R. García

El síndrome del X frágil y
su relación con el autismo:
dos casos clínicos

Consultant Child and Adolescent Psychiatrist

*Fragile X syndrome and Autism:
two case studies*

Correspondencia:

Instituto de Psiquiatría y Bromley CAMHS, Londres, Reino Unido
Bromley CAMHS, 2 Newman Rd, Bromley BR1 1RJ, Reino Unido
e-mail: Ruth.Garcia-Rodriguez@oxleas.nhs.uk /
Ruthie.garcia@gmail.com

RESUMEN

Se trata de una breve introducción del síndrome del X frágil y de su relación con el autismo, ilustrada con un par de casos clínicos: Uno de ellos presenta rasgos autistas y el otro no.

Palabras clave: síndrome del X frágil, infancia, autismo

ABSTRACT

This article contains a brief introduction of the Fragile X syndrome, its prevalence and main symptomatology and its relationship with Autism. This relationship is illustrated with 2 cases studies; one presenting with features highly suggestive of an autism diagnosis and one without the autistic symptomatology.

Keywords: Fragile X syndrome, childhood, Autism

INTRODUCCION

El síndrome X frágil es actualmente la causa más común de discapacidad mental heredada, afectando a 1 entre cada 4.000 hombres y 1 entre cada 8000 mujeres¹⁵. Está causado por una mutación genética específica del brazo largo del cromosoma X.

Físicamente, los afectados por el síndrome X frágil se caracterizan por tener caras alargadas, mandíbula prominente, paladar alto, pabellones auriculares grandes, testículos aumentados de tamaño (hipertrofia testicular), hipermovilidad de las articulaciones, piel de consistencia cérea y pies planos. También pueden tener asociados prolapsos de la válvula mitral y dilatación aórtica¹⁸.

Establecer la relación entre el síndrome X frágil y el autismo es complicado. Inicialmente fue descrita por algunos autores, como Brown et al en 1982⁴ y Gillberg y Wahlstrom en 1985⁶, una asociación entre el síndrome X frágil y el autismo, sugiriendo una causa genética en la etiología del autismo. Posteriormente se pensó que la calidad de los problemas sociales que presentaban los niños con X frágil era diferente de aquellos con autismo. Por ejemplo, Reiss y Freund (1990) sugieren que el déficit en habilidades sociales consiste predominantemente en aquellas que requieren interacción con otros niños, pero no de las que requieren interacciones recíprocas

afectivas¹³. En la misma línea, Turk y Cornish en 1998¹⁷ describen déficits en la formación de funcionalismo interpersonal y en el uso efectivo de comunicación verbal y no verbal. Sin embargo, describen una preservación de las habilidades sociales que implican interacciones afectivas recíprocas, como puede ser la habilidad de identificar caras y de reconocer estados emocionales en otros.

En los años 80 sólo se podía diagnosticar este síndrome mediante un test citogenético. Esto producía una fracción de casos falsos positivos y falsos negativos⁷. En 1991, el gen del síndrome X frágil fue clonado (FMR1). Con este test se busca una expansión CGG trinucleótida del gen repetida en la región 5'UTR. Cuando se encuentra una expansión de 50 a 200 repeticiones hablamos de una premutación, cuando la secuencia se repite más de 200 veces hablamos de una mutación completa¹⁶. También se puede hacer una distinción entre las mutaciones FRAXA y FRAXE, estando la última relacionada con una forma más ligera de retraso mental⁹.

Al avance de los descubrimientos en biología molecular se ha unido también el desarrollo de instrumentos más específicos para el diagnóstico del autismo. Esto ha tenido un gran impacto en este campo, ya que ahora existe una mayor estandarización en los diagnósticos, lo que a su vez clarifica más la prevalencia actual de autismo en los niños con síndrome X frágil. En los años 80 se identificaba en un 15% la incidencia de los diagnósticos de autismo en esta población⁸. Este número aumentó a un 25% en los noventa¹ con la introducción del Childhood Autism Rating Scale¹⁴ (CARS). En nuestra década hablamos de una incidencia del 30 al 35%² desde que se utilizan dos instrumentos diagnósticos como gold standard: ADI¹⁰ (Autism Diagnostic Interview) y ADOS^{11,12} (Autism Diagnostic Observation Schedule).

A continuación se describen dos casos para intentar documentar esta relación. El caso A describe a un niño con síndrome X frágil que se presenta con rasgos autistas, y el caso B a un niño también con el síndrome, pero con ausencia de rasgos autistas.

La identificación precoz de estos casos, y un establecimiento temprano de medidas terapéuticas como el acceso a actividades que estimulen el uso social del lenguaje y una escolarización adecuada con acceso a habilidades sociales, pueden aminorar la prevalencia de otras comorbilidades psiquiátricas.

CASO A

Varón de tres años de edad remitido por su pediatra de área. El motivo de consulta es conocer la opinión del

especialista sobre cómo mejorar su situación desde el punto de vista psicosocial, y una valoración de la gravedad de su trastorno.

El diagnóstico de síndrome X frágil con la mutación completa lo hizo su pediatra de área a la edad de dos años. A continuación, la familia se puso en contacto con el departamento de genética local y con la asociación nacional de padres de niños con X frágil.

Historia familiar

Fratría: una hermana mayor (por parte de padre) de 22 años, y un hermano de 5 años que aún no ha sido investigado.

Su padre trabaja como diseñador gráfico y su madre como ama de casa.

Antecedentes familiares

Las pruebas genéticas demuestran que su madre tiene la premutación X frágil con 80 repeticiones. La abuela materna no es portadora. Se cree que lo es el abuelo materno. No hay antecedentes psiquiátricos en la familia.

Apoyo profesional

La familia recibe Disability Living Allowance, que es una ayuda familiar gubernamental para niños con discapacidades, y con esta ayuda han accedido a una guardería privada especializada en niños con discapacidades psíquicas.

Tiene una trabajadora social asignada y una enfermera que trabaja para el equipo local de niños con discapacidades.

Una psicóloga educacional está a cargo de completar un informe sobre sus necesidades educacionales.

Historia del desarrollo

Embarazo normal deseado con pruebas antenatales normales. El parto fue vaginal y se produjo en el domicilio familiar a petición de la familia, con una comadrona presente. Fue muy corto, de sólo 3 horas, sin ninguna dificultad, y con un peso de 3,5 kg.

En retrospectiva, su madre identificó problemas desde el momento del nacimiento, ya que la lactancia materna tuvo que ser retirada, introduciendo biberones en la primera semana del nacimiento.

No hay historia de complicaciones médicas perinatales, pero en el periodo postnatal sufrió de múltiples infecciones respiratorias y otitis de repetición.

Su madre lo describe como un bebé muy callado que apenas lloraba; que no tenía necesidad de atención y que prefería su única compañía.

Se presenta retraso generalizado en el desarrollo psicomotor, sentándose sin ayuda a los 10 meses y comen-

238 zando la marcha a los 15 meses, pero con paso irregular. Sus movimientos continúan siendo desgarbados y torpes. Su autonomía presenta ciertos retrasos, que incluyen la imposibilidad de manejar cubiertos, pero es capaz de alimentarse autónomamente utilizando las manos. Tampoco presenta control de esfínteres.

El sueño, inicialmente alterado debido a las otitis de repetición, ahora se presenta con un patrón normal para su edad.

El desarrollo del lenguaje aparece con retraso: balbuceo a los 2,5 años coincidiendo con la introducción de grommets (drenajes óticos). Previamente se detectaron problemas auditivos.

Su vocabulario consta de sólo 10-15 palabras. Asiste a clases con logopeda, pero no con la frecuencia que los padres estiman necesaria. La familia ha introducido ahora el sistema de comunicación PECS (picture exchange communication system), que se basa en intercambios comunicativos a través de dibujos. Su principal método de comunicación es señalar objetos. Ha desarrollado habilidades protoimperativas, pero sigue sin demostrar habilidades protodeclarativas.

Relaciones sociales

Su familia notó deficiencias en establecer contacto visual desde los 8 meses, coincidiendo con una sesión fotográfica. Como parte de las habilidades sociales su educación incluye la estimulación del contacto visual. Él utiliza comunicación no verbal para indicar sus emociones a sus padres, y no es capaz de leer emociones a través de expresiones faciales. Aunque prefiere su propia compañía, a veces interactúa con su hermano a través de juegos activos como persecuciones.

Rasgos autistas

Además de los rasgos descritos anteriormente, se presentan:

- fascinación por las ruedas de los juguetes y por juegos estereotipados como girar sobre sí mismo,
- el gusto por la rutina,
- aversión por lugares con mucha gente, como supermercados,
- movimientos estereotipados como aleteos de las manos (característicos de los niños con X frágil)

Examen médico

Carente de muchas de las características físicas del fenotipo X frágil: la cara no se presenta alargada ni la mandíbula prominente, tampoco se presentan pliegues excesivos en las manos o los pies. Sí encontramos hiper movilidad de las articulaciones y pies planos. La exploración cardíaca y neurológica es normal.

Diagnóstico

- Síndrome de X frágil
- Rasgos autistas
- Trastorno global del desarrollo

Tratamiento

- Terapia ocupacional: se recomiendan técnicas de integración sensorial.
- Logopeda: con idea de desarrollar el lenguaje en todos sus aspectos, especialmente el social.
- Apoyo educacional: de cara a sus futuras necesidades.
- Seguimiento local para decidir si posteriormente se beneficiará de una valoración detallada que clarifique el diagnóstico de autismo infantil.

CASO B

Varón de tres años remitido por su médico de familia. El motivo de consulta es similar al caso anterior. El diagnóstico de X frágil se hace a los 12 meses tras dos pruebas genéticas consecutivas: los resultados de la primera prueba fueron cuestionables, la segunda prueba muestra la mutación completa.

Historia familiar

Fratría

Es el quinto hijo de su padre y el primero de su madre, ya que este es el tercer matrimonio de su padre. Su hermana mayor sufre de espasmofemia, y su hermana menor de dislexia.

Antecedentes familiares

Las pruebas genéticas demuestran que su madre tiene la premutación del síndrome X frágil con 78 repeticiones. Es la tercera de seis hermanos. Dos de ellos han resultado negativos en las pruebas genéticas, y uno no ha querido hacérselas. De sus hermanos mellizos, su hermana tiene la mutación completa y su hermano es portador de la premutación.

Apoyo profesional

Incluye al pediatra local, logopeda y terapeuta ocupacional. Está a la espera de ser asesorado por una psicóloga educacional.

Historia del desarrollo

Embarazo deseado. Su madre tuvo un sangrado durante la semana undécima de embarazo, pero la ecografía no detectó ninguna anomalía. El nacimiento se produjo a las 42 semanas de gestación. Inicialmente fue un parto natural, con dilatación normal pero con problemas de expulsión, por lo que hubo que hacer una cesárea con anestesia epidural.

La puntuación de Apgar fue 9, y la cabeza se presentó con una forma desfigurada (occipucio plano) que aún conserva.

No hubo problemas con la lactancia materna, y la familia no tuvo ningún tipo de preocupaciones en los primeros estadios de su desarrollo. Sin embargo, a los 8 meses los chequeos habituales demostraron un retraso del desarrollo. Los padres lo describen como un niño "demasiado bueno", que dormía mucho, y del que era difícil captar su atención. Inicialmente sospecharon que podía tener alteraciones auditivas que serían las responsables de este cuadro clínico.

Se sentó sin ayuda a la edad de 11-13 meses. Nunca gateó, y el comienzo de la marcha se produjo a los 20 meses. Se presenta aún sin control de esfínteres y con un estilo de apego seguro.

El sueño presenta un patrón normal para su edad.

La primera sonrisa se describe al mes, y los padres lo consideran como un niño alegre y muy afectuoso.

Desarrollo del lenguaje

Balbuceo a los 3 meses hasta el año, cuando comenzó a decir "mamá". A los 30 meses empezó a utilizar otras palabras. En este momento tiene un vocabulario de unas 16-20 palabras. Se presentan problemas de articulación del lenguaje, especialmente con los sonidos "ch" y "k". Tanto sus habilidades protoimperativas como protodeclarativas están bien desarrolladas.

Relaciones sociales

Aparece como un niño sociable, que disfruta jugando con sus hermanos y con otros niños. Se dedica a observar a los otros niños e intenta jugar con ellos, aunque a veces no sabe muy bien cómo integrarse. No se presenta ningún tipo de problema con su contacto visual. A veces, intenta jugar con otros niños compartiendo juguetes y utilizando un "contacto nasal" al estilo esquimal, característico en niños con este síndrome. Disfruta jugando en particular con objetos que giran, como pelotas y coches, y jugando con agua, especialmente en el baño o cuando se ducha con su padre. Es capaz de jugar solo y de entretenerse viendo programas de televisión como Teletubbies.

No se describen tendencias autistas: es un niño flexible y sin particulares obsesiones o rutinas, que se adapta muy bien a los cambios, como por ejemplo una reciente mudanza, y que no tiene problemas en especial ni manías con sus hábitos alimentarios.

Su comportamiento es afable y no presenta anomalías graves, aunque se observan rasgos de comportamiento estereotipados característicos de los niños con X frágil, como por ejemplo:

- aleteo de las manos, se muerde los dedos o se chupa el hombro de la camiseta cuando está excitado,
- balanceo de la cabeza y movimiento de los ojos hacia arriba.

Examen médico

Macrocefalia y pabellones auriculares grandes, laxitud articular con hiperextensibilidad presente, piel laxa, pies planos y dispraxia. Ausencia de paladar ojival y de cara alargada. Tórax en quilla. La exploración cardiaca y neurológica son normales.

Diagnóstico

- Síndrome de X frágil
- Trastorno global del desarrollo

Tratamiento

- Logopeda, con idea de desarrollar el lenguaje y continuar con aprendizaje de makaton.
- Continuar terapia ocupacional, incluyendo adquisición de equipamiento especial sensorial.
- Apoyo educacional: incluyendo test psicométricos y la posibilidad de acceso a escuelas especiales.
- Ayuda a la familia a través de un asistente social.

CONCLUSIÓN

Desde su descubrimiento en 1991³, el síndrome X frágil se ha caracterizado por un déficit en las habilidades sociales. Aunque inicialmente este déficit se ha atribuido de manera específica a esta población, a medida que la tecnología molecular y los instrumentos de diagnóstico de autismo se han hecho más precisos, la relación entre autismo y síndrome X frágil se ha hecho más evidente. La expansión repetitiva de la secuencia trinucleótida CGG inactiva el gen FMR1 y produce una pérdida de expresión del producto de este gen, conocido como FMRP (Fragile X mental retardation protein). Esta proteína está involucrada en la remodelación sináptica, y es vital para el funcionamiento normal del cerebro, incluyendo los procesos de aprendizaje y de memoria¹⁹. Se especula que la asociación de estos dos síndromes está relacionada con niveles bajos de FMRP. Según Cohen⁵, estos niveles bajos pueden producir hiperexcitación del sistema autonómico nervioso, lo que provoca un exceso de ansiedad y evitación de situaciones sociales y de aquellas que provocan ansiedad, como los cambios de rutina y tareas absorbentes.

A nivel clínico es importante reconocer esta asociación, ya que los niños con síndrome X frágil que presenten rasgos autistas o diagnósticos en el espectro autista se pueden beneficiar de intervenciones precoces, como los talleres de habilidades sociales o intervenciones escola-

240 res que pueden ayudar a disminuir su sintomatología y posibles comorbilidades, mejorando su pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bailey DB, Mesibov GB, Hatton DD et al. Autistic behaviour in young boys with fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord* 1990; 28: 499-508.
2. Bailey DB, Roberts J.E, Hooper S R, Hatton DD, Mirrett PL, Roberts JE, et al. Research on fragile X syndrome and autism: Implications for the study of genes, environments, and developmental language disorders. En: ML Rice & SF Warren. *Developmental language disorders: From phenotypes to etiologies*. Eds. :Mahwah, NJ: Erlbaum; 2004. p 121-153.
3. Bell M V, Hirst M.C, Nakahori Y, MacKinnon RN, Roche H, Flint T J, et al. Physical mapping across the fragile X: Hypermethylation and clinical expression of the fragile X syndrome. *Cell* 1991; 64: 861-866.
4. Brown WT, Jenkins EC, Friedman E, Brooks J, Wisniewski K, Raguthu S, & French J. Autism is associated with the fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord* 1982; 12 (3): 303-308.
5. Cohen IL. A theoretical analysis of the role of hyperarousal in the learning and behavior of fragile X males. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1995; 1: 286-291.
6. Gillberg C, Wahlstrom J. Chromosome abnormalities in infantile autism and other childhood psychosis: a population study of 66 cases. *Dev Med Child Neurol* 1985; 27: 293-304.
7. Gringross P, Barnicoat A. Retesting for fragile X syndrome in cytogenetically normal males. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 62-64.
8. Hagerman RJ, Jackson AW, Levitas A et al. An analysis of autism in fifty males with the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1986; 23: 359-374.
9. Knight SJL, Voelckel MA, Hirst MC, Flannery AV, Moncla A, Davies KE. Triplet repeat expansion at the FRAXE locus and X linked mild mental handicap. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 81-86.
10. Le Couteur A, Rutter M, Lord C & Rios P. Autism Diagnostic Interview: A standardized investigator-based instrument. *J Autism Dev Disord* 1989; 19: 363-387.
11. Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH Jr, Leventhal BL, DiLavore PC, Pickles A, & Rutter M. The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord* 2000; 30: 205-223.
12. Lord C, Rutter M, Goode S, Heemsberger J, Jordan H, Mawhood L et al. Autism Diagnostic Observation Schedule: A standardized observation of communication and social behaviour. *J Autism Dev Disord* 1989; 19: 185-212.
13. Reiss AL and Freund L. Fragile X syndrome, DSM-III-R, and autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29 (6): 885-891.
14. Schopler E, Reichler RJ, de Vellis RF, & Daly, K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord* 1980; 10: 91-103.
15. Schwarte A. Fragile X syndrome. *Sch Psychol Q* 2008; 23 (2): 290-300.
16. Sheldon L and Turk J. Monozygotic boys with fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 768-774.
17. Turk J and Cornish K. Face recognition and emotion perception in boys with fragile X syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42 (6): 490-499.
18. Turk J. The health and social aspects of fragile X syndrome. *The fragile X society* March 1996: 1-4.
19. Weiler IJ, Irwin SA, Klintsova AY, Spencer CM, Brazelton AD, Miyashiro K, et al. Fragile X mental retardation protein is translated near synapses in response to neurotransmitter activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5395-5400.