

## HALLAZGO ATÍPICO DEL SÍNDROME DEL X FRÁGIL EN UNA FAMILIA CON CASO ÍNDICE NIÑA Y NINGÚN VARÓN CON RETRASO MENTAL

### INTRODUCCIÓN

El Síndrome del X frágil (X-fra) es la causa más común de Retraso Mental (RM) hereditario y una de las enfermedades genéticas más frecuentes <sup>(1)</sup>. La principal mutación que produce dicho síndrome es la expansión anómala de un triplete (CGG) dentro del gen FMR-1 en la región Xq28 del cromosoma X <sup>(2)</sup>. La transmisión de esta afectación es compleja: inicialmente considerada como recesiva ligada al X (varones afectados y mujeres transmisoras), pronto se supo que había mujeres que en mayor o menor grado presentaban RM, con lo que hoy día se considera una enfermedad dominante con penetrancia incompleta. Además, la expansión se desarrolla en dos etapas: una primera en la que el n° de repeticiones del triplete CGG no excede de 200 y que se denomina "Premutación", en la que tanto mujeres como hombres son transmisores con inteligencia normal; y un segundo estadio denominado de "Mutación completa", con más de 200 repeticiones, en el que todos los varones presentan RM, mientras que las mujeres lo padecen en un 59% aproximadamente <sup>(3)</sup>. Lo más habitual es que estas mujeres con el síndrome sean diagnosticadas a partir de un primer caso índice varón con RM, estudiando posteriormente a la familia. Así por ejemplo, en nuestra Unidad de Genética se chequea rutinariamente el X-fra en todos los varones con RM no filiado que llegan a nuestro laboratorio <sup>(4)</sup> y, sin embargo, a las mujeres con déficits mentales sólo se las estudia para X-fra por petición de algunos clínicos bajo sospecha del síndrome (fenotipo sugerente, historia familiar, etc). Presentamos aquí el caso atípico de una familia diagnosticada de X-fra a partir de un caso índice, niña, con RM, en la que el estudio molecular mostró que llevaba la mutación completa. El estudio posterior de la familia demostró la misma mutación completa en otras cuatro mujeres sanas, no habiendo ningún varón con RM reseñable en el pedigrí que se elaboró a partir de los datos que aportaron las entrevistas con dichas mujeres. Dado que todavía no se ha llegado a saber el por qué de las diferen-

cias fenotípicas en las mujeres, el objetivo de este trabajo es doble:

1. Por un lado, dar a conocer las posibilidades diagnósticas moleculares del Síndrome del X Frágil en niñas y mujeres.
2. Y, por otro, el estudiar y comparar desde un punto de vista molecular, fenotípico y psicométrico a cinco mujeres de una misma familia que presentan la misma mutación.

### CASO CLÍNICO

#### Motivo de Consulta

Niña de 5 años y 6 meses de edad (Fig. 1, III-1), mayor de 2 hermanas (la pequeña de 7 meses), que acude a consulta acompañada de sus padres por presentar retraso escolar, estando entonces en 2º de preescolar.

#### Antecedentes familiares psiquiátricos

El padre es bebedor habitual y refiere deambulación a los 3 años.

El hermano del padre es enfermo psiquiátrico con varios ingresos psiquiátricos y tratamiento de mantenimiento. No hay antecedentes psiquiátricos en la familia materna. En la entrevista inicial, la madre impresiona como de inteligencia límite, además de destacar su fenotipo peculiar semejante al de la paciente.

#### Antecedentes personales

Embarazo y parto normal. Parto a término con peso 2.400 g. En el desarrollo psicomotor destaca el retraso en la deambulación (dos años, casi para cumplir los tres), paralelo a una hipotonía de extremidades inferiores (diagnosticada de retraso motor dissociado) y torpeza motora global, junto con retraso en la adquisición del habla (primeras palabras a los 18 meses con una lenta adquisición posterior del progresivo dominio de la lengua). En cuanto al control esfinteriano no presentó ningún tipo de retraso o patología.

Otros aspectos patológicos a destacar son su tendencia a la hiporexia, que motivó su ingreso hospitalario a los 14 meses por malnutrición moderada (entonces presentaba además telarquía bilateral idiopática y el ya

128 referido retraso motor disociado); y sus dificultades de conciliación y mantenimiento del sueño, que cedieron coincidiendo con su escolarización a los 3 años.

Existe además un antecedente de marcada ansiedad de separación, vivida de un modo extenuante por la madre, y razón por la que envía a la niña al año de edad a guardería en horario de mañana. La adaptación fue conflictiva e incluso en la actualidad se mantiene aislada en el aula.

### Exploración

La niña es de baja estatura y peso con aspecto de fragilidad física. Cara alargada, orejas grandes y frente amplia, semejante a su madre. No muestra ansiedad ante la exploración y establece un contacto adecuado, en cuanto a que no psicótico. Su afectividad es pobre, poco matizada, presentando cierta avidez afectiva, más propia de una niña de menor edad. No presenta psicopatología psicótica. Su lenguaje aún es pobre en cuanto a las estructuras gramaticales que emplea. Se evidencia hipotonía en manos con cierta torpeza motora. En el dibujo espontáneo, realiza una figura humana aún rudimentaria, formada por cara y orejas como círculos pegados. En la valoración global de su desarrollo (tabla de desarrollo Haizea-Llevant) se constata un retraso armónico de aproximadamente 16-18 meses. Se plantea la cuantificación de su nivel intelectual mediante WPPSI, pero resulta complejo para la paciente y se opta por esperar un año para realizar la prueba. Ante la impresión diagnóstica de que la niña presenta Retraso Mental, acompañado de fenotipo peculiar, se solicita cariotipo con estudio de X frágil, con la finalidad de investigar un posible origen genético (ver un poco más adelante). Un año después de realizar la evaluación inicial, cuando la niña tiene 6 años y 6 meses y se sabe ya que es X-fra, se valora su inteligencia mediante WPPSI. Se opta por utilizar el WPPSI y no el WISC-R porque, ante la sospecha de deficiencia intelectual se aconseja utilizar la prueba inferior en los sujetos que tengan una edad límite entre dos pruebas. Los resultados obtenidos reflejan un CI en rango de deficiencia: CI verbal 45, CI manipulativo 55 y CI global 44 (se observa su mejor rendimiento en las pruebas manipulativas que en las verbales, como suele ocurrir en los retrasos mentales). Estos resultados, extremadamente bajos, no concuerdan con el mejor grado de adaptación social que la paciente va demostrando,

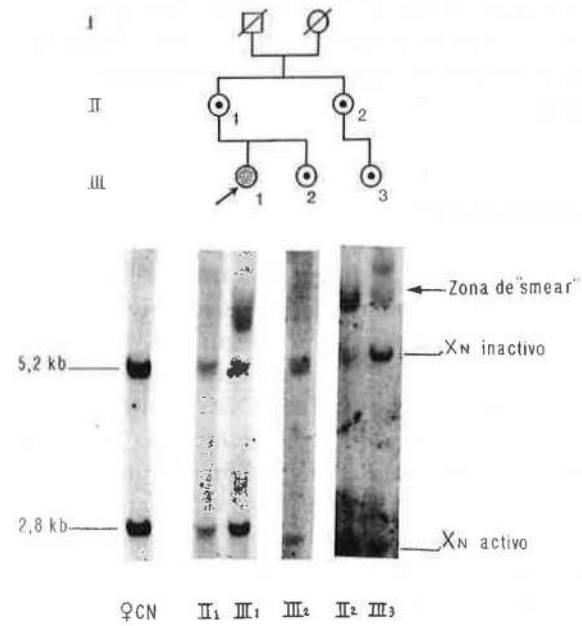


Figura 1. Pedigrí y Estudio molecular directo de la familia.

- 1) Los números de las carreras de la electroforesis corresponden a los individuos según sus números de Pedigrí.
- 2) CN: Mujer control normal: se observa la perfecta distribución al 50% del X activo (2,8 kilobases) y del inactivo (5,2 kilobases). Desde esta banda para arriba, todo el X permanece inactivo.
- 3) "Smear": se llama así a la banda mutada por no ser única, sino múltiple, lo que hace una zona de sombreado.
- 4) Las tres últimas carreras son más oscuras porque se nos ha suministrado diferente solución quimioluminiscente en el Hospital.

do, lo cual aporta un cierto optimismo respecto a la evolución final de la niña. En fin, el diagnóstico definitivo de su nivel intelectual se difiere a la edad adulta, una vez que todas las expectativas de mejoría —debidas a su propio desarrollo madurativo, así como al debido a un correcto abordaje educativo— se hayan completado.

### Estudios y Resultados Citogenéticos y Moleculares

El estudio citogenético se realizó en el caso índice en sangre periférica, cultivada en medios pobres en

ácido fólico para inducir la fragilidad. Se estudiaron 30 metafases con bandas GTG, observándose una (3,3%) con fragilidad en Xq28, porcentaje dudoso para emitir un diagnóstico y razón por la que se inició el estudio molecular.

El estudio molecular se realizó entonces a la vez en la niña (III-1) y en su madre (II-1). Se extrajo ADN a partir de sangre periférica mediante técnicas convencionales. Se digirió con los enzimas EagI y EcoRI y, tras electroforesis y blotting, las muestras se hibridaron con la sonda StB12.3 (cedida por el Dr. Mandel) <sup>(1)</sup>. Se realizó asimismo PCR del triplete CGG para cuantificar el tamaño de la expansión <sup>(2)</sup>. Los resultados obtenidos fueron en ambas de mutación completa (Fig. 1).

A partir de estos resultados se siguió un estudio de la familia, chequeando para X-fra a la hermana (III-2) y a la tía (II-2) del caso índice y por último a la hija de esta última (III-3).

Como se observa en la figura 1, las cinco mujeres, aunque con diferentes patrones mutacionales o "smear", presentan su cromosoma amplificado en el rango de metilación, es decir de ADN inactivado, lo que confirma el estado de mutación completa en todas ellas. La PCR confirmó que el número de repeticiones era superior a 200, ya que sólo se amplificó el alelo normal.

#### Estudios clínicos de la familia

Ni la tía del caso índice (II-2) ni su hija de 8 años (III-3), quisieron colaborar en la realización de las pruebas psicométricas. Tanto el nivel de escolarización en ambas como la valoración "a priori" que se realizó en la entrevista para la extracción de sangre, nos hacen pensar en la completa normalidad de niña y madre. La madre de la paciente no completó el WAIS, realizando únicamente las pruebas verbales, que dieron un CI de 91. Si generalizamos los resultados, y dado que el CI verbal es generalmente inferior al manipulativo, podemos decir que II-1 presenta un CI normal-medio. Por último, y en cuanto a la hermana (III-2), se trata de una niña de dos años, de aspecto físico normal (a diferencia de su hermana y madre) y que presenta un desarrollo madurativo adecuado a su edad, no detectándose ningún tipo de patología psiquiátrica. La valoración de su desarrollo cognitivo se realizó mediante la Tabla de desarrollo Haizea-Llevant (puesto que dada su corta edad, otras mediciones más específicas no son aún per-

tinentes), reflejando resultados de total normalidad en relación a su edad.

129

#### DISCUSIÓN

La familia que presentamos en este artículo representa una forma atípica de hallazgo de transmisión del X-Fra en mujeres. El hecho de que en la familia más cercana al caso índice no exista ningún varón (ver árbol, figura 1), no es más que un simple azar de las leyes de segregación del sexo, pero ello refuerza el valor del hallazgo, por no haber ningún varón con RM en la familia ni tan siquiera historia conocida de retraso mental familiar.

Nuestro caso índice fue diagnosticado a partir de una sospecha por fenotipo sugerente (grandes orejas, cara alargada, frente elevada) y un RM que parecía congénito. Una primera conclusión que podemos deducir de esto es que todas las niñas con este perfil deben ser estudiadas para X-Fra. Y esto ha de ser así, aunque sepamos que, con este criterio, muchas mujeres portadoras del X-Fra se escapan a nuestro análisis, dada la gran variabilidad fenotípica (tanto física como psicométrica) descrita en la literatura, y hallada en esta familia que presentamos. Diversos estudios se han realizado intentando correlacionar los resultados moleculares con los fenotípicos en aras de intentar explicar esa variabilidad pero, aun y manejando series grandes <sup>(3,6,7)</sup>, los resultados no son concluyentes.

Así por ejemplo, se ha intentado correlacionar el CI con el número de repeticiones del triplete CGG y, mientras que algunos autores encuentran una correlación positiva (o sea, a mayor expansión mayor grado de RM) <sup>(3)</sup>, para otros no es así <sup>(6)</sup>. En nuestra familia podemos ver que no hay correlación (Fig. 1), ya que precisamente el "smear" más corto y condensado lo tiene el caso índice con RM. Desde un punto de vista científico, esta "no correlación" parece lógica puesto que, si el estado de mutación completa implica que el gen FMR1 se inactiva, no habrá proteína (FMRP) en ningún caso, siendo independiente del tamaño de la expansión. Otros autores <sup>(7)</sup> han hallado una correlación positiva entre los rasgos físicos y el tamaño de la expansión. En nuestra familia, las mujeres que presentan grandes orejas y cara alargada son el caso índice, su madre y su tía, pero no en los otros dos casos. Como

130 se ve en la figura 1, estas tres mujeres tienen expansiones diferentes, siendo la más alta la de la niña III-3 que no tiene ni fenotipo ni RM.

En las mujeres con mutación completa, además de inactivarse el cromosoma X mutado en su totalidad, el cromosoma X normal sigue su inactivación al azar según la Hipótesis de Lyon al 50%, con curva de Gaus desde 0 a 100. Según esto, una segunda hipótesis sería el considerar que, cuanto más proteína (FMRP) haya, más normal se ha de ser, o, dicho en otras palabras, cuanto mayor sea la proporción de células con el gen FMR1 normal en el cromosoma X activo (AR), menor debería ser el RM y los rasgos fenotípicos. Observando la figura 1, vemos que el AR mayor es el del caso índice, cercano al 80%, lo que no corrobora la hipótesis descrita. Sobesky et al.<sup>(7)</sup> y Abrams et al.<sup>(8)</sup> se encuentran entre los grupos que sí encuentran correlación entre el AR y el grado de RM, pero sin embargo Taylor et al.<sup>(6)</sup> no hayan tal correlación. Estos últimos autores, creyendo —que no corroborando, como hemos dicho— en esta hipótesis, plantean que deben existir diferencias en los diversos tejidos, tanto en el AR, como en el tamaño de la expansión, y así lo comprueban en saliva. Pocos grupos han trabajado en otros tejidos, por las dificultades éticas que supone la extracción de biopsias en personas vivas, pero, los que lo han hecho comprueban que existen claras diferencias en los diversos tejidos estudiados<sup>(9)</sup>. Dado que nosotros extraemos el ADN de

leucocitos para los análisis X-Fra, no podemos saber como será el AR por ejemplo en células neuronales o en el cartílago de las orejas o en cualquier otro tejido; creemos sin embargo, que probablemente esta hipótesis sea la más correcta.

En conclusión, podemos recomendar un análisis para X-Fra bajo sospecha fenotípica del síndrome en niñas y mujeres, pero ante un estudio molecular positivo de mutación completa, no podemos predecir si esta paciente tendrá RM o no. Esto último plantea dilemas éticos a la hora de ofrecer un diagnóstico prenatal a portadoras, que habrá que valorar en consulta individual caso por caso.

M. I. Tejada<sup>1</sup>, A. Fernández-Rivas<sup>2</sup>, M. Durán<sup>1</sup>,  
M. A. López-Arístegui<sup>3</sup>, A. Higuera<sup>2</sup> y M. Molina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Genética. Hospital de Basurto. Bilbao (Vizcaya). <sup>2</sup>Centro de Salud Mental de Portugalete. Portugalete (Vizcaya). <sup>3</sup>Laboratorio de Genética. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

Correspondencia:

Dra. M. I. Tejada  
Unidad de Genética  
Hospital de Basurto  
Avda. Montevideo, 18  
48013 Bilbao (Vizcaya)

BIBLIOGRAFÍA

1. Rousseau F, Heitz D, Biancalana V, et al. Direct diagnosis by DNA analysis of the Fragile X syndrome of mental retardation. *N Engl J Med* 1991;325:1673-81.
2. Oberlé I, Rousseau F, Heitz D, et al. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in Fragile X syndrome. *Science* 1991;252:1097-102.
3. Rousseau F, Heitz D, Tarleton J, et al. A multicenter study on genotype-phenotype correlations in the Fragile X syndrome, using direct diagnosis with probe StB12.3: The first 2.253 cases. *Am J Hum Genet* 1994;55:225-37.
4. Tejada MI, Durán M, Martínez T, et al. FRAXA and FRAXE testing in the North of Spain. Abstracts of the 30<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society of Human Genetics 1998 (In Press).
5. Brown WT, Houck GE, Jeziorowska A, et al. Rapid Fragile X carrier screening and prenatal diagnosis using a nonradioactive PCR test. *JAMA* 1993;270:1569-75.
6. Taylor AK, Safanda JF, Fall MZ, et al. Molecular predictors of cognitive involvement in female carriers of Fragile X syndrome. *JAMA* 1994;271:507-14.
7. Sobesky WE, Taylor AK, Pennington BF, et al. Molecular/clinical correlations in females with Fragile X. *Am J Med Genet* 1996;64:340-5.
8. Abrams MT, Reiss AL, Freund LS, et al. Molecular-neurobehavioral associations in females with the Fragile X full mutation. *Am J Med Genet* 1994;51:317-27.
9. Dobkin CS, Nolin SL, Cohen I, et al. Tissue differences in Fragile X mosaics: Mosaicism in blood cells may differ greatly from skin. *Am J Med Genet* 1996;64:296-301.