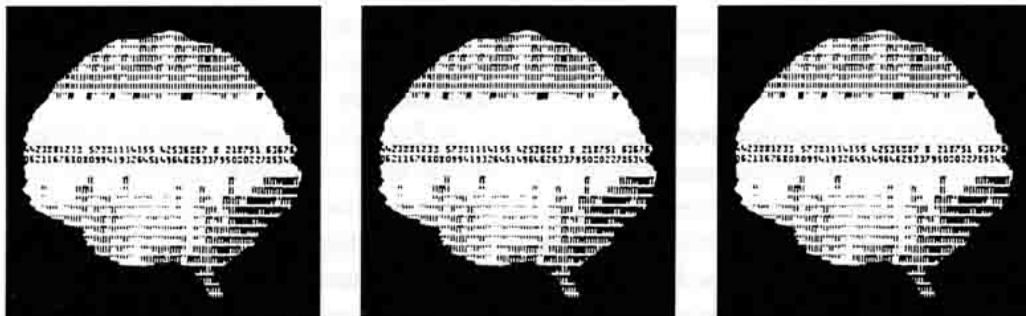


# El retraso mental familiar más común: síndrome X-frágil

Estela Morales Peralta

Centro Nacional de Genética Médica de Cuba



El retraso mental es un grave problema social pues la incapacidad individual que lo caracteriza limita no sólo la vida del afectado, sino también la de su familia. El problema se agrava porque no se trata de un hecho excepcional, ya que el tres por ciento de la población presenta una capacidad intelectual subnormal.<sup>1</sup> La situación es aún más compleja y lastimosa cuando hay varios retrasados mentales en una misma familia.

El síndrome X-frágil es la forma más común de retraso mental hereditario, y la segunda causa con una etiología genética, después del síndrome de Down; se estima que afecta a uno de cada mil varones y a una entre dos mil mujeres.<sup>2</sup>

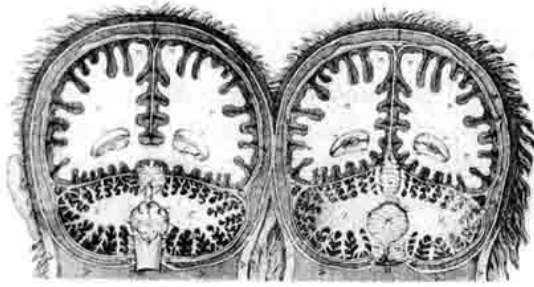
Esta forma de retraso mental familiar fue descrita por primera vez en 1943. Sus manifestaciones clínicas definen en conjunto el llamado "fenotipo Martin-Bell" que, en general, es muy variable y de mayor severidad en los varones. Su signo más constante es el retraso mental, con un cociente de inteligencia que oscila entre treinta y sesenta; el resto de las manifestaciones clínicas pueden o no estar presentes e incluyen: circunferencia cefálica aumentada, cara larga y estrecha, frente y mandíbula prominentes, gran desarrollo del arco superciliar, paladar alto y arqueado, pabellones auriculares grandes y salientes, *pectus excavatum* o *carinatum*, manos grandes, pie ancho y plano, macrorquidismo

en los varones postpuberales, alteraciones del tejido conectivo y de la conducta, encontrándose en ocasiones manifestaciones autísticas.<sup>3</sup>

El término X-frágil, con que se designa a esta enfermedad, se refiere al marcador citogenético Xq27.3, consistente en una fragilidad, que se observa como una discontinuidad no teñida, *gap* o ruptura, situada cerca del extremo del brazo largo (q) del cromosoma X, en la región 2 subregión 7.3. En 1977, Sutherland demostró que este sitio frágil solamente se observa en una porción de las metafases que puede oscilar entre el dos y el sesenta por ciento, obtenidas luego del cultivo celular en un medio deficiente en ácido fólico.<sup>4</sup>

A pesar de que el gen denominado FMR-1, que determina el síndrome X-frágil, está situado en el cromosoma X, su modo de herencia ligado al X es inusual pues:

1) Existen varones portadores, también llamados trasmisores; de ellos obtienen el gen todas sus hijas, que son asintomáticas, siendo sus nietos (por vía de ellas) los que pueden, o no, estar afectados. Por ello, en esta enfermedad existen mujeres y varones portadores, a diferencia de la forma tradicional de herencia ligada al cromosoma X, donde esta condición es exclusiva de las mujeres; pero entre los portadores, sólo las mujeres tienen descendencia afectada, así el gen ad-



quiere un “sello” distintivo cuando proviene de la madre, denominado impronta genómica (véase figura 1).

2) La probabilidad de concebir enfermos se relaciona con la posición que se ocupe en el árbol genealógico, incrementándose la proporción de miembros con retraso mental en generaciones sucesivas (véase figura 1).

3) A este modo de herencia tan peculiar se le conoce como paradoja de Sherman<sup>5</sup> y constituyó un enigma durante años.

En 1991 se describieron las características moleculares de la mutación que causa esta enfermedad y, con ello, se comprendió su curiosa forma de transmisión.<sup>6</sup> El Alelo normal tiene, en la región codificadora situada hacia el extremo cinco del DNA, una secuencia de tripletes CGG (citocina-guanina-guanina) repetidos como máximo unas cincuenta veces. Los portadores presentan una inserción, alcanzando entre cincuenta y doscientos tripletes CGG (premutación). En los afectados la mutación es completa, producto de la amplificación del fragmento inestable por encima de las doscientas repeticiones (véase figura 2). El CpG island adyacente al gen FMR-1 está metilado cuando el número de copias excede las doscientas, por lo cual queda abolida la transcripción del gen, es decir, no aparece el producto génico y se presenta la enfermedad.<sup>7</sup> La amplificación del segmento inestable o premutado puede ocurrir solamente en una ovogénesis; así, la premutación se convierte en mutación, exclusivamente en una meiosis femenina, de ahí que entre los portadores sólo las mujeres pueden tener hijos enfermos; es por ello que se habla de un “sello” conferido al gen por la madre portadora (véase figura 2).

En el diagnóstico del síndrome X-frágil tiene un excelente valor predictivo la historia familiar de retraso mental –con su forma

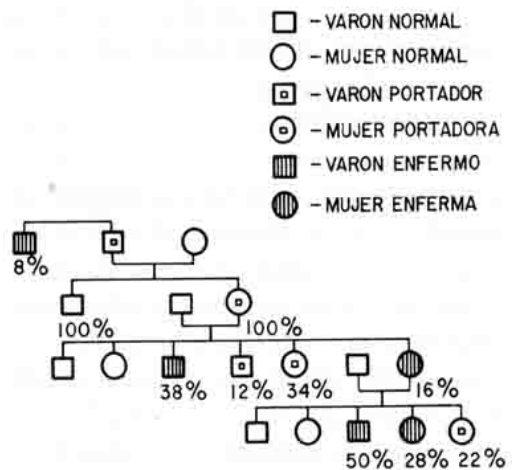
peculiar de transmisión– acompañada, o no, de la presencia del resto de los signos clínicos que conforman el fenotipo Martin-Bell. Durante muchos años se ha requerido, para el diagnóstico, la demostración citogenética del sitio frágil Xq27.3, sin embargo:

a) Se sabe que existe otro sitio frágil común (Xq27.2) diferente al marcador citogenético de la enfermedad (Xq27.3), situado próximamente a éste y por lo tanto difícil de diferenciar, lo cual puede llevar a falsas interpretaciones.

b) Por otra parte, los estudios citogenéticos no son concluyentes para identificar a todos los portadores, ya que no se observa el marcador citogenético en los varones transmisores, ni tampoco en más de la mitad de las mujeres portadoras, y en las que lo presentan su proporción disminuye con la edad.<sup>8</sup>

Por todo lo anterior han adquirido gran importancia los estudios moleculares, pues brindan un diagnóstico de certeza al demostrar la magnitud de la secuencia repetitiva, a través de la aplicación de técnicas como el análisis del *Southern blot* (que permite separar e identificar DNA) y la reacción en cadena de la polimerasa (véase este número de *Elementos*, pp.16-21).<sup>9</sup>

En la actualidad está aún en cuestión el valor real de los estudios citogenéticos y moleculares; no obstante, el diagnóstico to-



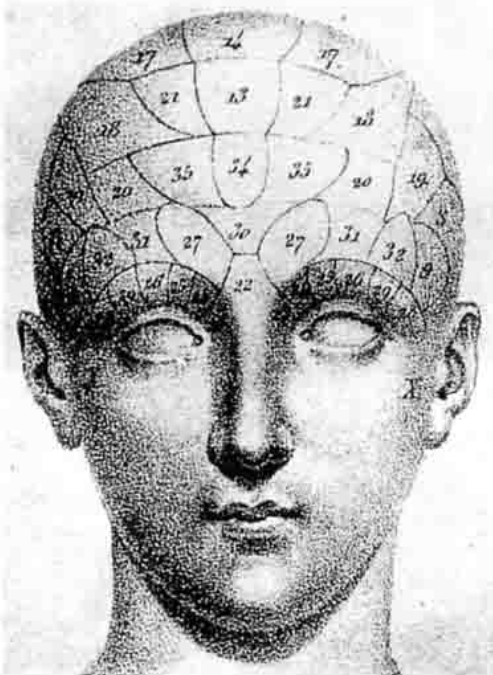
**Figura 1.** Árbol genealógico hipotético de una familia con síndrome X-frágil, donde se observan los riesgos estimados de acuerdo con la posición que se ocupe en el árbol genealógico. Nótese que, entre los portadores, sólo las mujeres tienen hijos enfermos y que la proporción de afectados aumenta en las generaciones sucesivas.

davía parte de la demostración del marcador citogenético X q27.3 y se complementa con el uso de las técnicas moleculares, aunque no hay dudas que en el futuro se basará fundamentalmente en la identificación de la mutación mediante el estudio del DNA.<sup>9</sup>

El descubrimiento de esta mutación dinámica ha revolucionado la genética médica. De forma similar, la presencia de secuencias trinucleotídicas repetitivas explica la mayor gravedad de la distrofia miotónica en la descendencia de madres afectadas, y que tenga más severidad la corea de Huntington cuando se ha heredado la enfermedad del padre. Otras afecciones caracterizadas por un triplete repetitivo son la atrofia muscular espinobulbar de Kennedy y la ataxia espinocerebelosa tipo I.<sup>10</sup> Sin duda, con la identificación de otras mutaciones por secuencias de DNA inestables se comprenderán eventos peculiares que ocurren en otras enfermedades, hoy inexplicables en el marco de los conceptos de la genética clásica.

#### Agradecimientos

A la licenciada Nereida González García por su trabajo iconopatográfico; a la licenciada Mirta Lora Errandorena, por la confección del árbol genealógico y al doctor Miguel Álvarez Fornaris por la revisión crítica del manuscrito.



Normal	... (CGG) <sub>n</sub> ...	n < 50
Premutación	..... (CGG) <sub>n</sub> .....	50 < n < 200
Mutación	..... (CGG) <sub>n</sub> .....	n > 200

**Figura 2.** Características de la secuencia repetitiva del triplete (CGG) en los individuos normales, portadores (premutación) y enfermos (mutación).

#### Bibliografía

<sup>1</sup> Pascual, J., *Temas de Neurología Pediátrica*, Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana, Ciudad de la Habana, 1983.

<sup>2</sup> Maino, D.M., Schlange, D., Maino, J.H. y Caden, B., "Ocular anomalies in fragile X syndrome", *Journal of the American Optometric Association*, Vol. 4, 1990, pp. 316-323.

<sup>3</sup> Ramos, F.J., "Síndrome frágil X, ¿qué sabemos hoy?", *Anales Españoles de Pediatría*, Vol. 31, 1989, pp. 417-419.

<sup>4</sup> Oostra, B.A. y Verkerk, A.J.M.N., "The fragile X syndrome: Isolation of the FMR-1 gene and characterization of the fragile X mutation", *Chromosoma*, Vol. 101, 1992, pp. 381-387.

<sup>5</sup> Weaver, D.D. y Sherman, S.L., "A Counseling guide to Martin Bell syndrome", *American Journal of Medical Genetics*, Vol. 26, 1987, pp. 39-44.

<sup>6</sup> Verkerk, A.J.M.H., Pieretti, M., Sutcliffe, J.S., Fu, Y., Kuhl, D.P.A., Pizzuti, A., Reiner, O., Richards, S., Victoria, M.F., Zhang, F., Eusse, B.E., Van Ommen, G-J.B., Blonden L.A.J., Riggins, G.J., Chastain, J.L., Kunst, C.B., Galjaard, H., Caskey, C.T., Nelson, D.J., Oostra, B.A. y Warren, S.T., "Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome", *Cell*, Vol. 65, 1991, pp. 905-914.

<sup>7</sup> Richards, R.I. y Sutherland, G.R., "Dynamic mutations: A new class of mutations causing human disease", *Cell*, Vol. 90, 1992, pp. 709-712.

<sup>8</sup> Gabarrán, J., López, I., Glover, G. y Carbonell, P., "Fragile X screening program in a spanish region", *American Journal of Medical Genetics*, Vol. 43, 1992, pp. 333-338.

<sup>9</sup> Oostra, B.A., Jacky, P.B., Brown, W.T. y Rosseau, F., "Guidelines for the diagnosis of fragile X syndrome", *Journal of Medical Genetics*, Vol. 30, 1993, pp. 410-413.

<sup>10</sup> Goldman, A., Ramsay, M. y Jenkins, T., "Absence of Myotonic dystrophy in southern African Negroids is associated with a significantly lower number of CTG trinucleotide repeats", *Journal of Medical Genetics*, Vol. 31, 1994, pp. 37-40.