

Comprendiendo el Síndrome de X-Frágil

 autismodiario.org/2011/06/29/comprendiendo-el-sindrome-de-x-fragil/

Autismo
Diario

29-06-2011

El Síndrome de X-Frágil sigue siendo un gran desconocido. Para comprender mejor este trastorno, Kateryna Bereza, Irene Rico Ezequiel y Alba González Carrasco han realizado este estupendo trabajo, agradecemos que nos hayan permitido compartir en Autismo Diario este documento de divulgación y esperamos sea de interés para las familias y profesionales.

Una de las primeras causas de la discapacidad intelectual hereditaria es el síndrome conocido con el nombre del **Síndrome de X-Frágil** o también conocido como el **Síndrome de Martin y Bell**. Este síndrome es el segundo, después del Síndrome de Down, que produce discapacidad intelectual en las personas que lo padecen. Generalmente no se suele conocer este síndrome por la población e incluso es poco conocido para los profesionales de la salud o la educación, lo que conlleva la posibilidad de un diagnóstico tardío y en algunos casos diagnóstico erróneo.

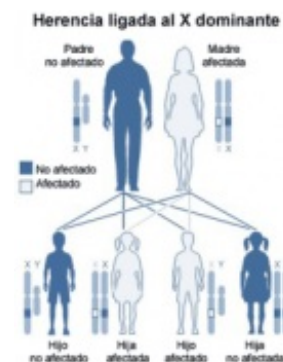
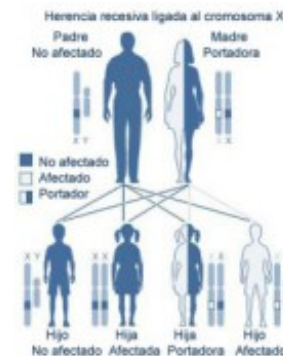
A la hora de establecer un diagnóstico se debe tener cuidado y no confundir los rasgos que presentan estos niños que también característicos de otros síndromes. El Síndrome X-Frágil comparte fenotipos como la talla y la macrocefalia con el Síndrome de Soto. Otros fenotipos, como la obesidad, el hipogonadismo, las manos y pies pequeños y la hiperfegia podrían confundirse con los fenotipos del Síndrome de Prader-Willi.

Debido a que es un síndrome que es difícil de diagnosticar, existe alrededor de un 80-90% de las personas afectadas que no han sido correctamente diagnosticadas. Aun no se han realizado estudios a gran escala que puedan decir con exactitud el número de personas afectas por este síndrome, pero existen unas cifras aproximadas. La prevalencia estimada es 1 de cada 4000 varones y una de cada 6000 mujeres. En caso de los portadores es 1 de cada 800 varones y 1 de cada 260 mujeres. Las mujeres pueden ser portadoras, pero sin saber que lo son ya que el otro cromosoma X compensa la deficiencia del cromosoma afectado.

Por primera vez este síndrome fue descrito en 1943 por Martin y Bell, por lo que también se le conoce con este nombre, Síndrome de Martin y Bell. En 1969, Lubs hizo los primeros estudios citogenéticos en una familia que presentaba discapacidad intelectual, descubriendo un inusual "alargamiento" en un brazo del cromosoma X. Posteriormente, Lubs y col. describieron los rasgos físicos que compartían los miembros de dicha familia. En 1991, Verkerk y col. describieron el gen FMR-1 asociado al síndrome. Esto ha supuesto un gran avance en el diagnóstico prenatal, la identificación de personas afectadas y el rango de premutación.

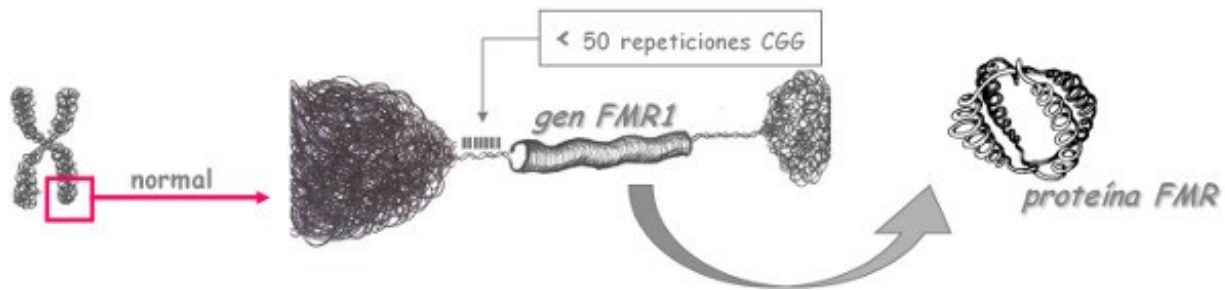
Como una primera aproximación a éste síndrome, debemos considerar:

- Actualmente no existen datos definidos del mismo en periodos pre, peri ni neonatal.
- Ya empiezan a presentarse signos clínicos consistentes en periodo de lactancia y en la primera infancia:
 - Retraso motor.
 - Retraso del Lenguaje.
 - Hiperactividad.

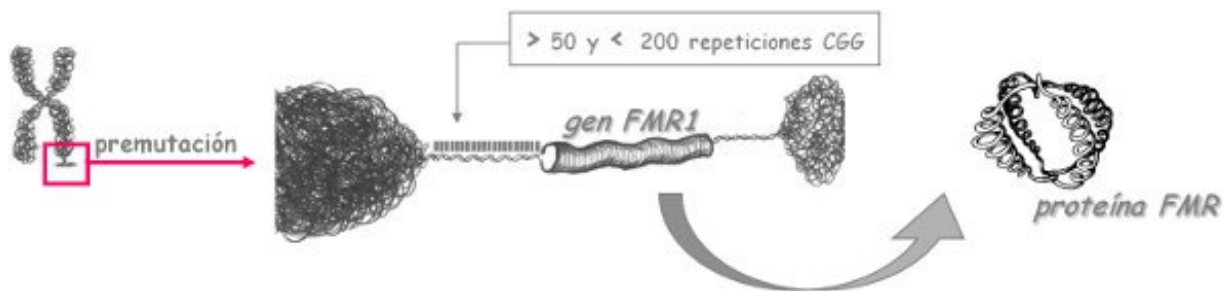


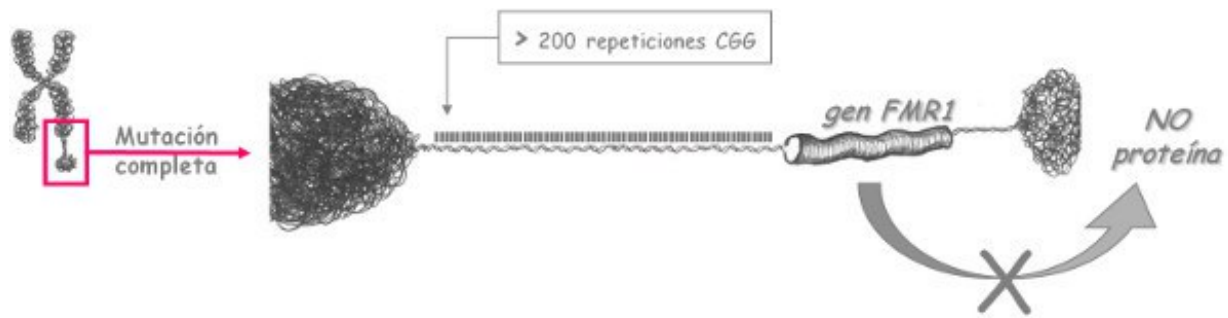
- Déficit de Atención.
- Trastornos de espectro autista.
- En la edad escolar:
 - Dificultades de relación.
 - Dificultades de aprendizaje.
- Los déficits cognitivos y conductuales se afirman a partir de la adolescencia y persisten hasta la edad adulta. La persistencia de los mismos es determinante, muy por encima de la discapacidad intelectual, la calidad de abordaje educativo y la actuación del equipo multidisciplinar.

Etiología del X-Frágil



Los estudios han demostrado que la causa genética del Síndrome X-Frágil es una mutación en la secuencia normal del ADN, en el gen FMR-1, que da lugar a una inactivación del mismo y, en consecuencia, a la falta de síntesis de la proteína (FMRP). La mutación más frecuente consiste en la expansión de una pequeña parte de su secuencia formada por la repetición de las bases nitrogenadas citosina-guanina-guanina. Esta repetición del triplete CGG se encuentra al principio del gen, en una zona que no guarda información para la proteína que codifica, sino que más bien tendría que ver con su actividad, en concreto, que se sinteticen más o menos copias de la proteína FMRP. Esta secuencia repetitiva suele contener entre 6 y 50/60 repeticiones del triplete CGG (siendo la más frecuente la de 30 repeticiones). En cambio, en el Síndrome X-Frágil se da una expansión del número de repeticiones de este triplete CGG de entre 60 y 200 repeticiones produciendo así, un estado de premutación. En cambio, si las repeticiones aumentan hasta contener más de 200 se produce una mutación completa.





Se ha demostrado que la presencia de un número grande de repeticiones CGG ocasiona una dificultad, prácticamente un bloqueo, sobre el funcionamiento del gen, de forma que éste es incapaz de sintetizar la proteína

FMRP. Aparentemente, la inactivación del gen se debe a un doble efecto de la expansión, ya que por un lado ésta tiene un efecto directo sobre la maquinaria de la célula que construye las proteínas a partir de las instrucciones de los genes. Por otro lado, también tendría un efecto indirecto sobre la cantidad de moléculas que llevan esas instrucciones para sintetizar la proteína FMRP, los denominados “mensajeros”, generando que el gen FMR-1 se encuentre marcado como si estuviera inactivado. Esta marca es la metilación, la adición del compuesto de metilo en el propio ADN del gen, tal y como ocurre en la mayoría de los genes de uno de los dos cromosomas X en mujeres, que se encuentra inactivo, así como en otros genes que se deben bloquear de forma específica para silenciar algunos genes en determinados tipos de células.

En casos excepcionales, se han descrito otras mutaciones, que son pequeños cambios puntuales de la secuencia del gen FMR-1 y que también dan lugar a un déficit de proteína. También se han encontrado pérdidas completas o parciales del gen FMR-1.

En la mayoría de las células del organismo, la ausencia de FMR-1 no tiene ninguna repercusión, porque hay otros dos genes muy similares al gen FMR-1 que suplen perfectamente su ausencia, y que se denominan FXR-1 y FXR-2.

En cambio, estos dos genes están silenciados en las células del sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal), por lo que son estos órganos los más afectados por la ausencia de la proteína FMRP. En cuanto a la función de esta proteína, hoy sabemos que es bastante compleja, pero que básicamente está implicada en la inactivación o activación de otros genes cuyas proteínas se localizan en las sinapsis neuronales activas. En última instancia, la FMRP tendría un papel en el proceso de maduración final de las conexiones sinápticas entre neuronas, contribuyendo a potenciar algunas y posiblemente eliminando aquellas que son innecesarias.

Descripción del Trastorno

Aunque la manifestación más grave de éste síndrome es la Discapacidad Intelectual, existen numerosos sistemas implicados. El déficit de la proteína afecta al tejido conectivo, cuya displasia se encuentra en la base del fenotipo físico y de los trastornos otorrinolaringológicos, oftalmológicos, osteoarticulares y cardiológicos. La afectación del sistema endocrinológico provoca disfunciones hormonales que repercuten en el crecimiento y en el sistema reproductor.

**Cara alargada.
Mentón y orejas prominentes.
Macrocefalia.
Macroorquidismo.**

FENOTIPO FÍSICO

ALTERACIONES ORL

Otitis media.

**Cara alargada.
Mentón y orejas prominentes.
Macrocefalia.
Macroorquidismo.**

FENOTIPO FÍSICO

ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS	Estrabismo. Trastornos de refracción.
ALTERACIONES OSTEOARTICULARES	Hiperextensibilidad articular. Pies planos – valgos.
ALTERACIONES CARDIACAS	Dilatación aortica. Prolapso de la válvula mitral.
ALTERACIONES ENDOCRINAS	Aceleración de peso y talla. Macroorquia. Obesidad. Pubertad precoz.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS:

A continuación vamos a describir las características físicas más destacadas del Síndrome X-Frágil. Estas características son orientativas hacia éste síndrome ya que todas no están presentes en todos los casos ni se dan con la misma intensidad.

- La macrocefalia, orejas grandes y separadas, en algunos casos prolapso de la válvula mitral son algunas de las características físicas que se pueden observar en los recién nacidos. Normalmente las orejas no presentan ningún tipo de deformidad, sin embargo muestran una hendidura en la parte superior del lóbulo.
- Otros rasgos que se pueden destacar en los niños son: cara alargada y estrecha, estrabismo, paladar ojival (suele ser alargado y muy arqueado), laxitud articular y pies planos.
- En los jóvenes la macrocefalia no suele ser evidente, la cara continua siendo alargada y estrecha con la mandíbula inferior saliente y paladar ojival, con los dientes apelotonados.

CARACTERÍSTICAS PSICOLÓGICAS:

DISCAPACIDAD INTELECTUAL

Diferentes tipos de intensidad.

TRASTORNOS DEL DESARROLLO	Motor. Lenguaje.
TRASTORNOS DE CONDUCTA	Hiperactividad y déficit atencional. Excesiva timidez. Autismo.
TRASTORNOS DEL SUEÑO	Insomnio. Ronquido.
EPILEPSIA	Crisis de semiología variable. Trazados eeg epileptiformes sin crisis clínicas.
MARCADORES BIOLÓGICOS EN NEUROIMAGEN	Disminución del vermis cerebeloso. Aumento del núcleo caudado, tálamo e hipocampo.

CARACTERÍSTICAS CONDUCTUALES:

Desde el punto de vista conductual, las alteraciones descritas se asemejan a las del espectro del autismo. Sin

embargo, la alteración de mayor intensidad de manifestación es la impulsividad y la inatención, que se encuentran muy por encima de la hiperactividad. Las personas que presentan éste síndrome necesitan una intervención educativa adecuada en función de sus dificultades cognitivas. Otras alteraciones que presentan son:

- Hiperactividad: tiende a mejorar con la edad, pero que de pequeños, unida al trastorno de atención, puede dificultar especialmente la escolaridad.
- A menudo muestran angustia ante situaciones nuevas o con elementos desconocidos. Es frecuente, por ejemplo, que si encuentran a una persona en un entorno en el que habitualmente no coinciden con ella (por ejemplo, encontrarse a la maestra en una tienda), actúen como si sintieran una gran vergüenza o, de manera muy descontrolada, pueden negarse a hablarle o saludarla, etc.
- Se sienten mucho más tranquilos con las rutinas y suelen mostrar conductas de perseveración (repetición), que a veces les sirven para tranquilizarse.
- Repiten a menudo acciones y también frases y preguntas (aunque sepan la respuesta).
- También suelen padecer una timidez extrema, con evitación del contacto ocular; este aspecto es muy variable dependiendo de la situación, pero en general el contacto ocular les puede producir gran angustia y es importante no forzarlo. Con el tiempo, cuando se sienten cómodos y no se les exige, esta conducta mejora.
- Son frecuentes las estereotipias (con movimientos de aleteos, mordida de manos, llevarse a la boca puños y cuellos de los jerséis, etc.), que se dan en situaciones de excitación, tanto de alegría como de ansiedad.
- Suelen ser niños con baja tolerancia a la frustración y con muy poca capacidad de espera, es decir se suelen comportar de manera impulsiva; ello hace que actúen antes de poder pararse a pensar, y por eso a veces ellos mismos muestran gran tristeza y arrepentimiento por sus acciones. Cuando se encuentran tranquilos y en un ambiente que les resulta familiar se muestran muy simpáticos y con buen sentido del humor.
- También es frecuente, en las primeras edades especialmente, un mayor número de conductas autísticas: dificultades en conectar con los demás e interesarse por el entorno y las personas, fascinación por ciertos movimientos (ver rodar cosas, etc.), conductas de balanceo, etc. A menudo este cuadro mejora mucho con la edad y, aunque algunas de las conductas pueden persistir (por ejemplo ciertas estereotipias), el contacto del niño con su entorno social es mucho mejor.
- En la mayoría de niños hallamos también conductas de defensa táctil, es decir una tendencia a reaccionar negativamente a las sensaciones táctiles que para otras personas no son negativas. Esta reacción es variable dependiendo de las circunstancias y de lo familiarizado que esté el niño con la situación. Esto explicaría por qué a veces resulta tan difícil cepillarles los dientes, cortarles las uñas y el pelo, o acariciarles. Estas sensaciones también se dan en la cavidad bucal y pueden ser responsables de la aversión que sienten los niños a las texturas de ciertos alimentos y que pueden incluso llegar a provocarles náuseas. La terapia de integración sensorial puede ayudar mucho a estos niños a mejorar la tolerancia a los estímulos táctiles y la mejor integración sensorial. Esto les evita muchas situaciones de sobrecarga emocional y, por tanto, disminuye la angustia y mejora su conducta.

FENOTIPO COGNITIVO -CONDUCTUAL DEL SÍNDROME, EN LA EDAD INFANTIL

Discapacidad intelectual.
Retraso en la maduración de lenguaje.
Trastorno del desarrollo del lenguaje de diferente semiología, con alteración evidente de la pragmática.
Problemas de atención.
Estereotipias de aleteo de manos.
Hiperactividad.
Timidez.
Agobio frente a multitudes.
Agobio frente a ruidos.
Rechazo de determinadas texturas.
Ansiedad social.
Tozudez.
Rabietas exageradas.
Obesidad.
Mutismo.
Pobre contacto visual.
Inestabilidad emocional.

CARACTERÍSTICAS DEL LENGUAJE ASOCIADAS AL SÍNDROME:

- Aparición tardía: las primeras palabras pueden aparecer hacia los tres años o incluso más tarde y, si el niño no está muy afectado y no hay otros casos en la familia, éste puede ser el motivo primero de consulta. Este es un aspecto que preocupa a las familias, ya que desde pequeño el niño muestra una mejor comprensión, y el lenguaje expresivo que se espera de él es mayor que el que presenta. Es importante potenciar la comunicación y estimular el lenguaje sin forzar al niño, ya que fácilmente se producen bloqueos importantes.
- Lenguaje perseverativo: repetición de palabras, de preguntas, ecolalias diferidas que, a menudo, son utilizadas por el niño para disminuir la ansiedad.
- Facilidad para la sintaxis y adquisición de vocabulario: la adquisición de palabras nuevas se suele dar con relativa facilidad una vez el niño ha iniciado el lenguaje oral. La memoria auditiva a largo plazo y la capacidad de imitación elevada favorecen este proceso y el de la correcta estructuración de las frases que, a menudo, es adecuada a la edad mental de las personas con X-Frágil.
- Dificultades en el habla, especialmente habla rápida y a veces entrecortada con volumen poco adecuado a la situación y dificultades para pronunciar algún sonido. Todo ello dificulta la inteligibilidad del habla, aunque la frase esté estructurada correctamente.
- Habilidades comunicativas: es éste el aspecto de lenguaje en el que las personas con X-Frágil presentan mayores dificultades. Tienden a no respetar los turnos de palabras, a no mirar al interlocutor a la cara, especialmente cuando hablan; les cuesta también mantener el tema de conversación (se da frecuentemente el lenguaje tangencial; es decir, una palabra o una frase les puede llevar a recordar otro tema y saltan fácilmente de un tema a otro), o, por el contrario, cuesta hacerles cambiar si el tema es uno de sus “favoritos”.
- Una conducta típica del síndrome, como es la evitación de la mirada, suele aparecer a partir de que empieza a desarrollarse el habla y no en etapas anteriores.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS:

Estas manifestaciones son múltiples al igual que en los demás aspectos, pero son muy diferentes en función del estado de mutación completo, premutación y el sexo.

Una de las características más significativas junto al autismo, es la discapacidad intelectual que cursan las personas con éste síndrome. La discapacidad intelectual se presenta en la totalidad de varones afectados por el síndrome, mientras solo el 50-60% de las mujeres con mutación completa afectadas lo padecen. En las premutaciones no se observa discapacidad intelectual, pero sí que podemos observar otras características como un rendimiento más bajo, comparado con la población general, en cálculo, lectura y escritura. Las mujeres con premutación suelen presentar ansiedad social e inestabilidad emocional. Mientras que recientemente se ha demostrado que los varones con premutación presentan una atrofia cerebelosa severa acompañada de temblores, pérdida de funciones ejecutivas y severo deterioro de la memoria.

Fenotipo físico ausente.

Cociente intelectual normal.

En algunos casos, en la sexta década de la vida:

Atrofia cerebelosa.

Temblor.

Trastorno de memoria.

VARONES

Alteración de funciones ejecutivas.

MUJERES	<p>Fenotipo físico ausente. Cociente intelectual normal. En algunos casos, mayor incidencia de: Dificultades en cálculo. Ansiedad social. Labilidad emocional. Menopausia precoz por fallo ovárico.</p>
----------------	---

A pesar de que la hiperactividad y el déficit de atención son los trastornos neuropsicológicos más frecuentes que podemos observar en éste síndrome, los dos signos clínicos más precoces que presentan son el retraso en la adquisición de la marcha y el lenguaje. Gracias a esto, la edad media del diagnóstico ha ido disminuyendo, facilitando así una intervención más rápida.

Trastornos del lenguaje, habla y comunicación

El niño con X-Frágil presenta muchas características del espectro del autismo, por lo tanto, uno de sus mayores problemas en el lenguaje es la pragmática. No mantienen el contacto ocular o directamente lo rechazan, su lenguaje puede ser tangencial y desordenado, o ecolálico, por lo que resulta difícil mantener una conversación, no respetan los turnos debido a su impulsividad o directamente no contestan por falta de interés, presentan una comprensión muy literal por lo cual no entienden los dobles sentidos ni las frases hechas, etc. La incapacidad de entender la situación y el contexto afectarían no solo a la comunicación sino a la adquisición del lenguaje en sí misma.

Pueden tardar mucho en empezar a hablar (algunos no llegan a desarrollar lenguaje oral nunca), y después de empezar la hiperactividad y los problemas de atención característicos del síndrome comprometen el aprendizaje. Por otro lado su discapacidad intelectual implica una comprensión limitada aunque es mucho mayor que la capacidad de expresión. Si añadimos que estos niños son propensos a las otitis de repetición y sus alteraciones perceptivas podemos afirmar que su desarrollo fonológico no será normal, lo que se manifiesta sobretodo en el lenguaje escrito y no tanto en el oral ya que poseen una buena capacidad de imitación verbal.

Presentan una discriminación fonética baja debido a sus alteraciones en la percepción e integración sensorial, y alteraciones en la articulación por sus dificultades práxicas. Son niños que tienen problemas para organizar la información y actuar acorde a la misma de forma efectiva, lo que puede afectar a su planificación motora y, por tanto, a la inteligibilidad del habla. A nivel léxico suelen aparecer palabras que procesan de forma asociada y que les es difícil separar ya que perciben los estímulos de forma global.

Trastorno semántico-pragmático:

Repetitivo.

Perseverante.

Tangencial.

Verborrea.

No respeto del turno de conversación.

Trastorno léxico-sintáctico:

LENGUAJE

Dificultad para elaborar relatos complejos.

CONDUCTA	Baja autoestima. Timidez extrema. Perseveración en la apreciación de los problemas. Reacciones emocionales desmesuradas ante problemas. Dificultad de relación con el entorno. Conducta de evitación. Ansiedad social.
APRENDIZAJE	Dificultades en funciones ejecutivas. Dificultades en matemáticas. Dificultades visoconstructivas. Déficit de atención. Dificultades de memoria.

Instrumentos de diagnóstico y evaluación

Desde los años 70 hasta que fue descrito el defecto molecular en 1991, el único medio de diagnóstico consistía en efectuar un cariotipo en medio de cultivo pobre en ácido fólico. Éste método sólo ponía de manifiesto la afectación en el caso de mutaciones completas. Los portadores del gen no son detectados mediante ésta técnica, aunque ahora, por el estudio del ADN, es más probable ofrecer un diagnóstico de detección más seguro y fiable mediante la técnica de *análisis tipo Southern* y el *análisis con PCR* (Reacción en Cadena de Polimerasa).

El instrumento de diagnóstico más habitual es el *diagnóstico prenatal genético*, el cual se realiza mediante el análisis del líquido amniótico. También, otra técnica en la actualidad, viene a ser el *diagnóstico preconcepcional o preimplantacional*, la cual se basa en el estudio genético de embriones fecundados in vitro y la elección y transferencia al útero de aquellos que no estén afectados por la mutación ni la premutación del gen.

Por lo tanto, el diagnóstico más seguro que puede ofrecerse para la detección del síndrome es mediante la *técnica de genética molecular*.

Técnicas de intervención

En la actualidad, no existe un tratamiento médico específico para el SXF, aunque se están desarrollando experimentos basados tanto en la terapia genética como en la ingeniería genética, cuyo fin es poder reproducir la carencia de la proteína o invertir el estado de hipermetilación causante de la inactivación del gen.

Con el tratamiento se pueden paliar los problemas sintomáticos abordando los diferentes trastornos que presente cada caso. También es necesario intervenir a nivel psicológico, educacional y ocupacional. Los fármacos que se emplean son: el metifenhidato, trata el trastorno hiperactivo; la melatonina, trata los trastornos del sueño; se han empezado a utilizar neurolépticos (risperidona) e inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS: citalopram, fluoxetina, etc.) que aborda los trastornos severos de conducta, ansiedad y trastornos obsesivos. El ácido fólico es otro de los fármacos que se utilizan, pero el cual todavía se intenta valorar la utilidad de la L-acetilcarnitina para controlar los trastornos hiperactivos. Si se presenta epilepsia, se emplean fármacos antiepilépticos en función de la semiología de las crisis (*).

Visto esto, existen numerosos fármacos que pueden ayudar al control de la sintomatología del SXF, aunque la medicación no es el único tratamiento, ya que también es importante el trabajo que se haga con esos niños por parte de padres, profesores, médicos, psicólogos, logopedas, psicomotricistas y pedagogos, y lo mejor y más adecuado, es que entre todos exista una buena coordinación para facilitar el buen funcionamiento de ese niño.

Un estupendo vídeo ilustrativo (en inglés) está disponible en el siguiente enlace:

www.cdc.gov/ncbddd/single_gene/video/Fragile%20X-4.html

(*)Nota de la redacción: *Es importante recalcar que el uso de este tipo de fármacos presenta una serie de riesgos y contraindicaciones. El uso combinado de algunos fármacos genera efectos no previstos por los fabricantes de estos fármacos. La administración de este tipo de medicamentos debe realizarse bajo riguroso control médico. Algunos de los efectos secundarios, pueden ser difíciles de detectar en niños sin una adecuada comunicación verbal. Efectos como crisis psicóticas, alucinaciones, paranoias y otros efectos producidos por este tipo de fármacos, deberán de ser relacionados a las alteraciones de la conducta del niño. Es importante que cuando se inicien procesos de administración de medicamentos se describan los posibles cambios del niño en un cuaderno, haciendo constar, horas y días. De esta forma, el profesional que atienda al niño, dispondrá de una guía útil para detectar posibles efectos adversos.*