

[Artículo original]

Frecuencia del Síndrome del Cromosoma X Frágil en la Escuela de Enseñanza Especial "Fernando Centeno Güell"

Isabel Castro Volio (*), Patricia Cuenca Berger (**)

El sitio frágil en (X)(q27.3) es un marcador cromosómico para un nuevo tipo de mutación genética. Se estima que el síndrome del cromosoma X frágil es la principal causa de deficiencia mental hereditaria y es casi tan frecuente como el síndrome de Down.

Objetivo: detectar, por primera vez en Costa Rica, la presencia de individuos portadores del sitio frágil en el cromosoma X entre retardados mentales seleccionados, estimar su frecuencia, definir sus características citogenéticas y fenotípicas y proporcionar asesoría genética a las familias.

Pacientes: Se trabajó con un grupo de alumnos de enseñanza especial de ambos sexos, con riesgo elevado de portar el marcador por historia familiar de retardo mental, aspecto clínico sugestivo y origen oscuro del mismo.

Materiales y Métodos: Para el análisis citogenético se cultivó la sangre en medio deficiente en folatos durante 96 horas. Las preparaciones cromosómicas se bandearon levemente y se tincionaron de 50 a 100 células en varones y de 100 a 200 en mujeres.

Resultados: Entre 90 alumnos de enseñanza especial estudiados, se detectó el cromosoma X frágil en cuatro varones y una niña. El retardo mental fue moderado o severo en los varones y leve en la niña. Fueron comunes la hiperactividad, déficit atencional y varios rasgos autistas. La expresión del marcador osciló entre 5,5% y 29%.

Conclusión: el síndrome del cromosoma X frágil es también una causa importante de retardo mental y otras disfunciones en nuestro país.

Palabras clave: genética humana, citogenética humana, cromosoma X frágil, retardo mental, FMR-1.

Una enfermedad genética monogénica, de herencia ligada al cromosoma X, se caracteriza por la presencia de un gen anormal en este cromosoma. El varón, al ser hemicígote, se ve afectado por el defecto, pero la mujer, heterocigota, está parcialmente protegida por el cromosoma X normal. Las enfermedades monogénicas por lo general no se asocian con anomalías cromosómicas. Existe, sin embargo, un subgrupo entre las deficiencias mentales monogénicas de herencia ligada al X, en que la mayoría de los afectados muestran una constricción anormal a la altura de la banda q27 en el cromosoma X, de manera que el telómero se encuentra separado del resto del brazo largo o q, por un delgado tallo que se rompe con frecuencia, razón por la que se le llamó sitio frágil (1). En la historia de la genética médica esta es la primera observación de un marcador físico cromosómico detectable, para un gen que se ubica en ese mismo cromosoma. El primero en informar este fenómeno fue Lubs en 1969 (2), no obstante, el gen alterado no pudo ser aislado sino hasta 1991 y se le llamó FMR-1 (3,4,5). Otro de los hallazgos novedosos de esta patología, fue el descubrimiento de un nuevo tipo de mutación en que ocurre amplificación del ADN por repetición de tripletas, en este caso (CGG)_n, que a su vez produce alteraciones en elementos reguladores de la expresión del gen (4). Las consecuencias de repeticiones de la triplete superiores a las 200 veces, varían según el sexo, todos los varones mostrarán grados variables de retardo mental y expresión del marcador cromosómico en un porcentaje de sus células, mientras que el 50-75% de las mujeres tendrán deficiencia mental y el 25-50% serán portadoras de inteligencia normal (6).

Se estima que el síndrome del cromosoma X frágil, también llamado síndrome de Martin-Bell, es la principal causa de deficiencia mental hereditaria y la segunda causa de retardo mental de origen genético, solo precedida de cerca por el síndrome de Down (7). A diferencia de la trisomía 21, que produce un aspecto general y una facies peculiares, el síndrome del cromosoma X frágil, por presentar un fenotipo menos obvio, particularmente en los niños, ha pasado inadvertido para la mayoría del personal de salud

(*)Médica, MSc, Coordinadora de la Sección de Genética Humana, (**) Bióloga, Ph.D, Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica. Teléfono 224-3668 / 207-4691. Fax 207-5130.

durante mucho tiempo. Después de la pubertad el 60% de los varones afectados presenta el fenotipo Martin-Bell o triada de discapacidad intelectual, macro-orchidismo y cara larga y angosta con grandes orejas protuberantes. El 30% carecen de agrandamiento testicular y el 10% sólo presentan retardo mental (8). En los niños los patrones de comunicación oral y de comportamiento son los más útiles para sospechar la responsabilidad del síndrome del cromosoma X frágil en los casos de deficiencia mental de origen oscuro. El discurso es a menudo tangencial, repetitivo y amontonado, la hiperactividad, el déficit atencional y la impulsividad son muy frecuentes, lo mismo que las conductas reiterativas como aleteo de las manos o mordisqueo de las mismas y otros rasgos autistas tales como disminución del contacto ojo a ojo, ensimismamiento, presentan hipersensibilidad a los estímulos y explosiones de disgusto súbitas debidas a deficiente integración sensorial (9).

El conocimiento de este síndrome es relativamente reciente, el cuadro clínico no es privativo de los afectados y es a menudo poco llamativo, de manera que la mayoría de los casos aún no han sido diagnosticados, incluso en países de mayor desarrollo que el nuestro. Esta situación es lamentable puesto que la detección temprana de los afectados conlleva el asesoramiento genético, que posibilita la disminución de nuevos casos en las familias y el inicio oportuno de las intervenciones terapéuticas más adecuadas a fin de desarrollar al máximo las potencialidades innatas de los afectados y mejorar sus posibilidades de adaptación a las exigencias de la vida y la sociedad.

El objetivo de esta investigación fue detectar, por primera vez en Costa Rica, la presencia de individuos portadores del sitio frágil en el cromosoma X entre retardados mentales seleccionados, estimar su frecuencia, definir sus características citogenéticas y fenotípicas y proporcionar asesoría genética a las familias acerca del riesgo de transmisión de deficiencia mental.

MATERIALES Y MÉTODOS

La población de estudio estuvo constituida por niños y jóvenes retardados mentales captados en el Centro Nacional de Educación Especial "Fernando Centeno Güell", Departamento de Retardo Mental. Con el fin de priorizar los recursos a los sujetos con mayor probabilidad de portar el marcador cromosómico, se dividieron en tres grupos para su estudio: 1) individuos de ambos sexos con historia familiar compatible con

retardo mental ligado al X; 2) varones con rasgos faciales o alteraciones en la conducta como los del síndrome de Martin-Bell y 3) retardados de ambos sexos en los cuales no existía patología orgánica evidente como causa de su deficiencia mental. Para realizar esta clasificación, se revisaron los expedientes de todos los alumnos (alrededor de 400), en busca de antecedentes familiares y médicos apropiados, y la información pertinente de los seleccionados se recogió en un formulario precodificado; además se visitaron todas las aulas para valorar el fenotipo.

Una vez seleccionados, se empezó a trabajar con los miembros del primer grupo. Primero se envió a sus casas una hoja de consentimiento informado para conseguir la autorización de los padres para el estudio, y otra hoja en que debían anotar la ingesta de ácido fólico y complejos vitamínicos con ácido fólico y su frecuencia y dosis. Luego se continuó el estudio con los grupos segundo y tercero, respectivamente. Esta población fue estudiada durante los meses de julio de 1985 a diciembre de 1987.

La elaboración y análisis de las preparaciones cromosómicas ya ha sido descrita (10), brevemente, se cultivó la sangre en medio deficiente en folatos durante 96 horas. Las preparaciones cromosómicas se bandearon levemente y se tamizaron de 50 a 100 células en varones y de 100 a 200 en mujeres.

El asesoramiento genético se realizó de acuerdo a las normas de la Sociedad Americana de Genética Humana (11). Se efectuó conforme fueron apareciendo los casos positivos basado en los siguientes postulados, vigentes a la fecha en que se brindaron (antes del esclarecimiento de los aspectos moleculares del síndrome):

1. Mientras que un análisis cromosómico positivo por fra(X) indica que una mujer es portadora, un resultado negativo reduce su riesgo de ser portadora en un 50%, puesto que el 50% de las heterocigotas obligadas no expresan el marcador cromosómico (12).

2. Un varón no afectado que tiene un hermano o hermana afectado o afectada, tiene un 12% de riesgo de ser un varón transmisor normal y de transmitir la mutación fra(X) a todas sus hijas y a ninguno de sus hijos (13).

3. La heterocigota tiene un 50% de probabilidad de transmitir el gen responsable del síndrome a su descendencia. Parece que todas las madres de varones afectados son portadoras (14). Con cada embarazo de una portadora, el feto femenino tiene 50% de

probabilidad de heredar la mutación fra(X) con el consecuente 30-50% de riesgo de manifestar algún grado de efecto fenotípico (15) y 16 a 28% de riesgo de presentar un coeficiente intelectual (CI) fronterizo o retardado (13,16). El feto masculino también tiene un 50% de probabilidad de heredar el cromosoma X mutado, sin embargo, existe un 40% de riesgo de que se vea afectado con retardo mental y otras secuelas de la mutación y un 10% de riesgo de que vaya a ser un varón trasmisor normal (13,16). La información recogida en el formulario precodificado fue procesada con el programa SPSS+PC versión 3.1.

RESULTADOS

Se estudió un total de 118 retardados mentales, 40 mujeres (34%) y 78 varones (66%). El 50% de los individuos se ubicó entre los 6 y los 10 años de edad, el 6% fue menor de 6 años, el 15% tenía entre 11 y 15 años y 16 o más años el 2% restante. No se encontró referencias a la edad en el 27% de los expedientes estudiados. Tampoco se encontró información acerca de mediciones del grado de deficiencia mental en 84 sujetos, ya que la ubicación de los alumnos en la escuela se realiza en base a las pruebas pedagógicas y a la conducta adaptativa solamente. En los 34 individuos con pruebas psicométricas el 56% tenían retardo moderado, el 20% severo, el 15% leve y el 9% profundo, asumiendo que retardo mental leve implica un CI de 55 a 69, moderado de 40 a 54, severo de 25 a 39 y profundo si el CI es menor o igual que 24. La causa probable del retardo mental se constató en 111 casos, el 70% de las veces era desconocida, achacable a lesiones orgánicas en el 26% de los individuos y a factores socio-culturales en el 4% de los sujetos, aunque esta variable seguramente está subestimada, ya que no se investigó adecuadamente, pero es posible inferir que la cifra es probablemente mayor, particularmente entre los casos de retardo leve, tomando en cuenta que el grueso de esta población es de muy bajos recursos. Por la importancia que la adecuada atención del embarazo y parto reviste en la prevención de la deficiencia mental, se logró conseguir esta información en poco más de la mitad de los casos. En la historia prenatal no se registró ningún dato de interés, el parto fue hospitalario todas las veces excepto una, la mayoría de los alumbramientos fue por vía vaginal, pero un número importante nació mediante operación cesárea (25%) o con la mediación de los fórceps (12%). El curso del parto fue prolongado y difícil el 39% de las veces y los bebés nacieron con cianosis y otros problemas en un porcentaje similar, a juicio de las madres, por lo que estas cifras podrían ser menores. Otro dato llamativo es que de 54 individuos, el

37% tenían el antecedente de crisis convulsivas en algún momento de su vida.

El diagnóstico citogenético se obtuvo para 90 sujetos (en el resto no fue posible completar el número establecido de células para análisis). El cariotipo fue femenino normal en 25 mujeres, masculino normal en 56 varones y se encontró 9 cariotipos anormales. Las anomalías cromosómicas detectadas fueron 5 casos con cromosoma X frágil, una niña con delección del cromosoma 22 en mosaico, un niño con sitio frágil en el cromosoma 16 (evidente en el 19% de las células cultivadas en medio de cultivo completo, no deficiente en folatos), un niño con un cromosoma 21 derivado (producto de una translocación (21,22) de origen paterno) y una niña con trisomía 21 libre (con fenotipo de Síndrome de Down excepto por la presencia de microcefalia, por lo que se estudió para investigar la posibilidad de un rearrreglo cromosómico que involucrara el 21 y algún otro cromosoma).

La frecuencia del marcador X frágil para cada sexo fue 6,4% en 62 varones con diagnóstico citogenético (56 niños con cariotipo normal, cuatro con X frágil, uno con 16 frágil y otro con 21 derivado) y 3,6% en 28 mujeres (25 niñas con cariotipo normal, una niña con X frágil, una con mosaico y otra con trisomía 21).

Casos clínicos: el caso #1 (figura 1) presentó once células con el marcador fra(X) de doscientas estudiadas, para un porcentaje de expresión de 5,5%. Fue seleccionado en el grupo I. por el antecedente de madre deficiente mental. Vivía con su madre y su hermana materna de seis años, al amparo de su abuela materna quien era la responsable de ellos tres. La abuela, de inteligencia aparentemente normal, negó la existencia de otros casos de retardo mental en su familia. Al examen, era un niño de raza negra, tenía once años, la talla era 1,39 m y el peso 31 kg, normales para la edad. Su retardo mental era moderado de acuerdo a sus maestras, basándose en su funcionamiento intelectual general y en su conducta adaptativa, ya que no se le habían pasado pruebas psicométricas. Su gestación y nacimiento fueron normales, pero se le notó atraso en el desarrollo psicomotor desde muy pequeño. Tenía características faciales del síndrome de Martin-Bell: cara larga y angosta, frente ancha y abultada, puente nasal ancho y aplanado, hipoplasia maxilar, hiperplasia mandibular y paladar ojival. El largo de las orejas, 6 cm, era ligeramente superior a la media para la edad, pero dentro del ámbito normal (17). El volumen testicular era 10,47 ml o sobre el percentilo noventa, en relación a la edad (17). El resto del examen físico era normal. Era

moderadamente hiperactivo, no presentaba alteraciones importantes del lenguaje.

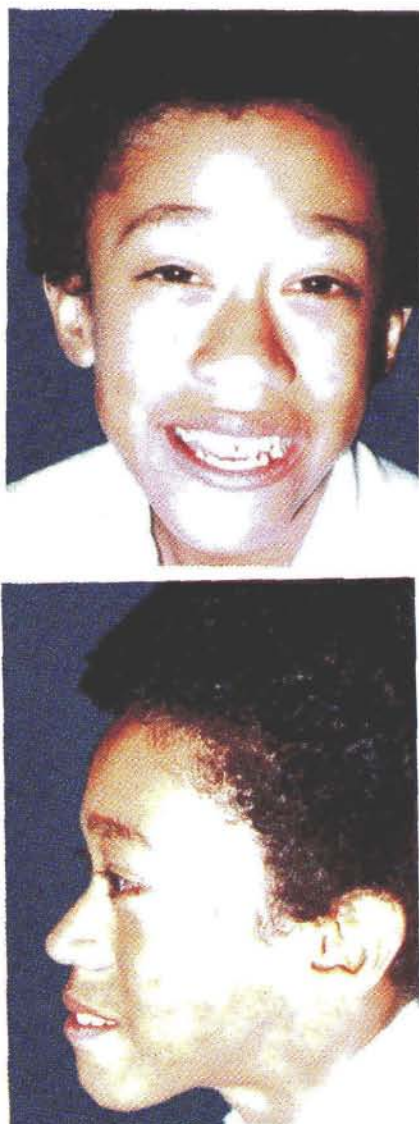


Fig 1: En las fascias del caso 1 sobresalen la cara larga y angosta, frente ancha y abultada, puente nasal amplio y deprimido, relativa hipoplasia maxilar e hiperplasia mandibular.

El niño #2, de once años, presentó un porcentaje de expresión de 9% o nueve células con cromosoma X frágil de ciento dos estudiadas. Este niño estuvo en un orfanato hasta la edad de cuatro años, la madre adoptiva informó que la madre biológica del pequeño era alcohólica, pero no hay más datos de su familia. A la edad de nueve años se le realizaron exámenes neurológicos y el especialista dictaminó: "encefalopatía probablemente congénita, retraso severo en el desarrollo psicomotor, retraso en la adquisición del lenguaje, crisis convulsivas tónicas generalizadas,

hiperquinesis impulsiva". Al examen presentó un moderado achicamiento con una talla de 1,23 m y desnutrición, con un peso de 24,1 kg. Llamó la atención una dismorfia facial peculiar: frente angosta, fisuras palpebrales externas oblicuas hacia abajo, puente nasal prominente, nariz ancha y desviada lateralmente y orejas de implantación baja, de 6cm de largo o ligeramente superior a la media para la edad, pero dentro del ámbito normal (17). Otros hallazgos fueron: paladar ojival, *pectus excavatum* y un volumen testicular de 7,33 ml, volumen sobre el percentilo 90, en relación a la edad (17). Aparte de sepsis dental severa y cierto grado de espasticidad, no presentaba otros datos patológicos al examen físico. Era catalogado por sus maestras como severamente retardado, en base a pruebas pedagógicas y a la conducta adaptativa, ya que no tenía psicometrías. No tenía lenguaje expresivo, solamente lenguaje receptivo, la audición era normal. Sufrió de convulsiones, era hiperquinético y además acostumbraba lastimarse con el respaldar de su cama al irse a dormir.

El caso #3 presentó 9% de expresión del marcador, con nueve células positivas de cien analizadas. Fue seleccionado dentro del grupo 1, por antecedentes familiares de retardo: su madre y su hermana. Estos niños tienen tres tías maternas y cuatro tíos maternos, que a juicio de la madre son de inteligencia normal, sin embargo, esto es difícil de valorar adecuadamente, ya que ninguno asistió a la escuela. La madre ignora si hay más casos de retardo mental entre sus sobrinos y demás familiares. El niño, de once años, tenía una talla normal de 1,42 m y sobrepeso con 51,1 kg (porcentaje de adecuación peso para edad de 143,1). Al examen físico no poseía la facies característica asociada al síndrome de Martin-Bell, excepto porque presentó paladar ojival y un volumen testicular de 23,55 ml que lo situó claramente sobre el percentilo 90. Su CI era de 46 o moderadamente retardado. Estaba en tratamiento con fenobarbital y diazepam para el control de crisis convulsivas, era hiperquinético, agresivo y se auto agredía. Su lenguaje era aceptable, aunque mal articulado. Su hermana de nueve años (caso #4), también alumna de enseñanza especial, presentó 15,5% de expresión del marcador y retardo leve. Ella tampoco tenía el fenotipo sugestivo de cromosoma X frágil, al examen físico no se encontraron datos patológicos.

El caso #5 presentó un 29% de expresión del marcador, doce células positivas de cuarenta y un analizadas. Fue seleccionado en el grupo 2, después de mirar su fotografía en su expediente, por presentar cara larga y angosta, hipoplasia maxilar, hiperplasia

mandibular y orejas grandes aunque no protuberantes (figura 2). A los ocho años no se le había podido pasar ninguna prueba psicométrica por su retardo severo, problemas de conducta y rasgos autistas: era un niño con severo déficit de atención, que reía o tocaba sus ropas constantemente, incapaz de expresar sus necesidades, mordía y escupía a menudo, babeaba también, no imitaba sonidos, su lenguaje se limitaba a murmurar constantemente o gritar. No establecía contacto ojo a ojo sino que por el contrario volteaba toda la cabeza en dirección contraria a su interlocutor.



Fig 2: El caso número 5 muestra la fascies característica del síndrome a la edad de seis años (foto superior) y a los doce años.

DISCUSIÓN

En Costa Rica, el retardo mental es la segunda causa de minusvalía, después de las lesiones neuromusculoesqueléticas (18). Tanto en los países desarrollados como en los en vías de desarrollo, 5-15% de los niños de tres a quince años, sufren algún grado de deficiencia mental (19). En los países desarrollados, la contribución de las anomalías genéticas y metabólicas al retardo mental es de alrededor de 45% y puede llegar hasta 55% si se considera únicamente el retardo severo

(19,20). En los países en vías de desarrollo, esta responsabilidad se le achaca primeramente a la asfisia intra-parto y al trauma de parto (19).

El diagnóstico preciso de sitio frágil en el X, como responsable de retardo mental, es sumamente importante para la prevención y rehabilitación o tratamiento del problema. La prevención primaria se puede lograr mediante el asesoramiento genético adecuado y oportuno, ya que al contrario de lo que sucede con el síndrome de Down, en el que la mayoría de los casos son esporádicos y el riesgo de recurrencia es muy bajo, en el síndrome del cromosoma X frágil, sí ocurre transmisión hereditaria. Los varones afectados transmiten la premutación o la mutación a todas sus hijas y las mujeres heterocigotas a la mitad de su descendencia; de éstos, el 80% de los varones y el 35% de las mujeres, manifiestan retardo mental (21,22). El asesoramiento genético que proporcione información acerca de los riesgos de ocurrencia o recurrencia de mutaciones en FMR-1 y retardo mental, permitirá a las familias tomar decisiones referentes a sus planes reproductivos, de modo que podría prevenirse en muchos casos la concepción de individuos afectados. Para las mujeres heterocigotas que no desean abstenerse de procrear, existe la opción del diagnóstico prenatal y prevención post-concepción o secundaria. Se ha informado que la aceptación del diagnóstico prenatal en los casos de riesgo de transmisión del síndrome es del 81% en los Estados Unidos (23). Las familias también pueden experimentar beneficio psicológico al conocer el diagnóstico específico que explica el problema de los niños. El diagnóstico puede aliviar la incertidumbre y la culpa que rodean la causa de la minusvalía (24). Aún más, el diagnóstico de cromosoma X frágil le proporciona a los niños pequeños la oportunidad de obtener el mayor provecho de las intervenciones tempranas en terapias de lenguaje y de juego, en asesoramiento en cuanto a modificaciones de conductas inadecuadas, en estimulación precoz, enseñanza especial, tratamiento medicamentoso, etc. El diagnóstico a menudo se posterga hasta que el niño inicia su educación formal, en parte por la frecuente ausencia de hallazgos físicos que induzcan la sospecha en preescolares y en buena medida porque los mejores indicios en niños pequeños son las alteraciones de conducta comunes del síndrome. Estos comportamientos (aleteo y mordisqueo de las manos, hiperactividad, pobre contacto ojo a ojo o aversión a la mirada, lenguaje perseverativo, intereses o conductas obsesivas, timidez o ansiedad social, defensa táctil - evitan el contacto físico-, hipersensibilidad a los cambios en el ambiente o en las rutinas, que se manifiesta con berrinches, etc.) suelen malinterpretarse,

confundirse con otras patologías o incluso pasar desapercibidas por la mayoría de los profesionales. Esta ausencia de sospecha y de diagnóstico del síndrome del cromosoma X frágil se manifiesta de manera contundente en esta población, en la que el 70% de las veces el retardo mental se atribuyó a causas desconocidas para los diversos especialistas que en algún momento valoraron a estos niños y no apareció mención del síndrome en ninguna página de los casi cuatrocientos expedientes revisados, a pesar de que la mayoría de estos niños eran de seis años o mayores y la probabilidad de que se manifesten las claves físicas aumentan.

La frecuencia de cromosoma X frágil encontrada ha permitido estimar la contribución del síndrome de cromosoma X frágil a la morbilidad en nuestro país. Es difícil saber si esta frecuencia es comparable a la de otros países, ya que los criterios y los grados de selección han sido muy variados: en algunos estudios no se define adecuadamente la población y se selecciona sólo por retardo mental, en otros se clasifica por nivel de retardo, otros sólo estudian los casos de etiología desconocida, uno u otro sexo, etc. En Alemania, entre 242 varones retardados mentales institucionalizados, se encontró el marcador en 6,2% de los retardados severos (25). En Finlandia se estudió 150 varones con retardo de etiología desconocida y de ellos el 4% tenía X frágil (26). En Suecia, se encontró la anomalía en el 7% de 96 muchachos con retardo mental severo y en el 8,5% de 59 chicos con retardo leve (27). El estudio de 243 varones en Japón arrojó una frecuencia de 5% (28). El estudio de niños australianos ubicados en escuelas de enseñanza especial, detectó el marcador en el 3,35% de los 328 varones estudiados y en el 1,2% de 174 niñas (29). El tamizaje de nuestra población reveló cifras mayores que éstas para ambos sexos (6,4% en niños y 3,6% en niñas) y más similares a las informadas en las poblaciones de varones anteriormente mencionadas.

En cuanto a los cuadros clínicos que presentaron los pacientes, se comprueba la diversidad fenotípica característica del síndrome X frágil. En mayor o menor medida, todos los casos positivos se ajustaron a las características esperadas. El caso #3 con un CI de 46, mostró solamente macro-orquidismo, paladar ojival (se describe en el 48% de los varones afectados [6]), hiperquinesis, autoagresión y crisis convulsivas. Ninguna de estas características es privativa del síndrome, el macro-orquidismo es común entre los retardados mentales, menos del 50% de los que lo presentan portan X frágil (21). La hiperactividad también es común en la práctica pediátrica (30) y en

Occidente, una de cada doscientas personas sufre de algún tipo de epilepsia, el 2-5% de la población ha convulsionado en algún momento de su vida (31). Sin embargo, este cuadro clínico, sumado al antecedente de una hermana retardada, amerita una referencia para estudio citogenético. El caso #2 es poco común, particularmente por la dismorfia facial, no obstante, en este caso se podrían entremezclar el fenotipo Martin-Bell y el del síndrome producido por el alcoholismo materno. Este hábito es posiblemente la tercera causa de retardo mental, produce además falla para crecer, microcefalia, anomalías cardíacas, genitales, óseas, articulares y facies típica con microftalmia, epicanto, micrognatia, hipoplasia maxilar y algunas veces anomalías menores de las orejas. Con frecuencia se acompaña también de hiperactividad y déficit atencional (31). El antecedente de alcoholismo materno era suficiente para explicar su retardo. No obstante, este dato salió a la luz en la sesión de asesoramiento genético posterior al diagnóstico. Además de macro-orquidismo y paladar ojival, la presencia de *pectus excavatum* se describe en el 43% de los casos de síndrome del cromosoma X frágil (6). Cabe mencionar que si al examinar un niño con retardo mental, dificultades de aprendizaje o trastornos de conducta, los clínicos no tienen en mente lo diverso y hasta sutil de las características fenotípicas del síndrome del cromosoma X frágil, puede pasar mucho tiempo antes de que alguno de ellos solicite un cariotipo para investigarlo.

Conclusión: al igual que en todos los países y grupos étnicos en los que se ha buscado, el síndrome del cromosoma X frágil es una causa importante de retardo mental en Costa Rica. Se detectó en el 6% de noventa alumnos de educación especial de ambos sexos. La mayoría de quienes lo padecen no han sido diagnosticados aún, por dos razones fundamentales: la mayoría de los profesionales de salud poseen poca o ninguna información acerca de esta patología y el cuadro clínico típico no siempre está presente en todos los casos, sobre todo en los niños antes de la pubertad, en quienes los signos clínicos son mucho más inespecíficos. Los cuadros clínicos de los portadores del cromosoma X frágil encontrados, en general se ajustan a lo esperado.

AGRADECIMIENTO

A María Santos y Bernal Morera. A todo el personal del Departamento de Retardo Mental del Centro de Enseñanza Especial "Fernando Centeno Gillet", en especial a su directora María Elena Muñoz y a las enfermeras Zulay de Hernández, Roxana Vargas y Rocío Quesada. A la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica por el financiamiento otorgado a través del proyecto N° 742-85-050.

REFERENCIAS

1. Sutherland GR. The fragile X chromosome. *Int Rev Cytol* 1983; 81:107-43.
2. Lubs HA. A marker-X chromosome. *Am J Hum Genet* 1969; 21:231-44.
3. Kremer EJ, Pritchard M, Lynch M *et al*. Mapping of DNA instability at the fragile X to a trinucleotide repeat sequence $(CGG)_n$. *Science* 1991; 252:1711-14.
4. Oberlé I, Rousseau F, Heitz D *et al*. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* 1991; 252:1097-1102.
5. Verkerk AJMH, Pieretti M, Sutcliffe JS *et al*. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991; 65:905-14.
6. De Vries LBA, Halley DJJ, Oostra BA, Niermeijer MF. The fragile X syndrome: a growing gene causing familial intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 1994; 38:1-8.
7. Webb T. The epidemiology of the fragile X syndrome. En: Davies KE, ed. *The fragile X syndrome*. Oxford: Oxford Univ. Press, 1989: 40-55.
8. Fryns JP. X-linked mental retardation and the fragile X syndrome: a clinical approach. En: Davies KE, ed. *The fragile X syndrome*. Oxford: Oxford Univ. Press, 1989: 1-39.
9. Cronister AE, Hagerman RJ. Fragile X syndrome. *J Pediatr Health Care* 1989; 3:9-19.
10. Castro I, Cuenca P. Tamizaje de sitio frágil en el cromosoma X en una población de retardados mentales. Hallazgos preliminares. *Rev Méd Hosp Nal Niños Costa Rica* 1987; 1:1-14.
11. Ad hoc Committee on Genetic Counseling. Genetic Counseling. *Am J Hum Genet* 1975; 27:240-42.
12. Fryns JP. The female and the fragile X. A study of 144 obligate female carriers. *Am J Med Genet* 1986; 23:157-69.
13. Weaver DD, Sherman SL. Letter to the editor: A counseling guide to the Martin-Bell syndrome. *Am J Med Genet* 1987; 26:39-44.
14. Jacobs PA, Sherman SL, Turner G, Webb T. The fragile X syndrome: The mutation problem. *Am J Med Genet* 1986; 23:611-17.
15. Chudley AE, Hagerman RJ. Fragile X syndrome. *J Pediatr* 1987; 110:821-31.
16. Sherman SL, Morton NE, Jacobs PA, Turner G. The marker X syndrome: a cytogenetic and genetic analysis. *Ann Hum Genet* 1984; 48:21-37.
17. Hall JG, Froster-Iskenius UG, Allanson JE. *Handbook of normal physical measurements*. Oxford: Oxford Univ. Press, 1995:162- 65 y 323-25.
18. Sección de Documentación, Información y Registros, Departamento de Apoyo Técnico. Boletín Estadístico N°23. Consejo Nacional de Rehabilitación y Educación Especial, Costa Rica, 1994:12-8.
19. Shah, PM. Prevention of mental handicaps in primary health care. *WHO Bulletin OPS* 1991; 69:779-89.
20. Carter, CO. Genetics of mental handicap. *INSERM* 1981; 105:75-82.
21. Opitz JM, Sutherland GR. Conference report: International Workshop on the Fragile X and X-linked mental retardation. *Am J Med Genet* 1984; 17:5-94.
22. Sherman SL, Jacobs PA, Morton NE, *et al*. Further segregation analysis of the fragile X syndrome with special reference to transmitting males. *Hum Genet* 1985; 69:289-99.
23. Meryash DL, Abuelo D. Counseling needs and attitudes toward prenatal diagnosis and abortion in fragile X families. *Clin Genet* 1988; 33:349-55.
24. Meryash DL. Perception of burden among at-risk women of raising a child with fragile X syndrome. *Clin Genet* 1989; 36:15-24.
25. Froster-Iskenius U, Felsch G, Schürren C, Swinger E. Screening for fra(X)(q) in a population of mentally retarded males. *Hum Genet* 1983; 63:153-57.
26. Kahkonen M, Leisti J, Wilska M, Varonen S. Marker X- associated mental retardation. *Clin Genet* 1983; 23:397-404.
27. Blomquist HK, Gustavson K-H, Holmgren G, Nordenson I, Pålsson-Stråe U. Fragile X syndrome in mildly retarded children in a Northern Swedish county. *Clin Genet* 1983; 24:393-98.
28. Arinami T, Kondo I, Nakajima S. Frequency of the fragile X syndrome in Japanese mentally retarded males. *Hum Genet* 1986; 73:309-12.
29. Sutherland GR. Heritable fragile sites on human chromosomes XII. Population cytogenetics. *Ann Hum Genet* 1985; 49:153-61.
30. Fisch GS. What is associated with the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 48:112-21.
31. Milunsky A. *Heredity and your family's health*. Baltimore: Johns Hopkins, 1992:213-21.

Abstract***Frequency of the fragile X syndrome in Costa Rican mentally retarded boys and girls attending a special education school.***

Fragile site (X)(q27.3) is a cytogenetic marker for a new kind of genetic mutation located at that same band. Affected individuals manifest, among other features, various degrees of mental deficiency. The epidemiology of fragile X syndrome reveals this is the most common origin of hereditary mental retardation and second to Down syndrome as genetic etiology of mental handicap. Objective: to screen for fragile X among mentally retarded boys and girls, to estimate its frequency, to define the cytogenetic and clinical characteristics of those affected and to provide genetic counseling to their families.

Setting: the Mental Retardation Department of the biggest school for special education in the country (Centro Nacional de Educación Especial "Fernando Centeno Güell").

Patients: 62 boys and 28 girls selected according to i) history of mental retardation in the family, ii) suggestive clinical features and iii) mental deficiency of unknown origin.

Methods: blood samples were cultured in folate deficient medium (TC 199) for 96 hours. Chromosomal preparations were slightly G banded, 50-100 cells were scored in males and 150-200 in females.

Results: Among the boys 4 were fragile X positive (6.4%) and one girl was positive (3.6%). The clinical features fitted well with the phenotype reported in the literature. The percentage of fragile X chromosome expression ranged from 5.5% to 29%. This pathology was never suspected in none of the individuals studied.

Conclusions: fragile X chromosome syndrome plays an important role in the etiology of mental handicap in Costa Rica.