

## **ASPECTOS MEDICOS DEL SINDROME X FRAGIL**

Dr. Feliciano J. Ramos Fuentes

Profesor Titular de Pediatría. Facultad de Medicina.

Universidad de Zaragoza

El síndrome X frágil (SXF) es la causa conocida más frecuente de retraso mental hereditario, afectando aproximadamente a 1 de cada 4.000 varones de la población general (3). Su nombre proviene de la presencia de una rotura (fragilidad) en el extremo inferior del cromosoma X en las células de las personas afectadas. El SXF afecta principalmente a varones, ya que las mujeres, al tener dos cromosomas X, pueden “compensar” la anomalía de uno de ellos con la otra copia.

Los principales hallazgos clínicos del SXF están expuestos en la Tabla 1. La primera manifestación clínica suele ser el retraso en la aparición del lenguaje, o la hiperactividad y déficit de atención. Estos síntomas suelen ser el motivo inicial por el que se consulta al Pediatra

Respecto a la apariencia física externa de los niños afectados destaca la presencia de unos pabellones auriculares grandes y salientes que en ocasiones se acompañan de una cara alargada con mentón prominente. Estos rasgos físicos se van acentuando con la edad, siendo más fácil reconocer el fenotipo en varones adolescentes o adultos. De éstos, el 80% tienen unas orejas grandes y prominentes, una cara alargada y estrecha con un mentón prominente y unos testículos de tamaño superior al normal (macroorquidismo).

En los niños pequeños los testículos suelen ser de tamaño normal y sólo el 10-20% presenta macroorquidismo antes de la pubertad (4).

En el examen físico, los niños con SXF suelen tener un tono muscular disminuído con laxitud de las articulaciones de las manos (dedos hiperextensibles); en algunos pacientes el dedo pulgar puede llegar a dislocarse. La piel de estos niños es fina, suave y con textura aterciopelada, siendo frecuente ver numerosas arrugas en las palmas de las manos. Suelen tener un paladar elevado y los pies pueden ser planos. Estas y otras anomalías se consideran debidas a la existencia de una alteración del tejido conectivo en el SXF. Entre los problemas derivados de la misma, el prolapso de la válvula mitral es un hallazgo habitual en los afectados, siendo necesario realizar un examen cardiológico y ecocardiograma. Menos frecuente es la aparición de hernias o dislocaciones articulares (5).

Una patología común entre los niños con SXF son las otitis de repetición, que aparecen en más de la mitad de los casos y que suelen precisar tratamiento para evitar la instauración de hipoacusia, que podría afectar negativamente el desarrollo del lenguaje (6).

Los problemas oftalmológicos son también comunes en el SXF. Estudios recientes han demostrado la existencia de estrabismo en el 35% de los niños afectados. Dicha anomalía es especialmente visible cuando el niño está cansado, pudiendo ser de tipo convergente (ojos hacia dentro) o divergente (ojos hacia afuera). Otros problemas oculares, menos frecuentes, son el nistagmo (movimientos laterales rápidos de los ojos), ptosis o caída de los

párpados. La existencia de miopía o hipermetropía es también más frecuente en estos niños que en la población general. Todos estos datos hacen necesaria una evaluación oftalmológica de los niños con SXF antes de los 4 ó 5 años de edad (7).

Aproximadamente un 20% de pacientes tienen convulsiones que pueden manifestarse de forma y grado diferentes. Desde episodios de “mirada fija” hasta convulsiones tónico-clónicas generalizadas (tipo gran mal) pueden ocurrir numerosas formas intermedias. Tras un primer episodio es obligada la realización de un electroencefalograma (EEG), siendo habitual la necesidad de instaurar tratamiento con alguno de los anticonvulsivantes disponibles como la carbamacepina o el valproato sódico (8).

Se conoce la existencia de ciertas anomalías en el cerebro de pacientes con SXF que presentan convulsiones. Estudios de TAC o resonancia magnética cerebrales han demostrado la presencia de aumento del tamaño de los ventrículos cerebrales (con frecuencia asociados a un aumento del perímetro de la cabeza), o una disminución del tamaño del vérmix del cerebelo, que se ha relacionado con los problemas de integración sensorial tan frecuentes en pacientes con el síndrome (9).

### **Aspectos médicos del Síndrome X Frágil en niñas**

Aunque el SXF se da principalmente en varones, hay casos de niñas y mujeres afectadas, que en general presentan una clínica menos marcada que los varones. Las niñas afectadas suelen presentar problemas de aprendizaje, aunque en algunos casos pueden tener retraso mental (10). Entre un 50-80% de mujeres con SXF tienen un cociente intelectual inferior a 85 y muchas requieren apoyo educativo, siendo habituales los problemas con las matemáticas, la aritmética y de las áreas motora y sensorial (11).

### **Alteraciones del lenguaje y del comportamiento**

El retraso en el inicio del lenguaje es uno de los signos más comunes y precoces en niños con SXF. Dicho de otro modo, en todo niño o niña en el que exista un retraso anormal en la aparición del lenguaje debe descartarse el diagnóstico de SXF.

Por otro lado, una vez que el niño comienza a hablar, suele presentar problemas en su forma de expresión, principalmente lenguaje repetitivo o perseverante, presente en más del 90% de los niños con SXF y que consiste en la repetición de una misma palabra o pregunta una y otra vez, sin que el niño reaccione a la orden que se le transmite.

Entre los trastornos del comportamiento más comunes en los pacientes con SXF se encuentra, en primer lugar el desvío de la mirada ante el contacto ocular con otra persona. También es frecuente la existencia de defensa táctil o

aversión a ser tocados, especialmente por personas que les son desconocidas. Como ya mencionamos anteriormente, los niños con SXF muestran a menudo falta de concentración en las actividades que realizan, distrayéndose fácilmente ante la mínima interferencia. También se muestran muy impulsivos en sus reacciones ante estímulos externos, manifestando una hiperactividad permanente (12).

Un aspecto interesante en el comportamiento de estos niños es la dificultad para cambiar de una actividad a otra. A menudo se ven apabullados por los estímulos externos ambientales (visuales o sonoros) y con frecuencia muestran signos de frustración, que se manifiesta en forma de episodios de rabietas. Es habitual que éstos ocurran en centros comerciales, tiendas o lugares donde hay mucha gente o ruido.

Muchos niños con SXF presentan problemas de integración motosensorial debido principalmente a sus dificultades para tolerar estímulos sensoriales. El adecuado tratamiento de estos problemas redundará en una mejoría en el comportamiento del niño, especialmente en su hiperactividad y agresividad.

Un porcentaje importante de niños con SXF tienen un comportamiento que recuerda al de los niños autistas (13). Los rasgos más habituales son el contacto ocular escaso, la defensa táctil, la perseveración (en el lenguaje o en los actos) o el aleteo o mordedura de las manos. Sin embargo, y a diferencia de los verdaderos autistas, los niños con SXF muestran interés por relacionarse socialmente, lo que provoca un tipo de comportamiento peculiar

tipo “encuentro-desencuentro” en las relaciones con sus semejantes. Un ejemplo curioso es el que se puede apreciar cuando dos pacientes con SXF se saludan, al darse un apretón de manos ambos vuelven la cabeza (y muchas veces todo el cuerpo) hacia un lado para evitar el contacto ocular con el que tienen enfrente.

### **Herencia del Síndrome X Frágil**

El SXF es la causa más frecuente de retraso mental hereditario, y la segunda causa, después del síndrome de Down, de retraso mental de origen genético (14). El hecho de que el SXF sea hereditario es sumamente importante e implica un riesgo para los demás miembros de la familia del individuo afectado.

El predominio de varones afectados en el SXF y la existencia de algunas mujeres afectadas hizo pensar inicialmente que el SXF seguía una herencia dominante ligada al X. Sin embargo, pronto se comprobó que muchas familias no encajaban en este tipo de herencia mendeliana convencional y depende del tipo de mutación genética que tiene cada paciente. Los varones afectados tienen la llamada “mutación completa”, mientras que las madres portadoras tienen una “premutación”, que al pasar a su hijo puede “expandirse a mutación completa (15).

En las familias afectadas existen lo que denominamos “varones transmisores normales”, que suelen ser los abuelos maternos de los niños afectados, es decir, los padres de las madres portadoras. Estos varones transmisores son individuos aparentemente normales, sin rasgos físicos de SXF ni déficits intelectuales y en su estudio genético se observa que tienen una “premutación”, que es similar a la de sus hijas porque no suele expandirse cuando la transmiten (16). Todos estos aspectos hacen necesario un adecuado asesoramiento genético a las familias de riesgo tanto postnatal como prenatal.

### **Aspectos terapéuticos del Síndrome X Frágil**

Aunque es evidente que no existe tratamiento curativo para el déficit intelectual de los individuos con SXF, es posible tratar los problemas asociados, como la hiperactividad y déficit de atención, los problemas del lenguaje, alteraciones del comportamiento o las complicaciones médicas más prevalentes (17).

Entre los problemas médicos tratables están las convulsiones, presentes en un 20% de varones y en un 5% de mujeres con SXF. La terapia con anticomociales debe instaurarse lo antes posible, siendo necesario un seguimiento periódico del paciente.

Los pacientes con SXF tienen problemas derivados de las alteraciones del tejido conectivo. Son frecuentes la luxación congénita de caderas en

lactantes o las hernias inguinales. En edades más tardías, puede aparecer escoliosis, pies planos, o prolapso de la válvula mitral, que requiere una valoración por parte del cardiólogo pediátrico.

Alrededor del 50% de niños con SXF padecen frecuentes episodios de otitis media aguda y sinusitis, que requieren tratamiento médico (antibióticos y/o diábolos). Alrededor de un 30-50% de pacientes presentan problemas oftalmológicos, destacando el estrabismo o los defectos de refracción (miopía o hipermetropía) (18).

Las anomalías del comportamiento son probablemente los más característicos en varones afectados. Destaca la hiperactividad con déficit de atención, cuyo tratamiento farmacológico (p.e. metilfenidato) debe ir acompañado de terapia ocupacional. Aunque, en general, los individuos con SXF son tranquilos y afables, pueden presentar episodios de rabieta o agresividad, especialmente durante la adolescencia o la vida adulta, debidos a una sobre-estimulación del individuo, que debe evitarse en lo posible.

Prácticamente todos los niños con SXF necesitan un programa de educación especial, que debe implantarse lo más precozmente posible. Estos programas deben incluir necesariamente una intervención sobre el lenguaje (logopedia) y sesiones de rehabilitación para las funciones motoras fina y gruesa. La participación coordinada de la familia, del centro educativo y del equipo multidisciplinar de profesionales en el manejo y seguimiento de los pacientes es clave para el desarrollo máximo de sus (limitadas) capacidades.

El objetivo final es conseguir la máxima integración del individuo en la familia y la sociedad.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Martin JP, Bell J. A pedigree of mental defect showing sex linkage. *J Neurol Psych* 1943; 6:154-157.
2. Lubs H. A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 1969; 21:231-244.
3. De Vries BB, van den Ouweland AM, Mohkamsing S et al. Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded: an epidemiological and psychological survey. Collaborative Fragile X Study Group. *Am J Hum Genet* 1997; 61:660-667.
4. Goldson E, Hagerman RJ. The fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34:822-832.
5. Loehr JP, Synhorst DP, Wolfe RR, Hagerman RJ. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1986; 23:189-194
6. Hagerman RJ, Altshul-Stark D, McBogg P. Recurrent otitis media in the fragile X syndrome. *Am J Dis Child* 1987; 141:184-187.

7. King RA, Hagerman RJ, Houghton M. Ocular findings in fragile X syndrome. *Dev Brain Dis* 1995; 8:992-995
8. Wisniewski KE, Segan SM, Miezieski CM, Sersen EA, Rudelli RD. The fra(X) syndrome: neurological, electrophysiological, and neuropathological abnormalities. *Am J Med Genet* 1991; 38:476-480.
9. Reiss AL, Abrams MT, Greenlaw R, Freund L, Denckla MB. Neurodevelopmental effects of the FMR-I full mutation in humans. *Nat Med* 1995; 1:159-167.
10. De Vries BB, Wiegers AM, Smits AP et al. Mental status of females with an FMR1 gene full mutation. *Am J Hum Genet* 1996; 58:1025-1032.
11. Abrams M, Reiss AL, Freund L, Baumgardner L, Chase G, Denckla MB. Molecular neurobehavioural associations in females with the fragile X full mutation. *Am J Med Genet* 1994; 51:317-327.
12. Hagerman RJ. Physical and behavioural phenotype. In: Hagerman RJ, Cronister A, Eds. *Fragile-X syndrome: diagnosis, treatment and research*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1996, pp. 186-198.
13. Reiss AL, Freund L. Behavioral phenotype of fragile X syndrome: DSM-III-R autistic behavior in male children. *Am. J Med Genet* 1992; 43:35-46.

14. Ramos FJ. Deficiencia mental de origen genético. *An Esp Pediatr* 1997; 47:121-125.
15. Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell* 1991; 67:1047-1058.
16. De Vries BB, Halley DJ, Oostra BA, Niermeijer MF. The fragile X syndrome. *J Med Genet* 1998; 35:579-589.
17. Hagerman RJ. Medical follow-up and pharmacotherapy. In: Hagerman RJ, Cronister A, eds. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment, and research*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1996, pp. 283-331.
18. Sobesky WE. The treatment of emotional and behavioral problems. In: Hagerman RJ, Cronister A, eds. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment, and research*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1996, pp. 333-346.

TABLA 1. Hallazgos clínicos en el Síndrome X Frágil

Físicos	Comportamiento
Macrocefalia	Retraso mental
Frente amplia	Retraso del lenguaje
Cara alargada	Hiperactividad

Orejas grandes	Déficit de atención
Paladar ojival	Autismo
Mentón prominente	Timidez
Testículos grandes	Lenguaje repetitivo, ecolalia
Manos y pies grandes	Rechazo a ser tocado
Hiperlaxitud articular	Aleteo de las manos
Soplo cardiaco (prolapso mitral)	Escaso contacto ocular
Otitis de repetición	Mala adaptación a cambios
Estrabismo	Problemas sensoriales
Convulsiones	Crisis de rabietta

---