



***II Jornada de actualització
en síndrome X fràgil para professionals y familias***



26 de Enero 2019, 9h - 18:30h

**Auditorio del edificio Taulí Nou del
Hospital Universitari Parc Taulí de
Sabadell, Barcelona**

INSCRIPCIONES: <http://www.cspt.es/tauli/joomla/CursosFPT/default.asp>

Inscripción gratuita.

Servicio de catering desayuno/comida: 22 € (Se cobrará en efectivo al inicio de la jornada).



II Jornada S. X frágil para profesionales y familias

26 de Enero 2019

Auditorio Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell. Barcelona

9:00-9:15 Bienvenida y presentación (Representantes del Hospital y de la Associació Catalana Síndrome X Fràgil)

9:15-9:30 Organización de una "Unitat d'Expertesa Clínica": atención al paciente con S. X frágil y su familia (Lorena Joga)

9:30-10:00 Diagnóstico diferencial de S. X frágil (Elisabeth Gabau)

10:00-11:15 Resumen de proyectos realizados o en curso en S. X frágil en el Hospital Universitari Parc Taulí

- Fenotipo cognitivo conductual en niñas con S. X frágil (Lorena Joga)
- Efecto de sertralina en niños de 2 a 6 años con S. X frágil (Ariadna Ramírez)
- Evaluación de la comunicación intra-familiar en el S. X frágil y el papel que puede tener en la toma de decisiones reproductivas (Adriana Costal)
- Prevenir nuevos casos del S. X frágil a través del trabajo multidisciplinar (Núria Capdevila)
- Nuevos proyectos previstos en el H. Parc Taulí para los 2 próximos años (Ana Roche)

11:15-11:40 **Descanso - café**

11:40-12:30 Resumen ponencias *16 Congreso Internacional S. X frágil*, Cincinnati, Ohio, julio 2018 (Ariadna Ramírez, Ana Roche)

12:30-13:00 Patología neurológica en adultos con premutación. FXTAS. (Marta Rubio)

13:00-13:30 Mesa redonda abierta a dudas de los asistentes (moderadora Elisabeth Gabau, genetista; Ariadna Ramírez, psicóloga; Ana Roche, neuropediatra, Marta Rubio, neuróloga; Neus Baena, bióloga molecular; Lorena Joga, neuropsicóloga)

13:30-15:00 **Descanso - comida**

15:00-16:50 Mesa redonda: Aspectos conductuales a lo largo de la vida en el S. X frágil (moderadora Carme Brun)

15:20-15:45 Trastorno de conducta en la primera infancia (Ariadna Ramírez)

15:45-16:15 Trastorno de conducta en la edad escolar y adolescencia (Susana Pujol)

16:15-16:30 Trastorno de conducta en la edad adulta (Ramon Coronas). Vídeo.

16:30-16:50 Turno de preguntas (Ariadna Ramírez, Susana Pujol, Ana Roche)

16:50-18:20 Mesa redonda: Transición a la vida adulta: perspectiva de la familia y experiencias personales (moderadora Carme Brun; con Carles Fauró, Manel Rodés, Manel Brossa, Cati Bret, Georgina Brossa, Alfonso Blasco)

18:00-18:20 Turno de preguntas

18:20-18:30 Clausura de la Jornada



Parc Taulí Sabadell
Hospital Universitari
Hospital de Sabadell

ORGANIZACIÓN DE UNA “UNITAT D’EXPERTESA CLÍNICA”: ATENCIÓN AL PACIENTE CON SXF Y SU FAMILIA.

II Jornada S. X frágil para profesionales y familias, enero 2019

Lorena Joga Elvira
Experto en Neuropsicología

LOS ORÍGENES DE NUESTRA UNIDAD COMO CENTRO EXPERTO



20 AÑOS DE TRAYECTORIA

HISTORIA DE LA UNIDAD

- ▶ **1997** → gracias a la voluntad de un grupo de profesionales de diferentes especialidades, se crea el equipo multidisciplinar de la **Unidad de atención a personas con trastornos cognitivos conductuales de base genética del Parc Taulí**
- ▶ C. Brun, Dra. E. Gabau, Dr. J. Artigas, Dra. I. Lorente.
- ▶ Surge de la necesidad de dar una atención integral y continuada a los afectados de
- ▶ enfermedades minoritarias que cursan con

HISTORIA DE LA UNIDAD

- ▶ Estos profesionales se organizaron como un **equipo multidisciplinar** con los **objetivos** principales de llevar a cabo el estudio y la atención integral de las personas afectadas.
- ▶ Objetivos planteados fueron:
 - ▶ Realizar un diagnóstico clínico y de laboratorio.
 - ▶ Implementar protocolos de seguimiento médico.
 - ▶ Valoración neurológica.
 - ▶ Evaluación psicológica.
 - ▶ Consejo genético.



HISTORIA DE LA UNIDAD

- ▶ El Hospital Parc Taulí dispone desde hace años de una **Unidad de Trastornos Cognitivo Conductuales de Base Genética** estructurada y organizada, con amplia experiencia funcional y con un volumen importante de pacientes atendidos.
- ▶ En especial para los **síndromes de Angelman, síndrome X frágil, síndrome de Prader-Willi** y personas con **anomalías de los cromosomas sexuales**.
- ▶ También se atienden un considerable número de pacientes con otros **síndromes de discapacidad intelectual de base genética**, remitidos de diferentes hospitales tanto de la propia área de referencia como de otros hospitales de Cataluña y de España.

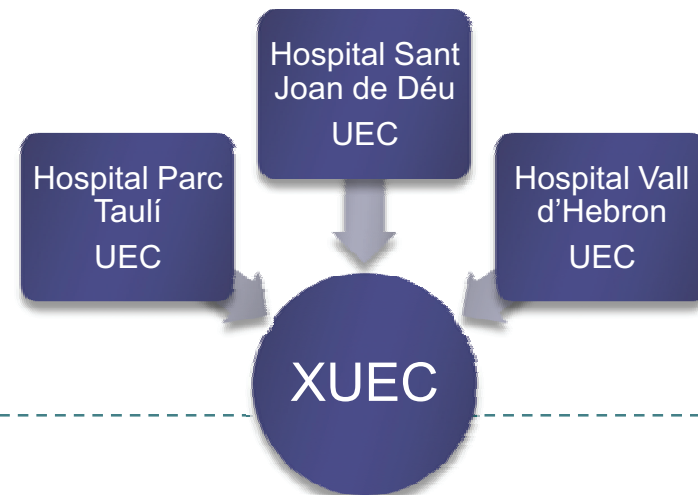


UEC-XUEC

- ▶ La culminación de toda una **trayectoria de 20 años de dedicación** es el reconocimiento obtenido en **enero de 2017**.



- ▶ El **Hospital Parc Taulí** fue designado, por el *Servei Català de la Salut (CatSalut)*, como una de las **tres unidades de experiencia clínica** que configuran la primera **red de atención a las enfermedades minoritarias en Cataluña**.
- ▶ **Objetivo principal:** atención multidisciplinar especializada a las enfermedades cognitivo-conductuales de base genética en edad pediátrica.

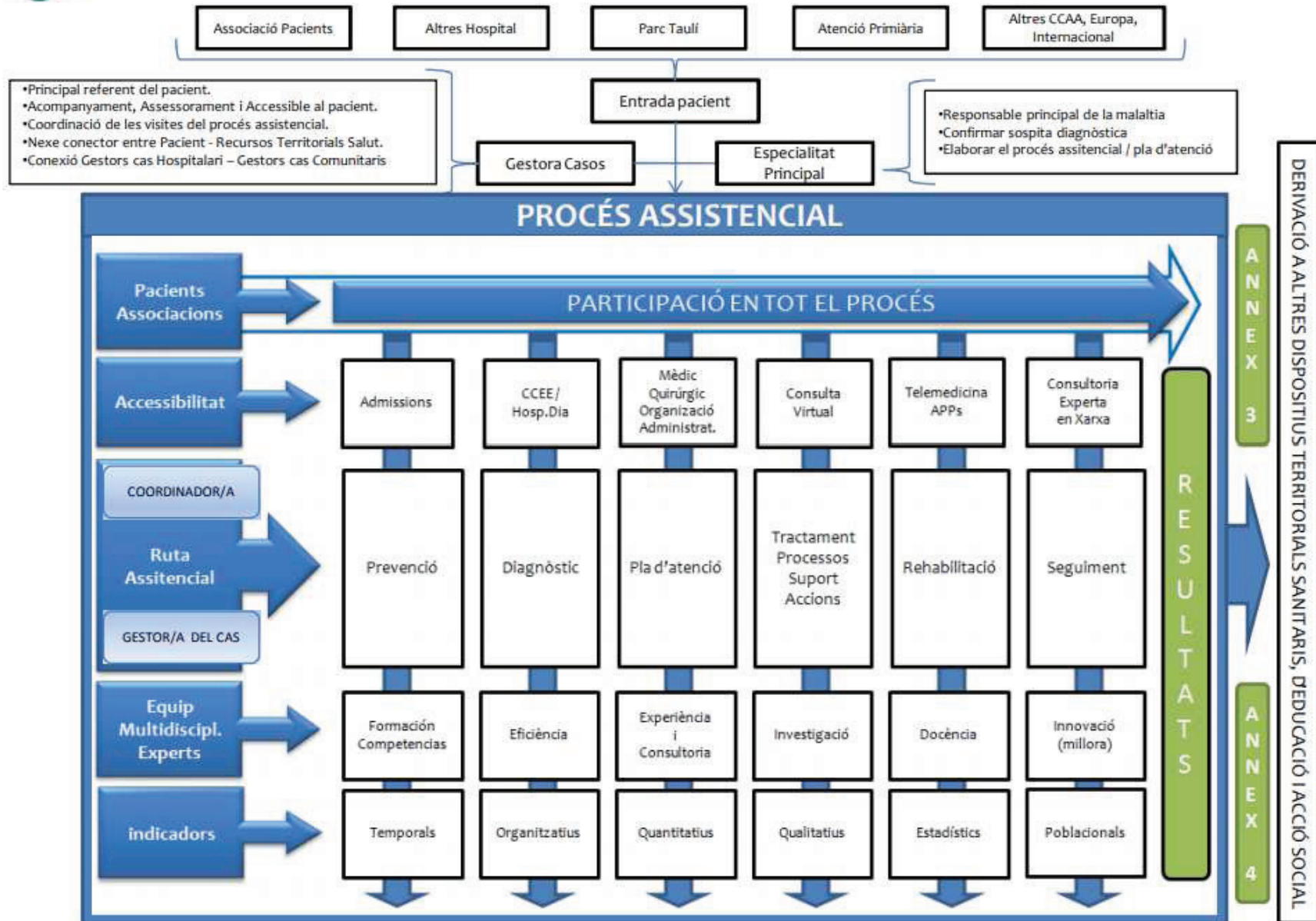


UEC-XUEC

- ▶ Estas **tres unidades** lideraran el **diagnóstico y la atención** de las personas afectadas por alguna de las enfermedades cognitivo conductuales de base genética de acuerdo con los criterios y requerimientos que establece el **modelo de atención a las enfermedades minoritarias en Cataluña**.
- ▶ El modelo impulsa una atención multidisciplinaria e integrada articulada a través de un **plan de atención** y la **figura del gestor de caso**.
- ▶ También son **aspectos clave** el **trabajo en red** (entre los miembros de la propia XUEC y con los otros niveles asistenciales de salud y del ámbito social cercanos al domicilio de la persona) y la **transferencia de conocimiento**.



MODEL D'ATENCIÓ A LES MALALTIES MINORITÀRIES



IMPORTANCIA DE LOS CENTROS DE REFERENCIA

IMPORTANCIA a 3 bandas:

- Importante para las **familias**. Oportunidad de visitarse con un equipo multidisciplinar de expertos.
- Importante para los **profesionales**. Oportunidad de mejorar con la experiencia adquirida visitando un mayor número de pacientes.
- Importante para la **comunidad SXF** en general. Permite opción de investigar.



FRAGILE X RESEARCH AND TREATMENT CENTER

Dentro del MIND Institute hay un equipo de personas trabajando para el **Centro de Investigación y Tratamiento de X Frágil**.

Directora: **Randi Hagerman**.

El equipo interdisciplinario implicado en el centro incluye especialistas en pediatría, genética molecular, psiquiatría, psicología, neurología, neurobiología, patología y trabajo social. Evalúan niños y adultos con síndrome X frágil y portadores de la premutación a nivel regional, nacional e internacional.



PRÁCTICA CLÍNICA



Nuestro día a día en la UEC

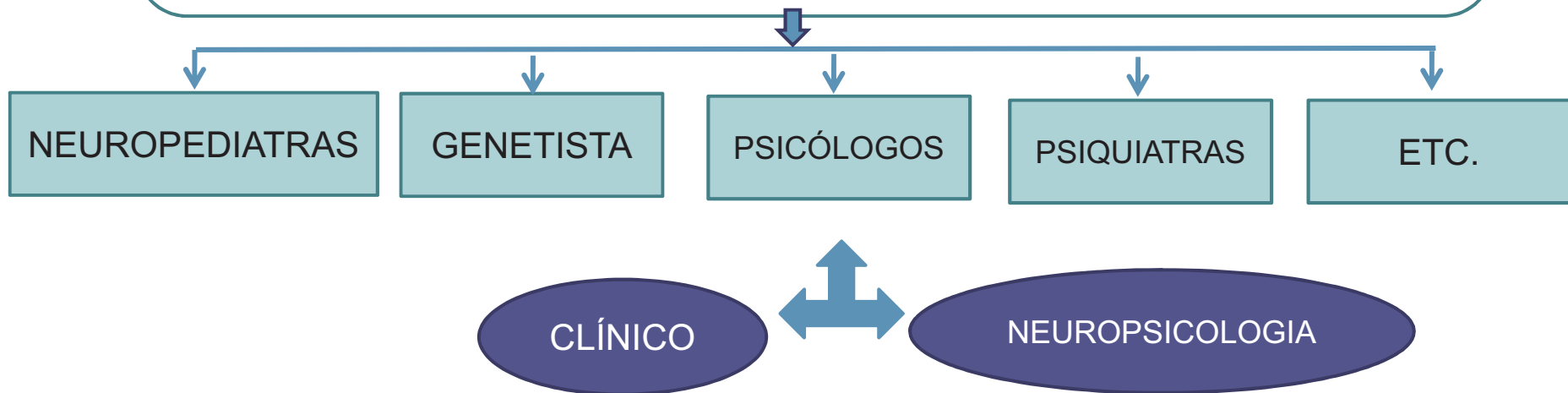
MANEJO

- ▶ Multidisciplinar.
- ▶ Coordinado e integral (familia, escuela, profesionales sanitarios).
- ▶ Mantenido en el tiempo.

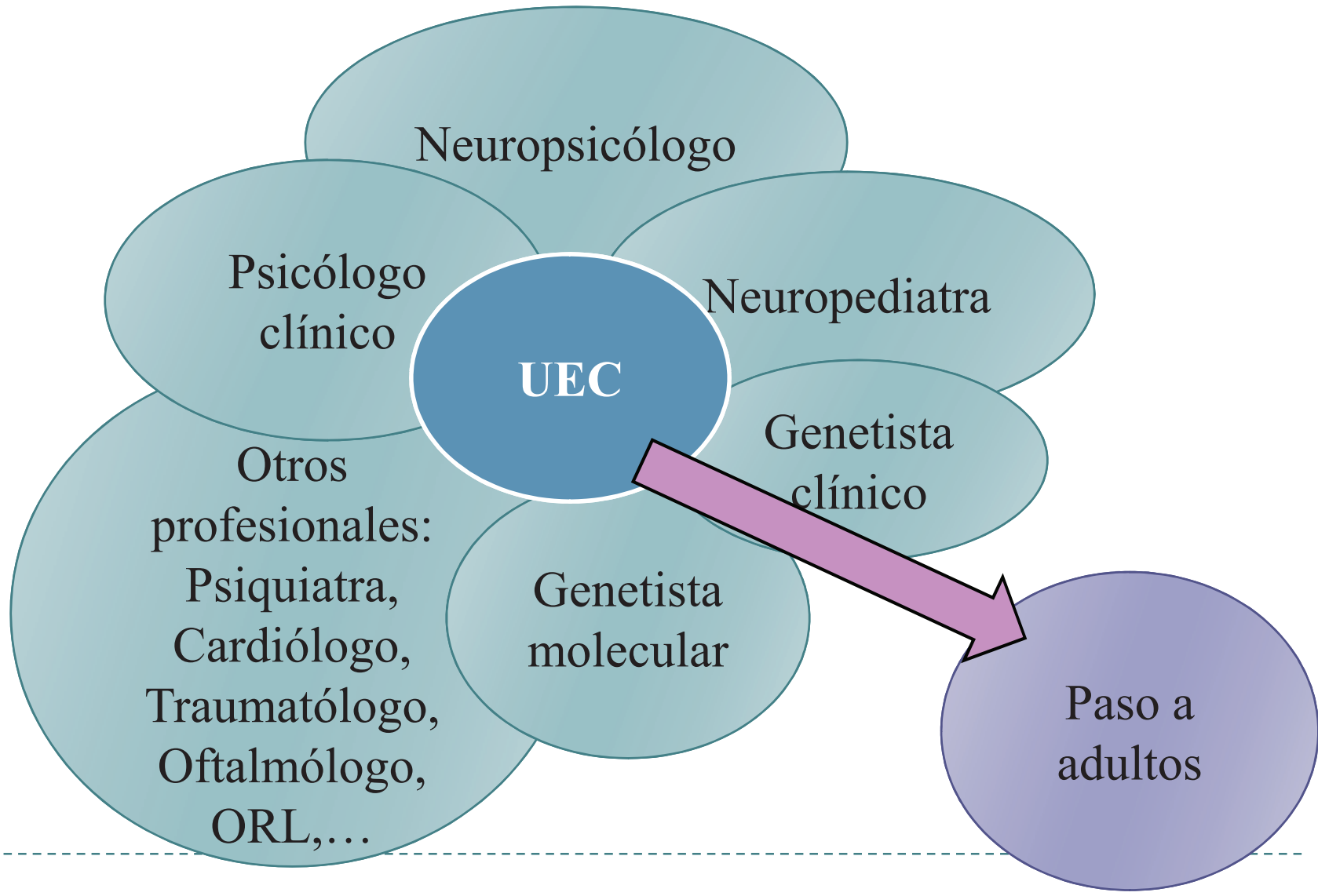


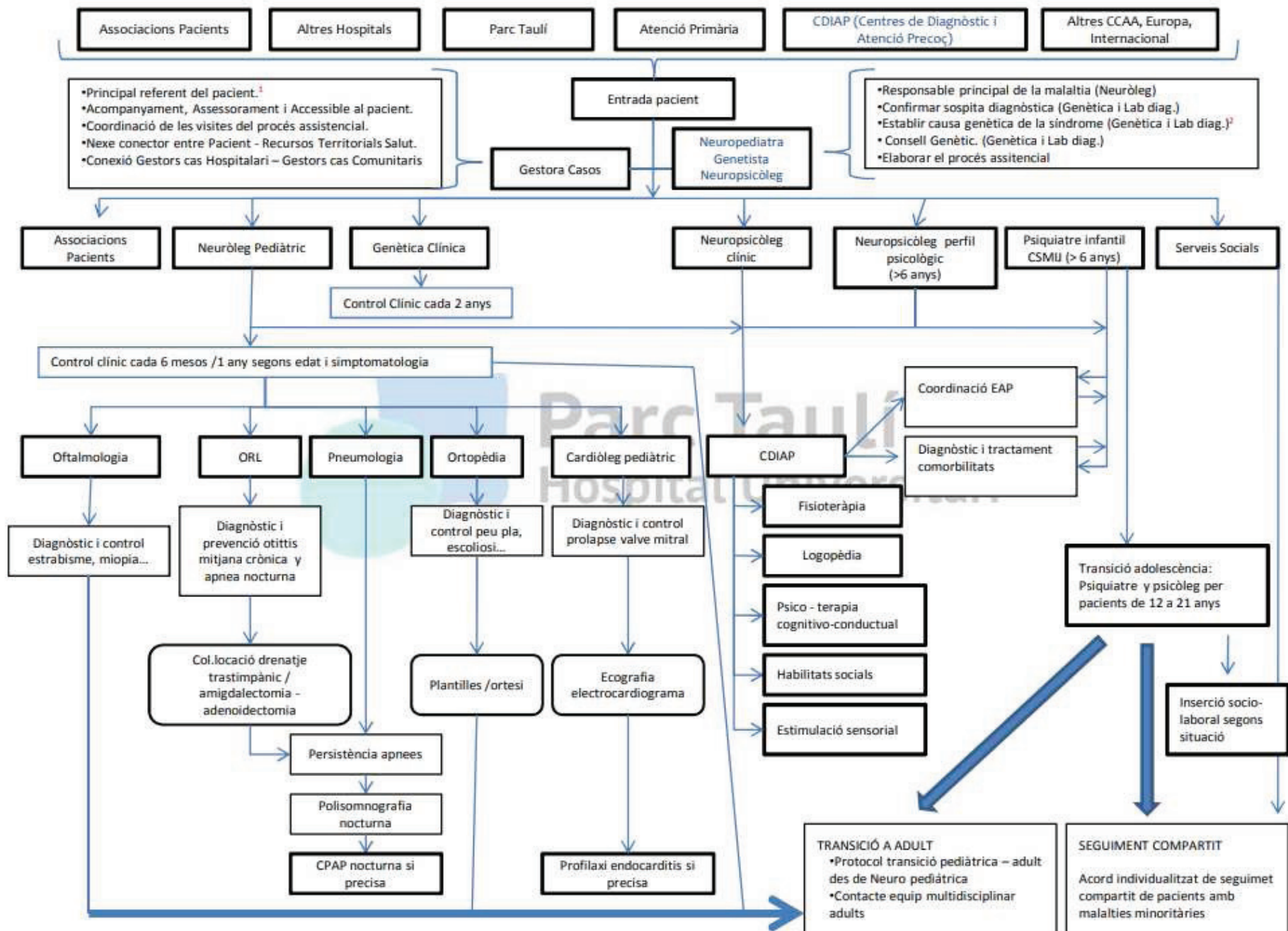


Centro experto de la Red de Unidades de Experiencia Clínica de Trastornos cognitivo conductuales de base genética (UEC)



Centro experto de la Red de Unidades de Experiencia Clínica de Trastornos cognitivo conductuales de base genética (XUEC)





¿CÓMO TRABAJAMOS?

- ▶ Enfoque multidisciplinar.
- ▶ Profesionales especializados.
- ▶ Persona responsable de la coordinación de las visitas.
- ▶ Visitas programadas en **martes** y miércoles.
- ▶ Sesiones de coordinación multidisciplinarias: 1 vez al mes.
- ▶ Coordinación con escuelas y centros de terapia.
- ▶ Coordinación con otros profesionales de la zona de referencia del paciente.



¿CÓMO TRABAJAMOS?

▶ **Pacientes de la zona:**

- ▶ Seguimiento continuado por parte de: neurología, psicología clínica, neuropsicología, etc.
- ▶ Evaluación cognitiva: cada 2 años.

▶ **Pacientes de fuera del área de referencia:**

- ▶ Visitas de seguimiento anuales con neurología, genética, psicología clínica, neuropsicología.
- ▶ Supervisión y asesoramiento sobre las intervenciones que llevan a cabo.
- ▶ Coordinación con los profesionales sanitarios, escolares, centros privados que hacen el seguimiento más continuo.



EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

- ▶ Valoración neuropediátrica, psicológica y cognitiva.
- ▶ Apoyo a las familias (padres) para la comprensión y asimilación del diagnóstico.
- ▶ Derivación a CDIAP de zona si no está siendo ya atendido.
- ▶ Recomendación de estudio genético familiar.
- ▶ Información sobre la existencia de Asociaciones de familias.
- ▶ Ofrecer un contacto / asesoramiento a la escuela.
- ▶ Ofrecer un acompañamiento a la familia (es un trastorno crónico, que implica una discapacidad y dependencia del adulto).



PRIMERA INFANCIA

▶ **Coordinación con su pediatra de referencia (CAP):**

- ▶ Suelen presentar hipotonía → fisioterapia
- ▶ Controles por cardiología → posible prolapso de válvula mitral
- ▶ Controles por ORL → OMA de repetición

▶ **Coordinación con su CDIAT:**

- ▶ Realizar una valoración cognitiva con los instrumentos adecuados
- ▶ Déficit cognitivo variable → CI (en función de edad y habilidades)
- ▶ Fenotipo conductual TDAH → estimulación global
- ▶ Rasgos TEA → psicoterapia
- ▶ Trastorno del lenguaje expresivo → logopedia
- ▶ Comunicación aumentativa
- ▶ Integración sensorial.



CDIAP

- ▶ Pacientes de edades tempranas son atendidos por la psicóloga clínica dentro del CDIAP Parc Taulí.
- ▶ Posibilidad de consultar a otros especialistas →
 - ▶ Logopeda especialista en trastornos de la alimentación.
 - ▶ Fisioterapeuta.
 - ▶ Trabajador/a social.



INFANCIA (6 a 12 años)

- ▶ Controles médicos igual que en la primera infancia.
- ▶ Dada la presencia de sintomatología TDAH puede valorarse el inicio de tratamiento farmacológico para su control.
- ▶ Valoración cognitiva más extensa:
 - ▶ Capacidad cognitiva global.
 - ▶ Perfil de puntos fuertes y puntos débiles.
 - ▶ Es de gran ayuda a la hora de realizar un programa de educación individualizado y hecho a medida para cada individuo en particular.
- ▶ Seguimiento por psicología clínica:
 - ▶ Pautas de manejo de conducta (padres / escuela).
- ▶ Terapias complementarias en función de cada caso particular:
 - ▶ Logopedia.
 - ▶ Fisioterapia.
 - ▶ Etc.



ADOLESCENCIA

▶ **Controles pediátricos:**

- ▶ OMA repetición, ronquido, apneas... → ORL
- ▶ *revisión “osteomuscular”: pies planos, escoliosis... → COT

▶ **Actualización del perfil cognitivo:**

- ▶ Valorar tipo de escolarización en función de los recursos de la zona (escuela ordinaria con USEE vs escuela EE)

▶ **Terapia de psicología clínica:**

- ▶ Tratar los posibles problemas de conducta asociados.
- ▶ Acompañar en una época complicada de cambio → sexualidad.

▶ **Neurólogo:**

- ▶ TDAH → MFD / atomoxetina
- ▶ Tr. Conducta → risperidona, aripiprazol, besitran...

▶ **CSMIJ:**

- ▶ Trastorno de conducta importantes o comorbilidades psiquiátricas



CSMIJ

- ▶ **Criterios de derivación al CSMIJ Parc Taulí:**
 - ▶ Alteraciones conductuales de difícil manejo, falta de respuesta al seguimiento habitual.
 - ▶ Sospecha de comorbilidad psiquiátrica.

- ▶ **¿Cómo?**
 - ▶ 1º visita conjunta Psiquiatría / Psicología.
 - ▶ Intervención intensiva específica (farmacológica y/o psicológica) con coordinación con CSMIJ de referencia.



CSMIJ

- ▶ Importante **registrar** y diagnosticar comorbilidades.
- ▶ Diagnosticar permite diseñar un **plan de trabajo** específico para el trastorno mental.
- ▶ **Evidencia científica.** Posibilidad de participar como equipo en estudios de investigación.
- ▶ Aplicar **intervenciones** que han demostrado eficacia a nivel farmacológico o psiquiátrico.



EDAD ADULTA

- ▶ **Psiquiatra:**

- ▶ Puede haber presencia de trastornos comórbidos (ansiedad, depresión, fobias, trastorno de conducta...).

- ▶ **Neurólogo:**

- ▶ Control de una posible epilepsia.
(Tiene menos peso en esta etapa).

- ▶ **Psicología:**

- ▶ Acompañamiento en el proceso evolutivo de maduración.
- ▶ Entrenamiento en HHSS y reconocimiento y expresión de las emociones.

- ▶ **Terapia ocupacional:**

- ▶ Fomentar al máximo la autonomía.
-

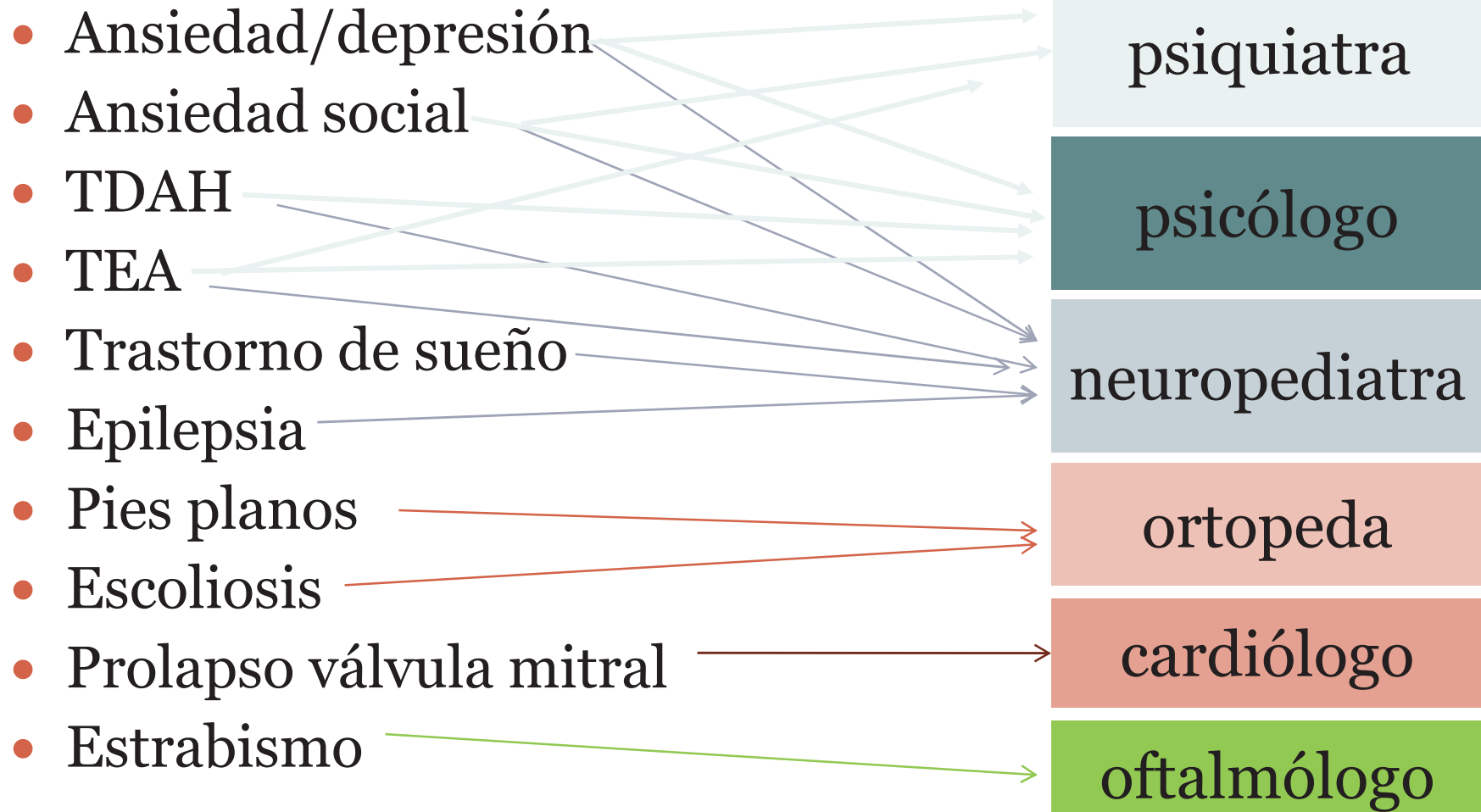


EDAD ADULTA

- ▶ Profesionales de Psiquiatría (CSMA) y Neurología de adultos del **Hospital Parc Taulí** atienden los pacientes con SXF una vez superada la edad pediátrica.
- ▶ Algunos casos pueden ser atendidos en un **SESMDI (Servei Especialitzat en Salut Mental i Discapacitat Intel.lectual)** → servicio ambulatorio público y gratuito especializado en Salud Mental para personas con Discapacidad Intelectual. Atiende a personas de cualquier edad y nivel de discapacidad intelectual con patología psiquiátrica y/o trastornos de la conducta asociados, desde una perspectiva multidisciplinaria y comunitaria.



PROBLEMAS ASOCIADOS



CONSIDERACIONES IMPORTANTES





MUY IMPORTANTE



Es básico y fundamental conocer a fondo el fenotipo conductual

Rasgos
TEA

Elevada
timidez

Ansiedad
social

Contacto
ocular pobre
/ evitativo

Baja
flexibilidad
cognitiva

Defensa
táctil

Hipersensibilidades
sensoriales



ANTES DE LA PRIMERA VISITA

ANTICIPACIÓN



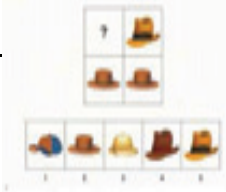

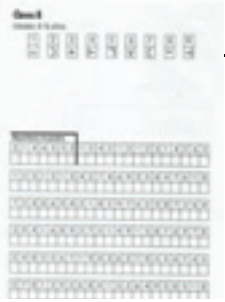









PRIMERA VISITA

- ▶ Nuestro primer objetivo debe ser que se sienta a gusto con nosotros y ganarnos su confianza para poder empezar a trabajar.
- ▶ Deberemos emplear el tiempo necesario para que la persona se sienta cómoda.
- ▶ Nosotros debemos adaptarnos a su ritmo y no presionarlo. Respetar su espacio personal.
- ▶ Dar estructura y anticipar visitas sucesivas.



EJEMPLO DE PLANIFICACIÓN VALORACIÓN COGNITIVA





PÁGINA WEB

XUEC TAULI

-
- ▶ <http://www.tauli.cat>
 - ▶ <http://www.tauli.cat/hospital/serveis-i-unitats/adults-infants>
 - ▶ http://www.tauli.cat/hospital/images/SubSites/malalties-minoritaries/documents/x-fragil/Full-informatiu_Sindrome-X-Fragil.pdf



www.tauli.cat

https://www.tauli.cat/tauli/

Parc Taulí
Hospital Universitari

colabora

sede electrónica
contacto
Cómo llegar

castellano

Buscar ...

Centros y servicios usuarios profesionales docencia I + D + I información corporativa

CENTROS Y SERVICIOS

USUARIOS

PROFESIONALES

DOCENCIA

I + D + I

INFORMACIÓN CORPORATIVA

NOTICIAS

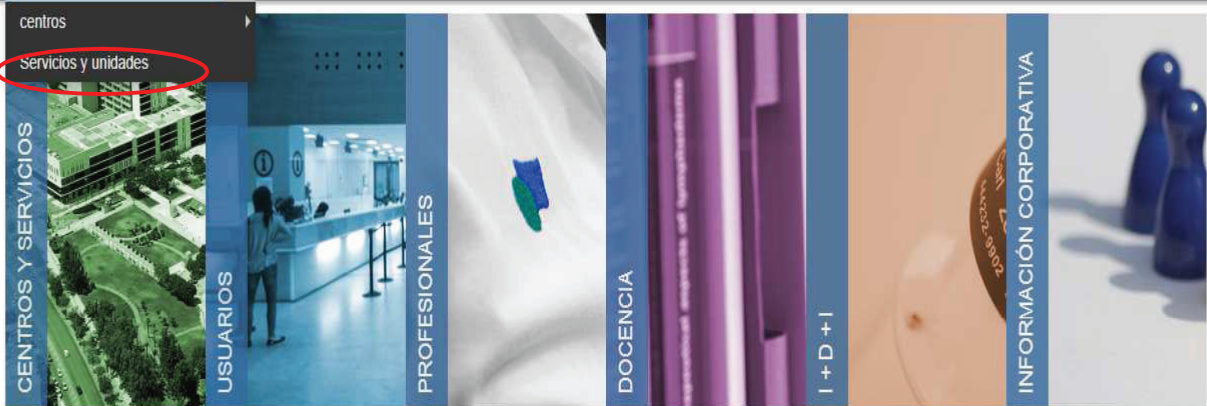
AHORA DESTACAMOS

mind-u - Prevención de salud mental en jóvenes

Ayúdanos a transformar la planta de Pediatría

centros

Servicios y unidades



NOTICIAS



AHORA DESTACAMOS



Inicio , Centros y servicios .

Servicios y Unidades

Adultos		Niños y jóvenes
Área Médica Dermatología Emergencias extrahospitalarias (VIR) Medicina Pediátrica <ul style="list-style-type: none"> Cardiología Pediátrica Endocrinología Pediátrica Gastroenterología y Nutrición Pediátricas genética Clínica Enfermedades infecciosas, Adopción, Niño Viajero Nefrología Pediátrica 	<ul style="list-style-type: none"> Neonatología y UCI Neonatal Neurología Pediátrica Oncología y Hematología Pediátrica Pediatría general y POGUP Neumología, Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica Reumatología Pediátrica UCI Pediátrica oftalmología Otorrinolaringología	Área Quirúrgica Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor cirugía Pediátrica <ul style="list-style-type: none"> Cirugía Mínimamente Invasiva cirugía Neonatal Cirugía General y Digestiva cirugía Oncológica Cirugía Plástica y Maxilofacial cirugía Torácica cirugía Urogenital Cirugía Ortopédica y Traumatología Neurocirugía
servicios Diagnósticos Diagnóstico por la Imagen <ul style="list-style-type: none"> Radiología Vascular e Intervencionista laboratorio Medicina Nuclear patología	Servicios Clínicos y Asistenciales de Apoyo farmacia Medicina Física y Rehabilitación	urgencias urgencias Pediátricas
salud Mental Salud Mental Infantil y Juvenil <ul style="list-style-type: none"> Unidad Crisis Adolescentes 	atención Primaria pediatría Odontología enfermería Pediátrica Servicios Sociales Pediatría	Atención a la Dependencia Centro de Atención al Discapacitado Servicios de Valoración de la Dependencia
Unidades de Referencia y / o Multidisciplinares		



Consortio Corporación Sanitaria

erveis-i-units#infant

salud Mental

Salud Mental Infantil y Juvenil

- Unidad Crisis Adolescentes

atención Primaria

pediatría
Odontología
enfermería Pediátrica
Servicios Sociales Pediatría

Unidades de Referencia y / o Multidisciplinares

Desarrollo Infantil y Atención Precoz

fibrosis Quística
reimplantaciones

Unidad de Enfermedades Raras

- Anomalías de los Cromosomas Sexuales
- Síndrome de Angelman
- Síndrome de Prader-Willi
- Síndrome de Rett
- Síndrome X-Frágil**

Unidad de Síndrome X-Frágil



presentación

quienes somos

Dispositivos de atención y ubicación

Información para los pacientes

Información para los profesionales

Investigación y ensayos clínicos

contacto

presentación

El Servicio Catalán de la Salud, en el marco del programa de *Desarrollo e implantación del modelo de atención a las enfermedades minoritarias en Cataluña*, ha designado en el Parc Taulí como centro experto de la "Red de Unidades de Experiencia Clínica en Trastornos conductuales de Base Genética en Edad Pediátrica" (XUEC) siendo, el Parc Taulí, uno de los principales coordinador en el proceso de atención al Síndrome de X Frágil.

Ya desde los años 90 y con la identificación de la causa molecular del síndrome X Frágil (SXF), los profesionales de Neuropediatría (Dr. Artigas), Neuropsicología (Dra. Carmen Brun), Genética clínica (Dra. Gabau) y Genética molecular (Dras. Guitart y Baena, en colaboración con la Dra. Milán) trabajaron como Unidad Funcional de Trastornos cognitivo-Conductuales de Base Genética con especial dedicación al síndrome X Frágil y estuvieron junto a las primeras familias de afectados que se organizaron como Asociación Catalana del Síndrome X frágil en 1995.

El equipo Artigas - Brun - Gabau - Milán, impulsó la difusión del conocimiento del SXF y potenció el diagnóstico de miembros con riesgo de transmitir el trastorno a su descendencia además de otros afectados dentro de la misma familia.

Con las nuevas incorporaciones de las Dras. Roche y García Catalán de neuropediatría, Lorena Joga y Ariadna Ramírez de neuropsicología, Dras. Espluga de psiquiatría infantil, Dra. Marín de psiquiatría de la adolescencia y la transición a la vida adulta, y otros profesionales del ámbito socio-sanitario, la Unidad de SXF se acerca cada vez más a su ideal de aplicación de los hallazgos científicos más relevantes a la clínica cotidiana, combinando la investigación con la asistencia directa al enfermo y su familia.

La Unidad SXF participa en congresos internacionales del síndrome X Frágil, en jornadas de actualización del síndrome para profesionales y familias en el Parc Taulí, participa en términos de docencia con los estudiantes de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) y promueve proyectos relacionados siendo una de las prioridades de este equipo la formación continua y la actualización regular de sus miembros, con la participación constante en diferentes jornadas y congresos de ámbito nacional e internacional y trabajando en colaboración con otros grupos como con miembros en común con GIRMOGEN a nivel nacional o SFXF en Estados Unidos.

Formalmente constituido como grupo emergente para la investigación de enfermedades minoritarias dentro del marco del Instituto de Investigación e Innovación del Parc Taulí (I3PT) 2015, hemos podido establecer una red interdisciplinaria, que nos permite colaborar con otros profesionales de diversos ámbitos, como Katy García Nonell, Eugenia Rigau, Susana Alsina o el Dr. Novell, entre otros.



- presentación
- quienes somos
- Dispositivos de atención y ubicación
- Información para los pacientes**
- Información para los profesionales
- Investigación y ensayos clínicos
- contacto

Información para los pacientes

La Unidad de MM
(Gua del usuario)

Acogida, me derivan desde otro hospital

Voy a Urgencias

¿Qué hacer para ser visitado?

Voy a hacerme una prueba

Voy a hacerme una intervención

Debo ingresar en el Hospital

Necesito documentación de la historia clínica

Cómo llegar al Hospital?

ayudas Sociales



Hospital de Sabadell - Investiga: X +

saigs-clinics

Composició Sanitaria Parc Taulí accessibilitat


Parc Taulí
Hospital Universitari | **HOSPITAL DE SABADELL**

sede electrónica catalán
contacto
Cómo llegar

Servicios y unidades usuarios profesionales docencia I + D + I Información del centro

Inicio > Servicios y unidades > Niños y jóvenes > Unidad de Enfermedades Hereditarias >

Unidad de Síndrome X-Frágil



presentación

quiénes somos

Dispositivos de atención y ubicación

Información para los pacientes

Información para los profesionales

Investigación y ensayos clínicos

contacto

Investigación y ensayos clínicos

Proyecto de investigación
formación continuada
difusión del conocimiento
ensayos clínicos
tesis doctorales

Proyectos de investigación

- "Clasificación y determinación de la tipología y frecuencia de los problemas cardiológicos asociados a pacientes con S. de X-Frágil." Dra. A Roche, Dra S Teodoro y Dr. J Palacios
- "Actualización de la base de datos de pacientes X- Frágil en función de su determinación genética con las nuevas técnicas de estudio." Dra. A Roche
- "DTI (tractografía orientada al " conectoma ") en pacientes con X-frágil (con o sin rasgos de autismo -TEA) y pacientes con TEA en diferentes edades. Comparación de la estructura y función de las conexiones neuronales." Dra. S Estebe
- Definición del fenotipo cognitivo-conductual en niñas y adolescentes con SXF.
- Relación entre el trastorno del sueño en pacientes con SXF y TDAH, ansiedad, cortisol salivar y nivel de ansiedad / estrés, antes y después de la intervención (ORL o CPAP).
- Respuesta de los pacientes con SXF y trastorno del sueño a de utilización de marpa de estimulación profunda.
- Evaluación de sertralina como potenciador del cociente intelectual (CI) y el nivel de lenguaje verbal.

Responsable de la información: Ana Roche, Médica Adjunta del Servicio de Medicina Pediátrica
Última actualización el 25 Octubre 2017
Categoría: Unidad de Síndrome X-Frágil

**MUCHAS GRACIAS POR VUESTRA
ATENCIÓN**



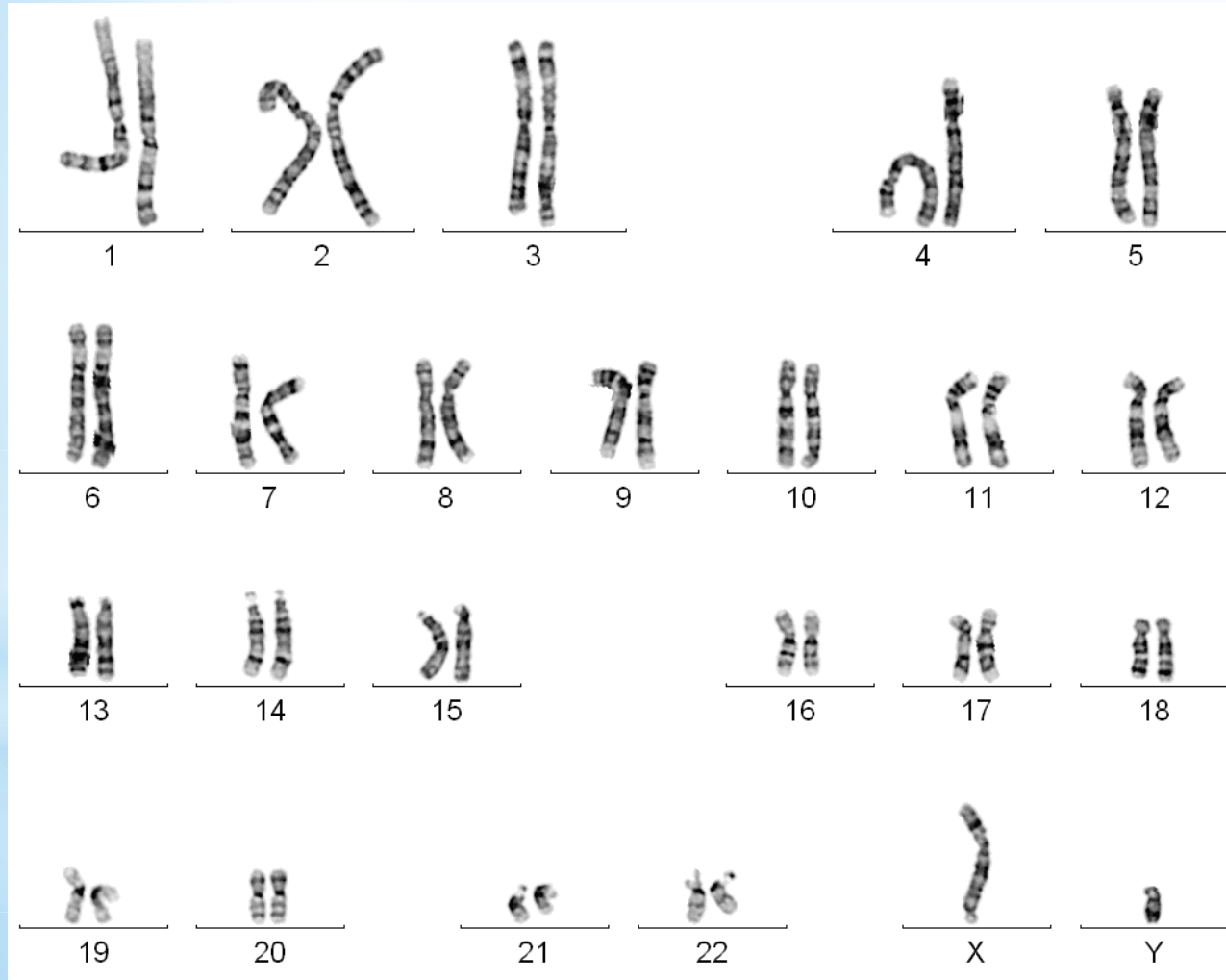
Diagnóstico diferencial del Síndrome X-Frágil

*II Jornada de actualización en
S. X frágil para profesionales y familias*

Dra. Elisabeth Gabau
UEC-MCC
Parc Taulí Hospital Universitari

Sabadell, 26 de Enero de 2019

Síndrome X-FRÁGIL (SXF)



Martin-Bell, 1943



Lubs, 1969
Xq27.3 fragile site

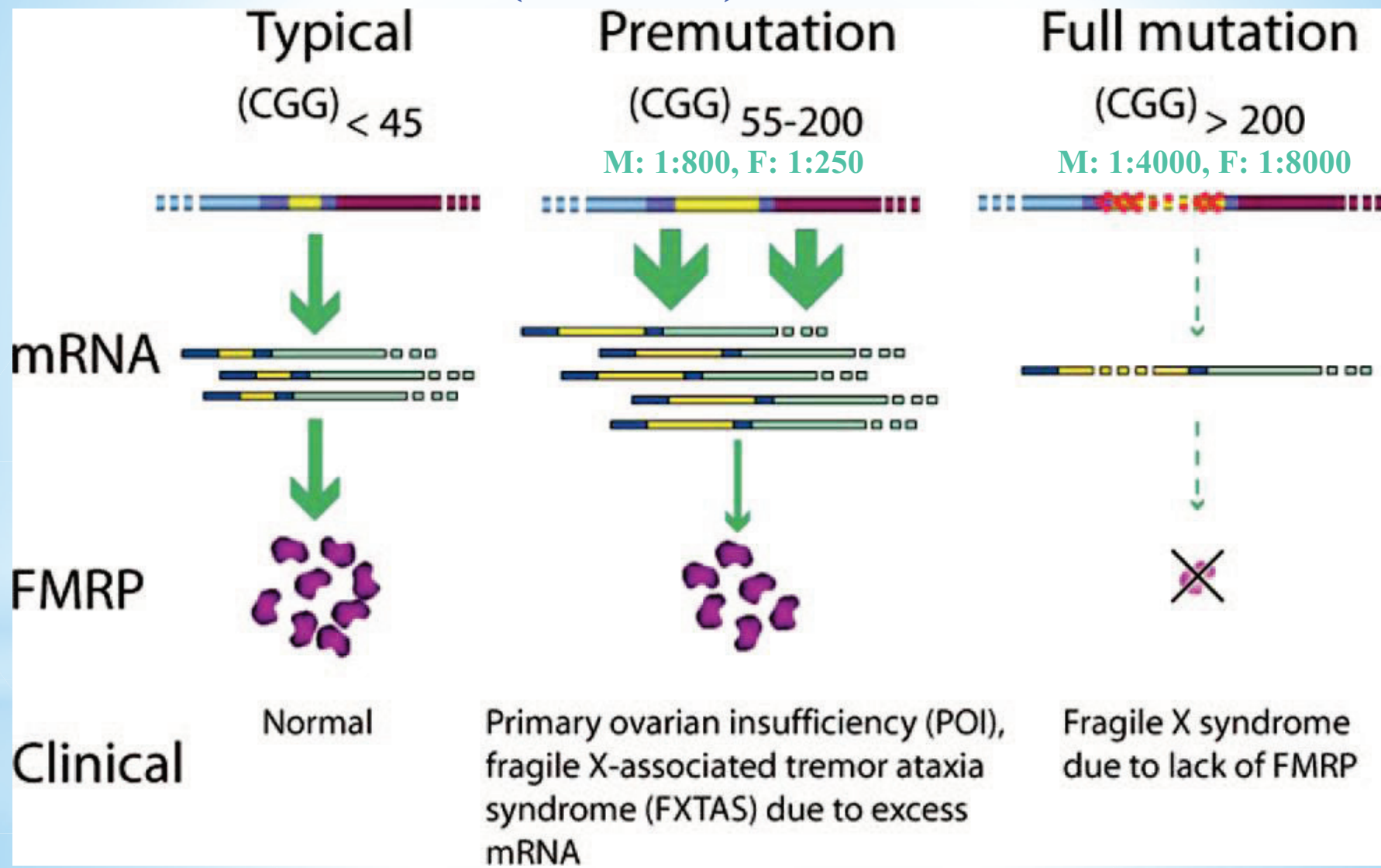
Verkerk, 1991
FMR1 gene

SXF

El síndrome X-Frágil (SXF) se debe a la expansión de la secuencia repetida CGG en el gen *FMR1* localizado en el cromosoma X (> 200 repeticiones en la mutación completa, 6–54 repeticiones en la población general).

Dicha expansión de la región repetitiva ocasiona que no se produzca la proteína FMRP (fragile X mental retardation protein), proteína implicada en la traducción de algunas proteínas que intervienen en el mantenimiento de las conexiones sinápticas entre neuronas.

One Gene (*FMR1*): Three (or More) Disorders



Síndrome X-Frágil y FAMILIA

Afecta a varias generaciones de una misma familia

- **Síndrome X frágil: Discapacidad Intelectual.**

 - 1-3% de toda la DI.

 - 20-30% de la DI ligada al cromosoma X

 - 1:4000 varones, 1:8000 mujeres

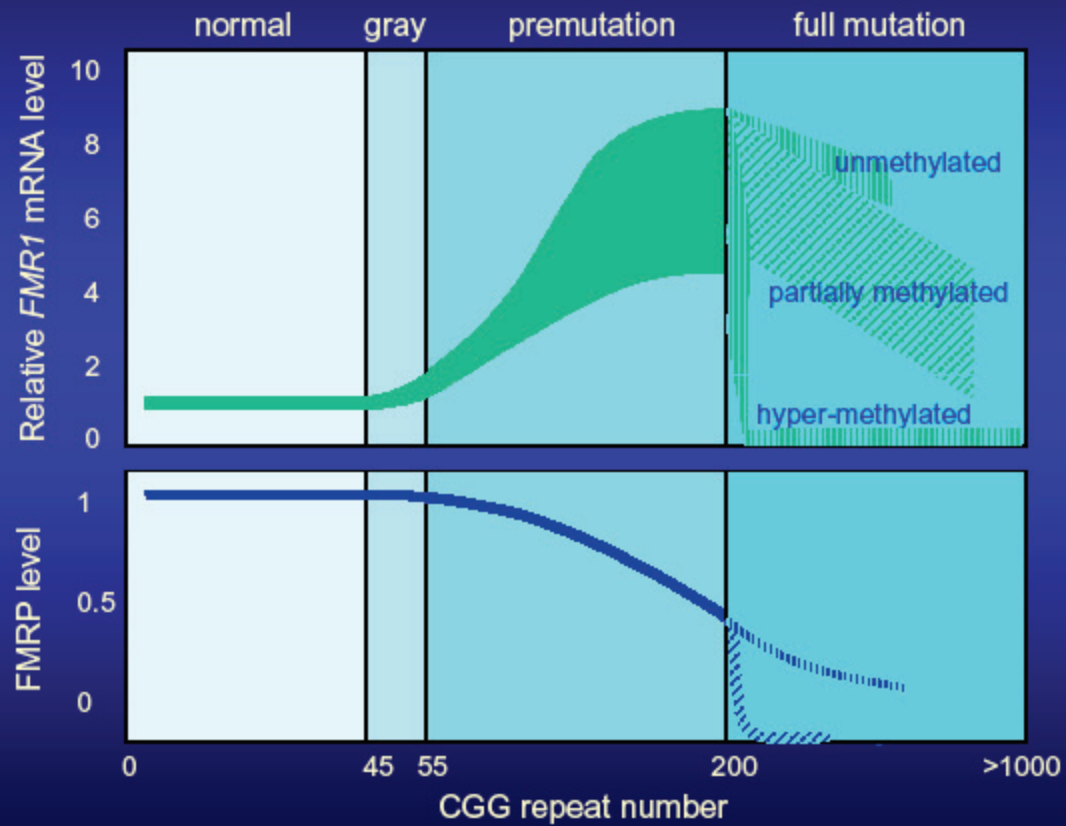
- La premutación es como gen único, el principal responsable de FOP.

 - Fallo ovárico primario asociado al SXF (FXPOI)**

- La premutación es importante como responsable de ataxia y temblor en portadores de edad avanzada.

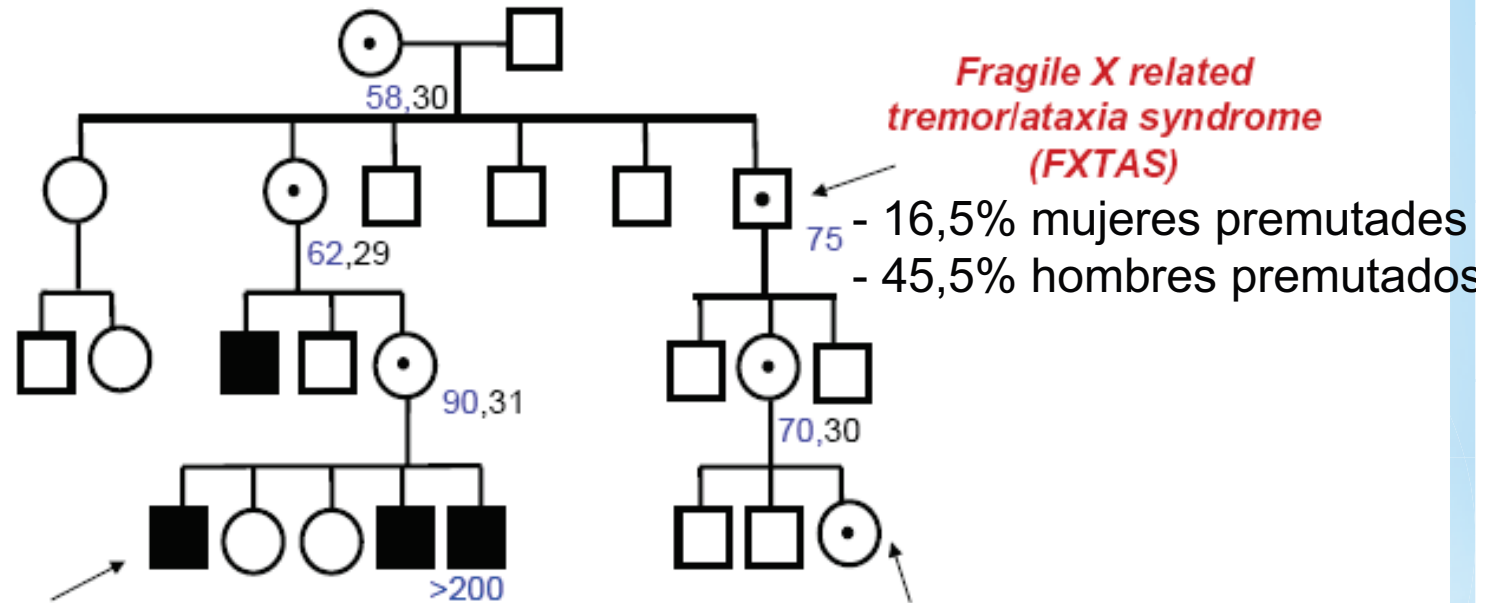
 - S. de temblor-ataxia asociado al SXF (FXTAS)**

Expression of the *FMR1* gene



Fragile X syndrome and associated disorders

- 1/130-1/250 mujeres portadoras premutación
- 1/800 hombres portadores premutación

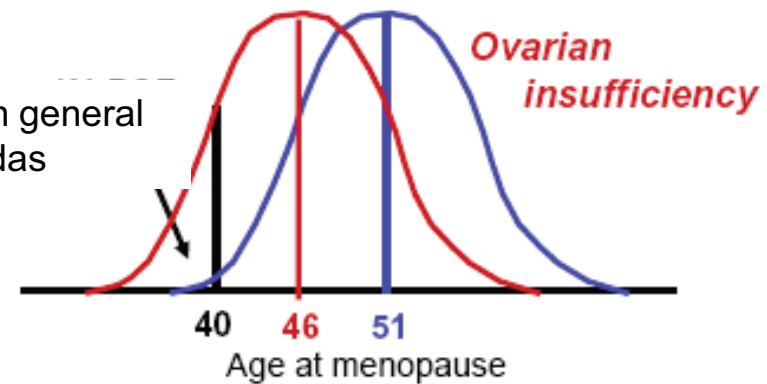


Fragile X syndrome

- 1% población general
- 20% premutadas

mujeres premutadas:

- 15,9% enfermedad tiroidea
- 24,4% dolor muscular crónico



Indicaciones estudio genético FMR1

American college of medical genetics (ACMG)

Professional Practice and Guidelines Comitee (2013)

- Los individuos de ambos sexos:
 - con discapacidad intelectual
 - retraso en el desarrollo
 - autismo o trastorno del espectro autista

- Las personas que buscan consejo reproductivo:
 - que tienen antecedentes familiares de SXF
 - una historia familiar de discapacidad intelectual sin diagnosticar.

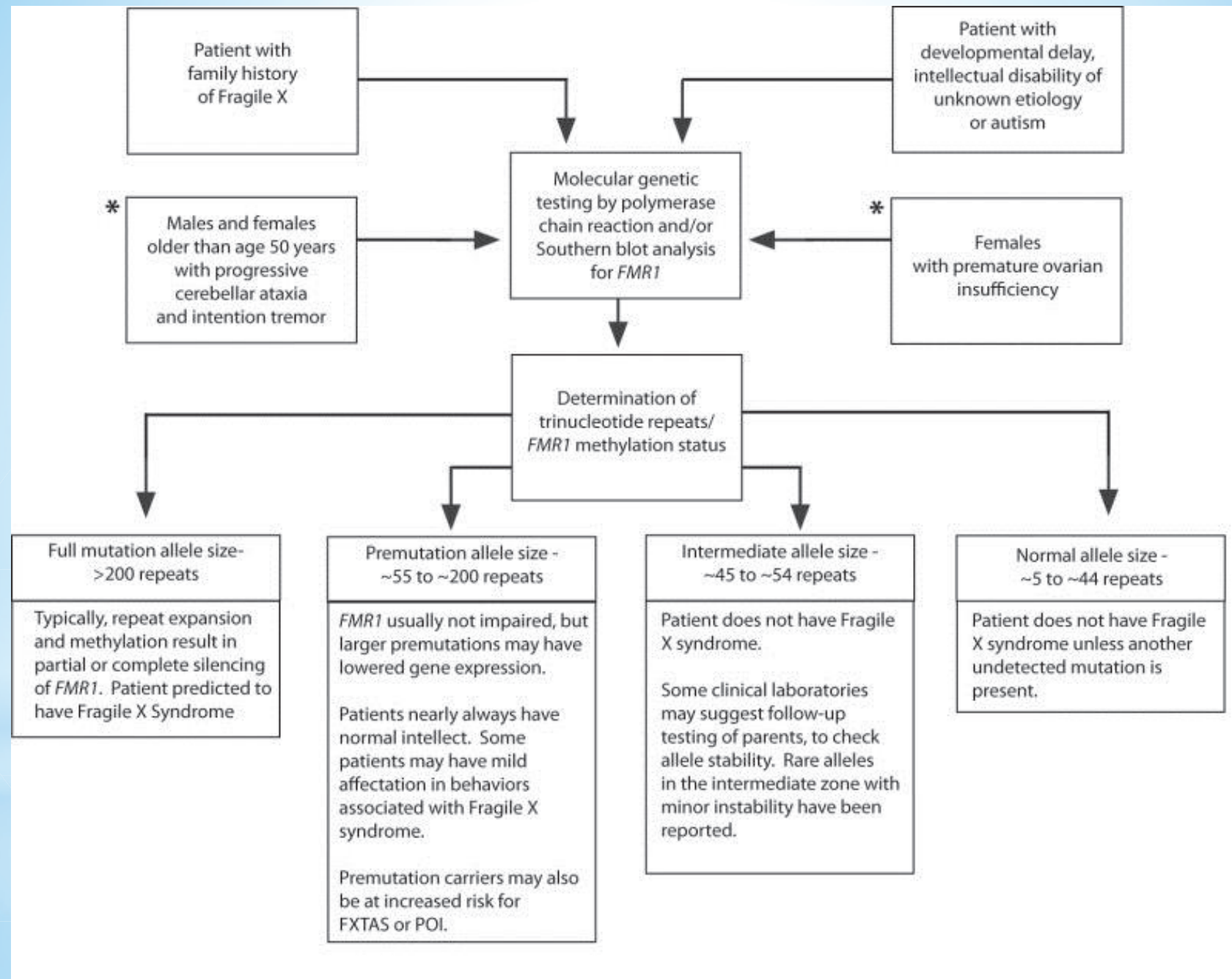
- Los fetos de madres portadoras conocidas.

Indicaciones estudio genético FMR1

- Las mujeres que están pasando por problemas reproductivos o de fertilidad asociados con niveles elevados de la hormona estimulante del folículo (FSH).
- Hombres y mujeres que experimentan temblor intencional de inicio tardío y ataxia cerebelosa de origen desconocido.

TEST GENÉTICO

- La TP-PCR proporciona información sobre el número exacto de CGG, las interrupciones de AGG, y discrimina entre los alelos normales, intermedios, premutados y con mutación completa, mosaicos, así como las mujeres homocigotas, las mujeres con un alelo en el rango normal y el otro alelo en la premutación o mutación completa. No permite cuantificar el nº de repeticiones CGG en los alelos expandidos.
- La TP-MS-PCR, PCR específica de metilación, es una técnica que permite analizar la metilación, siendo más sensible que el Southern blot.
- Menos del 2% de los casos con SXF pueden ser portadores de una deleción total, parcial o mutación en el gen FMR1 siendo necesario estudios por MLPA o secuenciación del gen.



Testing algorithm for *FMR1*-related disorders. GeneReviews. 2012

DD SXF

1. Trastorno Espectro Autista (TEA) es un grupo de trastornos del desarrollo neurológico de inicio temprano, que se caracterizan por un deterioro en las habilidades sociales y comunicativas y un comportamiento estereotipado. Prevalencia: 1:100.

Una gran mayoría de pacientes SXF presentan criterios de TEA, y son diagnosticados de ello.

TEA y SXF	TEA IDIOPÁTICO
DI ↑	DI ↓
Déficit motor fino y grueso de inicio precoz	No
Peor lenguaje expresivo que receptivo ↑	No ↓
Interés socialización limitado por la ansiedad ↑	Interés socialización ↓
Habilidad social ↑	Habilidad social
Lenguaje perseverativo	Ecolalia
CI disminuye con la edad	CI estable
Ansiedad, TDAH, conductas perseverativas	Conductas obsesivas compulsivas

DD SXF

2. Síndrome Alcohólico Fetal (SAF) esta causado por el consumo de alcohol durante el embarazo. Se caracteriza por una deficiencia de crecimiento prenatal y/o postnatal (<p10), anomalías faciales menores (fisuras palpebrales cortas, filtro plano y liso, y labio superior delgado), alteración SNC, microcefalia, déficit cognitivo y conductual.

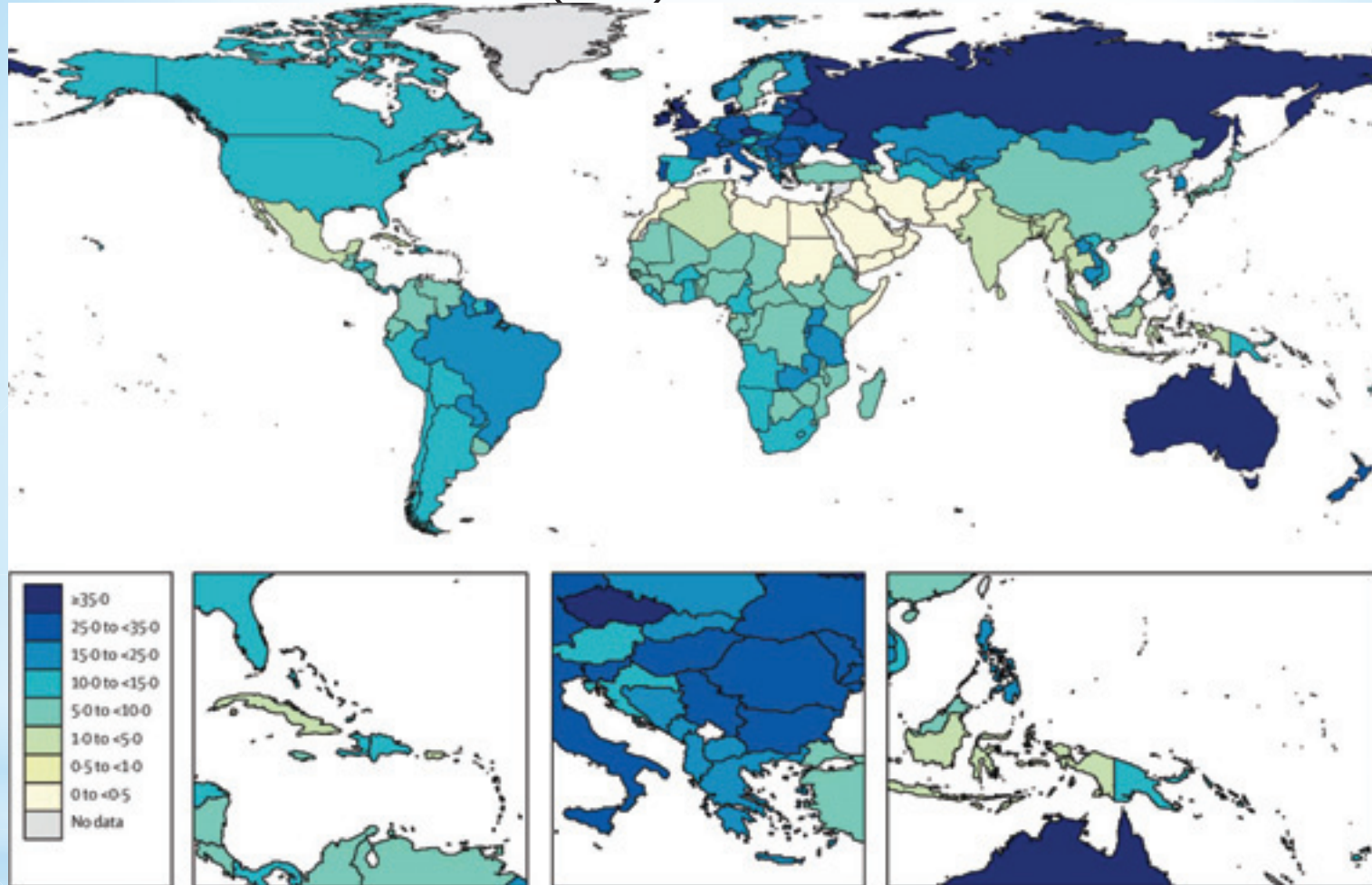
SAF

SXF

Las características físicas y la exposición al alcohol durante el embarazo.

DD SXF

2. Síndrome Alcohólico Fetal (SAF)



Global prevalence (%) of alcohol use (any amount) during pregnancy among the general population in 2012

Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis Svetlana Popova, PhD, Shannon Lange, MPH, Charlotte Probst, MSc, Gerrit Gmel, MSc, Prof Jürgen Rehm, PhD *The Lancet Global Health* Volume 5, Issue 3, Pages e290-e299 (March 2017)

Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review

and meta-analysis Svetlana Popova, PhD, Shannon Lange, MPH, Charlotte Probst, MSc, Gerrit Gmel, MSc, Prof Jürgen Rehm, PhD *The Lancet Global Health* Volume 5, Issue 3, Pages e290-e299 (March 2017)

Este estudio ha estimado que a nivel mundial, alrededor del 10% de las mujeres en la población general consume alcohol durante el embarazo y una de cada 67 mujeres (que consumen alcohol) dio a luz a un niño con SAF.

Este hallazgo significa que, en promedio, aproximadamente 15 de cada 10 000 nacidos vivos en todo el mundo tendrá SAF, lo que se traduce en aproximadamente 119 000 niños nacidos con SAF a nivel mundial cada año.

DD SXF

3. El síndrome de Sotos es un síndrome de sobrecrecimiento caracterizado por la forma facial, la macrocefalia y los diferentes grados de dificultad en el aprendizaje. Prevalencia: 1:14000 individuos.

S. Sotos

SXF

DD SXF

3. Síndrome de Sotos

Similitudes SXF y SS	Diferencias SXF y SS
Retraso del neurodesarrollo	Hipercrecimiento y acromegalia en SS
Grado variable de trastornos en el aprendizaje y disfunción cognitiva	Malformaciones cardíacas y renales en SS
Conducta desafiante	Incremento del riesgo tumoral para tumor de Wilms,...
Hipotonía	
Laxitud articular	
Alteraciones oculares como estrabismo	
Dismorfía facial	
Riesgo convulsiones	

Pueden existir similitudes entre el SXF y el SS. Sin embargo, las dos condiciones son generalmente distinguibles en términos clínicos.

Las pruebas moleculares confirman el diagnóstico. Las mutaciones y deleciones de NSD1, una histona metiltransferasa implicada en la regulación transcripcional, son las responsables del S. Sotos. Herencia AD.

DD SXF

4. Síndrome de Prader-Willi se caracteriza por alteración del hipotálamo, que cursa con hipotonía grave durante el periodo neonatal y los dos primeros años de vida, y con hiperfagia con alto riesgo de desarrollar obesidad mórbida en la infancia y la edad adulta, así como dificultades de aprendizaje y graves problemas de conducta y/o psiquiátricos. Prevalencia: 1:25000

SPW

SXF

4.1 En el período neonatal puede presentarse **hipotonía**. Más importante en SPW.

DD SXF

4. Síndrome de Prader Willi

SXF

4.2 La obesidad se observa en el 31% de casos SXF en comparación con el 18% de la población general.

En un 10% de personas SXF se observa un fenotipo "Prader-Willi-like" (obesidad grave, hiperfagia, hipogonadismo o retraso puberal).

SPW

El SPW está causado por anomalías en la región crítica de Prader-Willi, situada en la zona proximal del brazo largo del cromosoma 15 (15q11-q13), una zona donde existe impronta génica ("imprinting").

DD SXF

5. Síndrome de FRAXE

El síndrome FRAXE es una forma no sindrómica de discapacidad intelectual asociada al X (NS-XLMR) que se caracteriza por una deficiencia intelectual leve. La forma FRAXE es la más común del NS-XLMR con una prevalencia estimada en la población general de entre 1 en 100.000 y 1 en 150.000. Este síndrome se manifiesta en individuos con más de 200 repeticiones CCG en la región 5' UTR del gen *FMR2* (Xq28)

XUEC Malalties Minoritàries Cognitiu Conductals de Base Genètica a l'Edat Pediàtrica MCC

13 de gener - 3 de abril de 2017

Síndrome X-Fràgil (SXF)

ORPHA: 908. CIE-10: Q99.2. OMIM: 300624

Protocols del Servei de M. Pediàtrica.

Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell

Autors: Neus Baena, Núria Capdevila, Elisabeth Gabau, Maria Jesús García, Lorena Joga, Susana Pujol, Ariadna Ramírez, Ana Roche, Lara Urraca.

Agraïment especial al Dr. Román Baraibar en la gènesis de aquest document.

Responsable: Elisabeth Gabau

Unitat: Genètica Clínica, Genètica Molecular, Neurologia, CDIAP, CSMIJ

Data de primera revisió: Gener 2010, última revisió: Gener 2019

Patologia més característica (SXF)	FXRC: Fragile X Clinical Research Consortium Study (altres estudis)%
Dismorfia craniofacial	
○ Cara llarga i estreta	(83%)
○ Macrocefàlia	(81%)
○ Orelles prominents	(72-78%)
○ Paladar alt i estret	(94%)
○ Mandíbula prominent	(80%)
○ Hipotonia facial	(NA)
○ Plenitud periorbitaria	(NA)
Trastorns neurològics	
○ Convulsions	10% (12-18%)
○ Traçats EEG alterats sense crisis	(74%)
Trastorns del desenvolupament	
○ Discapacitat intel·lectual (Diferents graus d'intensitat)	(≈100%)
○ Retard motriu	
○ Retard del llenguatge	
○ Llenguatge repetitiu	
Trastorns de la Conducta	
○ Hiperactivitat	(50-66%)
○ Dèficit d'atenció	(74-84%)
○ Excessiva timidesa	
○ Rebuig a ser tocat	
○ Escàs contacte ocular	
○ Autisme en diversos graus	(30-50%)
○ Crisis de rabietes	
○ Mala adaptació als canvis	
○ Aleteig de les mans	
○ Trastorns sensorials	(20-50%)

Patologia més característica (SXF)	
Trastorns de l'àrea ORL	
○ Otitis mitjana aguda de repetició	55% (48-85%)
○ Otitis serosa crònica	
Trastorns de l'àrea Oftalmològica	
○ Estrabisme	17% (8%)
○ Trastorns de refracció	(17-59%)
Trastorns Osteoarticulars	
○ Hiperextensibilitat articular	(50%)
○ Peus plans- valgus	(29-69%)
Alteracions cardíaques	
○ Prolapse de la vàlvula mitral	0.8% (55%)
○ Dilatació aòrtica	(25%)
Alteracions endocrinològiques	
○ Acceleració de pes i talla	
○ Obesitat	
○ Pubertat precoç	
○ Macroorquidisme	(63-95%)
Trastorns de la son	26.9 % (32-47%)
○ Insomni	
○ Roncs	
○ Apnea obstructiva de la son	7% (21-32%)

	Naixement fins a l'any			1ª Infantesa	2ª Infantesa	Adolescència
	Nadó	1-6 mesos	6-12 m.	1-5 anys	5-12 anys	a Edat adulta
EXÀMEN						
Ocular	1	1	1	1	1	1
ORL		2	2	2	2	2
Dental				x	x	x
Esquelet	3				3	3
Cardíac					4	4
Mesurar testes				x	x	x
Desenvolupament	5	5	5	5	5	5
Neurològic			6	6	6	6
CONDUCTA	7	7	7	7 - 8	8	8
GUÍA ANTICIPATÒRIA						
Genètica	9	9	9	9	9	9
Psicosocial	10	10	10	10	10	
Grups de suport	x	x	x	x	x	x
CDIAP, Fisioteràpia i altres		x	x	x	x	x
Conducta	7	7	7	7	11-12	11-12
Educació				13	13	14

1. L'estrabisme pot iniciar-se entre el naixement i els 4 anys de vida.
2. L'otitis serosa pot presentar-se durant tota la infantesa i portar a una pèrdua d'audició i retard en el desenvolupament.
Pot ser necessari la col·locació de drenatges trans-timpànics amb o sense adenoïdectomia.
3. Laxitud articular, malucs luxables o peu equí (o altres deformitats) poden presentar-se.
4. Pot presentar-se un prolapse mitral a partir de la 2ª infantesa.
5. Irritabilitat, hipertonia son comuns i les rebequeries freqüents.
6. Les convulsions poden presentar-se a partir dels 6 m d'edat, en qualsevol moment.
7. Els nens petits poden ser irritables, rígids i menjar malament...
8. Els rampells violents poden aparèixer a partir d'aquestes edats.
9. Consell genètic. Revisar tests de genètica molecular i estudiar família.
10. Suport psico-social a les famílies revisable durant tots el períodes, segons circumstàncies.
11. Parlar de tots els aspectes de la sexualitat, de manera anticipatòria.
12. Parlar dels rampells violents, sobre tot si s'han anat presentat en edats anteriors.
13. Revisar el programa pre-escolar i escolar, amb especial atenció a les necessitats especials.
14. Planificar el futur professional i vocacional, i on es podrà desenvolupar.



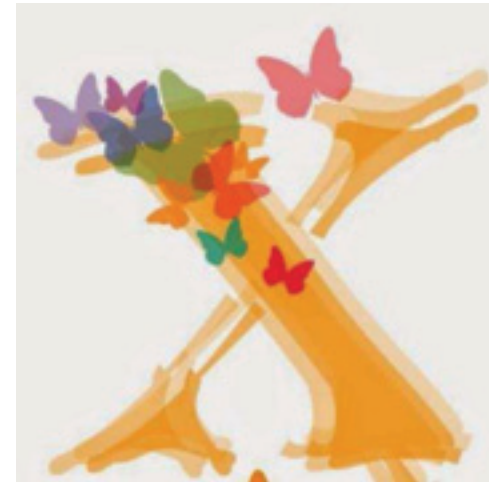
Parc Taulí Sabadell
Hospital Universitari
Hospital de Sabadell

SÍNDROME X FRÁGIL. ESTUDIO DEL PERFIL NEUROCOGNITIVO EN POBLACIÓN FEMENINA. RESULTADOS PRELIMINARES

II JORNADAS SÍNDROME X FRÁGIL PARA PROFESIONALES Y FAMILIAS
Enero 2019

Lorena Joga Elvira
Experto en Neuropsicología

SXF EN POBLACIÓ FEMENINA



- **En niños:**

- Sdr. bien estudiado.
- Fenotipo cognitivo conductual descrito.

- **En niñas:**

- Menos estudiado.
- Pasa más desapercibido.
- Clínica suele ser más leve.
- Consiguen un mayor grado de autonomía.
- El diagnóstico suele realizarse el estudio familiar después de detectar a un varón afecto en la familia.



Parc Taulí Sabadell
Hospital Universitari
Hospital de Sabadell



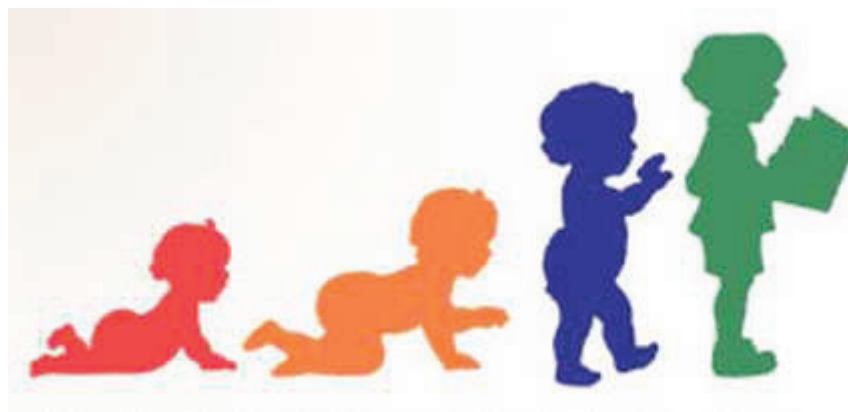
PROFESIONALES QUE
DESCONOCEN LA EXISTENCIA
DEL SXF EN NIÑAS

CUANDO BUSCAN
INFORMACIÓN LA
MAYORÍA ES SOBRE
NIÑOS

GENERA MUCHA
CONFUSIÓN

FENOTIPO COGNITIVO CONDUCTUAL EN CHICAS CON EL DIAGNÓSTICO DE SXF. ¿QUÉ NOS DICE LA LITERATURA CIENTÍFICA?

FASES DEL DESARROLLO



PRIMERA INFANCIA



OBSTÁCULOS

- Muy poca literatura al respecto.
- La mayoría son estudios retrospectivos dada la dificultad en el diagnóstico temprano de las niñas.
- La mayoría suelen diagnosticarse al hacer el estudio familiar a raíz de un familiar varón afecto.

FENOTIPO

- Retraso en el lenguaje.
- Problemas de atención.
- Hiperactividad.
- Conductas autoagresivas.
- Rabietas.
- Cambios bruscos de humor.
- Trastornos de conductuales y emocionales.



Parc Taulí Sabadell
Hospital Universitari
Hospital de Sabadell

EDAD ESCOLAR Y ADOLESCENCIA



AREA COGNITIVA.

- Respecto a su capacidad intelectual (Hagerman 1992):
 - ✓ 47% CIT normal
 - ✓ 28% CIT franja límite
 - ✓ 25% discapacidad
- Problemas de aprendizaje:
 - Aritmética.
- Razonamiento abstracto.
- Teoría de la mente.
- Funciones ejecutivas.

AREA COGNITIVA

- **Lenguaje:**

- Normalización de los aspectos fonéticos y fonológicos.
- Nivel de vocabulario normal para su edad.
- Dificultades en la pragmática:
 - Repetitivo y perseverativo.
 - Tangencial: verborrea, no respeto del turno de palabra.
- Trastorno léxico sintáctico: dificultades para elaborar relatos complejos.



Parc Taulí Sabadell
Hospital Universitari
Hospital de Sabadell

EDAD ADULTA



AREA COGNITIVA

- 50 % CIT normal.
- 50% CIT entre límite y DI.
- Déficit atención.
- Disfunción ejecutiva:
 - Memoria de trabajo.
 - Planificación.
 - Inhibición.
 - Flexibilidad cognitiva.
- Dificultades en las matemáticas.
- En tareas de aprendizaje verbal necesitan más repeticiones para poder consolidar la información.

AREA SOCIO EMOCIONAL

- Persiste la sintomatología ansiosa asociada a la timidez extrema y la evitación social.
- Pobre contacto ocular.
- Mayor aislamiento social y dificultades para establecer relaciones interpersonales.
- Baja capacidad de autocrítica: dificultades para reconocer la magnitud de sus problemas al fallar la integración de la información del pasado a la hora de hacer juicios sobre ellas mismas.



Parc Taulí Sabadell
Hospital Universitari
Hospital de Sabadell

SXF EN NIÑAS EN POBLACIÓN ESPAÑOLA

SXF en niñas en población española

- **Ferrando et al:**
 - **N = 13**
 - **11 CI normal y 2 con CI en la franja límite.**
 - **13 clínica precoz de trastorno en el desarrollo del lenguaje:**
 - **Retraso en la adquisición con posterior trastorno pragmático.**
 - **Trastorno de la denominación.**
 - **Trastornos de aprendizaje:**
 - **Dificultades en escritura y ortografía.**
 - **Problemas en las matemáticas.**
 - **Problemas de atención.**
 - **Trastornos emocionales.**

NUESTRA INVESTIGACIÓN

OBJETIVOS E HIPOTESIS



Objetivos principales

1. Definir el perfil neurocognitivo de mujeres con SXF.
2. Definir las alteraciones de conducta y el perfil de interacción social.
3. Definir el grado de autonomía.

Objetivos secundarios

1. Valorar si la **ansiedad social** es la alteración principal del fenotipo SXF en mujeres.
2. Estudiar la relación entre la **capacidad intelectual**(CI) y las dificultades en las **relaciones sociales**.
3. Estudiar la asociación entre la **CI** y el nivel de **adaptación funcional** (NAF) en su día a día.
4. Estudiar la relación entre el **NAF** y diferentes variables cognitivas y de conducta:
 - Las funciones ejecutivas.
 - Funciones lingüísticas.
 - Percepción social.
5. Estudiar el riesgo de sufrir **acoso escolar**.

HIPOTESIS

- 1) En relación a su perfil cognitivo se encontrarán **alteraciones** en las áreas de percepción social, funciones ejecutivas y lingüísticas.
- 2) Los **motivos de consulta** principales serán:
 - 1) Problemas en las relaciones sociales.
 - 2) Problemas de ansiedad y depresión.
 - 3) Dificultades en el rendimiento académico.

PROCEDIMIENTO MÉTODO Y MATERIAL

Fases

FASE 1

1. Presentación del proyecto al CEIC.
2. Revisión de las historias clínicas:
 - ▶ Motivo de consulta
 - ▶ Fenotipo físico
3. Administración de test.



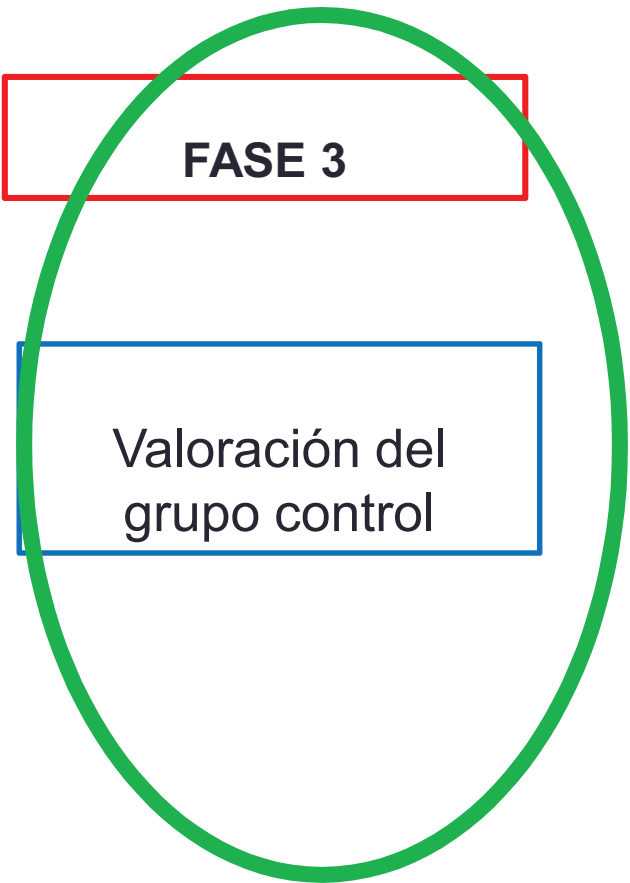
FASE 2

Contactar con la Asociación Catalana de SXF y la Federación Española para ampliar al máximo la muestra de pacientes.



FASE 3

Valoración del grupo control



PROYECTO INICIAL

- **Muestra:**
 - Edad: 7-16 años.
 - Pacientes diagnosticadas de SXF con mutación completa (CSPT, Asociación / Federación SXF).
 - Grupo control (colegios de la zona).
- **Procedimiento:**
 - **Fase 1:** valoración pacientes CSPT y Asociación Catalana SXF.
 - **Fase 2:** contacto con la Federación Española de SXF y valoración de las personas interesadas en participar.
 - **Fase 3:** selección y valoración del grupo control.

PROYECTO FINAL

- **Muestra:**
 - Edad: 7-35 años.
 - Pacientes diagnosticadas de SXF con mutación completa (CSPT, Asociación / Federación SXF).
 - Grupo control (colegios de la zona).
- **Procedimiento: IGUAL**

**FEDERACIÓN
ESPAÑOLA
SXF**

MUESTRA

**ASOCIACIÓN
MADRID**

GALICIA



**DGENES
(MURCIA)**

VALENCIA



**ASOCIACIÓN
DE PAIS
VASCO**

CANTABRIA

- Junto con un responsable de la asociación se organizaron fechas concretas para agrupar todas las evaluaciones de la chicas interesadas en participar.
- Desplazamiento de la IP para realizar las exploraciones.
- Beca de la Fundación Parc Tauli de 2,000 euros para gastos de desplazamiento.

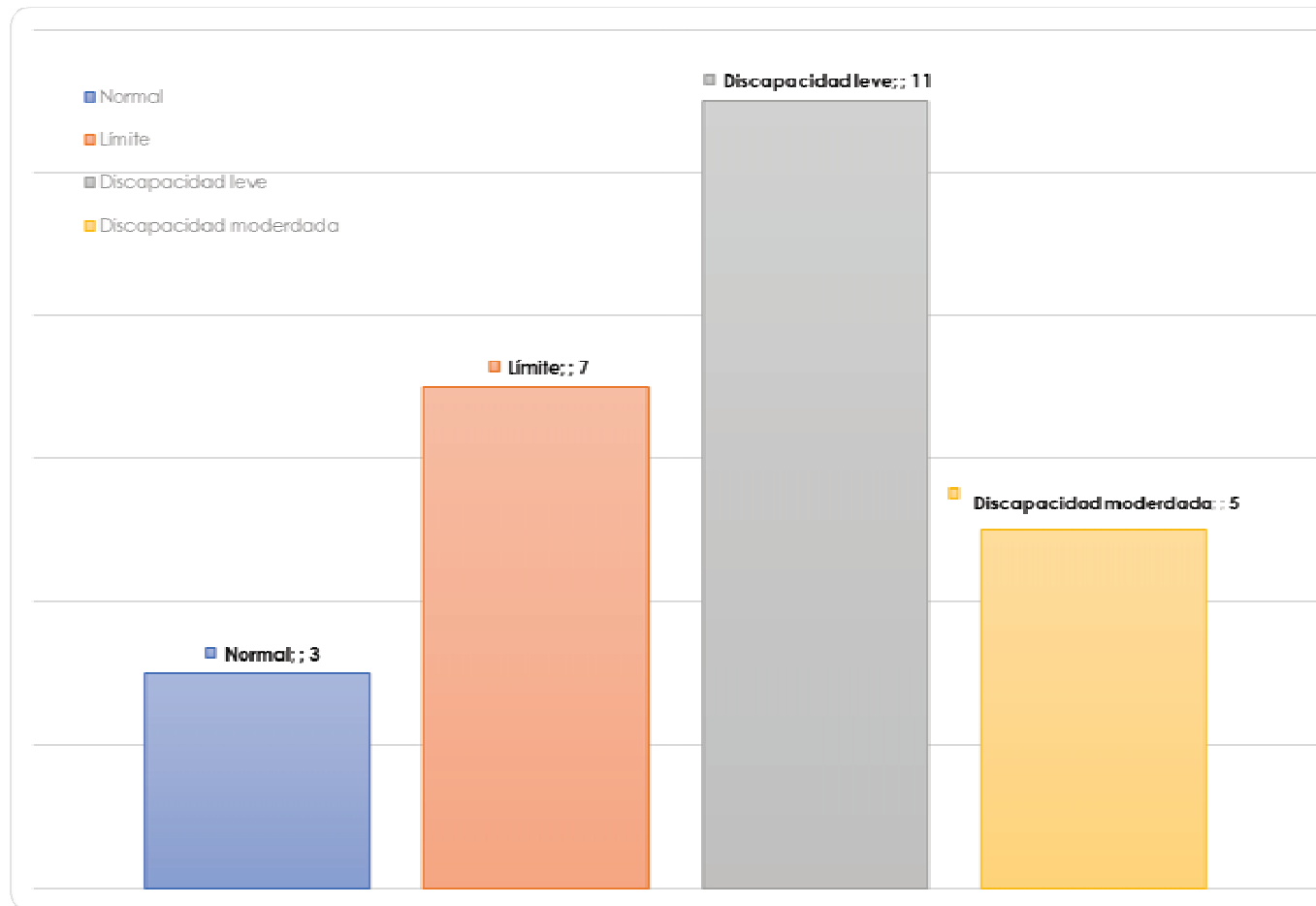


- N = 27.
- Edad: 7 a 32 años (media de 14,7).

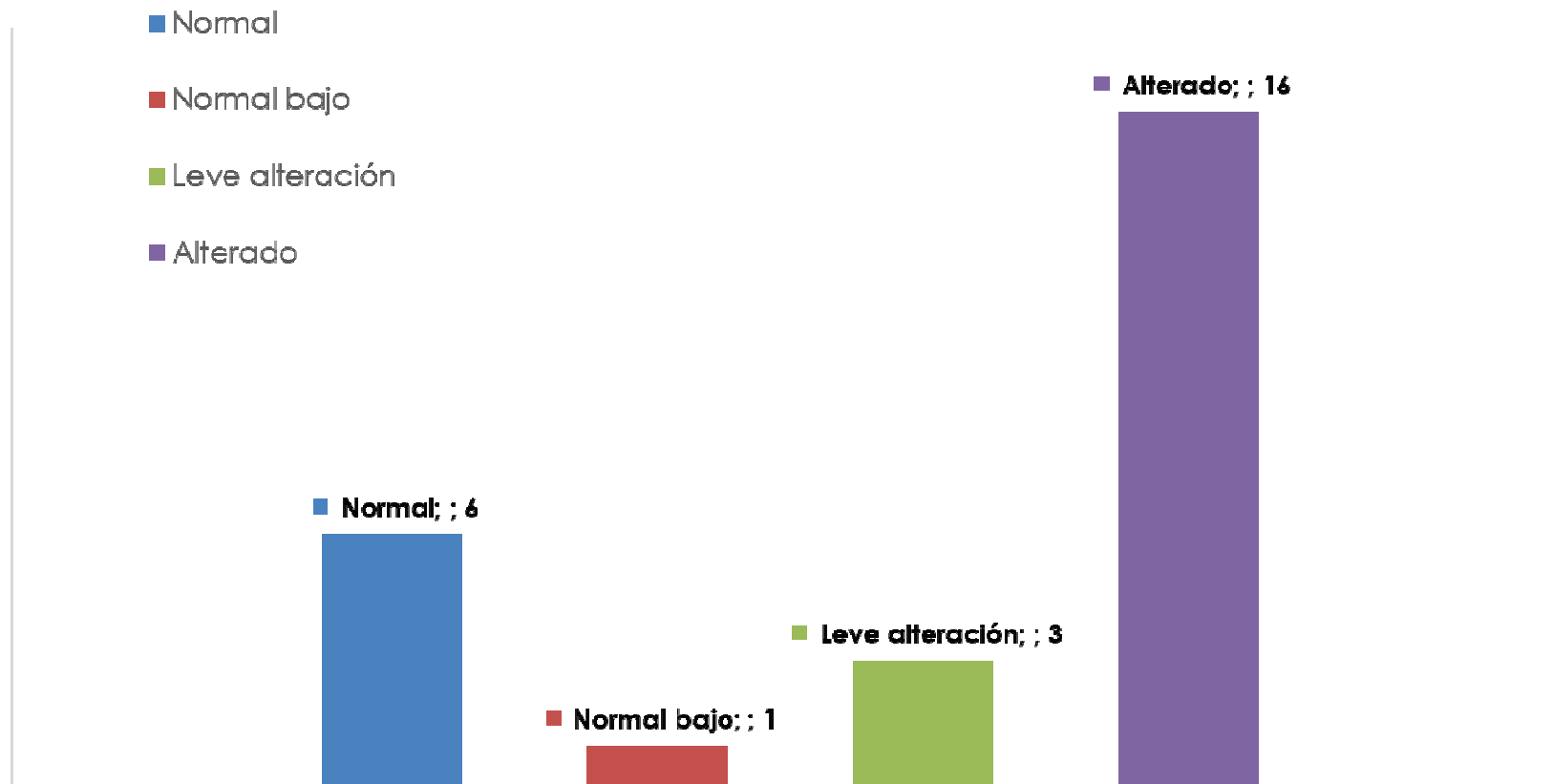
RESULTADOS PRELIMINARES



CAPACIDAD INTELECTUAL

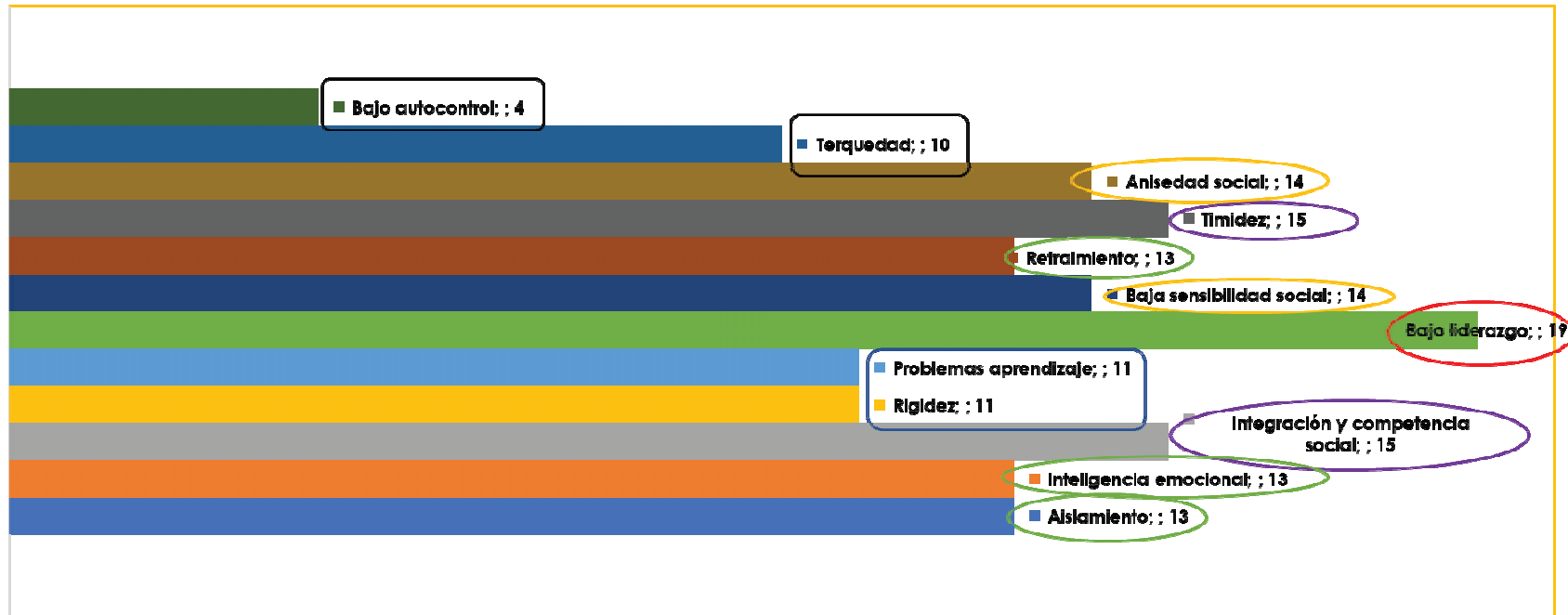


CONDUCTA ADAPTATIVA



ALTERACIONES CONDUCTA

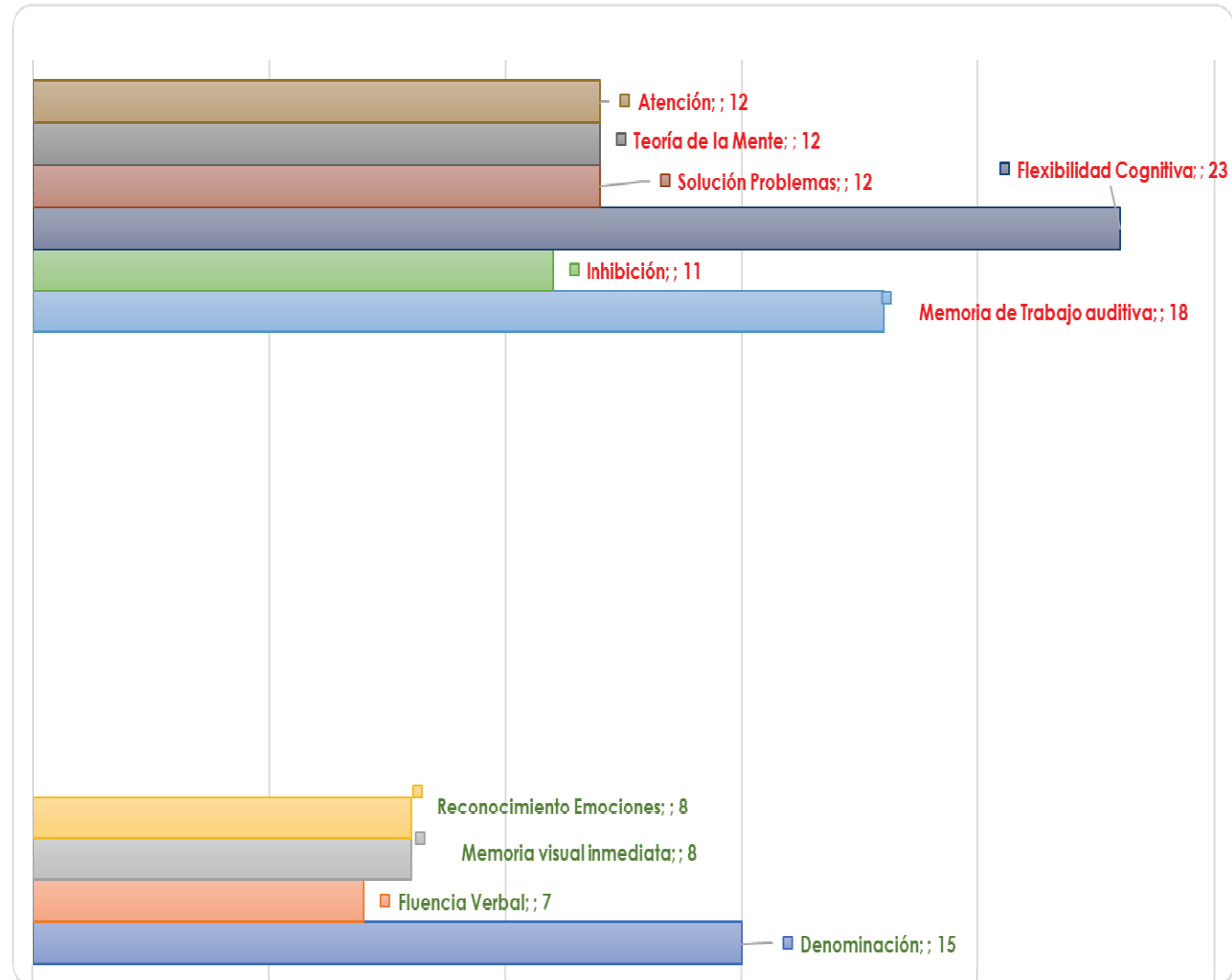
- Bajo autocontrol
- Terquedad
- Ansiedad social
- Timidez
- Retraimiento
- Baja sensibilidad social
- Bajo liderazgo
- Problemas aprendizaje
- Rigidez
- Integración y competencia social
- Inteligencia emocional
- Aislamiento



PERFIL COGNITIVO: Puntos débiles y fuertes

PUNTOS DÉBILES

PUNTOS FUERTES



MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN



EFECTO DE SERTRALINA EN NIÑOS DE 2 A 6 AÑOS CON SÍNDROME X FRÁGIL

ARIADNA RAMÍREZ. ANA ROCHE. M^a JESÚS GARCÍA CATALÁN

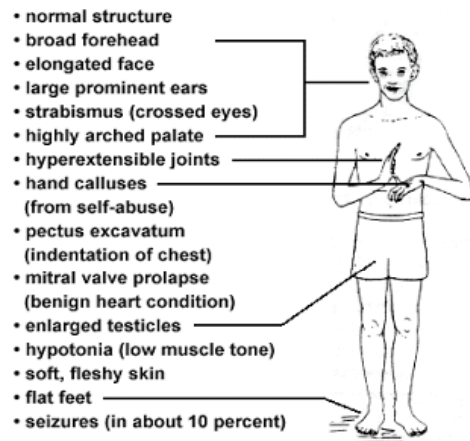
Unitat Funcional de Trastorns Cognitius-
Conductuals de Base Genètica H. Parc Taulí

Enero 2019



ANTECEDENTES. PUESTA EN SITUACIÓN

CAMBIO DE ENFOQUE TERAPÉUTICO



Tratamientos
sintomáticos

Fenotipo cognitivo - conductual

- Discapacidad intelectual
- TDAH
- TEA - Ansiedad social
- Hipersensibilidad sensorial
- Conductas repetitivas



ANTECEDENTES. PUESTA EN SITUACIÓN

- Funcionamiento distinto cerebral a nivel de **neurotransmisores** y **neurorreceptores** → ventana terapéutica
- Diferencias ya presentes en **niños pequeños**



Nuevas terapias



Sertralina
Acamprosato
GanaloXona

...

ANTECEDENTES. ESTUDIOS PREVIOS

- Experiencia previa de expertos con sertralina (**R. Hagerman et al.**)
- **Ausencia de efectos secundarios** negativos a dosis bajas.
- Más mejoría en **interacción social** que en capacidad cognitiva y de lenguaje.



ANTECEDENTES. ESTUDIOS PREVIOS

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Sertraline in Young Children With Fragile X Syndrome.

[Greiss Hess L¹](#), [Fitzpatrick SE](#), [Nguyen DV](#), [Chen Y](#), [Gaul KN](#), [Schneider A](#), [Lemons Chitwood K](#), [Eldeeb MA](#), [Polussa J](#), [Hessl D](#), [Rivera S](#), [Hagerman RJ](#).

[+](#) Author information

Abstract

OBJECTIVE: Observational studies and anecdotal reports suggest that sertraline, a selective serotonin reuptake inhibitor, may improve language development in young children with fragile X syndrome (FXS).

METHODS: The authors evaluated the efficacy of 6 months of treatment with low-dose sertraline in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in 52 children with FXS aged 2 to 6 years.

RESULTS: Eighty-one subjects were screened for eligibility, and 57 were randomized to sertraline (27) or placebo (30). Two subjects from the sertraline arm and 3 from the placebo arm discontinued. Intent-to-treat analysis showed no difference from placebo on the primary outcomes: the Mullen Scales of Early Learning (MSEL) expressive language (EL) age equivalent and Clinical Global Impression Scale-Improvement. However, analyses of secondary measures showed significant improvements, particularly in motor and visual perceptual abilities and social participation. Sertraline was well tolerated, with no difference in side effects between sertraline and placebo groups. No serious adverse events occurred.

CONCLUSION: This randomized controlled trial of 6 months of sertraline treatment showed no primary benefit with respect to early EL development and global clinical improvement. However, in secondary exploratory analyses, there were significant improvements seen on motor and visual perceptual subtests, the cognitive T score sum on the MSEL, and on one measure of social participation on the Sensory Processing Measure-Preschool. Furthermore, post hoc analysis found significant improvement in early EL development as measured by the MSEL among children with autism spectrum disorder on sertraline. Treatment appears safe for this 6-month period in young children with FXS, but the authors do not know the long-term side effects of this treatment. These results warrant further studies of sertraline in young children with FXS using refined outcome measures as well as longer term follow-up studies to address long-term side effects of low-dose sertraline in early childhood.

OBJETIVOS

- Evaluar la **eficacia** de **sertralina** a dosis bajas en pacientes con SXF menores de 6 años atendidos en nuestra Unidad.
- Cuantificar el **grado de mejoría** a distintos niveles:
 - Cognitivo
 - Lenguaje
 - Autonomía
 - Ansiedad social / Conducta
- Tener en cuenta también los **cambios subjetivos**.
- Plantear **otras** posibles **dianas** para este mismo fármaco a dosis similares.

MATERIAL Y MÉTODO

- Pacientes **menores de 6 años** en el momento del inicio del estudio, con **SXF** visitados en la Unidad Funcional de Trastornos Cognitivo - Conductuales de Base Genética del **H. Parc Taulí**.
- **ECG y eco-cardiograma** antes del inicio, a los 6 meses y al año de tratamiento.
- En **pacientes epilépticos**, ausencia de crisis en los 3 meses previos y **VEEG** reciente (1 mes previo al inicio) estable.
- **Examen neurológico** basal, a los 3, 6 y 12 meses.
- **Valoración neuropsicológica** basal, a los 6 y 12 meses.
 - Exploración neuropsicológica → Tests:
 - Bayley III (reevaluación 6 y 12 meses)
 - WPPSI IV (reevaluación 12 meses)
 - ABAS II (reevaluación 6 y 12 meses)

MATERIAL Y MÉTODO

- **Aceptación** por parte de la familia de administrar sertralina fuera de ficha técnica.
- **Dosis** diaria inicial de 2.5 mg vía oral (solución) → 1 mes → dosis mantenimiento 5 mg → 6 meses → prorrogable a 12 meses (5 años).
- **Contacto** con los padres del paciente vía telefónica y/o correo electrónico.



RESULTADOS

- Propuesto a **9** pacientes varones con confirmación genética del diagnóstico de SXF.
 - **2** abandonos por **efectos secundarios**:
 - a las 2 horas: hiperactividad (normalización en las 24h posteriores)
 - a las 4 semanas: descompensación epilepsia
 - 1 paciente de los 6 que continuaron tratamiento presentó inestabilidad con la dosis de 5mg, por lo que se redujo a 2.5mg. A los 6 meses, aumento a 5mg con buena tolerancia.

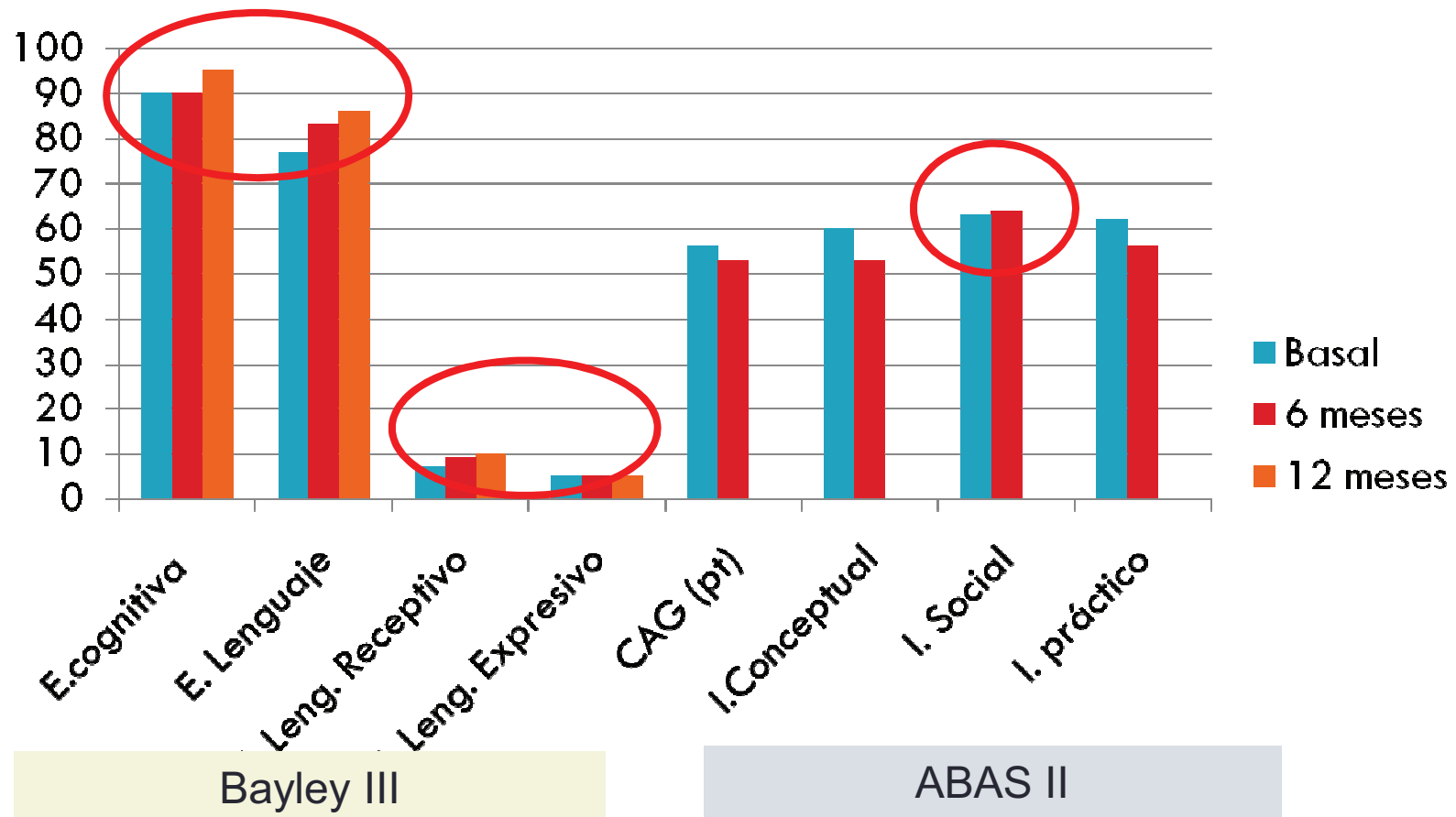
RESULTADOS

- En **todos** los pacientes → **mejoría** general **subjetiva** observada por parte de la familia, psicóloga y neuropediatra.
- Se observa **menor grado** de **ansiedad social** en las visitas de control a los 6 y 12 meses de tratamiento, respecto de la valoración inicial.
- Existe **mejoría** en las escalas **Cognitiva** y de **Lenguaje** (sobre todo en Comunicación Receptiva) en los pacientes más **pequeños** (gráficos 1 y 3), desde la primera re-evaluación.
- **No** mejoría en el nivel de **conducta adaptativa general** (CAG) en ninguno de los pacientes excepto 1 (paciente 5 tabla de resultados).

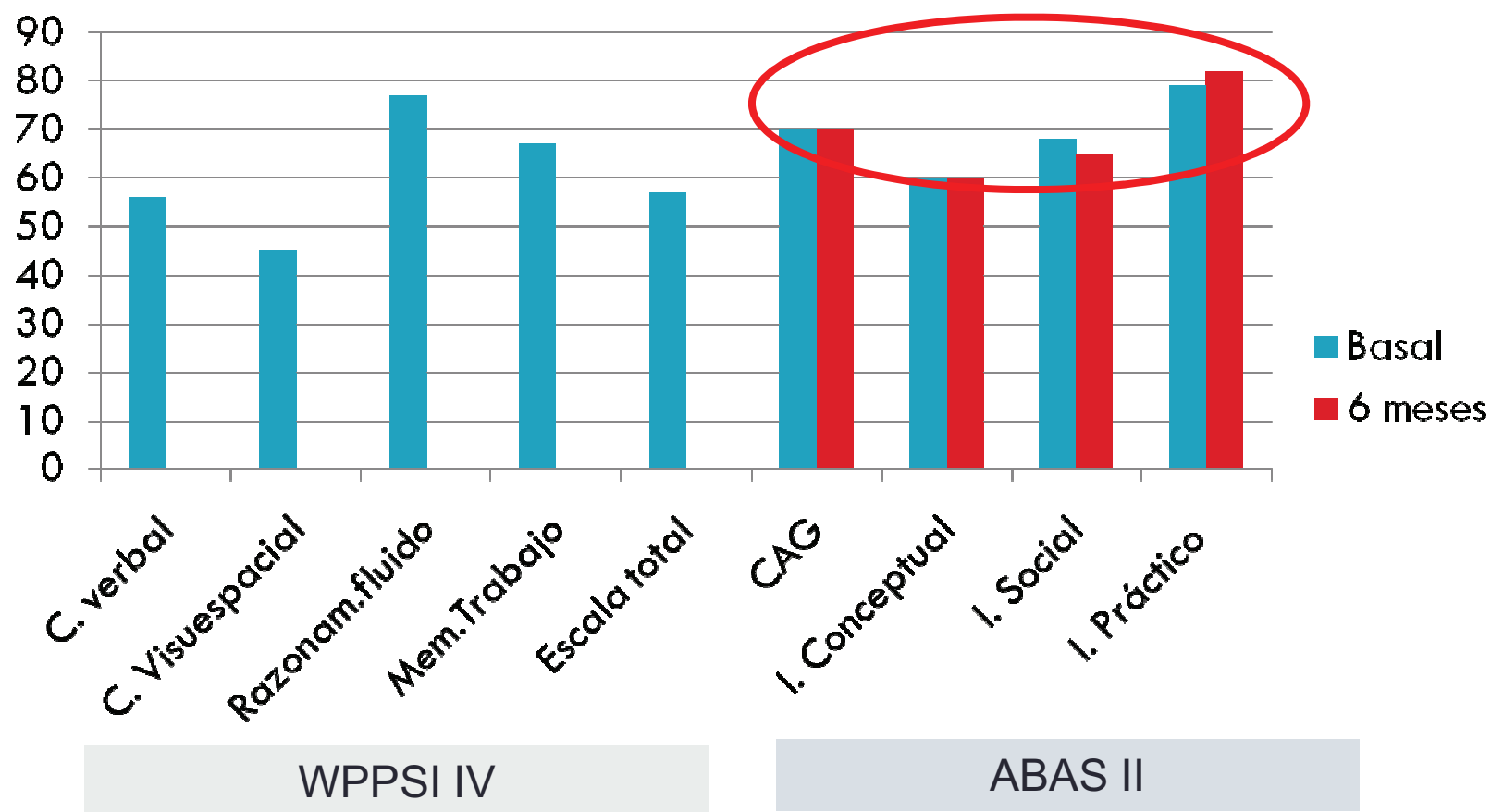
<u>Pacient</u>	<u>Data Naixement</u>	<u>Valoració inicial Cognitiva-Llenguatge</u>	<u>Valoració inicial Conducta adaptativa</u>	<u>Retest 6 mesos Cognitiva-Llenguatge</u>	<u>Retest 6 mesos Conducta adaptativa</u>	<u>Retest 12 mesos Cognitiva-Llenguatge</u>	<u>Retest 12 mesos Conducta adaptativa</u>
1	17/08/2013	Bayley III (EC: 27mesos) . E.Cognitiva: PC 90 . E. Llenguatge: PC 77 . C.Receptiva: PE 7 .C.Expressiva: PE 5	ABAS II (EC: 27mesos) . CAG: PT 56 . Í.Conceptual: PT 60 . Í. Social: PT 63 . Í. Pràctic: PT 62	Bayley III (EC: 33mesos) . E.Cognitiva: PC 90 . E. Llenguatge: PC 83 . C.Receptiva: PE 9 . C. Expressiva: PE 5	ABAS II . CAG: PT 53 . Í.Conceptual: PT 53 . Í. Social: PT 64 . Í. Pràctic: PT 56	Bayley III (EC:40mesos) . E.Cognitiva: PC 95 . E. Llenguatge: PC 86 . C.Receptiva: PE 10 .C. Expressiva: PE 5 . E. Motriu: PC 82 . M Fina: PE 8 .M gruixuda PE 6	--
2	19/12/2009	WPPSI-IV (EC: 6a 3m) . Comprensió verbal PC 53 .Visoespaial PC 45 .Raonament fluid PC 82 .Memòria de Treball PC 70 .Escala total PC 59	ABAS II . CAG: PT 71 . Í.Conceptual: PT 67 . Í. Social: PT 63 . Í.Pràctic: PT 88		--	WPPSI-IV (EC: 7a 7m) . Comprensió verbal PC 62 .Visoespaial PC 45 .Raonament fluid PC 79 .Memòria de Treball PC 70 .Escala total PC 61	
3	17/11/2010	WPPSI-IV (EC: 5a 3m) . Comprensió verbal PC 56 .Visoespaial PC 45 .Raonament fluid PC 77 .Memòria de Treball PC 67 .Escala total PC 57	ABAS II . CAG: PT 70 . Í.Conceptual: PT 69 . Í. Social: PT 68 . Í. Pràctic: PT 79		ABAS II . CAG: PT 70 . Í.Conceptual: PT 69 . Í. Social: PT 65 . Í. Pràctic: PT 82	--	ABAS II . CAG: PT 69 . Í.Conceptual: PT 63 . Í. Social: PT 65 . Í. Pràctic: PT 84
4	02/01/2014	Bayley III (EC: 26mesos) . E.Cognitiva: PC 80 . E. Llenguatge: PC 68 . C.Receptiva: PE 6 .C. Expressiva: PE 3 . E. Motriu: PC 67 . M Fina: PE 5 .M gruixuda PE 4	ABAS II . CAG: PT 77 . Í.Conceptual: PT 69 . Í. Social: PT 91 . Í. Pràctic: PT 79	Bayley III (EC:33mesos) . E.Cognitiva: PC 90 . E. Llenguatge: PC 71 . C.Receptiva: PE 6 .C. Expressiva: PE 4 . E. Motriu: PC 79 . M Fina: PE 5 .M gruixuda 8	--	Bayley III (EC: 33mesos) . E.Cognitiva: PC 90 . E. Llenguatge: PC 71 . C.Receptiva: PE 6 .C. Expressiva: PE 4	ABAS II . CAG: PT 70 . Í.Conceptual: PT 72 . Í. Social: PT 73 . Í. Pràctic: PT 75
5	01/04/2013	Bayley III (42 mesos) . E.Cognitiva: PC 85 . E. Llenguatge: PC 83 . C.Receptiva: PE 8 .C. Expressiva: PE 6	ABAS II . CAG: PT 66 . Í.Conceptual: PT 62 . Í. Social: PT 64 . Í. Pràctic: PT 80	WPPSI-IV (EC: 4a 2m) . Comprensió verbal PC 62 . Escala total PC 69	ABAS II . CAG: PT 67 . Í.Conceptual: PT 60 . Í. Social: PT 63 . Í. Pràctic: PT 90		
6	23/09/2013	Bayley III (42mesos) . E.Cognitiva: EDE 21 m . E. Llenguatge: . C.Receptiva: EDE 13m .C. Expressiva: EDE 9m	ABAS II . CAG: PT 53 . Í.Conceptual: PT 53 . Í. Social: PT 53 . Í. Pràctic: PT 56				

<u>Pacient</u>	<u>Edat inici tract.</u>	<u>Valoració inicial Cognitiva- Lenguaje</u>	<u>Valoració inicial Conducta adaptativa</u>	<u>Retest 6 meses Cognitiva- Lenguaje</u>	<u>Retest 6 meses Conducta adaptativa</u>	<u>Retest 12 meses Cognitiva- Lenguatge</u>	<u>Retest 12 meses Conducta adaptativa</u>
1	2a 3m	Bayley III (EC: 27mesos) . E.Cognitiva: PC 90 . E. Llenguatge: PC77 . C.Receptiva: PE 7 .C.Expressiva: PE 5	ABAS II (EC: 27mesos) . CAG: PT 56 . Í.Conceptual: PT 60 . Í. Social: PT 63 . Í. Pràctic: PT 62	Bayley III (EC: 33mesos) . E.Cognitiva: PC 90 . E. Llenguatge: PC 83 . C.Receptiva: PE 9 .C. Expressiva: PE 5	ABAS II . CAG: PT 53 . Í.Conceptual: PT 53 . Í. Social: PT 64 . Í. Pràctic: PT 56	Bayley III (EC:40mesos) . E.Cognitiva: PC 95 . E. Llenguatge: PC86 . C.Receptiva: PE 10 .C. Expressiva: PE 5 . E. Motriu: PC 82 . M Fina: PE 8 .M gruixuda PE 6	
3	5a 3m	WPPSI-IV (EC: 5a 3m) . Comprensió verbal PC 56 . Visoespaial PC 45 . Raonament fluid PC 77 . Memòria de Treball PC 67 . Escala total PC 57	ABAS II . CAG: PT 70 . Í.Conceptual: PT 69 . Í. Social: PT 68 . Í. Pràctic: PT 79		ABAS II . CAG: PT 70 . Í.Conceptual: PT 69 . Í. Social: PT 65 . Í. Pràctic: PT 82		ABAS II . CAG: PT 69 . Í.Conceptual: PT 63 . Í. Social: PT 65 . Í. Pràctic: PT 84
4	2a 2m	Bayley III (EC: 26mesos) . E.Cognitiva: PC 80 . E. Llenguatge: PC 68 . C.Receptiva: PE 6 .C. Expressiva: PE 3 . E. Motriu: PC 67 . M Fina: PE 5 .M gruixuda PE 4	ABAS II . CAG: PT 77 . Í.Conceptual: PT 69 . Í. Social: PT 91 . Í. Pràctic: PT 79	Bayley III (EC:33mesos) . E.Cognitiva: PC 90 . E. Llenguatge: PC 71 . C.Receptiva: PE 6 .C. Expressiva: PE 4 . E. Motriu: PC79 . M Fina: PE 5 .M gruixuda 8		Bayley III (EC: 33mesos) . E.Cognitiva: PC 90 . E. Llenguatge: PC 71 . C.Receptiva: PE 6 .C. Expressiva: PE 4	ABAS II . CAG: PT 70 . Í. Conceptual:PT 72 . Í. Social: PT 73 . Í. Pràctic: PT 75

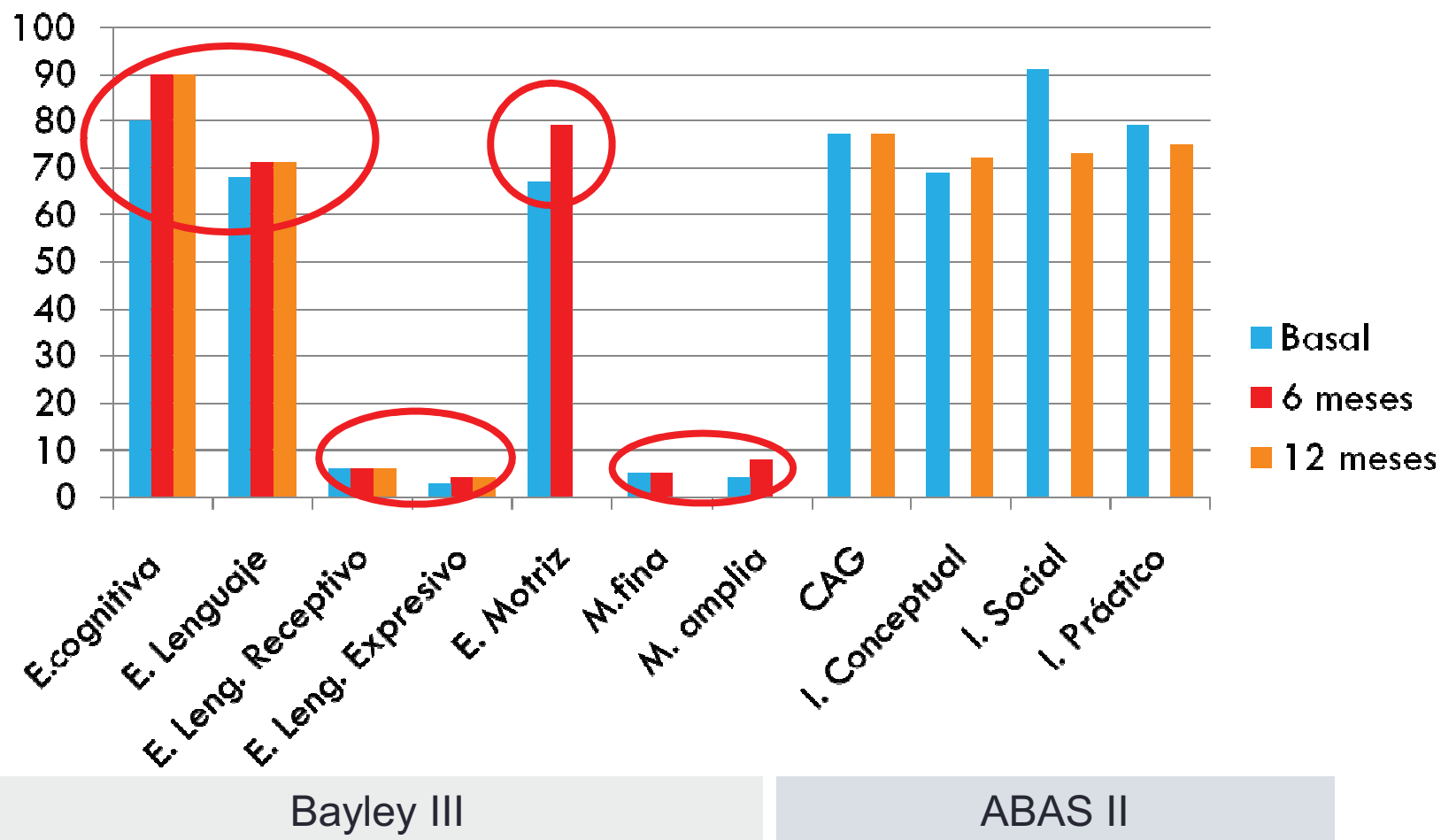
Paciente 1 (2 años 3 meses al inicio del tratamiento)



Paciente 3 (5 años 3 meses al inicio del tratamiento)



Paciente 4 (2 años 2 meses al inicio del tratamiento)



LIMITACIONES

- La **evaluación** cognitiva del paciente con **DI** es **complicada**, existen pocas pruebas específicas y el estado de ánimo del paciente puede interferir en su rendimiento.
- Es **difícil diferenciar la contribución** a la mejoría de la **sertralina** de la del **resto de terapias** (logopedia, psicoterapia, integración sensorial) y de la aportación del entorno familiar y escolar.
- Es necesario el seguimiento de un **mayor número de pacientes** y durante un **plazo más largo** para confirmar los hallazgos encontrados. Esto permitirá confirmar si los pacientes que **inician** de forma más **precoz** el tratamiento mejoran de manera más significativa y qué **tipo de paciente** se beneficia más.

CONCLUSIONES

- **Sertralina** vía oral a dosis bajas ha sido **bien tolerada** en general en este grupo de pacientes. Sin embargo, se ha de advertir a sus familias de la posibilidad de presentar hiperactividad y descompensación epiléptica.
- La administración de sertralina oral a dosis bajas en edades tempranas, puede mejorar el **nivel cognitivo** y del **lenguaje** en estos pacientes y la **tolerancia al estrés social**, que condiciona la adaptación de los pacientes con SXF al entorno.
- Pacientes con **otras patologías** con manifestaciones clínicas similares podrían beneficiarse de este tratamiento en edad pediátrica (Trastorno del Espectro Autista).

EVALUACIÓN DE LA COMUNICACIÓN INTRAFAMILIAR EN EL SÍNDROME X FRÁGIL Y IMPLICACIONES EN LA TOMA DE DECISIONES REPRODUCTIVAS

Adriana Costal Tirado, MSc.

Projecte final de màster en Assessorament Genètic (UPF)

Departament de genètica, Hospital Parc Taulí:

Núria Capdevila, MSc.

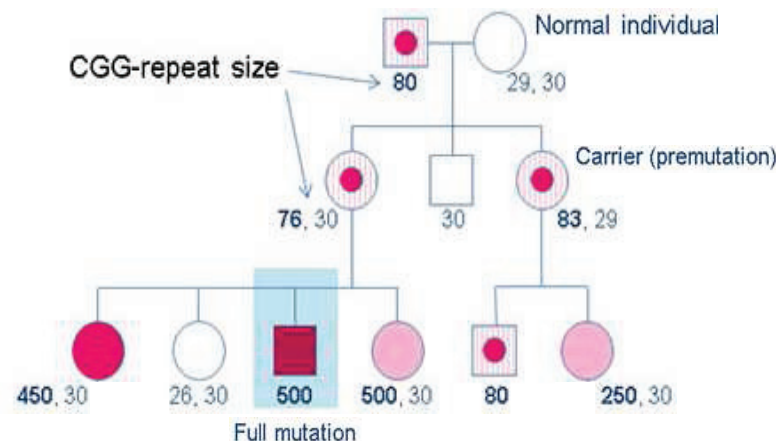
Dra. Elisabeth Gabau.

Associació Catalana X Fràgil.



BACKGROUND

- Existen 3 síndromes asociados con la amplificación del triplete CGG en el gen *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation 1*):
 - **Síndrome X Frágil (SXF)**: es la primera causa de DI hereditaria y la causa más común de TEA monogénico. La prevalencia de mutación completa es de 1:4000 H y 1:8000 M.
 - **Fallo ovárico prematuro (FOP)**: afecta alrededor del 20% de las mujeres con la premutación.
 - **Síndrome de Temblor/Ataxia asociado a X Frágil (FXTAS)**: aparece en un 40% de los hombres y en un 16% de las mujeres con la premutación.



BACKGROUND

- Hay poca investigación acerca de la **transmisión de la información a nivel intrafamiliar.**
- La transmisión de la **información genética** es un **proceso complejo.**
 - Información insuficiente
 - Percepción del riesgo sesgada
- No existe información en la literatura acerca de **como las familias perciben el riesgo** de SXF, FOP y FXTAS.
- Hay pocos estudios que analicen el **conocimiento** de las familias acerca de las **opciones reproductivas existentes.**

OBJETIVOS

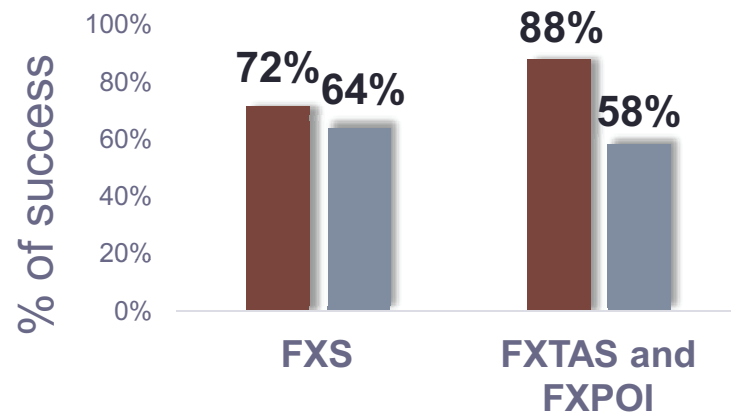
1. Evaluar la **comunicación intrafamiliar**.
2. Evaluar la **percepción del riesgo** de presentar SXF, FOP y FXTAS.
3. Evaluar el **conocimiento de las opciones reproductivas** y de las **decisiones** que se toman.
4. Según los resultados del estudio, elaborar un **material de soporte** que pueda servir de ayuda para facilitar la comunicación intrafamiliar.

METODOLOGÍA

- Pacientes en el registro del Hospital Parc Taulí (2013-2016) y familias de la *Associació Catalana X Fràgil*.
- Contactamos con 95 madres para realizar la encuesta.
- Conseguimos una muestra final de **32 madres**.
- Contactamos con los **hermanos y hermanas**, y obtuvimos **21** encuestas.
- Encuesta:
 - 33 preguntas: sociodemográficas, diagnóstico SXF, conocimiento general SXF, comunicación familiar, percepción del riesgo, opciones reproductivas y decisiones tomadas.

RESULTADOS

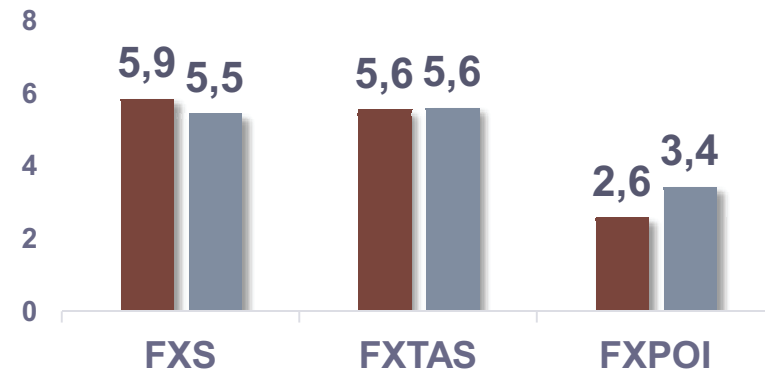
- Conocimiento de SXF, FOP y FXTAS:



- **72%** de las madres y **64%** de los hermanos/as tiene un buen conocimiento sobre las manifestaciones principales del **SXF**.
- **88%** de las madres y **58%** de los hermanos/as tiene un buen conocimiento sobre las manifestaciones principales de **FOP** y **FXTAS**.

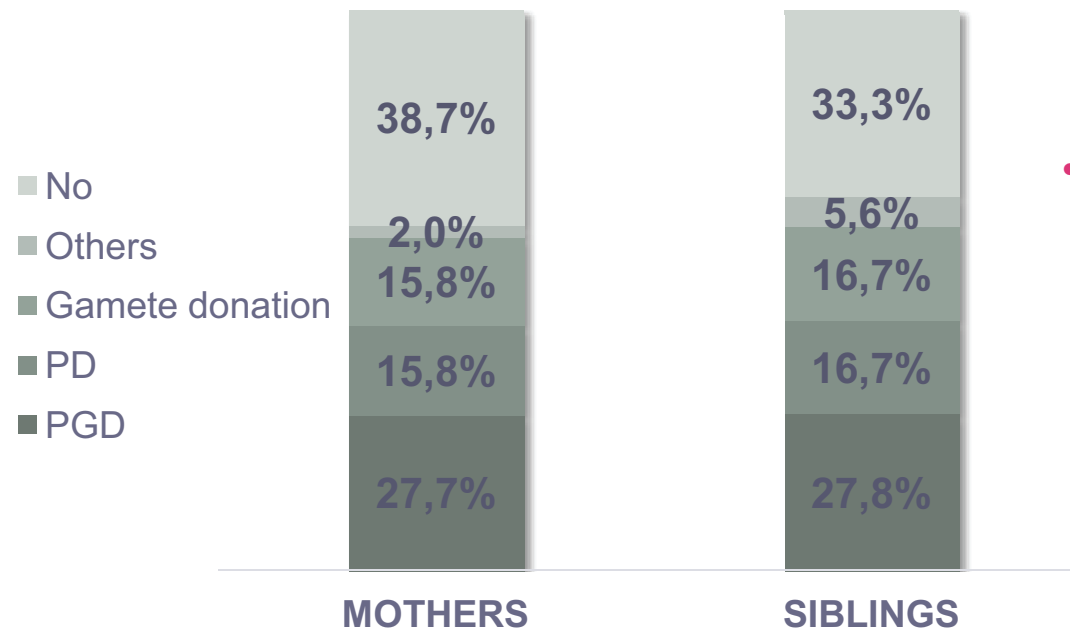
- Riesgo percibido:

- La percepción del riesgo es **alta** y en ocasiones **incorrecta**.



RESULTADOS

- Información sobre las opciones reproductivas existentes:



- **40% de las madres y 33% de los hermanos/as no habían recibido información sobre opciones reproductivas.**

- Decisiones reproductivas:

- La opción preferida para las madres era el DGP y para los hermanos/as la donación de gametos (FOP).

CONCLUSIONES

- Las **madres reciben información correcta y suficiente** sobre el SXF y sobre los fenotipos relacionados (FOP y FXTAS).
- La información **no siempre llega a los hermanos/as** → hay una pérdida de información en el proceso de comunicación intrafamiliar. Mayor dificultad en el mecanismo molecular.
- Se observó un **mayor nivel de estrés/angustia en los hermanos/as** que puede ser debido a la falta de conocimiento.
- La **percepción del riesgo** de padecer SXF, FOP y FXTAS **no es del todo precisa**.
- Las familias consideran que reciben **poca información acerca de las opciones reproductivas** existentes.
- Sería interesante reproducir el estudio en las familias donde, a priori, no hay una correcta comunicación.

CONCLUSIONES

- **MATERIAL DE SOPORTE:**
 - Los errores o falta de conocimiento detectados en las respuestas de los cuestionarios.
 - Las necesidades de las familias tal y como las percibimos en las entrevistas cara a cara y en las preguntas abiertas de los cuestionarios.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- **Lyons, J.I., et al.** (2015). Fragile X Syndrome: Scientific Background and Screening Technologies. *J Mol Diagn.* 17(5): 463–471. doi:10.1016/j.jmoldx.2015.04.006.
- **Monaghan, K.G., et al.** (2013). ACMG Standards and Guidelines for fragile X testing: a revision to the disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 15(7):575–586
- **Finucane, B., et al.** (2012). Genetic Counselling and Testing for FMR1 Gene Mutation: Practice Guidelines of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel.* DOI 10.1007/s10897-0129524-
- **Hagerman, P. J. & Hagerman, R. J.** (2004). The fragile-X premutation: a maturing perspective. *American Journal of Human Genetics.* 74(5), 805–816. doi: 10.1086/386296
- **Alfaro, R., et al.** (2016). A Pilot Study of Fragile X Syndrome Screening in Pregnant Women and Women Planning Pregnancy: Implementation, Acceptance, Awareness, and Geographic Factors. *J Genet Counsel.* DOI 10.1007/s10897-016-0005-3
- **Bailey, D. B., et al.** (2014). Family relations in the genomic era: Communicating about intergenerational transmission of risk for disability. *Family Relations.* 63(1), 85–100.
- **Bailey, D.B., et al.** (2003). Discovering fragile X syndrome: family experiences and perceptions. *Pediatrics.* 111(2), 407–416.
- **Raspberry, K. A. & Skinner, D.** (2011). Negotiating Desires and Options: How Mothers Who Carry the Fragile X Gene Experience Reproductive Decisions. *Soc Sci Med.* 72(6): 992–998. doi:10.1016/j.socscimed.2011.01.010.
- **Daly, M. B., et al.** (2001). Communicating genetic test results to the family: A six-step, skills-building strategy. *Family & Community Health.* 24(3), 13–26.
- **Raspa, M., et al.** (2016). Family Communication and Cascade Testing for Fragile X Syndrome. *J Genet Counsel.* 25:1075–1084 DOI 10.1007/s10897-016-9940-2.

¡MUCHAS GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN!

Adriana Costal Tirado, MSc.

Projecte final de màster en Assessorament Genètic (UPF)

Departament de genètica, Hospital Parc Taulí:

Núria Capdevila, MSc.

Dra. Elisabeth Gabau.

Associació Catalana X Fràgil.



PREVENCIÓN DE NUEVOS CASOS DEL S. X-FRÁGIL A TRAVÉS DEL TRABAJO MULTIDISCIPLINAR

Unidad de Genética Pediátrica Hospital Taulí

M.Sc. Núria Capdevila

Gestora de la Unidad X Frágil

Asesora genética



Evolución



Datos relevantes

1. En comparación al conocimiento de las manifestaciones clínicas de la mutación completa del gen *FMR1*, las descripciones de las características de la premutación son recientes:
 - Descripción del FAXTAS: 2001
 - Descripción del FAXPOI 2011
2. Evolución de la incorporación de profesionales e información en Hospital Parc Taulí:
 - 1997: Creación de CONGE: grupo para trastornos cognitivo conductuales de base genética
 - 2010: Grupo multidisciplinar específico de X frágil
 - 2016: Formalización de Unidad Multidisciplinar para la SFX con incorporación de especialistas de adultos.
 - 2017: Formalización de la XUEC de MCC base genética en edad pediátrica por el CATSALUT.

Proyecto

Qué

- Presentación para profesionales

Dónde

- II Congreso Interdisciplinar Español de Genética Humana
- Madrid

Cuando:

- 3,4 y 5 de Abril 2019

Objetivos

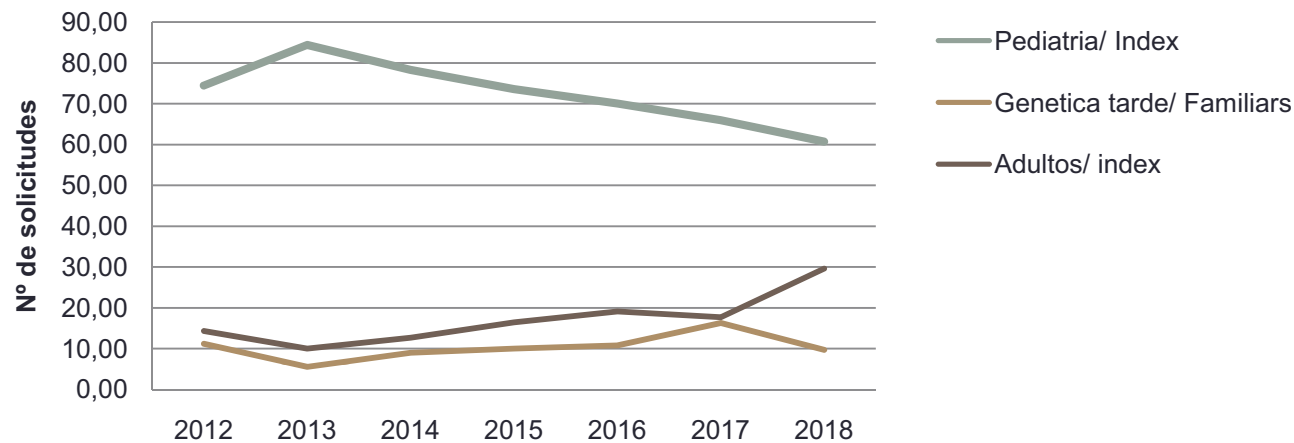
1. **Difundir** los diferentes fenotipos asociados a la premutación del gen *FMR1*.
2. **Sensibilizar** de la necesidad de estudio en las personas adultas aunque no haya antecedentes familiares.
3. Objetivar la utilidad de las unidades multidisciplinarias y la incorporación de medicina de adultos para poder hacer una correcta planificación familiar y la **prevención** de descendencia con S. de X-Frágil.

Material y métodos

1. Recolección de todos los estudios de tripletes del gen *FMR1* entre el 2012 y el 2018 en el Parc Taulí.
1. Selección de todos los resultados y clasificación en:
 1. Normal
 2. Premutados
 3. Mutación completa
2. Clasificación por prescriptores
 1. Área de adultos
 2. Área de pediatría

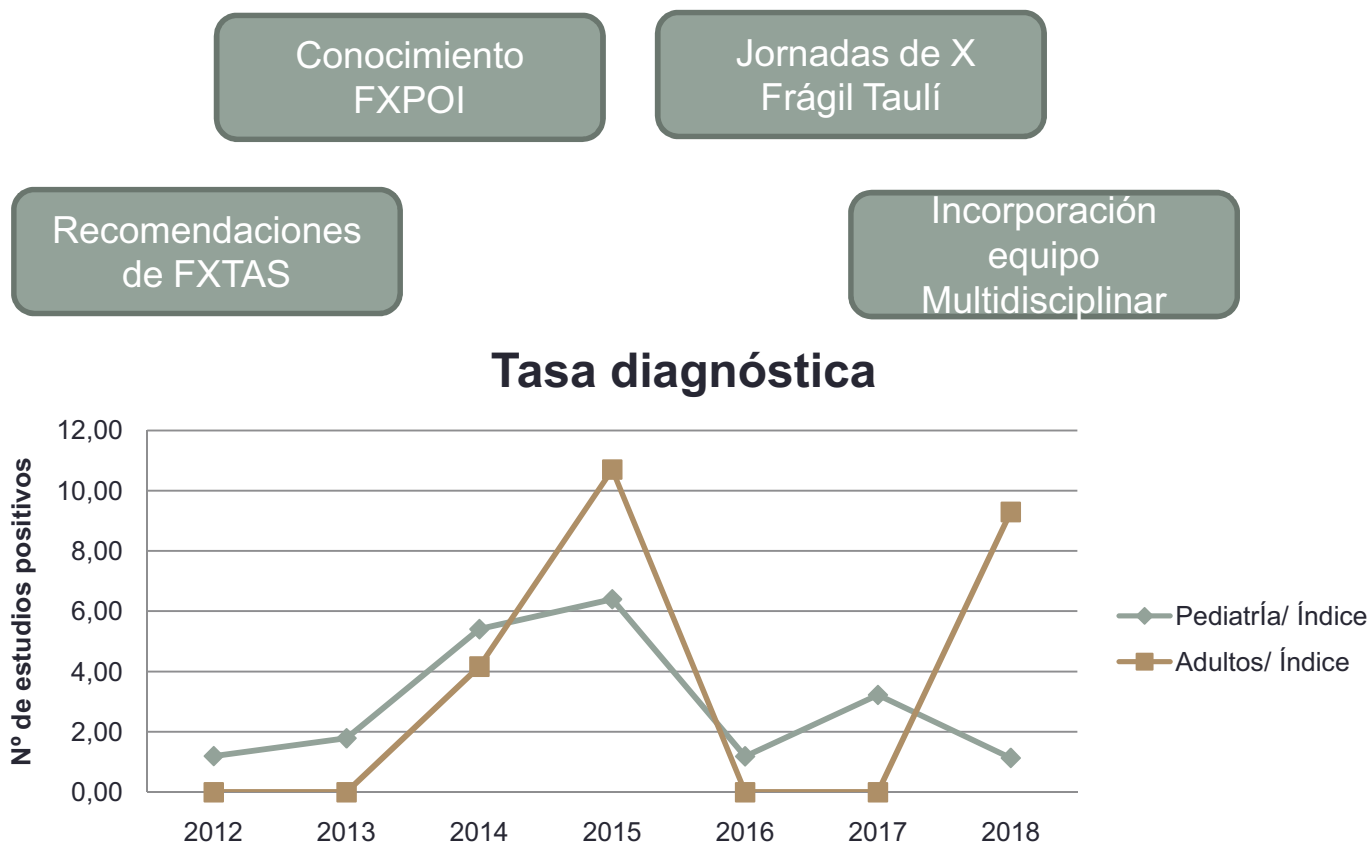
Resultados

Evolutivo de solicitudes



1. Mayor nº de solicitudes de casos índices pediátricos que de adultos.
A causa que entre 2012 al 2014 se incorpora la recomendación de estudio para sospechas de TEA.
2. Aumento de solicitudes de adultos en los últimos años

Resultados



Conclusiones

- El mejor conocimiento de las manifestaciones en la premutación
- La consolidación e incorporación de especialistas de adultos en la Unidad Multidisciplinar
- La mejor difusión de la información

CONLLEVAN

1. **Mayor detección** de adultos premutados sin antecedentes familiares.
2. Ayuda a la posible **prevención** del SFX y correcta planificación de las familias



Gracias a tod@s por vuestra atención

PROYECTOS EN CURSO Y PERSPECTIVAS DE FUTURO EN X-FRÁGIL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI PARC TAULÍ



H. Parc Taulí
26 de enero 2019



**ASSOCIACIÓ CATALANA
SÍNDROME X FRÀGIL**

Noviembre 2016

- Mejorar el conocimiento de nuestra población:
 - Base de datos actualizada
 - Prevalencia real de la patología cardiológica en nuestra población
 - Fenotipo en niñas
- Nuevas terapias
 - Sertralina
 - Cannabidivarina
- Mejorar coordinación profesionales
 - Protocolos comunes

Enero 2019

- Mejorar el conocimiento de nuestra población:
 - Base de datos actualizada
 - Prevalencia real de la patología cardiológica en nuestra población
 - Fenotipo en niñas
- Nuevas terapias
 - Sertralina
 - Cannabidivarina
 - Metformina
 - Pulsera actividad física
 - Probióticos
- Mejorar coordinación profesionales
 - Protocolos comunes
 - Prevenir nuevos casos del S. X frágil a través del trabajo multidisciplinar
 - Mejoría de la red de profesionales en adultos

Actualización base de datos de pacientes con SXF

- Necesidad de conocer las características de nuestra población de pacientes con SXF
- Accesibilidad de todos los pacientes a los distintos ensayos clínicos en función de sus características (ensayos dirigidos)
- Confidencialidad de datos clínicos y genéticos. Custodia de la información

- ✓ Implantación de la historia clínica informatizada → codificación de diagnósticos
- ✓ Custodia de datos médicos a través del H. Parc Taulí, siguiendo normas de confidencialidad vigentes
- ✓ Acceso a la información médica sólo por parte de personal autorizado

Inicio de base de datos de portadores de premutación

Evaluación de la prevalencia y gravedad de cardiopatía en pacientes con SXF

- Resultado de la confrontación de la literatura con nuestra experiencia personal en los últimos años
- Valorar la necesidad de realizar estudio cardiológico en pacientes pequeños vs reservar pruebas para pacientes pre-adolescentes y adultos (mejora asistencial)

- ✓ El 3% de los pacientes con SXF presentan prolapso de válvula mitral
- ✓ Esta alteración no implica disfunción cardíaca
- ✓ Se recomienda estudio cardiológico
en el momento del diagnóstico
en la preadolescencia
tras la pubertad (18-20 años)
- ✓ En principio, no sería necesario seguimiento en caso de ausencia de prolapso de válvula mitral después de los 20 años

Recopilación de datos clínicos



SÍNDROME DE X-FRÁGIL EN NIÑAS Y ADOLESCENTES

DESCRIPCIÓN DEL FENOTIPO NEUROCOGNITIVO Y DE SU POSIBLE
RELACIÓN CON LA CONDUCTA ADAPTATIVA

Lorena Joga Elvira, tesis doctoral

Efecto de sertralina en el desarrollo cognitivo y la ansiedad social en niños con SXF entre 2 y 6 años



Ampliación de la muestra

Ariadna Ramírez, Xus García Catalán, Débora Itzep, Ana Roche

Efecto de Cannabinoides en el desarrollo global del paciente con SXF

- Evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de cannabidivarin (GWP42006; CBDV) en pacientes con SXF (6-45 años)
- Relacionado con receptores de glutamato, respuesta al dolor y la inflamación



Canadá

20 September 2018

Dear Dra Ana Roche

Re: A randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, exploratory dose range finding trial to investigate the safety, tolerability and efficacy of cannabidivarin (CBDV) in patients with Fragile X syndrome followed by an active treatment, parallel group, extension - Protocol GWND1584.

We would like to inform you that following our last communication, GW has decided not to proceed with the above study at this point in time. GW remains committed to the investigation of Autism Spectrum Disorders and interested in Fragile-X as a potential disease where cannabinoids could prove useful. We are currently planning a clinical trial in Rett Syndrome and would be happy to discuss it with you should you be interested in participating.

We would like to thank you for your time and interest in our program and would welcome the opportunity to reach out to you again in the future.

Yours sincerely,

Alastair Woods
Clinical Project Manager

Protocolo consensuado para el seguimiento de pacientes con SXF

Examen	0 - 6 meses	6 - 12 meses	1 - 6 años	6 - 12 años	13-18 años	Adulto
Pediatra						
Neurológico		Al diagnóstico				
Genética					1	
Oftalmológico						
Otorrinolaringológico		Si OMA repetición				
Osteoarticular						
Cardiológico			Al diagnóstico			
Psicólogo (CDIAP → Psiq/Psic → SEMS-di)						
Terapia física						
Estimulación global						
Logopedia						
Estimulación sensorial						

Transmisión de la información entre las familias afectadas por el SXF Decisiones reproductivas

Adriana Costal Tirado

Prevenir nuevos casos del S. X frágil a través del trabajo multidisciplinar

Núria Capdevila



SINDROME DE X FRÁGIL: MEJORÍA DE LA CALIDAD DE VIDA TRAS ADMINSTRACIÓN DE PROBIÓTICOS

Ana Roche (neuro), Inés Loverdos (gastro), Susana Pujol y Ariadna Ramírez (psico)

Antecedentes

- Recientes estudios describen mejoría de síntomas clínicos en pacientes con trastornos depresivos o ansiosos que reciben probióticos durante 4 semanas

Objetivo

- Mejorar la calidad de vida de pacientes con SXF mediante un complemento nutricional que permita disminuir o incluso retirar la dosis de fármacos ansiolíticos o antidepresivos (con menores efectos secundarios)

Método

- Selección de pacientes con SXF (6 a 22 años) confirmado genéticamente, exploraciones neuropsicológica y neurológica basales.
- Randomización de pacientes en dos grupos (probióticos vs placebo, doble ciego controlado desde Farmacia).
- Administración de *Lactobacillus rhamnosus* LGG, 6×10^9 UFC cada 24h, sin gluten ni lactosa, en presentación como suspensión (9 gotas) o sobres (1.5g), durante 6 semanas
- Evaluación de calidad de vida de participantes mediante cuestionarios específicos y obtención de muestras de cortisol salivar al inicio (basal) y en las semanas 6 y 12 del estudio
- Análisis de variables secundarias que puedan influir en los resultados

Pendientes de valorar posibilidad de fabricar el placebo por la empresa farmacéutica
En caso negativo, se realizaría como estudio sin grupo control



MEJORÍA DE LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON SXF AL AUMENTAR ACTIVIDAD FÍSICA DIARIA CONTROLADA MEDIANTE PULSERA DE ACTIVIDAD

Ana Roche (neuro), Susana Pujol y Ariadna Ramírez (psico)

Antecedentes

- En una era en que el estilo de vida sedentario repercute claramente en las funciones biológicas de la población general es importante poder evaluar hasta qué punto un cambio de dicho estilo puede mejorar la calidad de vida de un grupo de pacientes con un elevado nivel de ansiedad, genética y biológicamente predeterminado.

Objetivo

- Mejorar la calidad de vida en pacientes con SXF mediante el aumento de actividad física

Método

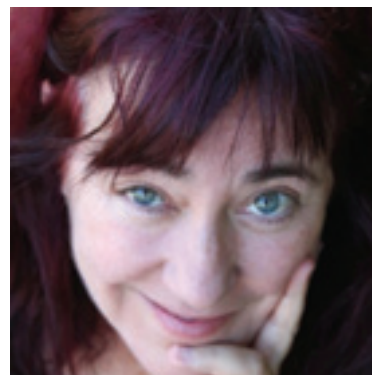
- Selección de pacientes con SXF (6 a 25 años) con confirmación genética, exploración neuropsicológica previa y exploración neurológica basal.
- Selección de grupo control apareado por edad y sexo
- Entrega de pulsera
- Evaluación de calidad de vida y sueño y obtención de muestra de saliva para detección de cortisol de los participantes a nivel basal
- Inicio de período de 6 meses de aumento de actividad física de los participantes en 30 minutos diarios al menos 4 días a la semana, en horario de luz natural
- Reevaluación de parámetros basales (nivel salivar de cortisol, calidad de vida, sueño y actividad física medida por pulsera de actividad) a los 3 y 6 meses del inicio.
- Análisis de los resultados, incluyendo exploración de variantes secundarias que puedan influir en los mismos, como edad, medicación, estructura familiar, compañía durante el ejercicio físico...

Pendiente de financiación de pulseras



DIAGNÓSTICO PRECOZ DE SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS EN ADULTOS PORTADORES DE PREMUTACIÓN FMR1

Marta Rubio, Cristina Lafuente



Contamos con vosotros!!

RESUMEN PONENCIAS CONGRESO SXF CINCINNATI

ANA ROCHE. ARIADNA RAMÍREZ.

Unitat Funcional de Trastorns Cognitius-
Conductuals de Base Genètica H. Parc Taulí

Enero 2019

EL CONGRESO

16th International

**FRAGILE X
CONFERENCE**



Cincinnati, Ohio  July 11-15 2018

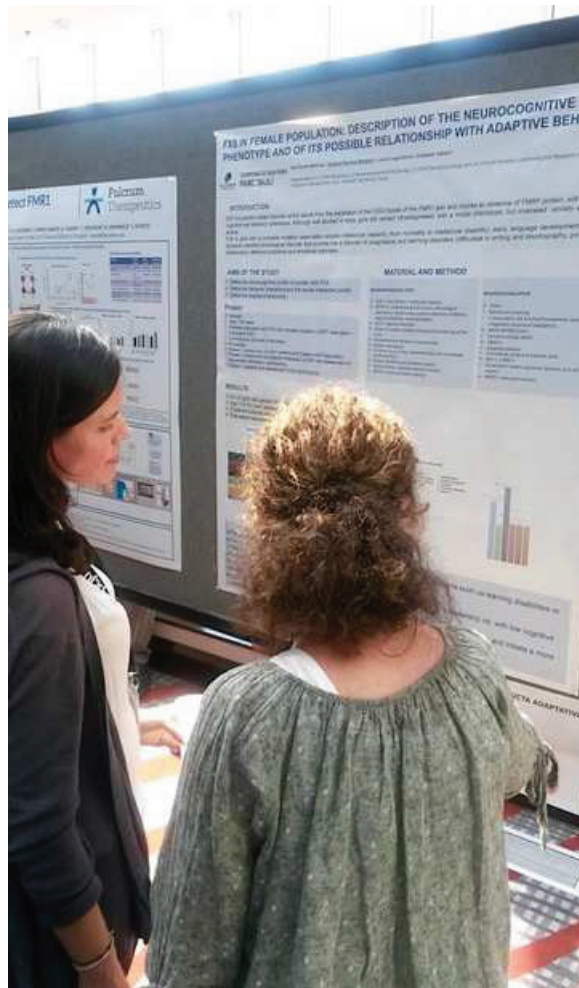
EL CONGRESO

- Horario extenso
- 8 salas con conferencias simultáneas
- Conferenciantes internacionales expertos en el tema
- Dirigido a profesionales de diferentes disciplinas, familias y personas afectadas


The image shows a printed conference program for Friday, divided into Morning and Afternoon sessions. The program is organized into a grid with columns for different rooms (A through H) and rows for time slots. Each cell in the grid contains a session title, speaker names, and a brief description of the session. The sessions cover various topics related to the conference's theme, including management, training, and professional development.

Time	Room A	Room B	Room C	Room D	Room E	Room F	Room G	Room H
FRIDAY MORNING								
Registration								
8:30 - 9:30 am	Welcome Session Management of HRD Development in Organizations in Practice of Operations							
9:30 - 10:30 am	Breakfast & Registration							
10:30 - 11:30 am	Session 1	Session 2	Session 3	Session 4	Session 5	Session 6	Session 7	Session 8
11:30 - 12:30 pm	Session 9	Session 10	Session 11	Session 12	Session 13	Session 14	Session 15	Session 16
FRIDAY AFTERNOON								
Registration								
1:30 - 2:30 pm	New Development in Professional Research for Families, Students & Schools							
2:30 - 3:30 pm	Session 17	Session 18	Session 19	Session 20	Session 21	Session 22	Session 23	Session 24
3:30 - 4:30 pm	Session 25	Session 26	Session 27	Session 28	Session 29	Session 30	Session 31	Session 32
4:30 - 5:30 pm	Breakfast & Registration							
5:30 - 6:00 pm	Event Reception - Registration							

PRESENTACIÓN DE PÓSTERES



FXS IN FEMALE POPULATION: DESCRIPTION OF THE NEUROCOGNITIVE PHENOTYPE AND OF ITS POSSIBLE RELATIONSHIP WITH ADAPTIVE BEHAVIOR


 Corporació Santíssima **PARC TAULÍ**

Area: **Neurosciences, Autism, Genetic Diseases, Learning Disabilities, Intellectual Disability**
 Departments of: **Child Neurology, Neuropsychological Psychology, Child Neuropsychiatry and Child Clinical Genetics**, conforming the Research Group on FXS, Corporació Santíssima Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, Spain

INTRODUCTION

FXS is a genetic-based disorder which results from the expansion of the CGG triplets of the **FMR1** gene and implies an absence of **FMRP** protein, with a distinct cognitive and behavior phenotype. Although well studied in boys, girls still remain underdiagnosed, with a milder phenotype, but increased anxiety and social phobia. **FXS** in girls with a complete mutation associates variable intellectual capacity (from normally to intellectual disability), early language development disorder (specifically phonetic-phonological disorder that evolves into a disorder of pragmatics), and learning disorders (difficulties in writing and orthography, problems in mathematics, attention problems) and emotional disorders.

AIMS OF THE STUDY

- Define the neurocognitive profile of women with FXS
- Define the behavior alterations and the social interaction profile
- Define the degree of autonomy

Project

- Sample**
 - Age: 7-35 years
- Patients diagnosed with FXS with complete mutation (CMT, Association / Pedigree, SXT)
- Control group (siblings in the area)
- Procedure
 - Phase 1: assessment of CMT patients and Catalan SXT Association
 - Phase 2: contact with the Spanish Federation of SXT and assessment of the people interested in participating
 - Phase 3: selection and assessment of the control group

MATERIAL AND METHOD

NEUROCOGNITIVE TESTS



- WISC-III-R: verbal and nonverbal intelligence
- NEPSY-II: understanding, instructions, phonological awareness, verbal fluency, spatial attention, inhibition, cognitive flexibility, social perception
- WST: cognitive flexibility
- Diver of London: problem solving and monitoring of the team
- Comprehensive Nonverbal Intelligence Test
- Revised Copying Test
- Complex Figure of Rey: identification and immediate recall
- Stimulus fluency and relation-substitu
- Stimulus fluency-substitutive-substitu
- WISC-III-R verbal perception (subt)

SOCIAL INTERACTION

- SICA
- Schizoid screening
- DEKALON: risk of school harassment, social integration, emotional intelligence ...
- ADHD LITING SCALE
- Symptomatology ADHD
- BDI-II
- Autism Behavior
- Symptomatology social and practical DSM
- BDI-II (mother)
- Symptomatology anxiety (parents, teachers and self-report)
- WISC-III-R executive function

RESULTS

- N = 27 girls with genetic diagnosis of full mutation
- Age: 7 to 32 years (average of 14.7)
- 3 potential patients pending evaluation in July
- One patient was excluded due to severe IQ and ASD

CONCLUSIONS

- >Fragile X syndrome in girls remains undiagnosed: often until primary school, when problems such as learning disabilities or social anxiety become more evident
- >This is the largest series of FXS females studied in Spain
- >In Spanish population, clinical phenotype pointed towards a very low ability to establish a leadership role, with low cognitive flexibility
- >A better cognitive and behavior phenotype definition is necessary to better orientate a clinical diagnosis and initiate a more accurate support at school
- >Genetic counseling is mandatory in these patients and their families

TEMÁTICAS

DIVISIÓN GENERAL EN 9 TEMÁTICAS:

- Young Children with FXS -- Niños pequeños con SXF
- Education -- Educación
- Behavior -- Conducta
- Girls -- Chicas
- Medications/Clinical Trials -- Medicación/Ensayos clínicos
- Adults with FXS -- Adultos con SXF
- Premutation Carrier Issues -- Premutación
- Siblings -- Hermanos
- Self Advocate Sessions -- Autogestión

Trastorno de la alimentación en niños con SXF

1. Oral Motor (Discrimination Skills)
2. Oral Sensory (Modulation Skills)
3. Postural Control and Proximal Stability
4. Arousal State and Regulation

- Predisposed to Hyperarousal
- Poor Coping
- Poor Self-Regulation

- Low Muscle Tone
- Poor Seating Posture
 - Slouch
 - Prop
 - Slide out from chair
 - Prefer to stand
 - Walk around and eat
 - Lock joints

- Poor Oral Discrimination
 - Overstuff the mouth
 - Poor oral control (soft textures)
 - Trouble tolerating foreign objects in mouth
- Low Muscle Tone
- Poor Midline Crossing
- High Arch Palate

- Poor Sensory Modulation
 - Picky eaters
 - Maladaptive response to taste, texture, or temperature
 - Prefer crunchy to mushy textures

Estrategias

- Introducción de alimentos en pequeños tamaños y pequeñas cantidades
- Refuerzo positivo
- Modelo (son imitadores)
- Creatividad en las comidas
- Ejercitar músculos implicados y "activar" la boca (silbatos, chupar, comida fría, ácida, crujiente, chicles, vibración – cepillo eléctrico...)
- Cojines o sujeciones para mejorar control postural
- Rutinas

MANEJO DE LA ANSIEDAD

- [Jennifer Epstein](#) (Hingham Massachusetts USA)
- [Taking Control of Your Anxiety: Strategies for Teens and Young Adult Women with the Fragile X Premutation](#)
- Estrategias para el manejo de la ansiedad para chicas adolescentes y adultas jóvenes con premutación.

A-B-Cs of Anxiety and Coping Tools

Antecedents/Triggers	Behaviors	Physical Symptoms
Transitions	Cranky/irritable	Headaches
New routines, plans	Lying	Stomach problems
Meeting people	Crying	Sleeping more/less
Making social contacts	Avoidance	Trouble breathing
Unexpected change	Obsessions	Tightening of your chest,
Phone calls	Picking skin, scabs etc.	feeling pressure
Being rushed	Laughing at	Trouble swallowing
School tasks/academics	inappropriate times	Muscle cramps
Making a mistake	Talking too much	Sweating
Failing	Talking too little	Fast heart rate
Public speaking	Calling/texting people	Throwing up
Confusion around you	Over eating or under	Dizzy
Center of attention	eating	Faint
Airport security	Staying home and not	Hot
Flying	wanting to go anywhere	Tensing
Driving	Spending money	Weight loss
Navigating and finding	Shopping	Seeking/needng physical
places	Closing eyes, looking	reassurance
Traveling	away from the speaker	Tips of ears reddening
Leaving the house	Choosing not to answer	Voice change (in pitch
Doctor appointments	the phone/not making	and in fluency)
New restaurant	calls	Cold hands
Ordering in restaurant	Fiddling with your cell	
Paying for things	phone, looking for texts	
Dealing with money	etc.	
Seeing someone again	Fidgeting	
when there has been	Texting or searching for	
history (conflict)	things on line	
Starting chores or jobs	Chewing cheeks	
Raising hands (to answer	Nail biting	
question)	Bouncing	
The future (what will	Stop listening (tuning	
happen)	out)	
Crowds (more than 2)	Excuses "I will do it later	
Minor decisions	or I feel sick"	
Major decisions	Pacing	

ANTECEDENTES:

Transiciones, nuevos planes, conocer gente, cometer un error, hablar en público,...

COMPORTAMIENTO:

Irritabilidad, evitación, hablar demasiado, comer demasiado o muy poco,...

SÍNTOMAS FÍSICOS:

Problemas de estómago, de sueño, dificultades para respirar, sudar,...

Consequences of Anxiety	Coping Tools
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Need to leave/flee situation (can't complete task/activity) = avoidance <input type="checkbox"/> People avoid you (due to your reaction)= loss of social attention <input type="checkbox"/> People assist you (to help you feel better)= gain social attention <input type="checkbox"/> People may excuse you from the task, letting you avoid it <input type="checkbox"/> People are mad/disappointed= feels like punishment <input type="checkbox"/> You are unable to do what is expected= you feel embarrassed, disappointed, loss of reward/part of paycheck, poor grade. May also lead to reduced self-esteem <input type="checkbox"/> You are excluded from future experiences of a similar kind <input type="checkbox"/> You avoid future experiences or new things in general 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 5 deep breaths <input type="checkbox"/> Progressive Muscle Relaxation <input type="checkbox"/> Chewing gum <input type="checkbox"/> Listening to music <input type="checkbox"/> Drawing <input type="checkbox"/> Positive self-talk <input type="checkbox"/> Prayer <input type="checkbox"/> Mindfulness <input type="checkbox"/> Taking a walk/run <input type="checkbox"/> Wall push ups/stretching <input type="checkbox"/> Clasped hands <input type="checkbox"/> "I can be calm" routine with hands <input type="checkbox"/> "Calm, cool, collected" mantra <input type="checkbox"/> Sorting/rubbing stones <input type="checkbox"/> Blowing bubbles or feathers <input type="checkbox"/> Talking to a friend, family member <input type="checkbox"/> Reading <input type="checkbox"/> Crafts <input type="checkbox"/> Others?

Produced in Collaboration with Marcia Braden, Ph.D
 Jennifer Epstein, Psy.D. & Gail Spiridigliozzi, Ph.D., 2018

TEMAS DE INTERÉS

LEONARD ABBEDUTO. MIND Institute California.

[Language Challenges and Language Interventions for Children and Adolescents with Fragile X Syndrome](#)

[Comparison of the Expressed Emotion of Parents of Children with FXS and other Intellectual Disabilities](#)

MARCIA BRADEN. Colorado Springs Colorado.

[Behavior and Developmental Delays, How battling biology can challenge daily living](#)

[Shannon's Wonder Women Females with FXS](#)

[Males with FXS](#)

[Finding the Right Vocational Home: How to match FX phenotype with work placements](#)

Portadores de premutación

- Opciones reproductivas en mujeres con premutación y SXF (Heather Hipp)
- Combatir el estrés y mejorar el manejo en portadores de la premutación de XF: el papel de la percepción plena (mindfulness) y la aceptación (Anna Wheeler)
- FXTAS: Manejo del trastorno en todos los estadios (Deborah Hall)
- Factores asociados con la salud y el bienestar en madres portadoras de premutación (Mailick, Hartley, Usher, Movaghar, Mars)
- Implicación clínica para los premutados de varios estudios
 - Allen, Desarrollo de un modelo predictivo para FXPOI
 - Tonnsen, Temperamento infantil en premutación de FMR1 y en SXF
 - Nolin, Encuestas online de una cohorte de niños con premutación FMRP1 S
- Sesiones clínico-científicas:
 - Repeticiones del CGG RNA activan PKR para dirigir la traducción de RAN en el FXTAS
 - Ensayo piloto, abierto, de Citicolina para el tratamiento de FXTAS (Hall)
 - Calidad de vida en FXTAS
 - La función cognitiva influye sobre la marcha, movilidad funcional y las caídas en FXTAS

Opciones reproductivas en mujeres con premutación y SXF

- Fallo ovárico precoz (POI): ausencia de menstruación 4-6 meses en menor de 40 años
- FXPOI ocurre en un 20% de portadoras de premutación, con mayor frecuencia si número de repeticiones 80-100
- El diagnóstico se retrasa en mujeres jóvenes
- El 49% de las portadoras presentan infertilidad (dificultad concepción)
- Los resultados obstétricos son similares que los de la población general (cesárea, prematuridad...)
- El tratamiento con estrógenos se realiza en general en menos casos de los que estaría indicado y a dosis menores: (FSH) > 40 mIU/mL
- Más de un 45% presentaban baja densidad mineral ósea, 20% trastornos tiroideos, 25% trastorno del humor (ansiedad o depresión), 9% HTA
- Los estrógenos permiten preservar la densidad ósea y mejoran la disfunción endotelial (riesgo de enfermedad cardiovascular)

Opciones

- Las mujeres con riesgo de presentar fallo ovárico precoz pueden plantear criopreservación de ovocitos o embriones (aún sin resultados publicados en esta población)
- Diagnóstico genético pre-implantacional
- Donación de óvulos con FIV para evitar la transmisión de la mutación en FMR1, o bien de embriones
- Diagnóstico prenatal en gestación espontánea (vellosidades coriónicas o amniocentesis)

Siempre con asesoramiento por genetista especializado

Combatir el estrés y mejorar el manejo en portadores de la premutación XF: el papel de la percepción plena (mindfulness) y la aceptación (Anna Wheeler)

- 155 pacientes completaron un cuestionario online con medidas de estrés, atención plena y aceptación
- Las intervenciones para mejorar la atención plena mejoraron
 - Depresión
 - Ansiedad
 - Abuso de sustancias
 - Estrés
 - Insomnio
 - Flexibilidad
 - Comportamiento desafiante en los niños

Estilo de vida sano

- Nutrición
- Atención / introspección
- Actividad física
- Control del estrés

EPIGENÉTICA

Yoga para cuidadores

SELF CARE ISN'T SELFISH!
Cuidar de uno mismo no
es ser egoísta



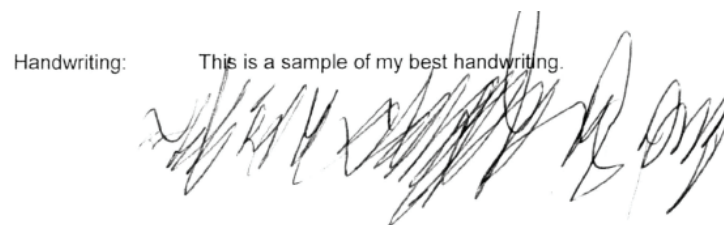
Put on your own
oxygen mask
before helping
those around you.

- BOOKS:
 - The Heart of Yoga: Developing a Personal Practice by T.K.V. Desikachar – Clear explanation of how to develop a personal practice adapted to your personal needs.
 - Journey into Power by Baron Baptiste – a 6 week guide to developing a home practice with pictures, descriptions, and modifications provided for most common poses;
 - Wanderlust: A Modern Yogi's Guide to Discovering Your Best Self by Jeff Krasno – A good overview of many of the key concepts in yoga, with essays by many leading teachers and class sequences.
- WEBSITES and ON DEMAND CLASSES (*most have free trials*):
 - www.yogajournal.com – good for articles, pose descriptions, short sequences
 - www.gaia.com – online classes
 - www.yogavibes.com – online classes
 - www.myogaworks.com – online classes
- MEDITATION APP: Insight Timer – free app with hundreds of guided meditations with different intentions (stress relief, sleep aid, rejuvenating, energizing, etc.)

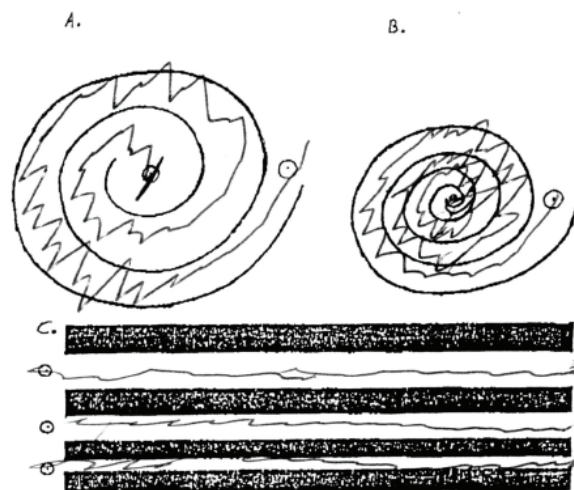
FXTAS: Manejo del trastorno en todos los estadios

(Deborah Hall)

- Estadios tempranos
 - Ejercicio
 - Control del síntomas
- Estadios intermedios
 - Terapia cognitiva
 - Rehabilitación
- Estadios tardíos
 - Cuidados paliativos
 - Domicilio / residencia



DRAWINGS: with right/left hand

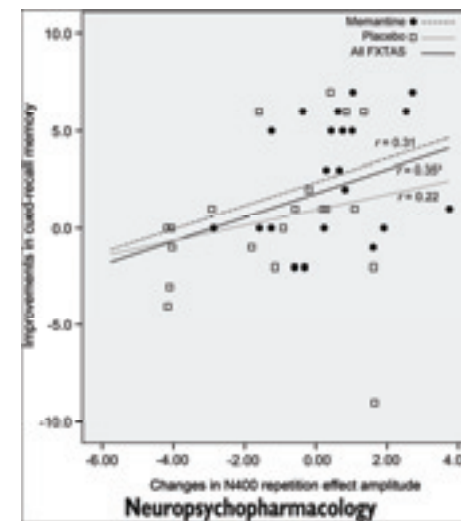
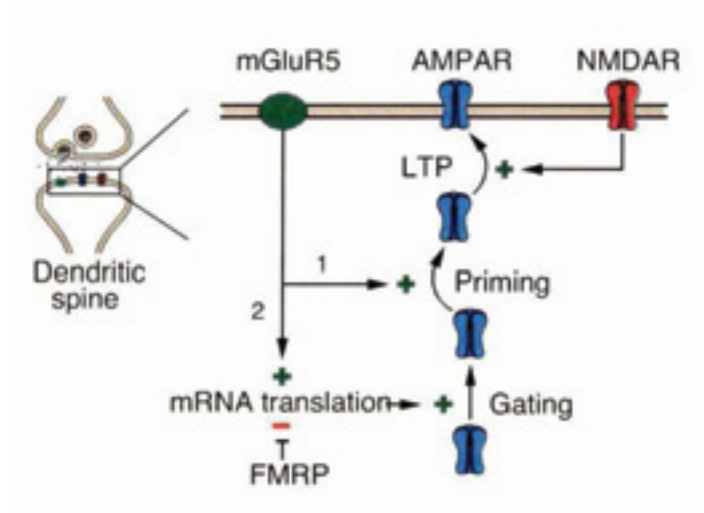


Tratamiento

- Actualmente no hay un tratamiento específico. En teoría, los fármacos que evitaran el exceso de RNAm de *FMR1* serían beneficiosos para evitar la cascada neurotóxica.
 - Inhibidores de la histone acetyltransferase en Drosophila
- La mayor parte de los pacientes no reciben tratamiento farmacológico
- Tratamiento sintomático
 - Mejoría anecdótica de ataxia con:
 - Amantadina
 - **Vareniclina**... puede empeorar temblor y síntomas psiquiátricos
 - **Riluzole**
 - Mejoría subjetiva de temblor cinético
 - Dopaminérgicos
 - Beta-bloqueantes
 - Primidona
 - **Levetiracetam**
 - Benzodiazepinas (por mejoría del estrés)
 - Mejoría anecdótica en el declive cognitivo con
 - Inhibidores de la Acetil colin esterasa (IECA)
 - Donepezilo y Venlafaxina
 - **Memantina** y venlafaxina

Ensayo de Memantine en FXTAS

- 94 pacientes con FXTAS :
 - No mejoró el temblor ni la escala de dificultad de conducta
 - Mejoró efecto de repetición N400 en relación con la memoria verbal

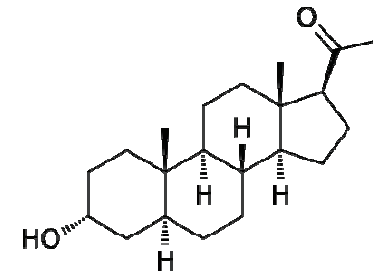


Auerbach et al, 2010; Seritan et al, 2014,
Yang et al, 2014

Protección contra la sobreactivación del receptor NMDA

Ensayo de Allopregnanolona en FXTAS

- Neuroesteroide, modulador de GABA
 - revertiría disfunción de memoria y aprendizaje
- 6 varones, abierto, infusions IV semanales x 12 semanas
- Se evalúan síntomas clínicos, RM y actividad cerebral
- Bien tolerado
 - Sólo 1 mejoría en funciones ejecutivas
 - Preservación de hipocampo y c.caloso en la RM



Ensayo de Citocolina en FXTAS

- Citocoline: inhibidor de fosfolipasa A2
 - Alzheimer
 - ictus
- Abierto, 10 pacientes por 1 año
 - 1000mg/24h
 - Controles neuro basal, 3, 6, 12 meses
- Seguro y relativamente bien tolerado
 - Disminuye ansiedad
 - Mejoran funciones ejecutivas y variabilidad de pasos
 - Podría estabilizar FXTAS

Adverse events	Severity	N (%)
Type of AE		
Diarrhea	Mild	2 (20.0)
Bruising	Mild	2 (20.0)
Vivid dreams	Mild	2 (20.0)
Dizziness	Mild	1 (10.0)
	Moderate-Severe	1 (10.0)
Vomiting	Moderate-Severe	2 (20.0)
Leg Swelling	Mild	1 (10.0)
Elevated Liver Enzymes	Mild	1 (10.0)
Weight Gain	Mild	1 (10.0)
Serious Adverse Events		
Gastrointestinal Disorders	Severe	2 (20.0)
Falls*	Severe	2 (20.0)
Immunological Abnormality	Severe	1 (10.0)

Relación entre dificultades neurocognitivas y número de repeticiones CGG en mujeres con premutación

- Current literature documents that female premutation carriers typically have no intellectual impairments, but they have an increased rate of emotional problems, including anxiety and depression, compared to healthy controls.
- some studies: more likely to occur in premutation carriers with greater than 100 CGG repeats.
- Although studies of male premutation carriers have consistently documented a similar, but attenuated, profile of cognitive deficits to those seen in full mutation FXS, findings of cognitive deficits in female carriers are mixed.
- 28 premutadas
 - females with premutation alleles and age-matched healthy controls did not differ on measures of intelligence, anxiety, or sensory processing.
 - female premutation carriers self-reported increased symptoms of depression compared to controls when accounting for age.
 - group differences on neurocognitive measures were not found,
 - increased number of CGG repeats was significantly related to performance on the distractibility and flexibility subtests of the KiTAP for female premutation carriers.

Breves

- La marcha rápida puede ser más discriminativa que las tareas duales para la detección de la gravedad de los déficits de marcha y giro en FXTAS
- Los test de integración sensorial (potenciales vestibulares) pueden revelar alteraciones antes de aparecer el trastorno motor
- La función cognitiva y el procesamiento lento de la información influyen en la marcha, la movilidad funcional y las caídas en el FXTAS: importancia de la rehabilitación neurocognitiva
- Niveles de FMPR en varones premutados con con repeticiones CGG elevadas son menores en vellosidades coriales, pero no hay diferencia en período postnatal

Modelos murínicos



- Varios modelos de ratón FXTAS, ninguno perfecto
- Permite estudiar múltiples metabolitos y valorar su relación con la alteración de repeticiones
- Las alteraciones observadas aumentan con la edad
- Modelo murínico FXPOI y antioxidante tempol*
 - FXTAS y FXPOI implican disfunción mitocondrial y daño oxidativo

El daño oxidativo

Daña las células cerebrales y ováricas

Potencia expansión de repeticiones CGG

- *TEMPOL es una superóxido dismutase (antioxidante) sintética, que atraviesa la membrana celular y la BHE.

Relación entre calidad de vida y entorno familiar en chicas con SXF

- Fragile X syndrome (FXS) occurs in approximately 1 in 5000 females.
- The broader range of symptoms and overall higher IQ relative to boys
- Further, adolescence and young adulthood represent significant timeframes in development. Important changes occur in the brain, social demands increase, and many life transitions occur during this developmental stage.
- 37 females with the full mutation of FXS participating in a longitudinal study of development.
- 15-26 years of age with a full scale 44-119.
- Individuals completed a battery of assessments including self-report measures of quality of life (Life Experiences Checklist; LEC), anxiety (Beck Anxiety Inventory; BAI), and depression (Beck Depression Inventory – II; BDI).
- A parent completed a collection of questionnaires about their family and child that included the Family Environment Scale (FES) and Achenbach (CBCL) assessments.
- A la hora de considerar el impacto del ambiente familiar en el bienestar emocional, la expresión de los sentimientos por parte de los miembros de la familia asoció una disminución de las conductas de internalización de problemas. Esto no ocurrió en los controles (chicas sin SXF)

Chicas con SXF: mecanismos de ansiedad, evitación y excitación

- Conductas de Ansiedad, evitación (Avoidance), y excitación (Arousal) ('AAA') representan tres respuestas a una amenaza aguda, potencial o mantenida
- En fragile X syndrome, estos síntomas AAA son especialmente importantes y relevantes clínicamente en las chicas, adolescentes y mujeres con mutación completa
 - 56% of girls with fragile X syndrome have received treatment for an anxiety disorder
 - many girls, fail to achieve their maximum potential in multiple spheres or domains of development (e.g., educational, vocational, social) because of AAA symptoms.
- Coincide AAA y la respuesta anormal al estrés en SXF
 - neurobiology, **cortisol** reactivity, family environment
 - variation in cortisol reactivity and regulation of peripheral physiology are likely inter-related and interact with neurobiological mechanisms associated with downstream effects of reduced FMRP.

Regulación autonómica en niñas con SXF, relación con habilidades lingüísticas

- Sistema nervioso autónomo → respuestas “fight or flight” and “rest and restore”
- Conductas de respuesta a los estresantes.
- Disregulación autonómica en SXF, relacionado con alteración del lenguaje en chicos
- Igual que los chicos, las chicas muestran un nivel de excitación elevado en situaciones sociales, y una disminución del sistema “rest and restore” en las situaciones sociales asociado al número de copias CGG y las dificultades del lenguaje
- → autonomic dysregulation,
- → terapias para mejorar conductas disautonómicas

- Se midió el ritmo cardíaco (IBI) y el tono vagal (respiración, RSA) en 36 niñas con SXF, 19 con Down S y 19 de neurodesarrollo típico
- RSA indica capacidad de responder como “rest and digest”, IBI refleja activación.

- Differences in heart rate during the conversation condition may suggest a dysregulated level of arousal during conversational interactions in girls with FXS. This pattern of heightened arousal (faster heart rate) during the conversation was associated with increased language difficulties more broadly. Of note, similar patterns of association have been noted among boys with FXS

Homeostasis neuronal, hipersensibilidad sensorial y convulsiones

- Homeostasis neuronal = nivel de actividad y comunicación adecuados entre neuronas = plasticidad
 - Actividad excesiva: convulsiones e hipersensibilidad
 - Actividad insuficiente: muerte celular
 - SXF: hiperactividad en cortex sensorial (procesamiento de sensaciones), condicionan a reacción ante los estímulos
-
- Revisión de la prevalencia de convulsiones, características de las crisis y hallazgos EEG
 - Mayor prevalencia que en la población general (15% vs 1%)
 - Mayor porcentaje en mujeres (20% chicas vs 14% chicos)
 - Mayor prevalencia de crisis focales con puntas focales en el EEG

Factores de riesgo asociados a convulsiones en SXF: informe del estudio de modificadores de trastornos asociados a SXF (FX-MOD)

- 10 a 18% de los varones con SXF han sido diagnosticados o tratados por convulsiones
- Más frecuentes convulsiones focales complejas pero también focales simples y generalizadas
- La mayor parte se resuelve durante la infancia
- Hipótesis: variantes genéticas facilitan el desarrollo de convulsiones en pacientes con SXF
- Este estudio conlleva la secuenciación completa del genoma de los participantes y el registro de su historia clínica (antecedentes familiares de convulsiones, FXPOI y FXTAS)
- La mayoría presentan su primera convulsión entre los 4 y los 10 años
- El 25% de los pacientes con convulsiones tienen algún miembro de la familia con convulsiones

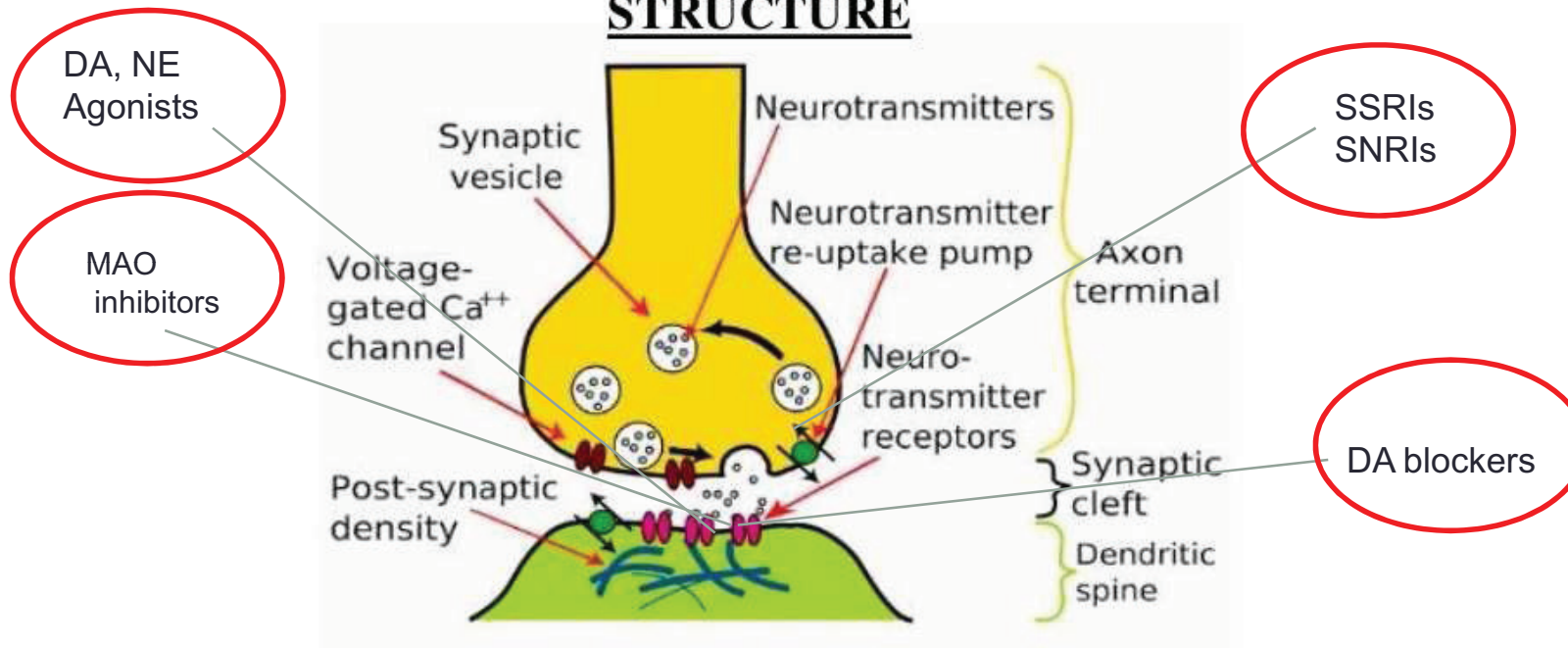
Medicación

- FORWARD
- 828 pacientes SXF, 50% ansiedad – agitación- autoagresión
 - 43% recibieron medicación, varones, mayores, más discapacidad intelectual, más clínica de TEA, más hipersensibilidad sensorial
 - Neurolepticos, aripiprazole y risperidone (37% and 27%)
 - La mayoría (63%) sin efectos secundarios negativos

Medicación

sinapsis

TYPICAL CHEMICAL SYNAPSE - STRUCTURE



2/18/2015

ANCY KURIAN IMSc. Neurotransmitters

7

La medicación pretende corregir el desequilibrio sináptico



Tratamiento del TDAH, problemas de sueño y agresividad en pacientes con SXF

- Cuál es la causa del problema de conducta
- ¿Existe una causa médica tratable?
- ¿Puede beneficiarse de un tratamiento conductual?
- ¿Se puede ayudar con medicación?
- ¿Qué medicación y en qué forma podría ayudar más a priori?

Medicación en TDAH

- En pequeños, siempre primero abordaje conductual y soporte del entorno
- En la adolescencia es muy frecuente
- Dietas especiales no han demostrado mejoría en TDAH
- Estimulantes (metilfenidato, lis-desanfetamina, dextranfetamina)
- No estimulantes: Alpha agonistas (clonidina) y Guanfacina (Intuniv) y atomoxetine
- Antipsicóticos: atípicos Aripiprazole, risperidona, quetiapina (Seroquel), olanzapine

- ✓ Inatención: 1º estimulantes; si predomina ansiedad, revalorar ansiolíticos
- ✓ Hiperactividad: 1º estimulantes; útiles alpha agonistas, atomoxetina. Antipsicóticos atípicos o antidepresivos (bupropion) si lo anterior no funciona
- ✓ Mezcla de sales de anfetaminas (nuevo, 16h)



Medicación en trastorno del sueño

- Hasta un 77% de SXF, conciliación o despertares frecuentes
- También piernas inquietas, apneas y horarios inadecuados
- No pantallas en la hora previa
- No juegos bruscos en la hora previa
- El niño debe quedarse dormido donde vaya a pasar la noche
- Han de aprender a dormirse sin los padres, si los padres piensan salir cuando se duerma...
 - www.autismspeaks.com
- Melatonina, Clonidina, Diphenhydramine (Benadryl), Trazodone



Medicación en conductas de agresividad

- Evaluar motivo: problemas de comunicación, baja tolerancia a la frustración, ansiedad, trastorno del humor, conductas aprendidas, bajo control de impulsos, conductas desafiantes, psicosis...
- Modelos para la identificación de emociones: escalas visuales (colores, números)
- 1º tratamiento conductual
 - Dieta sensorial, relajación (juntos), atención plena
- Mejorar integración sensorial y lenguaje (logopedia) → tolerar y expresar
- Clonidina, guanfacina, neurolepticos, estabilizadores del ánimo



Medicación para la ansiedad

- Antidepresivos ISRS: citalopram, escitalopram, sertralina, fluoxetina... mejor tolerados conforme avanza la edad
- Neurolépticos atípicos
 - Aripiprazol
 - Risperidona/paliperidona
 - Ziprasidona
 - Quetiapina
 - Olanzapina

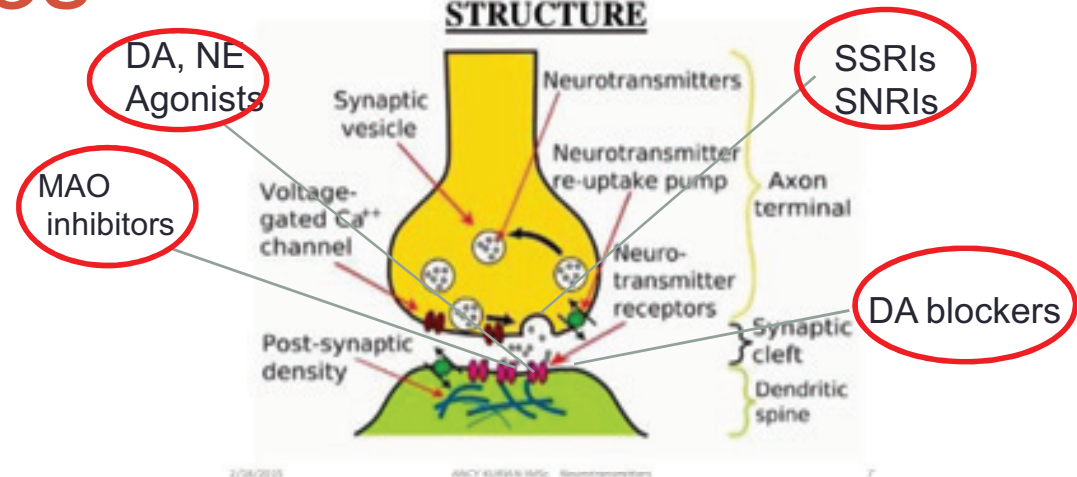
Ensayos clínicos

Mecanismo acción
Modelos animales
Efectos en pacientes

- Acamprosate
- Ganaxolone (Marinus)
- Gaboxadol (OV101, Ovid)
- mGluR5 blocker (AFQ056, Novartis) language learning trial in young children)
- Lovastatin ensayo clínico de aprendizaje del lenguaje
- Cannabadiol (Zynerba, GW)
- AZD7325 (Astra-Zenica open innovation program)
- BPN 14770 (Tetra)

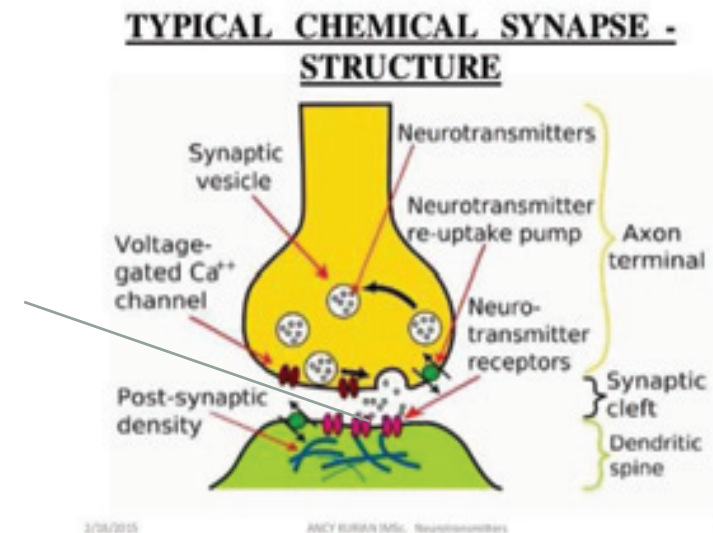
El cerebro de los adultos **reacciona** a la medicación; el de los niños se **adapta**

TYPICAL CHEMICAL SYNAPSE - STRUCTURE



Tratamientos de base molecular

- Actúan en procesos *dentro* de las células, que regulan la creación, destrucción y modulación de los mecanismos de neurotransmisión que ocurren en la *superficie* celular
- A veces actúan de forma muy indirecta
- Pueden actuar en cascadas bioquímicas que tengan otros efectos
- Han de demostrar efectividad en modelos animales
- Pueden ser fármacos que funcionan en otros trastornos



Sertralina

- Mejora conductas reiterativas y compulsivas
- Mejora la transición de una actividad a otra
- Disminuye la irritabilidad

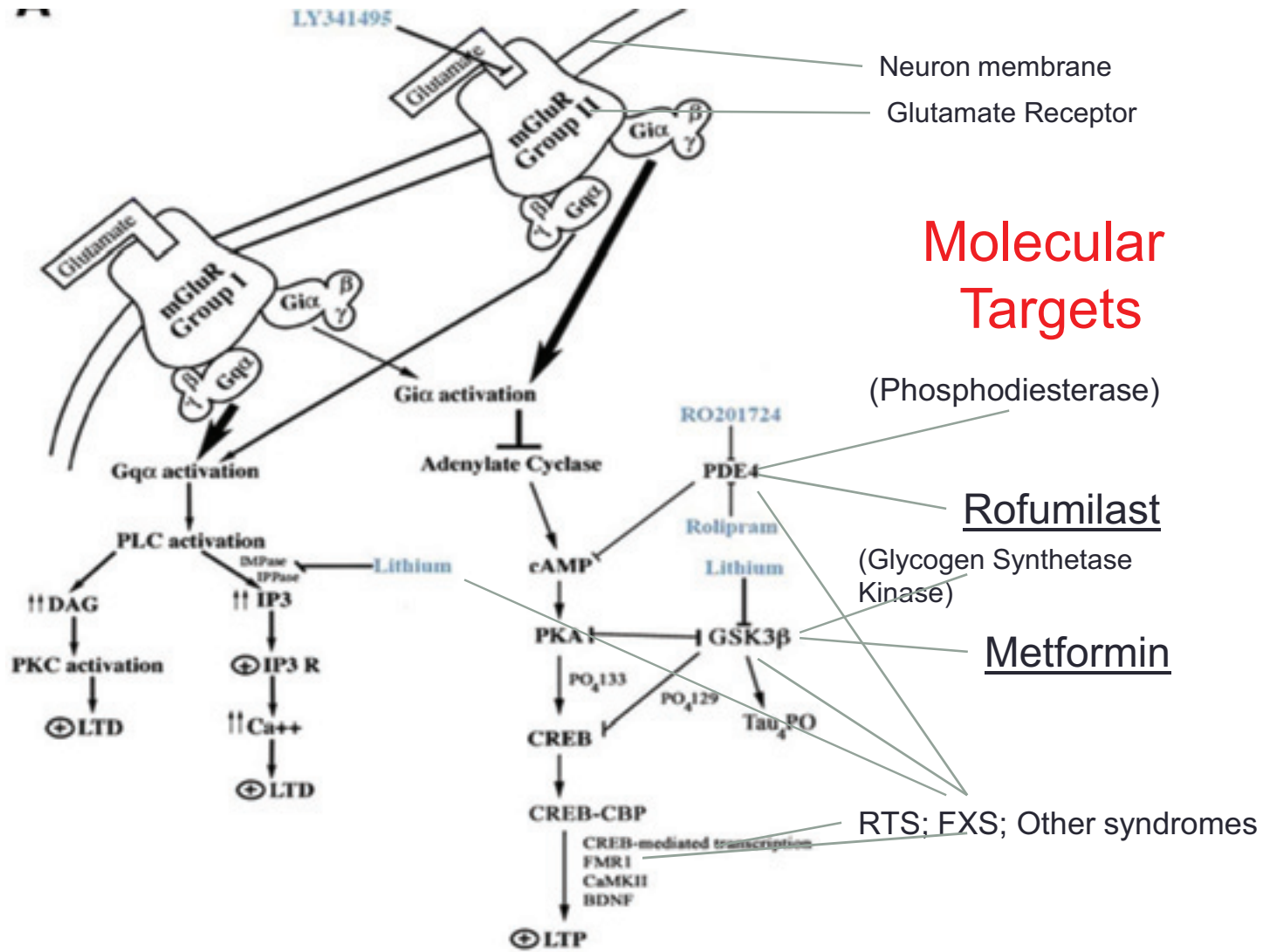
- Si aparece hiperactivación o desinhibición se recomienda interrumpir tratamiento

- Fluoxetina para mutismo

- Bupropion si no se toleran estimulantes en TDAH, disminuye umbral de convulsiones

Minocin

- FXS = Complete or relative absence of FMRP
- FMRP inhibits the process of destruction of active glutamine receptors = inhibits Long Term Destruction (LTD)
- Minocin substitutes for FMRP, inhibiting LTD
- Result: Improved executive functions and speech



Metformina

- Antiinflamatorio, antitumoral
 - Inhibe vía TORm y MMP9
 - Inhibidor AMPK
 - Disminuye angiogénesis
 - Anti HTA
- Diarrea y problemas GI
Aumento de peso
2 hiperarousal
1 paciente presentó convulsiones (heterotopia)
- Ensayo en 30 pacientes (6-25)
 - Mejoría en escalas de conducta (mejor que minociclina)
 - ABC
 - Mejora capacidad de lenguaje
 - A partir de 2 años (9 pacientes de 2 a 7 años)
 - 50mg/día, ascenso hasta 150mg/12h

Acamprosato

- Tiene efecto selectivo sobre receptores alpha 2 adrenérgicos → sólo efectos ansiolíticos, ideal para mejorar ansiedad e hipersensibilidad sensorial
- 2a opción en adultos sin respuesta a ISRS
- *sprinkle formulation* of Acamprosate.

AFQ56 neuronext

- Combinación de fármaco de Novartis con logopedia intensiva (Intensive language learning intervention)



The screenshot shows a web browser window displaying the NeuroNEXT website. The URL is neuronext.org. The page features a dark blue header with the NeuroNEXT logo, a search bar, and a navigation menu. The main content area is titled "NN107 FX Learn" and includes a colorful graphic of neural pathways. Below the graphic, there is a section for "FX LEARN" with a sub-heading "Effects of AFQ056 on Language Learning in Young Children with Fragile X Syndrome". The text describes the research on Fragile X Syndrome (FXS) and the use of AFQ056. A sidebar on the right lists "Clinical Sites" including Boston Children's Hospital, Children's National Medical Center, Columbia University Medical Center, Emory University, Ohio State University Wexner Medical Center, Rush University, University of California at Davis, University of Cincinnati Medical Center, University of Colorado - Denver, and University of Kansas Medical Center.

NeuroNEXT

Home About Us Projects Information For Educational Opportunities News Publications Apply

Home » Projects

NN107 FX Learn

FX LEARN

Effects of AFQ056 on Language Learning in Young Children with Fragile X Syndrome

Fragile X syndrome (FXS) is the most common inherited cause of intellectual disability and autism spectrum disorder. Enormous progress in basic and translational FXS research has allowed identification of neuronal pathway targets for treatment of the underlying disorder. The most well-studied of these has been pharmacological (using mGluR5 negative allosteric modulators (NAMs)) and genetic reduction of excessive mGluR5 translational pathway signaling to correct abnormal synaptic plasticity, dendritic morphology, cellular signaling, electrophysiological, cognitive, social, behavioral and even growth phenotypes in FXS

Clinical Sites:

- Boston Children's Hospital
- Children's National Medical Center
- Columbia University Medical Center
- Emory University
- Ohio State University Wexner Medical Center
- Rush University
- University of California at Davis
- University of Cincinnati Medical Center
- University of Colorado - Denver
- University of Kansas Medical Center

Lovastatina

- Combinación con PILI (10-17 años)
- Madre trabaja con el niño con soporte visual
 - Preguntas abiertas
 - Expansiones
 - Completar huecos
- Aumento de vocabulario
- Aumenta el lenguaje inferencial
- Con lovastatina 40mg/día (escalada lenta)
 - Toleran mejor la estimulación
 - Se sientan mejor
 - Aguantan más tiempo bien sentados
 - Plantean conversaciones más ricas

Cannabidiol en gel trasdérmico



- ZYN002 (CBD gel) en niños y adolescents con FXS, 12 semanas, open-label, 20 pacientes (18 completaron)
- 50 a 250mg, progresivo
- Mejoría de ansiedad, depresión, alteraciones de conducta y calidad de vida en general
- Estudio de extension a 1 año (13 pacientes)
- Efecto en el Sistema endocannabinoide y receptors de serotonina y GABA

- El ensayo propuesto por GW, sólo aprobado para pacientes con convulsiones

Monitorización de actividad en adolescentes y adultos con SXF mediante pulsera de actividad

- 12 years and older FitBit One activity monitor in the pocket.
- 25 individuals with FXS to date
- Of the first 14 FitBit monitoring studies initiated,
 - 6 (43%) did not generate usable data. 1= unable to tolerate wearing/having the FitBit in a pocket; 2= lost FitBit; 3= improper use of FitBit.
 - 8 usable samples have been generated and 7 initial monitoring studies are in progress. 3 repeat follow-up samples are in progress at this time..
 - Sleep tracking to date has had a zero percent success rate. No families to date have been able to have an individual with FXS successfully wear the FitBit on a wristband overnight.
 - Specific challenges to implementation noted included trouble turning the device on, challenges with battery life, and issues with syncing the device at inappropriate times.

Potenciales evocados auditivos como marcador del procesamiento auditivo en SXF

- Los ERP (potenciales relacionados con evento –sensorial, cognitivo o motor) se están perfilando como potencial biomarcador que refleja respuestas neuronales anormales, y podría usarse como medida de respuesta a tratamientos en ensayos clínicos.
- La habituación anormal en el SXF mejoró con Minociclina en un ensayo con grupo con placebo
 - 25 participantes y 10 controles con neurodesarrollo normal
 - Edad 12-51 años en FXS group, 60% varones
 - 2 registros de SXF no se pudieron evaluar por la tensión muscular
- En los pacientes con SXF existe una respuesta neuronal anormal a la novedad y la actualización de contexto
 - TD controls are recognizing that the oddball stimuli are different, and that is capturing their attention and leading to more prolonged cognitive processing of stimulus features in context of the novelty of the stimulus.
 - The FXS males are not processing the initial mismatch as efficiently at the basic sensory level, leading to less processing during the P2 and suggesting breakdown between initial stimulus registration and further attentional processing in the FXS males.
- Esta capacidad de discriminar y prestar más atención a lo nuevo se relaciona con el desarrollo del lenguaje, por lo que los ERP son predictores de respuesta cognitiva o de lenguaje en ensayos clínicos
 - **Biomarcadores de procesamiento sensorial en SXF y ASD**



Resveratrol como potencial tratamiento de SXF

- Resveratrol is an over the counter supplement that is safe, gets into the brain in humans after oral dosing, and at doses that are safe has been demonstrated to decrease MMP9 expression and normalize the ratio of Abeta42/40 in CSF. We identified resveratrol in a screen to rescue long term memory in our fly model of Fragile X. In that fly model of Fragile X we have previously been the first group to demonstrate efficacy of treatment with lithium, mGluR antagonists, PDE-4 inhibitors and metformin to rescue memory and social impairments. Metformin treatment can also inhibit MMP-9 signaling, activate AMPK, compensate for impaired cAMP signaling and normalize insulin signaling. Metformin also targets the pathophysiology of Fragile X, gets into the brain and has a well known safety profile with limited side effects.
- The Drosophila melanogaster model of Fragile X lacks the structural homolog dfmr1 and displays well defined social and cognitive impairments as well as structural brain defects. Resveratrol is a nutraceutical and widely used nutritional supplement that was identified as an active ingredient in red wine which can extend the life of model organisms, ranging from invertebrates to mammals and crosses the blood brain barrier (BBB) in mammals. At the molecular level resveratrol serves as a PDE-4 inhibitor, AMPK activator and decreases MMP-9 expression. We identified resveratrol in a drug screen to rescue long term memory in the fly model of Fragile X. Here we show that treatment of Fragile X flies with resveratrol initiated during adulthood improves social interactions and rescues immediate recall, short term and long term memory in Fragile X flies.

De qué se habla cuando se habla de investigación en SXF...

- Células madre para el tratamiento de SXF → modelar el SXF en células madre pluripotenciales de pacientes
- CRISPR aplicado a SXF
- Posibilidad de sintetizar proteína FMRP de forma endógena (inhibición de traducción RAN)
- Screening neonatal SXF (Carolina del Norte)
- Búsqueda de biomarcadores →
 - ✓ Proteína precursora de amyloid-beta APP
 - ✓ ERP en EEG
 - ✓ Onda negativa N1 en el EEG (lenguaje)
 - ✓ Variantes antisentido de RNAm (ASFMR1) en FXTAS
- FORWARD
- Biobank
- FXS Clinical Research Consortium
- International Fragile X Alliance



Estudio FORWARD

- Characterize the Natural History of Fragile X Syndrome to Improve Services and Outcomes.
- multiple specialty clinics belonging to the Fragile X Clinical and Research Consortium across the United States.
- The National Fragile X Foundation coordinating
- increase participation of adults, minorities, and underserved individuals living with FXS
- 9/7/2012 through 12/31/2016

NFXF Biobank

- NFXF Research Ready Materials(TM). Research Ready Materials are the combination of biological specimens and clinical/phenotype data from the same anonymous donors/participants.
- managed by and located at UC Davis. The Research Ready Materials(TM)

Fragile X Clinical & Research Consortium (FXCRC) e IFXA

- Founded in 2006 by the NFXF as a way to improve the quality of care and to stimulate collaborative research among medical institutions with an interest in Fragile X. It now consists of 30 U.S. clinics and a growing number of **international clinics**. In this session we will share with you the latest improvements to clinic standards and take input regarding how you would like to see clinics improve their care of those with Fragile X.
- The IFXA is a **volunteer effort of all parent support group leaders**, founded in 2014 by Randi Hagerman, Joerg Richstein (Germany) and Robby Miller, and representing more than 30 countries. IFXA members share descriptions of their **activities** and provide tips to one another regarding how to spread awareness and improve services

www.IFXA.net

PRÓXIMA EDICIÓN

17th nfxf
INTERNATIONAL CONFERENCE

Save The Date

July 16-19, 2020 | Orlando, Florida

Marriott Renaissance at Sea World





**MUCHAS GRACIAS POR
VUESTRA ATENCIÓN**

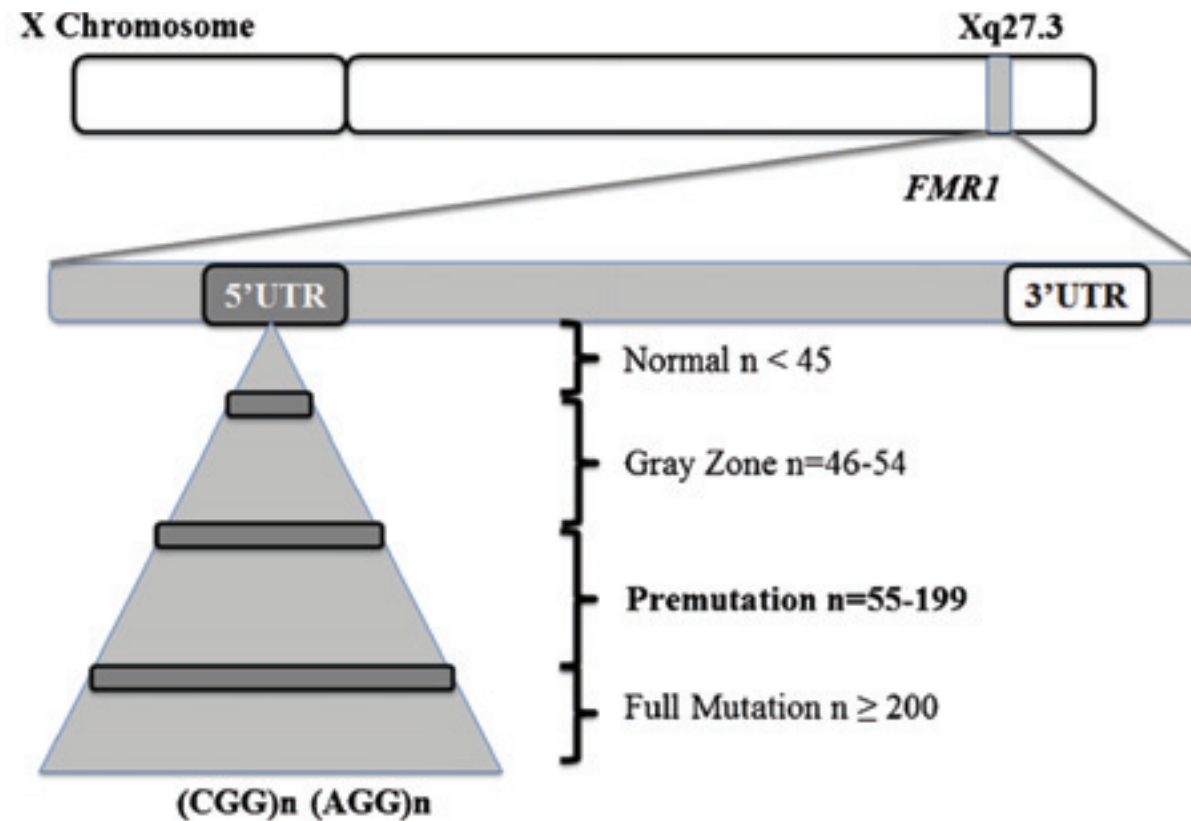
Patología neurológica en adultos con premutación. FXTAS

Marta Rubio Roy
Neuróloga H.Parc Taulí

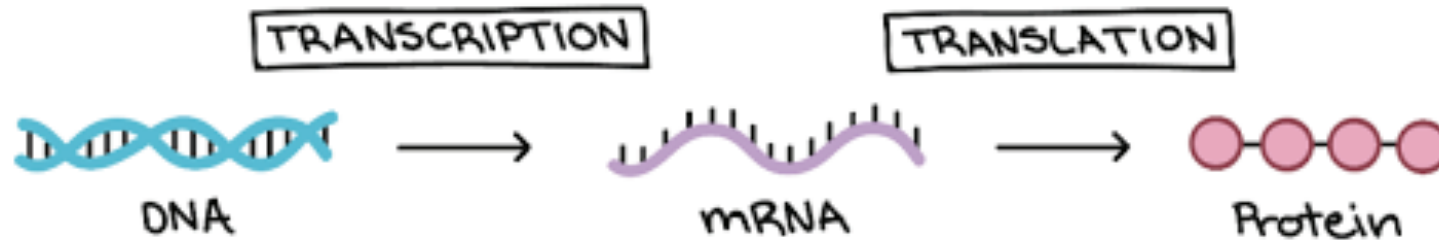
Premutación: qué implica

- Implica una longitud anormal de la región promotora del gen FMR1, que codifica la proteína FMRP, esencial para el desarrollo neuronal
- La longitud de la expansión varía entre 45 tripletes CGG (normal) y 200 (patológico, que condiciona el SXF)
- Prevalencia estimada: 1/430 hombres y 1/209 mujeres

FMR1 = Familial Mental Retardation gene 1



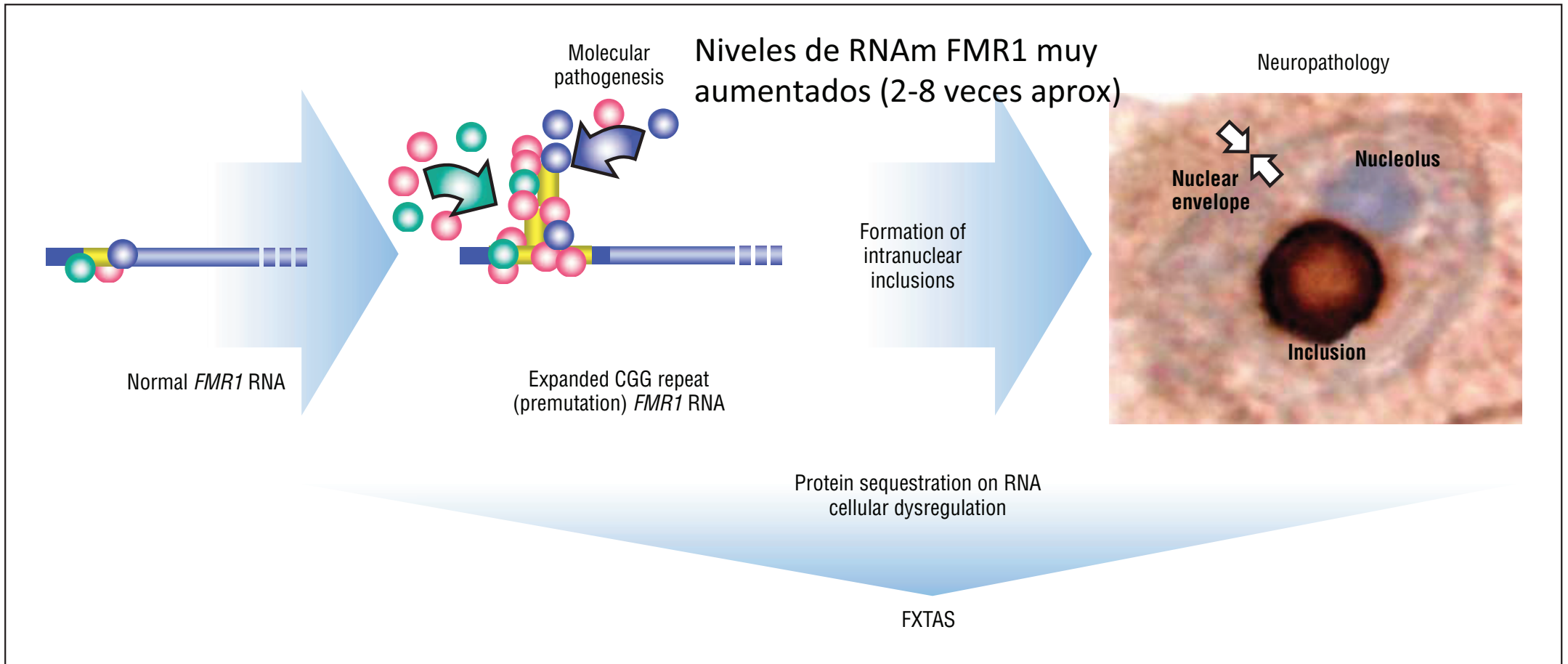
¿Qué es el ARN mensajero (ARNm)?



Es el ácido ribonucleico que transfiere el código genético procedente del ADN.

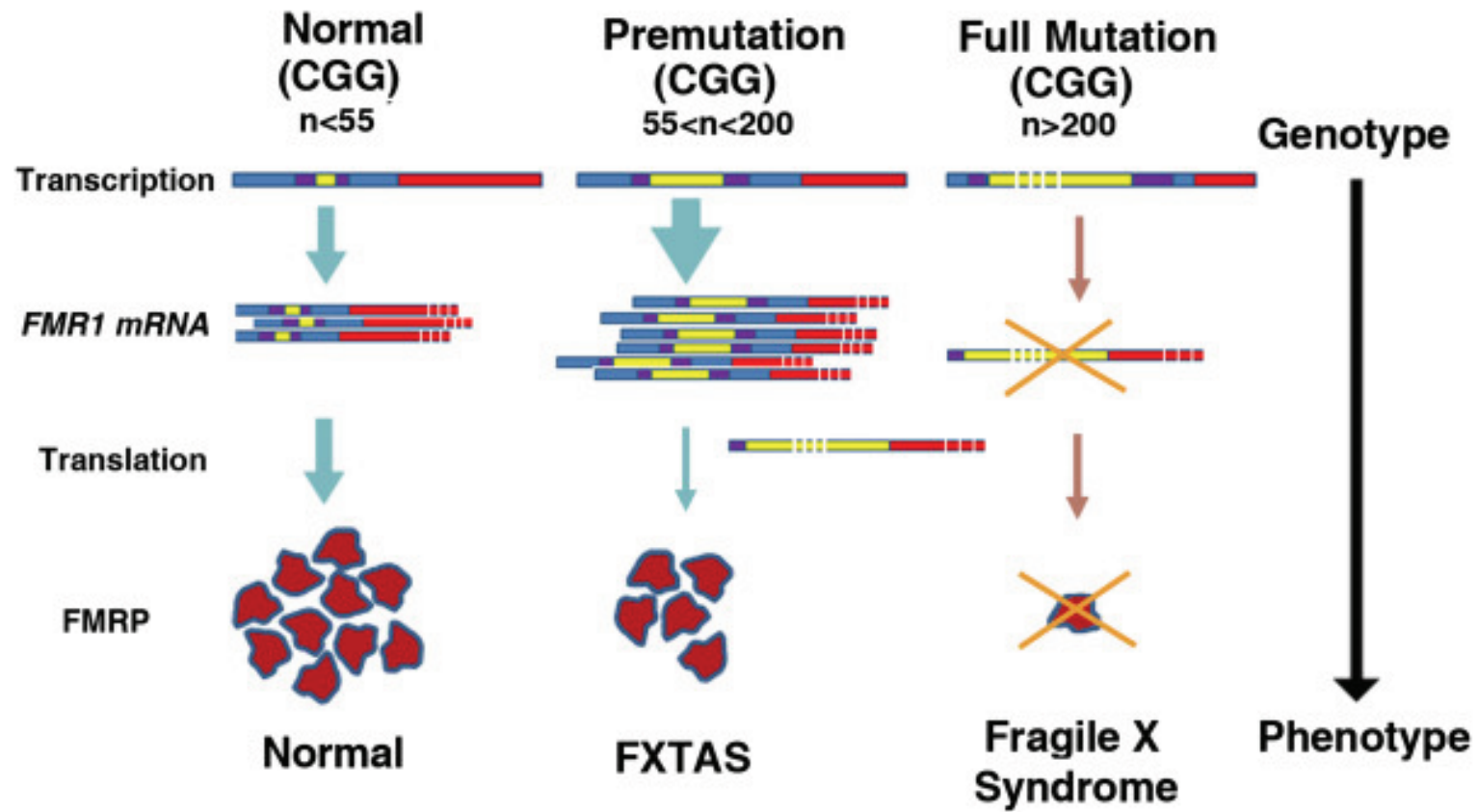
Comunica la información genética.

Actúa como “plantilla” para la síntesis de la proteína.



La proteína FMRP se sintetiza y funciona, pero hay un exceso de mRNA que se acumula en las células, con un efecto potencialmente tóxico.

Amiri et al. Arch Neurol, 2008



Diagnóstico de portadores de premutación

- A raíz del diagnóstico de un hijo o hija afectado de Sd X Frágil
- Mujeres con menopausia precoz/fallo ovárico precoz
- Adultos con temblor u otros trastornos del movimiento

Patología relacionada con el gen FMR1

Mutación (> 200 repeticiones CGG) → Síndrome de X frágil (SXF)

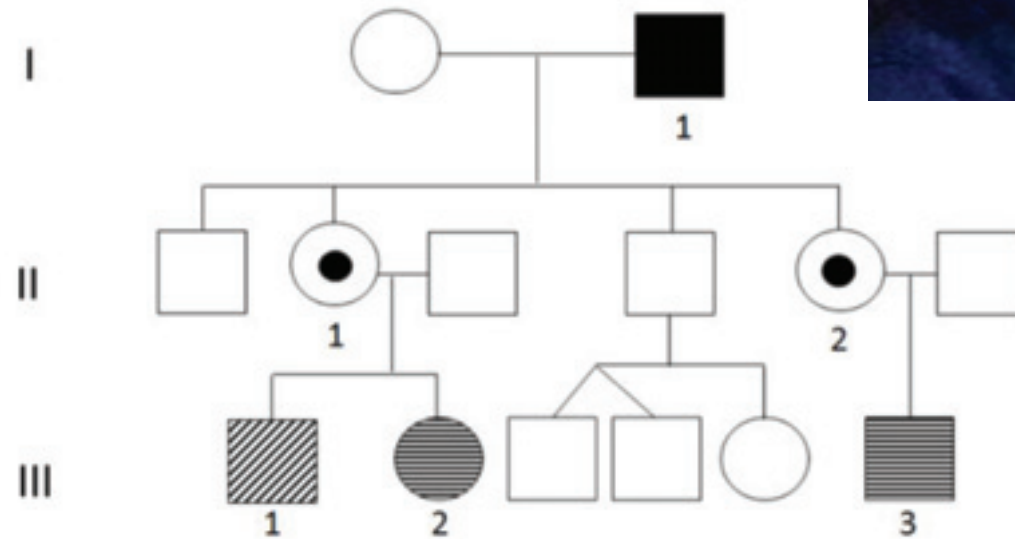
Premutación (55-199 repeticiones CGG)

- Menopausia fallo ovárico precoces +/- infertilidad (FXPOI)
- Temblor/Ataxia asociados a X frágil (FXTAS)
- Otros problemas de salud potencialmente asociados: Hipertensión, Depresión-Ansiedad, Hipotiroidismo, Dolor crónico/Fibromialgia...

Zona gris (46-54 repeticiones CGG) Datos aun no concluyentes

FXTAS

- Descrito en 2001 por Hagerman
- Inicio en adultos (> 50 años), más frecuente en varones



FXTAS

- Enfermedad neurodegenerativa
 - Temblor progresivo
 - Alteración del equilibrio (ataxia)
 - Síntomas de parkinsonismo (rigidez, lentitud...)
 - Alteraciones cognitivas. Déficits ejecutivos (atención, organización, planificación, falta de inhibición-impulsividad), memoria a corto plazo. Deterioro leve desde el inicio, pudiendo evolucionar a demencia
 - Síntomas psiquiátricos (ansiedad, irritabilidad, apatía, fobias sociales)
 - Otros (disautonomía, neuropatía periférica, sordera, disfagia, disartria, FXPOI)
- Evolución variable. Estabilidad vs progresión rápida

Riesgo de desarrollar FXTAS

- Hay un 2º gen antisentido (ASFMR1) que se solapa con una porción de FMR1, con 5 variantes de significado incierto, algunas relacionadas con FXTAS
 - Niveles elevados de la variante de empalme tipo 2 del gen FMR1 (ASFMR1)-TV2
 - Pérdida de interrupciones AGG en el gen FMR1
- En pacientes con FXTAS
- Se necesitan estudios futuros para determinar si estas variables pueden proporcionar información diagnóstica y pronóstica.

Como se mide la afectación FXTAS

- FXTAS Rating Scale, descrita por Leehey en 2008
 - Diseñada para detectar problemas motores
 - Mide 10 ítems, de los cuales algunos son cuestionados
 - Limitada para valorar de forma precoz los problemas de equilibrio
- CDP (Posturografía dinámica computerizada)
 - Mide la latencia de las respuestas automáticas para recuperar el equilibrio cuando éste se distorsiona.
 - Se puede hacer el SOT (Test de Organización Sensorial), que refleja problemas de equilibrio relacionados con el aparato vestibular

Alterados de forma precoz en FXTAS vs en premutación sin FXTAS

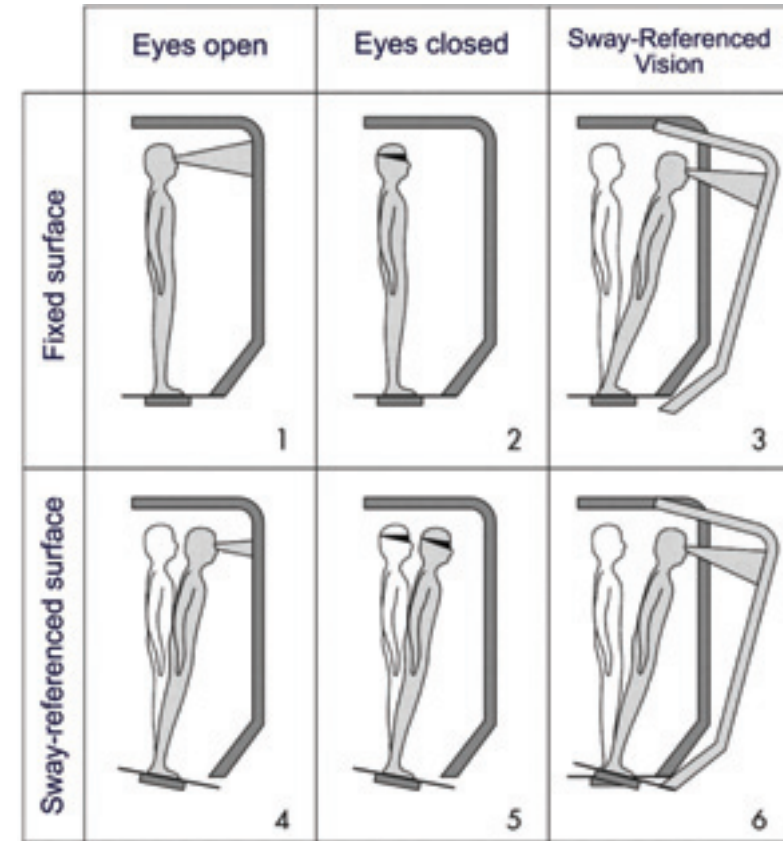
Hall et al. J Neurodev Disord, 2014

O'Keefe et al. Cerebellum, 2012



Test de organización sensorial

Condición 1	Ojos abiertos, entorno visual fijo y plataforma fija.
Condición 2	Ojos cerrados y plataforma fija.
Condición 3	Ojos abiertos, entorno visual móvil (referenciado) y plataforma fija.
Condición 4	Ojos abiertos, entorno visual fijo y plataforma móvil (referenciada).
Condición 5	Ojos cerrados y plataforma móvil (referenciada).
Condición 6	Ojos abiertos, entorno móvil (referenciado) y plataforma móvil (referenciado).



Posturógrafo - CDP

Se evalúan los potenciales somatosensoriales, visuales y auditivos en 6 circunstancias diferentes para evaluar el equilibrio.

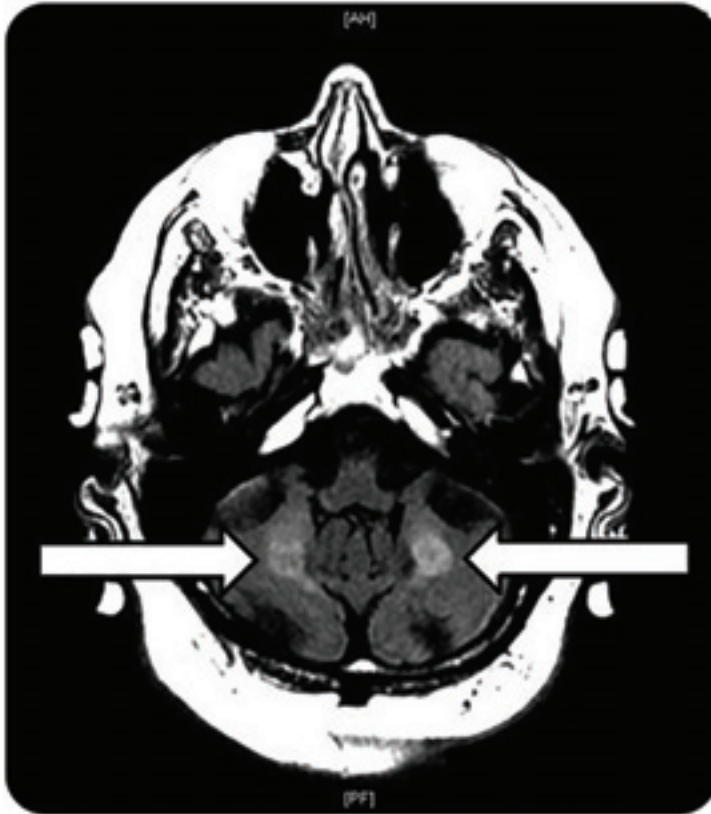
FXTAS

- Infradiagnosticado
 - Los síntomas iniciales se pueden atribuir a los relacionados con la edad o a Temblor esencial
 - Los síntomas evidentes se confunden con E. Parkinson y variantes (AMS-c Atrofia multisistémica cerebelosa, PSP- Parálisis supranuclear progresiva), SCA-Ataxia espinocerebelosa o Esclerosis Múltiple.
- Alteraciones características en la RM
- Criterios diagnósticos y estadios clínicos

Más específico
de FXTAS

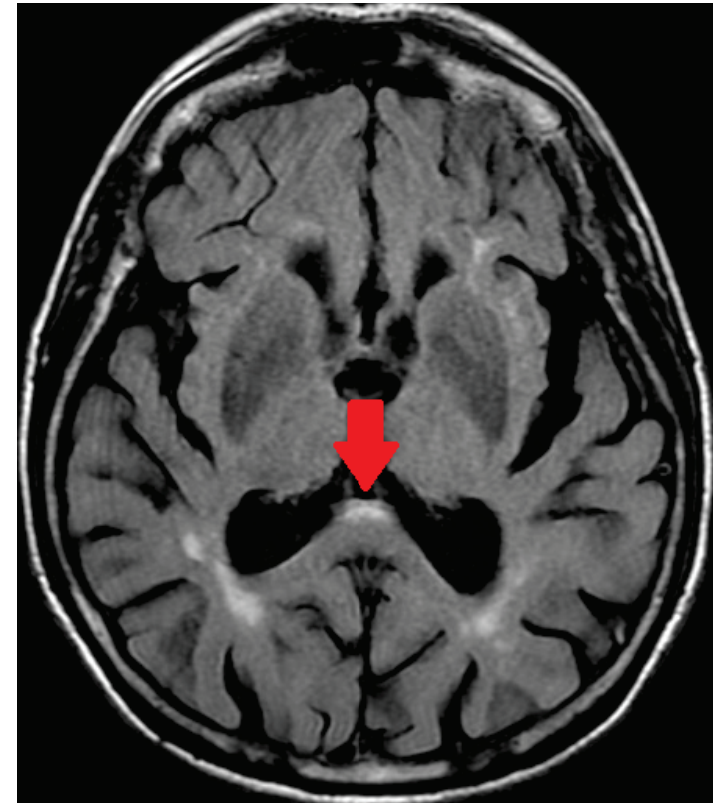
RM cerebral

Más frecuente pero
menos específico de
FXTAS



MCP (Middle cerebellar peduncle) sign

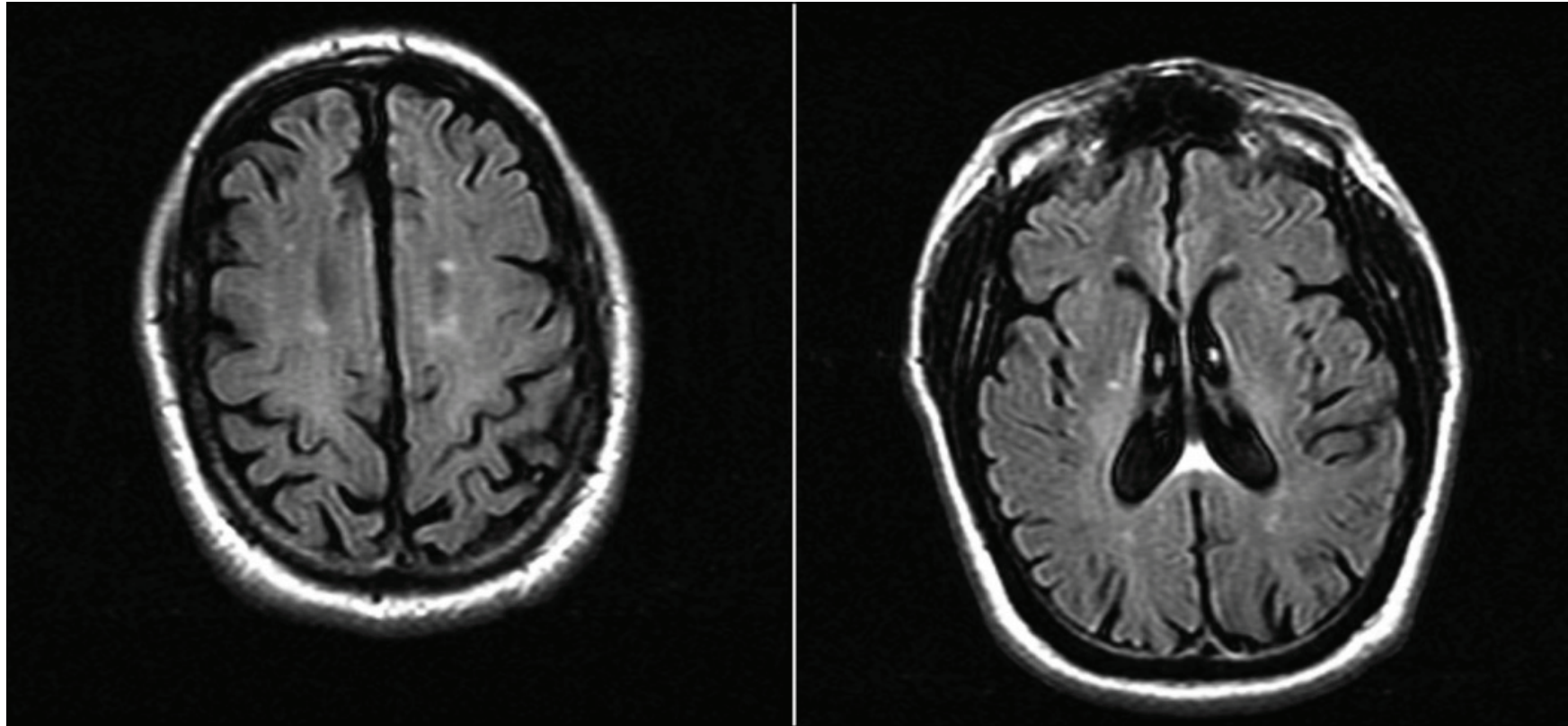
Filley et al. Neurology, 2015



CCS (Corpus callosum splenium) sign

Hall et al. Mov Disord Clin Pract, 2016

RM cerebral



Atrofia cerebral global e hiperintensidades sustancia blanca FLAIR

Hall et al. Tremor Other Hyperkinet Mov , 2012

Criteria diagnósticos FXTAS

<i>MOLECULAR</i>	CGG repeat 55 – 200	
<i>CLINICAL</i> Major Minor	Intention tremor Cerebellar gait ataxia	
	Parkinsonism Moderate to severe short term memory deficit Executive function deficit	
<i>RADIOLOGICAL</i> Major Minor	MRI white matter lesions involving middle cerebellar peduncles	
	MRI lesions involving cerebral white matter Moderate to severe generalized brain atrophy	
Diagnostic Categories		
DEFINITE One major clinical, and One major radiological, or Presence of FXTAS inclusions	PROBABLE Two major clinical, or One minor clinical, and One major radiological	POSSIBLE One major clinical, and One minor radiological

Estadíos clínicos FXTAS

STAGE	DESCRIPTION
0	Normal function
1	Subtle or questionable signs such as subtle tremor or mild balance problems, with no interference in ADLs
2	Minor, but clear, tremor and/or balance problems with minor interference with ADLs
3	Moderate tremor and/or balance problems and occasional falls with significant interference in ADLs
4	Severe tremor and/or balance problems; uses cane or walker
5	Uses wheelchair on a daily basis
6	Bedridden

ADLs: Activities daily living

FXTAS

- Peculiaridades del fenotipo FXTAS en mujeres:
 - Menos temblor, ataxia y demencia, más parkinsonismo
 - En general clínica más leve pero más comorbilidades asociadas (hipotiroidismo, fibromialgia, neuropatía periférica, convulsiones, HTA...)
 - Menos hiperintensidades de sustancia blanca y atrofia en la RM
 - Signo MCP menos frecuente, signo CSS más frecuente
 - Alelo X normal justifica las diferencias de gravedad
 - Es probable que existan genes secundarios, situaciones médicas y factores ambientales que modifiquen efectos de la premutación



Determinar estado de portador de premutación FMR1 → Sospechar FXTAS

> 50 años con:

- Ataxia cerebelosa y/o temblor intencional con parkinsonismo leve
- Señal de los pedúnculos cerebelosos medios en la resonancia magnética, o atrofia cerebral y/o lesiones de sustancia blanca subcortical
- Hª familiar de alteraciones relacionadas con SXF, discapacidad cognitiva, autismo, POI con temblor/ataxia
- La neuropatía periférica, déficit de funciones ejecutivas, ansiedad o depresión son criterios de soporte

Tratamiento FXTAS

- Sintomático para el temblor:
 - Propranolol, primidona, topiramato, benzodiazepinas
- Sintomático para alteraciones psiquiátricas:
 - ISRS
 - Neurolépticos atípicos
- Ocasionalmente respuesta del parkinsonismo a dopaminérgicos
- Rehabilitación, logopedia, terapia ocupacional
- ORL si hipoacusia

Tratamiento FXTAS

- CDP con programas de entrenamientos biofeedback
- Otras terapias:
 - 3 casos Estimulación cerebral profunda. Mejoría evidente solo en el temblor. Empeoramiento de disartria en todos.

Hagerman et al. Brain Disord Ther, 2012
 - Ensayos clínicos con memantina. Mejoría en funciones ejecutivas y posible mejoría en memoria verbal.

Yang et al. Neuropsychopharmacology, 2014
 - Ensayo piloto abierto con citicolina (Hall)

Yang et al. Sci Rep, 2016

Qué podemos hacer desde la consulta de Neurología

- Evaluación de los portadores de la premutación
 - Sintomáticos: Tratamiento
 - Asintomáticos: Seguimiento y diagnóstico precoz de síntomas
- Inclusión de candidatos susceptibles de participar en estudios observacionales y ensayos clínicos en colaboración con otros centros
- Promoción de estilos de vida saludables

Proyecto

- Identificación de portadores paucisintomáticos entre la población de familiares de pacientes con SXF atendidos en el HPT, con premutación en FMR1
 - Exploración neurológica completa. Escalas de coordinación y función motriz
 - Evaluación de funciones ejecutivas
- Finalidad:
 - Conocer las características de la población española de premutados
 - Adelantar el diagnóstico precoz de trastornos neurológicos asociados
 - Tratamiento precoz de los síntomas
 - Rehabilitación de las áreas afectadas

TRASTORNO DE CONDUCTA EN LA INFANCIA (SXF)

ARIADNA RAMÍREZ I MALLAFRÉ

Psicóloga clínica

Unitat Funcional de Trastorns Cognitius-
Conductuals de Base Genètica H. Parc Taulí

CDIAP Parc Taulí

Enero 2019



DE QUÉ VAMOS A HABLAR

1. Introducción – conceptos
2. Comprensión de los problemas de conducta
3. Conocimiento del fenotipo cognitivo – conductual
4. Intervención en problemas de conducta. Estrategias

1. INTRODUCCIÓN - CONCEPTOS

CUESTIÓN DE CONCEPTOS

- Definición de **trastorno de conducta (TC)** → Es un trastorno del comportamiento, algunas veces diagnosticado en la infancia, que se caracteriza por un patrón repetitivo y persistente de conducta que conlleva comportamientos antisociales que violan los derechos básicos de los demás y los estándares y reglas sociales apropiados a la edad.

- En el caso del **síndrome X frágil (SXF)** hablamos de:

problemas de conducta / alteración de la conducta / conductas inapropiadas / conductas disruptivas

2. COMPRENSIÓN DE LOS PROBLEMAS DE CONDUCTA

- Es muy **importante** tener en cuenta la **causa**, el **antecedente** de la conducta problemática. (Enfoque **A** – B – C).
- Hay que **comprender** el **PORQUÉ**.
- Punto clave → Las conductas problemáticas tienen a menudo una **función comunicativa**. Son **mensajes** que dan información sobre el niño y sus necesidades o deseos.
- En el caso del SXF un buen conocimiento del **fenotipo cognitivo-conductual del síndrome**, nos será de gran ayuda para entender.

EL ENFOQUE A-B-C

- Del inglés: **Antecedent – Behavior – Consequence**
- Forma sencilla de analizar el comportamiento.
- Cada problema se divide en 3 partes.

A

ANTECEDENTE

QUÉ LO HA
DESENCADENADO?

B

COMPORTAMIENTO

QUÉ HA
HECHO
EL NIÑO?

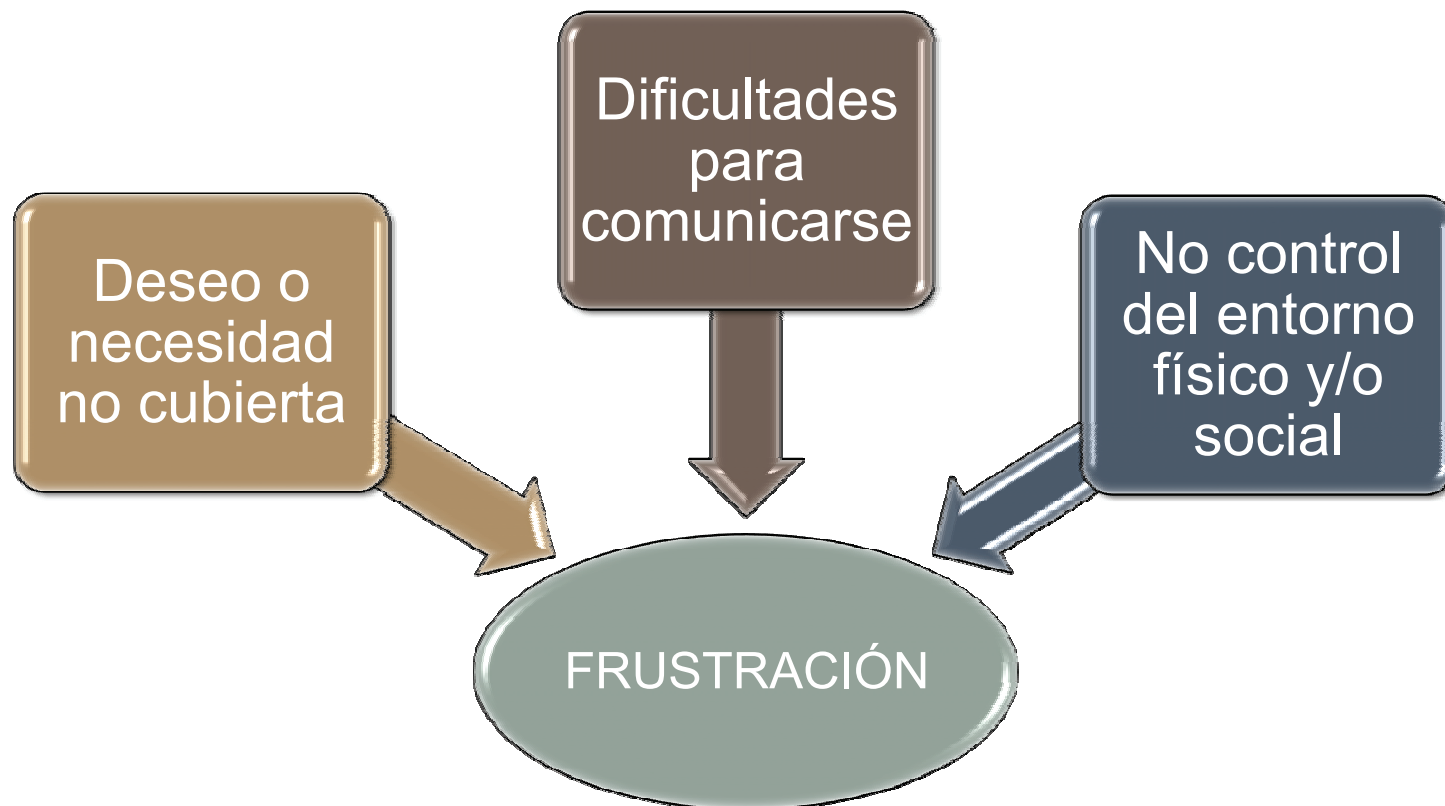
C

CONSECUENCIA

CÓMO
REACCIONAMOS?

COMPRENSIÓN DE LOS PROBLEMAS DE CONDUCTA

IMPORTANTE: detectar el origen y comprender el porqué de las conductas disruptivas.



3. CONOCIMIENTO DEL FENOTIPO

- Las características principales que todos conocemos de los niños con SXF → **fenotipo cognitivo-conductual característico** → explican una parte muy importante de su comportamiento.

Es necesario conocer el fenotipo cognitivo–conductual del SXF para entender el **antecedente** → poder planificar la **intervención**.



EL FENOTIPO COGNITIVO-CONDUCTUAL

FENOTIPO COGNITIVO-CONDUCTUAL DEL SXF EN EDADES TEMPRANAS:

- Discapacidad intelectual (de grado variable).
- Retraso en la adquisición de lenguaje.
- Trastorno del desarrollo del lenguaje, con alteración evidente en la pragmática.
- Problemas de atención.
- Hiperactividad.
- Conductas repetitivas/estereotipadas. Estereotipias (aleteo de manos).
- Timidez.
- Ansiedad social.
- Mutismo.
- Contacto visual pobre.
- Problemas de integración sensorial.
- Conductas de defensa táctil.
- Rigidez.
- Inestabilidad emocional.

FENOTIPO CONDUCTUAL

- Los **problemas de integración sensorial** tienen una repercusión manifiesta sobre la conducta.
- Una parte importante del fenotipo conductual del síndrome puede entenderse como una **forma de responder a una dificultad para procesar la información y responder adecuadamente**.
- En la mayoría de pacientes hallamos **conductas de defensa táctil**: tendencia a reaccionar negativamente a las sensaciones táctiles que para otras personas no son negativas.
- A menudo muestran **ansiedad ante situaciones nuevas** o con elementos desconocidos. Esta puede provocar que actúen de manera descontrolada.
- Suelen ser niños con **baja tolerancia a la frustración** y poca capacidad de **espera** → se suelen comportar de manera impulsiva (pueden actuar antes de pararse a pensar).

4. INTERVENCIÓN EN PROBLEMAS DE CONDUCTA

INTRODUCCIÓN

- **Preocupación** de los **padres** → no saber cómo manejar estos comportamientos, qué pueden decir o pensar los demás,...
- Intentan diferentes estrategias para ayudar a sus hijos pero a veces sienten que lo que están haciendo no es útil.
- **OBJETIVO** de la intervención:
Disminuir la frecuencia, intensidad y duración de las conductas disruptivas que preocupan.
- **CÓMO**:
Encontrar formas apropiadas para **evitar** situaciones.
Usar **estrategias específicas** descritas por expertos.

INTERVENCIÓN EN PROBLEMAS DE CONDUCTA

A grandes rasgos podríamos decir que:

- Potenciando una buena comunicación
- Estableciendo una buena *sensory diet*
- Reduciendo la ansiedad creando rutinas previsibles con soportes visuales



Se reducen los problemas de conducta.

ESTRATEGIAS



Jennifer H. Epstein.

Estrategias para manejar la **ANSIEDAD.**

- Estructura y predictibilidad
- Lenguaje más simple
- *Calming routines.* Rutinas calmantes
- Identificación y expresión de estados de ánimo / sentimientos

ESTRATEGIAS

Estructura y predictibilidad

- Es importante desarrollar una estructura en la vida de los niños con SXF. Fomentar una **rutina estructurada**, predecible y un medio ambiente organizado y calmado es una buena manera para reducir la excitabilidad y la ansiedad que generan las posibles alteraciones de conducta.
- Cuando se prevé un cambio en la rutina, puede ser de gran ayuda avisarles utilizando **imágenes**, por ejemplo.
- Hoy en día existen también **apps** que permiten describir secuencias de eventos con elementos visuales (ejemplo: *Choiceworks*).

ESTRATEGIAS

Lenguaje más simple.

- **Disminuir la longitud y la complejidad** de las frases (aunque resulte difícil al ser un momento de estrés por parte de los padres / cuidadores).
- A pesar de que tengan una buena comprensión del lenguaje, en momentos de **ansiedad** les resulta **difícil entender** lo que se les dice.
- Se pueden utilizar palabras o frases **cortas** ya **conocidas** que contengan un mensaje **claro**.
- También es mejor hablarles de forma **pausada** y con calma, utilizando un tono de **voz suave** (alzar la voz aumenta la hiperexcitabilidad).

ESTRATEGIAS

Calming routines. Rutinas calmantes.

- Es muy importante enseñar y practicar las rutinas calmantes en momentos en que **NO** hay **estrés**. Cuando son conocidas y dominadas por el niño, pueden servir para interrumpir las situaciones de sobreestimulación y ansiedad crecientes.
- Cuando están practicadas se pueden introducir como parte del horario del día y ser utilizadas antes de un cambio / transición.

Ejemplos de *calming routines*: hacer respiraciones profundas contando 5 o 10, escuchar una canción que induce a la calma, mirar una foto o libro favorito, utilizar juguetes anti estrés, hacer ejercicios de mindfulness o yoga, etc.



ESTRATEGIAS

Identificación y expresión de estados de ánimo / sentimientos.

- Hay que enseñar a identificar los estados de ánimo y a poderlos expresar de forma apropiada.

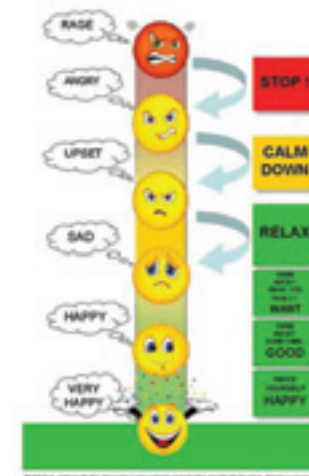


ESTRATEGIAS

- Para facilitarlo los niños pequeños pueden hacerlo:
 - **señalando imágenes** → *The Incredible 5-Point Scale*. -Kari Dunn Buron-. Pueden señalar lo que sienten en un “termómetro de sentimientos”.
 - Aprendiendo **palabras o gestos fáciles** (por ejemplo: susto, miedo, contento, pulgar hacia arriba).

5	I can't stand this and ready to explode. I want to hit someone, something, or throw something. I need an adult to help me go to a safe place so I can calm down.	
4	I am getting too angry. My brain isn't working clearly. I might say or do something I will be sorry for later. I need to go to my safe place to calm down.	
3	I am getting really irritated. I need to walk away from a bad situation. I will tell my teacher that I need a break.	
2	I am doing OK. I'm not pleased, but I'm not upset. I can stay where I am and keep working. I can control my anger by myself.	
1	I am doing great. I feel good about myself and about what is going on around me.	

Feelings Chart		
	How I feel	What I can do
5	 I need some help!	<ul style="list-style-type: none">Ask to go into the hallwayAsk to take a bathroom breakAsk to go to Luke Skywalker (if he is free)Take 4 or 5 deep breaths
4	 I'm really upset.	<ul style="list-style-type: none">Ask to go into the hallwayAsk to take a bathroom breakAsk to go to Luke Skywalker (if he is free)Take 4 or 5 deep breaths
3	 I've got a problem.	<ul style="list-style-type: none">Let a teacher know that you have a problem and need assistancePlay with your favorite thingAsk to go to Luke Skywalker (if he is free)Take 4 or 5 deep breaths
2	 Things are pretty good.	<ul style="list-style-type: none">Play with my favorite thingTake 4 or 5 deep breathsSay "You gotta be OK" to yourselfTake 4 or 5 deep breaths
1	 Feeling Great!	<ul style="list-style-type: none">Enjoy the feeling!Work on



ESTRATEGIAS

Prevención.

- Intentar **eliminar** los **elementos perturbadores** del **entorno** que puedan avivar la posible tendencia a la excitabilidad y/o generar ansiedad.
- Es importante **identificar** las **situaciones** que desencadenan **malestar** en la persona afectada y llevar a cabo mecanismos para disminuir su aparición (ejemplo → asegurarse de que no existen problemas de salud que produzcan dolor o malestar, etc.).
- La **terapia de integración sensorial** puede ayudar mucho a mejorar la tolerancia a los estímulos táctiles. Esto evita muchas situaciones de sobrecarga emocional → disminuye la angustia y mejora su conducta.

ESTRATEGIAS

Actuación en momentos críticos.

- En los momentos en que aparecen **conductas autoagresivas o agresivas** lo mejor es actuar de forma calmada y no reaccionar aumentando su ansiedad o enfado. Se puede intentar desviar su atención centrándolos en algún estímulo u objeto que pueda relajarlos o distraerlos.
- Alzar la voz, contener físicamente, etc. → pueden empeorar la situación.

A TENER EN CUENTA

- Cuando las alteraciones de conducta son **graves** pueden requerir tratamiento **farmacológico**.
- Un **soporte familiar adecuado** y una **buena accesibilidad a los servicios asistenciales específicos** resultan factores protectores.
- Puede haber un **aumento** de estas conductas en la **etapa adolescente**.



**MUCHAS GRACIAS POR
VUESTRA ATENCIÓN**

CONDUCTA EN SÍNDROME DE X-FRÁGIL EDAD ESCOLAR Y ADOLESCENCIA

Susana Pujol

Dra. Lara Urraca

Dra. Marta Llorens

CSMIJ Hospital Parc Taulí

smpujol@tauli.cat



ESTRATEGIA DE DEFENSA

NO SIRVEN LAS
MISMAS PRÁCTICAS
DISCIPLINARIAS

Aspectos EVOLUTIVOS SXF Edad escolar y Adolescencia

- ↓ Rabieta.
- ↓ Hiperactividad (♂).
- Trastorno atención.
- Dificultades escolaridad.
- Puede empeorar la conducta.
- Más patentes las dificultades de relación social (♀).
- Posibilidad comorbilidad psiquiátrica.

FENOTIPO CONDUCTUAL

- Comportamiento **Autista**.
 - Especial patrón de interacción social.
 - Angustia social.
 - Evitación contacto ocular.
 - Dificultad con los cambios, necesidad de rutinas.
 - Tendencia a la obsesividad. Lenguaje repetitivo.
- **Hiperactividad** y dificultades **atencionales**.
- **Impulsividad**. Dif. Autocontrol.
- **Hipersensibilidad** estímulos.
 - Defensa táctil.
- **Movimientos estereotipados**. Morderse las manos.
- **Mutismo selectivo**.
- Inestabilidad emocional. **Ansiedad**.

COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS

Discapacidad intelectual.

Trastorno Espectro Autismo: causa genética conocida más frecuente.

TDAH es el trastorno más común (59-89% en sexo masculino y 3% en el femenino).

- Síntomas de **Ansiedad.**

Oposicionista Desafiante (29% en algún estudio).

Conducta repetitiva y compulsiva (egosintónica). TOC (2%)

Enuresis y encopresis son frecuentes.

Síntomas **afectivos.**

INTERVENCIÓN CONDUCTUAL

1º Conocer su contexto, familia, hábitos...

2º **Potencialidades y recursos.**

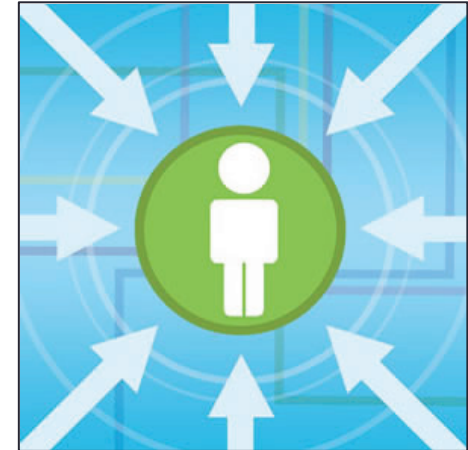
3º Priorizar conductas a trabajar.

4º **Análisis Funcional de la conducta**

Antecedentes – Conductas – Consecuencias

Conocer desencadenantes, **anticipar.**

5º Establecer **objetivos terapéuticos y HH necesarias.**



FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CONDUCTA

- Aspectos médicos / físicos.
- Aspectos sensoriales.
- Capacidad cognitiva.
- Dif. Procesamiento del lenguaje.
- HH para regular las emociones.
- HH Sociales.
- Funciones ejecutivas.



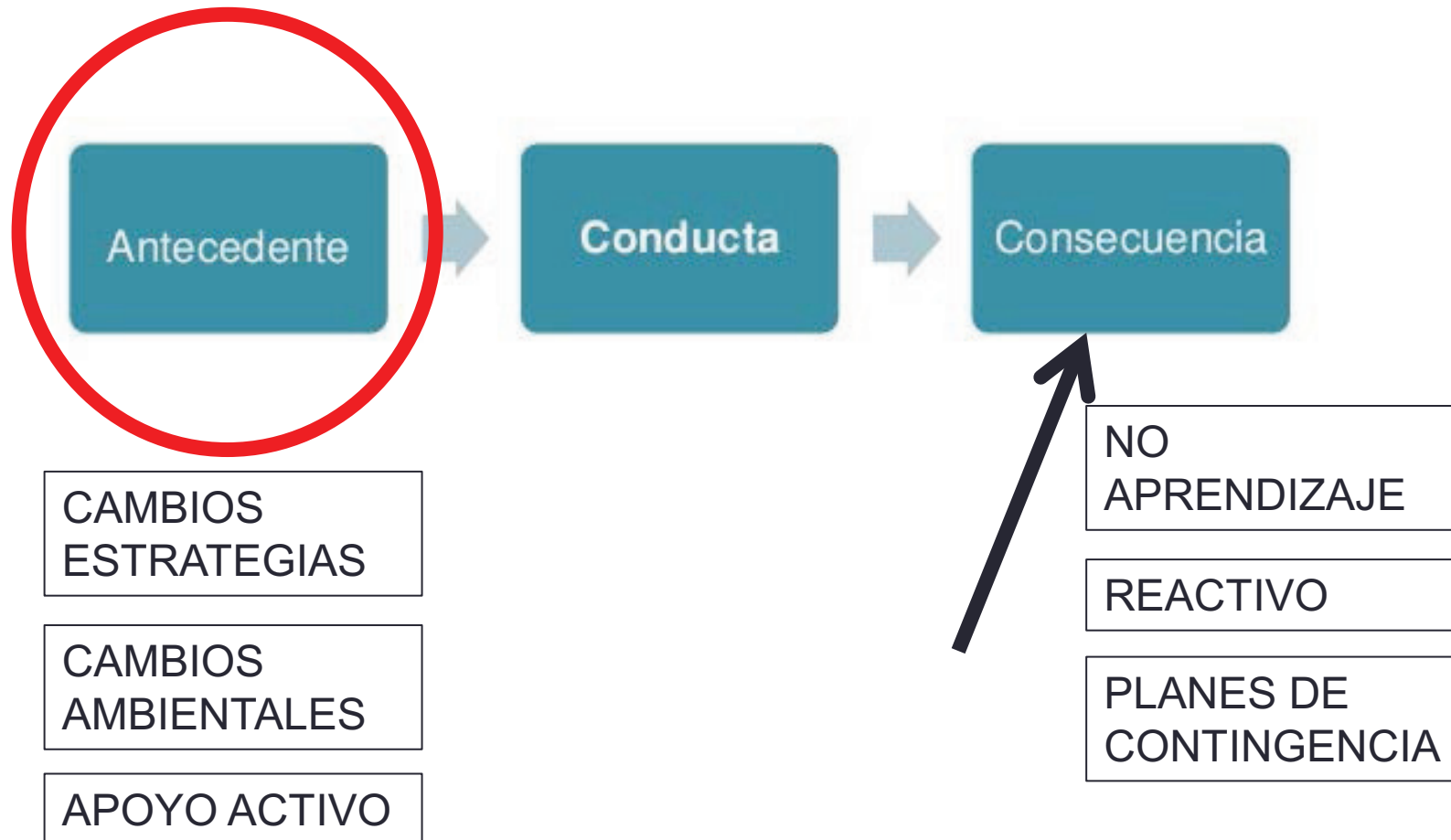
APOYO CONDUCTUAL POSITIVO

Aplicación de **intervenciones conductuales** de carácter **positivo** que buscan cambios conductuales socialmente significativos (Sugai, Horner, Dunlap *et al.*, 2000).

- **Análisis funcional** de la conducta.
- Planes de intervención basados en el **contexto**.
- Enseñar **nuevas habilidades**.
- Técnicas **menos aversivas** disponibles.

APOYO CONDUCTUAL POSITIVO

PCP Plan Centrado en la Persona



Posibles CONDUCTAS A TRABAJAR

- Ansiedad. Conductas obsesivas. Lenguaje repetitivo.
- Sexualidad
- Dificultades ante el cambio.
- Impulsividad. Poca tolerancia espera y frustración.
- Reacciones agresivas.
- Timidez. Habilidades Sociales.
- Hábitos de autonomía.
- Uso excesivo nuevas tecnologías.

INTERVENCIÓN CONDUCTUAL

Cambios en el **ENTORNO**.

Empoderar **PADRES**. Pautas de manejo conductual.

EJEMPLO. Consistentes. Trabajar **PACIENCIA**.

Detectar **SEÑALES** para **ANTICIPARNOS**.

Ser **PREDECIBLES**. Avisar cambios antelación.

Ofrecer **conductas alternativas**. Enseñar habilidades.

Refuerzo y lenguajes **POSITIVOS**.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Puede ser necesario para: TDAH, ansiedad, síntomas obsesivos, depresión, comportamiento agresivo, epilepsia y trastornos del sueño.

NO es una alternativa, sólo **COMPLEMENTO**. Combinar.

Iniciar con dosis muy pequeñas y hacer una escalada lenta.

En la medida posible tiempo prudencial y cambios uno a uno.

NOBLES, BUENOS, AFABLES,
SINCEROS, COOPERATIVOS,
TRABAJADORES, Y CON GRAN
SENTIDO DEL HUMOR

TIEMPO, ESFUERZO Y PACIENCIA



Gracias por vuestra atención

smpujol@tauli.cat

BIBLIOGRAFIA

- MP Ribate Molina, J Pié Juste, FJ Ramos Fuentes.(2010) Síndrome de X Frágil. *Protoc diagn ter pediatr*; 1:85-90.
- Michael R. Tranfaglia. (2011) The Psychiatric Presentation of Fragile X: Evolution of the Diagnosis and Treatment of the Psychiatric Comorbidities of Fragile X Syndrome. *Dev Neurosci* 33: 337-348.
- Hagerman, R.J. y Hagerman, P.J. (2001). El síndrome X Frágil: un modelo de la relación gen-cerebro-conducta. *Revista de Neurología*. 33 (1), 51-57.
- Carrasco, M. (2010) Aspectos psicológicos y educativos del síndrome X frágil.
- Cornish, K., Munir, F. y Wilding, J. (2001). Perfil neuropsicológico y conductual de los déficit de atención del síndrome X frágil. *Revista de Neurología*. 33 (1), 24-29
- Brun, C. y Artigas, J. (2001). Aspectos psicolingüísticos en el síndrome del cromosoma X frágil. *Revista de Neurología*. 33 (1), 29-32
- Bellavista, M. y Fauró C. (2006) *Quadern 2. Transtorn de conducta en la SXF. Associació Catalana Síndrome X Fràgil: Barcelona.*