

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

