

CAPÍTULO VI

SÍNDROME DE X FRÁGIL

JOSÉ A. DEL BARRIO DEL CAMPO*, ANA CASTRO ZUBIZARRETA** Y
LAURA BUESA CASAUS***

**Facultad de Educación de la Universidad de Cantabria*

***Grupo de Innovación e Investigación Educativa “Isla de Mouro”*

****Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*

1. DESCRIPCIÓN DEL SÍNDROME

1.1. Introducción

El síndrome X Frágil es el síndrome genético causante de la deficiencia mental hereditaria más frecuente y que afecta principalmente a varones, quienes manifiestan un fenotipo característico. Su nombre se debe a la presencia de una “rotura” en el extremo distal del cromosoma X (Xq27.3) en el cariotipo de los individuos afectados.

Afecta, aproximadamente, a uno de cada 4.000 varones y en una de cada 6.000 mujeres de la población general. En el caso de los portadores se estima una de

cada 260 mujeres y uno de cada 800 varones.

A pesar de todo ello, los datos que ofrece la literatura son sorprendentes, considerándose que el 80% de los afectados están por diagnosticar. La normalidad de los portadores asintomáticos (premutaciones) que, sin embargo, pueden transmitir la enfermedad (mutación completa) y la falta de un conocimiento adecuado del fenotipo cognitivo-conductual que, ya durante la época de lactante presentan los pacientes, son la causa del diagnóstico tardío.

1.2. Antecedentes históricos

En 1943 se dieron a conocer los primeros datos clínicos relacionados con el síndrome, al publicar Martín y Bell las características de una extensa familia con un defecto mental ligado al sexo.

En 1969 Lubs descubrió el marcador citogenético del síndrome como una fragilidad en la región q.27.3 del cromosoma X, aunque no se estableció una relación entre el marcador genético y el retraso mental ligado al cromosoma X.

En 1991 se identificó la mutación en el FMR-1 causante de la enfermedad, sustituyendo al estudio citogenético como método de confirmación diagnóstica.

En 1993 se identifica la proteína del gen FMR-1 denominada FMRP, cuya ausencia es la causa del cuadro clínico del síndrome del X Frágil (SXF).

1.3. Etiología

Cada persona posee 23 pares de cromosomas. Una de estas parejas determina el sexo con el que se nace, adoptando el nombre de “cromosomas sexuales”. Por su forma se identifican los cromosomas sexuales femeninos (determinan que la persona sea del sexo femenino) como XX, y la pareja de cromosomas masculinos como XY (determinan que la persona sea del sexo masculino).

Por tanto, las mujeres pueden tener esta anomalía en cualquiera de los dos cromosomas sexuales X, mientras que los hombres pueden padecerlo sólo en el único cromosoma sexual X que poseen. Este es el motivo de que las mujeres tengan una defensa adicional importante que provoca que se vean menos afectadas: si uno de los cromosomas X tiene la mutación, siempre tienen el otro cromosoma X que

puede suplir y compensar la anomalía del par. En cambio, en los hombres, la mutación en el cromosoma sexual X no puede ser suplida por ningún otro y la afectación es casi segura.

La anomalía es debida a una mutación genética del ADN que afecta tanto a células sexuales (óvulos y espermatozoides) como a los otros tipos de células del organismo. La mayor parte de los síntomas de este síndrome vienen determinados por la afectación de las neuronas.

El gen FMR1 (Frágil X Mental Retardation), situado en el locus Xq27.3 está formado por un número de repeticiones de la tripleta CGG (citocina-guanina-guanina). La población normal posee entre 5 y 50-60 copias de esta tripleta. Una expansión de la tripleta entre 60-200 repeticiones implica un estado de premutación (portador) y, por encima de 200 repeticiones, nos encontramos ante una mutación completa. Esto provoca que no se exprese el gen FMR-1 y secundariamente que no se forme una proteína, la FMRP, lo cual sería la causa última de las manifestaciones clínicas del síndrome.

La tripleta es muy inestable y tiende a expandirse, es decir, a aumentar de tamaño de una generación a la siguiente. Esto implica que un estado de premutación pueda tener descendencia con la mutación completa: enfermos de síndrome de X Frágil.

Cuando el padre es el portador, la totalidad de sus hijas serán portadoras, ya que el X que reciben del padre está afectado, mientras que su descendencia masculina será completamente normal. Si la madre es portadora, el 50% de sus hijos varones heredarán el gen. Si heredan la mutación completa estarán afectados, y si se mantiene la premutación serán transmisores normales. El otro 50% heredará el alelo sano y serán completamente sanos y no portadores. Respecto a las hijas, el 50% serán portadoras de una premutación o una mutación completa, según el tamaño de la expansión, y el otro 50% de las hijas serán sanas no portadoras.

Para las mujeres portadoras de la mutación completa, el riesgo es igual al caso anterior, pero la penetrancia del gen es del 100%, por lo que resulta prácticamente imposible la aparición de hijos varones transmisores sanos y de hijas permutadas. Si es varón estará afectado y si es mujer, dependerá de la inactivación del cromosoma X.

2. CARACTERÍSTICAS BIOMÉDICAS, PSICOLÓGICAS, CONDUCTUALES Y SOCIALES

2.1. Características biomédicas

El síndrome del cromosoma X Frágil presenta manifestaciones clínicas variables.

Manifestaciones clínicas en los diferentes sistemas orgánicos

Disomorfias faciales: Pueden presentar macrocefalia, facies alargada y estrecha, frente amplia y ancha, boca grande con labios gruesos y labio inferior evertido, incisivos superiores grandes, paladar ojival, mentón prominente, orejas grandes y prominentes. En la edad prepuberal pueden no ser evidentes estos rasgos físicos, que se manifestarán en edades posteriores.

Macroorquidismo: Constituye el signo clínico más objetivo y constante. Puede estar presente en el momento del nacimiento pero, por lo general, no se observa hasta después de la pubertad. El funcionalismo germinal y endocrino es normal.

Alteraciones ORL: Problemas de infecciones en el oído (otitis media).

Alteraciones oftalmológicas: Estrabismo en el 25-50% de los casos; defectos de refracción.

Displasias del tejido conjuntivo: Se puede observar hiperextensibilidad de las articulaciones de los dedos, pectus excavatum, surcos profundos en las plantas de los pies, pies planos-valgos, hiperelasticidad cutánea.

Alteraciones cardiacas: Prolapso de válvula mitral y dilatación aórtica.

Alteraciones endocrinas: Pueden presentar pubertad precoz y menopausia precoz. Se ha observado una incidencia más elevada de fallo ovárico prematuro o de menopausia precoz en mujeres portadoras de la premutación (de 10 a 20 veces más frecuente que en la población general). Sin embargo, cuando se estudian mujeres con mutación completa no se observa ninguna relación entre estas patologías.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas en los distintos sistemas orgánicos del síndrome.

Manifestaciones neurológicas

Retraso mental: Es el hallazgo fundamental del síndrome. En los varones afectados suele ser retraso mental moderado y en las mujeres retraso leve.

Retraso del desarrollo motor: La edad media de inicio de sedestación es de 10 meses y de deambulaci3n de 20,5 meses.

Trastornos del lenguaje: Constituye uno de los principales motivos de consulta. En los ni1os destacan: inicio tardío del lenguaje, el nivel de comprensi3n del lenguaje se sitúa bastante por encima del expresivo, buena adquisici3n semántica y sintáctica, repetic3n de palabras, frases y preguntas y ritmo desigual en el habla, alteraci3n en la articulaci3n de sonidos, dificultad de mantenimiento de un tema, falta de respeto en los turnos de conversaci3n, mutismo selectivo (ausencia de habla en determinados contextos y situaciones).

Trastornos de conducta: El problema de conducta más frecuentemente asociado es la falta de atenci3n e hiperactividad que incluyen la triada de inatenci3n, exceso de actividad e impulsividad severa y persistente. Otras características de la conducta son autismo, angustia social, evitaci3n del contacto ocular, hipersensibilidad a estímulos, tendencia a la obsesividad, dificultad con los cambios, necesidad de rutinas, frecuentes rabietas, defensa táctil (evita que le toquen la cara ni siquiera de forma cariñosa, se aparta cuando le abrazan, si le tocan desde atrás le resulta más amenazante que a otros ni1os, sufre si está demasiado cerca de la gente, tiene necesidad de tocar o evitar ciertas texturas...). Durante la adolescencia puede empeorar la conducta, con posibilidad de trastornos depresivos y dificultad de relaci3n social, sobretodo en ni1as.

Trastornos de la integraci3n sensorial: Falta de capacidad para modular, discriminar, coordinar u organizar sensaciones de forma adaptativa.

Trastornos en el aprendizaje: Aspectos que influyen en el aprendizaje son el nivel de ansiedad, trastorno de atenci3n la hiperactividad, grado de nivel intelectual.

Otros: Hipotonía, disminuci3n de reflejos osteotendinosos profundos y coordinaci3n motora pobre, aleteo de manos, tendencia a morderse las manos, etc...

Tabla 2. Manifestaciones neurológicas.

2.2. Características psicológicas

2.2.1. Características psicomotoras

El retraso psicomotor es uno de los primeros signos de alarma en estos niños. En los primeros doce meses de vida el tono muscular es bajo. La hipotonía se expresa en una laxitud de las extremidades y escaso control del movimiento de la cabeza. Otro signo evidente es el retraso del desarrollo motor; si bien, se ha comprobado que en las niñas afectadas, este retraso es más moderado.

	Edad media en niños con SFX
Inicio de la sedestación (meses)	10
Inicio de la deambulación (meses)	20,5

Tabla 3. Adquisición de la marcha en los niños con SFX.

Las personas con síndrome de X Frágil suelen presentar los siguientes problemas motores leves:

- Poca destreza en motricidad fina (escaso control de los músculos de sus manos y dedos).
- Funciones motoras sensoriales pobres.
- Manipulación inadecuada.
- Dispraxia (incapacidad para realizar movimientos coordinados).
- Falta de autosupervisión.
- Dispraxia visual y basada en el somatismo.
- Dificultades pragmáticas.

Estos problemas motores pueden ocasionar dificultad en la adquisición de la escritura, principalmente ocasionado por esa escasa destreza en la motricidad fina y dificultades en coger y manipular objetos afectando prácticamente a la totalidad de los varones con la mutación completa con severidad variable, y aproximadamente al 30-50% de las niñas. Con carácter general el grado de retraso psicomotor es leve en el 15%, moderado 40-50%, severo 20-26% y profundo en el 5-9%.

2.2.2. Características cognitivas

El retraso mental es un rasgo que cursa con este síndrome. El grado de intensidad se ajusta a las diferencias individuales, sin embargo, se ha comprobado que el fenotipo cognitivo del SXF se relaciona con un retraso mental de grado medio y que su severidad aumenta con la edad.

Las niñas muestran mucha más variabilidad en el grado de desigualdad intelectual. Tienen mejor desarrollada el habla, la memoria y la lectura si se compara con la aritmética. También tienen dificultad a la hora de resolver problemas donde la información tiene que ser usada de forma más compleja.

2.2.3. Lenguaje y habla

El lenguaje suele estar alterado e incluso estar ausente en el 90% de los varones con este síndrome, mostrando lenguaje repetitivo o ecolálico, repitiendo algo que han escuchado de inmediato (ecolalia inmediata) o después de haber transcurrido un tiempo (ecolalia diferida). Su lenguaje suele ser disfuncional y retardado.

Su capacidad expresiva es menor que su comprensión verbal. Les cuesta expresar con palabras aquello que piensan o sienten. Se caracterizan además por un tono más alto de lo normal, defensa táctil, pronunciación con afectación, es decir, falta de sencillez y naturalidad, dispraxia verbal (defecto de planificación motora del habla), articulación deficiente, dificultad pragmática, verborrea, velocidad inadecuada, lenguaje evasivo y contacto visual escaso (muchos niños se encuentran más cómodos hablando de espaldas o cuando la otra persona no los mira directamente).

Características de lenguaje que se asocian a este síndrome

- Retraso en la aparición del habla: Es una de las manifestaciones que producen las primeras consultas por parte de las familias de los afectados.
- Su discurso suele ser rápido, reiterativo, con índices de fluctuación y desorden.
- Tono de voz más alto de lo normal, a veces, apraxia oral.
- Prosodia interrumpida, lenguaje inteligible, ecolalia.
- Articulación deficiente, pronunciación con afectación.
- Los varones SFX a menudo omiten o sustituyen los fonemas vocálicos o consonánticos. La formulación de unidades de habla suele resultar defectuosa. El vocabulario receptivo permanece de forma relativa, y la morfosintaxis productiva se muestra deficiente (Jean A. Rondal, 2001).
- Dificultades en las interacciones comunicativas con otras personas:
- Lenguaje tangencial y/o perseverativo.
- Usurpación del turno de palabra. Tendencia a controlar la conversación.
- Habilidad escasa para mantener el tema de conversación.
- Evitación de la mirada.

Tabla 4. Cuadro resumen de las características del lenguaje y habla que presentan los afectados.

Con respecto a las habilidades de pensamiento y solución de problemas el perfil que presentan estos niños es irregular. Adquieren conocimientos de forma incidental (ocasional) y poseen un estilo de aprendizaje simultáneo.

Por otro lado, presentan problemas en el procesamiento secuencial (tienen más problemas en disponer objetos, secuencias, en un orden lógico) manifestando un mejor rendimiento en aprendizajes contextualizados. La generalización de conocimientos es costosa, siendo considerado éste uno de los puntos en el que es necesario incidir.

Los niños con SXF pueden presentar problemas de integración sensorial, es decir, problemas en la habilidad para procesar la información que llega a través de los sentidos. La disfunción de la integración sensorial se relaciona con dificultades para procesar la información visoespacial, sensibilidad al sonido, rechazo al exceso de estímulos (aglomeraciones, ruido, discotecas...), sensibilidad a los olores, gusto y textura de las comidas. Según Artigas-Pallarés, Brun y Gabau, estas personas presentan una hipersensibilidad a los estímulos que tienen una repercusión muy manifiesta sobre la conducta, en el sentido que una parte importante del fenotipo conductual del FXS puede ser entendido como una forma de responder a una dificultad para procesar la información y responder adecuadamente (Artigas - Pallarés, Brun y Gabau, 2001).

2.2.4. Características conductuales

La hiperactividad y déficit atencional es el problema conductual más frecuentemente asociado al síndrome, aunque posee una etiología precisa y una evolución o pronóstico diferente. Aproximadamente el 50% de los niños con SXF presentan este problema que se plasma en dispersión atencional e impulsividad y baja tolerancia a la frustración. Presentan tiempos atencionales cortos, aspecto que debemos tener en cuenta en la intervención psicopedagógica. La autorregulación es escasa, surgen problemas de modulación y de excitación.

Presentan movimientos estereotipados, como morderse las manos o aletear cuando están excitados o sobreestimulados, fuertemente arraigados que cumplen una función de descarga de ansiedad y dificultades en los mecanismos para adoptar posturas:

- Mezcla de hipermobilidad y relajamiento.
- Dificultad para alinearse.
- Músculos poco desarrollados.
- Mecanismos de balance y equilibrio poco eficientes.
- Disociación inmadura entre las partes del cuerpo y los movimientos.
- Uso ineficiente de los mecanismos respiratorios.

Los cambios de rutina pueden ser problemáticos sobre todo para los chicos, por lo que es fundamental un ambiente estructurado y predecible. Los cambios inesperados, sin una explicación previa les generan ansiedad que se expresa a menudo en rabietas u otros problemas de conducta.

Conductas más frecuentes en el grupo con síndrome X Frágil

- No puede concentrarse o prestar atención por mucho rato.
- Actúa demasiado inmaduro para su edad.
- Tímido.
- No puede sentarse quieto, intranquilo, demasiado activo.
- Apegado a los adultos, demasiado dependiente.
- Gestos nerviosos, tics.
- Impulsivo, hace cosas sin pensar.
- Rabietas, mal genio.
- Asustadizo, ansioso.
- Nervioso, sensible o tenso.
- Vergonzoso.
- Problemas con la pronunciación o el habla.
- Trabajo escolar deficiente.
- Repite ciertos actos una y otra vez.
- Exige mucha atención.
- Se enfurruña o se incomoda fácilmente.
- Incordiante, torpe.
- Tiene miedo a ciertos animales, situaciones o lugares, además de la escuela.

Tabla 5. Fenotipo conductual en el SFX. (Brun C, Artigas J, Dorado, M. 2001).

Un hecho común es el desvío de la mirada ante el contacto ocular con otra persona y la aparición de una defensa táctil (aversión a ser tocados). Creemos que un paso esencial es el conocer las reacciones propias de los niños con defensa sensorial para comprender su conducta social por eso, nos remitimos a los comportamientos de defensa táctil calificados por J. Ayres (1991) como representativos de este síndrome.

Comportamientos de defensa táctil

- Evita que le toquen la cara.
- Le resulta especialmente irritante ir al dentista.
- Sufre cuando le lavan o cortan el pelo.
- No le gusta que le bañen o que le corten las uñas.
- No le gusta que le toquen, ni siquiera de manera cariñosa.
- Se aparta cuando le abrazan aunque según con quien lo acepta.
- Al vestirlo puede tener reacciones negativas.
- Si le tocan desde atrás le resulta más amenazante que a otros niños.
- Sufre si está demasiado cerca de la gente.
- A menudo prefiere camisas de manga larga.
- Necesidad de tocar o evitar ciertas texturas.

Tabla 6. Comportamientos de defensa táctil. J. Ayres 1991.

Algunos afectados tienen problemas de integración motosensorial ocasionados por la escasa tolerancia a los estímulos sensoriales. Otro rasgo puede ser también las autoagresiones.

Pueden presentar numerosos rasgos autistas aunque estos signos aparecen con una frecuencia muy variable y no llegan a reunir todos los criterios para el diagnóstico de autismo tal y como reseña el DSM-IV. Sin embargo, algunos autores como Turk y Brown han llegado a describir que hasta el 25% de los varones con

X Frágil pueden cumplir con criterios para el diagnóstico del autismo. Por otro lado, la depresión 40% y el aislamiento social 33% presentan un porcentaje significativo de aparición entre las mujeres afectadas.

2.2.5. Personalidad

En el caso de los niños que no pueden mantener el contacto visual directo aparentan ser tímidos, manifestando dificultades en las relaciones interpersonales. La existencia de una defensa táctil puede dificultar su sociabilidad. Se les reconoce un buen sentido del humor. Otra característica de su personalidad es su nerviosismo, se muestran tensos en su contacto con el medio. El entorno puede llegar a ser para la persona con SXF agresivo, por ello, es conveniente que se generen programas para calmar la ansiedad en los que priman la búsqueda de rutinas que configuren un protocolo a seguir y estrategias a las que acudir en el momento en que la ansiedad sea elevada.

3. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN: POSIBILIDADES DE PREVENCIÓN, DETECCIÓN TEMPRANA, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

El diagnóstico del SXF debe considerarse en todo varón con retraso psicomotor/mental moderado de causa no aclarada, especialmente si presenta los rasgos físicos comunes del síndrome, aunque éstos no sean específicos. También debe considerarse en toda mujer con retraso mental leve.

En presencia de una historia familiar positiva (especialmente varones con retraso mental) es obligado descartar el síndrome.

El test de laboratorio más frecuentemente usado ha sido el análisis citogenético, llamado también análisis cromosómico (cariotipo), que normalmente se efectúa con muestras de sangre. En ellas se puede obtener una imagen de cromosoma X más o menos nítida y observar si existe un punto frágil. Esta característica no se puede observar en todas las células, sino que sólo se ve entre un 4 y un 50% de las estudiadas. En todo caso, mediante este análisis no se pueden observar los genes y, por tanto, es muy difícil apreciar los estados de premutación, por lo que no se detectará en la mayoría de las mujeres portadoras ni de varones transmisores normales.

Actualmente el diagnóstico se debe realizar por técnicas moleculares (Southern

blot o PCR). En ellas se analiza el ADN del paciente, cuantificándose el número de trinucleótidos CGG del gen FMR-1, localizado en el locus Xq27.3 (lugar frágil visible en el estudio citogenético). Con estas técnicas se detectan más del 99% de los casos. Así pues, el test molecular permite detectar tanto en varones como en mujeres, a individuos sanos, afectados y portadores, tanto pre como postnatalmente, lo que permite asesoramiento genético de gran eficacia.

En los últimos años se ha desarrollado una técnica inmunohistoquímica que permite el estudio de la expresión de la proteína codificada por el gen FMR-1, denominada FMRP, inicialmente en linfocitos de sangre periférica y más recientemente en raíces de cabello, que permite identificar sin ambigüedades a varones afectados de SXF. Las ventajas de esta técnica con respecto al estudio molecular es su rapidez (resultados en pocas horas), bajo coste y facilidad en la obtención de muestras. Los varones afectados muestran niveles de FMRP sensiblemente inferiores a los varones normales. En mujeres, la interpretación es más complicada debido a la inactivación al azar de uno de los cromosomas X. La principal aplicación del test FMRP sería el cribado (screening) del SXF en varones en poblaciones de riesgo.

4. PRONÓSTICO

4.1. Pronóstico médico

4.1.1. Consejo genético

Se debe seleccionar qué miembros de una familia tienen riesgo para su descendencia con respecto a este síndrome. Los individuos (varón o mujer) con resultado normal en el estudio molecular de la zona repetitiva CGG del gen FMR1 no tienen riesgo de transmitir el síndrome a su descendencia.

Con respecto a un varón portador de la premutación (60-200 repeticiones), todas sus hijas serán portadoras sanas de la premutación y no manifestarán la enfermedad. Todos sus hijos varones serán completamente sanos y no portadores. Por tanto, en estos individuos no está indicado el diagnóstico para su descendencia.

Si una mujer es portadora de la premutación, la mitad de sus hijas serán portadoras de la premutación o de la mutación completa, según el grado de expansión,

mientras que la otra mitad serán sanas no portadoras. En cuanto a sus hijos el 50% serán completamente sanos no portadores. El otro 50% heredarán el cromosoma de riesgo, bien en forma de premutación (varón transmisor normal) o como mutación completa (afectados). En este caso estaría indicado el diagnóstico prenatal.

Si una mujer es portadora de la mutación completa, el porcentaje es igual al caso anterior, pero sin la aparición de varones transmisores normales y de hijas premutadas. En este caso estaría aconsejado el diagnóstico prenatal.

La tendencia de la mutación es a crecer a lo largo de las generaciones, de manera que el riesgo de padecer el síndrome es cada vez mayor, aunque la premutación puede mantenerse durante varias generaciones.

El paso de premutación a mutación completa siempre pasa a través de una mujer. Se considera que a partir de 90 CGG se producirá expansión completa en la siguiente generación. A estas mujeres se les deberá dar a conocer los riesgos de descendencia afectada y deberán elegir entre varias opciones reproductoras: no tener descendencia; adopción; donación de óvulos; diagnóstico prenatal; diagnóstico preimplantacional; diagnóstico preconcepcional.

El diagnóstico prenatal se puede realizar con el estudio de ADN fetal en células obtenidas por amniocentesis o por biopsia de vellosidades coriales.

El diagnóstico genético preimplantacional se basa en el estudio genético de un embrión obtenido por fecundación in vitro. Únicamente se implantan en el útero los embriones genéticamente sanos.

Otra opción es el diagnóstico genético preconcepcional, que se realiza mediante el análisis genético del óvulo antes de la fertilización.

Las ventajas de estos dos últimos tipos de diagnóstico con respecto al prenatal son el evitar el estrés y trauma emocional de la interrupción voluntaria del embarazo, aunque también tienen inconvenientes de tipo técnico.

4.2. Pronóstico psicopedagógico

El pronóstico psicopedagógico nos remite nuevamente a la concepción de que cada persona es distinta, no todas las características definitorias de esta enfermedad se presentan con la misma intensidad ni en su totalidad, en todos los afectados, de ahí, que cualquier actuación debe fundamentarse en una evaluación pre-

via, apoyándose en los aspectos positivos, intentando paliar en lo posible sus déficits y atendiendo adecuadamente sus necesidades, sean educativas, médicas o psicológicas.

Si nos centramos en sus potencialidades, es decir, sus “puntos fuertes” (Asociación X Frágil de la Comunidad Valenciana), podemos constatar la buena predisposición al trabajo cooperativo, como todos los niños, se benefician del aprendizaje entre iguales, poseen una buena memoria visual y a largo plazo, buen sentido del humor, su estilo de aprendizaje es vicario (por observación), lo que puede ayudarnos a la hora de establecer una metodología de enseñanza – aprendizaje en la que se potencie el aprendizaje contextualizado, ya que es ahí donde se observan unos mejores resultados.

La importancia del diagnóstico precoz es innegable ya que facilita el uso de un programa de Atención Temprana que permitirá desarrollar y ampliar las capacidades y habilidades del niño/a al máximo, aumentando su eficacia si se inicia en los primeros años de vida. Este tipo de enfoque terapéutico ha de llevarse a cabo de manera coordinada con la familia. Creemos que el éxito reside en un enfoque multidisciplinar coordinado entre los distintos profesionales que actúen de común acuerdo entre ellos y con la familia.

5. TRATAMIENTO: BUENAS PRÁCTICAS

5.1. Ámbito médico

El tratamiento debe basarse en una actuación multidisciplinar, incluyendo el diagnóstico y la Atención Temprana del recién nacido, el tratamiento farmacológico de las manifestaciones clínicas, el apoyo psicopedagógico, la logopedia y la terapia ocupacional.

La terapia génica, actuando sobre el defecto genético o sobre el déficit de la proteína FMRP, sería una posibilidad para mejorar o revertir algunas manifestaciones clínicas del síndrome. Éste es el futuro y en esto se basan los diferentes equipos de investigación.

No existe tratamiento curativo, pero existen fármacos que, de forma efectiva, tratan muchos de los síntomas descritos.

- Trastorno de déficit de atención /hiperactividad: metilfenidato, risperidona.
- Depresión y ansiedad: fluoxetina, paroxetina.
- Problemas obsesivos: fluoxetina, paroxetina, sertralina, risperidona.
- Agresividad: clonidina, risperidona.
- Mutismo selectivo: fluoxetina.
- Insomnio: melatonina, ciproheptadina.
- Psicosis: risperidona, olanzapina.
- Estereotipias: clonidina, pimozide, risperidona.

5.2. Ámbito psicopedagógico

Como no todos los rasgos asociados están siempre presentes en todos los afectados, cualquier actuación debe fundamentarse en una evaluación previa, apoyándose en los aspectos positivos, intentando paliar en lo posible sus déficits y atendiendo adecuadamente sus necesidades. Destacamos la importancia de un enfoque multidisciplinar coordinado entre los distintos profesionales que actúen de común acuerdo entre ellos y con la familia además de conferir un papel destacado a la Atención Temprana.

Las pautas de actuación en ámbitos tan fundamentales como aprendizaje, atención, hiperactividad, lenguaje, y conducta se centrarán tanto en la persona como en su entorno. Es imprescindible conocer las reacciones propias de los niños con defensa sensorial para comprender su conducta social, al igual que generar técnicas de autogobierno del comportamiento.

5.2.1. Lenguaje y habla

La información que se le transmite al chico/a tiene que ser en frases cortas y simples. En un principio puede ser beneficioso que el tratamiento de logopedia se realice a través de una terapia individual y no grupal, si bien, paulatinamente pueden unirse a la terapia más niños con los que realizar ejercicios por parejas, repercutiendo positivamente en su socialización. Existen niños que precisan un siste-

ma de comunicación complementario debido a una alteración grave del lenguaje; el objetivo fundamental en cualquier caso, será que el chico/a sea capaz de expresar sus necesidades, pensamientos y sentimientos, proporcionándoles oportunidades de comunicación atractiva y efectiva fomentando el hábito comunicativo. Para ello, es imprescindible abrirse a cualquier otro medio comunicativo que nos ayude a paliar las limitaciones que puedan existir en el acto verbal.

Es conveniente tener en cuenta su estilo de aprendizaje al elegir el método de lecto-escritura a la vez que consideramos que tienen aptitudes para el manejo de aparatos y nuevas tecnologías, por lo que el método de aprendizaje de la lectura asistido por ordenador sería adecuado.

Consejos educativos útiles

- Propicie situaciones atractivas en las que sientan la necesidad de comunicar algo.
- Cuando inicien la comunicación, preste atención y refuerce positivamente todo intento comunicativo.
- Dé oportunidades de interacción placenteras en las que se sientan escuchados y entendidos.
- Fomente el uso adecuado del lenguaje sin regañarlos ni corrigiéndolos continuamente, ya que es contraproducente. Sírvese de su turno de palabra para introducir el uso correcto de las palabras de forma natural.
- Ayúdelo a regular la velocidad del lenguaje.
- Cree ambientes en los que se sienta integrado.
- Sírvese de materiales visuales en la enseñanza de nuevo vocabulario como posters, tarjetas, videos...
- Realice con ellos ejercicios bucales, ejercicios de labios y lengua (pompas de jabón, muecas, expresiones faciales...) que mejorarán la pronunciación.

Tabla 7. Consejos educativos para la intervención en el lenguaje y habla.

5.2.2. Atención

La fijación ocular y la atención, son procesos básicos de aprendizaje, sin embargo, un tratamiento directo no es efectivo, no podemos obligar a los niños a mirarnos a los ojos, directamente a la cara, ya que crearemos situaciones angustiosas que no benefician a nadie. Por eso, para mejorar la atención es necesario comenzar paulatinamente con actividades en las que los chicos se sientan cómodos y motivados. Éste será nuestro primer paso para posteriormente ir aumentando los periodos atencionales. Consideramos imprescindible:

- Conocer sus intereses, gustos y aficiones con el fin de poder presentar estímulos nuevos que sean motivantes, les resulten atractivos y en los que puedan centrar su atención en un pequeño periodo de tiempo.
- Aumentar paulatinamente los periodos atencionales.
- Permitir tiempos de descanso, no podemos exigir una atención continuada.
- Intercalar estímulos nuevos con otros conocidos y motivante.
- Generar un entorno que elimine en lo posible las distracciones ambientales, lo que no significa que no sea estimulante.
- Usar actividades de integración sensorial y valerse de las nuevas tecnologías, como el ordenador que puede ser una herramienta estimulante para la mejora de la atención.

Tabla 8. Manejo conductual.

5.2.3. Defensa sensorial

La defensa sensorial de estos niños puede llegar a crear situaciones confusas para los padres, les hace sentir culpables. Comprender en qué consisten estas defensas es un paso fundamental. La relación y comunicación con las familias entre todos los profesionales que tratan a la persona con SXF es el eje sustentador de toda buena intervención, trabajando coordinada y conjuntamente en estrategias que afiancen su interacción y rutinas diarias, evitando la sobreprotección.

Es preciso un control de los estímulos a los que se someten las personas con SXF; el rechazo inicial puede transformarse en una aceptación total con el paso del tiempo si realizamos una intervención pausada, presentando actividades suce-

sivas de forma paulatina. Para ello, creemos fundamental el conocimiento y respeto del niño, no obligarlo, pero tampoco negarle la realización de posibles actividades placenteras y satisfactorias para su persona.

5.2.4. Estilo de aprendizaje

En relación con el aprendizaje prima el aprendizaje vicario y su procesamiento cognitivo es global. Debemos valernos de su habilidad imitativa en el área educativa y social.

En el plano educativo se precisarán adaptaciones curriculares que recojan materiales atractivos y motivantes adaptados a fomentar la atención y el aprendizaje. Es necesario que exista una coordinación y consenso entre padres y profesionales, no sólo para conocer las habilidades que el chico/a muestra en otras áreas y en su entorno diario (familia), sino que es fundamental para tener en cuenta y ser conscientes de los objetivos prefijados y de sus logros sociales y académicos.

Por su dificultad para organizarse y planificar sus actividades es importantísimo que les brindemos un ambiente estructurado y predecible. Esto les dará seguridad. Habrá que enseñar las tareas y los conceptos de varias formas para que el niño verdaderamente lo aprenda y sea capaz de manejar la información con sentido y propiciar así la generalización de los conocimientos. Para ello, podemos servirnos de materiales visuales que pueda usar para aprender nuevas habilidades y rutinas.

En la edad adulta, es posible continuar el aprendizaje en un taller de terapia ocupacional, y así poder desarrollar una actividad productiva satisfactoria con sus buenas habilidades motoras. La terapia ocupacional posibilita que las personas se sientan útiles y capaces lo que potencia su desarrollo personal y la integración social y laboral.

5.2.5. Conducta

La hiperactividad, la impulsividad y la baja tolerancia a la frustración son características que ya hemos señalado anteriormente, al igual que los movimientos estereotipados, como morderse las manos o aletear cuando están excitados o sobreestimulados. En la intervención psicopedagógica nos interesa ofrecer pautas de actuación que nos ayuden a prevenir o por lo menos aminorar estos comportamientos difíciles. Entre ellas podemos señalar las siguientes:

- Ofrecer un ambiente lo más estructurado y predecible posible.
- Establecer rutinas.
- Controlar los estímulos a los que se someten. Usar materiales naturales, luz natural, rechazar sabores fuertes y artificiales.
- Escoger un sitio en el que el chico pueda calmarse, como un lugar con almohadas, cojines...
- Mantener a los chicos ocupados con actividades. Al principio cambiar de actividad continuamente para paulatinamente dedicar más tiempo a cada actividad.
- Instruir en técnicas de autogobierno del comportamiento.
- Fijar las metas a conseguir. No poner metas muy altas, es preferible partir de metas asequibles y alcanzables que faciliten la consecución del logro.
- Reforzar positivamente las conductas adecuadas.
- Utilizar técnicas de integración sensorial.
- Fomentar la coordinación entre los padres y los profesionales para evitar y prevenir tanto la sobreestimulación como la sobreprotección.
- Posibilitar que el niño se fije sus propias metas.
- Ser predecibles, dar un orden de actividades.
- Animarlos para realizar ejercicios de relajación, tai-chi etc
- Realizar masajes calmantes como pequeños golpes lentos en la espalda, presión por encima del labio superior, escuchar música, leer, usar almohadas vibratorias, cepillos de dientes vibradores...

Tabla 9. Pautas de actuación para prevenir dificultades comportamentales.

5.2.6. Desarrollo social y emocional

El desarrollo social y emocional es esencial en cualquier persona, por eso, no podemos obviar el desarrollo de estas habilidades en los afectados por el SXF ya

que esto supone el fomentar actuaciones que faciliten la integración social, el autoconocimiento, el bienestar y la calidad de vida de la persona. Por esta razón es importante que se involucre a los chicos/as en actividades sociales como grupos juveniles, deportes, fomentar el contacto con animales, cuidar de mascotas, y sobre todo, realizar un entrenamiento en habilidades sociales que mejoran su interacción con los demás, enseñándoles aspectos tan básicos como el saludo, el no interrumpir al interlocutor, presentarse y decir sus aficiones, etc...

A continuación a modo de conclusión ofrecemos unas pautas generales para la supervisión de la salud en niños con SXF adaptado de la American Academy of Pediatrics por Artigas, Brun, Gabau y Lorente (2001):

Exámenes de rutina

Se debe valorar:

- Buscar la presencia de estrabismo de los 6-12 meses.
- Descartar prolapso de la válvula mitral.
- En el momento de realizar el diagnóstico, revisar la historia familiar y recomendar asesoramiento genético a los miembros familiares de riesgo.
- Valorar el riesgo de otitis serosas recurrentes y recomendar valoración audiológica.

La visita prenatal

- Revisar las pruebas de laboratorio que permiten el diagnóstico.
- Explicar el mecanismo por el que el feto puede presentar la enfermedad y el riesgo de recurrencia para la pareja.
- Revisar el pronóstico, manifestaciones y la variabilidad.
- Revisar los tratamientos existentes. La discusión ha de incluir la eficacia, complicaciones potenciales, efectos secundarios, costos.
- Explore las opciones disponibles para la familia, usando una aproximación no directiva. Continuación o no de la gestación.

- Es fundamental la atención psicológica, comprobar el tipo de apoyo emocional que tiene la familia y cómo se produce la asimilación de la noticia.

Desde el nacimiento al primer mes

- Confirmar el diagnóstico con las pruebas de analítica molecular.

Para tener en cuenta:

- Contactar con Asociaciones de Afectados, organizaciones; los padres piden información; es necesario que les ayudemos en su búsqueda intentando resolver todas sus preguntas.
- Acudir a los servicios de Atención Temprana.
- Acceder a la historia familiar para evaluar familiares de riesgo.

Primer año

- Observar al lactante en busca de hipotonía, irritabilidad, rabieta y convulsiones. Evaluar desarrollo psicomotor según escalas. Recomendar programas de intervención temprana si hubiera algún problema.

- Desde la intervención psicopedagógica es importante hacerles sentir a los padres que no están solos, por eso, creemos que son de especial interés las asociaciones y la labor que se ejerce a través de los Grupos de Apoyo y Ayuda Mutua.

De 1 a 5 años

- Evaluación oftalmológica.
- Entre 3 y 5 años evaluación ortopédica.
- Hernias inguinales entre 1 y 3 años.
- Evaluar posible historia de convulsiones y hacer EEG si así fuera.
- Evaluar desarrollo motor y del lenguaje de los 3 a 5 años.

Aspectos a tener en cuenta:

- Revisar el programa de Educación Infantil. Realizar adaptaciones curriculares.
- Revisar el programa de desarrollo en la escuela y ver la necesidad de educación especial, dentro del mismo programa.
- Proveer terapia del lenguaje y del habla, ocupacional y física como elementos necesarios.
- Considerar si es necesario una intervención en el tema conductual.

De los 5 a los 13 años

- A esta edad se puede observar macroorquidismo.
- No es un signo de pubertad precoz.

Aspectos a tener en cuenta:

- Acceso a una intervención efectiva sobre el comportamiento. Técnicas de modificación de conducta.

Revisar el programa educacional:

- Presentación visual de la información.
- Aulas de pequeño tamaño.
- Atención individualizada
- Terapia del habla, lenguaje y ocupacional.
- Estilo de aprendizaje vicario.
- Importancia del aprendizaje imitativo y entre iguales.

- La escolarización del niño se produce en estos años, la modalidad de escolarización de estos niños tiene que ser consensuada por los padres y profesionales teniendo en cuenta las características propias del individuo y los puntos fuertes

y débiles que ofrece cada tipo de escolarización.

De los 13 a los 21 Años

- La hiperactividad disminuye, pero los problemas de timidez persisten.
- Detectar si el adolescente presenta crisis comiciales, especialmente convulsiones atípicas, particularmente si disminuye su capacidad intelectual.
- El macrorquidismo sin relación con la función sexual.

Aspectos a tener en cuenta:

- Educación afectivo-sexual.
- Programas de habilidades sociales.

- En la edad adulta los centros ocupacionales son de especial interés para los chicos; el entrenamiento en habilidades sociales y el aprendizaje de técnicas para el manejo conductual ayudarán a una mejor integración social y laboral.

6. RECURSOS

Los organismos y entidades de ámbito autonómico y provincial, las asociaciones de la Federación Española Síndrome X Frágil y otras asociaciones de X Frágil en el mundo, además del equipo médico y los equipos de atención temprana son recursos al servicio de los afectados y sus familias.

6.1. Bibliografía

Artigas-Pallarés J., Brun-Gasca C. (2001). Tratamiento médico del síndrome X frágil. En *Revista de Neurología* 2001, vol. 33 (Supl 1): S 41-S 50.

Artigas J., Brun C., Gabau E., Lorente I. (2001). *Síndrome del cromosoma X-Frágil (fra-x)*. Unidad de atención a personas con trastornos cognitivos conductuales de base genética. Hospital de Sabadell.

Ayres, J. (1991). *Sensory Integration and the Child*. Western Psychological Services.

Brun C., Artigas J., Dorado M. (2001). ¿Se puede explicar el fenotipo conductual del síndrome X frágil por el retraso mental y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad?. *Rev Neurol Clin* 2: 42-54.

Brun-Gasca, C et al. (2001) SFX: Características conductuales y terapias convencionales. *Revneurol*. 33 Supl. 1: S 29-S 32

Brun-Gasca C., Artigas-Pallarés J. Aspectos psicolingüísticos en el síndrome del cromosoma X frágil. En *Revista de Neurología* 2001, vol. 33 (Supl 1): S 29-S 32.

Diego, Y (1998). *El Síndrome X Frágil*. Jornada Andaluza del Síndrome X Frágil. Edición de bolsillo. Andalucía.

Finucane B., Mcconckie-Rosell y Cronister, A (2002). *Síndrome X Frágil: Un libretto para familias y profesionales*. Editado por la Fundación Nacional de X Frágil de Estados Unidos.

Glover G., Bernabé M.J., Carbonell P. (2001). Diagnóstico del Síndrome X Frágil. En *Revista de Neurología* 2001, vol. 33 (Supl 1): S6-S9.

Haberman R.J., Tassone F., Lechey M., Hills J., Wilson R., Landau W. et al. (2000). *Cerebellar tremor and cerebellar cortical atrophy in older males with the fragile X premutation*. 7º International Fragile X Conference, July 2000, Los Angeles.

Milá M., Mallolas J. (2001). Síndrome del cromosoma X frágil: menopausia precoz. Diagnóstico preimplantacional y preconcepcional. En *Revista de Neurología* 2001, vol. 33 (Supl 1): S20-S23.

Monsalve C., López. G., Abad J. (2002). *Necesidades educativas en el Síndrome X Frágil*. Madrid: Ed. Comunidad de Madrid, Consejería de Educación, Dirección General de Promoción Educativa.

Murray A., Webb J., MacSwincy F., Shipley E.L., et al. (1999). Scrum concentrations of follicle stimulating hormone may predict premature ovarian failure in FRAXA premutation women. *Hum Reprod*. 14: 1217 -8.

Ramos-Fuentes F.J. (2001). Nuevos métodos de diagnóstico del síndrome X frágil: estudio de la FMRP en sangre y pelo. En *Revista de Neurología* 2001, vol. 33 (Supl 1): S9-S13.

Ramos-Fuentes F.J. Síndrome X frágil. En *Protocolos de la AEP*. Genética, 9 (52-56).

Rondal J.A. (2001). *El lenguaje en el retraso mental: diferencias individuales, sindrómicas y variación neurogenética*. Universidad de Liège. Congreso de Necesidades Educativas Especiales. Ed. Alas para volar.

Tassone F., Hagerman R.J., Taylor A.K., et al. (2000). *Clinical involvement and protein expression in individuals with FMRI premutation*. *AM J Med Genet*. 91: 144-52.

6.1. Páginas Web

<http://www.advance.com.ar/usuarios/omowen>

<http://www.nova.es/xfragil/>

<http://www.psiqweb.med.br/infantil/xfrag.html>

<http://www.xfragil.org/>

http://www.fragilex.org/FRAX_Handbook_Spanish_Translat.pdf

6.2. Organizaciones

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Facultad de Medicina. Universidad Complutense

28040 Madrid

Tel.: 913941587, 913941591. Fax: 913941592

Asociación Síndrome X Frágil de Andalucía. (ARFRAX)

C/ Marina 16-18, 3º C

21002 Huelva

Tels.: 959280190, 609950301

E-mail: sxf_andalucia@yahoo.es

Web: <http://www.nova.es/xfragil/>

Asociación Síndrome X Frágil de Aragón. (ARFRAX)

C/ Poeta León Felipe 18, 2º, 1ª

50015 Zaragoza

Tel.: 976525573

E-mail: rescribano@able.es

Web: <http://www.nova.es/xfragil/>

Asociación Síndrome X Frágil de Canarias. (ARFRAX)

C/ Málaga 7A - 8º B

35016 Las Palmas de Gran Canaria

Tel.: 928334157

E-mail: adolfo320@hotmail.com

Web: <http://www.nova.es/xfragil/>

Asociación Síndrome X Frágil de Cataluña. (ARFRAX)

La Salle de Gràcia, Plaça del Nord, 14

8012 Barcelona

Teléfono: 932170939

FAX: 932170939

E-mail: xfragil@teleline.es

WEB: <http://www.gencat.es/entitats/xfragil.htm>

Asociación Síndrome X Frágil de Galicia. (ARFRAX)

C/ Morteiral 50

15189 Celas de Peiro (La Coruña)

Tel.: 981668275

E-mail: savidal@terra.es

Web: <http://www.nova.es/xfragil/>

Asociación Síndrome X Frágil de Madrid. (ARFRAX)
Plaza Carballo 8, 10º - 3
28029 Madrid
Tel.: 914071142, 917398040
E-mail: xfragil@mi.madridtel.es
Web: <http://web.madridtel.es/personales/jggabr/>

7. FICHA RESUMEN

7.1. ¿Qué es el síndrome de X Frágil?

El síndrome X Frágil (SXF) es la causa conocida más frecuente de retraso mental hereditario después del Síndrome de Down. Es un trastorno genético hereditario. El SXF afecta principalmente a varones, está ligado al cromosoma X, ya que el gen mutado se encuentra localizado en un extremo de este cromosoma.

7.2. ¿Cómo se detecta?

Actualmente el diagnóstico debe realizarse por técnicas moleculares (Southern blot o PCR). En ellas se analiza el ADN del paciente, cuantificándose el número de trinucleótidos CCG del gen FMR-1, localizado en el locus Xq27.3 (lugar frágil visible en el estudio citogenético). Con estas técnicas se detectan más del 99% de los casos.

7.3. ¿A cuántas personas afecta?

Afecta, aproximadamente, en uno de cada 4.000 varones y en una de cada 6.000 mujeres de la población general. En el caso de los portadores se estima una de cada 260 mujeres y uno de cada 800 varones.

7.4. ¿Dónde me puedo informar?

Las primeras consultas suelen derivarse al médico pediatra. El diagnóstico inicial propiciará un buen seguimiento médico y psicopedagógico. Las asociaciones de afectados y familiares ofrecen la posibilidad de compartir experiencias, la búsqueda conjunta de información, con una visión ajustada que sitúa a las familias de los afectados ante iguales que se ven en el mismo problema y que lo comprenden, compartiendo conocimientos y sobre todo, experiencias basadas en su vida diaria.

Ejemplos de algunas asociaciones a las que puedes acudir son las siguientes:

Asociación Síndrome X Frágil de Madrid.

(ARFRAX)

xfragil@mi.madritel.es

<http://web.madritel.es/personales/jggabr/>

Federación Española del Síndrome X Frágil. (FMR)

xfragil@nova.es

<http://www.nova.es/xfragil/>

Asociación Síndrome X Frágil de Valencia. (ARFRAX)

jpanero@xfragil.org

<http://www.xfragil.org>

Asociación Síndrome X Frágil de Andalucía. (ARFRAX)

sxf_andalucia@yahoo.es

<http://www.nova.es/xfragil/>

7.5. ¿Cómo es el futuro de estas personas?

Creemos que no podemos poner un límite, un tope al que puedan llegar las personas afectadas por SXF, debemos ser optimistas, siendo conocedores, eso sí de sus limitaciones, sin que estas nos hagan caer en un negativismo total, potenciando sus habilidades. No podemos olvidar que el futuro de estas personas se construye a partir del presente, viviendo el día a día, ayudándoles a que disfruten de su ocio y tiempo libre, de su entorno y relaciones. La intervención médica y psicopedagógica abren nuevas perspectivas para los afectados y familiares.