

RETARDO MENTAL LIGADO AL SEXO PRESENCIA Y AUSENCIA DEL X FRAGIL

ALEJANDRO GIRALDO,* ELIZABETH SILVA,* MARTA LUCIA BUENO,* CECILIA CRANE,*
XIMENA PEDRAZA,* ANTONIO BERMUDEZ,** CLAUDIA ABAUNZA,** CARLOS RESTREPO.**

En tres familias no relacionadas se evaluaron 15 pacientes con un mismo cuadro clínico, consistente en retardo mental, macroorquidismo y anomalías menores, que presentan un patrón herencia ligada al sexo.

En dos de las familias es evidente una fragilidad del cromosoma X en la banda q27. En la tercera familia fue imposible demostrar la fragilidad del X. En esta se observó la transmisión de la enfermedad por un varón normal.

INTRODUCCION

El retardo mental ha sido motivo de preocupación permanente para muchos investigadores. Se han postulado y definido diversas etiologías, entre ellas una o varias formas de retardo mental ligado al sexo, es decir al cromosoma X.

Desde 1900 un investigador escocés describió mayor frecuencia de retardo mental en varones en su texto "Mental affections of children" y asignó la causa de tal preferencia a la creencia de que tenían un perímetro cefálico mayor y por lo tanto más susceptibilidad al trauma intraparto (1). Esta mayor frecuencia fue observada en diferentes trabajos posteriores, pero fue solo hasta 1943 cuando Martin y Bell (2) describieron una genealogía en la cual la herencia del retardo mental estaba claramente ligada al cromosoma X.

Lubs en 1969 (3), pudo demostrar lo que él llamó un "cromosoma X marcador" en una familia en la cual varios varones tenían retardo mental y herencia ligada al X; más tarde otros autores reportaron resultados

similares. Este cromosoma X marcador consiste en una pequeña fractura de los segmentos distales de ambas cromátides del brazo largo, siempre en el mismo sitio y que generalmente no se desprende, por lo que a este fenómeno se le ha denominado sitio frágil. Esta característica se presenta aproximadamente a nivel de la banda q27.

En 1969 Escalante y colegas (4) describieron una familia con retardo mental severo y un patrón de herencia ligado a X, cuyos afectados presentaban entre otros rasgos, aumento del tamaño de los testículos, escroto y pene. Esto fue observado posteriormente por Cantú, quien demostró que la hiperplasia testicular es normofuncional (5-7).

Es probable que existan muchas formas de retardo mental ligado a X por lo que es importante poder correlacionar una de éstas con una anomalía cromosómica particular (8 - 10). Esto sólo es posible observarlo en un porcentaje relativamente bajo de células con medios deficientes en ácido fólico. Recientemente se han logrado avances en el conocimiento del metabolismo

* Grupo de Genética. I.N.S.

** Servicio Social Obligatorio. Grupo de Genética. I.N.S.

y los requerimientos del medio de cultivo necesarios para la expresión de este marcador (11).

Ultimamente se han descrito varios casos de diagnóstico prenatal, pero este procedimiento se dificulta por la baja frecuencia en la expresión de la fragilidad del X (12 - 14). Todo parece indicar que una identificación más correcta de este síndrome y de otras formas de retardo mental ligado al X serán posibles con las nuevas técnicas de DNA recombinante, las cuales serán de particular importancia en el diagnóstico prenatal (15).

Presentamos aquí tres familias remitidas al Grupo de Genética del Instituto Nacional de Salud, en las cuales se demostró un retardo mental con macroorquidia, anomalías menores y en dos de ellas fragilidad del X en la banda q27.

MATERIALES Y METODOS

Se presentan los estudios realizados en tres familias a través de los casos índices que fueron remitidos para diagnóstico citogenético por retardo mental. Aunque fueron evaluados en épocas diferentes en todos se utilizaron los mismos procedimientos.

Historia Clínica

Se realizó una historia clínica que incluye una cuidadosa anamnesis en relación con la genealogía y la información perinatal; un examen físico detallado; antropometría, cálculo del volumen testicular por la fórmula de Cantú ($\pi/6$) X long. X ancho² (6) y registro fotográfico. En los casos en que fue posible se revisó la historia clínica previa.

Estudios citogenéticos

Se cultivaron muestras de sangre heparinizada de los miembros de cada familia en medio 199, con el objeto de alcanzar la máxima expresión del sitio frágil. Este medio de cultivo es deficiente en ácido fólico. Se analizaron entre 50 y 100 metafases con tinción corriente de Giemsa por cada paciente. Con esta tinción no es posible

identificar de manera inequívoca a la mayoría de los cromosomas pero como la anomalía que se busca es tan conspicua, se considera como X frágil el sitio frágil que se observe en uno de los cromosomas del grupo C que pueda ser un X, lo cual es relativamente sencillo para una persona con experiencia. Cualquier tipo de anomalía cromosómica y otros sitios frágiles siempre se tuvieron en cuenta. También se analizaron metafases con bandas G y Q. De todos los pacientes se fotografiaron metafases con el cromosoma X frágil.

Estudios metabólicos

Se practicaron pruebas corrientes de tamizaje para trastornos del metabolismo de carbohidratos y mucopolisacáridos. Para aminoácidos se realizó cromatografía unidimensional en papel y cromatografía en capa delgada (16, 17).

Dermatoglifos

Se evaluaron los patrones convencionales, arcos, vorticilos, ganchos radiales y cubitales y el conteo total de crestas según la técnica de Penrose (18). En todos los casos de patología relacionada con retardo mental en otros miembros de la familia, se practicaron los mismos exámenes.

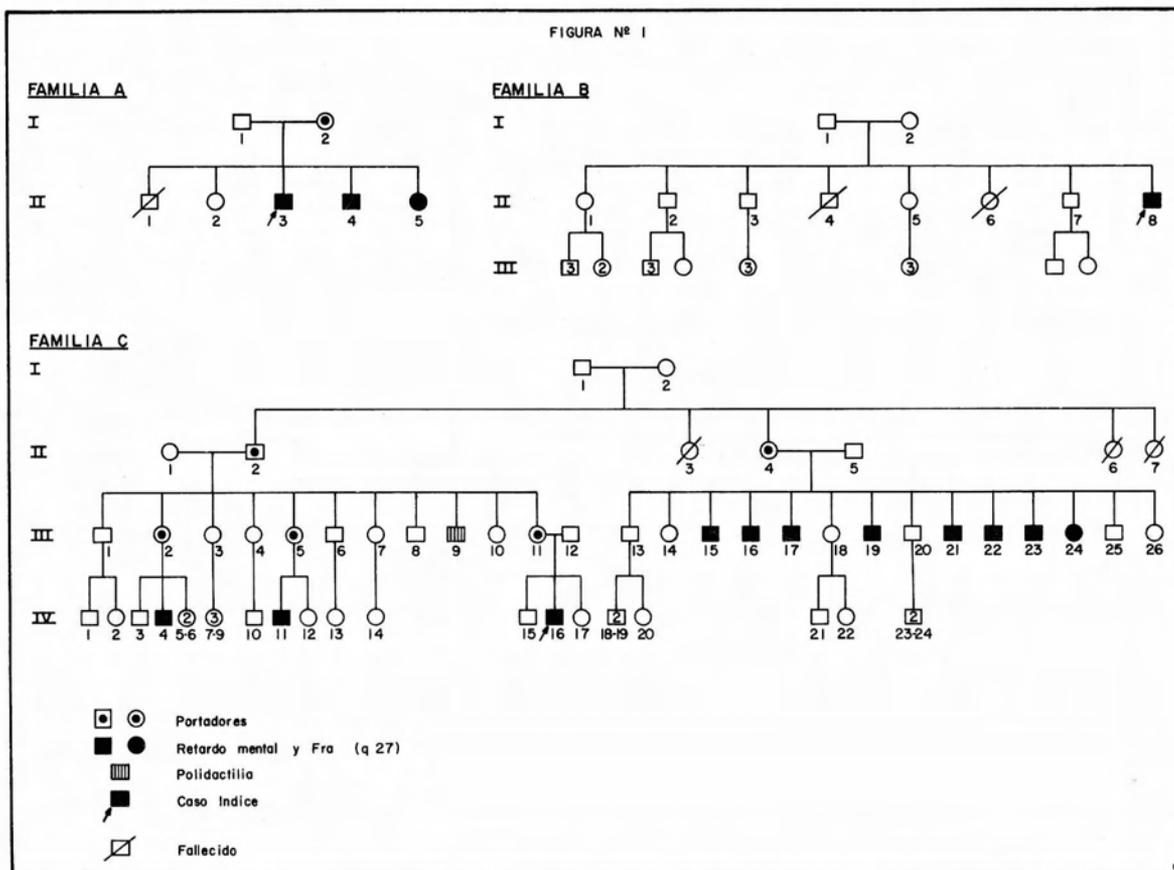
Psicología

En los niños se realizaron estudios psicológicos para evaluar el desarrollo de las áreas de motricidad, socialización y reacciones adaptativas y lenguaje, para establecer la edad global de desarrollo y el cociente de desarrollo. A los pacientes adultos se les evaluó la inteligencia general por medio de la tabla de equivalentes.

RESULTADOS

Genealogías

En la familia A los tres hijos afectados de retardo mental, dos varones y una mujer, descienden de madre valorada como retardada mental fronteriza. El caso índice señalado con una flecha en la genealogía (II-3, Fig. 1), consultó a la edad de cuatro



años por retardo mental e hiperquinesia; al examen físico presentó como características principales frente amplia, epicanto bilateral, orejas agrandadas, labios prominentes y testículos aumentados de tamaño.

En la familia B, sólo el último de los hijos varones presentó retardo mental. Este paciente (II-8, Fig. 1), fue remitido por retardo mental y sospecha de acromegalia a los 20 años; presentaba orejas agrandadas, labios prominentes, catarata izquierda, criptorquidia derecha y testículo izquierdo aumentado de tamaño. El testículo derecho fue extirpado, por localización abdominal, a los 19 años, peso 25 grs y mostró fibrosis intersticial y atrofia.

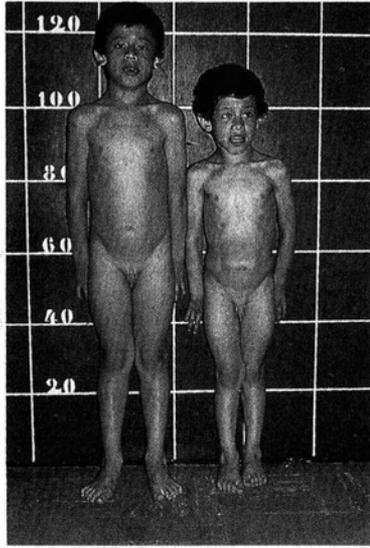
En la familia C existe una alta incidencia de retardados mentales en varones. Los descendientes de la pareja II-1-2 (Fig. 1), son once en total, de las siete mujeres, tres

(III-2, III-5 y III-11, Fig. 1), tuvieron cada una un hijo varón retardado mental. Las hermanas con hijos afectados son portadoras obligadas y en estas generaciones, III y IV, el pedigrí es el típico de una herencia ligada al X. Sin embargo, los siete hijos varones afectados de II-4 están emparentados a través de un varón, lo cual sugiere una transmisión de este problema a través de un varón sano, II-2, Fig. 1. El caso índice de esta familia (IV-16) consultó a los veintidos meses por retardo psicomotor; presentaban al examen físico orejas agrandadas, polidactilia, macroorquidia y anomalías menores.

Hallazgos Clínicos

Los principales rasgos físicos de los varones afectados y de dos mujeres también afectadas y con el fra(X) (q27) se muestran en la Tabla 1 y Fig. 2. En tres de los quince pacientes con o sin el fra (X) (q27) hay déficit

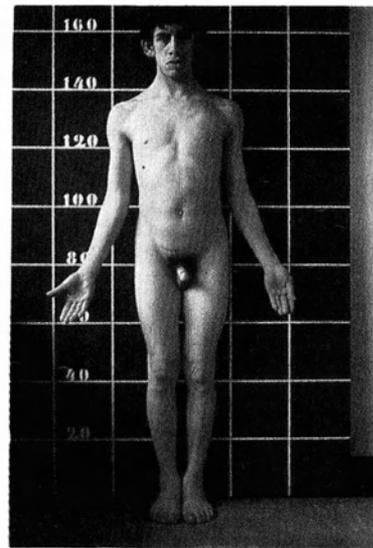
RETARDO MENTAL LIGADO AL SEXO



A



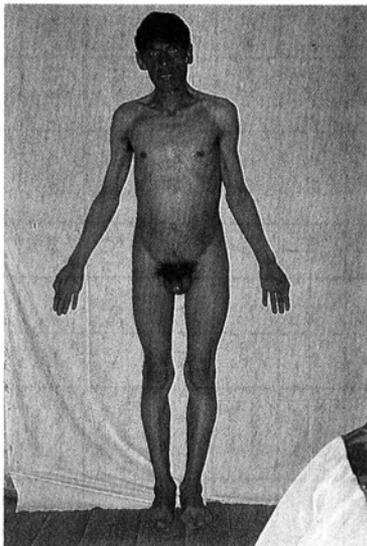
A'



B



C



C'



C''

Fig. 2. A Hermanos A-II-3 y A-II-4; A' Detalle de oreja de A-II-3; B Paciente B-II-8; C Paciente C-IV-16 a los 22m de edad. Nótese la macrogenitosomía; C' paciente C III 20 C'' genitales paciente C III 19.

TABLA Nº 1
RESULTADOS CLINICOS

Nº Genealogía	Presencia Fra X (q 27)	Compromiso del Lenguaje	Nivel de Retardo Mental	Edad Años	Peso Kgs	Talla cms	Perímetro Cefálico cms	Oreja Derecha mm	Oreja Izquierda mm	Volumen Testículo Izquierdo	Volumen Testículo Derecho	Paladar alto	Pectus Excavatum	Hiperactividad	ANOMALIAS ASOCIADAS
A II 3	+	+++	Moderado severo	9	28.5	138	51.3	51 X 35	53 X 35	4.38	2.79	-	-	+	Plegue simiano bilateral, pié plano y ausencia del ante-helix
A II 4	+	+++	Moderado severo	7	21.5	120	50.0	55 X 30	55 X 30	1.66	1.93	+	-	+	Statorrea, pié plano ausencia del antehelix
A II 5	+	+	Leve Moderado	4	15.5	100	47.4	50 X 30	50 X 30	♀	♀	-	-	+/-	Pié plano, hipoplasia del ante-helix, orejas prominentes
B II 8	+	++	Leve	24	60.0	168	57.0	70 X 35	70 X 34	60.9	Extirpado	-	-	-	Orquidectomía, catarata O.D., desprendimiento de retina
C IV 11	-	++	Moderado severo	7	20.0	118	55.0	60 X 30	60 X 30	10.8	3.8	+	+	-	Pié plano, hiperextensibilidad articular
C IV 16	-	++	Moderado severo	1.8	10.0	82	47.0	60 X 35	60 X 35	7.5	8.65	+	-	-	Pié plano. Polidactilia en manos y pies
C IV 4	-	+++	Moderado severo	14	39.0	140	52.0	67 X 43	65 X 40	11.3	13.0	-	-	-	Pié plano, hiperextensibilidad articular
C III 15	-	+++	Moderado severo	34	50.0	166	56.0	67 X 42	67 X 42	28.08	23.40	+	+	-	Prognatismo, maloclusión Automutilación
C III 16	-	+++	Moderado severo	32	52.0	168	60.0	70 X 42	70 X 41	23.40	22.50	+	-	-	Clinodactilia segundo dedo
C III 17	-	+++	Moderado severo	30	61.0	178	58.0	75 X 40	70 X 42	70.50	70.40	+	+	-	Sinofris, prognatismo
C III 19	-	+++	Moderado severo	26	51.0	162	56.0	62 X 36	65 X 33	50.40	71.60	-	+	-	Convulsiones (gran mal)
C III 21	-	+++	Moderado severo	23	61.0	172	58.0	72 X 40	66 X 43	45.00	44.90	+	+	-	Piés planos, automutilación
C III 22	-	+++	Moderado severo	21	54.0	167	57.0	64 X 38	60 X 38	35.60	31.80	+	+	-	Clinodactilia segundo dedo bilateral
C III 23	-	+++	Moderado severo	19	45.0	165	57.0	64 X 40	60 X 36	31.70	33.20	+	+	-	Clinodactilia quinto dedo bilateral
C III 24	-	+	Leve	16	46.0	152	56.0	65 X 40	63 X 40	♀	♀	+	-	-	Sinofris - Exotropia ojo derecho

de peso y de talla solo en uno. En dos de los varones, uno con el X frágil, se demostró un perímetro cefálico aumentado en más de dos desviaciones standar de la media. Las orejas agrandadas se evidencian en diez pacientes, siendo el aumento superior a 2 DS de la media. (Fig. 3).

El volumen testicular medio (VTM), está francamente aumentado en diez de los pacientes. Se encontró superior en seis casos a dos veces el valor medio normal y en dos de ellos a tres veces el volumen normal para la edad (Fig. 4).

En diez casos hubo paladar alto arqueado, en siete pectus excavatum; en tres comportamiento hiperactivo. Otras anomalías fenotípicas asociadas a estos pacientes fueron: catarata en un paciente, polidactilia en pies y manos en otro, un paciente presentó pliegue simiano bilateral, otro sialorrea y en dos signos de automutilación.

El aspecto facial es similar en todos los afectados, por la forma alargada, orejas grandes, evertidas y helix hipoplásico; nariz

FIGURA Nº 3
LONGITUD DE OREJAS

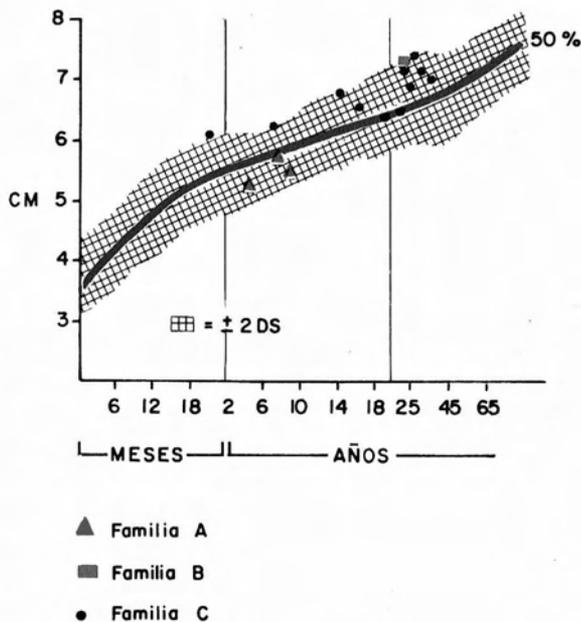
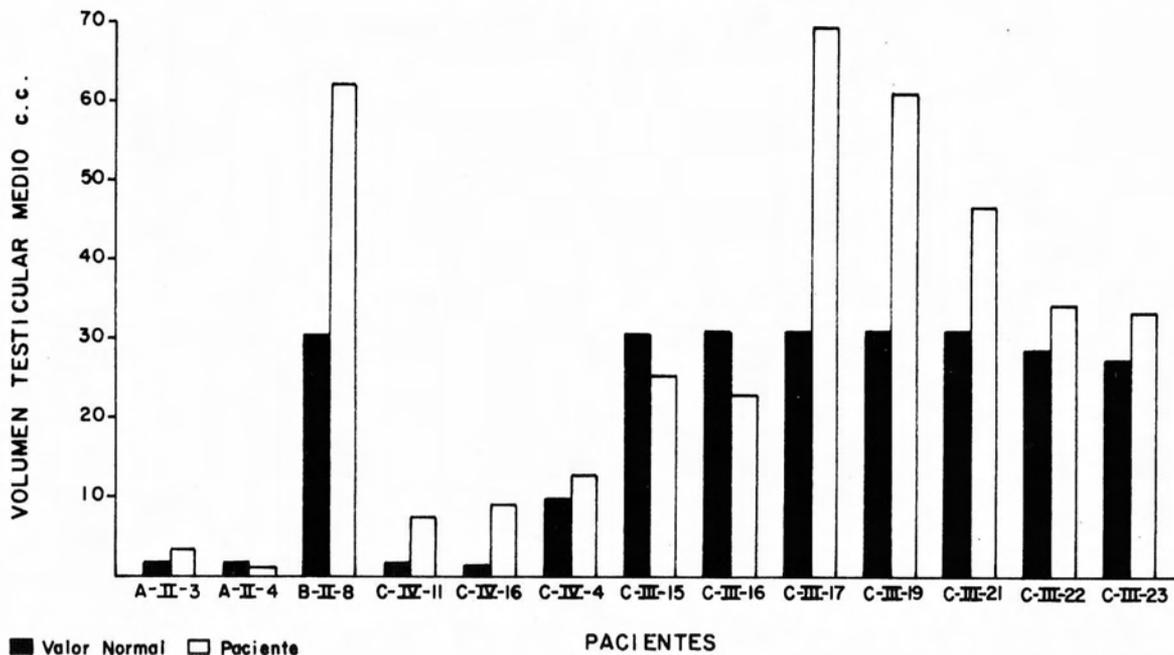


FIGURA Nº 4

VOLUMEN TESTICULAR



agrandada, labios llenos con prominencia del inferior y defectos de oclusión. Estas anomalías están presentes también en las dos mujeres afectadas y son independientes de la edad. (19).

Citogenética

En una de las tres familias, la familia C no hubo expresión del sitio frágil en ninguno de sus miembros; esta particular situación será ampliamente analizada en la discusión. En las otras dos familias, A y B, hubo expresión en los miembros con retardo mental únicamente, excepto la madre de la familia A. En los casos en que hubo expresión, ésta varió en un amplio margen de frecuencia del 0.8% al 21.8% (Tabla 2, Fig. 5). Se estudiaron en la mayoría de los casos más de cien metafases; otras alteraciones cromatídicas en otros cromosomas diferentes al X fueron más frecuentes en el paciente con retardo mental de la familia B. En la familia A se hicieron bandas G y en la familia B bandas Q.

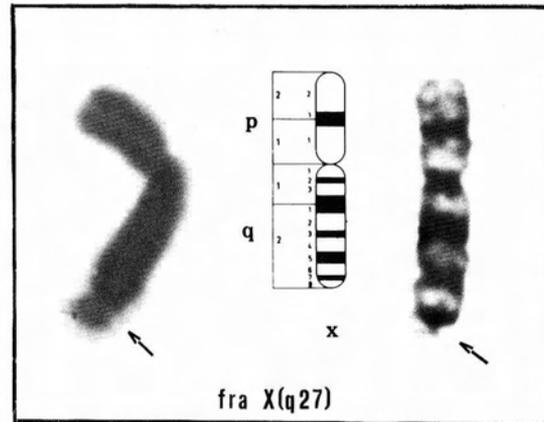


Fig. 5. Aspecto del cromosoma X frágil, flecha. A la derecha un idiograma del cromosoma X que muestra el sitio de ruptura.

TABLA Nº 2
RESULTADOS CROMOSOMICOS

FAMILIA Nº	GENEALOGIA	SEXO	EDAD	ESTADO MENTAL	X MARCADOR POR Nº DE METAFASES	%
A	I 2	F	28	RETARDO	0/100	0
	II 3	M	9	RETARDO	31/142	21.8
	II 4	M	7	RETARDO	1/119	0.84
	II 5	F	4	RETARDO	8/42	19.04
B 1	II 8	M	23	RETARDO	5/163	3.2
C	III 5	F	27	NORMAL	0/100	0
	III 11	F	24	NORMAL	0/100	0
	IV 4	M	13	RETARDO	0/50	0
	IV 11	M	7	RETARDO	0/100	0
	IV 16	M	22 m	RETARDO	0/100	0
	III 15	M	34	RETARDO	0/100	0
	III 16	M	32	RETARDO	0/50	0
	III 17	M	30	RETARDO	0/50	0
	III 19	M	26	RETARDO	0/50	0
	III 21	M	23	RETARDO	0/50	0
	III 22	M	21	RETARDO	0/50	0
	III 23	M	19	RETARDO	0/50	0
	III 24	F	16	RETARDO	0/50	0

Metabólicos

Estos estudios fueron negativos para las familias A y C. No se realizaron en el paciente de la familia B.

Dermatoglifos

Se evaluaron los arcos, vorticilos, ganchos radiales, ganchos cubitales y el conteo total de crestas y se compararon con patrones normales para una muestra colombiana (20) y patrones normales de otra serie (21), también con datos reportados para pacientes con el síndrome de fra (X) (q27) (Tabla 3). En general hay disminución de ganchos cubitales, disminución de vorticilos, aumento de arcos y disminución en el conteo total de crestas.

Psicológicos

Los trece pacientes varones mostraron retardo mental que varió de leve a severo. En todos se evidenció retardo en el desarrollo motor por iniciación tardía en la incorporación del tronco, la bipedestación y la marcha.

La hermana de los varones afectados de la familia A, que también mostró el X frágil presenta retardo mental aunque en menor grado que sus hermanos. Estos manifiestan alteración más severa en comprensión y expresión y todos presentan conducta hiperactiva e independiente. La madre, que no presentó el X frágil mostró alteraciones de memoria, comprensión y vocabulario; se consideró que presenta un retardo mental fronterizo.

RETARDO MENTAL LIGADO AL SEXO

TABLA Nº 3
DERMATOGLIFOS

SERIES	GANCHOS CUBITALES %	GANCHOS RADIALES %	VORTICILOS %	ARCOS %	CONTEO TOTAL DE CRESTAS %
NORMALES COLOMBIA	68.9	5.6	23.2	4.0	121
NORMALES U. S. A.	59.6	5.5	29.6	5.5	145
PACIENTES CON FRA X (q 27)	66.9	3.1	14.5	16.2	111.8
PRESENTE ESTUDIO	65.3	7.3	14.6	12.0	104.7

El varón de la familia B mostró limitación en el lenguaje expresivo y de comprensión; presenta una conducta sociable y de fácil adaptación.

Los casos de la familia C mostraron retardo mental, de moderado a severo y el caso índice mostró un compromiso severo del lenguaje pues a los veintidos meses de edad manifestaba un desarrollo correspondiente a cinco meses. Todos los pacientes de esta familia mostraron dificultad en la socialización y adaptación. La hermana afectada mostró menos retardo y más aptitud en el lenguaje que los varones.

DISCUSION

Los pacientes con retardo mental deben estudiarse teniendo presente la existencia del daño cerebral y la edad de su establecimiento. Una vía racional para establecer el diagnóstico es la aconsejada por Smith (22), que incluye estudios cromosómicos, de errores del metabolismo y enfermedades infecciosas prenatales, además de un conjunto de métodos paraclínicos que complementan los hallazgos y la información anamnésica. Los resultados reportados aquí corresponden a un cuadro de retardo mental con herencia ligada al sexo. En el caso del varón afectado de la familia B puede considerarse como mutación nueva; ésto se observa en un tercio de los varones con esta enfermedad (23).

Es importante recalcar aquí la transmisión de esta entidad por un varón clínicamente normal a sus nietos, a través de sus hijas portadoras. Esta condición existe en la

familia C, en la que II-2 no muestra retardo mental pero poseé el gen y lo transmitió a todas sus hijas, que serían así portadoras obligadas. Esto ya se ha observado en todas las hijas que han tenido más de un varón (III-2, III-5 y III-11). Las otras hijas o no han tenido hijos varones (III-3 y III-7) o sólo han tenido un hijo varón (III-4), o no han tenido hijos (III-10). La condición de portador sano de II-2, queda evidenciada por la hermana II-4 quien transmitió el síndrome a siete de sus diez hijos varones.

La no expresión del X frágil (o la baja frecuencia en algunas familias), no permite esclarecer si son dos enfermedades diferentes, las que con una clínica idéntica, manifiestan o no la fragilidad del cromosoma X (25, 26). El que sean o no entidades diferentes se aclarará en la medida en que se tenga conocimiento de las vías metabólicas implicadas en la expresión de X frágil o se defina si es un problema de expresividad variable o de penetrancia incompleta. Como se ha visto en los pacientes reportados por Herbst (25) y en la familia C del presente trabajo, puede existir el mismo cuadro clínico pero sin la presencia del X marcador. No se ha definido aún si se trata de dos entidades diferentes (19). Se considera que los rasgos mayores de esta forma de retardo mental ligado al sexo son la macroorquidia, las orejas grandes y la cara alargada; combinaciones de estos signos están presentes en la mayoría de los pacientes, así como otros rasgos tales como hiperextensibilidad de las articulaciones, prolapso de la válvula mitral, etc. (19). Varios autores (19, 35, 36) opinan que en éste síndrome existe una displasia del tejido conjuntivo que explicaría la mayoría de las alteraciones, incluyendo las dos más frecuentes, orejas agrandadas y macroorquidismo (5). La cara alargada, paladar arqueado, estrabismo, defectos en la oclusión, pectus excavatum, hombros caídos, hiperelasticidad articular y pies planos se explican también como parte de la misma alteración de este tejido, aunque no se conoce el trastorno bioquímico involucrado (34, 35).

Todos los varones de las familias descritas mostraron diferentes grados de macro-

orquidia, aunque las comparaciones no se hicieron con parámetros colombianos porque no existen datos a este respecto.

En la tabla 4 comparamos nuestros resultados con estudios similares. En la tabla 3 y en las figuras 3 y 4 mostramos comparaciones con datos de poblaciones normales, para dermatoglifos, longitud de orejas y volumen testicular.

Es probable que existan más de 58 (24) formas diferentes de retardo mental ligado al sexo, aunque en la mayoría de ellas coexisten características muy precisas que permiten un diagnóstico diferencial relativamente simple, con el cuadro de retardo mental aquí presentado. Por otra parte es posible que este tipo de retardo mental, sea la forma de retardo mental ligado al sexo más frecuente.

No se ha establecido que exista un fenotipo particular en las mujeres normales portadoras del X frágil, como tampoco en las retardadas mentales con este marcador (23). Turner (27) estudió ciento veintiocho niñas con retardo mental y las cinco que expresaron el X frágil mostraron un fenotipo normal. Fishburg (28) encontró que el 56% de las portadoras del X frágil tienen algún grado de retardo mental o atraso en el aprendizaje.

En la familia A la madre de los afectados, que es portadora obligada, no manifestó la fragilidad del X ni anomalías fenotípicas, pero se le documentó un retardo mental

fronterizo y su hija (II-5) manifestó la fragilidad del X, retardo mental leve a moderado y mostró anomalías congénitas típicas del síndrome como orejas grandes, hipoplasia del antehélix y pie plano. El retardo mental fue mucho mayor que el de la madre, situación que ha sido observada por otros autores (29). El retardo mental en las portadoras se explica por el fenómeno de la lyonización desfavorable.

Con excepción de la paciente con retardo mental, hermana de los varones de la familia C, III-54, las otras mujeres de las familias B y C no mostraron retardo mental, anomalías fenotípicas, ni expresión del X frágil. Existe controversia sobre si la frecuencia de la fragilidad del cromosoma X en las portadoras obligadas disminuye con la edad. Este fenómeno ha sido observado por varios autores (23, 30, 31). En cuanto a la expresión de la fragilidad del X en mujeres existe la posibilidad de que haya dos tipos de familias, aquellas en las cuales las mujeres tienen retardo mental y expresan fragilidad independientemente de la edad y aquellas en que las mujeres son normales y la expresión es menor a mayor edad (32, 34). En el caso de III-54, presenta retardo sin expresión de fragilidad.

Esta enfermedad plantea un importante aspecto epidemiológico. Aunque como hemos visto, algunos pacientes con las características clínicas típicas no muestran la fragilidad del X se puede considerar de manera general, la existencia de una forma de retardo mental con fragilidad del cromosoma X también llamado síndrome de Martín-Bell. Desde el punto de vista del retardo mental y anomalías cromosómicas ésta sería la forma más frecuente de retardo mental después del síndrome de Down.

Estudios de otras poblaciones indican que la ocurrencia del retardo mental y el X frágil es de 0.92 por mil varones normales y que por lo menos el 50% de los retardados mentales ligados a X corresponden a este síndrome (30, 34, 37).

Entre el 5 y el 10% de varones retardados mentales institucionalizados muestran el cromosoma X frágil (38 - 40).

TABLA Nº 4
COMPARACION DE RESULTADOS CLINICOS

RASGO	AFECTADOS	HAGERMAN (19)	PARTINGTON (18)	PRESENTE ESTUDIO
MACROORQUIDISMO		22/24	48/61	11/13
OREJAS GRANDES		11/23	-	8/14
PALADAR ALTO		15/23	7/61	9/14
PECTUS EXCAVATUM		6/19	1/61	7/14
HIPERACTIVIDAD		17/24	-	2/14
AUTISMO		16/23	-	-
H. ARTICULAR		15/19	-	10/14
CATARATA		-	1/61	1/14
POLIDACTILIA		-	-	1/14
ANTEHELIX BORRADO		-	-	3/14
PLIEGUE SIMIANO		-	-	1/14

La historia del uso del ácido fólico en el tratamiento de pacientes con retardo mental y X frágil data desde 1981, cuando Lejeune después de tratar ocho pacientes psicóticos con X frágil observó un cambio importante en su conducta, lo mismo que mejoría en su coordinación motora (41).

Estudios controlados con ácido fólico y placebos y estudios de doble ciego muestran la utilidad del ácido fólico en el tratamiento de pacientes con X frágil (42 - 44). Aunque esto obviamente no mejora el retardo mental, se considera que modifica aspectos del comportamiento, lo cual hace posible un mejor aprendizaje en centros para retardados mentales, Brown (44) reportó disminución en la impulsividad y distractibilidad, lo mismo que la mejoría en la atención y el lenguaje especialmente en los pacientes jóvenes. Se recomiendan dosis de 1 mg por Kg/día (45), observándose buenos resultados en niños; en adultos es probable que se necesiten dosis mayores de 200 a 1000 mgrs por día, para poder observar cambios favorables de conducta (44). Con dosis de 0.5 mg/kg/d se han obtenido buenos resultados en el mejoramiento del comportamiento (47).

Ninguno de los pacientes aquí presentados ha sido tratado con ácido fólico hasta el momento. Se iniciará próximamente un tratamiento con miras a evaluar su progreso en aspectos del comportamiento, coordinación motora, lenguaje y actividad.

CONCLUSIONES

Queremos demostrar a través de los casos aquí reportados, que ante un paciente con retardo mental, el médico debe insistir en definir el diagnóstico etiológico para lo cual el examen físico detallado buscando anomalías menores es definitivo. Igualmente importantes es la elaboración de una genealogía minuciosa, la cual muchas veces sugiere un patrón de herencia mendeliana; posteriormente se practicarán los exámenes paraclínicos justificandos como el estudio cromosómico, el tamizaje para metabolopatías, etc.

No sobra mencionar que las características clínicas del paciente orientan un diagnóstico presuntivo como en el caso de los trastornos cromosómicos más frecuentes o como en el de los pacientes aquí descritos.

Queremos enfatizar que el objetivo del diagnóstico en genética, a través de cualquier procedimiento, clínico, bioquímico, citogenético, etc., no es otro diferente que el de ofrecer asesoramiento genético a la familia. Aunque se vislumbran posibilidades terapéuticas gracias a las modernas tecnologías de ingeniería genética, éstas aún son remotas.

El asesoramiento genético, que sólo puede ofrecerse cuando se conoce el riesgo de repetición, es mucho más significativo cuando se puede informar a una familia que la mitad de sus hijos varones pueden estar afectados.

SUMMARY

In three non related families we evaluated 15 patients with a similar clinical picture consisting of mental retardation, macroorchidism and minor anomalies. This picture showed a sex linked pattern of inheritance.

In two families a fragility of the X chromosome at the band q27 was evident. In the third family it was impossible to demonstrate the X fragility, and it is clear that the disease was transmitted by a male.

The phenotypic, cytogenetic, and psychological findings are presented. Some aspects related to this form of sex-linked mental retardation are discussed as well as the transmission by a normal male in the two types of families: those with and those without the fragile X.

AGRADECIMIENTOS

Estamos agradecidos con los médicos y psicólogos que nos colaboraron en la remisión y evaluación psicológica de los pacientes, pero en particular con la Psicóloga Amanda Silva.

BIBLIOGRAFIA

1. Turner G. Historical overview of X linked mental retardation. In Hagerman RJ, McBogg PM. The fragile X syndrome. Spectra Publishing Co. Edt., 1983; pp: 1-14.
2. Martin JP, Bell JA. Pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J. Neurol. Psychiat.* 1943, 6: 154.
3. Lubs HA. A marker X chromosome. *Am. J. Hum. Genet.* 1969, 21: 231.
4. Escalante JA, Grunspun H, Frota-Pessoa O. Severe sex-linked mental retardation. *J. Genet. Hum.* 1971, 19: 137.
5. Cantú JM, Scaglia HE, Medina M, González-Diddi M, Morato T, Moreno ME, Pérez-Palacios G. Primary normofunctional testicular hyperplasia and severe psicomotor retardation. A new inherited disorder. *Am. J. Hum. Genet.* 1975, 27: 23A.
6. Cantú JM, Scaglia HE, Medina M, González-Diddi M, Morato T, Moreno ME, Pérez-Palacios G. Inherited congenital normofunctional testicular hyperplasia and mental deficiency. *Hum. Genet.* 1976, 33: 23.
7. Cantú JM, Scaglia HE, González-Diddi M, Hernández-Jaúregui P, Morato T, Moreno ME, Giner J, Alcántar A, Herrera D, Pérez-Palacios G. Inherited congenital normofunctional testicular hyperplasia and mental deficiency. A corroborative study. *Hum. Genet.* 1978, 41: 331.
8. Giraud F, Ayme S, Mattei JF, Mattei MG. Constitutional chromosomal breakage. *Hum. Genet.* 1976, 34: 125.
9. Harvey J, Judge C, Weiner S. Familial X linked mental retardation with an X chromosome abnormality. *J. Med. Genet.* 1976, 14: 46.
10. Sutherland GR. Marker X chromosome and mental retardation. *N. Eng. J. Med.* 1977, 296: 1415.
11. Reidy JA. Folate, methionine and the fragile X chromosome. *Am. J. Hum. Genet.* 1984, 36: 477.
12. Jenkins E, Brown WT, Duncan C, Books J, Yishay M, Giordano F, Notwsky H. Feasibility of fragile X chromosome prenatal diagnosis demonstrated. *Lancet* 1981, 2: 1292.
13. Shapiro LR. Prenatal diagnosis of fragile X chromosome. *Lancet* 1982, 1: 99.
14. Smith AC, Berry R. Genetic counseling in the fragile X syndrome. In Hagerman RJ, McBogg PM. The fragile X syndrome. Spectra Publishing Co. Edt., 1983; pp: 95-114.
15. Sparkman DR. Recombinant DNA aproached in X-linked mental retardation. *J. Neurogenet.* 1984; 1:199.
16. Thomas GH, Howell R.R. Selected Screening tests for genetic metabolic diseases. Year Book Medical Publishers Inc. 1973.
17. Tietz N.W. Fundamentals of Clinical Chemistry. W.B. Saunders Company Edt., 1982.
18. Penrose LS. Memorandum on dermatoglyphic nomenclature. Birth Defects Original article Series. 1968, 4: 1.
19. Hagerman R, Smith AC, Mariner R. Clinical features of the fragile X syndrome. In Hagerman RJ, McBogg PM. The fragile X syndrome. Spectra Publishing Co. Edt., 1983; pp: 17-53.
20. Vargas ME. Dermatoglifos en individuos con síndrome de Down. Tesis de grado, Universidad Nacional de Colombia. 1982.
21. Alter M. Dermatoglyphics in birth defects. Birth Defects: Original Articles Series 1969, 3: 103.
22. Smith DW. Recognizable patterns of human malformations. Third edition. Saunders Edt., 1982; pp: 529-533.
23. Sutherland GR. The fragile X chromosome. *Int. Rev. Cytol.* 1983, 81: 107.
24. Opitz JM, Sutherland GR. Conference report, international workshop on the fragile X and X-linked mental retardation. *Am. J. Med. Genet.* 1984, 17: 5.
25. Herbst DS, Dunn HG, Dill FJ, Kalusek DK, Krywanink LW. Further delineation of X-linked mental retardation. *Hum Genet.* 1981, 58: 366.
26. Jennings M, Hall JG, Haehn H. Significancy of phenotipic and chromosomal abnormalities in X-linked mental retardation (Martin-Bell and Renpening Syndrome). *Am. J. Med. Genet.* 1980, 7: 417.
27. Turner G, Brookwell R, Daniel A, Selikowitz M, Zilibowitz M. Heterozygous expression of X-linked mental retardation and the marker X fra(X) (q27). *N. Eng. J. Med.* 1980, 303: 662.

RETARDO MENTAL LIGADO AL SEXO

28. Fishburn J, Turner G, Daniel A, Brokwell R. The diagnosis and frequency of X-linked condition in a cohort of moderately retarded males with affected brothers. *Am. J. Med. Genet.* 1983, 14: 713.
29. Hagerman R, Smith ACM. The heterozygous female. In Hagerman JR, McBogg PM. *The fragile X syndrome.* Spectra Publishing Co. Edt., 1983; pp: 83-94.
30. Jacobs PA, Glover T, Mayer M, Fox P, Gerrard JW, Dunn HG, Herbst DS. X-linked mental retardation: a study of seven families. *Am. J. Med. Genet.* 1980, 7: 471.
31. McGavran L, Maxwell F. Cytogenetic aspects of the fragile X Syndrome. In Hagerman JR, McBogg PM. *The fragile X syndrome.* Spectra Publishing Co. Edt., 1983; pp: 55-80.
32. Howard-Pebbles PN. Fragile sites in human chromosomes II: Demonstration of the Fragile Site X q27 in Carriers of X-Linked Mental Retardation. *Am. J. Med. Genet.* 1980, 7: 497.
33. Fryns JP. The fragile X syndrome. A study of 83 families. *Clin. Genet.* 1984, 26: 497.
34. Herbst D, Miller J. Non specific X-linked mental retardation II. The frequency in British Columbia. *Am. J. Med. Genet.* 1980, 7: 461.
35. Opitz JM, Westphal JM, Daniel A. Discovery of a connective tissue dysplasia in the Martin-Bell syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1984, 17: 101.
36. Hagerman JR, Van Housen K, Smith ACM, McGavran L. Consideration of connective tissue in the fragile X syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1984, 17: 111.
37. Mckusick VA. *Mendelian inheritance in man.* Sixth edition. Edited by the Johns Hopkins University Press. 1983.
38. Carpenter NJ, Leitchman LG, Say B. Fragile X-linked mental retardation. *J. Dis. Child.* 1982, 136: 392.
39. Blomquist HK: son, Gustavson KH, Holmgren G, Nordenson I, Sweins A. Fragile site X chromosomes and X-linked mental retardation in severely retarded boys in a Northern Swedish county. A prevalence study. *Clin. Genet.* 1982, 21: 209.
40. Blomquist HK: son., Gustavson KH, Holmgren G, Nordenson I, Palssonstrae U. Fragile X syndrome in mildly mentally retarded children in a northern Swedish county. A prevalence study. *Clin. Genet.* 1983, 24: 393.
41. Lejeune J. Is the fragile X syndrome amenable to treatment? *Lancet* 1982, 1: 273.
42. Harvey JD. Treatment of fragile X. *Pediatrics* 1982, 69: 670.
43. Carpenter DJ, Barber DH, Jones M, Lindley W, Carr C. Controls six month study of oral folic acid therapy in boys with fragile X-linked mental retardation. 34th annual meeting of the Am. Soc. Hum. Genet. Norfolk, Virginia, 1983.
44. Brown WT, Jenkins EC, Friedman E, Brooks J, Cohen IL, Duncan C, Hill AL, Malik MN, Morris V, Wolf E, Wisniewsky K, French JH. Folic acid therapy in the fragile X syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1984, 17: 289.
45. Lejeune T. Metabolisme des monocarbones et syndrome de X fragile. *Bull. Acad. Nat. Med. Paris.* 1981, 165: 1197.
46. Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation.* Third edition. Saunders Edt., 1982; Chapter 7, pp: 589-613.
47. Lejeune J, Rethoré MO, Blis MC de, Ravel A. Assay of folic acid treatment in fragile-X syndrome. *Ann. Genet.* 1984, 27: 230.