

Síndrome de x frágil. Correlación genotipo-fenotipo a propósito de un caso familiar

*MT. Nascimento Osorio; *A. Petrizán Alemán, *E. Baeza Tena; *Eduard Forcadell Lopez, *S. Batlle Vila; *E. Camprodon Rosanas; *X. Estrada Prat; **Loreto Martorell, *L. Duñó Ambrós; *LM. Martín-Lopez; *V. Perez-Solá

*Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones, CSMIJ Sant Martí – La Mina, Parc de Salut Mar, Barcelona

**Sección de Genética Molecular, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Introducción

El Síndrome de X Frágil (SXF) es un trastorno del neurodesarrollo asociado a déficit cognitivo y autismo. Es la forma más común de retraso mental hereditario en hombres y una causa significativa de retraso mental en mujeres. Es causado por la inestabilidad y posterior expansión de la repetición de CGG en la región promotora del gen FMR1 (fragile X mental retardation-1) en el cromosoma Xq27.

En los últimos años se ha debatido acerca del perfil neuropsicológico en los hombres/mujeres que sólo son portadores de la premutación, se ha correlacionado con déficit en funciones ejecutivas, memoria de trabajo y habilidad viso-espacial, además de asociarse a una mayor incidencia de Trastornos afectivos y Trastornos de ansiedad.

Objetivo

Correlacionar las manifestaciones clínicas en una misma familia con antecedente de consanguinidad y las características moleculares de la mutación del gen FMR1 a partir de un caso de SXF.

Metodología

La hermana menor (15 años) fue derivada para estudio genético de retraso cognitivo. Se diagnosticó de SXF y se obtuvo el consentimiento de estudiar las 3 hermanas para consejo genético y estudio cognitivo. Para valorar las características neuropsicológicas se utilizó el test de inteligencia WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale, el test breve de inteligencia de Kaufman y el test de integración visomotora VMI-5). La valoración psiquiátrica se realizó mediante la aplicación de la Mini-International Neuropsychiatric Interview que explora los principales trastornos psiquiátricos según el DSM-IV y CIE-10.

Se obtuvieron muestras biológicas de las 4 hermanas. Se utilizó el Southern blot para determinar el tamaño de la expansión del CGG, estado de metilación y cuantificación del RNA m para el gen FMR1, considerando alelo normal de 0 - 50 repeticiones CGG; premutación de 50-200 y, mutación completa con rangos superiores a 200 repeticiones.

Resultados

La hermana menor, se diagnosticó de Retraso mental severo y Autismo. Las tres hermanas presentaron déficits cognitivos (CI 65-70) y clínica compatible con fobia social. Sin embargo, el análisis molecular reveló rangos muy similares de las expansiones de CGG para ambos cromosomas siendo las cuatro heterocigotas compuestas (una mutación completa en un cromosoma X y un estado de premutación en el otro cromosoma).

El análisis de esta muestra tan particular apunta a que las diferencias fenotípicas observadas entre las 4 hermanas se debe principalmente a la inactivación total del cromosoma X y a la total ausencia de FMRP (fragile X mental retardation protein) que se observó sólo en el caso de retraso mental severo y autismo. Este caso familiar plantea cuestiones importantes para el consejo genético en familias con consanguinidad y los casos de retraso mental idiopático.

Age	Genetic profile (CGG length)	FMRP protein / inactivación X	(Global IQ)/ VMI)	(MINI) Trastorno Psiquiátrico DSM IV
15	78/566	No FMRP/Total inactivación del X	K-BIT < 50	No fue possible. Criterios de Autismo
17	63/533	Si FMRP/activación del X	61	Fobia social
19	58/530	Si FMRP/activación del X	70	Fobia social, distimia
21	60/300	Si FMRP/activación del X	60	Fobia social, crisis de pánico