

# Niñas con síndrome X frágil: un modelo para los trastornos específicos del desarrollo

M.T. Ferrando-Lucas <sup>a</sup>, A. Puente-Ferrer <sup>b</sup>

NIÑAS CON SÍNDROME X FRÁGIL: UN MODELO PARA LOS TRASTORNOS ESPECÍFICOS DEL DESARROLLO

**Resumen.** Introducción y desarrollo. Los trastornos específicos del desarrollo (TED) constituyen un motivo de gran prevalencia en la práctica diaria cuyo diagnóstico y abordaje precisan de una actuación interdisciplinaria. La fisiopatología última de estos trastornos sigue siendo un gran reto y los avances están limitados a la imposibilidad de tener modelos experimentales que reproduzcan la complejidad cognitivoconductual del ser humano. Conclusión. Las niñas con síndrome X frágil, cuya rica semiología cognitivoconductual hace coincidir en una misma persona clínica de TED, en las que el cociente intelectual está preservado y en las que el conocimiento actual del síndrome sí que ofrece bases fisiopatológicas estructurales en el sistema nervioso central, pueden constituir un modelo para la comprensión de los TED. [REV NEUROL 2008; 46 (Supl 1): S17-9]

**Palabras clave.** Espinas dendríticas. Síndrome X frágil en niñas. Trastorno del aprendizaje. Trastorno del lenguaje. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Trastornos específicos del desarrollo.

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos específicos del desarrollo (TED) –lenguaje, conducta y aprendizaje– siguen constituyendo uno de los motivos más frecuentes de consulta tanto para el neuropediatra como para el psicólogo. Ambas disciplinas están directamente implicadas en su diagnóstico y en la intervención, y no se concibe un adecuado abordaje de estos trastornos sin una acción interdisciplinaria.

A pesar de las numerosísimas publicaciones de que los TED son objeto, y a pesar de la mejor definición diagnóstica que su mayor conocimiento ha derivado, la fisiopatología de estos trastornos sigue siendo un gran reto en la investigación.

La complejidad de estos trastornos deriva de dos hechos primordiales: el primero de ellos es la incidencia de varios trastornos en una misma persona; es decir, cuando hablamos de trastornos de lenguaje, conducta o aprendizaje, aunque encontremos una clínica predominante, rara vez esta clínica se presenta aislada y lo habitual es que se acompañe de trastornos comórbidos. En el día a día de la atención a este tipo de pacientes no siempre es fácil hacer la diferencia entre qué síntoma es el que domina el cuadro y qué síntomas forman parte de la comorbilidad.

El segundo deriva de un hecho trascendental: estamos ante trastornos que afectan a las funciones más superiores del ser humano, por lo que es muy difícil y todavía imposible poder reproducir su semiología; no poseemos modelos experimentales y sólo podemos aprender de la propia observación de dichas disfunciones en el ser humano. Por perfecto que sea un modelo experimental no humano, jamás se aproximará a la riqueza semiológica y a la posibilidad casi infinita de variantes que pueden incidir en las manifestaciones de trastornos cuya semiología es comportamental. En los casos de trastornos que implican al lenguaje oral y escrito, la falta de un modelo experimental que no sea la observación en seres humanos es obvia.

La búsqueda de marcadores biológicos que ayuden a un mejor diagnóstico sigue siendo una asignatura pendiente; el diagnóstico de estos trastornos todavía es fundamentalmente clínico.

Los exámenes complementarios a los que tenemos acceso de modo habitual tienen como misión descartar patologías subyacentes. Un TED continua siendo un diagnóstico clínico por exclusión y ningún examen complementario nos confirma o excluye el diagnóstico.

Tres grandes grupos de trastornos van a constituir la mayor parte del gran espectro de los TED:

- Trastornos específicos del lenguaje.
- Trastornos específicos del aprendizaje, con sus dos componentes fundamentales: trastornos del lenguaje escrito y las dificultades aritméticas.
- Trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH).

De la complejidad fisiopatológica de estos trastornos da fe el numeroso abanico de causas invocadas, siendo los factores genéticos y los hallazgos en neuroimagen funcional (RMf) dos de los polos de investigación que más han centrado la atención.

En las consideraciones sobre el origen biológico de los trastornos del lenguaje escrito, las teorías para su explicación comprenden enfoques cognitivos junto a aspectos neurológicos, y la RMf nos ofrece la posibilidad de establecer un ligando entre las teorías de los déficit fonológicos subyacentes en los trastornos del lenguaje escrito, alteraciones en la sustancia blanca, y alteraciones en la conectividad entre áreas fundamentales para el lenguaje escrito, como el giro fusiforme [1]; así como poder determinar el procesamiento en milisegundos de la lectura ha permitido plantear la pregunta de cuándo pueden detectarse activaciones específicas de dislexia y dónde se encuentran los problemas divergentes del lenguaje entre disléxicos y población buena lectora. Excesos de activación de la zona inferior del lóbulo frontal tendrían como consecuencia déficit fonológicos [2]. Estudios de secuencia de activación cortical durante el reconocimiento visual en palabras y logotomos presentados a intervalos de 3 s, muestran una diferencia en el tiempo de activación entre disléxicos y población control: entre ambos grupos existe una diferencia de activación en región temporoccipital izquierda, onda de activación de 180 ms tras la presentación de la palabra en población control frente a 450-500 ms en población disléxica [3,4].

Aceptado: 16.01.08.

<sup>a</sup> Servicio de Neuropediatría. Hospital Quirón. <sup>b</sup> Facultad de Psicología. Universidad Complutense. Pozuelo de Alarcón, Madrid, España.

Correspondencia: Dra. María Teresa Ferrando Lucas. Servicio de Neuropediatría. Hospital Quirón. Avda. Europa, 16. E-28224 Pozuelo de Alarcón (Madrid). E-mail: mtferrando.mad@quiron.es

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

En los trastornos del lenguaje oral se han detectado alteraciones volumétricas en zonas concretas del cerebro; de este modo, en los estudios efectuados con los miembros de la familia KE, en la que se ha podido estudiar a tres generaciones con trastornos graves del habla y lenguaje, y en la que Fisher et al detectaron en 1998 un *locus* específico (*SPCH1*) en el cromosoma 7q31. Comparados miembros con trastorno del lenguaje con miembros de la misma familia sin trastorno del lenguaje y con población control, se pone de manifiesto una diferencia volumétrica significativa, bilateral en la porción superior del núcleo caudado [5], así como anomalías corticales y subcorticales en el área motora suplementaria en lóbulo frontal izquierdo detectadas mediante tomografía por emisión de positrones (PET) en dicha familia [6].

En el TDAH, la complejidad de la semiología se presenta junto a una difícil implicación de hallazgos, tanto estructurales con cambios volumétricos que comprenden a la sustancia gris frontal y temporal, núcleo caudado y cerebelo [7], como detección de disfunciones en circuitos neuroquímicos con trastornos en la perfusión con acumulación de transportadores de dopamina en estriado, disminución del flujo cerebral en córtex prefrontal y cerebelo, así como aumento de perfusión parietal y occipital [8].

## DESARROLLO

El síndrome X frágil (SXF) –primera causa de discapacidad intelectual hereditaria– es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por una clínica cognitivoconductual manifestada como trastornos del lenguaje, conducta y aprendizaje. Existe un grupo de pacientes en los que la clínica prevalente no es el retraso intelectual: el de las niñas afectadas por la mutación completa, es decir, con más de 200 repeticiones de la tripleta citosina-guanina-guanina. Este grupo de población sigue siendo muy desconocido en la actualidad y la mayor parte de las niñas se encuentran erróneamente diagnosticadas de trastornos del desarrollo, ya que este es el diagnóstico que sugiere su fenotipo cognitivoconductual. El 60-70% de las niñas afectadas por la mutación completa tienen un cociente intelectual (CI) normal, pero todas ellas van a presentar trastornos del lenguaje, trastornos en lectura y escritura, déficit de atención y trastornos emocionales [9-11].

La revisión casuística de 13 casos personales afectados por el síndrome ofrece los siguientes datos:

- CI normal en la casi totalidad de la muestra, excepto dos casos con inteligencia en el límite de la normalidad.
- Todas presentaron una clínica precoz de trastorno del desarrollo del lenguaje, en forma de retraso en su adquisición y posterior trastorno fonético-fonológico sintáctico, que ha evolucionado a trastorno de la pragmática. Trastorno de aprendizaje dominado por dificultades en escritura, con disortografía y dificultades en matemáticas en todas aquellas niñas en edad escolar y dificultades en atención en la totalidad del grupo.
- Dentro del trastorno del lenguaje que presentan destaca la existencia de trastornos en denominación, de los que la bibliografía existente sobre las niñas con SXF no se hace eco, y que penalizan los resultados del CI obtenidos mediante la batería Kauffman.
- En las niñas con SXF, su CI normal supone una penalización sobreañadida a los trastornos emocionales por lo siguiente: un CI normal implica escolarización normal o, como mucho, en integración, pero su fenotipo cognitivoconductual pesará enormemente en sus relaciones dentro del aula y en su rendi-

miento académico. El hecho de ser absolutamente conscientes de sus dificultades, junto a su realidad de un entorno familiar con otros miembros con SXF, habitualmente sus hermanos; de no atreverse a hacer preguntas sobre sus dificultades o, si las hacen, recibir respuestas poco claras; la anticipación de vivencias de fracaso frente a cualquier tarea cognitiva o social que vayan a emprender; y la percepción de la falta de confianza de sus familias y del entorno escolar en sus habilidades, las hace estar predispuestas al fracaso, al que se resignan, pero no aceptan; por ello, pueden acabar en situaciones de subdepresión o depresión franca que el entorno no suele valorar, incluido el entorno médico, y una clínica que debería alertar sobre el estado de depresión que no se identifica y que se atribuye al fenotipo cognitivoconductual.

En definitiva, las niñas con SXF con un CI preservado y trastornos de lenguaje oral y escrito, conducta y aprendizaje presentan una semiología que las sitúa dentro del espectro de los TED, pero que obviamente no puede considerarse como tal porque en ellas existe una patología de base que sustenta la clínica.

Por tanto, tenemos una clínica de aparente TED, pero en la que existen mecanismos fisiopatológicos parcialmente conocidos en la actualidad.

Independientemente de las nuevas teorías que el estado de la investigación aportan concerniente a la fisiopatología última del síndrome, y que implicaría a la vía del glutamato, con un incremento de los receptores de la subunidad GluR1 en las dendritas [12] y una alteración intraneuronal de la cascada de la adenosina 3'5' monofosfato (cAMP) [13], una de las teorías más consolidadas que el estado de la investigación acepta es que el déficit proteína FMR que existe en la enfermedad tiene como consecuencia una alteración en la maduración de las sinapsis, con alta densidad de espinas dendríticas de morfología inmadura; de este modo, existe un exceso de sinapsis y, además, estas sinapsis no han alcanzado un adecuado estado de madurez [14].

Los hallazgos de neuroimagen en el síndrome, que implican a estructuras semejantes a las implicadas en los TED, nos completan el perfil de una semiología en la que sí que poseemos un marcador fisiopatológico definido por alteración en las espinas dendríticas, lo que plantea una serie de preguntas: ¿Los niños con TED presentan un déficit en la formación de las espinas dendríticas durante el período fetal? ¿Cuál sería la causa de estas aberraciones sinápticas en estos niños en los que no existe causa patológica aparente? ¿Es la alteración de las espinas sinápticas la causa de todas las alteraciones volumétricas y disfunciones metabólicas descritas en los TED?

## CONCLUSIONES

Las niñas con SXF presentan una riqueza clínica en función del fenotipo cognitivoconductual propia del síndrome que implica la coexistencia en una misma persona de un complejo cuadro cuya semiología corresponde al amplio espectro de los TED.

El mejor conocimiento del síndrome ha derivado en una detección de evidencias fisiopatológicas definidas como correlato de algunos aspectos de la clínica.

La evidencia de sinapsis aberrantes como base de la fisiopatología del fenotipo cognitivoconductual en el SXF, unida a la evidencia que toda la clínica puede presentarse en un cerebro cuyo CI está preservado, constituye un modelo atractivo de investigación a partir del cual replantear la fisiopatología de los TED.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Demonet JF, Taylor MJ, Chaix Y. Developmental dyslexia. *Lancet* 2004; 363: 1451-63.
2. Grünling C, Ligges M, Huonker R, Klingert M, Mentzel HJ, Rzanny R, et al. Dyslexia: the possible benefit of multimodal integration of fMRI and EEG data. *J Neurol Transm* 2004; 111: 951-69.
3. Poeppel D, Rowley H. Magnetic source imaging and the cerebral basis of dyslexia. *Ann Neurol* 1996; 40: 137-8.
4. Salmelin R, Service E, Kissile P, Untela K, Salonen O. Impaired visual word processing in dyslexia revealed with magnetoencephalography. *Ann Neurol* 1996; 40: 157-62.
5. Watkins KE, Vargha-Khadem F, Asburner J, Passingham RE, Connelly A, Friston K et al. MRI analysis on an inherited speech and language disorder: structural brain abnormalities. *Brain* 2002; 125: 465-78.
6. Vargha-Khadem F, Watkins KE, Price CJ, Ashburner J, Alcock KJ, Connelly A, et al. Neural basis of an inherited speech and language disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 12695-700.
7. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Classen IS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2000; 288: 1740-8.
8. Szobot C, Roman T, Cunha R, Acton P, Hutz M, Rhoda LA. Brain perfusion and dopaminergic genes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2005; 132: 53-8.
9. Mazzocco MM. Advances in research on the fragile X syndrome. *MRDD Res Rev* 2000; 6: 96-109.
10. Keysor CS, Mazzocco MM. A developmental approach to understanding fragile X in females. *Microsc Res Tech* 2002; 57: 179-86.
11. 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.
12. Nakamoto M, Nalavadi V, Epstein MP, Narayanan V, Bassell GJ, Warren SJ. Fragile X mental retardation protein deficiency leads to excessive mGluR5-dependent internalization of AMPA receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 15537-42.
13. Kelley DJ, Davidson RJ, Elliot JL, Lahvis GP, Yin JC, Bhattacharyya A. The cyclic AMP cascade is altered in the fragile X nervous system. *PloS One* 2007; 26: e931.
14. Irwing SA, Gálvez R, Greenough WI. Dendritic spine structural anomalies in fragile X mental retardation syndrome. *Cereb Cortex* 2000; 10: 1038-44.

*GIRLS WITH FRAGILE X SYNDROME: A MODEL FOR SPECIFIC DEVELOPMENTAL DISORDERS*

**Summary.** Introduction and development. *The prevalence of specific developmental disorders (SDD) in everyday practice is high, and an interdisciplinary approach is required for their diagnosis and management. The ultimate pathophysiology of these disorders remains a great challenge to researchers and progress is limited by the fact that there are no experimental models that reproduce the cognitive-behavioural complexity of the human being. Conclusions. Girls with fragile X syndrome, which has a wide range of cognitive-behavioural signs and symptoms that allow the clinical features of SDD to coincide in the same person, in whom the intellectual quotient is preserved and for whom our present knowledge of the syndrome does offer pathophysiological structural bases in the central nervous system, may constitute a valuable model to help us understand SDD. [REV NEUROL 2008; 46 (Supl 1): S17-9]*

**Key words.** Attention deficit hyperactivity disorder. Dendritic spines. Fragile X syndrome in girls. Language disorder. Learning disorder. Specific developmental disorders.