

EXPERIENCIAS

Caracterización: fenotípica de varones adultos con diagnóstico de síndrome X frágil

Phenotypic characterization of adult men diagnosed with fragile X syndrome

M. ISABEL GARCÍA ALONSO*
M. BEGOÑA MEDINA GÓMEZ*

RESUMEN

El síndrome X frágil (SXF), constituye la primera causa de discapacidad intelectual hereditaria. Es una de las alteraciones más frecuentes aunque no siempre bien conocida por los profesionales de la salud, los educadores y la sociedad. El desconocimiento provoca que un porcentaje importante de afectados esté sin diagnosticar. Hay importantes diferencias entre comunidades autónomas, en algunas, el síndrome está infradiagnosticado, no llevándose a cabo la detección, el consejo genético ni la adecuada intervención educativa.

Tras revisar las características generales del SXF, presentamos el estudio realizado en la provincia de Burgos, recogiendo datos de 273 varones con discapacidad intelectual, 57 fueron estudiados genéticamente resultando 13 nuevos afectados.

Al menos, el 9,5% de varones atendidos en los centros de discapacidad intelectual en la provincia de Burgos, no diagnosticados por síndromes o discapacidades excluyentes, están afectados de SXF.

La hoja de recogida de datos (HRD-1), seleccionó los participantes a estudiar genéticamente y con las modificaciones se ha obtenido la HRD-2, que consideramos sirve como protocolo facilitador para la preselección de posibles varones adultos afectados.

PALABRAS CLAVE

Discapacidad intelectual, Síndrome x frágil, Características fenotípicas.

* Universidad de Burgos. Facultad de Humanidades y Educación. igarcia@ubu.es

ABSTRACT

Fragile X syndrome (FXS) is the first known cause of hereditary intellectual disability. Although one of the most common alterations, it is not always well known by health professionals, educators and society in general. This lack of knowledge means that a significant percentage of those affected are not diagnosed. Major differences among autonomous communities exist; in some of them, the syndrome is under diagnosed, due to non-detection, lack of genetic counselling or adequate educational intervention. After reviewing the general characteristics of FXS, we hereby present the study conducted in the province of Burgos, where data was gathered from 273 males with intellectual disability. 57 of them were genetically studied, resulting in the detection of 13 new cases of FXS. The data collection sheet (HRD-1) was the basis for selecting the participants to be studied; this, after undergoing the necessary modifications, resulted in HRD-2. We believe that this sheet can be used as a protocol to facilitate the pre-selection of possible affected adult males.

At least 9.5% of males treated at the centres for the intellectually disabled in the province of Burgos, who have not been diagnosed with syndromes or exclusive disabilities, suffer from FXS.

KEY WORDS

Intellectual disabilities, Fragile X syndrome, Phenotypic characteristics.

ALGUNOS HITOS HISTÓRICOS QUE HAN FACILITADO LA COMPRENSIÓN ACTUAL DEL SÍNDROME X FRÁGIL

Los avances científicos acaecidos en las últimas décadas han permitido identificar síndromes que anteriormente tenían una etiología desconocida, esto es lo que sucedió con el Síndrome X Frágil, SXF. En 1943 Martin y Bell sugirieron un cuadro evidenciando alteraciones ligadas al sexo y constatando la existencia de características físicas peculiares. Desde entonces, han sido muchos los descubrimientos que se han hecho (Lubs, 1969; Sutherland, 1977; Tejada, 1983; Pembrey y cols., 1985; Sherman y cols., 1985; Brethericky cols., 2005 y otros - citados por Glober, 2006-) y, en su conjunto, han dado como resultado un cambio significativo en el conocimiento de esta alteración. En 1991, se identificó el defecto molecular causante del síndrome, cuando expertos genetistas identificaron el gen FMR1 y la expansión del triplete repetitivo CGG (citósina-guanina-guanina) en el extremo 5' de este gen. En la actualidad, sabemos que es un trastorno hereditario monocigótico ligado al cromosoma X, región Xq27.3 y producida por una mutación en el gen FMR1 (Fu y cols., 1991) Como consecuencia de esta alteración el gen queda inactivo y no sintetiza la proteína FMRP. Aunque la función de esta proteína es compleja, se sabe que tiene un papel importante en el proceso de maduración final de las conexiones sinápticas entre neuronas, regula las proteínas que forman los receptores para neurotransmisores o para las hormonas y determina las funciones de otros genes, hechos que parecen estar relacionado con la discapacidad intelectual y con la amplia gama de sintomatología que conforman el fenotipo físico y conductual que manifiestan los afectados (Oostra y cols., 2001 y Martínez, 2006).

EPIDEMIOLOGÍA

En algunos países se han llevado a cabo amplios estudios de prevalencia (Turner, 1996; Pessa, 2000; Kallinen, 2000...) Sin embargo, en España no disponemos todavía de cifras certeras al respecto. Expertos en esta ámbito (Milà y cols., 1997) y refieren datos que oscilan entre 1/4.000 y 1/6.000 de varones afectados de mutación completa en la población general, mientras que la cifra para el género femenino es aproximadamente la mitad, 1/8.000 a 1/12.000). La prevalencia de mujeres portadoras en la población general está alrededor de 1/250 y la de varones premutados 1/800.

DIFERENTES GRADOS DE AFECTACIÓN Y SUBTIPOS

Existen bajo la denominación de este síndrome diferentes tipologías, pudiéndolas agrupar según la secuencia genética o según la clínica que presentan. Si nos atenemos a la secuencia genética, el número de tripletes CGG que contiene el gen es lo que caracteriza cada una de las formas en las que se puede presentar el X Frágil: la población sin esta alteración suele presentar entre 5 y 55 repeticiones; los afectados premutados presentan entre 55 y 200 repeticiones y los que padecen mutación completa, manifiestan expansiones mayores a 200 CGG. Existen, también, otros subtipos que tienen que ver con el estado de metilación del gen FMR1, y así podemos hablar de mosaicismo (menos de 200 expansiones y metilación parcial del gen), mosaicismo metilado (más de 200 CGG y metilación parcial) y mutación completa no metilada. Cada uno de estos tipos presenta diferentes repercusiones clínicas en mujeres y en hombres.

Ateniéndonos más a la clínica, en los últimos años se han encontrado nuevos

sub-fenotipos de aparición tardía, entre ellos el caracterizado por el fallo ovárico, prematuro en mujeres (Murray y cols., 1999). En 2005 Bretherick y cols. y Sullivan y cols. asociaron esta patología con el número de repeticiones dentro de un nivel normal alto o premutados (entre 35 y 100), si bien constataron que dicha asociación no es lineal, quedando hoy en día en el aire la incógnita de por qué unas personas se ven afectadas y otras no (Tejada, 2006). Hagerman y cols. (2001) caracterizaron el segundo subfenotipo, cuyas características son: la manifestación de temblor intencional progresivo, ataxia (inestabilidad al caminar), parkinson, déficit cognitivo, atrofia cerebral generalizada e impotencia sexual. Suele aparecer en adultos hacia los 50 años de edad, y se ha correlacionado con sujetos portadores de premutación

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO Y CONSEJO GENÉTICO

En la actualidad, la forma más acertada de diagnosticar el síndrome es a través del estudio del ADN con pruebas de genética molecular, en el que se constata el número de repeticiones existentes CGG. Existen, entre otras, dos técnicas de elección: la PCR y la Souyhern Blot, (algunos expertos aconsejan la utilización de ambas -Taylor, 1999-). La primera de las técnicas amplifica la zona y analiza el fragmento para medir su tamaño, es apropiada para diagnosticar normalidad y un número de repeticiones bajas, no más de 600. La técnica Souyhern Blot resulta más compleja, de coste más elevado y aunque el número de repeticiones obtenidos no es tan exacto como en la PCR, con ella se puede diagnosticar claramente a los individuos afectados de premutación y de mutación completa, es también adecuada para las familias transmisoras y los casos dudosos en la PCR (Mila, 2006).

Las últimas investigaciones se están centrando en el estudio de la expresión de la proteína FMRP en el citoplasma de linfocitos de sangre periférica. Este método es técnicamente más sencillo, más barato y sólo se precisan unas pocas gotas de sangre del paciente (obtenidas en la yema del dedo). Los pacientes afectados muestran una ausencia completa de proteína. Es probable que en un futuro próximo sea el método de elección para despistaje del SXF en individuos con discapacidad intelectual cuya etiología es desconocida.

Puesto que esta alteración es hereditaria, tras el diagnóstico certero de la afectación de un sujeto con SXF es sumamente importante estudiar el árbol genealógico de la familia valorando cuál puede ser la rama portadora (así por ejemplo, en el caso del diagnóstico de un varón, la rama a estudiar es la de la madre, pues es ella, quien ha aportado el cromosoma X), y estudiar a los miembros familiares que se estime pertinente, en función de riesgo a padecer o transmitir la enfermedad.

Tan importante como el diagnóstico de los familiares es el ofrecimiento del consejo genético, que debe hacerse por profesionales especializados o servicios de genética. Hoy en día existen opciones reproductivas que facilitan la prevención de la afectación (Milà, 2006).

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS DE LAS PERSONAS CON SXF

El síndrome posee unas manifestaciones clínicas definidas por el fenotipo físico y conductual a las que se puede asociar otras patologías orgánicas. Dentro de estos cuadros sintomatológicos algunas características son más frecuentes que otras, Cada persona afectada tiene una diferente expresión de gen, un

determinado nivel de proteína FMR (pequeños valores pueden estar presentes) y un determinado contexto. Estas diferencias, podrían explicar la diversidad y la amplia gama de manifestaciones y peculiaridades que presenta cada individuo.

Hay que tener en cuenta, además, que las características son distintas según el género y la edad de las personas, así, las mujeres suelen manifestar menor sintomatología al disponer en su repertorio genético de dos cromosomas X, compensando el uno los problemas funcionales del otro. En edades tempranas, tanto las características físicas como conductuales se muestran peculiares y menos evidentes.

El fenotipo físico se presenta en varones con mutación completa, y puede pasar desapercibido hasta la pubertad en un 15% de los afectados. Sus características fueron expresadas en, un primer momento por Martin y Bell en 1943. Hoy son aceptadas, por su frecuencia en muchos de los varones, el siguiente conjunto de síntomas (Artigas y Brun, 2001; Hagerman, 2002 y Ramos, 2006): cara alargada con amplia frente y mentón prominente; pabellones de las orejas grandes y despegadas, hiperflexibilidad articular (sobre todo en las pequeñas articulaciones -dedos de la mano-) macroorquidia postpuberal (testículos grandes). En paralelo con estas manifestaciones pueden aparecer otras, tales como los pies planos, cabeza grande (por encima del percentil 50), paladar hendido, mala implantación dentaria, prolapso de la válvula mitral, estrabismo, otitis de repetición, hipotonía generalizada leve o moderada. Con la edad también pueden hacerse evidentes problemas oftalmológicos, ortopédicos, cardíacos y cutáneos. En las exploraciones de neuroimagen se ha podido observar alteraciones morfológicas en estructuras cerebrales (ventrícu-

los, hipocampo, vermis cerebelosos) que posiblemente estén relacionadas con la discapacidad intelectual que presentan.

El fenotipo conductual conforma un patrón característico a nivel motriz, cognitivo, lingüístico y de alteraciones en el área social que se asocia de manera consistente a este trastorno biológico (Flint y Yule 1994): Este fenotipo en su globalidad, tampoco se presenta en todos los sujetos estudiados, algunas manifestaciones son muy frecuentes, otras no tanto y en cada sujeto pueden variar presentando sus propias características. Así pues, las que se expresan a continuación son generales y no se dan en la totalidad de los varones afectados.

Cuando la afectación en varones es de mutación completa, es muy frecuente observar (Brun y Artigas, 2001; Hagerman, 2002; Brun, 2006) que un alto porcentaje, el 80-90%, presenta discapacidad intelectual ligera o moderada (a mayor número de repeticiones CGG, mayor afectación), dificultades en el área de las matemáticas, secuenciación y razonamiento abstracto. Se suelen manifestar, también, características de conducta tales como, problemas de atención, hiperactividad, hipersensibilidad a los estímulos, dificultad en el contacto ocular, ansiedad social, timidez, resistencia a los cambios, aleteo de manos, mordida de manos, problemas de lenguaje e intentos de acercamiento-evitación con los que le rodean. Estos síntomas nos pueden evocar la sintomatología que caracteriza a las personas con autismo y a este respecto decir que un pequeño porcentaje (entre el 2 y el 6%) de los niños con TEA son diagnosticados de esta alteración genética (García y cols., 2006). El diagnóstico diferencial radica en que a los afectados con SXF no les son indiferentes las relaciones sociales y la mirada comunicativa es selectiva (Brun, 2006).

Las manifestaciones precoces del síndrome, varían según la expresión del gen, dando lugar a un amplio abanico de posibilidades individuales. El cerebro necesita para su desarrollo y en todos los ciclos vitales, para su adecuada funcionalidad, la proteína FMR, cuando se carece de ella o los niveles son bajos la sintomatología aparece en mayor o menor medida. En los niños, los síntomas están constituidos por algunos de los rasgos físicos de los adultos y el fenotipo cognitivo-conductual se caracteriza (Ferrando y cols., 2003) por trastornos del desarrollo motor, retraso en la adquisición del habla, alteraciones del lenguaje (fonología, semántica, sintaxis, pragmática y comprensión), trastornos de conducta, ansiedad social, hiperactividad, problemas de atención, estereotipias, rabietas, reacciones compulsivas, posiblemente relacionadas con la sobreestimulación sensorial y dificultades en la focalización u priorización de un único estímulo (Goldson, 2001) y conductas tipo autismo (Hall y cols., 2008). Tienen habilidades para la imitación y captan mejor la información visual que la auditiva.

Las niñas, no parecen presentar fenotipo físico, la capacidad intelectual es normal en un 40% (Ferrando, 2004) o algo baja. Los problemas de conducta, aprendizaje y lenguaje suelen estar también presentes. El lenguaje presenta problemas (repetitivo, tangencial, verborreico, dificultad de componer relatos), dificultades escolares en matemáticas, en las funciones ejecutivas, en el razonamiento abstracto, impulsividad, problemas de atención y memoria, timidez extrema; baja autoestima, dificultades en la relación social y reacciones emocionales desmesuradas. Algunos autores expresan ciertas coincidencias con los trastornos específicos del desarrollo (Artigas y cols., 2004 y Ferrando, 2008) lo que puede enmascarar el diagnóstico real.

Ante la presencia de algún conjunto de estas características físicas, intelectuales y conductuales es oportuno utilizar el juicio clínico y ante una sospecha de la enfermedad, aconsejar el estudio molecular para su determinación (Taylor, 1999). Sin embargo, y dado que no todos los sujetos afectados van a manifestar con claridad estos cuadros, es idóneo el estudio ante cualquier antecedente de discapacidad intelectual en la familia, ante niñas y niños con capacidad intelectual baja, ante casos de problemas de conducta con hiperactividad que no evolucionan adecuadamente y ante alteraciones de conducta dentro del espectro autista. Consecuentemente, tras el diagnóstico certero no nos podemos olvidar de procurar el oportuno consejo genético (Carrasco, 1996/2001, Lao, 2001 y Tejada 2001 y Louise y Cronister, 2002).

ESTUDIO SOBRE EL SXF EN VARONES ADULTOS ATENDIDOS EN LOS CENTROS DE DISCAPACITADOS INTELECTUALES DE BURGOS

El proyecto, financiado por la Junta de Castilla y León durante los años 2007-2008, tuvo como objetivo general el detectar el máximo número posible de personas afectadas con SXF. Para su realización trabajamos conjuntamente con psicólogos, médicos y pedagogos de distintos centros públicos y privados de la provincia de Burgos.

OBJETIVOS

Los objetivos más específicos y concretos que se expresan a continuación, fueron marcando la metodología procesual:

- Elaboración de una hoja de recogida de datos que incluyera factores de riesgo físicos, médicos, conduc-

tuales, psiquiátricos y checklist de Hagerman con el fin de seleccionar a los participantes, objeto de estudio por genética molecular,

- Diagnosticar de forma certera a los sujetos que padecen el síndrome, a través del estudio del análisis molecular del gen (Técnica PCR).
- Tras la detección del afectado, estudiar a los miembros de su familia y a los posibles portadores.
- Ofertar o facilitar el oportuno consejo genético a las personas diagnosticadas (si procede) y a cada familia en particular.
- Comprobar cómo se comporta el instrumento de recogida de datos, su utilidad, sensibilidad y especificidad a la hora de detectar a sujetos con X frágil. Investigar los ítems significativos más relevantes que están presentes en las personas diagnosticadas.
- Estudiar la prevalencia encontrada.

PARTICIPANTES

El grupo decidió centrarse en varones porque la sintomatología clínica es más clara y en el estudio posterior del pedigrí familiar nos permite centrarnos exclusivamente en la línea materna, con lo que se facilita el consejo genético. En la población de Burgos y provincia existen alrededor de 500 varones, mayores de 16 años, afectados por discapacidad intelectual que están siendo atendidos en centros de discapacitados de Burgos. Algunos quedaron excluidos del estudio porque poseían algún diagnóstico sindrómico confirmado genéticamente o cuyo fenotipo físico y comportamental coincidiera

con algún síndrome distinto del X Frágil (Down, Angelman, Williams, Prader Willi...), también se excluyeron las personas diagnosticadas de parálisis cerebral infantil u otra enfermedad neurológica invalidante y/o progresiva, en las que existe dificultades para valorar el Checklist de Hagerman, salvo que alguna sospecha clínica aconseje lo contrario, a juicio de los profesionales colaboradores.

Tras estas exclusiones, los esfuerzos se priorizaron, centrándose el estudio en los centros que podían tener un mayor número de afectados y de este modo, la Hoja de recogida de datos (HRD-1) se aplicó a 273 individuos. De estos, 57 fueron preseleccionados para realizarles las pruebas genéticas moleculares por laboratorios especializados.

INSTRUMENTOS UTILIZADOS

Se elaboró la hoja de recogida de datos (HRD-1), que fue cumplimentada por los profesionales de los centros. En ella se recogieron los datos de los 273 participantes de estudio. Consta de 5 apartados: identificación y datos personales; medida y aspectos médicos; conducta; aspectos psiquiátricos y Checklist de Hagerman. La HRD-1 se completó siguiendo unas normas y criterios generales elaborados y consensuados por el grupo. Estos criterios conforman y definen las variables de cada uno de los aspectos estudiados en la HRD-1

La técnica de genética molecular utilizada por los laboratorios fue la PCR a partir de una pequeña extracción de sangre del brazo. Esta técnica procede a la amplificación a nivel de promotor del gen FMR-1 (xq27.3) empleando oligonucleótidos que abarcan la región CGG polimórfica (los estudios bajo esta técnica tienen una certeza diagnóstica cercana al 99%).

PROCEDIMIENTO

Trabajando con metodología transversal, se han desarrollado diversas fases:

Durante el 2006 se elaboró el cuestionario HRD-1. Tras el consenso del grupo respecto a los criterios generales para la recogida de los datos, se recogieron datos de 273 adultos varones incluidos finalmente en el estudio. Con los datos obtenidos se abrió una base de datos en el paquete estadístico SPSS. Estos cálculos permitieron preseleccionar a los que consideramos de mayor riesgo por manifestar mayores puntuaciones en la HRD-1.

Se elaboraron y firmaron los protocolos de consentimiento informado para las familias de los sujetos propuestos para el estudio

En diciembre de 2006 se realizaron un total de 40 extracciones de sangre a las que se aplicó el procedimiento PCR. De ellos, 11 participantes resultaron ser positivos. Posteriormente, el grupo sistematizó las actuaciones para dar a conocer la no afectación o afectación de los sujetos estudiados, se llevó a cabo el seguimiento de las familias y elaboró los árboles genealógicos oportunos. Mientras estas últimas actuaciones tenían lugar, los miembros del equipo consideraron pertinente seguir haciendo esfuerzos por detectar más sujetos afectados, enviándose muestras de sangre de 17 sujetos más. Tras este análisis, se obtuvieron 2 nuevos casos.

Se preguntó e indagó por los árboles genealógicos de las madres. Ello ha contribuido a la obtención de claras y evidentes conexiones de afectados en los grupos familiares (incluso de familiares de personas atendidas en diferentes centros de nuestra provincia).

Una vez detectados los 13 participantes afectados, se estudiaron las variables con el procesador estadístico SPSS, estableciéndose dos muestras: 1) la de sujetos no diagnosticados, en el momento actual de X frágil, y 2) la de sujetos diagnosticados anteriormente de este síndrome a los que se sumaron los sujetos nuevos detectados en la investigación. Con ambas muestras se obtuvieron los datos y se hicieron comparaciones en todos los aspectos estudiados.

Tras la observación de los resultados, pudimos valorar cuáles eran los aspectos que diferenciaban más claramente a las personas que padecen el síndrome (por encontrar diferencias significativas) y elaboramos la HRD-2 (ver anexo).

RESULTADOS OBTENIDOS

La muestra la componen 273 sujetos con discapacidad intelectual atendidos en centros de Burgos (capital y provincia). Puesto que en nuestra provincia el censo de sujetos que cumplen estas características está en torno a 500-550, el porcentaje de sujetos que ha participado en este estudio, supone \pm el 50% de esta población con discapacidad intelectual.

El número de sujetos afectados por SXF y detectados en esta investigación asciende a 13 sujetos. A estos hay que añadir los sujetos ya identificados anteriormente, que también eran 13. El total, por tanto, de individuos hasta el momento detectados en los centros de discapacitados de la provincia de Burgos es de 26.

Se ha observado, en cuanto a la gravedad de la discapacidad intelectual, que el 80% de los sujetos no afectados por este síndrome manifiesta una discapacidad intelectual de tipo ligero o modera-

**Gráfica 1. Varones afectados, hasta el momento,
de X frágil en los centros de discapacitados de Burgos**

GRÉFICA PARA COLOCAR ENTRE EL TEXTO (1/2)

Total de sujetos diagnosticados de X frágil en los centros de Burgos				Sujetos afectados detectados de X frágil en esta investigación			
		Frequency	Percent			Frequency	Percent
Valid	no	247	90,5	Valid	no	260	95,2
	si	26	9,5		si	13	4,8
	Total	273	100,0		Total	273	100,0

do, mientras que el 92%, de los sujetos si afectados presentan una discapacidad cognitiva de mayor gravedad, en concreto de tipo moderado o grave, encontrando sólo dos casos con discapacidad ligera, este hecho, consideramos que hay que tomarle con cautela, al ser sólo 26 los casos, pero es incuestionable que manifiesta una evidencia, que además coincide con anteriores estudios realizados por otros profesionales (Brun, 2005).

Para organizar los resultados de los datos, seguiremos la secuencia de los apartados de la HRD-1 En cada uno de ellos exponemos si los resultados obtenidos son diferentes significativamente e interpretaremos algunos datos.

1. Medidas y Aspectos Médicos

En cuanto al aspecto físico, forma de la cara, en el 84,6% de los sujetos afectados se manifiesta esta característica, la diferencia entre medias de ambos grupos, realizadas con pruebas Chi cuadrado, resultó ser significativa. También resultaron ser significativas, las diferencias entre medias de los siguientes subapartados: prognatismo y paladar hendido. En el límite de la significación se encuentra la característica de pies planos valgus.

En cuanto a la epilepsia se encontró significatividad, pero en este caso, las diferencias vienen caracterizadas por su no manifestación o afectación en la personas con SXF. En el resto aspectos médicos valorados: otitis frecuente, estrabismo y prolapso de la válvula mitral no han manifestado diferencias significativas. Los valores de peso, talla e Índice de masa corporal, tampoco han ofrecido característica peculiar alguna. El total de puntuaciones del apartado aspectos médicos tampoco ha resultado ser relevante, si bien, la desviación estándar es muy alta en ambos grupos, lo que está indicando una amplia variabilidad y dispersión de los datos obtenidos en ambas muestras.

2. Aspectos Conductuales

En todos los subapartados que hemos valorado, salvo autolesión (que las personas con SXF obtienen puntuaciones más bajas) hemos encontrado diferencias significativas entre ambos grupos: aproximación-evitación en situaciones sociales, angustia ante situaciones de relación social, estereotipias y agresividad contra personas u objetos. La suma total de puntuaciones del apartado aspectos conductuales ha revelado también diferencias significativas.

3. Aspectos Psiquiátricos

En este apartado no se han encontrado datos dignos de mención, tan sólo podríamos reseñar el bajo consumo de fármacos de las personas afectadas de X frágil tanto por motivo de epilepsia como por otros problemas psiquiátricos. En estos dos subapartados las diferencias encontradas entre ambos grupos sí han sido significativas, manifestando la práctica ausencia de necesidad de fármacos en las personas con SXF.

4. Checklist de Hagerman

En este apartado se conjugan variables cognitivas, conductuales y físicas. El grupo de investigación ha dado especial importancia a este bloque, de hecho, la puntuación total en él obtenida ha sido, en gran parte, la responsable del cribaje realizado para la priorización de los análisis a realizar. Dicha puntuación se completó con la obtenida en el resto de los apartados y con el juicio clínico de los profesionales de los respectivos centros, posibilitando la priorización y selección de sujetos valorados con el estudio de genética molecular. Tras el análisis de datos se ha podido observar cómo todos los aspectos estudiados en este checklist han resultado ser diferentes significativamente en ambos grupos: dificultades de atención, conducta de defensa táctil, aleteo de manos, mordida de manos, macroorquidismo, conducta hiperactiva, dificultad en el contacto ocular, habla repetitiva, hiperextensibilidad, surco simiesco o línea de Sydney, orejas grandes o prominentes e historia de discapacidad intelectual.

Destacamos la diferencia entre medias encontrada en el total de las puntuaciones obtenidas en el Checklist de Hagerman de ambas muestras. En efecto, esta diferencia es altamente significativa y

por ello consideramos que el checklist de Hagerman sigue siendo un modelo de referencia a la hora de seleccionar a posibles personas para una valoración genética, por tener mayor riesgo y mayor probabilidad de afectación.

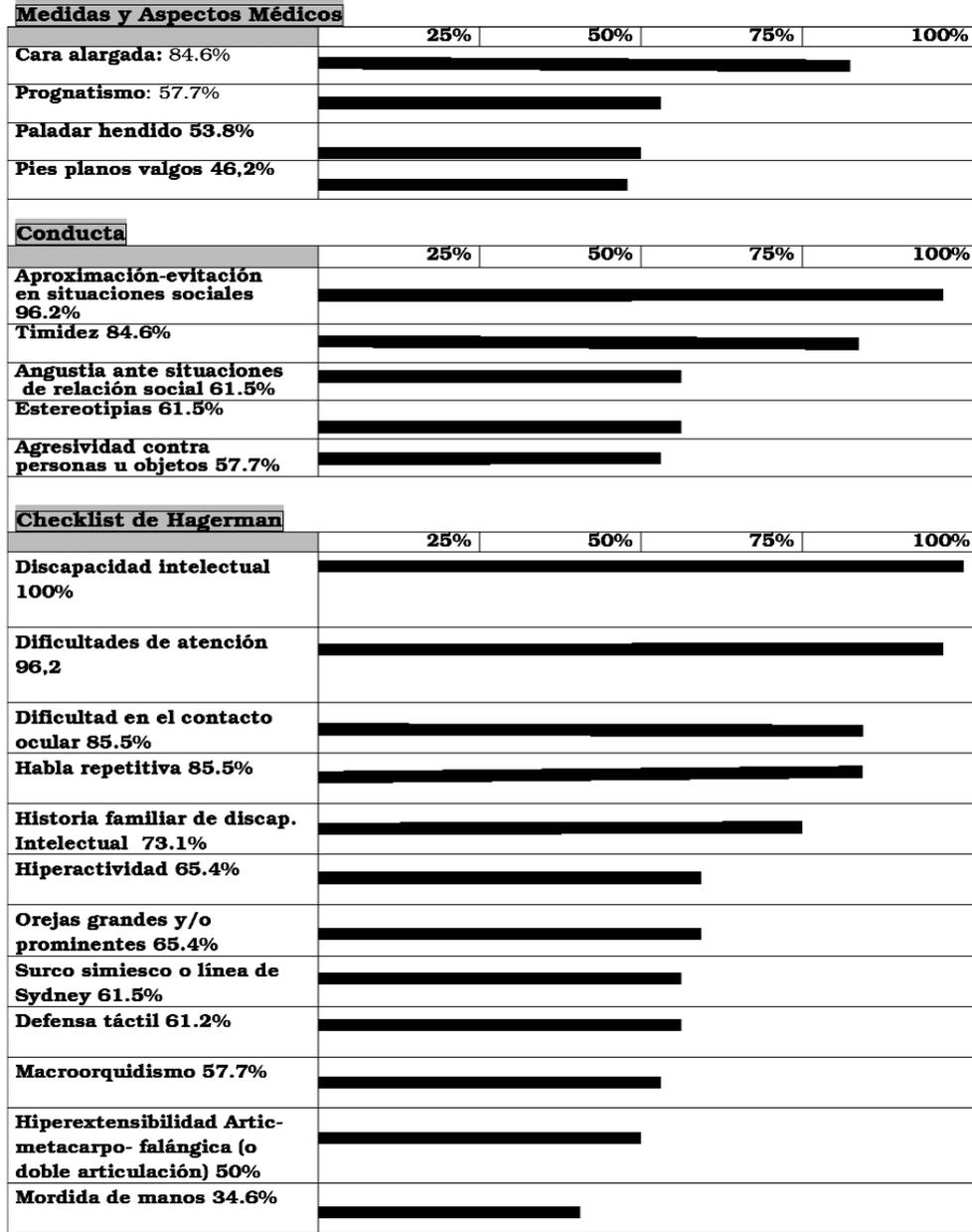
Tras estudiar los resultados, consideramos importante señalar por apartados, aquellas variables que en esta investigación se han manifestado más frecuentes en las personas con SXF, esto proporciona una visión clara de la sintomatología y al grupo de investigación nos ha permitido modificar la hoja de recogida de datos haciéndola más eficiente y específica (HRD-2, ver anexo). En la gráfica 2. se encuentran priorizados los aspectos que han resultado ser significativamente diferentes en ambos grupos.

CONCLUSIONES

1. En Burgos este síndrome está infradiagnosticado. Con pocas analíticas realizadas se ha duplicado el número de varones afectados en la provincia. Este número se eleva ampliamente al considerar que el resto de los miembros de su familia también pueden estar afectados. Nos tememos que esta carencia de diagnósticos puede darse en otras provincias de nuestra comunidad. La difusión de las características del síndrome entre profesionales es el primer paso para un diagnóstico, y la única manera de romper la cadena de transmisión.
2. Al menos, el 9,5% de sujetos varones con discapacidad intelectual, que no sufren otra alteración cromosómica, están afectados en nuestra provincia. Los 26 sujetos diagnosticados hasta el

Gráfica 2. Características de las personas con X frágil que han resultado ser diferentes significativamente a las de las personas con discapacidad intelectual no afectadas de este síndrome

GRÁFICA PARA COLOCAR ENTRE EL TEXTO (2/2)



- momento en Burgos supone una cifra provisional. Quedan aun estudios por hacer y el porcentaje de afectados previsiblemente será más alto.
3. Aunque la certeza del padecimiento del síndrome sólo se obtiene a través de los estudios de genética molecular, existen, como hemos podido comprobar, aspectos físicos, médicos y psicológicos que pueden alertarnos a la hora de seleccionar y priorizar los sujetos a estudiar genéticamente. La manifestación de algunas de las características recogidas en la gráfica 2, correlacionan en gran medida con la afectación. Dichas características se hayan recogidas en la HRD-2, y hemos podido comprobar que, si bien no todos los sujetos afectados manifiestan los mismos aspectos, a mayor puntuación obtenida en ese protocolo mayor es la probabilidad de estar afectado.
 4. La protocolización de la HDR-2 en combinación con el juicio clínico del profesional podría servir de ayuda en el despistaje de personas posiblemente afectadas.
 5. El diagnóstico a través de pruebas de genética molecular es certero. Esto junto con el consejo a las familias portadoras es la mejor forma de prevenir nuevas generaciones de afectados. Por lo general las familias asimilan de forma adecuada la afectación del familiar. Sin embargo hemos detectado en algún caso dificultades al ofrecer este consejo a las familias (madres límites, mayores, con alto grado de ansiedad, sentimientos de culpabilización, negación...). El grupo considera necesaria la intervención de un profesional experto en genética en la provincia a quien poder derivar estos casos.
 6. El SXF tiene una incidencia muy notable en la población con discapacidad intelectual. Sería recomendable el estudio genético molecular para cualquier persona con retraso en el desarrollo de origen desconocido y para las familias con miembros con discapacidad intelectual.
 7. El diagnóstico del SXF no se hace sólo por la presencia de rasgos físicos (estos pueden variar mucho y están en relación con las diferentes tipologías del síndrome). Un historial familiar de discapacidad intelectual, un diagnóstico de CI bajo o dificultades de aprendizaje de etiología desconocida combinado con alguna de las características conductuales anteriormente expuestas, pueden hacer sospechar que nos encontramos con un sujeto X frágil.
 8. Consideramos importante la preparación de los profesionales en las características de este síndrome. El juicio clínico y las habilidades de observación constituyen una fuente importante y necesaria para la detección de posibles nuevos casos de afectados.
 9. Muchos de los aspectos en este trabajo estudiados han sido objeto de estudio por diversos investigadores del tema (Hagerman y cols., 1991; y Hagerman 2002, Turner, 1996; Artigas, 2002; Lao, 2001; Tejada, 2001; Ferrando, Tejada, 2006; Glover, 2006...). Los resultados que hemos encontrado corroboran, en su mayor parte, otros estudios realizados fuera de nuestra comunidad y de nuestro país.

AGRADECIMIENTOS

A las instituciones y profesionales que han colaborado y hecho posible este estudio:

- D. Javier Arnáiz Sancho. Pedagogo de la Asociación de Centros Autismo-Burgos.
- D. Álvaro da Silva González. Médico. Centros Asistenciales Excma. Diputación Provincial, Burgos.
- D^a Sonia de Pablo Berezo. Médico. Gerencia Servicios Sociales. CO "EL CID", Burgos.
- D^a Begoña Medina Gómez. Psicóloga ASPANIAS Centro Quintanadueñas, Burgos.
- D^a Irene Rodríguez Díaz. Psicóloga ASPANIAS Centro Puente Sauco, Burgos.
- D. Juan Carlos Rodríguez Porres. Psicólogo ASPANIAS, Burgos.
- D. Alberto Varona Martínez. Médico Psiquiatra-Hospital Divino Valles, Burgos. †
- D. Fernando Viguria Padilla, Médico. Gerencia Servicios Sociales. CAMP "Fuentes Blancas" Burgos.

A todos los usuarios de las instituciones que han colaborado en el proyecto.

A La Junta de Castilla y León por financiar el Proyecto de Investigación.

BIBLIOGRAFÍA

- Artigas, J. (2002). Fenotipos conductuales. *Revista de Neurología*, 34, 38-48.
- Artigas, J. y Brun, C. (2004). ¿Se puede atribuir el fenotipo conductual del SXF al retraso mental y al trastorno por déficit de atención/hiperactividad?. *Revista de Neurología*, 38, 7-11.
- Bretherick, KL. y Fluker, MR. (2005). FMR1 repeat sizes in the gray zone and high end of the normal range are associated with premature ovarian failure. *Hum Genet*, 117, 376-382.
- Brun, C. y Artigas, J. (2001). Aspectos psicolingüísticos en el síndrome del cromosoma X frágil. *Revista de Neurología* 33 (S. 1), 24-29.
- Brun, C. (2006). El fenotipo cognitivo conductual. En Ginmorgen, M.I. Tejada (Dir). *Síndrome X Frágil. Libro para familias y profesionales*, 31-38. Madrid: R. Patronato sobre Discapacidad.
- Carrasco, M. (2001). La comunicación del diagnóstico a las familias afectadas por el Síndrome X Frágil. *Revista de Neurología*, 33 (S. 1), 37-41.
- Carrasco, M., Pintado, E., Lucas, LM., De Diego, Y. e Himachda, A. (1996). *Intentemos prevenir lo que hoy no podemos curar: La deficiencia mental ligada a la fragilidad del cromosoma X*. Madrid: Real Patronato de Prevención y Atención a Personas con Minusvalías.
- Ferrando, MT., Banus, G. y López, G. (2003). Aspectos cognitivos y del lenguaje de niños con Síndrome X Frágil. *Revista de Neurología*, 36, (S. 1), 137-142.
- Ferrando, MT., Banus, G. y López, G. (2004). Aspectos cognitivos en niñas con X Frágil. *Revista de Neurología*, 38, (S. 1), 53-58.
- Ferrando, M.T. y Puente, A. (2008). Niñas con Síndrome X Frágil: un modelo para los trastornos específicos del desarrollo. *Revista de Neurología*, 46, 17-19.
- Flint, J. y Yule, W. (1994). Behavioral phenotypes. En Rutter M, Taylor E, Hersov L, editors. *Child and Adolescent Psychiatry, Modern Approaches*, 666-687. (3ª Ed). Oxford: Blackwell Science.
- Fu, YH., Kuhl, DP., Pizzuti, A., y otros. (1991). Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell*, (6), 1047-1058.
- García, C., Rigau, J. y Artigas, J. (2006). Autismo en el SXF. *Revista de Neurología* 42, (S2), 95-98.

- Goldson, E. (2001). Integración sensorial y Síndrome X Frágil. *Revista de Neurología*, 33 (S1), 32-36.
- Glover, G. (2006). Introducción histórica. En Ginmorgen, MI. Tejada (Dir). *Síndrome X Frágil. Libro de consulta para familias y profesionales*, 13-17. Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad.
- Hagerman, RJ., Amiri, K. y Conister, A. (1991). Fragile X Checklist. *American Journal Human Genetic*, 38, 283-287.
- Hagerman, RJ., Leehey, M., Heinrichs, W. y cols. (2001). Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology*, 57, 127-130.
- Hagerman, RJ. (2002). The psysical and behavioural phenotype. En RJ. Hagerman y PJ. Hagerman. *Fragile X Syndrome: Diagnosis, Treatment and Research*, 3-53. (3ª Ed). Baltimore and London: Johns Hopkins Uni. Press.
- Hall, SS., Lightbody, AA, y Reiss, AL. (2008). Compulsive, self-injurious, and autistic behavior in children and adolescents with FXS. *Am. J. of Mental Retardation*, 11 (1), 44-53.
- Kallinen, J., Heinonen, S. y Mannermaa, A. (2000.) Prenatal diagnosis of Fragile X Syndrome and the risk of expansion of a premutation. *Medical Clinical Genetics*. 58 (2), 111-15.
- Lao, JI. (2001). Acercamiento diagnóstico y asesoramiento genético en el retraso mental, *Revista de neurología*, 33, 1-5.
- Louise, W. y Cronister, A. (2002). Genetic counseling. En RJ. Hagerman y PJ. Hagerman (Eds.), *Fragile X Syndrome: Diagnosis, Treatment and Research*, 251-286. (3ª Ed.) Baltimore and London ed.: Johns Hopkins Uni. Press.
- Martin, J.P. y Bell, J. (1943). A pedigree of mental defect showing sex linkage. London: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 6, 154-156.
- Martinez, F. (2006). Genética y herencia. En Ginmorgen, MI. Tejada (Dir). *Síndrome X Frágil, libro de consultas para familias y profesionales*, 19-24. Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad.
- Mila, M., Sánchez, A., Badeñas, C., Brun, C., Jimenez, D., Villa, P., Castelvill-Bel, S. y Estivill, X. (1997). Screening for FMR2 mutations in 222 individuals from Spanish special schools: identification of a case FRAXE- associated mental retardation. *American Journal of Human Genetics*, 100, 503-507.
- Mila, M. (2006). Técnicas de diagnóstico molecular. En Ginmorgen, MI. Tejada (Dir). *Síndrome X Frágil. Libro de consulta para familias y profesionales*, 45-59. Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad.
- Martínez, F., Cadroy, A., y otros. (1999). Screening for FMR1 mutations among the mentally retarded: prevalence of the FXS in Spain. *Clinical Genetics* 56 (1), 98-99.
- Murray, A., Webb, J., MacSwiney, F., Shipley, EL., Morton, NE. y Conway, GS. (1999). Serum concentrations of follicle stimulating hormone may predict premature ovarian failure in FRAXA premutation women. *Hum Reprod*, 14, 1217-28.
- Oostra, B.A. y cols. (2001). The fragile X gene and its function. *Clinical Genetics*, 60, 399-408.
- Pesso, R., Berkenstadt, M., Cuckle, H., y cols. (2000). Screening for fragile X syndrome in women of reproductive age. *Prenatal Diagnosis*. 20 (8), 611-614.
- Ramos, F. (2006). Fenotipo físico y manifestaciones clínicas. En Ginmorgen, Tejada (Dir). *Síndrome X Frágil. Libro de consulta para familias y profesionales*, 31-38. Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad.
- Sullivan AK y cols. (2005). Association of FMR1 repeat size with ovarian dysfunction. *Human Reproduction*, 20, 402-412.
- Taylor, AK. (1999). Test del ADN para el Síndrome X Frágil, guía para médicos y familias. En FJ, Ramos, *El Síndrome X Frágil. Material Educativo de la Fundación Nacional del X frágil de Estados Unidos*, 39- 51. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.
- Tejada, M.I. (2001). "La prevención del Síndrome X Frágil mediante el diagnóstico prenatal genético: ventajas y aspectos controvertidos" *Revista de Neurología*, 33, (S. 1), 14-19.
- Tejada, M.I. (2006). Manifestaciones clínicas en mujeres con premutación. Fallo ovárico prematuro. En Ginmorgen, MI. Tejada (Dir). *Síndrome X Frágil. Libro de consulta para familias y profesionales*, 39-44. Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad.
- Turner, G., Webb, T. y Robingson, H. (1996). Prevalence of Fragile X Syndrome. *American Journal Medical Genetic*, 64, 196-197.