



El Síndrome X Frágil (SXF) es la primera causa de retraso mental hereditario. Su diagnóstico precoz es prioritario ya que del mismo dependen el consejo genético y las orientaciones tanto médicas como pedagógicas específicas que estos niños tienen, derivadas estas últimas no solo de las dificultades intelectuales sino además de la disfunción en la interpretación de la información sensorial. La frecuencia estimada, en todo el mundo, supone que 1 de cada 4000 varones y 1 de cada 6000 mujeres están afectadas por la enfermedad. En el caso de portadores se estima 1 cada 260 mujeres y 1 por 800 hombres. Estas cifras extrapoladas a nuestro país pueden hacer concluir que existirían alrededor de 10.000 afectados y 100.000 portadores aunque en España no existe un censo que contemple la totalidad de los casos.

A pesar de todo ello, los datos de infradiagnóstico que ofrece la literatura son demoledores, 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 de modo muy precoz, ya durante la época de lactante, presentan los pacientes, son la causa del diagnóstico tardío.

El retraso en la adquisición del lenguaje, bien de modo aislado, bien junto a otros trastornos del desarrollo tales como retraso en la adquisición de la marcha y trastornos de conducta (hiperactividad y alteraciones dentro del espectro autista) constituyen los síntomas de inicio de la enfermedad. Muy posteriormente, y no en todos los casos, se manifiesta además el fenotipo físico.

La casi totalidad de los niños afectados son diagnosticados de trastorno del desarrollo en un primer momento y muchos de ellos remitidos a estimulación precoz, por lo que los Centros se convierten en un lugar de privilegio para poder detectar la enfermedad, cuya confirmación necesita, como método diagnóstico de certeza, el estudio de la tripleta repetitiva CGG (citosina-guanina- guanina) del ADN

El gen FMR1 (Fragil X Mental Retardation), situado en el locus Xq27.3 está formado por un número de repeticiones de la tripleta CGG (citosina- guanina- guanina); la población normal posee entre 5 y 50/ 60 copias de esta tripleta. Una expansión de la tripleta entre 60 y 200 repeticiones implica un estado de premutación, y por encima de 200 repeticiones nos encontramos ante una mutación completa; la mutación completa lleva consigo un estado de hipermetilación que va a inhibir la expresión del gen FMR1 y secundariamente que no se forme una proteína, la FMRP, y sería el fallo de esta proteína 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 (portador) puede tener descendencia con la mutación completa: enfermos de síndrome X frágil.

Cuando la madre es portadora puede transmitir la enfermedad tanto a sus hijos como a sus hijas: una madre portadora puede tener hijos e hijas sanas, cuando transmita el alelo no afectado, e hijos e hijas enfermos cuando el alelo que transmita sea el afectado por la fragilidad X. En el caso de los padres portadores, la totalidad de sus hijas serán portadoras, ya que el X que reciben del padre está afectado, mientras que los niños, que reciben el Y no padecerán la enfermedad. Este concepto es importante a la hora de plantearse descendencia en las personas

portadoras puesto que la tecnología ofrece la posibilidad tanto de diagnósticos preimplantacionales como de selección de sexo, lo que puede modificar la decisión de renunciar a tener hijos propios.

Las hijas de varones portadores, no suelen estar mentalmente afectadas; las hijas de mujeres portadoras, tienen un riesgo de un 30% de padecer el síndrome. La enfermedad en las niñas posee unas manifestaciones clínicas menos dramáticas, por lo que el diagnóstico en ellas aún es más tardío.

SXF: MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN DIFERENTES SISTEMAS ORGÁNICOS

FENOTIPO FÍSICO (varones)	<ul style="list-style-type: none"> . Cara alargada . Mentón y orejas prominentes. . Macrocefalia. . Macroorquidismo.
ALTERACIONES ORL	<ul style="list-style-type: none"> . Otitis media.
ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS	<ul style="list-style-type: none"> . Estrabismo. . Trastornos de refracción.
ALTERACIONES OSTEOARTICULARES	<ul style="list-style-type: none"> . Hiperextensibilidad articular. . Pies planos- valgus.
ALTERACIONES CARDIACAS	<ul style="list-style-type: none"> . Dilatación aórtica. . Prolapso de la válvula mitral.
ALTERACIONES ENDOCRINAS	<ul style="list-style-type: none"> . Aceleración de peso y talla. . Macroorquia. . Obesidad. . Pubertad precoz. . Menopausia precoz.

SXF: MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS
--

RETRASO MENTAL	<ul style="list-style-type: none"> . Diferentes tipos de intensidad.
TRASTORNOS DEL DESARROLLO	<ul style="list-style-type: none"> . Motor. . Lenguaje.
TRASTORNOS DE CONDUCTA	<ul style="list-style-type: none"> . Hiperactividad y déficit atencional. . Excesiva timidez. . Autismo.

TRASTORNOS EN LA INTEGRACIÓN SENSORIAL	. Alt. visuoespaciales. . Hipersensibilidad a estímulos.
TRASTORNOS DEL SUEÑO	. Insomnio. . Ronquido.
EPILEPSIA	. Crisis de semiología variable. . Trazados eeg epileptiformes sin crisis clínicas.
HALLAZGOS EN NEUROIMAGEN	. Disminución del vermis cerebeloso. . Aumento del núcleo caudado, tálamo e hipocampo.

SXF: TRATAMIENTO

No existe un tratamiento médico del síndrome; dicho tratamiento pasa por la terapia génica, bien introduciendo la proteína deficitaria, bien invirtiendo el estado de hipermetilación causante de la inactivación del gen. Este es el futuro y en esta vía se encuentran los diferentes equipos de investigación, partiendo de los estudios efectuados a partir de ratones nulos para la expresión del gen .

En la actualidad, el tratamiento médico que puede ofrecerse es sintomático abordando los diferentes trastornos que presente cada caso. El metilfenhidato es el fármaco de elección ante el trastorno hiperactivo. La melatonina se ha indicado en los trastornos del sueño. En los últimos años, la utilización de neurolépticos atípicos (risperidona) así como de los inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS: citalopram, fluoxetina, etc..) se encuentra documentada para abordar trastornos severos de conducta, ansiedad y trastornos obsesivos.

El tratamiento médico, cuando sea necesario establecerlo, no es sino un apoyo al tratamiento cognitivo que es el que va a ser el eje prioritario de actuación, y en el que se pone de manifiesto la necesidad que los equipos pluridisciplinarios sean una realidad creciente; de otro modo nos enfrentaremos a situaciones en el que niños y padres conocen un peregrinaje por distintos profesionales, en diferentes sedes de actuación, con poco o nulo intercambio de información entre ellos; esto va en detrimento de una intervención lo más eficaz posible y las jornadas de los pequeños pueden verse dominadas por tiempos de desplazamiento vacíos, sobre todo en grandes ciudades.

Debemos tener en cuenta que además de una escolarización adecuada a sus capacidades, estos niños van a precisar apoyo logopédico para los trastornos de lenguaje; apoyo psicológico para las dificultades de conducta y de relación; psicomotricidad en muchos casos. La pedagogía de estos pacientes no solo debe adecuarse a su capacidad intelectual sino que debe también contemplar las peculiaridades conductuales del niño, y además debe ir mas allá de la edad escolar con una previsión de futuro enfocando sus capacidades laborales.

SXF: EL LARGO CAMINO DIAGNÓSTICO DE NUESTRO ENTORNO

Los datos obtenidos a partir de familias de distintas asociaciones del síndrome, nos señalan que a pesar de haber disminuido significativamente la edad al diagnóstico, este sigue siendo tardío en la mayor parte de los casos, aún para aquellos niños nacidos después de 1991, es decir ya en una época en la que se disponen de medios para que el diagnóstico de certeza pueda ser establecido. El tiempo medio entre la primera consulta y el diagnóstico definitivo es de dos años, pero existen casos dramáticos de 9 o más años. En diferentes casos, el diagnóstico ha llegado cuando ya existe más de un hijo afectado. El retraso en el diagnóstico viene dominado por no haber considerado el fenotipo cognitivo- conductual del síndrome, habiendo sido el retraso del lenguaje el dato más constante referido por los padres como primer signo de alarma, bien aislado, bien asociado a trastornos psicomotores y/o de la conducta. En el caso de las niñas, no se ha pensado en el síndrome y han sido diagnosticadas como consecuencia de estudio familiar al haber sido detectado en un hermano varón. En definitiva, en la mayor parte de los casos los niños han estado diagnosticados de “Trastorno del desarrollo” durante varios años, espacio en el que en diferentes familias, han ido naciendo otros pequeños también afectados por la mutación completa.

El retraso en el diagnóstico es la primera estación de un camino tortuoso que recorren los padres, en busca de orientación correcta en cuanto a las necesidades médicas y educativas de sus hijos. La falta de asesoramiento es una queja común en la mayor parte de las familias consultadas, que se duelen de la sensación de soledad, de falta de sensibilidad e información que atañe al sector médico, a los profesionales de la pedagogía, logopedia, psicomotricidad y psicología, a la administración y a la sociedad en general. Esta situación, origen de creación de las Asociaciones, es trasladable a otros países europeos y americanos, tal como se deduce del intercambio de información personal así como de la información que ofrecen las distintas páginas web de las asociaciones del síndrome.

CONCLUSIONES

- 1)- La principal causa de retraso mental de origen hereditario es una entidad cuya riqueza de manifestaciones clínicas supera largamente el antiguo concepto, totalmente obsoleto en la actualidad, de varones con retraso mental y un fenotipo físico determinado.
- 2)- El consejo genético, el diagnóstico precoz durante la gestación y la posibilidad de diagnóstico preimplantacional son una realidad cuya eficacia depende de que seamos capaces de detectar precozmente a los niños afectados y esto es posible en edades muy tempranas, puesto que los primeros síntomas se presentan habitualmente como trastornos del desarrollo motor, del lenguaje y de la conducta.
- 3)- La seguridad diagnóstica que ofrecen las actuales técnicas de estudio del ADN constituye un punto de reflexión frente a la realidad de familias con más de un hijo afectado. La amplia difusión del síndrome entre todos los profesionales implicados (médicos, psicólogos, logopedas, psicomotricistas, pedagogos) es el primer paso para el diagnóstico precoz, necesario para romper la cadena de transmisión y fundamental para que el abordaje terapéutico, tanto médico como cognitivo de estos pacientes sea el adecuado a sus necesidades.

Federación Española del Síndrome X Frágil

Plaza Carballo, 8 – 10º - 3

28029 – Madrid

Teléfono: 91 7398040

Email: xfragil@nova.es

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

OTRAS DIRECCIONES DE CONTACTO

José Guzmán García: jgab@ctv.es

(Presidente de la Federación Española de Asociaciones del Síndrome X Frágil)

María Teresa Ferrando Lucas: mtfer1@terra.es

(Neuropediatra. Federación Española del Síndrome X Frágil. Miembro del Proyecto Genysi)

REFERENCIAS

- . **Artigas Pallarés J, Brun C, Gabau E** Aspectos médicos y psicológicos de Síndrome X frágil. Rev Neurol 2001; 2 (1): 42- 54.
- . **Artigas J, Brun C, Gabau E, Lahuerta A** Resultado de una encuesta nacional sobre problemas médicos y neurológicos en el Síndrome X frágil. Rev Neurol 2001; 33(3): 262- 3.
- . **Artigas- Pallarés J, Brun- Gasca C.** Tratamiento médico del síndrome X frágil. Rev Neurol 2001; 33 (Supl 1): S41- S50.
- . **Brun-Gasca C, Artigas-Pallarés J.** Aspectos psicolingüísticos en el síndrome del cromosoma x frágil. Rev Neurol 2001; 33 (Supl 1): S29- S31.
- . **Bell MV, Hirst MC, Nakaori Y, Mac Kinon RN, Roche A, Flint TJ, et al.** Physical mapping across the fragile X: Hypermethylation and clinical expression of the fragile X syndrome. Cell 1991; 64: 861- 6.
- . **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.
- . **Chiurazzi P, Negri, G.** Investigación terapéutica: Reactivación del gen FMR1 causante del síndrome X frágil. Rev Neurol 2001; 33 (Supl 1): S62- S65.
- . **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.
- . **Goldston E.** Integración sensorial y síndrome X frágil. Rev Neurol 2001; 33 (Supl 1): S32- S36.
- . **Hagerman RJ.** Physical and behavioral phenotype. En Hagerman RJ, Cronister A, ed. Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research. 2ª ed. Baltimore: Ed. Johns Hopkins University Press; 1996. p. 3- 87.
- . **Milá M, Mallolas J.** Síndrome del cromosoma x frágil: menopausia precoz. Diagnóstico preimplantacional y preconcepcional. Rev Neurol 2001; 33 (Supl 1): S20- S23.
- . **Ramos-Fuentes FJ.** Nuevos métodos de diagnóstico del síndrome x frágil: estudio de la FMRP en sangre y pelo. Rev Neurol 2001; 33 (Supl 1): S9- S13.
- . **Snow K, Doud LK, Hagerman R, Pergolizzi RG, Erster SH, Thibodeau SN.** Analysis of a CGG sequence at the FMR1 locus in fragile X families and in the general population. Am J Med Genet 1993; 53: 1217- 28.
- . **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.
- . **Tejada MI.** La prevención del síndrome x frágil mediante el diagnóstico prenatal genético: ventajas y aspectos controvertidos. Rev Neurol 2001; 33 (Supl 1): S14- S19.
- . **Turner G, Webb T, Wake S, Robinson H** Prevalence of Fragile X Syndrome. Am J Med Genet 1996; 64: 196- 7.
- . **Vallejo de Torres G.** El Síndrome X Frágil: Aspecto familiar. Ped Rur Ext 2002; 32, 296: 75- 86.