

# Apuntes sobre el Síndrome de X-Frágil

## Notes on Fragile X Syndrome

En los últimos años, a partir del proyecto Genoma Humano, el desarrollo de métodos para estudiar el ADN celular ha permitido definir los mecanismos moleculares de numerosas enfermedades, reclasificando muchas de éstas de acuerdo a su etiología, posibilitando el diagnóstico preciso y orientando tratamientos según las características genéticas individuales.

El diagnóstico de enfermedades genéticas mediante métodos que investigan las características del ADN tiene actualmente amplia aplicación en prácticamente todas las especialidades médicas y constituye una herramienta valiosa para el médico tratante.

Este tipo de análisis requiere generalmente una tecnología analítica muy especializada, equipos sofisticados, personal entrenado e insumos costosos, lo que hace que el precio final al consumidor no siempre esté al alcance de un sector importante de la población. Además, aunque existen varios miles de enfermedades genéticas y en conjunto no son raras, hay algunas de ellas que sí lo son, por lo que sólo son estudiadas en uno o dos laboratorios en el mundo, y es práctica común el envío de muestras para estudio molecular a través de fronteras nacionales y estatales.

En el Perú hay algunos laboratorios que están equipados para hacer un número muy limitado de análisis moleculares relacionados con enfermedades genéticas, pero la mayoría de las veces es necesario enviar la muestra de sangre del paciente a un laboratorio extranjero para determinar el defecto genético subyacente.

Lamentablemente el costo de estos procedimientos está fuera del alcance de la mayoría, por lo que en muchos casos se hace imposible confirmar el diagnóstico. Si recordamos que las enfermedades genéticas suelen ser familiares, la falta de un diagnóstico etiológico impide al paciente acceder a ciertos tratamientos (a veces experimentales) y a su familia a una adecuada asesoría genética y a la adopción de medidas preventivas.

Por lo expuesto es encomiable el esfuerzo de un grupo de investigadores del Servicio de Neurogenética del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas al proponer un método alternativo para el diagnóstico molecular del Síndrome de X- Frágil.

El Síndrome de X-Frágil constituye la causa más frecuente de retardo mental hereditario, con una incidencia poblacional de aproximadamente 1 en 2 000 personas. Dado que el fenotipo clínico per se no permite el diagnóstico, toda persona con retardo mental sin causa determinada debería tener un descarte de X-frágil. La mutación causante es una expansión en el número de trinucleotidos CGG en determinada zona del gen *FMR1*, situado en el cromosoma X.

El descubrimiento de este tipo de mutación “dinámica” introdujo además el concepto de “premutación”: un número de tripletes intermedio entre lo normal y la mutación, que hace al gen inestable y tendiente a amplificarse en la siguiente generación, exclusivamente durante la ovogénesis. Estos mecanismos hacen que el Síndrome de X frágil tenga una forma de herencia peculiar, que se observa también en otras enfermedades, especialmente neurodegenerativas, causadas por amplificación de tripletes. Es por ello que las genealogías son atípicas y que toda persona con el Síndrome de X-Frágil ha heredado la mutación de su madre. De modo que en las familias existen, además de los afectados, personas portadoras de premutación, con riesgo de tener descendencia con el Síndrome de X-frágil. La identificación del estado de portador es importante para la asesoría genética de toda la familia y la toma de decisiones reproductivas.

La ingeniosa estrategia desarrollada para diagnóstico molecular por los investigadores del Servicio de Neurogenética del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas aprovecha la especial configuración molecular de estas secuencias amplificadas y el conocimiento de los mecanismos epigenéticos que impiden la transcripción del gen para poder aplicar una técnica simple de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico. Si bien esta técnica requiere aun ser validada resulta un paso importante para el esclarecimiento de la etiología del retardo mental en un gran número de pacientes y familias, que sufren esta condición o que podrían ser portadores.

Dra. Maria Isabel Quiroga de Michelena <sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Doctor en Medicina. Especialista em Genética. Instituto de Medicina Genética. Lima, Perú.