

## Aspectos cognitivos en niñas con síndrome X frágil

*M.T. Ferrando-Lucas, P. Banús-Gómez, G. López-Pérez*

### Introducción y objetivo

Dedicar un espacio al síndrome X frágil (SXF) se ha convertido en un clásico de diferentes foros. La riqueza de su semiología lo convierte en uno de los más claros ejemplos del abordaje multidisciplinar de una patología. El esfuerzo de difusión para su mayor conocimiento se refleja en la disminución de la edad diagnóstica y en el mejor abordaje, médico y pedagógico, de los afectados. El empeño de hace años para concienciar a los profesionales implicados sobre la necesidad de reconocer el fenotipo cognitivoconductual y la aplicación del estudio molecular del ADN como único método diagnóstico de certeza ha derivado hacia otros polos de interés, al cumplirse parcialmente estos objetivos y al avanzar las investigaciones en la determinación de la relación genotipo-fenotipo.

Las cifras discutidas de prevalencia siguen insistiendo en 1/4.000 varones y 1/8.000 mujeres afectados por la mutación completa y 1/259 mujeres y 1/379 varones portadores de la premutación [1]. Estas cifras chocan con la realidad del número de niños afectados que atendemos en la clínica diaria; sin embargo, la puntualización de la bibliografía de que alrededor del 65% de los afectados estaría por diagnosticar, podría explicar esta discordancia entre lo publicado y lo que apreciamos en nuestra práctica.

Este avance en el mejor conocimiento de la afección es evidente en los niños; sin embargo, las niñas rara vez se diagnostican en primer lugar, a pesar de presentar aspectos conductuales propios a su patología; en la mayor parte de casos se diagnostican de trastorno del desarrollo –como antes sucedía con los varones– y sólo cuando un hermano varón se diagnostica, lo son ellas a su vez, en función del pertinente estudio familiar. Esta realidad de nuestra actividad profesional la encontramos documentada en la bibliografía [2], junto con la insistencia de la necesidad de un diagnóstico precoz en niñas.

Sin embargo, la aproximación al conocimiento de las repercusiones del SXF en mujeres ha centrado la mayor parte de la investigación a la edad adulta, en donde se ha descrito un patrón neuropsicológico que comprende alteraciones cognitivas, emocionales, sociales y conductuales. Aproximadamente la mitad de las afectadas presenta un nivel intelectual borderline o de déficit intelectual. Pero, incluso cuando el nivel intelectual es normal, se aprecian dificultades en matemáticas, atención y funciones ejecutivas.

Se ha descrito timidez y conducta de evitación en la edad escolar; últimamente, el interés por conocer cuál es la trayectoria evolutiva de las niñas afectadas por la mutación completa, ya desde la primera infancia, constituye un importante polo de interés, junto a la relación genotipo-fenotipo en la amplia variabilidad de la semiología del síndrome en las niñas.

Durante la primera infancia, en contraste con la abundante bibliografía referida a los varones, sólo recientemente las niñas han sido objeto de atención. En este corte de edad, en los niños son signos de sospecha los retrasos del lenguaje, la conducta hiperactiva, el déficit atencional, las estereotipias, las rabietas; también en las niñas los retrasos del desarrollo ya se presentan en esta edad, y se ha publicado una prevalencia alta de SXF entre niñas con retraso del lenguaje. Del mismo modo, los trastornos emocionales y de conducta se han podido detectar a edades tempranas, entre los 2 y los 3 años. A excepción del trastorno del lenguaje, el resto de características del fenotipo conductual descritas en los niños, así como el fenotipo físico, no se documentan en las niñas. En la edad escolar y adolescencia el perfil cognitivo parece similar al descrito para la edad adulta. En contraste con los varones afectados, en los que el 80% va a presentar discapacidad intelectual, la mitad de niñas afectadas tendrán un nivel intelectual normal y el resto van a moverse en los intervalos de una inteligencia límite a discapacidad intelectual de grado variable.

Sin embargo, la especificidad del fenotipo, que comprendería dificultades escolares, déficit en tareas matemáticas, en razonamiento abstracto, en funciones ejecutivas, déficit en percibir e interpretar situaciones emocionales, déficit visoespaciales, definidos frente a tareas abstractas, puede presentar gran variabilidad de manifestaciones, lo que podría relacionarse con la ratio de activación; es decir, con el porcentaje de cromosomas X activos, que contuviesen el gen *FMRI* no mutado; en este sentido, algunos autores han documentado una relación positiva entre la ratio de activación y la capacidad intelectual global, así como con funciones de memoria y comprensión; pero no correlaciona con aspectos de conducta. De este modo, pues, una baja capacidad intelectual estaría en función de un bajo número de células con X activos normales y la correlación molecular-clínica explicaría el alto grado de variabilidad del fenotipo cognitivoconductual en las mujeres.

Desde el punto de vista conductual, en esta edad se han descrito alteraciones dentro

**Tabla I.** Publicaciones con textos dedicados a niñas con SXF.

Am J Hum Genet	1	J Am Optom Assoc	1
Am J Med Genet	19	J Autism Dev Disord	2
Am J Psychiatry	1	J Dev Behav Pediatr	3
Arch Gen Psychiatry	1	J Cog Neurosci	2
Aust NZJ Psychiatry	1	J Intellect Disabil Res	1
Brain	1	Ment Retard Dev Disabil Res Rev	1
Clin Genetic	1	Microsc Res Tech	1
Hum Brain Map	1	Neuropsychologia	2
J Am Acad Child Adolesc Psychiatry	4	Neuropsychology	1

del espectro autista y una clínica del déficit atencional y de hiperactividad; sin embargo, las alteraciones más referidas y de mayor intensidad de manifestación son la impulsividad y la inatención, muy por encima de la hiperactividad. Ansiedad y depresión son datos aportados y, aunque discutidos, la timidez y la conducta de evitación podrían ser una manifestación de aquellos.

Los estudios dedicados a la primera infancia en las niñas son escasos; se necesitan estudios más amplios. Los datos que se poseen apuntan a la necesidad de una intervención educativa adecuada en función de sus dificultades cognitivas, pero tan importante como éstas son los trastornos emocionales que presentan.

## Desarrollo

El análisis de la literatura médica nos ofrece datos que pueden explicar el menor conocimiento e infradiagnóstico del síndrome en las niñas. Al efectuar la búsqueda en las publicaciones indexadas que en estos últimos 10 años se han ocupado del síndrome, el número de referencias es de 3.138. Al depurar la búsqueda mediante FRAXA, X frágil, mujeres, niñas, edad de 0 a 18 años, todas las lenguas, español, el número de referencias desciende a 704; si éstas se limitan con perfil neurocognitivo, las publicaciones son 123, y este número desciende a 44 si el perfil neurocognitivo se refiere a mujeres.

Se reseña el hecho de la falta de clara diferenciación entre mujeres y niñas, así como entre premutaciones y mutaciones completas. La escasez de publicaciones en los órganos oficiales de la pediatría y la neuropsiquiatría, así como la ausencia de publicaciones en español, se refleja en la tabla I.

### ***Especificidad del fenotipo cognitivoconductual en niñas con mutación completa***

Como se ha apuntado, esta especificidad varía; en la tabla II se resumen los rasgos más frecuentemente descritos. El signo más precoz es el retraso del lenguaje. Posteriormente, el lenguaje no presenta alteraciones en aspectos foneticofonológicos ni sintácticos, pero sí pragmáticos. El nivel de vocabulario va a ser normal, lo que no implica que su discurso sea fluido, en cuanto al relato de contenidos complejos. En nuestra vivencia hemos podido acceder al caso de una pequeña, diagnosticada de mutación completa al sexto mes de vida, en función de *screening* familiar al haberse diagnosticado su hermano de 4 años.

En esta niña, el primer dato de alarma ha sido el retraso del lenguaje, la ausencia de primeras palabras a los 12 meses, adquisición de las mismas alrededor de los 18, pero con unas características a señalar: en su interacción con el entorno persevera en la palabra elegida; la repite durante minutos y minutos, y resulta difícil hacerla desistir de estas repeticiones; cuando la niña cambia de palabra, porque cambia la intención de su discurso, actúa de modo semejante con la nueva palabra elegida. En otro caso personal, la niña inicia la adolescencia, su lenguaje presenta los aspectos del trastorno pragmático; su nivel de vocabulario es rico, con un nivel de comprensión del vocabulario superior en casi tres años al correspondiente a su edad cronológica; sin embargo, su relato es complicado, con pausas numerosas, frecuentes palabras-comodín y enunciados farragosos de corta longitud. La niña presenta el resto de las manifestaciones del fenotipo cognitivoconductual. Aunque su cociente intelectual está dentro de los intervalos de la normalidad, su rendimiento escolar se ve interferido gravemente por la baja autoestima, que se ha reforzado por una actitud poco comprensiva del entorno escolar; este rendimiento ha sido satisfactorio a partir del momento en que un cambio de centro escolar ha implicado una actitud diferente por parte del profesorado. Un tercer caso personal, una niña en edad escolar, no presenta, hasta el momento, ningún rasgo ni cognitivo ni conductual del síndrome. Su cociente intelectual es normal y su adaptación y rendimiento escolar adecuados. Al igual que los otros dos casos precedentes, se ha diagnosticado en función de haberse detectado el síndrome en dos familiares, varones. En un reciente caso –se trata esta vez de una adolescente–, la niña posee antecedentes familiares de SXF. El estudio molecular no se ha considerado en ella, que se diagnosticó de trastorno de aprendizaje secundario a un nivel intelectual límite; la joven posee todos los rasgos del fenotipo conductual; ella misma relata el pobrísimo concepto tiene que de sí misma y que cualquier cosa que comience terminará mal, porque no sabe cómo actuar para que sus planes lleguen a buen término. Sus dificultades escolares son relevantes en matemáticas y lengua; y sus relaciones con sus com-

**Tabla II.** Especificidad del fenotipo cognitivoconductual en niñas con SXF.

Lenguaje	Trastorno semántico-pragmático	Repetitivo
		Perseverante
		Tangencial
		No respeto del turno de conversación
	Trastorno lexicosintáctico	Dificultad para elaborar relatos complejos
Conducta	Baja autoestima	
	Timidez extrema	
	Perseverancia 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 visuoestructurivas	
	Déficit de atención	
	Dificultades en memoria	

pañeras, interferidas por sus reacciones desmesuradas ante problemas nimios y su perseveración en considerar todo lo que es negativo; su lenguaje posee algún rasgo de déficit pragmático, pero fundamentalmente de trastorno lexicosintáctico. En lenguaje escrito no presenta disgrafía ni disortografía y la mecánica lectora es buena, pero con una comprensión ínfima del texto leído, que la sitúa, en lo concerniente a la comprensión del lenguaje escrito, en intervalos de los cursos de primaria. El SXF, aunque no hubiesen habido antecedentes familiares, debería haberse sospechado hace tiempo; la correcta intervención pedagógica y el apoyo psicológico, en esta niña, va a llegar muy tarde.

Así pues, trastornos del lenguaje como primer signo de alarma, trastornos emocionales y de conducta que pueden presentarse ya en la primera infancia y desarrollo del fenotipo ya evidente en la edad escolar y adolescencia: timidez, baja autoestima, trastornos emocionales, dificultades escolares, alteración de funciones ejecutivas memoria, ansiedad, evitación social y angustia [3-8].

Las dificultades diagnósticas pueden incrementarse cuando la clínica dominante es compatible con síndrome de Gertsman –discalculia, disgrafía, mala discriminación de-

recha-izquierda, agnosia digital– [9] y con trastornos del aprendizaje no verbal –disfunción en habilidades de integración perceptiva, dificultades en cálculo, disgrafía, trastorno comórbido de la atención– [10], aunque en estos casos, algunos rasgos de la conducta pueden orientarnos; sin embargo, el peligro que podamos interpretar estas alteraciones de conducta como reactivos a las dificultades escolares es real y, en este sentido, en algunos casos va a ser muy difícil sospechar de la enfermedad en niñas, en edad escolar, sobre todo si no hay antecedentes familiares que puedan ayudarnos; en estos casos debemos ser muy buenos observadores y conocedores de la semiología del síndrome en las niñas, para poder orientar el diagnóstico.

### ***Correlación genotipo-fenotipo***

La variabilidad del fenotipo se contempla por los investigadores con relación al genotipo. Son numerosos los trabajos que intentan establecer una correlación entre clínica y factores genéticos, pero los resultados no son definitivos y, todavía más, contradictorios.

En el caso de las niñas, de las mujeres, el hecho de poseer un doble cromosoma X va a estar en la base de la menor intensidad de la sintomatología. De este modo, el proceso biológico de inactivación al azar, de uno de los cromosomas, va a implicar que la misma persona posea una tasa de células con el gen mutado y otro grupo celular con el gen normal. Sin embargo, este hecho por sí mismo no explica la variabilidad de la semiología.

En la población SXF, varones y mujeres, los aspectos como el fenotipo físico, los aspectos cognitivos y emocionales se han relacionado con el número de repeticiones citosina-guanina-guanina, el estado de metilación, la tasa de células con cromosoma X normal y los niveles de proteína. Las premutaciones se han asociado con la ausencia de manifestaciones físicas, aunque se han comprobado fallo ovárico precoz en las mujeres y trastornos neurodegenerativos, con ataxia, temblor y pérdida de funciones ejecutivas en la sexta década de la vida en hombres. La repercusión psicopatológica del estado de premutación ha sido objeto de gran discusión, debido a la heterogeneidad de los pacientes y métodos de los diferentes estudios.

El grado de afectación de la mutación completa se ha relacionado con la disminución o ausencia de proteína FMR, consecuencia del estado de hipermetilación que interferirá en la transcripción del gen. Aunque en el cerebro la ausencia de proteína se ha relacionado con un exceso de espinas dendríticas inmaduras, la función exacta de la FMRP se desconoce todavía. La asociación entre tasa de proteína y funcionamiento cognitivo no parece ser lineal, pero esta relación genotipo-fenotipo es todavía motivo de resultados contro-

vertidos. El fenotipo presenta variabilidad tanto en varones como en mujeres, y se acepta, al menos en parte, que esta variabilidad es función del diferente grado de expresión de FRMP. La mayor variabilidad del fenotipo en mujeres dependería de la ratio de activación, así como de estados de mosaicismo premutación y mutación completa [1,11].

En los trabajos revisados sobre mujeres, la tasa de activación se ha puesto en relación lineal con la capacidad intelectual, pero no con los trastornos de conducta ni alteraciones neuropsicológicas [7]; otros autores [6], al estudiar selectivamente las tareas visuoespaciales, visuoespaciales, visuomotoras y memoria espacial, encuentran alteraciones significativas en tareas visuoespaciales, que ponen en relación con la longitud de las repeticiones.

Resultados preliminares parecían establecer una correlación entre la tasa de proteína FMRP y el fenotipo neurocognitivo, fundamentalmente con capacidad intelectual y su determinación podría tener factores predictivos [12]. Sin embargo, estos resultados se han discutido en cuanto a la metodología, al apreciar la heterogeneidad de los pacientes (premutaciones y mutaciones completas), así como que la tasa de proteína se efectuaba en sangre periférica y no existía certeza de que la tasa de proteína periférica pudiese extrapolarse a la existente en cerebro. Ahora bien, el mismo autor [13] es cofirmante de una investigación que ha determinado que la tasa de proteína valorada en leucocitos es semejante a la apreciada en células nerviosas, neuroblastos olfatorios, tanto en varones con mutación completa como en grupo control. Este hallazgo abre una importante perspectiva a la investigación, cuyo punto más avanzado en la actualidad se encuentra en determinar los mecanismos genéticos responsables del silenciamiento del gen; las observaciones preliminares apuntan a que el mecanismo de expresión del *FMR1* es extraordinariamente complejo, con implicación de los mecanismos de transcripción y de traducción del gen, lo que podría explicar el espectro clínico [14].

## Conclusiones

- Aunque el estudio molecular del ADN es el método diagnóstico para el SXF, existen nuevas líneas de trabajo encaminadas a valorar la eficacia que para el diagnóstico tendría la determinación de los valores de proteína FMR.
- La especificidad del fenotipo cognitivoconductual en las mujeres se conoce menos que en los varones, en función de su mayor variabilidad.
- La variabilidad es consecuencia de la ratio de activación y es la causa del infradiagnóstico de la enfermedad en las niñas.

- El estado de la investigación permite prever complejos mecanismos en la expresión del gen.
- En la gravedad de las manifestaciones conductuales de la enfermedad deben considerarse también los factores del entorno familiar y pedagógico.
- La baja autoestima y la alteración pragmática del lenguaje son los factores que más penalizan los resultados pedagógicos y las relaciones sociales en la edad escolar y adolescencia.

### **Bibliografía**

1. Mazzoco MM. Advances in research on the fragile X syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000; 6: 96-109.
2. Keyssor CS, Mazzocco MM. A developmental approach to understanding fragile X in females. *Microsc Res Tech* 2002; 57: 179-86.
3. Freund LS, Reiss AL, Abrams MT. Psychiatric disorders associated with fragile X in the young female. *Pediatrics* 1993; 91: 321-9.
4. Riddle JE, Cheema A, Sobesky WE, Gardner SC, Taylor AK, Pennington BF, et al. Phenotypic involvement in females with the FMR1 gene mutation. *Am J Ment Retard* 1998; 102: 590-601.
5. Borghgraef M, Umans S, Steyaert J, Legius E, Fryns JP. New findings in the behavioral profile of young FraX females. *Am J Med Genet* 1996; 64: 346-9.
6. Cornish KM, Munir F, Cross G. The nature of the spatial deficit in young females with fragile X syndrome: a neuropsychological and molecular perspective. *Neuropsychologia* 1998; 36: 1239-46.
7. Abrams MT, Reiss AL, Freund LS, Baumgardner TL, Chase GA, Denckla MB. Molecular-neurobehavioral associations in females with the fragile X full mutation. *Am J Med Genet* 1994; 51: 317-27.
8. Bennetto L, Pennington BF, Porter D, Taylor AK, Hagerman RJ. Profile of cognitive functioning in women with the fragile X mutation. *Neuropsychology* 2001; 5: 290-9.
9. Bennetto L, Pennington BF. Neuropsychology: A review of studies of females with fragile X syndrome. In Hagerman RJ, Hagerman PJ, eds. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research*. 3 ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2002. p. 226-48.
10. Narbona J, Gambarte I. Espectro de los trastornos del aprendizaje no verbal. *Rev Neurol Clin* 2001; 2: 24-8.
11. Hagerman RJ, Hagerman PJ. El síndrome X frágil: un modelo de la relación gen-cerebro-conducta. *Rev Neurol* 2001; 33 (Supl 1): S51-7.
12. Tassone F, Hagerman RJ, Iklé DN, Dyer P, Lampe M, Willemsen R, et al. FMRP expression as a potential prognostic indicator in fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 84: 250-61.
13. Kaufmann WE, Abrams MT, Chen W, Reiss AL. Genotype, molecular phenotype and cognitive phenotype: correlations in fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 83: 286-95.
14. Tassone F, Hagerman PJ. Expression of the *FMR1* gene. *Cytogenet Genome Res* 2003; 100: 124-8.