

POLICLINICO DOCENTE “DR. HUMBERTO CASTELLO”. LOS PALOS

SÍNDROME FRÁGIL X.

Dr. Jesús Pérez Ramas¹.

1. Especialista de I grado en Pediatría. Instructor.

RESUMEN.

Se realiza una revisión actualizada sobre las peculiaridades clínicas fenotípicas, citogenéticas, diagnósticas y de pesquisaje del Síndrome frágil X o de Martín Bell, una de las enfermedades monogénicas más frecuentes en el ser humano y causa más común de retraso mental ligado al cromosoma X caracterizándose clínicamente por retraso mental, macroorquidea, orejas grandes, prognatismo y lenguaje “sui generis”. En este trastorno se observa la presencia del sitio frágil en el brazo largo del cromosoma X (Xq 27.3). El diagnóstico positivo se realiza a través de las manifestaciones clínicas, estudios moleculares, citogenéticos e inmunohistoquímicos. El diagnóstico precoz permite brindar consejo genético a los padres y familiares.

Descriptores DeCS: ADN; ARN; MUTACION.

El síndrome Frágil X fue descrito por Martín Bell; siendo una de las enfermedades monogénicas más frecuentes en el ser humano y el tipo más común de retraso mental, ligado al cromosoma X^{1,2}. Este síndrome afecta aproximadamente 1 por cada 1250 hombres y 1 por cada 2000 Mujeres. Basado en la incidencia de la enfermedad y estimados de penetrancia en la familia de portadores en la población, es aproximadamente de 1 por cada 866^{2,3}. Genéticamente se ha demostrado que existen en el ser humano cromosomas portadores de sitios frágiles; los cuales se definen **como el punto específico del cromosoma que se manifiesta como una zona no coloreada de este, de extensión variable**, que toma casi siempre ambos cromátides, formando generalmente un fragmento acéntrico o una figura trirradial, transmitiéndose como un rasgo autosómico dominante y no parece tener un efecto fenotípico “per se”, excepto cuando ocurre en el cromosoma X cuestionándose si pueden desempeñar un papel desfavorable en la meiosis. Estos sitios frágiles muestran un riesgo aumentado de fracturas cromatídicas o cromosómicas

haciéndose visibles cuando el medio de cultivo utilizado es pobre en ácido fólico¹⁻³.

Los sitios frágiles que se observan en los brazos cortos o largos de los cromosomas como el 2p11, 3p14, 10q23, 10q25, 11q13, 16q22 20p11 y otros, que en la actualidad llegan a alrededor de 100 no teniendo traducción clínica, exceptuando el xq27.3 que corresponde con la fragilidad del cromosoma X, que muestra un fenotipo bien definido en el varón y poco evidente en la hembra portadora. Este síndrome tiene un patrón de herencia ligada al cromosoma X y su causa parece estar en relación con un trastorno funcional del Gen responsable del mismo, debido a una metilación anormal en uno de sus extremos que ocurre en una etapa temprana del desarrollo

Prenatal (1, 2,4 – 8). Siendo nuestro principal objetivo, dar a conocer de forma breve y sencilla las diferentes características de este Síndrome, así como su pesquisaje.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y FENOTÍPICAS

Se caracterizan por:

- Macroorquidea
 - Orejas grandes
 - Prognatismo de la mandíbula.
 - Lenguaje “sui generis”
 - Hiperkinesia generalmente
 - Retraso mental de moderado a severo (coeficiente de inteligencia 23 y 67), pueden además padecer de tumores de colon y testículos con mayor frecuencia que la población en general, reportándose además en ellos con cierta frecuencia el autismo o conductas autistas¹⁻⁹.

Peculiaridades Citogenéticas En este trastorno se observa la presencia del sitio frágil en el brazo Largo del cromosoma X (xq 27.3); que no está presente en preparaciones cromosómicas metafásica de rutina, sino que tienen que ser incluido usando condiciones de cultivo que deprimen a las células de los precursores de los nucleótidos pirimidínicos en la síntesis del DNA. Cuando se presente el sitio frágil, raramente es visto en más del 50% de los cromosomas estudiados. Las características de herencia, penetrancia, expresión citogenéticas y variaciones clínicas del síndrome se sabe ahora que son el resultado de un mecanismo inusual de mutación, conocido como mutación dinámica: **La amplificación de una secuencia simple de DNA repetida**. En los individuos normales, un segmento de DNA en la banda 27. 3 del brazo largo del cromosoma X, contiene entre 2 y 60 copias en tandem, del trinucleótido repetido citosina _ guanina _ guanina (C.G.G)n. Cuando el número de unidades repetidas del trinucleótido está aumentado entre 60 y 200; rango conocido clínicamente como **premutaciones silentes** que son características de los varones normales transmisores y algunas mujeres portadoras normales; siendo significativa una premutación ya que cuando pasa a la descendencia, ocurre la expansión a mutación completa con aumento en la descendencia, y cuando el rango es por encima de 200 se considera una mutación completa. El trinucleótido C.G.G. repetido se localiza en la porción 5' de un gen llamado FMR1. Cuando el triplete CGG aumenta el umbral de aproximadamente 200 copias, los niveles de RNAm, FMR1 y la expresión de la proteína están disminuidas o ausentes^{3,9-12}. La enfermedad se asocia a la expresión de un sitio sensible al folato en la región xq 27. 3. Este sitio se ha designado como FRAX A debido a que se manifiesta como un característico espacio microscópico del cromosoma X en metafase cuando estos se cultivan en condiciones influidas por

los niveles de desoxinucleótidostrifosfatados^{13,14}. relacionándose este sitio FRAX A con la zona de tripletes repetitivos C.G.G inestables con patrones anormales de metilación. Aunque se ha hallado recientemente dos sitios más; denominados FRAX E y FRAX F localizados 600 Kb distal al FRAX A, el primero y el segundo situado en la región xq 27.28; estando el primero relacionado con retraso mental¹⁵⁻²⁰.

DIAGNÓSTICO Y PESQUISAJE.

El diagnóstico prenatal de la enfermedad permite interrumpir el embarazo afectado por esta aberración estructural cromosómica, si los padres así lo desean. El estudio citogenético prenatal permite detectar los varones afectados. En la actualidad, se realizan análisis moleculares de ADN, que permiten la identificación tanto de mutaciones completas como de premutaciones en portadores^{3,4,9-12}. Los estudios moleculares para el diagnóstico clínico, la detección de portadores y el diagnóstico prenatal están disponibles y han probado ser más confiables que el diagnóstico citogenético. El tamaño del trinucleótido repetido puede analizarse por SouthernBlotting o por Reacción en cadena de la Polimerasa para las longitudes de Citosina _ Guanina _ Guanina repetidas en el rango de premutación, mientras que el método SouthernBlotting se prefiere para detectar mutaciones completas; además puede realizarse el diagnóstico por análisis inmunohistoquímico^{2,3,9-21}.

El clonaje del gen relacionado con el síndrome frágil x (FMR1) permitió el desarrollo de esta técnica inmunohistoquímica capaz de poner en evidencia la ausencia de su producto en los linfocitos y otras células de los sujetos con la enfermedad; siendo muy útil para la identificación de los sujetos varones afectados con el síndrome²²⁻²⁶.

CONCLUSIONES.

Este síndrome, en la actualidad, con los métodos de diagnóstico más modernos existentes es prevenible, así como llegar al diagnóstico precoz para efectuar consejo genético adecuado y tomar conducta según los intereses de los padres.

No existe un tratamiento específico; pero en algunos casos el uso de ácido fólico mejora la hiperkinesia que presentan¹.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Borbolla Vacher L. Pediatría 4: genética médica. Ciudad de la Habana: Pueblo y Educación; 1999.
2. SchapiroMB, Murphy Daclan GM, Hagerman RD. Adult fragile x syndrome: neurophysiology, brain anatomy and metabolism. American Journal of Medical Genetics. 1995; 60: 480-83.
3. Scriver A. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7 ed. 1995;Vol. 1.
4. Holden J, Wing M, Chalifoux M. Lack of expansion of triplet repeats in the FMR1, FRAX E and FRAX F loci in male multiplex families with autism and pervasive developmental disorders. American Journal of Medical Genetics. 1996; 64: 399-403.
- 5.

- Mckusick V. Mendelian inheritance in man. 11 ed. New York: The Johns Hopkins University Press; 1994.
6. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman M, and Arvin AM. Text book of Pediatrics. 15 ed. New York: W. B. Saunders; 1996.
 7. Penchaszadell V. Genética, individuo y sociedad: un desafío para la medicina social. Bol Ofic Sanit Panam 1995; 118 (3): 254-63.
 8. Vogel F, Motulsky AG. Human genetics. Problems and approaches. 3 ed. Berlin: Springer; 1997.
 9. Brown WT, Nolin S, Houck G. Prenatal diagnosis and carrier screening for fragile x by P.C. R. American Journal of Medical Genetics. 1995; 64: 191-95
 10. Nolin SL, Lewis FA, Ye LL. Familial transmission of the FMR1 C.G.G repeat. American Journal Human Genetics. 1996; 59 : 1252-61.
 11. Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. 5 ed. New York: W. B. Saunders; 1997.
 12. McClatchey KD. Clinical laboratory medicine. New York: William and Wilkins; 1994.
 13. Lubs HA. A marker x chromosome. Am J Hum Genet 1969; 21: 231.
 14. Sutherland GR. Fragile sites on human chromosomes: demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. Science. 1997; 197: 265.
 15. Oberte J, Rousseau F, Heitz D. Instability of a 550 base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile x syndrome. Science. 1997; 198: 126.
 16. Brown WT, Houck G, Xiaova J. Reverse mutations in the fragile x syndrome. Am J Med Genet 1996; 64: 287-92
 17. Sutherland GR, Baker E. Characterization of a new rare fragile site easily confused with the fragile x. Hum Mol Genet 1992; 1: : 111-13.
 18. Hirst MC, Barnicoat A, Flynn G. The identification of a third fragile site: FRAX E in xq 2728. Hum Mol Genet 1993; 2: 197-200.
 19. Knight SJ, Voelckel MA, Hirst MC. Triplet repeat expansion at the FRAX E locus x linked mild mental handicap. Am J Hum Genet 1994; 55: 81-86.
 20. Mulley JC, Yu S, Loesch D.L. FRAX E and mental Retardation. J Med Genet. 1995; 32: 162-69.
 21. Willemsen R, Smits A. Rapid antibody test for diagnosing fragile x syndrome: a validation of the technique. Hum Genet 1997:308-11.
 22. Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS. Identification of a gene FMR1 containing a C.G.G repeat coincident with a fragile x break point cluster region exhibiting length variation in fragile x syndrome. Cell. 1991; 65: 905-14.
 23. Verheig C, Bakker CE, Graff E. Characterization and localization of the FMR1 gene product associated with fragile x syndrome. Nature. 1993; 636: 722-4.
 24. Willemsen R, Mohkasing S, Vries B de. Rapid antibody test for fragile x syndrome. Lancet. 1995; 345: 1147-8.
 25. Germain P. Implicaciones de la manipulación genética. Rev Cub Bioet 1995; 5 (20) : 115-6.
 26. Green L. Gene therapy: medicine for the future. Am J Hosp P. 1992; 49: 172-73.

SUMMARY.

An up-to-date revision about the diagnostic cytogenetic-phenotypical clinical peculiarities and the inquiry of the Fragile X Syndrome or Martin Bell, one of the monogenic diseases most frequent in the human beings and it is the common cause of mental retardation binded with the chromosome X

clinically characterized by mental retardation, macrorchid, big ears, prognathism and "su generis " language was done. The presence of the fragile site in the long arm of the chromosom X (xg 27.3) was observed in the disorder. By means of the clinic manifestations, molecular citogenetic and immunochemistic studies the positive diagnosis was done. The precosious diagnosis allows to give genetic counseling to the parents and families.

Subject headings: DNA; RNA; MUTATION.

[Indice Anterior Siguiente](#)