

REVIEW

Ciencias Clínicas

Una Revisión Sistemática Exploratoria sobre características orofaciales, funcionales y estructurales en Personas con Síndrome X Frágil

Valentina Araneda ^{1,2} | Michelle Cataldo ² | Francisca Duran ¹ | Nicole Saenz ¹ | Francisca

Hormazábal ³ | Lorena Sepúlveda ⁴

¹Cirujana Dentista, Programa de Especialización de Ortodoncia y Ortopedia Dentomaxilofacial, Facultad de Odontología, Universidad de Chile

²Residente Pasantía en Programa de Especialización de Ortodoncia y Ortopedia Dentomaxilofacial, Facultad de Odontología, Universidad de Chile

³Profesor asistente del Departamento del Niño y Ortodoncia Dentomaxilar, Profesor de la Especialidad de Ortodoncia y Ortopedia Dentomaxilar, Profesor de Ortodoncia en la Unidad de Cuidados Especiales de la cátedra de Pregrado de Odontología, Ortodontista Dentomaxilofacial. Universidad de Chile

⁴Coordinadora de Cuidados Especiales en la cátedra de Pregrado de Odontología, Fonoaudióloga en Especialidad de Ortodoncia y Ortopedia Dentomaxilar. Profesor asistente del Departamento del Niño y Ortodoncia Dentomaxilar. Doctora en Fonoaudiología. Universidad de Chile

Correspondencia

Dra. Michelle Cataldo
Email: michellecataldocares@gmail.com

Introducción: El síndrome X frágil (FXS) es un trastorno ligado al cromosoma X, causado por una mutación del gen FMR1. Tiene una prevalencia de 1/4000 en hombres y 1/8000 en mujeres. Este síndrome se ve asociado a problemas médicos, discapacidad intelectual, déficit del lenguaje. En sus características craneofaciales se destaca su cara alargada y estrecha, frente, orejas y mandíbula prominente. A pesar de ser altamente prevalente sigue siendo poco conocido dentro del ámbito odontológico. **Objetivo:** Describir las características craneofaciales, odontológicas y funcionales de personas con FXS mediante una revisión exploratoria de la literatura. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos de PubMed, Elsevier, Scielo y Cochrane. Los términos utilizados fueron (("fragile x syndrome") AND (("characteristics") OR ("dentistry") OR ("dental") OR ("orthodontic") OR ("systemic characteristics"))); ("fragile x syndrome") AND ("dentistry"); "fragile X syndrome.AND (("characteristics"); y "fragile X syndrome". **Resultados:** La búsqueda inicial generó 303 artículos, y luego del proceso de selección se incluyeron 17 estudios como muestra de la revisión. **Conclusión:** Las personas con FXS presentan características sistémicas, craneofaciales y cognitivas que afectan su salud y función oral. Se sugiere realizar más estudios asociados al área ortodóncica y funcional oral, ya que la literatura es limitada.

PALABRAS CLAVE

Síndrome del cromosoma X frágil, Gen FMR1, Treatment outcome, ortodoncia,

1 | INTRODUCCIÓN

El síndrome X frágil (FXS) es un trastorno ligado al cromosoma X, causado por una mutación del gen FMR1. La mutación consiste en una expansión repetida de triplete CGG que silencia el gen FMR1, impidiendo así la producción de FMRP, una proteína crítica para el funcionamiento neuronal y el aprendizaje. El alelo FMR1 típico comprende de 5 a 54 repeticiones CGG, una alteración entre 55 a 200 porta la premutación y alteraciones superiores a 200 repeticiones presentan la mutación completa FXS. El FXS fue descrito por primera vez en 1943 por J. Purdon Martin y Julia Bell. El origen genético fue establecido en 1969, cuando individuos con ciertas características físicas y mentales fueron reportados con una alteración del cromosoma X. La asociación del gen FMR1 a este síndrome fue descrita por Verkeken1991[1].

Se reporta una prevalencia de 1/4000 en hombres y 1/8000 mujeres[2]. Es un trastorno multigeneracional, donde una madre portadora del gen tiene 50% de probabilidades de transmitirlo a su descendencia. Ahora, un hombre con el mismo gen ligado al cromosoma X lo transmite a todas sus hijas y a ninguno de sus hijos[3]. Dentro de las características cognitivas / conductuales el FXS se asocia a discapacidad intelectual, déficit de atención e hiperactividad (TDAH), Trastorno del Espectro Autista (TEA) y mayores niveles de ansiedad, déficitdellenguaje,retasosenelhablaymotor[4].

Los problemas médicos asociados que presentan pueden ser convulsiones, depresión, prolapso de la válvula mitral, articulaciones hiperextendidas y aumento del volumen de los testículos (macroorquidia). Sin embargo, existe mucha heterogeneidad en la presentación de los síntomas de este trastorno [2]. Dentro de las características craneofaciales se encuentran cara alargada y estrecha, frente prominente, nariz ancha, pabellones auriculares grandes y prominentes, tono muscular bajo, estrabismo y miopía[5, 6]. Sobre sus características orales se destacan que tienen paladar profundo y alto, prognatismo mandibular y maloclusiones [5], por lo mismo se ve agravada la presencia de biofilm,cariesdental,cáculodentalygingivitis[6].

Si bien el FXS es altamente prevalente, sigue siendo poco conocido dentro del ámbito odontológico. Es por esto, que el objetivo de este trabajo es describir las características craneofaciales, odontológicas y funcionales de personas con FXS mediante una revisión exploratoria de la literatura. Pregunta: ¿Qué características funcionales, orofaciales y craneofaciales tienen las personas que tienen Síndrome X Frágil?

2 | MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizaron búsquedas electrónicas avanzadas en 4 bases de datos; PUBMED, Elsevier, Scielo y Cochrane con los siguientes términos claves, como se indica en el Cuadro 1.

Pubmed	Elsevier	Scielo	Cochrane
("fragile x syndrome") AND ((characteristics) OR ("dentistry") OR ("dental") OR (orthodontic) OR ("systemic characteristics"))	("fragile x syndrome") AND ("dentistry")	("fragile X syndrome") AND (characteristics)	("fragile X syndrome")

CUADRO 1 Búsqueda realizada en Pubmed, Elsevier, Scielo, Cochrane.

2.1 | Criterios de inclusión

Artículos con información relevante, en español o inglés, referidos a las características craneofaciales, estructurales, odontológicas y funcionales. Estudios publicados entre 2013 y 2023 fueron incluidos.

2.2 | Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos artículos que se referían a la genética, a tratamientos y a estudios realizados en animales o no relacionados al tema.

2.3 | Registro de Estudios y Síntesis de Hallazgos

Se leyeron los títulos y resúmenes de todos los artículos encontrados considerando los criterios de inclusión y exclusión. Considerando el objetivo de cada investigación, la metodología y los resultados obtenidos se excluyeron aquellos artículos no relacionados a nuestro objetivo de estudio. Los artículos seleccionados fueron leídos completamente por cada investigador, recolectando datos y permitiendo el desarrollo y clasificación según los parámetros establecidos al inicio de la investigación, según el diagrama PRISMA (Figura).

Para estructurar los objetivos del estudio, se desarrolló una tabla "PICO" (Cuadro 2) que describe el tipo de estudios incluidos en los estudios, intervenciones, comparación y resultados esperados a describir en el presente estudio.

Tipo de Estudio	Participante (características)	Intervención	Comparación	Resultado/Outcome
Serie de casos	Recién nacido - un mes	Aplicación de encuestas	Casos con FXS	Describir
Estudio de casos y controles	Infante (1 -23 meses)	Revisión fichas clínicas	Casos sin FXS	Comparar
Reporte de caso, con al menos dos individuos	Niños/as preescolares (2-5 años)	Análisis de Radiografías		
Estudios retrospectivos	Niños/as (6-12 años)	Análisis fotografías intraorales		
Estudios prospectivos	Adolescentes (13-18 años)	Exámenes bioquímicos salivales		
	Adultos (19 + años)			

CUADRO 2 Descripción según pregunta de investigación y elegibilidad de estudios

3 | RESULTADOS

3.1 | Selección de los estudios

Nuestra búsqueda inicial generó 303 artículos y luego de leer cada título fueron descartados 259 estudios por no tener relación con la pregunta de investigación, quedando 44 títulos para evaluar. Fueron leídos los artículos en su totalidad, quedando 17 estudios como muestra de la revisión en el (Cuadro 3).

3.2 | Resultados Clínicos

Nuestra búsqueda inicial generó 303 artículos y luego de leer cada título fueron descartados 259 estudios por no tener relación con la pregunta de investigación, quedando 44 títulos para evaluar. Fueron leídos los artículos en su totalidad, quedando 17 estudios como muestra de la revisión en el (Cuadro 3).

Los 17 estudios seleccionados poseen diferentes orígenes desde Norteamérica (6), Suramérica (4), Asia (3), Europa (3) y África (1), donde gran parte de ellos eran descriptivos observacional, uno de ellos correspondió a un metaanálisis, otro a una revisión de la literatura

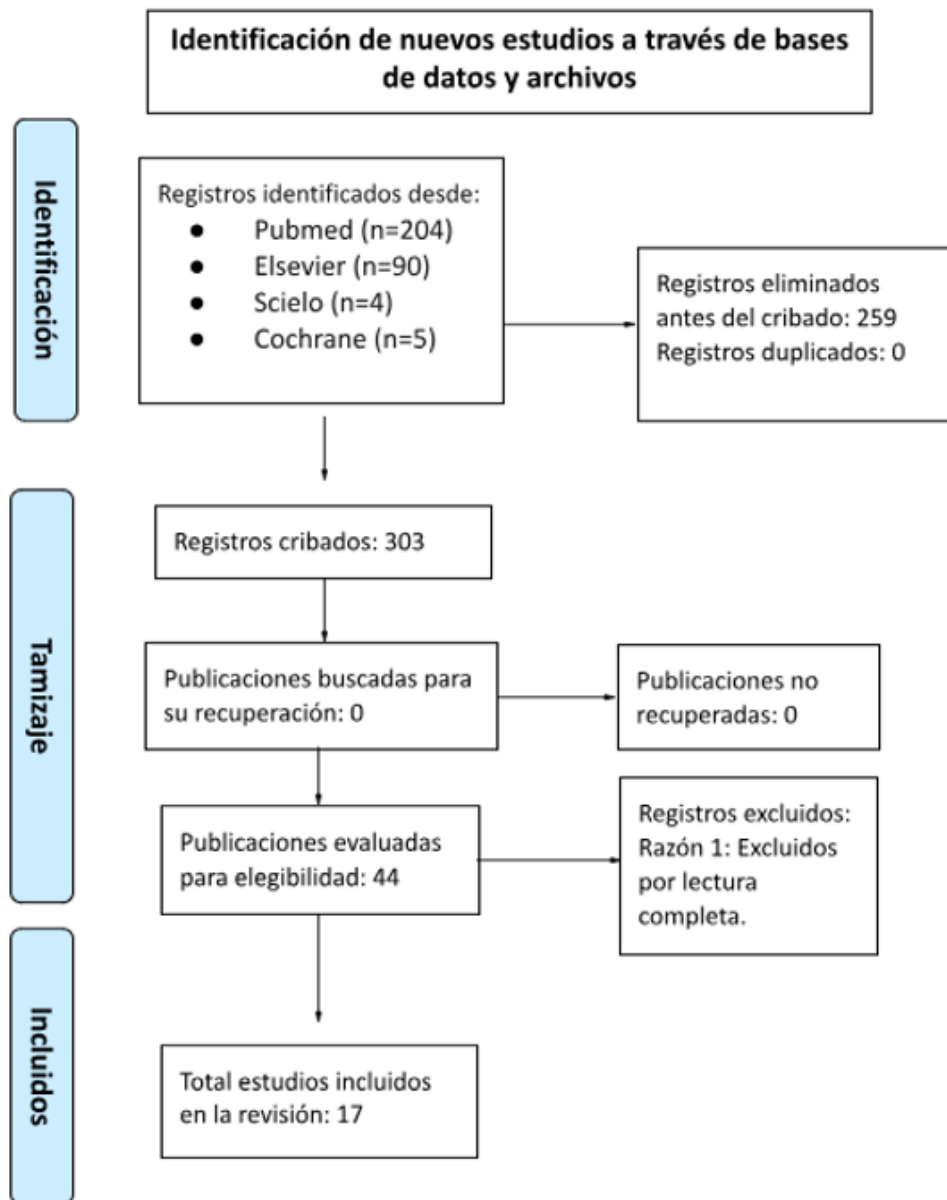


FIGURA 1 Diagrama de flujo PRISMA

Origen	Autor	Caracterización de la muestra	Metodología	Resultados principales	Prevalencia
Brasil	Sabbagh-Haddad A et al	N= 40, 6 a 17 años. Grupo 1: 20, Grupo 2: 20. Ambos distribuidos con la misma cantidad de hombre y mujeres y edad por grupo.	Revisión de fichas clínicas con radiografías panorámicas, erupciones dentarias determinada según estadio de Nolla.	Erupción anticipada de terceros y segundos molares. Supernumerarios, giro versiones de dientes permanentes y anodoncia parcial fueron anomalías dentarias frecuentes. Angulo mandibular aumentado en el Grupo con SFX.	Prevalencia de premutación 1:430 M y 1:209 F, en USA
USA	Hoffmann A et al	N=184, Grupo 1 (BSID-III para evaluación de lenguaje y cognición, niños pequeños): 28 M (0.5 a 4.9 años, promedio 3 años), 6 F (0.5 a 4.3 años, promedio 2.4 años). Grupo 2 (CELF-P2 y SB-5 para cognición y lenguaje, preescolares): 14 M (4.4 a 6.9 años, promedio 5.7 años), 4 F (3.5 a 5 años, promedio 4.3 años). Grupo 3 (CELF-5 y SB-5 para cognición y lenguaje, niños mayores y adultos): 90 M (6.7 a 50.9 años, promedio 20.7 años), 38 F (8 a 51.2 años, promedio 18.2 años).	Revisión de fichas clínicas, evaluación sobre habilidad intelectual, categorización en grupos separados por sexo y resultado de test cognitivo	En cuanto al perfil lingüístico-cognitivo, se observa un fuerte retraso en el desarrollo desde edades tempranas, que persiste a lo largo de la vida y que estas habilidades lingüísticas receptivas y expresivas están estrechamente relacionada con la cognición, especialmente en el menor y mayor grupo. Los educadores tienden a informar habilidades lingüísticas menores en comparación a las evaluaciones realizadas. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) fue la comorbilidad más común (64%).	1 en 4,000 hombres y 1 en 6,000 mujeres
USA	Raspa M et al	N= 176 (123 H, 53 M), 5 a 18 años (Edad Promedio: 13 a)	Familias extraídas de base de dato de RTI Internacional con al menos un hijo con mutación completa o premutación. Selección de dos hijos de la familia, el primer hijo de preferencia con una premutación del gen FXS menor de 18 años (H), premutación del gen FXS menor de 18 años (M), mutación completa en menor de 18 años (M) y mutación completa en menor de 18 años (H) y un segundo hijo de preferencia con premutación menor de 18 años (M) y/o un menor de 18 años hermano o hermana sin FXS para participar en encuesta.	Niños con mutación completa poseen más desafíos sensoriales, seguido del grupo con premutación y por último, los niños sin SFX. Problemas digestivos, de alimentación selectiva y de percepción táctil, fueron más frecuentes en el grupo con premutación, seguidos por el grupo mutación completa. Pacientes con SFX y autismo presentaban más desafíos sensoriales. Se requiere de información en los desafíos sensoriales y su interrelación con otras comorbilidades como problemas de atención y ansiedad para desarrollar adecuadas modificaciones e intervenciones.	1 en 4,000 hombres y 1 en 8,000 mujeres
Portugal	Raspa M et al	N=534 (H) con mutación completa de FXS. Edad Promedio 19.5 años.	Aplicación de encuesta a familias de Estados Unidos con antecedentes de Síndrome X frágil. Inicio en la primavera de 2012 y terminó 6 meses después. Aprobado por un Comité de Revisión Institucional previo a su implementación.	Grandes porcentajes de personas con SFX masculinas, pueden desempeñar funciones académicas y del diario vivir sin ayuda en la adolescencia y adultez, además que algunas actividades mejoraran con el paso de la edad, como escritura. Existían diferencias significativas en personas con FXS solo y aquellos con diagnóstico adicional de autismo en el desempeño de funciones académicas y del diario vivir, como en los ámbitos de comunicación y socialización.	1 en 4000 hombres y 1 en 8000-10,000
Brasil	Amaral COF do et al	N=23 (18 M y 5F), 12 a 25 años	Aplicación de encuesta para evaluación nivel socioeconómico y examinación dental de experiencia de caries y presencia de biofilm, además de la recolección de saliva para determinar su flujo, PH y capacidad buffer.	Riesgo aumentado de experiencia de caries asociado a la capacidad buffer de la saliva y al flujo reducido de la misma. Todos los individuos del presente estudio, que consumen drogas psicotrópicas, presentaban bajo flujo salival, sugiriendo una posible relación. Pacientes con bajo nivel socioeconómico, presentaron una prevalencia de caries aumentada significativamente.	Múltiples prevalencias: 1:6.000 a 8.000 F, 1:4000 M y 1:2.000 M y 1:4000 F.
USA	Movaghar A et al	Para recopilación de características físicas asociadas a FSX, se utilizó un N= 1,723,223. Para el entrenamiento del modelo, se identificó: Grupo Caso: 55 (11F, 44M), Grupo Control: 55 (11F, 44M). No señala distribución por edad	Creación de un modelo predictivo para identificar por medio de machine learning individuos con FSX en la población, extraído de fichas de más de un millón de individuos con características de paciente con diagnóstico de FSX.	Se encontraron más problemas dentales, endocrinológicos y metabólicos en pacientes con FSX que en los pacientes control. Así mismo, estos presentaban más probabilidades de sufrir eventos cardíacos. 25.45% de los individuos con FSX se les diagnosticó con autismo, en comparación con la población general de 1.07%. Retrasos y desórdenes en el desarrollo (67.27%), hiperactividad (49.09%), ansiedad, fobias y desórdenes disociativos (49.09%) fueron más comunes en individuos con FSX.	No señala
USA	Oakes A et al	N= 39 M (6 a 10 años)	Aplicación de encuesta a cuidadores normado en individuos con deficiencia intelectual. Estos fueron reclutados por anuncios en el periódico, páginas web, flyers en reuniones familiares y registro de universitario de investigación	Intereses restrictivos y comportamiento sensorial motor fueron reportados como los más problemáticos en estos individuos. Ansiedad y síntomas de afectividad social presentaron una relación positiva con el trastorno de espectro autista. Se estableció que el modelo predictivo creado fue capaz de identificar casos subdiagnosticados en la población general.	1 en 4,000 hombres y 1 en 6,000-8,000 mujeres
USA	Haebig E et al	n=33 M (9 a 16.4 años), con mutación compleja	Extraídos de un estudio mayor que examinaba las habilidades lingüísticas de pacientes con FSX y trastorno del espectro autista.	Según el tipo de evaluación para el diagnóstico TEA utilizado la asociación entre FSX y TEA varía desde 48,4% hasta un 96,9%. Habilidades del lenguaje expresivo, especialmente el vocabulario expresivo se asocia con el trastorno de espectro autistas con pacientes FSX.	1.4 de 10.000 M

China	Mei L et al	N=1.753 (1.382 M, 371 M), Edad entre 0.5 a 16 años.	Historia médica, cuestionarios parentales, exámenes físicos, y evaluaciones complementarias como electroencefalogramas y ecocardiogramas. Registro de características conductuales, crecimiento físico, y anomalías faciales.	Se detecto en 2.4% de los niños con NDD idiopáticos, una tasa ligeramente menor a la reportado en países occidentales. Se encontró retrasos comunes en la edad promedio de inicio del habla (edad promedio 2 años y 10 meses) y la marcha (edad promedio 1 año y 7 meses). Los rasgos más comunes fueron rostro estrecho y alargado (92%) y orejas grandes o prominentes (92%).	Prevalencia global: 1 en 5,000 hombres y 1 en 4,000-8,000 mujeres. Prevalencia USA: 1/5.161 hombres con mutación completa. Prevalencia Canadá: 1/6,209
Belgica	Heulens I et al	N Grupo Caso =75 (51 M con mutación completa, 24 M, 15 mutación completa y 9 premutación). Edad promedio Masculino: 15.7, Edad Promedio Femenino: 19.5. N Grupo control: 185 F y 188 M. De origen europeo.	Revisión de fichas clínicas con mutaciones completas o premutaciones confirmadas, análisis 3D de fotografías faciales.	Características faciales: rostro largo y estrecho, nariz ancha (solo en hombres) y prominencia de las orejas. Hipo plasticidad en la interfaz hueso cartilago nasal. Crecimiento facial: largo de la cara en hombres con mutación completa juvenil y adulto mayores en comparación a los sujetos en grupo control. Mujeres con mutación completa, también presentaron caras más anchas que el grupo control, sin embargo, esto no aplicaba a los pacientes con premutaciones. Menores profundidades faciales en pacientes con SFX comparado con el control.	No señala
Nueva Zelanda, Austria, Alemania, Londres, Suecia, Italia	Roche L et al	N Estudios = 13. Grupo Caso= 11 Sin Genero, 37 F, 161 M), Grupo Control= 103 M y 37 F. 10 a 24 meses.	Revisión de literatura de estudios que incluyen videos de vocalización de 13 estudios los cuales fueron categorizado según el diagnostico de los pacientes, 13 con Trastorno del Espectro Autista, 8 con Síndrome de Rett, 2 con Síndrome X Frágil.	En fase temprana, vocalización atípica, similar a la encontrada en el grupo de pacientes TEA, SR. En relación con el balbuceo en pacientes con SFX, entre los 9-12 meses, balbuceos no específicos de alta frecuencia, antes de los 12 meses menos probabilidad de alcanzar el balbuceo canónico en comparación del grupo control. En cuanto a las funciones comunicativas, repertorio disminuido en las funciones comunicativas y dependencia de formas no lingüísticas de comunicación según el análisis IPCA.	1 en 4,000 hombres y 1 en 8,000 mujeres
Congo	Lubala TK et al	Pacientes con FXS (221) y Pacientes sin FXS (2.580)	Revisión donde se seleccionaron 10 estudios de USA (3), Europa (2), África (1), Latinoamérica (2) y Asia (2), se describieron las características más prevalentes físicas, conductuales y cognitivas de pacientes con discapacidad con y sin SFX	Piel suave, aterciopelada en mano con redundancia de piel en el dorso, pliegue plantar, orejas prominentes,	1:4,000 a 1:7,000 M y 1:6,000 a 1:11,000 F
USA	Weddell JA et al	N/A	Revisión de la literatura	características craneofaciales incluyen cara larga, orejas prominentes, mandíbula prominente, puente nasal plano, pie plano, prolapso de válvula mitral. Características intraorales incluyen la mordida abierta y la mordida cruzada. El tratamiento dental depende del nivel del retraso del desarrollo, habilidad cognitiva y grado de hiperactividad	No señala
Japón	Okazaki T et al	N= 7 M. Edad= 6 a 20 años.5 Familias.	Aplicación de encuesta que evalúa las características clínicas de pacientes japoneses con SFX	Hallazgos encontrados fueron macrocefalia, cara larga, orejas prominentes, prognatismo mandibular e hiperactividad.	Prevalencia global: 1/7143 M y 1/11.111 F. En Japón: 1/10.000
India	Ray P et al	N= 1 (H), 14 años.	Revisión de historia médica, examinación clínica extra e intraoral, radiografía panorámica.	Cualquier trastorno de conducta con hallazgos bucodentales de las características descritas sobre el reporte del caso puede ser un candidato potencial para FXS. El diagnóstico temprano y la intervención rápida pueden conducir a una mejor calidad de vida en los niños que padecen trastornos del comportamiento.	1 en 4000-6000 hombres y 1 en 8000-10,000
Brasil	Sabbagh-Haddad A et al	N=1 (F), 16 años	Revisión de historia médica, examinación clínica extra e intraoral, radiografía panorámica, tratamiento ortopédico-ortodóncico	El éxito del tratamiento ortopédico-ortodóncico depende del abordaje conductual y motivación en todas las fases del tratamiento, así mismo de un ambiente colaborativo familiar.	Mutación completa 1/4,000 hombres y 1/8,000 mujeres. Premutación: 1/259 mujeres y 1/379 hombres.
Colombia	Saldarriaga W et al	Sin descripción de la muestra.	Revisión de 60 artículos y libros	El conocimiento de la genómica, fisiopatología y la función del FMRP en el centro sistema nervioso, la heredabilidad y los hallazgos fenotípicos han aumentado en la última década. Esto ha permitido a la estimulación de múltiples investigaciones, especialmente en farmacológicas mediante intervenciones con tratamientos dirigidos que puedan revertir la Neurobiología del FXS.	1 por 5,000 hombres y 1 en 4,000 a 6,000 mujeres

CUADRO 3 Descripción de estudios seleccionados

y otro a un libro, como se observa en el Cuadro 3.

En general, todos los estudios citan una prevalencia de Síndrome X Frágil con un rango de 1:4.000 a 1:7.000 para individuos masculinos y 1:6.000 a 1:11.000 para individuos femeninos. Sólo 2 estudios de origen Brasil, describen una prevalencia para pacientes con premutación de SFX de 1/259 para mujeres y 2/379 para hombres (Saldarriaga W, et al) y 1/430 hombres y 1:209 mujeres en los Estados Unidos (Sabbagh-Haddad A, et al).

Cuatro de los artículos seleccionados, no incluían el detalle de género de la muestra incluída dentro de la caracterización de la muestra, los cuales eran de Brasil (Latinoamérica), Congo (África), Colombia (Latinoamérica), Wisconsin Madison (Norteamérica).

4 | DISCUSIÓN

4.1 | Características sistémicas

Según Lubala et al y los autores Movaghar et al. quienes lo complementan, las personas con este síndrome pueden presentar varios problemas médicos como convulsiones, enfermedad por reflujo gastroesofágico, prolapso de la válvula mitral en niños, macroorquidismo (unilateral o bilateral) postadolescente, sinusitis recurrente, laxitud de las articulaciones, otitis media recurrente, pie plano. Además, presentan piel suave y aterciopelada en las palmas de la mano con redundancia de piel en el dorso de la mano y pliegue plantar [7, 8].

4.2 | Características conductuales (Psicomotoras)

Las manifestaciones dependen de la edad, el sexo y las variaciones moleculares. A menudo incluye síntomas de ansiedad social, discapacidad intelectual y de aprendizaje, problemas de conducta, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, dificultades para dormir, déficits del lenguaje, problemas motores, desafíos de integración sensorial [8].

Al evaluar las habilidades sensoriales entre personas con FXS, con una premutación FMR1 o niños con desarrollo típico, Raspa y colaboradores, demostraron que las personas con la mutación completa tienen mayores dificultades sensoriales, seguidos de los con premutación FMR1 y finalmente los niños con un desarrollo típico. Los principales problemas sensoriales en FXS fueron hipersensibilidad auditiva, alimentación selectiva y la hipersensibilidad táctil [2].

También, se ha demostrado que las personas con este síndrome presentan intereses restringidos (preocupación por un tema o actividad específico) y alteraciones sensoriomotoras (aleteo de manos y dedos) como problemas frecuentes. Existe una correlación positiva entre los niveles de ansiedad y síntomas afectivos sociales [9].

Se estima que un alto porcentaje de las personas con FXS presentan características del TEA, como morderse las manos, aleteos, contacto visual deficiente, conductas repetitivas e intereses restringidos (7,10). Haebig et al. menciona que según el tipo de evaluación para el diagnóstico TEA utilizado la asociación entre FXS y TEA varía desde 48,4 % hasta un 96,9 % [10,11].

4.3 | Características conductuales (Psicomotoras)

Según Movaghar et al se ha visto que el diagnóstico de este síndrome es tardío. El retraso en el desarrollo y problemas de habla/lenguaje se diagnostica a una edad promedio de 3 años [8], teniendo en cuenta que la edad media de palabras significativas es de 2 años y 10 meses [12].

Hoffmann et al, concluyó que las personas con FXS tienen un alto riesgo de trastornos del lenguaje, sobre todo en las primeras etapas de desarrollo y continúan durante toda la vida. Adicionalmente señala que no existe una relación lineal entre la edad cronológica y la capacidad lingüística en estas personas [13,14].

Según Barnes, et al., los niños con síndrome de X frágil, presentan poco desarrollo de las habilidades motor-orales, así como también un déficit en la estructura del tracto vocal y su función, acompañado de una hipotonicidad, lo cual tiene un impacto en la eficiencia

articulatoria y en el desarrollo de las funciones orales. En su estudio el 75 % de los niños tenían una relación labial y oclusión atípica y un paladar ojival, además menciona que en posición en reposo los niños tenían la boca abierta, asociado a una respiración oronasal. Por ende, todas las funciones orales en estos niños van a estar alteradas, como su masticación y deglución por la gran cantidad de anomalías dentarias que pueden tener, así como también su poco sellado labial. Una de las limitaciones que también mencionaba el estudio es que muchas de las funciones que se evaluaban por imitación, los niños con FXS evitaban el contacto visual por ende no se podía desarrollar de la mejor manera [15].

4.4 | Características conductuales Características craneofaciales y odontológicas

Dentro de sus características extraorales los personas con FXS presentan: cara alargada y estrecha, frente grande y protuberancia frontal, orejas grandes y antevertidas, hipotelorismo y estrabismo, nariz ancha, puente nasal plano, hipoplasia del tercio medio de la cara, protrusión mandibular, perímetro cefálico aumentado y una disminución de la distancia bicigomática e intercantal[1, 6, 12, 13, 15, 16, 17].

A nivel oral, se puede encontrar una variedad de alteraciones como: paladar ojival, paladar hendido, macroglosia, presencia de mesiodens, supernumerarios, hipomineralización dental, abrasión en las superficies oclusales y bordes incisales, así como también un aumento en las dimensiones de las coronas dentarias mesio-distales y ocluso-gingival que produce severa discrepancias óseo-dentarias[1, 13]. Según Henriques et al., se identificó como características principales del síndrome la hipoplasia del esmalte de las cúspides accesorias de los molares y la exfoliación tardía de los dientes temporales[13, 17].

En cuanto a la salud oral, se ha visto que este síndrome presenta limitaciones cognitivas y adaptativas que afectan las actividades diarias. Según Henriques et al., la mayoría de los adultos (66 %) aumentan su autonomía y logran realizar una correcta higiene bucal en comparación a cuando eran niños. Sin embargo, si no son lo suficientemente autónomos, la falta de cooperación de los tutores puede ser un factor agravante en la salud bucal[13, 17].

Los estudios reportan una higiene bucal inadecuada asociada con la presencia de biofilm, caries dental, gingivitis y cálculo dental. Un estudio realizado en Brasil (6), reportó que el índice COPD en personas de 17,3+5,6 años con FXS era de 5,5. Además, se encontró un flujo salival disminuido (78,3 %), capacidad buffer disminuida (73,9 %) y alta abundancia de *S. Mutans* (52,2 %). Hubo una asociación positiva entre el COPD, la higiene oral y el NSE más bajo. Este problema se ve agravado por el uso de medicamentos como anticonvulsivos y ansiolíticos, que causan hiposalivación y predisponen a la persona a sufrir más enfermedades bucales[5, 6, 13].

Otro hallazgo significativo dentro de este estudio fue que el bruxismo estuvo presente en aproximadamente 25 % de los individuos, una característica que se encuentra a menudo en personas con trastorno intelectual y que se nota en estudios previos que demostraron que más de la mitad (58 %) de las personas con trastorno intelectual tienen bruxismo.

Sabbagh et. al, describe con el uso de una radiografía panorámica una anticipación en la erupción dental de todos los terceros molares y de los segundos molares inferiores permanentes. Además, se observó un aumento del ángulo mandibular, lo que se relaciona con una rotación posterior de la mandíbula[5].

4.5 | Características estructurales

Se debe tener en consideración que múltiples de los estudios seleccionados se refieren a la función del Lenguaje como sinónimo del Habla, sin embargo, la función del habla como producción vocal es un proceso motor más complejo que involucra la articulación de fonemas, la prosodia, resonancia, respiración y por último, la fonación. En cuanto a la vocalización de fonemas et al., señala que los niños diagnosticados con x frágil demostraron atipicidades en las vocalizaciones tempranas. Los niños demostraron frecuencias o tasas de producción vocal reducidas en comparación con los controles con desarrollo típico, y tenían menos posibilidad de progresar a formas más complejas de vocalizaciones, como el balbuceo canónico (última etapa prelingüística, normalmente entre los 5 - 10 meses de edad), que se adquiere a los 12 meses de edad[18], sin embargo, durante la lectura del manuscrito se observa que el autor asemeja los trastornos del lenguaje como trastornos del lenguaje indistintamente no considerándose los 5 procesos motores evaluados por separados, los cuales

incluyen la articulación, prosodia, resonancia, respiración y fonación.

4.6 | Caso clínico FXS y ortodoncia

En el caso presentado por Sabbagh-Haddad, et al en 2021[19] describe a una persona sexo femenino, 16 años de edad que acude a la consulta por "dientes torcidos" con diagnóstico de Síndrome X Frágil, donde durante el examen clínico general observaron cambios craneofaciales típicos: rostro alargado y estrecho, frente prominente, nariz larga, perfil convexo, mandíbula retraída, pabellones auriculares grandes, órbitas poco profundas. La mandíbula retraída es un hallazgo que se contradice con la literatura y que, en los estudios seleccionados, sólo se señala por el autor Montez ARH, et al[18], ya que en general se describe la presencia de una mandíbula con prognatismo[1, 6, 12, 13, 15, 16]. Recordar que es un síndrome y no siempre se cumplen todas las características descritas y que cada paciente presenta variaciones.

La paciente presenta cambios de comportamiento como timidez, cierta inseguridad, ansiedad, inquietud, labilidad emocional, trastornos de comportamiento, escaso contexto visual, déficit de atención asociado a discapacidad intelectual moderada, determinando dificultades de aprendizaje, que son características frecuentes de encontrar en paciente con SFX y que pudiesen dificultar la cooperación durante la atención odontológica.

Al examen intraoral la persona presenta paladar profundo y ojival, mordida invertida anterior simple, mordida cruzada posterior izquierda, desviación de la línea media, clase I molar de Angle y una compresión maxilar no descrita en el texto. Dentro de los estudios seleccionados, el hallazgo de la mordida invertida simple a nivel de las piezas 2.2 y 3.2, puede deberse a la alteración de posición local de los dientes involucrados producto de la falta de espacio para la alineación de los mismos producto de la compresión dentoalveolar.

A nivel radiográfico se observan dientes con estadios de mineralización de Nolla más avanzados para la edad. Además, presenta ángulos SNA 82,7°, SNB 77,8° y ANB 4,9°.

El tratamiento fue un aparato funcional de los maxilares de pistas planas indirectas. Se transmiten a la madre las instrucciones de activación. Después del primer mes de uso la persona se encuentra irritada, con comportamiento agresivo, actitud que se mantuvo durante los meses siguientes (4 meses), hasta que decidió no utilizar más el aparato, retrocediendo lo avanzado. Se decide realizar ortodoncia mediante aparatología fija durante 1 año y medio. Si bien, no se lograron todos los objetivos de la oclusión como resultado de la falta de cooperación, su salud oral mejoró drásticamente[19].

De lo escrito en el caso clínico podemos mencionar que la discrepancia maxilo-mandibular y las alteraciones de oclusión son un problema frecuente en personas con FXS. Aunque existen muchas implicaciones que contraindican el tratamiento de ortodoncia en personas con discapacidad intelectual, siempre se deben evaluar los beneficios que podría para la persona[8]. Es fundamental instruir adecuadamente a las madres/cuidadores sobre el uso de aparatos ortopédicos/ortodóncicos ya que requieren una cooperación en conjunto e incluso, la utilización de técnicas de adaptación conductual pudiese haber contribuido al éxito del tratamiento funcional.

Al momento de reproducir la búsqueda por medio de una revisión exploratoria a noviembre de 2024, se encontraron 11 nuevos artículos en Pubmed y Cochrane relacionados con el tema, de los cuales, siete experimentales, un caso-control, un estudio in vitro, una revisión de la literatura y uno observacional. Aunque la mayoría de los trabajos se enfocaron en aspectos intelectuales, socioconductuales, culturales-fenotípicos y genéticos, no se encontraron estudios que abordan de manera específica las características clínicas desde una perspectiva odontológica ni la evaluación de funciones oromotoras en estos pacientes. Este vacío en la literatura sugiere una oportunidad relevante para el desarrollo de nuevas investigaciones en el campo de la odontología y la cirugía maxilofacial.

4.7 | GAPS/Limitaciones

Dentro de las limitaciones, es importante señalar la disponibilidad de datos estandarizados sobre la prevalencia y características del FXS en diferentes regiones, ya que aún existe variabilidad según su carácter como mutación completa o premutación, como por sexo. Las muestras de los estudios seleccionados tendrían a ser mayores para el sexo masculino, si bien la prevalencia es mayor en hombres,

se podrían realizar estudios con tamaños muestrales mayores en mujeres o solamente en mujer para describir características sistémicas, craneofaciales, funcionales y orales por sexo.

4.8 | Recomendaciones

Los estudios seleccionados sobre el FXS se centran principalmente en la recopilación de datos a través de encuestas y pruebas, particularmente en el ámbito de las características conductuales y psicomotoras orales. Si bien estos estudios son valiosos, se necesita un enfoque más profundo que incluya la exploración clínica para comprender las características craneofaciales y orofaciales asociadas al FXS.

Se recomienda realizar estudios con mayor calidad e impacto que permitan ampliar la discusión sobre estas características. En particular, se propone un estudio que investigue la relación entre los trastornos de ansiedad, la prevalencia de trastornos temporomandibulares y la presencia de hábitos deletéreos como la succión digital y la onicofagia en pacientes con FXS. Este estudio debería considerar la prevalencia de bruxismo en estos pacientes, tal como se ha reportado en la literatura. Además, se debe evaluar el impacto de las técnicas de adaptación conductual para mejorar la adherencia y el éxito de las terapias ortodónticas funcionales que requieren una mayor cooperación del paciente.

Basándose en los hallazgos de estudios previos, se sugiere un enfoque multidisciplinario que integre la fonoaudiología y la odontología para evaluar las alteraciones en las funciones orofaciales, del habla y el lenguaje en pacientes con FXS. Este enfoque permitirá el desarrollo de estrategias multi e interdisciplinarias para un mejor manejo de estos pacientes.

5 | CONCLUSIÓN

La persona con síndrome X frágil presenta características sistémicas, craneofaciales y cognitivas que afectan su salud, alterando el desarrollo del sistema motor y funcional. A nivel oral, estas personas presentan un amplio rango de maloclusiones y anomalías dentarias asociadas, por lo cual es importante tener un conocimiento apropiado como dentistas y futuros ortodoncistas. Se sugiere realizar más estudios asociados al área ortodóntica y funcional oral, ya que la literatura es limitada.

6 | FINANCIAMIENTO

No existe fuente de apoyo.

7 | CONFLICTOS DE INTERÉS

Sin conflicto de intereses.

8 | AGRADECIMIENTOS

A la Lore, por su invaluable apoyo como coordinadora del módulo que hizo posible nuestro trabajo en esta publicación. ¡Su dedicación y orientación fueron fundamentales para alcanzar nuestros objetivos!

Referencias

- [1] Ray P, Singh A, Dash JK, Sahoo PK, Dash JK. Fragile X Syndrome: A Rare Case Report with Unusual Oral Features. *Contemporary Clinical Dentistry* 2017;8(4):650–652.
- [2] Raspa M, Wylie A, Wheeler AC, Kolacz J, Edwards A, Heilman K, et al. Sensory Difficulties in Children With an FMR1 Premutation. *Frontiers in Genetics* 2018;9:351.
- [3] Saldarriaga W, Tassone F, González-Teshima LY, Forero-Forero JV, Ayala-Zapata S, Hagerman R. Fragile X syndrome. *Colombia Médica (Cali)* 2014;45(4):190–198.
- [4] Raspa M, Franco V, Bishop E, Wheeler AC, Wylie A, Bailey DB. A comparison of functional academic and daily living skills in males with fragile X syndrome with and without autism. *Research in Developmental Disabilities* 2018;78:1–14.
- [5] Sabbagh-Haddad A, Haddad DS, Michel-Crosato E, Arita ES. Fragile X syndrome: panoramic radiographic evaluation of dental anomalies, dental mineralization stage, and mandibular angle. *Journal of Applied Oral Science* 2016;24(5):518–523.
- [6] Amaral COFd, Straioto FG, Napimoga MH, Martinez EF. Caries experience and salivary aspects in individuals with fragile X syndrome. *Brazilian Oral Research* 2017;31(0).
- [7] Lubala TK, Lumaka A, Kanteng G, Mutesa L, Mukuku O, Wembonyama S, et al. Fragile X checklists: A meta-analysis and development of a simplified universal clinical checklist. *Molecular Genetics Genomic Medicine* 2018;6(4):526–532.
- [8] Movaghar A, Page D, Scholze D, Hong J, DaWalt LS, Kuusisto F, et al. Artificial intelligence–assisted phenotype discovery of fragile X syndrome in a population-based sample. *Genetics in Medicine* 2021;23(7):1273–1280.
- [9] Oakes A, Thurman AJ, McDuffie A, Bullard LM, Hagerman RJ, Abbeduto L. Characterising repetitive behaviours in young boys with fragile X syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research* 2016;60(1):54–67.
- [10] Weddell JA, Sanders BJ, Jones JE. Dental Problems of Children with Special Health Care Needs. In: McDonald and Avery's Dentistry for the Child and Adolescent, 10th ed. Elsevier; 2016.p. 513–539.
- [11] Haebig E, Sterling A, Barton-Hulsey A, Friedman L. Rates and predictors of co-occurring autism spectrum disorder in boys with fragile X syndrome. *Autism & Developmental Language Impairments* 2020;5.
- [12] Mei L, Hu C, Li D, Wang Y, Li H, Zhang K, et al. The incidence and clinical characteristics of fragile X syndrome in China. *Frontiers in Pediatrics* 2023;11.
- [13] Hoffmann A, Wang A, Berger N, Cordeiro L, Shaffer R, Tartaglia N, et al. Language across the Lifespan in Fragile X Syndrome: Characteristics and Considerations for Assessment. *Brain Sciences* 2020;10(4):212.
- [14] Okazaki T, Adachi K, Matsuura K, Oyama Y, Nose M, Shirahata E, et al. Clinical Characteristics of Fragile X Syndrome Patients in Japan. *Yonago Acta Medica* 2021;64(1):30–33.
- [15] Barnes EF, Roberts J, Mirrett P, Sideris J, Misenheimer J. A Comparison of Oral Structure and Oral-Motor Function in Young Males With Fragile X Syndrome and Down Syndrome. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 2006;49(4):903–917.
- [16] Heulens I, Suttie M, Postnov A, De Clerck N, Perrotta CS, Mattina T, et al. Craniofacial characteristics of fragile X syndrome in mouse and man. *European Journal of Human Genetics* 2013;21(8):816–823.
- [17] Montez ARH, Bizarra MdF, Graça SR. Evaluation of oral characteristics and oral health of individuals with fragile X syndrome and related guardians perceptions. *Special Care in Dentistry* 2021;41(1):13–19.
- [18] Roche L, Zhang D, Bartl-Pokorny KD, Pokorny FB, Schuller BW, Esposito G, et al. Early Vocal Development in Autism Spectrum Disorder, Rett Syndrome, and Fragile X Syndrome: Insights from Studies Using Retrospective Video Analysis. *Advances in Neurodevelopmental Disorders* 2018;2(1):49–61.
- [19] Sabbagh-Haddad A, Cunha Georgevich PV, Salfatis M, Sabbagh Haddad D. Tratamiento ortopédico funcional de los maxilares y ortodóntico en paciente con síndrome del cromosoma X- frágil. Reporte de caso. *Odontología Sanmarquina* 2021;24(3):269–276.