SÍNDROME DE X FRÁGIL. CORRELACIÓN CLÍNICA Y CITOGENÉTICA A PROPÓSITO DE UN CASO FAMILIAR

Nascimento Osorio MT [1]; Martinez Sanchez JA [1]; Martorell L [2]; Baeza Tena E [1]; Rodríguez Romero AM [1]; Diaz Digon L [1]; Salvador Castellano A [1]; Masso Rodriguez A [1]; Sorli Martinez de Oraa R [1], Siñol Lopez P [1]; Batlle Vila S [1]; Martín-López LM [1]

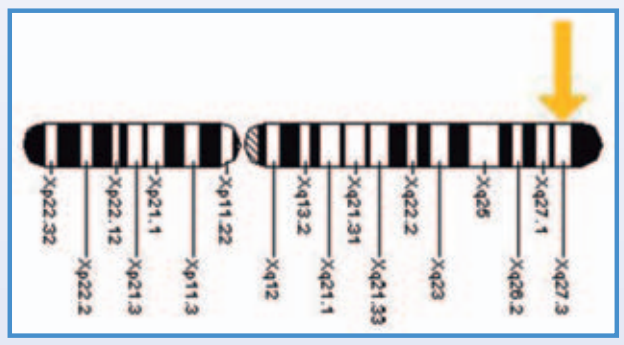
[1] Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones, CSMIJ Sant Martí – La Mina, Parc de Salut Mar, Barcelona
[2] Sección de Genética Molecular, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

INTRODUCCIÓN

El síndrome X frágil (SXF) constituye la causa más común de discapacidad intelectual y autismo. 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, la presentación del síndrome implica una expansión de más de 200 repeticiones CGG. Los individuos en la población normal tienen aproximadamente de 5 a 40 CGG, y los individuos que son portadores (premutación) tienen de 55 a 200 repeticiones.

El SXF afecta tanto a los hombres como a las mujeres. Sin embargo, las mujeres suelen tener síntomas más leves que los hombres. La mutación completa conlleva a una hipermetilación de la región promotora del gen, provocando su silenciamiento y disminuyendo los niveles de expresión de la proteína FMRP. Dicha proteína se relaciona con la plasticidad y la maduración neuronal. Su prevalencia es de 1 por 3.200-4.000 varones y de 1 por 6.000 mujeres.

En los últimos años se ha debatido acerca del perfil neuropsicológico en los hombres/mujeres que sólo son portadores de la premutación y 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.



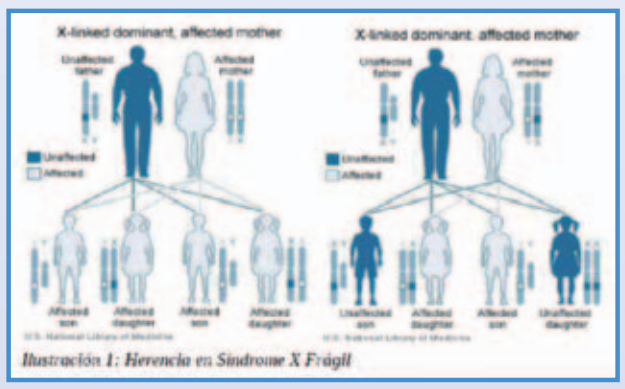


Ilustración 1: Herencia en Síndrome X Frágil

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.

METODOLOGÏA

La hermana menor (15 años) fue derivada para estudio genético de retraso cognitivo. Se diagnosticó de SXF y se obtuvo el consentimiento de estudiar también a las 3 hermanas mayores para consejo genético y estudio cognitivo (WAIS). La valoración psiquiátrica se realizó mediante la aplicación de la Mini-International Neuropsychiatric Interview.

RESULTADOS

La hermana menor, se diagnosticó de Discapacidad intelectual grave 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 en las cuatro hermanas. El análisis de esta muestra tan particular apunta a que las diferencias fenotípicas observadas entre las hermanas se deben principalmente a la inactivación total del cromosoma X y a la total ausencia de FMRP que se observó sólo en la hermana menor.

Table 1. Psychologycal, molecular and phenotypic evaluation in the siblings

Case	*Age*	*Psychiatric disorders (MINI)*	*(Global IQ)/ VMI*	*Phenotypic traits*	*Genetic profile (CGG repeats)*	*X inactivation*	*FMRP protein*
IV2	15	Not possible	K-BIT<50	Long face, prominent forehead and ears, joint laxity	78/566	Total	No
IV3	17	Social phobia	61	Long face, no joint laxity	63/533	Random skewed	Yes
IV4	19	Social phobia, dysthymia	70	Long face, no joint laxity	58/530	Random skewed	Yes
IV5	21	Social phobia, panic disorder	60	Long face, prominent forehead and ears, no joint laxity	60/300	Random skewed	Yes

Abbreviations: FMRP, fragile X mental retardation protein; MINI, Mini-International Neuropsychiatric Interview; VMI, Test of Visual-Motor Integration.

DISCUSIÓN

Este caso familiar plantea cuestiones importantes para el consejo genético en familias con consanguinidad y los casos de discapacidad intelectual idiopático. La premutación del X Frágil puede pasar desapercibida a través de generaciones en una familia antes de que un niño nazca con el síndrome. Este tipo de mutación está asociado con el fenómeno de anticipación, que se manifiesta como un aumento de la gravedad de los síntomas en sucesivas generaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Willemsen, R., Olmer, R., De Diego, Y. & Oostra, B. Twin sisters, monozygotic with the fragile X mutation, but with different phenotype. J. Med. Genet. 37, 603–604 (2000).
- Loesch, D. Z., Bui, Q. M., Huggins, R. M., Mitchell, R. J., Hagerman, R. J. & Tassone, F. Transcript levels of the intermediate size or grey zone fragile X mental retardation 1 alleles are raised, and correlate with the number of CGG repeats. J. Med. Genet. 44, 200–204 (2007).
- Penagarikano O, Mulle JG, Warren ST. The patophysiology of fragile X syndrome. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2007; 8:109-29.

INAD Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions

Parc de Salut MAR Barcelona