

capítulo 2

Síndrome de X Frágil



Introducción

El Síndrome de sitio frágil del X, X frágil (FRA-X, FRAXA) o síndrome de Martín Bell es la segunda causa de retardo mental de origen genético después del síndrome de Down, pero es la causa más común de retardo mental hereditario. (Recordemos que la etiología más frecuente en el síndrome de Down es la accidental por no disyunción durante la meiosis materna. Solo un 3 a 4% de los mongolismos pueden ser familiares).

Su etiología es génica, ligada al X dominante, con un patrón de herencia inusual ya que existen varones afectados, mujeres afectadas con retardo mental menos severo y varones y mujeres portadores obligados del gen, no afectados.

La prevalencia es variable según las poblaciones y la metodología de detección. En algunos de los estudios de prevalencia realizados usando técnicas citogenéticas, la cifra de prevalencia fue de uno cada 1.200 varones y de una cada 2.500 mujeres. Investigaciones realizadas posteriormente con técnicas moleculares, que son más específicas, mostraron una prevalencia de uno cada 4.000 varones y una cada 6.000 mujeres. Se estima que 1 de cada 259 mujeres de la población general es portadora de una premutación.

Como es un retardo mental que no se asocia a malformaciones evidentes, es una enfermedad mundialmente subdiagnosticada. En Holanda, con un alto nivel de asistencia sanitaria, se estima que el 65% de los pacientes con esta afección están aún sin identificar. Es de esperar que en países con menor acceso a la consulta genética el subdiagnóstico sea aún mayor. No poseemos aún cifras para nuestro país, pero si pudiéramos extrapolar las cifras anteriores podríamos decir, de acuerdo a los datos del censo 2001, que en nuestro país, podrían existir entre 4.391 a 14.636 varones afectados y 3.077 a 7.457 mujeres afectadas, así como 71.286 mujeres portadoras; la inmensa mayoría de ellos aún sin diagnóstico.

La identificación de niños y niñas con síndrome de X frágil permite una intervención temprana sobre el paciente con estrategias de estimulación precoz, manejo conductual y educacional adecuado así como asesoramiento oportuno a la familia e identificación de individuos en riesgo. El diagnóstico correcto evitará gastos innecesarios a la familia y a la sociedad. El pediatra, en su condición de médico de cabecera de niños, niñas y sus familias, es quien está en la mejor situación para sospechar e identificar esta patología e indicar las consultas oportunas.

En el Hospital Garrahan de Buenos Aires existe desde 1989 un equipo interdisciplinario dedicado a esta patología que ha acumulado una importante experiencia tanto en el área clínica como de investigación, siendo además en la actualidad la única institución pública que realiza los estudios moleculares para la identificación de esta enfermedad sin costo para el paciente.

La evolución del conocimiento de esta enfermedad en los últimos años es una fascinante demostración del desarrollo de la genética, su aplicación en el diagnóstico, en el entendimiento de la función de los genes y abre un camino hacia posibles tratamientos futuros.



Dra. María del Valle Torrado

- Médica Genetista.
- Médica principal del Servicio de Genética. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan".
- Coordinadora del equipo interdisciplinario de diagnóstico, tratamiento e investigación del síndrome de sitio frágil del X. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan".
- Autora de varios artículos sobre el tema publicado en libros y revistas nacionales y extranjeras. Directora de dos tesis con temas sobre esta enfermedad.
- Premio SAP 1996 al mejor trabajo de investigación pediátrica: Validación de un puntaje clínico para la detección del Sitio Frágil del X.

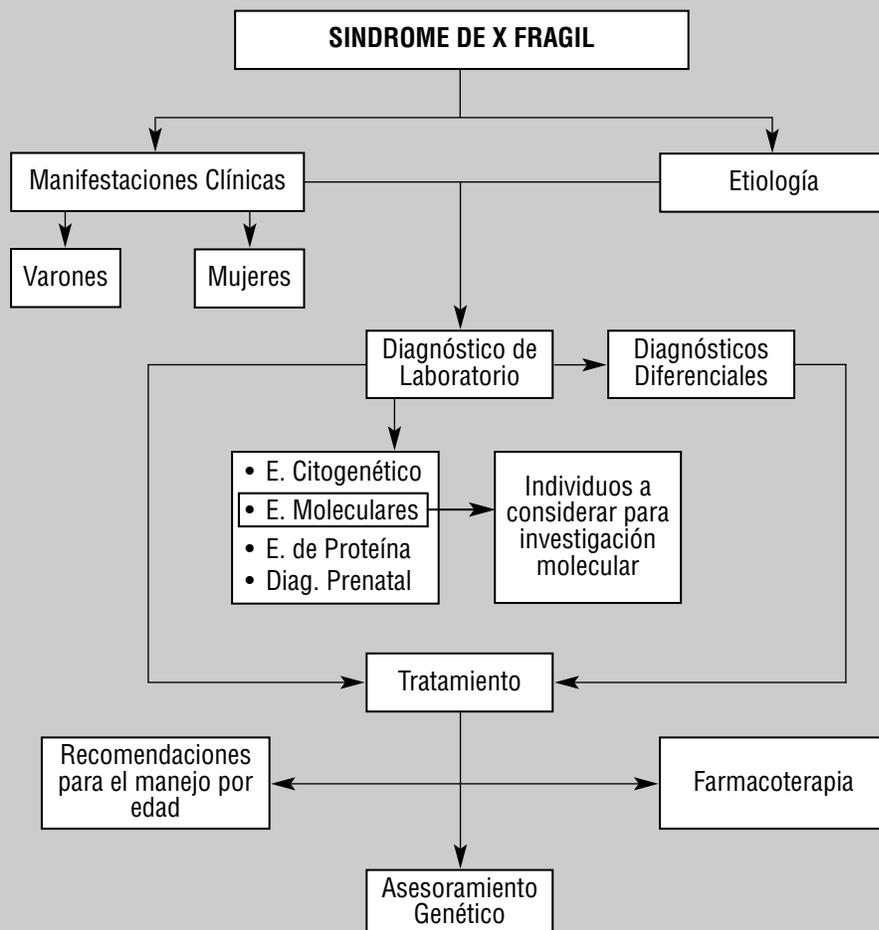
Agradecimientos: a todos los miembros del equipo interdisciplinario del Hospital Garrahan y a las familias que participan en los talleres de Fra-X.

Objetivos

.....
Esperamos que al finalizar el trabajo con este capítulo Ud. sea capaz de:

- Describir las manifestaciones clínicas del Síndrome de X Frágil en niñas y niños.
- Entender la etiología del Síndrome.
- Conocer los estudios de laboratorio necesarios para realizar el diagnóstico.
- Identificar aquellos individuos que deben ser considerados para la investigación molecular del gen FMR1
- Realizar diagnóstico diferencial.
- Comprender la importancia de la coordinación con padres, maestros y terapeutas en el tratamiento de estos niños.
- Valorar la intervención del pediatra en el diagnóstico oportuno de esta enfermedad.
- Reconocer los elementos a tener en cuenta en el control de estos niños a diferentes edades.

Esquema de Contenidos



Clínica

Las características clínicas son diferentes en varones y mujeres, por lo que es conveniente describirlos en forma separada.

Varones afectados

Esta enfermedad fue descrita inicialmente en varones adultos que presentaban retardo mental, una serie de características conductuales, macroorquidismo y antecedentes familiares de otros varones afectados con un claro patrón de herencia ligada al X.

En los varones prepúberes el fenotipo es menos evidente, ya que el macroorquidismo se encuentra excepcionalmente antes de esa etapa y no existen malformaciones externas llamativas. Sin embargo una serie de signos clínicos pueden hacer sospechar esta patología.

El retardo mental, que posteriormente suele ser de moderado a severo, comienza a manifestarse en las primeras etapas de la vida con discreto retardo motor e hipotonía. Otros aspectos importantes, y que son generalmente los que motivan la consulta, son el retraso en la adquisición del lenguaje y conductas atípicas. Ya con estos elementos, y si en la familia materna existen antecedentes de otras personas con retardo mental, se puede comenzar a pensar en este síndrome.

El crecimiento es normal y por lo general tienen talla y perímetro cefálico en el percentil 50 o superiores.

Las dismorfias faciales que se observan más frecuentemente son: frente amplia, cara larga con mentón triangular, hipoplasia medifacial, paladar alto, orejas largas y prominentes (fotografías 1 y 2); en varones adultos se puede observar prognatismo. Algunos autores han descrito hipotelorismo, es decir distancia disminuida entre los cantos internos de los ojos, pero en nuestra experiencia este hallazgo es poco frecuente; nuestros pacientes han sido mayoritariamente normotelóricos o ligeramente hipertelóricos. Se puede pensar que esta diferencia descrita por autores anglosajones es por características raciales.

Existe una serie de signos que dependen fundamentalmente del compromiso del tejido conectivo: hiperlaxitud, que se puede observar en las grandes y pequeñas articulaciones. En nuestra experiencia la más constante es la de la articulación metacarpofalángica y la del pulgar (pulgar en resorte). Depresión del tercio inferior del esternón (fotografía 1), pie plano (60%), escoliosis y hernias (16%). Algunos niños pueden tener estrabismo (20%) y prolapso de válvula mitral; esto último se observa más frecuentemente después de los 10 o 12 años de edad.

FOTOGRAFIA 1:

Niño de 5 años, afectado. Ver cara larga con frente alta y mentón triangular, orejas largas y prominentes. Depresión esternal.



Fotografía 1

FOTOGRAFIA 2:

Niño afectado de 7 años con cara larga, mentón triangular, orejas largas y prominentes.



Fotografía 2

Algunos autores mencionan la presencia de un pliegue simiano en palmas (20%). En nuestra experiencia encontramos como un hallazgo frecuente la presencia de primer dedo del pie ancho.

Otros elementos clínicos a tener en cuenta, aunque no son parte del diagnóstico, son la presencia de otitis y sinusitis frecuentes.

Un 15 a 20 % de los pacientes presentan convulsiones, usualmente son edad dependiente y responden fácilmente a la medicación. Comienzan aproximadamente a los 4 o 5 años de edad y se prolongan hasta los 13 o 14 años. Excepcionalmente persisten en la edad adulta.

Los signos conductuales son:

- pobre contacto visual (rehuyen la mirada del observador) (80 al 88%),
- hiperactividad (60 a 96%): se mueven constantemente en el asiento, no pueden tener las manos y pies quietos, tienen conductas inapropiadas como pararse y correr cuando se les habla o están en clase,
- impulsividad,
- estereotipias varias: movimientos repetitivos cortos y rápidos. Las más comúnmente observadas en nuestra experiencia, son: aleteo de manos (80 al 89%) sobre todo cuando el niño está contento o ansioso, movimientos giratorios sobre sí mismo, balanceo y caminar de un punto a otro,
- autoagresiones: suelen morderse las manos, lo que deja como evidencia callos en el dorso de los dedos o en las muñecas (esto es muy importante porque los papás a veces no relatan las autoagresiones y este signo es una huella física de las mismas). Otras conductas autoagresivas que hemos visto son morderse la ropa o golpearse una parte del cuerpo con otra o con objetos. Los niños hacen esto cuando están ante una situación que les genera ansiedad, o cuando tienen sus enojos o típicas rabietas.

Estos niños tienen atención corta, son sociables, ansiosos (53 a 75%) y muy sensibles a los ruidos fuertes o ambientes bulliciosos por lo que tienden a taparse los oídos ante esos estímulos. Se intran-

quilizan cuando se los saca de sus rutinas, lo que les genera gran ansiedad. Presentan frecuentemente trastornos del sueño y cambios de humor. Tienen conductas de búsqueda sensorial por lo que frecuentemente chupan o mastican objetos. Les encanta jugar con agua.

El retardo mental es moderado a profundo; un hecho frecuente es el trastorno del lenguaje. Esto va desde el retardo en la adquisición del mismo a trastornos específicos, tales como taquifemia (disfunción en la frecuencia y el ritmo), trastornos articulatorios de la palabra y ecolalia (perseveración de la última palabra o sílaba). Cuando hablan de un tema que les interesa es difícil sacarlos del relato reiterativo.

Lo que comienza a llamar la atención de las familias es el retardo en la adquisición del habla o los fenómenos conductuales. Es por esto que nuestro medio muchos niños han sido diagnosticados inicialmente como autistas o niños con rasgos sicóticos, perdiendo un valioso tiempo deambulando por distintos consultorios psicológicos. En el grupo seguido por nuestro equipo interdisciplinario aproximadamente la mitad de los pacientes fueron tratados durante varios años como niños autistas o psicóticos.

Si en nuestro país estuviese más generalizada la aplicación del DSM IV sería más fácil el diagnóstico, ya que estos niños no son verdaderos autistas aunque presenten conductas reiterativas y rehuyan la mirada, ya que son sociables y colaborativos sobre todo en los ámbitos que le son conocidos. Excepcionalmente se describen algunos casos semejantes al autismo verdadero en niños con este diagnóstico. En nuestra experiencia sobre un total de 188 varones diagnosticados sólo uno se comporta como un autista verdadero.

En el perfil cognitivo de estos pacientes se observa buena memoria visual y percepción visual, lo que les permite reconocer los recorridos habituales, identificar logos, figuras, etc. Estos elementos se deben aprovechar para la adquisición de la lecto-escritura y de los conocimientos básicos.

Por la dificultad para sospechar el diagnóstico es importante que el pediatra

efectúe un árbol genealógico en todo niño que evalúe con retardo madurativo o en el habla, y detecte si hay otros varones o mujeres con retardo mental en la familia, especialmente en la rama materna (ver ejemplo en el gráfico 1).

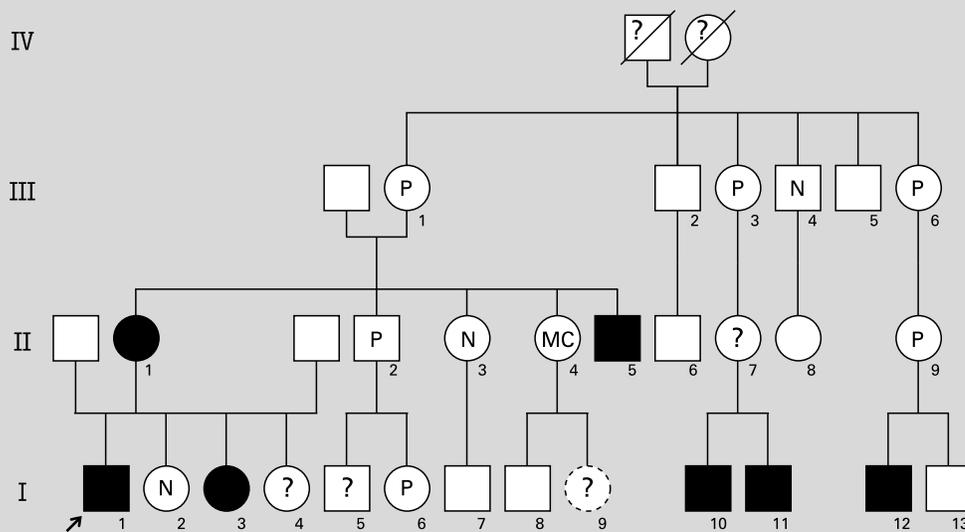
Este dato, junto con características fenotípicas y conductas atípicas puede confirmar la sospecha y decidir la indicación de estudios de laboratorio. Personalmente recomiendo el uso de scores o sistemas de puntaje clínico para la identificación de estos pacientes (esto es importante porque los niños en una primera impresión no parecen tener nada llamativo, pero si uno tiene un esquema orientado a qué signos buscar aprenderá a reconocerlos fácilmente). Existen varios en el mundo, la mayoría de ellos realizados en base a datos semiológicos de los adultos. El que usamos en nuestro Hospital y que

posteriormente fue adoptado por otros centros de nuestro país fue confeccionado estudiando niños de nuestra propia población, por lo que en base a datos fácilmente recolectables y mensurables a través de una adecuada anamnesis y un buen examen clínico se pueda, con los elementos del consultorio de primer nivel de atención orientar hacia la consulta genética.

El pediatra debe pensar en esta patología para poder establecer un diagnóstico oportuno que le permita a la familia conocer el alto riesgo de repetición y darle así a los padres la posibilidad de decisión sobre futura descendencia. Este es un reclamo que surge con frecuencia en los talleres de padres que organizamos.

En el Cuadro 1 se muestra nuestro sistema de puntaje y las instrucciones para su aplicación.

Gráfico 1: Genealogía (caso real). Familia con retardo mental por Síndrome de Fra – X



- Referencias:**
-  Propósito (que inicia el estudio genético)
 -  Con Mutación Completa y Retardo Mental (RM)
 -  Varones o mujeres sin RM
 -  Fallecidos
 -  Feto de sexo femenino
 - N Individuo con estudio molecular normal
 - P Individuo con premutación
 - MC Individuo con mutación completa
 - ? Individuo sin estudiar

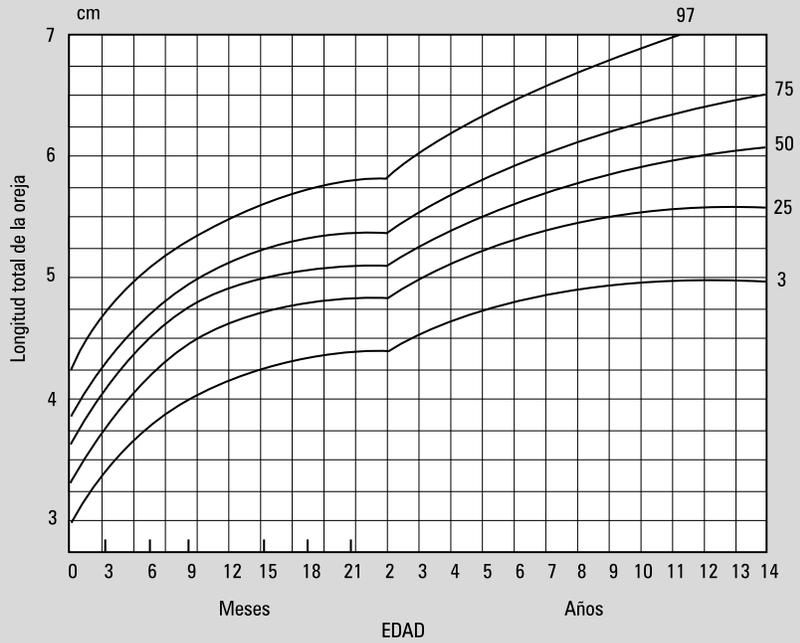
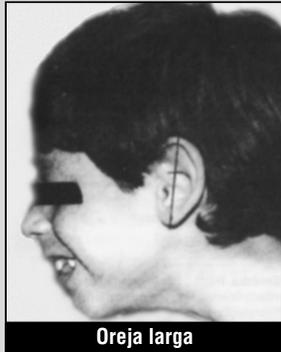
Cuadro 1: Sistema de puntaje clínico para detección de Fra-X de Torrado et al.
Los 17 signos son:

1	Herencia familiar compatible con herencia ligada al X	Dato recogido por anamnesis sobre antecedentes genealógicos.
2	Talla y perímetro cefálico en percentil 50 o más	Se consideró un punto cuando ambos parámetros estaban en el percentil 50 o por encima. Para esta medición se utilizaron las tablas antropométricas de Lejarraga, H. y Orfila, G. (SAP).
3	Orejas largas	Medidas con un centímetro metálico. Se considera positivo cuando el tamaño está en percentil 75 o más. Ver gráfico 2.
4	Orejas prominentes	Se consideró presente este signo cuando estuvieron separadas más de 30 grados del hueso temporal, medido con calibre de Vernier y transportador.
5	Cara larga	Por evaluación clínica cualitativa (Fotografía 1).
6	Paladar alto	Por evaluación clínica cualitativa.
7	Callos en dorso de dedos o manos	Por observación clínica.
8	Hiperlaxitud articular metacarpofalángica	Se consideró positivo cuando evaluando la dorsiflexión pasiva del segundo al quinto dedo sobre una superficie plana, la misma era igual o mayor a 90 grados.
9	Depresión del tercio inferior del esternón	Por observación clínica cualitativa.
10	Macroorquidismo	Se mide con el orquidómetro de Prader considerándose positivo cuando comparado con los estándares por edad y estado superó los valores normales. Ver gráfico 3.
11	Pobre contacto visual	Se manifestó en la actitud de rehuir la mirada del observador.
12	Hiperactividad	Se consideró positivo cuando tenía signos de inquietud (por ejemplo retorcerse en el asiento, movimientos constantes de manos o de pies, etc.) o conductas motoras inapropiadas (por ejemplo pararse, correr cuando está en clase o cuando uno le habla).
13	Estereotipias varias	Movimientos cortos y rápidos como aleteo de manos, movimientos giratorios y balanceo.
14	Autoagresiones	Se consideró positiva la observación de conductas autoagresivas distintas de morderse las manos, tales como golpearse alguna parte del cuerpo con otra o con objetos.
15	Trastornos del lenguaje	Se incluyó retardo en la adquisición, trastornos específicos del lenguaje como taquifemia (disfunción de frecuencia y ritmo), trastornos articulatorios de la palabra.
16	Retardo Mental	La presencia de este signo fue determinado cuando se detectó cualquier tipo de retraso, detención o reversión de las pautas evolutivas por anamnesis y examen clínico. En edad escolar se agregó como parámetro el fracaso en el aprendizaje. En nuestra muestra, este ítem fue ampliado con evaluación del cociente intelectual (CI) por ser un protocolo de investigación. El CI fue determinado por la aplicación de tests psicométricos administrados por una psicopedagoga; cuando esto no fue posible se realizó una promediación de las aptitudes motoras, del lenguaje y adaptativas.
17	Hallux ancho	Por evaluación clínica cualitativa.

Nota: Los signos 11, 12, 13 y 14 se consideraron positivos cuando estaban presentes en el momento de la entrevista o surgieran del relato de padres, docentes o profesionales relacionados con el niño, habiendo persistido por más de 6 meses.

Se adjudica un punto por ítem positivo. Se sugiere, cuando el puntaje lo toma un pediatra, realizar los estudios específicos en aquellos varones que superen los 8 puntos.

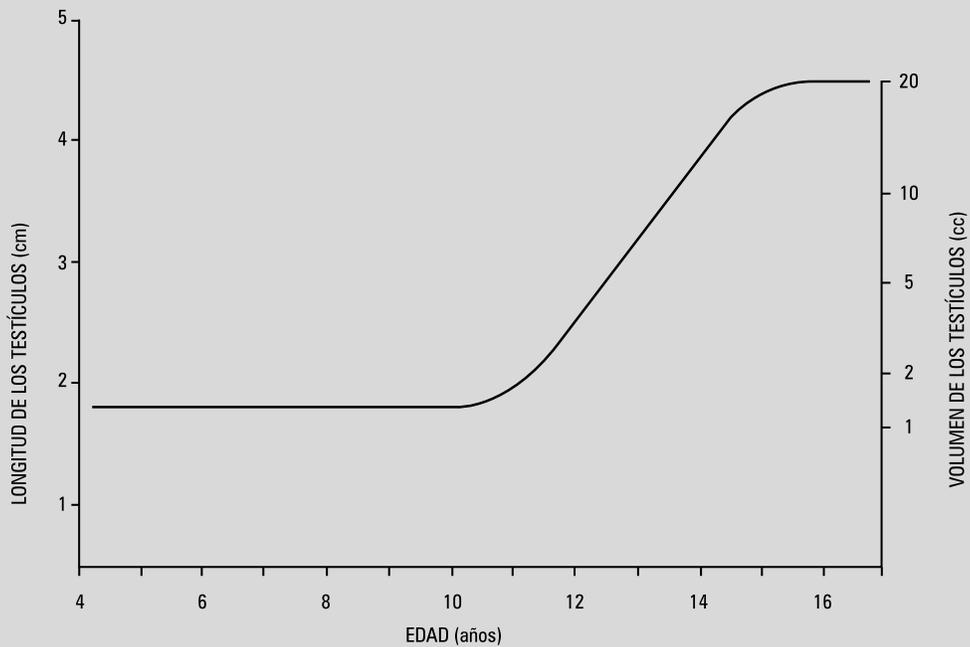
Gráfico 2: Longitud de la oreja según la edad



Tomado de Arch Arg Pediatr 1997; 95: 57-64.

Gráfico 3:

Crecimiento de los testículos en sentido longitudinal adaptados de los estándares normales del volumen testicular



La línea se contruyó empleando datos de A. Prader, Zurich.
Modificado de: Kenneth L. Jones. Atlas de Malformaciones Congénitas.

Mujeres

La detección de niñas con este síndrome es sumamente difícil cuando no existen antecedentes familiares.

Para entender el fenotipo de las mujeres, debemos recordar algunos conceptos básicos. Las mujeres poseen dos cromosomas X y si ambos permanecieran activos en las células tendrían un exceso de genes funcionantes, por lo que uno de ellos se inactiva en cada una de las células, posiblemente por azar. Esto se denomina fenómeno de Lyon. Por este motivo las niñas pueden tener una gran cantidad de signos físicos (fotografía 3), cognitivos y conductuales, o muy pocos, de acuerdo a si se inactiva el X afectado o el X sano en los diferentes tejidos en los que se expresa este gen. Por lo anteriormente expuesto los sistemas de puntaje clínico de detección no tienen ninguna efectividad en esta población.

Asimismo, y por esta misma causa como veremos en etiología, sólo un 50% de las mujeres con mutación completa presentan algún grado de déficit cognitivo (ver gráfico 1: II, 4).

El retardo mental de las mujeres afectadas por lo general es leve, pero en algunos pocos casos puede ser moderado. En el perfil cognitivo, las niñas que nosotros estudiamos tienen déficit de la memoria visual y disminución de la adecuación perceptivo motora; estos hallazgos corresponden a la desorganización visual que describe la literatura y explicarían las dificultades que presentan en el armado de rompecabezas.

Las dificultades de aprendizaje difícilmente se detecten en la etapa preescolar; éstas se manifiestan por lo general en la escuela primaria, especialmente en el área de matemáticas.

FOTOGRAFIA 3:

Niña de 12 años con mutación completa. Cara larga con mentón triangular.



En cuanto a los problemas de conducta lo frecuente es la inmadurez social, persistente timidez, rehuyen la mirada, también presentan ansiedad y en algunas se describen ataques de pánico.

Es posible sospechar esta entidad en niñas que tienen retardo mental o alguna disfunción intelectual, pero la orientación diagnóstica más importante la da la presencia de otros afectados en la familia, especialmente provenientes de la rama materna. Nuestra práctica nos ha enseñado la necesidad de realizar el estudio confirmatorio en toda niña con retardo mental, sin malformaciones agregadas y sin diagnóstico etiológico de la causa pues es la única forma de efectuar el diagnóstico en los casos índices.

Así como los varones, las mujeres afectadas con el síndrome de FRA-X pueden tener convulsiones, con las mismas características que ellos.

Etiología

Ya en el siglo 19 se habían realizado varias observaciones sobre la presencia de mayor cantidad de varones que mujeres afectados de retardo mental (alrededor

del 25 al 30%). Esto se pudo explicar posteriormente por las leyes de Mendel, ya que existen varias enfermedades genéticas ligadas al X que cursan con retardo

mental. De ellas, el síndrome de FRA-X sería responsable de casi el 40% de todos los retardos mentales ligados al X.

Recordemos que las enfermedades génicas recesivas ligadas al cromosoma X son usualmente transmitidas por las mujeres y padecidas por los varones (Duchenne, hemofilia). Las enfermedades génicas dominantes ligadas al X las padecen las mujeres y por lo general son letales en los varones (por ejemplo: incontinencia pigmenti, síndrome de Goltz).

Por eso el síndrome de Fra X es de una herencia inusual, ya que la padecen varones y mujeres y existen varones portadores obligados no afectados.

Su nombre se debe a que se observaba una imagen semejante a una ruptura en la región distal del brazo largo de algunos de los cromosomas X en el sitio Xq27.3, en linfocitos de pacientes que habían sido cultivados en un medio deplecionado de ácido fólico.

Este hecho fue descrito por primera vez en 1969, corroborado en numerosos trabajos, y se observaba en un número variable de células (del 2 al 30% de los linfocitos cultivados). Este porcentaje no guardaba relación con el grado de retardo mental de los pacientes.

Este hallazgo citogenético en una enfermedad de transmisión génica ligada al X permitió ubicar al gen responsable de la mutación en ese lugar del cromosoma X (en Xq27.3).

Pero este síndrome de etiología génica ligada al X dominante presentaba una característica inusual en su transmisión. Un tercio de las portadoras manifestaban retardo mental, usualmente de menor grado que el de los varones. Por otra parte se observó a través de estudios de genealogía que el 20% de los varones portadores obligados del gen eran asintomáticos, llamándose a estos individuos varones transmisores normales. Todas sus hijas, que recibían su cromosoma X, eran intelectualmente normales, y un porcentaje de sus nietos estaba afectado.

Fue recién en el año 1991, con el aislamiento del gen FMR1, responsable de este síndrome, que se pudieron entender estos interrogantes clínicos y genealógicos. Este gen produce normalmente una

proteína que se expresa en numerosos tejidos y principalmente en el cerebro. En esta enfermedad se describe una alteración del ADN que consiste en la expansión de una secuencia repetida de tres nucleótidos (CGG, citosina, guanina, guanina), ubicada en la región 5' del gen. **En las personas normales el número de repeticiones CGG varía entre 5 y 56 repeticiones.**

Existiría en esta enfermedad una primera expansión de esta región, a la que denominamos premutación, en la que existen de 56 a 200 repeticiones. Esto es lo que poseen los individuos portadores, que no se expresa en el fenotipo ya que la proteína expresa que este gen se produce normalmente. Es lo que sucede en las mujeres y varones portadores normales.

La premutación tiene un comportamiento distinto cuando es transmitida por un varón o por una mujer. Cuando lo transmite un varón la premutación no sufre una nueva expansión, por lo que todas las hijas de un varón portador serán premutadas. (Ver gráfico 4).

En cambio cuando una premutación es transmitida por una mujer, la región CGG siempre se expande, pudiendo llegar a cifras de más de 200 repeticiones. **Cuando sucede esto, que es lo que llamamos mutación completa (más de 200 repeticiones), se produce el silenciamiento del gen por metilación, y ausencia de su producto, la proteína FMRP, apareciendo de esta manera el individuo afectado (ver gráfico 4).**

Sólo el 50% de las mujeres con la mutación completa (MC) presentan algún grado de retardo mental, por lo general leve. Esto se explica por el fenómeno de Lyon descrito anteriormente.

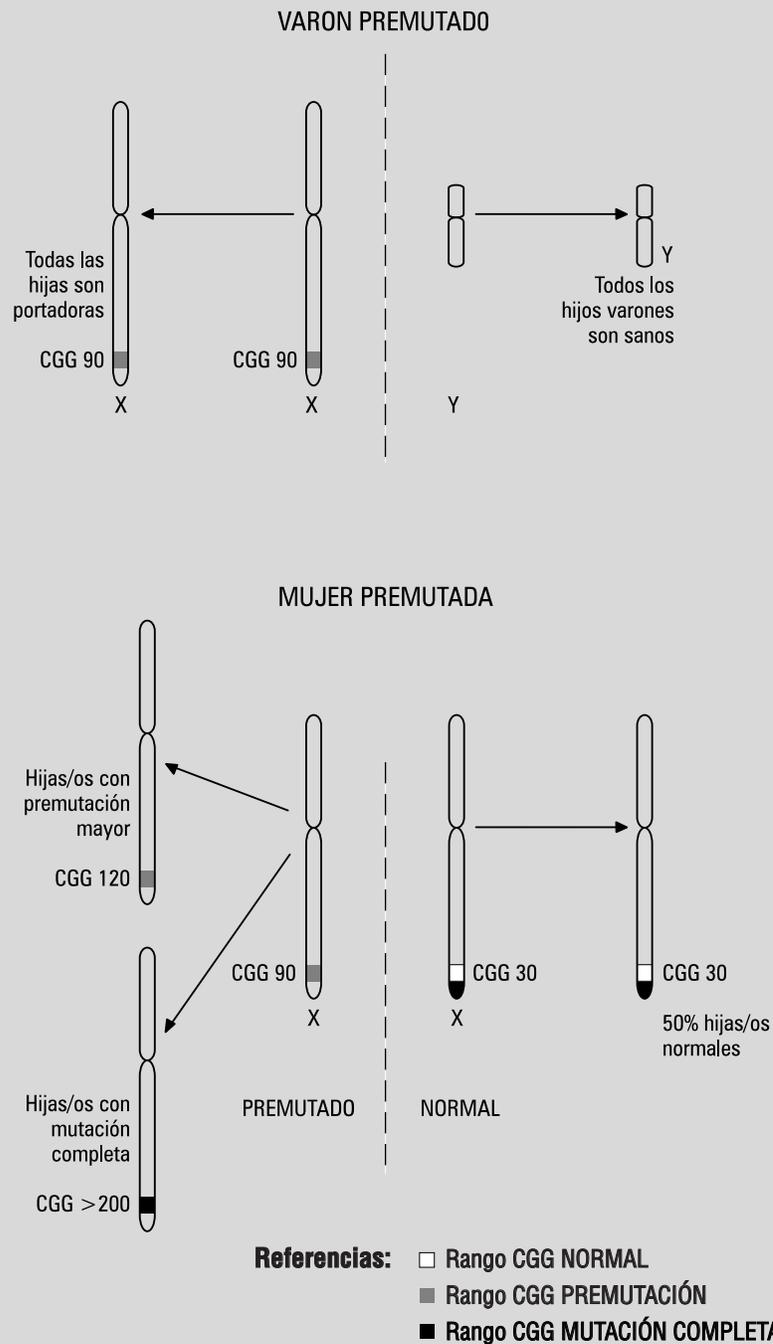
Por otra parte existen varones y mujeres que presentan un patrón que se denomina "mosaico". Existen dos tipos de mosaicos:

- a) Individuos que tienen algunas células con mutación completa y otras células con un número normal de repeticiones o con una premutación, por lo que producen parcialmente la proteína y su sintomatología puede ser más leve.
- b) Existen también mosaicos de metilación; este evento es raro, la amplificación de la región CGG es de MC

(> de 200 repeticiones) pero sólo se produce la metilación (que es lo que produce el silenciamiento del gen) en un porcentaje de las células y en el resto de las células que no se metilan se sigue produciendo la proteína. Así

se explican los casos denominados en la literatura "varones afectados altamente funcionantes". En nuestra serie sobre 180 pacientes diagnosticados, solo encontramos dos casos de este tipo de mosaicismo.

Gráfico 4: Descendencia de individuos premutados.



Diagnóstico de Laboratorio

1-Estudio citogenético

Se realiza en linfocitos de sangre periférica cultivados en medios deplecionados de ácido fólico. Este método tiene el inconveniente de no ser altamente específico ya que existen otros sitios frágiles en el cromosoma X que pueden ser confundidos y dar falsos positivos. Esto depende mucho de la experiencia del observador y del laboratorio donde se realice el mismo. La sensibilidad tampoco es alta ya que depende de distintos factores (por ejemplo si los individuos afectados ingieren suplemento de ácido fólico en su dieta no son detectados). En nuestro Hospital, con personal altamente entrenado, los estudios tenían alta sensibilidad para los varones afectados, no así con las mujeres. Otro inconveniente de este estudio es que se deben analizar entre 50 y 100 metafases para obtener resultados confiables, por lo que requieren un elevado tiempo profesional para su realización. **Estos estudios no detectan a los individuos premutados.**

Por eso en la actualidad para diagnosticar este síndrome se prefieren los estudios moleculares que tienen alta sensibilidad y especificidad.

Sin embargo a todo niño que se le hace el estudio molecular se le debe hacer también el estudio cromosómico con bandeó G a fin de descartar otras anomalías cromosómicas. En nuestra experiencia dos de las familias FRA-X tienen además una translocación cromosómica balanceada.

2-Estudios moleculares

En la actualidad existen dos tipos de estudios moleculares que pueden ser realizados en nuestro país.

a) **Técnica de PCR** (Reacción en cadena de la polimerasa): Es específico para ver la cantidad de repeticiones CGG. Esta técnica tiene alta especificidad para el estudio de las repeticiones de tamaño normal y para las premutaciones de rango bajo. La sensibilidad no es tan alta ya que pueden existir falsos negativos en pacientes con mosaicismo y en pacientes con mutaciones completas, porque las

premutaciones altas y las mutaciones completas son difíciles para amplificar. Esta técnica suele ser usada como un primer paso de chequeo rápido.

b) **Técnica de Southern blot**, de altísima sensibilidad y muy específica. Es la técnica de elección en la actualidad a nivel mundial para la detección de varones y mujeres con mutación completa. También diagnostica adecuadamente mosaicos y premutaciones y permite la determinación aproximada del tamaño de la amplificación.

Los tests moleculares, en particular el de Southern blot, pueden detectar en la actualidad el 99% de los pacientes afectados de esta patología.

El 1% restante no es detectado porque la etiología de este FRA-X sería por una mutación puntual del gen FMR1 y no por amplificación de la región CGG. En la actualidad, este estudio sólo está disponible a nivel de investigación y no en nuestro país.

3-Estudios de la proteína

Se basa en la detección de la proteína FMRP (que es el producto del gen FMR1) en algunos tejidos. La técnica es por inmunocitoquímica. En la actualidad, algunos laboratorios extranjeros sugieren este estudio como screening en una población de varones con retardo mental, pues puede ser más económico que los estudios moleculares. Esta metodología está aún en etapa de investigación.

4-Diagnóstico prenatal

La técnica de Southern blot es la recomendada para diagnóstico prenatal. El estudio debería efectuarse por punción y extracción de líquido amniótico precoz a las 14 semanas de gesta para estudio de la mutación en las células amnióticas. En otras patologías, en nuestro medio, se usa más frecuentemente la biopsia coriónica (realizada a las 11/12 semanas de gesta); la

misma no es recomendable en esta enfermedad porque el estado de metilación del gen FMR1 puede no estar establecido al momento de realizar este procedimiento y conducir a errores diagnósticos.

En algunos países europeos y en EE.UU. se efectúa diagnóstico prenatal preimplantatorio; esta técnica es de alto costo pues requiere de técnicas de fertilización in vitro.

Diagnósticos Diferenciales

1-Síndrome de Sotos

Son niños con gran hipotonía desde el nacimiento, talla alta, macrocefalia, torpeza motriz, aceleración de la edad ósea y retardo mental, con facies característica. Este síndrome es de herencia autosómica dominante. En este caso el diagnóstico molecular de FRA-X permitirá efectuar el diagnóstico diferencial.

2-Síndrome de Prader-Willi (PW)

Se han descrito en la literatura algunos pocos pacientes con obesidad extrema e hipogonadismo en los que se detectó la mutación del gen FMR1; a este cuadro se lo denominó Síndrome de Prader-Willi like. Por eso algunos autores plantean como diagnóstico diferencial con el PW clásico. El diagnóstico clínico diferencial es que los niños con Prader-Willi tiene un período neonatal típico con hipotonía extrema, déficit importante de succión, llanto poco energético y cumplen los Criterios del Consenso de PW. Para el diagnóstico de Prader-Willi se efectúa como estudio molecular, el test de metilación.

3-Autismo y síndrome de ADHD (Desorden de déficit de atención e hiperactividad)

Son otros diagnósticos diferenciales. En el caso de los niños autistas, el test de DSM

IV (en los que los niños con FRA-X tienen un patrón típico y distinto del clásico autismo) y la genealogía (presencia de otros retardos mentales en la rama materna) puede orientar a qué niños mandar a los estudios moleculares de FRA-X. Ante la duda, siempre es preferible realizar el estudio molecular dado el alto riesgo de recurrencia que implica el Síndrome de X frágil.

Existen varios genes candidatos propuestos para ADHD y para autismo pero están en etapa de investigación. Por esta razón debemos descartar FRA-X en niños con ADHD con RM, ya que en el ADHD típico el cociente intelectual es normal.

4-Síndrome de FRA-XE

Es un retardo mental ligado al X, y en los estudios cromosómicos se observa también la presencia de un sitio frágil del X, en Xq28 de un porcentaje de los linfocitos analizados. La diferencia clínica es que estos niños tienen un fenotipo normal y lo único que presentan es retardo mental generalmente leve. La única manera de realizar el diagnóstico es a través del estudio molecular para FRA-XE que aún no se realiza en nuestro país. Así, este síndrome se debe sospechar en los niños en los que dio positivo un sitio frágil del X en el estudio citogenético y negativo el estudio molecular de FRA-X, y que tienen fenotipo normal con retardo mental.

Individuos que deben ser considerados para la investigación molecular del Gen FMR1

- 1) Niños con retardo mental (RM), retardo del desarrollo, del lenguaje o en las pautas madurativas, con componentes conductuales en especial si tienen características físicas de FRA-X.
- 2) Niños o niñas con RM sin diagnóstico, ni malformaciones evidentes, con historia familiar de herencia ligada al X.
- 3) Niños o niñas con rasgos autistas, en especial si tienen antecedentes de retardo mental en la familia materna.

- 4) Niñas y niños con ADHD y retardo mental.
- 5) Varones o mujeres con retardo mental, familiares de un paciente ya diagnosticado con Síndrome de sitio frágil del X.
- 6) Hijos de una mujer portadora de FRA-X.
- 7) Familiares sanos de pacientes ya diagnosticado, a fin de descartar el estado de portador.
- 8) Pacientes que tienen diagnóstico citogenético de FRA-X, a fin de confirmar el mismo y extender el estudio a la familia.
- 9) Personas que requieran asesoramiento por presentar en la familia retardos mentales con patrones de herencia ligada al X, fallecidos y sin diagnóstico claro.
- 10) Diagnóstico prenatal de un feto cuya madre es portadora o sospechosa de serlo.

Tratamiento

El tratamiento de estos pacientes apunta al retardo mental, a los trastornos conductuales y a las convulsiones en aquellos pacientes que las presentan.

La estimulación específica se debe comenzar en cuanto se detectan el retardo y la hipotonía. Posteriormente se debe estimular el área del lenguaje, de la socialización y efectuar un estudio psicométrico adecuado a fin de poder guiar a la familia en la elección del tipo de escolaridad adecuada a cada niño o niña.

Se debe asesorar a la escuela sobre las características de estos niños, ya que conviene que concurren a clases donde existan pocos niños en el aula y se tenga en cuenta que necesitan ambientes adecuados ya que los ruidos y estímulos visuales los distraen por su atención corta. El maestro tiene que conocer la problemática del niño para darle tareas que duren tiempos cortos. Se debe estimular el aprendizaje aprovechando su buena memoria visual. Es fundamental la coordinación entre padres, maestros y terapeutas.

Los problemas conductuales se pueden tratar en un principio con medidas de orientación a las familias acerca de cómo actuar con las rabietas, cómo preparar a los niños ante estímulos no habituales (como visitar lugares nuevos o conocer personas distintas), etc. Cuando estas medidas no sean suficientes se debe recurrir a los especialistas y eventualmente a la terapéutica farmacológica.

El pediatra no debe olvidar la frecuente patología de vías aéreas superiores que

padecen estos niños, en especial los problemas óticos, ya que pueden producir hipoacusia y actuar como un importante factor agregado que interfiere con la actividad escolar y de socialización.

Farmacoterapia

No existe una rutina o patrón de tratamiento farmacológico. Deberá ser instituido por los especialistas de acuerdo a las necesidades individuales de cada paciente.

Para el tratamiento de los **síntomas de hiperquinesia y déficit de atención** se usan los mismos medicamentos con los que se trata el ADHD. Actúan permitiendo una mayor concentración, un mejor manejo de la impulsividad y de la hiperactividad. Estos medicamentos que son estimulantes del Sistema Nervioso Central son variados. Los más frecuentemente usados son metilfenidato, dextroanfetamina y pemolina. Para el tratamiento de la ansiedad extrema se pueden usar también tricíclicos. Es importante recalcar que la medicación es sintomática; debe ser usada con suma precaución y por profesionales adecuados ya que en algunos niños se pueden ver resultados adversos. En nuestra experiencia el tratamiento medicamentoso sólo se justifica cuando el síntoma es importante. Existe gran controversia con respecto al tratamiento con ácido fólico, muy difundido durante largo tiempo. Algunos trabajos describen la disminución de la hiperactividad en un porcentaje de los niños tratados durante los primeros años de vida.

Los pacientes que presentan **convulsiones** generalmente responden bien a los anticonvulsivantes tales como carbamazepina, ácido valproico, difenilhidantoína, etc.

En los pacientes que se detectan **prolapso de válvula mitral** se debe efectuar la terapia de prevención de endocarditis bacteriana.

El tratamiento que mejores perspectivas ofrece es el que resulta de la interacción en equipo de la familia, los diversos profesionales y los establecimientos educativos. También son útiles para la familia los talleres de padres como los que funcionan en nuestro Hospital desde hace ocho años, y las Asociaciones de Padres que existen en nuestro país y en el extranjero.

Cuadro 2: Elementos a tener en cuenta en las diferentes etapas del niño con síndrome de Fra-X
Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría modificadas y adaptadas por la autora.

Primer año de vida
<p>En este período el diagnóstico probablemente se ha hecho a partir de otro afectado en la familia. Observar desarrollo, tono muscular, detección de hernias inguinales, presencia de irritabilidad o rabietas, trastornos del sueño, conexión con el medio. Recomendar estimulación temprana. Contener a los padres e indicar las posibilidades de obtener información. Conectar con el genetista para que efectúe el asesoramiento genético.</p>
Hasta los 5 años
<p>Control de estrabismo, escoliosis y pie plano. Descartar hernias inguinales. Estar atento a la aparición de convulsiones. Evaluación de la maduración motora y del lenguaje. Estar atento a la posibilidad de otitis y/o sinusitis. Intervenciones terapéuticas adecuadas para los trastornos del desarrollo y las alteraciones conductuales. Asesorar sobre concurrencia a Jardín de Infantes. Indicar pautas de manejo para los trastornos del sueño y de ansiedad.</p>
De 5 a 13 años. Edad escolar hasta la adolescencia
<p>Controlar la aparición de macroorquidismo, reasegurar que no es signo de pubertad precoz. Evaluar aparición de soplo cardíaco. Ecocardiografía (si aparece prolapso: profilaxis con antibióticos). Evaluación ortopédica. Evaluar la necesidad de tratamiento psicológico. Indicar apoyo psicopedagógico y de lenguaje. Apoyar la concurrencia a la escuela con las siguientes recomendaciones: presentación visual de la información, aulas de pequeño tamaño, atención individual.</p>
De 13 a 21 años. Adolescencia, adulto joven
<p>El macroorquidismo es constante a esta edad. Evaluación cardiológica. La hiperactividad disminuye, persisten los problemas de atención y timidez. Hablar con la familia sobre el desarrollo psicosexual, sobre fertilidad en varones y mujeres, sobre medidas de anticoncepción. Revisar aspectos conductuales, en especial reacciones violentas que pueden ser tratadas con terapia o medicación específica. Indicar asesoramiento sobre posibilidades vocacionales, entrenamiento y posibles salidas laborales. Chequear el asesoramiento genético para el afectado y la familia.</p>

Asesoramiento Genético

El asesoramiento genético debe estar en manos del genetista debido a las dificultades del mismo. En líneas generales, se guía por los siguientes conceptos:

- 1) **Las madres de los niños o niñas con la mutación completa son portadoras obligadas del gen** (premutadas o con mutación completa) ya que por lo descrito en etiología, es indispensable primero que exista premutación en las madres para que amplifique a mutación completa.
- 2) Una mujer con mutación completa tiene un riesgo de 50% de tener varones o mujeres con mutación completa.
- 3) Es más dificultoso el asesoramiento de una mujer con premutación ya que depende del tamaño de la misma el riesgo de amplificación a mutación completa (existen cálculos de riesgo de acuerdo al tamaño de la amplificación). Tiene un 50% de posibilidades de dar el X sano y el 50% de dar el que tiene la premutación. El cromosoma con la premutación puede: a) amplificarse a una premutación mayor en varones o mujeres los que serán normales intelectualmente (portadores sanos), o b) amplificarse a mutación completa por lo que si son varones serán afectados y si son mujeres un 50% puede tener algún grado de déficit intelectual (gráficos 1 y 4).
- 4) Los varones premutados (detectados cuando en una familia ya ha sido diagnosticado un afectado), no tienen riesgo de descendencia afectada ya que todos sus hijos varones serán normales y todas sus hijas premutadas (gráficos 1 y 4).
- 5) Diagnóstico prenatal: Se puede ofrecer la posibilidad de diagnóstico prenatal en las mujeres portadoras (premutadas o con mutación completa) (ver diagnóstico). Cuando el feto es femenino y portador de una mutación completa se hace muy dificultoso el asesoramiento ya que sólo un 50% puede tener algún tipo de compromiso intelectual variable. En la actualidad no existe ningún parámetro de laboratorio predictor del compromiso intelectual.
- 6) Es indispensable que a las familias en las cuales se detectó un individuo con síndrome de FRA-X se ofrezca a todos sus miembros la posibilidad del asesoramiento genético.

Investigaciones actuales y perspectivas futuras

Actualmente se conoce que la FMRP se expresa mayoritariamente en el cerebro, en especial en hipocampo, núcleos basales, área granular del cerebelo y células de Purkinje y corteza cerebral. Esta localización proteica coincide con las anomalías descritas en los estudios de neuroimágenes de varones afectados que tienen ausencia de proteína.

Esta proteína regularía la traducción de alrededor del 4% del total de los RNA mensajeros neuronales, actuaría principalmente en las regiones sinápticas y sería una proteína clave en la modulación de

la adaptación neuronal a las modificaciones del medio ambiente

Todos estos conocimientos de la función de la proteína y el tener ratones knockout (ratones que carecen del gen *fmr1* y son modelos animales de esta patología) permitirá en un futuro desarrollar terapéuticas tendientes a optimizar la función del gen en los casos mosaicos, o de utilizar fármacos adecuados o bien como ya sucede en los ratones, lograr actuar selectivamente impidiendo la metilación del gen; que es lo que impide que la proteína se sintetice.

Ejercicio

3

Identifique Verdadero o Falso según corresponda en los siguientes anunciados.

1. El síndrome de Fra-X es la causa más frecuente de retardo mental de origen genético.
 V F
2. El síndrome de Fra-X es la causa más frecuente de retardo mental heredado.
 V F
3. El síndrome de Fra-X está subdiagnosticado en nuestro país.
 V F
4. Las mujeres presentan un fenotipo característico.
 V F
5. El macroorquidismo es un elemento semiológico patognomónico en los primeros años de vida.
 V F
6. El retardo mental es más severo en los varones que en las mujeres.
 V F
7. Un varón con premutación tiene riesgo alto de tener hijos afectados.
 V F
8. Todos los niños deben ser tratados con psicofármacos ya que mejorará el rendimiento escolar.
 V F

Responda a las siguientes consignas

9. Describa 2 razones por las cuales sería importante realizar el diagnóstico precoz.

10. Describa por lo menos 5 características de los varones afectados.

11. Fundamente por qué decimos que esta patología tiene un mecanismo de herencia inusual.

12. Enumere, por lo menos tres situaciones para las que está indicado el estudio molecular.



13. Mencione por lo menos tres recomendaciones que darían a una maestra para un mejor manejo de un varón con esta enfermedad.

.....
.....
.....

14. Mencione por lo menos tres controles que haría en un niño de 6 años con síndrome de FRA-X.

.....
.....
.....

Marque la respuesta que elija como correcta:

15. Se denomina mutación completa cuando el triplete CGG es mayor de:

- a) 20 repeticiones.
- b) 54 repeticiones.
- c) 150 repeticiones.
- d) 200 repeticiones.

16. El método de laboratorio de elección en la actualidad para la detección de este síndrome es:

- a) Estudio citogenético.
- b) Estudio Molecular por técnica de Southern-blot.
- c) Estudio de la proteína FMRP.
- d) Estudio Molecular por técnica de PCR.

17. Cual de los siguientes enunciados justifica este hallazgo: "paciente cuyo estudio citogenético dio positivo para Fra-X y el estudio molecular de amplificación CGG fue normal".

- a) Fue un error de laboratorio.
- b) Se trata de un síndrome de FRAXE.
- c) Se trata de una premutación de pequeño tamaño.
- d) Es un mosaicismo.

Observe el gráfico 1 y responda las siguientes consignas:

18. ¿Qué riesgo tiene el individuo 4 de la generación I de heredar el cromosoma con la mutación completa?

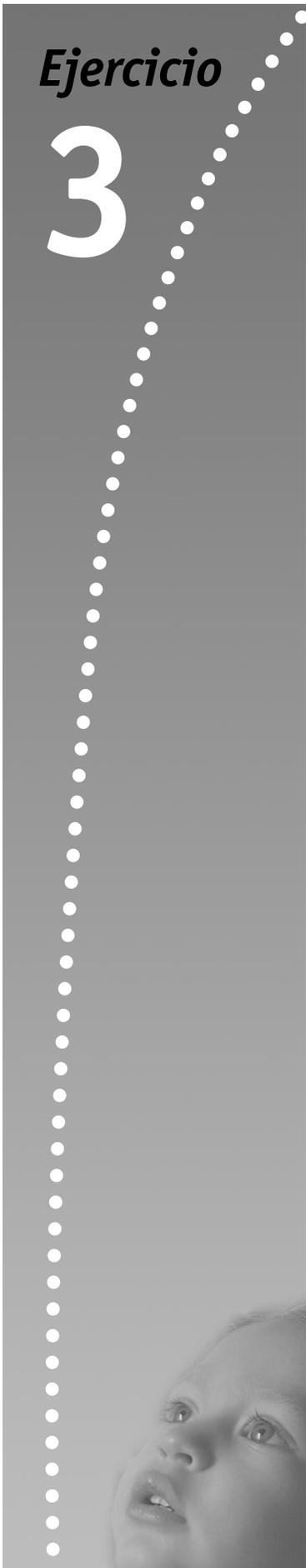
19. ¿Qué riesgo tiene el individuo 9 de la generación I (feto femenino) de tener retardo mental?

20. ¿Qué resultado se puede encontrar en el Southern-blot del individuo 7 de la generación II?

21. En la generación IV ¿quién piensa Ud. que porta la premutación? Explique su deducción.

Ejercicio

3



Bibliografía utilizada

1. Bonaventure G, Torrado M, Barreiro C, Chertkoff L. Fragile X Founder Effects in Argentina. *Am J of Med Genet.* 1998; 79: 200-204.
2. Cernan S, Brown V, Warren ST. Isolation of an FMRP -associated messenger ribonucleo-protein particle and identification of nucleolin and the fragile X- related proteins as components of the complex. *Mol Cell Biol* 1999; 19:7925-32.
3. Das S, Kubota T, Song M, Daniel R, Berry-Kracis EM, Prior TW, Popovich B, Rosser L, Arinami T, Ledbetter DH. Methylation analysis of the fragile-x syndrome by PCR. *Gene Test.* 1997; 1:151-5.
4. de Vries BB, van der Ouweland AM, Mohkamsing S et al. Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded: an epidemiological and psychological survey. Collaborative fragile X study group. *Am J Hum Genet.* 1997; 61: 660-667.
5. Hagerman RJ and Cronister A. 2nd ed *Fragile X Syndrome: Diagnosis, Treatment and Research.* The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1996.
6. Hatton DD, Hooper SR, Bayley DB, et al. Problem behavior in boys with Fragile X Syndrome. *Am J of Med Genet* 2002; 108: 105-116.
7. Mulley JC, Yu S, Loesch DZ, Hay DA, Donnelly A, Gedeon AK, Carbonell P, Lopez I, Glover G, Gabarron I et al. FRAXE and mental retardation. *J Med Genet* 1995; 32:162-9.
8. Nolin SL, Snider DA, Jenkins EC et al. Fragile X screening program in New York State. *Am J Med Genet* 1991; 38:251-255.
9. Orrico A, Galli L, Dotti MT, et al. Mosaicism for full mutation and normal size allele of the FMR1 gene: a new case. *Am J Med Genet* 1998; 78:341-344.
10. Schmucker B, Sudel J. Mosaicism for full mutation and normal size allele in two fragile X males. *Am J Med Genet* 1999; 84:221-225.
11. Torrado M, Chertkoff L, Herrera J, Bin L, Barreiro C, Tenenbaum S. Validación de un puntaje clínico para la detección del Síndrome de sitio Frágil del X. *Archivos Argentinos de Pediatría* 1996; Vol 94, 3:145-154.
12. Torrado M de IV, Chertkoff L, Herrera J, Bin S, Tenenbaum S, Barreiro C. Corre-lación clínico-molecular en niñas con retardo mental y Síndrome de Sitio Frágil del X. *Archivos Argentinos de Pediatría* 1998; Vol. 96. N 5. 294-300.
13. 309550 Fragile site mental retardation 1: FMR1. Sitio de internet que se actualiza al día. <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/dispnmim?309550>.

Bibliografía recomendada

1. 309550 Fragile site mental retardation 1: FMR1. Sitio de Internet que se actualiza al día. <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/dispnmim?309550>.
2. El Síndrome de X frágil. Material Educativo de la Fundación Nacional del X Frágil de Estados Unidos. Traducción en español. Ramón Fuentes F. Ed. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Madrid. 1999.
3. Nolin SL, Snider DA, Jenkins EC et. al. Fragile X screening program in New York State. *Am J Med Genet* 1991; 38:251-255.
4. *Pediatría Meneghello.* Meneguello J, Fanta RE, Paris NE M, Puga TF. 5ª Edición. Ed. Médica Panamericana. Capítulo: Retardo mental de etiología genética. Torrado María del Valle. 1997; 340 :2025-2032.
5. Torrado M, Chertkoff L, Herrera J, Bin L, Barreiro C, Tenenbaum S. Validación de un puntaje clínico para la detección del Síndrome de sitio Frágil del X. *Archivos Argentinos de Pediatría* 1996; Vol 94, 3:145-154.
6. Health supervision for children with Fragile X Syndrome. *Pediatrics.* 1996; Vol 98 # 2 August. 297-300.

Existen numerosos sitios de Internet donde se brinda información o consultas para padres, maestros y profesionales, entre ellos:

- Fraxa Foundation (www.fraxa.org).
- Asociación síndrome X frágil de fra-X de Argentina (<http://usuarios.advance.com.ar/omowen/>.)
- Hospital Garrahan (lbin@garrahan.gov.ar).

Clave de Respuestas

Ejercicio 3

Identifique Verdadero o Falso según corresponda en los siguientes anunciados

1. **Falso.** La enfermedad más frecuente de origen genético que provoca retardo mental es el Síndrome de Down.
2. **Verdadero.**
3. **Verdadero.**
4. **Falso.**
5. **Falso.** Es un elemento característico en la adultez.
6. **Verdadero.**
7. **Falso.** El varón con premutación transmite a sus hijas mujeres la premutación sin amplificación por lo cual todas sus hijas mujeres serán portadoras no afectadas y los hijos varones que reciben el Y serán sanos.
8. **Falso.** El tratamiento con psicofármacos estará reservado para los pocos pacientes que así lo requieran y debe ser adaptado a las necesidades individuales.

Responda a las siguientes consignas

9. El diagnóstico precoz permitir comenzar con estimulación adecuada, efectuar asesoramiento a la familia, evitar intervenciones y gastos innecesarios.
10. Las características de los varones afectados pueden ser: Cara larga. Orejas prominentes. Orejas largas. Hipoplasia medio facial. Paladar alto. Depresión del tercio inferior esternal. Macroorquidismo. Talla y perímetro cefálico en percentil 50 o más. Hiperlaxitud articular. Callos en manos. Retardo en la adquisición del lenguaje. Taquifemia. Retardo mental. Rehuyen la mirada. Hiperactividad. Autoagresiones. Hallux ancho. Estereotipias.
11. Se dice que esta enfermedad tiene un mecanismo de herencia inusual porque: Es una enfermedad ligada al X dominante que no sigue los patrones mendelianos. Porque tiene varones y mujeres afectados y varones sanos portadores obliga-

dos del gen. Porque es una mutación de un triplete que se va amplificando y existen individuos con premutación y mutación completa.

12. El estudio molecular está indicado en:
 - Niños con retardo mental (RM), retardo del desarrollo, del lenguaje o en las pautas madurativas, con componentes conductuales en especial si tienen características físicas de FRA-X.
 - Niños o niñas con RM sin diagnóstico, sin malformaciones evidentes, con historia familiar de herencia ligada al X.
 - Niños o niñas con rasgos autistas en especial si tienen antecedentes de retardo mental en la familia materna.
 - Niñas y niños con ADHD y retardo mental.
 - Varones o mujeres con retardo mental, familiares de un paciente ya diagnosticado con Síndrome de sitio frágil del X.
 - Hijos de una mujer portadora de FRA-X.
 - Familiares sanos de niños ya diagnosticados a fin de descartar el estado de portador.
 - Pacientes que tienen diagnóstico citogenético de FRA-X a fin de confirmar el mismo y extender el estudio a la familia.
 - Personas que requieran asesoramiento por presentar en la familia retardos mentales con patrones de herencia ligada al X, fallecidos y sin diagnóstico claro.
 - Diagnóstico prenatal de un feto cuya madre es portadora.
13. Alejarlo de sitios que ocasionen distracciones. Aulas con pocos niños. Ambientes poco ruidosos. Tareas cortas. Aprovechar la buena memoria visual.
14. Controlar la aparición de macroorquidismo, reasegurar que no es signo de pubertad precoz. Evaluar aparición de soplo cardíaco. Ecocardiografía (si aparece prolapso: profilaxis ATB). Evaluación ortopédica.

Marque la respuesta que elija como correcta:

15. **d)**
16. **b)** Es el estudio que tiene más alta sensibilidad y especificidad para la detección.
17. Puede tratarse de la opción **a)** o de la **b)**. Existen otros sitios frágiles que pueden confundir al observador no avezado con un sitio frágil del X; por otra parte en el Síndrome de FRAXE se observa un sitio frágil en Xq28 y el estudio molecular para FRA-X es normal.

Observe el gráfico 1 y responda las siguientes consignas:

18. 50%.

19. 25%. Tiene un riesgo de 50% de poseer mutación completa ya que su madre tiene mutación completa. Por otro lado, de las mujeres con mutación completa sólo el 50% va a tener algún grado de retardo mental.
20. 1) Premutación o mutación completa.
2) Premutación, mutación completa o mosaico. Como su madre tiene una premutación, ella puede amplificarla a otra premutación mayor, a mutación completa o a mosaico ya que a su vez tiene dos hijos afectados.
21. El hombre porta la premutación ya que todos sus hijos fueron normales y todas sus hijas mujeres portadoras de la premutación.