

Fragilidad del X y otras entidades asociadas al gen *FMR1*: estudio de 28 familias afectadas

Fragile X syndrome and other entities associated with the FMR1 gene: Study of 28 affected families

Dra. Mariel Ormazábal^a, Dra. Andrea Solari^a, Lic. Lucía Espeche^a, Téc. Tania Castro^a y Lic. Noemí Buzzalino^a

RESUMEN

El síndrome de fragilidad del cromosoma X es la causa de discapacidad intelectual heredable más frecuente. Asociado a trastornos del espectro autista en un tercio de los pacientes, afecta, con mayor prevalencia, a los varones. Se debe a una expansión de trinucleótidos CGG (citosina, guanina, guanina), llamada mutación completa en el locus Xq27.3 del gen *FMR1*, que conduce a la hipermetilación en el promotor del gen y reduce los niveles de expresión de FMRP, una proteína implicada en la maduración y plasticidad sináptica. Una expansión menor de CGG es la causa de insuficiencia ovárica primaria y del síndrome de temblor/ataxia asociado a X frágil, caracterizado por ataxia cerebelosa progresiva, de inicio tardío, y temblor de intención. En el presente estudio de serie de casos, se analiza la segregación de mutaciones del gen *FMR1* en diferentes familias y la variabilidad de expresión clínica que llevó a la consulta genética.

Palabras clave: síndrome del cromosoma X frágil, *FMR1*, discapacidad intelectual, insuficiencia ovárica primaria, síndrome de temblor/ataxia.

ABSTRACT

The fragile X syndrome occurs due to an expansion of CGG trinucleotides, called full mutation, which is found at the Xq27.3 locus of the *FMR1* gene. It is the most common cause of inherited intellectual disability. Associated with autistic spectrum disorders in one third of the patients, it affects males with higher prevalence.

It also leads to hypermethylation of the gene promoter, silencing it and reducing the expression levels of FMRP, a protein involved in synaptic maturation and plasticity. A lower expansion causes primary ovarian failure syndrome as well as tremor and ataxia syndrome characterized by progressive cerebellar ataxia of late onset and intention tremor.

In the present case-control study we analyze the segregation of mutations of the *FMR1* gene in different families and the variability of expression that led to the genetic consultation.

Key words: fragile X syndrome, *FMR1*, intellectual disability, primary ovarian insufficiency, fragile X tremor ataxia syndrome.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e257>

a. Centro Nacional de Genética Médica "Dr. Eduardo E. Castilla", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Mariel Ormazábal: mariel.ormazabal@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-3-2018

Aceptado: 18-12-2018

Cómo citar: Ormazábal M, Solari A, Espeche L, Castro T, Buzzalino N. Fragilidad del X y otras entidades asociadas al gen *FMR1*: estudio de 28 familias afectadas. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e257-e262.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de fragilidad del cromosoma X (SFX) es la causa de discapacidad intelectual (DI) heredable más frecuente, asociado o no a trastornos del espectro autista (TEA). Su incidencia se estima de 1:5000 a 1:7000 varones y 1:11 000 mujeres.^{1,2} En más del 99 % de los casos, la enfermedad es causada por un incremento patológico en el número de repeticiones de trinucleótidos CGG en la región 5' no traducible del gen *FMR1* (Xq27.3). Normalmente, el gen presenta 5-44 repeticiones CGG. Cuando el número de repeticiones supera los 200 tripletes CGG, se produce la inactivación del gen por metilación, que se denomina mutación completa y se asocia con el SFX.

El SFX se presenta en los varones con un fenotipo característico, DI y cerca del 25 % de los casos con TEA.^{3,4} Las características físicas como perímetro cefálico mayor del percentilo 50 o igual, cara alargada, pabellones auriculares prominentes y desplegados se hacen más evidentes con la edad. En las mujeres afectadas con mutación completa, la DI suele ser menos grave y no presentan un fenotipo característico.

Los individuos con síndrome de temblor/ataxia (*fragile X-associated tremor/ataxia syndrome; FXTAS*, por sus siglas en inglés) e insuficiencia ovárica primaria (IOP) poseen un rango de repeticiones de 55 a 200, que se define como premutación. Esta enfermedad puede transmitirse a la descendencia, y, en el caso de las mujeres portadoras, presentan un riesgo del 50 % de tener hijos afectados con SFX.⁵

Colaboradores:

Pablo Barbero, Sandra Rozental y Liliana Dain.

La IOP es causa de menopausia precoz en el 20 % de las mujeres portadoras. El síndrome de *FXTAS*, caracterizado por ataxia cerebelar y temblor de intención progresivo,⁶ es más frecuente en el 40 % de los varones con premutación. Los alelos intermedios o zona gris presentan entre 45 y 54 de repeticiones CGG, con riesgo de expansión para futuras generaciones.

El objetivo de este trabajo es analizar el modo de presentación, la segregación familiar y la correlación genotipo-fenotipo de los pacientes que consultaron en el Centro Nacional de Genética Médica (CeNaGeM) a quienes se les detectaron mutaciones en el gen *FMR1*, comparando los datos hallados con los de la bibliografía internacional.

POBLACIÓN

Se analizaron 28 familias en las que, al menos, un miembro presentaba mutación en el gen *FMR1*. En cada paciente, se evaluó la alteración hallada en el estudio molecular, el motivo de consulta, las características fenotípicas, el sexo y la edad al momento del diagnóstico.

Se incluyeron los casos índice y familiares que consultaron al Departamento de Clínica Médica de este Centro y que resultaron positivos para las mutaciones en *FMR1* y se excluyeron los pacientes de estos grupos familiares que presentaban estudios positivos realizados en otro establecimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de desórdenes relacionados con el gen *FMR1* desde enero de 2011 hasta noviembre de 2015, que consultaron en el CeNaGeM.

El estudio molecular de las repeticiones del gen se realizó, a partir de ácido desoxirribonucleico (ADN) extraído de sangre periférica, mediante las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) y *Southern blot*, según el protocolo establecido en nuestro laboratorio.⁷

Se analizaron los hallazgos fenotípicos con el puntaje de Torrado y col.,⁸ para la sospecha diagnóstica de SFX.

Todos los estudios moleculares, así como los datos presentados en este trabajo, se realizaron con el consentimiento de las familias y la aprobación del Comité de Ética del CeNaGeM, y se mantuvo el anonimato de los pacientes.

RESULTADOS

Se analizaron 28 familias con segregación del gen *FMR1* mutado (*Tabla 1*). La búsqueda de familiares asintomáticos se hizo con el estudio molecular ampliado a partir del caso índice. Se encontraron 55 individuos con resultado patológico, cuyas edades comprendían entre 3 y 74 años.

El motivo principal de consulta fue DI/TEA en el 75 % de los casos, seguido por antecedentes familiares de SFX en 6/28 (el 21,4 %) y, por último, IOP en 2/28 (el 7,1 %). Quince de las 28 familias (el 53,5 %) consultaron por presentar un varón afectado con DI con o sin TEA. Una sola familia consultó por la presencia de una mujer con DI. El resto presentó varios afectados de ambos sexos.

Del total de pacientes, se hallaron 27 con mutación completa (18 varones y 9 mujeres); 24 con premutación (19 mujeres y 3 varones) y 6 (3 varones y 3 mujeres) con número de repeticiones en la zona gris. Cinco pacientes con mutación completa presentaron mosaico de repeticiones y/o de metilación (el 18,5 %).

Clínicamente (*Tabla 2*), del total de los pacientes con mutación completa, el 44,4 % de los varones presentaba TEA (8/18). El 55,5 % de las mujeres (5/9) presentaba DI sin TEA; el resto eran asintomáticas.

Entre los seis pacientes con un alelo en la zona gris, cuatro tenían diagnóstico de DI y TEA. Los dos restantes eran mujeres asintomáticas con descendencia afectada.

El análisis de las características clínicas de los pacientes utilizando el puntaje de Torrado y col., mostró que el 75 % (12/16) presentaban historia familiar de herencia ligada al X, y el 31,2 % (5/16) obtuvieron un puntaje menor de 9 o igual.

Se observó mayor prevalencia de criterios conductuales, entre los que se destacaron DI y retraso del lenguaje, ambos en un 93,7 % de los pacientes. Entre los criterios clínicos, se destacaron talla y perímetro cefálico mayor del percentilo 50, en un 87,5 %.

La edad de diagnóstico del SFX en un 39 % de los afectados fue por encima de los 20 años.

El 15,7 % (3/19) de las mujeres premutadas presentaba IOP. La edad de manifestación comprendía de los 25 a los 39 años y una sola presentaba, al momento de la consulta, descendencia afectada.

Se detectó, en una de las familias estudiadas, un individuo con parkinsonismo, pero no pudo realizarse el estudio molecular confirmatorio para el *FXTAS*.

TABLA 1. Grupos familiares estudiados

Familia	sexo	Edad de diagnóstico expresada en años	Motivo de consulta	Número de repeticiones por PCR	Confirmación con Southern Blot	Resultado
1	M	9	PROPÓSITO: DI CON TEA	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	F	72	ABUELA DE PROPÓSITO	29/97	SÍ	PREMUTACIÓN
	F	37	DI + MADRE DE PROPÓSITO	30/ NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	M	40	DI + HERMANO DE PROPÓSITO	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
2	F	43	PROPÓSITO: IOP	30/102	SÍ	PREMUTACIÓN
	F	68	MADRE DE PROPÓSITO	24/78	SÍ	PREMUTACIÓN
	M	30	DI + HERMANO DE PROPÓSITO	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	M	30	DI + HERMANO DE PROPÓSITO	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
3	F	25	TÍA DE PROPÓSITO	22/117	NO	PREMUTACIÓN
4	M	4	PROPÓSITO: DI CON TEA	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	F	30	MADRE DE PROPÓSITO	29/86	NO	PREMUTACIÓN
5	M	8	PROPÓSITO: DI CON TEA	248	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	F	33	MADRE DE PROPÓSITO	19/75	SÍ	PREMUTACIÓN
6	M	14	PROPÓSITO: DI CON TEA	51	NO	GRIS
7	M	5	PROPÓSITO: DI	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	F	NR	MADRE DE PROPÓSITO	41/72	NO	PREMUTACIÓN
8	F	27	PROPÓSITO: DI	41/ NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	F	14	PROPÓSITO: DI	41/ NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	F	24	PROPÓSITO: DI	41/ NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	F	NR	MADRE DE PROPÓSITO	30/ NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
9	F	NR	TÍA DE PROPÓSITO CON SFX	29/90	NO	PREMUTACIÓN
10	F	40	PROPÓSITO: IOP	31/63	NO	PREMUTACIÓN
11	M	5	PROPÓSITO: DI	138	SÍ	MOSAICO AMPLIFICACIÓN CON MUTACIÓN COMPLETA
	F	25	MADRE DE PROPÓSITO	30/100	SÍ	PREMUTACIÓN
12	M	20	PROPÓSITO: DI	118	SÍ	MOSAICO AMPLIFICACIÓN CON MUTACIÓN COMPLETA
	F	41	MADRE DE PROPÓSITO	19/ NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
13	M	3	PROPÓSITO: DI CON TEA	48	SÍ	GRIS
	F	30	MADRE DE PROPÓSITO	30/48	SÍ	GRIS
14	M	4	PROPÓSITO: TEA	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MOSAICO AMPLIFICACIÓN CON MUTACIÓN COMPLETA
	F	28	MADRE DE PROPÓSITO	32/102	SÍ	PREMUTACIÓN
	F	14	HERMANA DE PROPÓSITO	30/ NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA

15	F	11	PROPÓSITO: DI + TEA	24/49	NO	GRIS
	F	35	MADRE DE PROPÓSITO	39/49	NO	GRIS
16	F	17	DI + HERMANA DE PROPÓSITO	30/ NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	M	24	PROPÓSITO: DI	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
17	M	8	PROPÓSITO: DI	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	F	25	MADRE DE PROPÓSITO	24/112	NO	PREMUTACIÓN
18	M	6	PROPÓSITO: DI CON TEA	>200	NO	MUTACIÓN COMPLETA
	F	31	MADRE DE PROPÓSITO	30/76	NO	PREMUTACIÓN
	F	51	ABUELA DE PROPÓSITO	29/72	SÍ	PREMUTACIÓN
	F	24	TÍA DE PROPÓSITO	30/74	SÍ	PREMUTACIÓN
	F	27	TÍA DE PROPÓSITO	30/80	SÍ	PREMUTACIÓN
	M	18	TÍO DE PROPÓSITO	76	SÍ	PREMUTACIÓN
19	M	35	DI + TÍO DE PROPÓSITO	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	F	35	MADRE DE PROPÓSITO	30/85	NO	PREMUTACIÓN
20	M	5	PROPÓSITO: TEA	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	F	30	MADRE DE PROPÓSITO	29/83	SÍ	PREMUTACIÓN
21	F	49	TÍO DE PROPÓSITO	30/110	SÍ	PREMUTACIÓN
22	F	32	HIJA DE PROPÓSITO (MADRE PREMUTADA)	29/103	SÍ	MOAICO AMPLIFICACIÓN CON MUTACIÓN COMPLETA
23	M	74	PADRE DE PROPÓSITO (HIJAS CON PREMUTACIÓN)	60	NO	PREMUTACIÓN
24	M	6	PROPÓSITO: DI	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
25	M	NR	PROPÓSITO: TEA	51	SÍ	GRIS
26	M	37	TÍO DE PROPÓSITO CON SFX	74	SÍ	PREMUTACIÓN
27	M	13	PROPÓSITO: DI	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
28	M	3	PROPÓSITO: DI	190	SÍ	MOAICO AMPLIFICACIÓN CON MUTACIÓN COMPLETA

M: masculino; F: femenino; DI: discapacidad intelectual; TEA: trastornos del espectro autista; NR: no registrado.
 PCR: reacción en cadena de la polimerasa; IOP: insuficiencia ovárica primaria; SFX: síndrome de fragilidad del cromosoma X.

DISCUSIÓN

En la bibliografía, se describe que un 25-35 % de los varones y un 4-6 % de las mujeres con SFX presentan TEA.^{3,9} Nuestros resultados muestran un 44,4 % de los varones con mutación completa y características de TEA, y ninguna de las mujeres.

Existen varios reportes sobre la DI en las mujeres con mutación completa, que concuerdan con que el 50 % de las mujeres presenta problemas intelectuales (coeficiente intelectual –CI–: < 85).^{10,11} En nuestro estudio, se observa un porcentaje mayor de mujeres afectadas con mutación completa: el 62,5 % de ellas tenía diagnóstico de DI, y la edad al momento del diagnóstico era

mayor con respecto a los varones.

En la literatura, se reporta entre un 12 % y un 41 % de mosaicismo (premutación y mutación completa) en los varones con SFX,¹² que concuerda con lo hallado en nuestro trabajo (el 18,5 %).

Cuatro de los seis pacientes con resultado en la zona gris tenían diagnóstico de DI y TEA. Si bien está pendiente descartar en ellos otras causas genéticas, existen trabajos que asocian los alelos intermedios con estas patologías.^{13,14} Aunque todavía se requieren más estudios para aclarar si existe una correlación clínica asociada a estos alelos.

En la bibliografía, se reporta que alrededor del

20 % de las mujeres con premutación desarrollan IOP.¹⁵ Los resultados del presente estudio revelan una cifra algo menor (el 15,7 %), aunque hay que tener en cuenta que la muestra es pequeña.

En nuestro trabajo, no se han evidenciado pacientes con diagnóstico certero de *FXTAS*. Esto podría deberse a la dificultad de diagnóstico clínico, a la falta de disponibilidad de estos pacientes para realizar estudios y a fallas en la derivación oportuna al Servicio de Genética.

Si bien la limitación de nuestro estudio está dada por un número escaso de familias, su fortaleza consiste en que, al ser nuestro centro público referencial para la atención de pacientes pediátricos y adultos, la población estudiada fue heterogénea en el motivo de consulta. Esto último permitió caracterizar mejor las diversas manifestaciones del gen.

CONCLUSIÓN

De los datos obtenidos en estos grupos familiares, se ha observado la variabilidad de expresión de las mutaciones del gen *FMR1* dentro

de un mismo grupo familiar: DI, TEA, IOP e individuos asintomáticos.

Varios de nuestros pacientes solo presentaban DI asociada a TEA y/o una historia familiar de DI ligada al X dominante, lo que permitió sospechar la etiología y confirmar el diagnóstico. Si bien las características fenotípicas clásicas de los pacientes con SFX orientan al diagnóstico, este no debería ser el único método de inclusión para confirmarlo por estudios moleculares.

Por la variabilidad de trastornos asociados a las mutaciones en el gen *FMR1*, la sospecha surge a través del interrogatorio de antecedentes de TEA, IOP y temblor/ataxia en las familias que consultan por un niño con DI. Todos estos diagnósticos son indicaciones para el estudio molecular. Teniendo en cuenta que el SFX sigue siendo la causa más frecuente de DI heredable, la consulta con un genetista y un diagnóstico temprano permiten una terapia adecuada y el asesoramiento familiar correcto, que incluiría la toma de decisiones reproductivas oportunas. ■

TABLA 2. Características fenotípicas de los pacientes con mutación completa *FMR1*

Paciente	Sexo	Edad en años	DI	TEA	Per. cef. en Pc ≥ 50	Cara alargada	Pabellones auriculares desplegados/grandes
1	M	3	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
2	M	4	SÍ	SÍ	NO	NO	SÍ
3	M	4	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ
4	M	5	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ
5	M	5	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
6	M	5	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ
7	M	6	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
8	M	6	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
9	M	8	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
10	M	8	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ
11	M	9	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
12	M	13	SÍ	NO	NO	NO	NO
13	M	20	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO
14	M	24	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO
15	M	30	SÍ	NO	SÍ	NO	NO
16	M	30	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ
17	M	35	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ
18	M	40	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ
19	F	14	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ
20	F	14	NO	NO	NO	NO	NO
21	F	17	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO
22	F	24	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ
23	F	27	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ
24	F	32	NO	NO	NO	NO	NO
25	F	37	SÍ	NO	SÍ	NO	NO
26	F	41	NO	NO	NO	NO	NO
27	F	48	NO	NO	NO	NO	NO

M: masculino; F: femenino; DI: discapacidad intelectual; TEA: trastornos del espectro autista; Per. cef: perímetro cefálico.

REFERENCIAS

1. Tassone F. Newborn screening for fragile X syndrome. *JAMA Neurol.* 2014; 71(3):355-9.
2. Hunter J, Rivero-Arias O, Angelov A, Kim E, et al. Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet A.* 2014; 164A(7): 1648-58.
3. Hatton DD, Sideris J, Skinner M, Mankowski J, et al. Autistic behavior in children with fragile X syndrome: prevalence, stability, and the impact of FMRP. *Am J Med Genet A.* 2006; 140A(17):1804-13.
4. Jacquemont S, Leehey MA, Hagerman RJ, Beckett LA, Hagerman PJ. Size bias of fragile X premutation alleles in late-onset movement disorders. *J Med Genet.* 2006; 43(10):804-9.
5. Biancalana V, Glaeser D, McQuaid S, Steinbach P. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X-associated disorders. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23(4):417-25.
6. Tassone F, Hagerman P, Hagerman RJ. Fragile X Premutation. *J Neurodev Disord.* 2014; 6(1):22.
7. Espeche LD, Chiauzzi V, Ferder I, Arrar M, et al. Distribution of FMR1 and FMR2 Repeats in Argentinean Patients with Primary Ovarian Insufficiency. *Genes (Basel).* 2017; 8(8):E194.
8. Torrado MDV, Chertkoff L, Herrera J, Bin L, et al. Validación de un puntaje clínico para la detección del síndrome de sitio frágil del X. *Arch Argent Pediatr.* 1996; 94(3):145-54.
9. Hall SS, Lightbody AA, Hirt M, Rezvani A, Reiss AL. Autism in fragile X syndrome: A category mistake? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010; 49(9):921-33.
10. Stembalska A, Łaczmańska I, Gil J, Pesz KA. Fragile x syndrome in females-a familial case report and review of the literature. *Dev Period Med.* 2016; 20(2):99-104.
11. Del Hoyo Soriano L, Thurman AJ, Harvey DJ, Ted Brown W, Abbeduto L. Genetic and maternal predictors of cognitive and behavioral trajectories in females with fragile X syndrome. *J Neurodev Disord.* 2018; 10(1):22.
12. Gonçalves T, Dos Santos J, Gonçalves A, Tassone F, et al. Finding FMR1 mosaicism in Fragile X syndrome. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016; 16(4):501-7.
13. Loesch D, Hagerman R. Unstable mutations in the FMR1 gene and the phenotypes. *Adv Exp Med Biol.* 2012; 769:78-114.
14. Liu Y, Winarni TI, Zhang L, Tassone F, Hagerman RJ. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in grey zone carriers. *Clin Genet.* 2013; 84(1):74-7.
15. Peprah E. Understanding decreased fertility in women carriers of the FMR1 premutation: a possible mechanism for Fragile X-Associated Primary Ovarian Insufficiency (FXPOI). *Reprod Health.* 2014; 11:67.