

## **ASPECTOS COGNITIVOS, MÉDICOS Y NEUROLÓGICOS DEL SÍNDROME X FRÁGIL : DEL DIAGNÓSTICO A LA INTERVENCIÓN**

Maria Teresa Ferrando Lucas  
Neuropediatra

*Servicio de Pediatría. Hospital Quirón Madrid*  
*Asesor médico de la Asociación Síndrome X Frágil de Madrid*  
*Miembro de X fragile Europe*  
*Profesora Titular de la Universidad La Salle- Madrid*  
[mferrando@eulasalle.com](mailto:mferrando@eulasalle.com), [mferrando.mad@quiron.es](mailto:mferrando.mad@quiron.es)

Si debiésemos resumir el síndrome x frágil en algunas líneas podríamos decir que se trata de una enfermedad genética, hereditaria, producida por la mutación de un gen y cuyas características clínicas son muy amplias, tanto que deberíamos hablar de espectro clínico de los afectados. Deberíamos añadir que el contemplar la clínica en su amplio espectro implica el considerar mutaciones completas (por encima de 200 repeticiones de una tripleta del ADN: Citosina- Guanina- Guanina), premutaciones (50- 200 repeticiones CGG), sexo (niños- niñas) y contemplar la incidencia del entorno sociocultural. Deberíamos añadir que en los últimos años ha sido descrita una nueva enfermedad, FXTAS (Frágil X Tremor Ataxia Síndrome) que puede afectar a algunas premutaciones en la sexta década de la vida. Deberíamos añadir que algunos niños y adultos portadores de la premutación se comportan clínicamente como si estuviesen afectados por la mutación completa. Y deberíamos pararnos a reflexionar sobre la realidad de que el poco conocimiento que existe aún en general sobre la enfermedad, hace que la mayoría de los casos estén por diagnosticar, con lo que el consejo genético llega tarde y muchas familias se encuentran con varios hijos afectados antes de que algún profesional piense que esos síntomas que estaban erróneamente diagnosticados de Trastorno Específico o Generalizado del Desarrollo, en realidad son la clínica de una enfermedad muy concreta, frente a la que hay que dar consejo genético y frente a la que la intervención de múltiples profesionales es imprescindible para el buen desarrollo de todas las capacidades que sin duda tienen los afectados.

El síndrome x frágil (SXF), primera causa de discapacidad intelectual hereditaria, debe ser considerado como una patología multisistémica en la que el fenotipo cognitivo-conductual marca la vida escolar y social de los afectados. Aunque las manifestaciones clínicas más importantes son las derivadas de la afectación cognitivo- neurológica, la enfermedad comprende la posibilidad de afectación de numerosos sistemas orgánicos por lo que el seguimiento y la intervención debe comprender no solo los trastornos

cognitivos y neurológicos sino también los derivados de la patología general, tanto en la infancia como en la edad adulta.

Producida por la mutación del gen FMR1 la fisiopatología de la afección se explica por la disminución o ausencia de una proteína, FMRP, necesaria tanto para la correcta formación de las uniones entre neuronas, es decir las sinapsis, como para la formación del tejido conjuntivo, tejido ampliamente repartido por todo el organismo. La displasia del tejido conjuntivo explica parcialmente el fenotipo físico y es la causa de los trastornos otorrinolaringológicos, oftálmicos, osteoarticulares, gástricos, urinarios, dermatológicos y cardiacos que los afectados por la enfermedad pueden presentar.

El seguimiento e intervención en el síndrome x frágil debe comprender 3 grandes aspectos : la neurología, la endocrinología y la patología general.

Dentro del seguimiento neurológico, la epilepsia está presente en el 15% de los afectados por mutación completa; tiene las características de epilepsia benigna y en general es de buen pronóstico. La intervención farmacológica es la misma que para la epilepsia en población general, con los mismos fármacos y las mismas pautas de dosis y tiempo de tratamiento. Pero aunque sea de buen pronóstico, no debe olvidarse que al igual que en población general, la epilepsia puede ser un factor penalizador de los trastornos cognitivos- conductuales mientras no esté controlada, por lo que la detección de crisis y paroxismos no críticos y su control es de gran importancia en el seguimiento médico de los niños con sxf. Dentro del seguimiento neurológico, los trastornos de atención, presentes en la casi totalidad de los afectados por el síndrome, y los trastornos de conducta necesitan con frecuencia apoyo farmacológico, con el objetivo de un mejor control de estos síntomas pero sobre todo con el objetivo de que pedagogos, psicólogos, logopedas, y en definitiva los componentes del equipo multidisciplinar, puedan trabajar con estos niños sin la interferencia y la penalización que para los resultados implica el que hayan síntomas que distorsionen el trabajo de los profesionales y el buen aprovechamiento de los afectados.

La disfunción del eje hipotálamo- hipofisario tiene como consecuencia trastornos del sueño y trastornos endocrinos que van a manifestarse como alteraciones de peso, talla, y alteraciones del sistema reproductor. Aceleración de peso y talla, obesidad, macroorquidismo, pubertad precoz son manifestaciones clínicas que pueden estar presentes.

Pero en los aspectos neurológicos el objetivo mas importante son los trastornos derivados del fenotipo cognitivo- conductual, que constituyen uno de los mas claros ejemplos de la necesidad de la intervención multidisciplinaria. La amplia semiología cognitivo – conductual implica una intervención multidisciplinaria desde los primeros años de la vida.

La discapacidad intelectual (retraso mental) la presentan la práctica totalidad de los niños y alrededor del 70% de las niñas con mutación completa. Forman parte del fenotipo cognitivo- conductual: déficit de atención e hiperactividad; trastornos del lenguaje; mutismo; déficits en integración sensorial; agobio frente a multitudes; estereotipias de aleteo y de mordedura de manos; mirada huidiza con rechazo a la mirada de frente; interacción pobre; timidez extrema; reacciones desmesuradas ante ruidos; rabietas exageradas ante frustraciones mínimas; ansiedad social, resistencia al cambio y apego a rutinas, obsesiones y tozudez.

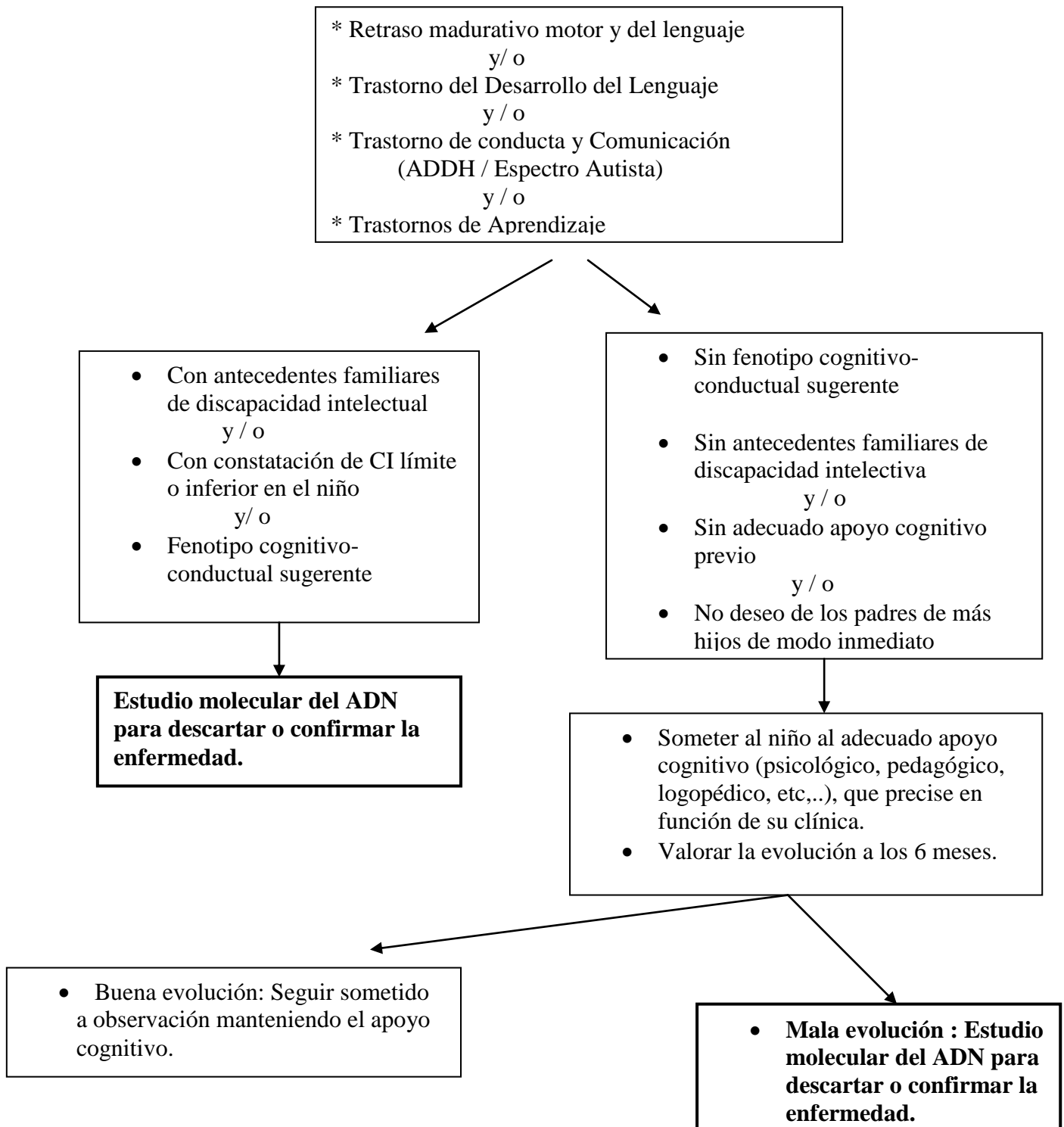
Aunque el trastorno neuropsicológico mas frecuentemente descrito es hiperactividad y déficit de atención, los dos signos clínicos más precoces son el retraso en la adquisición de la marcha y del lenguaje. Esto implica que si el síndrome se conoce, el diagnóstico de sospecha y confirmación se pueda efectuar a edades tempranas; a pesar de que la

idea de que estamos ante una patología infradiagnosticada es un dato recurrente en la literatura, es cierto también que la edad media al diagnóstico ha ido disminuyendo y en nuestro entorno se ofrecen cifras que han pasado de los 20 años en la década de los 70, a los 3 años en la actualidad. Los trastornos del lenguaje afectan a todos sus componentes (fonología, sintaxis, semántica pragmática y aspectos comprensivos) y se ven igualmente interferidos por los trastornos de la conducta. Su manifestación conoce diferentes grados de severidad y está descrito que alrededor del 5% de los niños con mutación completa no llega a adquirir un lenguaje operativo. La evolución de los trastornos del lenguaje es hacia un trastorno de la pragmática, en la mayoría de los casos, con lenguaje tangencial y perseverativo.

El fenotipo cognitivo- conductual está presente en la totalidad de los afectados, independientemente de que el cociente intelectual esté dentro de los rangos de la normalidad o de la capacidad límite.

En definitiva, el diagnóstico de síndrome x frágil implica una importante intervención multidisciplinaria, en la que los aspectos pedagógicos, psicológicos y logopédicos son el principal polo de actuación. Para la correcta calidad de vida y la integración social tanto de niños como adultos, el síndrome debe ser contemplado en su amplísima realidad que incluye en primer lugar un buen conocimiento del mismo para que el diagnóstico precoz y la intervención precoz y continuada sean efectivas. Implica un largo asesoramiento genético a las familias. Implica no olvidar los aspectos psicológicos de las familias, en lo que supone la vivencia de hijos con necesidades especiales y con la carga emocional añadida de ser una enfermedad que ha transmitido uno de los progenitores. Implica no olvidar que el síndrome tiene unas manifestaciones clínicas amplias y variables en la gravedad de sus manifestaciones. Implica no olvidar que el síndrome no termina en la edad infantil y que la adolescencia es un periodo complicado y que los adultos con SXF también existen, con todos los derechos y con toda la realidad de deseos laborales, amorosos y sociales frustrados, como desafortunadamente sigue siendo la norma en la población discapacitada intelectual adulta. Y sobre todo implica el no perder la perspectiva de que el equipo multidisciplinario en un plano de absoluta igualdad entre todos los miembros que lo componen (psicólogos, logopedas, pedagogos, maestros, médicos, psicomotricistas, terapeutas ocupacionales, etc..etc..) tiene que trabajar de modo interdisciplinar, con la inclusión de la familia como un puntal imprescindible, para que la integración social de los afectados sea la adecuada y para que su calidad de vida sea aquella a la que tienen derecho y que este derecho sea una realidad que no se limite a su contemplación legal.

## ALGORITMO DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME X FRÁGIL EN NIÑOS CON TRASTORNOS DEL DESARROLLO



## BIBLIOGRAFÍA

Braden M, Wilson P, Stackhouse OT, O'Connor R, Scharfenakker MA, Hagerman R. Desarrollo de un plan educativo individualizado para personas con síndrome X frágil. En Ramos Fuentes FJ, ed. El Síndrome X Frágil. Material Educativo de la Fundación nacional del X frágil de Estados Unidos. Madrid: Ed. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 1999. p. 203- 31.

Brun-Gasca C, Artigas-Pallarés J. Aspectos psicolingüísticos en el síndrome del cromosoma x frágil. Rev Neurol 2001; 33 (Supl 1): S29- S31.

Cornish K, Munir F, Wilding J. Perfil neuropsicológico y conductual de los déficits de atención en el síndrome x frágil. Rev Neurol 2001; 33 (Supl 1): S24- S29.

De Vries B, Mohkamsing S, Van den Ouweland AM, Duivenvoorden HJ, Mol E, Gelsema K, et al. Screening and diagnosis for the fragile X síndrome among the mentally retarded: an epidemiological and psychological survey. Collaborative Fragile X Study Group. Am J Human Genet 1997; 61: 660- 7.

De Diego Otero Y, Hmadcha A, Carrasco Mairena M, Pintado Sanjuán E. Síndrome X frágil y discapacidad mental hereditaria. Madrid: Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo; 1998.

Hagerman RJ. Physical and behavioral phenotype. En Hagerman RJ, Cronister A, ed. Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research. 2ªed. Baltimore: Ed. Johns Hopkins University Press; 1996. p. 3- 87.

Hagerman RJ, Hagerman PJ. Fragile X Syndrome. Diagnosis, Treatment and Research. The Jons Hopkins University Press. 3ª ed. Baltimore, 2002.

Hagerman PJ, Hagerman R. Síndrome X Frágil: Un model de la relación cerebro- gen. Rev Neurol 2001; 1, 33 Supl1: S51- 7.

Taylor AK. Test del ADN para el Síndrome X Frágil, guía para médicos y familias. En Ramos Fuentes FJ, ed. El Síndrome X Frágil. Material Educativo de la Fundación nacional del X frágil de Estados Unidos. Madrid: Ed. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 1999. p. 39- 51.