determinar si las variantes detectadas son *de novo* o heredadas.



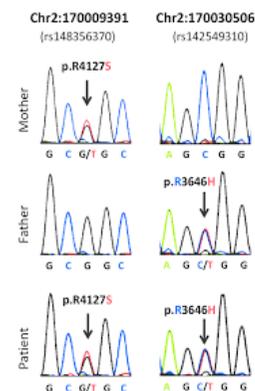
## Sujetos de estudio

Se estudiará un total de **10 pacientes con SXF que presentan epilepsia**, procedentes de la base de datos de nuestro centro (con 150 pacientes activos) y Asociación SXF.



## Variables de estudio

Detección de mutaciones patogénicas relacionadas con la epilepsia



- i.  **Demostrar asociación entre epilepsia-mutación (diferente al SXF) en niños epilépticos,** contribuirá a mejorar el conocimiento de los mecanismos implicados en fisiopatología del SXF y la epilepsia
- ii.  **Permitirá individualizar el tratamiento de estos pacientes.** Dependiendo del diagnóstico genético, la recurrencia familiar puede cambiar, y se ofrecerá asesoramiento genético a la familia.

En el marco de desarrollo de la **medicina personalizada de precisión**, la posibilidad de ofrecer una terapia hecha a medida contribuirá a mejorar el éxito del tratamiento farmacológico, con menos efectos secundarios.





Neus Baena  
Ana Roche  
Marta Moraleda