
PRESENTACIÓN DE CASOS

Autismo secundario a variante poco frecuente de mosaicismo del gen FMR1. Presentación de un caso.

Autism secondary to a rare variant of FMR1 mosaicism. Presentation of a case.

Daniel Quintana Hernández,^I Antonio Alejandro Esperón Álvarez,^{II} Yohandra Calixto Robert,^{III} Denia Tase Vila,^{IV} Ixchel López Reyes,^V Lainet Merencio Santos.^{VI}

Resumen

El síndrome Frágil X es la causa más común de discapacidad intelectual y la principal causa monogénica de trastornos del espectro autista. Por lo general la base genética de este síndrome es la mutación completa del gen FMR1, y rara vez un mosaicismo génico. Se presenta un varón autista de 3 años de edad, que en el estudio molecular para frágil X se obtuvo mosaico con alelos normales de 33 repeticiones y alelos con mutación completa en el gen FMR1. La expresión fenotípica fue similar a casos con la mutación completa. El lenguaje expresivo estaba muy afectado y conductualmente tenía buena socialización. La madre con discapacidad intelectual ligera – moderada es portadora de premutación de 90 repeticiones CGG. Esta variante de mosaicismo del gen FMR1 es poco frecuente y evidencia poca variabilidad en el fenotipo de los afectados.

Palabras clave: Autismo, síndrome Frágil X, mosaicismo, gen FMR1.

Abstract

Fragile X syndrome is the most common cause of intellectual disability and the main monogenic cause of autism spectrum disorders. In general, the genetic basis of this syndrome is a complete mutation of the FMR1 gene, and rarely a gene mosaicism. We present a 3 years old autistic male that in the molecular study of fragile X syndrome was obtained mosaic with normal alleles of 33 CGG repetitions and alleles with complete mutation in the FMR1 gene. The phenotype expression was similar to cases with complete mutation. The expressive language was very affected and behaviorally he had a good socialization. The mother with light - moderate intellectual disability is carrier of premutation of 90 CGG repetitions in the FMR1 gene. This mosaic variant of the FMR1 gene is uncommon and it shows little variability in the phenotype.

Keywords: Autism, Fragile X syndrome, mosaicism, FMR1 gene.

Introducción

El síndrome Frágil X (SFX) es la causa más común de discapacidad intelectual y la principal causa monogénica de trastornos del espectro autista, que afecta aproximadamente 1/5000 varones y 1/6000 hembras. En casi todos los casos de SFX, la mutación

causante es una gran expansión del triplete CGG (> 200 repeticiones CGG) en la región 5' no traducida del gen FMR1 [OMIM 309550], lo que desencadena una cascada de modificaciones epigenéticas, resultando en la deficiencia o ausencia completa del producto codificado, FMRP. Esta es una proteína selectiva de

^I Especialista de Primer y Segundo Grado en Genética Clínica. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Master en Atención Integral al Niño. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Centro Provincial de Genética Médica Mayabeque, Cuba. daniel.E-mail: quintana@infomed.sld.cu

^{II} Licenciado en Biología. Investigador Agregado. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

^{III} Especialista de Primer Grado en Genética Clínica y Medicina General Integral. Profesor Asistente. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez, Cuba.

^{IV} Licenciada en enfermería. Master en Asesoramiento Genético. Profesora Auxiliar. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez, Cuba.

^V Licenciada en biología. Investigador Agregado. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

^{VI} Licenciada en microbiología. Aspirante a Investigador. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

unión al ARNm que regula (reprime) la traducción de un subconjunto de ARNm dendríticos desempeñando un papel clave en la maduración sináptica, la función y plasticidad neuronal. Su ausencia provoca aumento de la síntesis de proteínas dendríticas a nivel postsináptico y, por consiguiente, genera disregulación de la sinapsis. Además de la discapacidad intelectual moderada - severa, el espectro clínico del SFX en varones incluye un amplio espectro de problemas de comportamiento, cognitivos, neurológicos y físicos, mientras que en las mujeres el fenotipo puede ser más leve, probablemente debido a la inactivación del cromosoma X.¹⁻⁵

Las repeticiones del codón CGG en el alelo FMR1 son altamente polimórficos y pueden dividirse en cuatro categorías distintas: a) alelos normales y generalmente estables (6-44 repeticiones CGG); b) alelos de zona gris intermedia ligeramente inestables en la transmisión parental (45-54 repeticiones CGG); c) los alelos de inestabilidad de la premutación (CGG 55-200), que tienen un alto riesgo de expansión transgeneracional materna y d) alelos de mutación completos (más de 200 repeticiones CGG), lo que conduce al silenciamiento de FMR1 y al fenotipo del SFX.¹⁻³

Aunque el número de repeticiones normalmente aumenta durante la transmisión, se han reportado pocos casos con reducción de una repetición de CGG expandida al intervalo de tamaño normal. Describimos por primera vez en Cuba, un caso en seguimiento por autismo que al estudio molecular se diagnosticó mosaicismo del gen FMR1 con esta variante.

Presentación de caso

Paciente masculino de 3 años de edad, mestizo, natural de la provincia de Holguín, remitido al Servicio de Genética Clínica del Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez por la especialidad de psiquiatría infantil por rasgos del espectro autista.

Al interrogatorio se recogen como datos de interés madre de 35 años con discapacidad intelectual ligera - moderada, nacido por cesárea a las 38 semanas con talla 54 cm, resto de mensuraciones acordes a edad gestacional y Apgar 9/9. No antecedentes relevantes de enfermedades agudas en el niño ni familiares de enfermedades genéticas, defectos congénitos, discapacidad intelectual, ni consanguinidad. Se reportan trastornos severos en el desarrollo del lenguaje expresivo (solo dice alrededor de 10 palabras), cumple ordenes sencillas ocasionalmente, uso de lenguaje extraverbal, socializa bien, aunque es agresivo con frecuencia, evita la mirada excepto con personas conocidas con los que sí establece contacto

visual, estereotipias motoras (aleteos), reiteraciones, baja tolerancia a los cambios de rutina.

Al examen físico se describe estrabismo convergente, cara alargada y triangular, mentón puntiagudo, orejas grandes, genitales externos acordes a la edad y sexo, tendencia a la hiperlaxitud articular de muñecas y dedos de las manos.

Dentro de los estudios complementarios se recibieron cariotipo de 400 bandas: 46, XY en 15 metafases (normal) y estudio molecular para SFX (utilizando la técnica de PCR específica de metilación, en combinación con la electroforesis en gel de agarosa): Mosaico (alelos de aproximadamente 33 repeticiones CGG y más de 200 repeticiones CGG - Normal y mutación completa). Se ofreció asesoramiento genético a los padres, se investigó la madre con estudio molecular SFX: alelo de 90 repeticiones y alelo de 33 repeticiones CGG - Premutación y alelo normal. Se entregó material informativo, se solicitó y otorgó el consentimiento informado de la pareja para la publicación del caso.

Discusión

Al realizar la correlación fenotipo - genotipo del caso se esperaba como ha sido señalado por otros autores^{6,7} que clínicamente el niño presentara síntomas y signos menos severos del SFX, ya que dentro de las subpoblaciones celulares algunas tienen un número normal de repeticiones CGG en el gen FMR1 y otras más de 200 repeticiones. Con el estudio citogenético se descartaron aneuploidías de cromosomas sexuales (XXY o variantes) y mosaicos cromosómicos que justificaran tener dos alelos de diferentes tamaños en el varón. Dentro del fenotipo conductual solo fueron menos evidentes los trastornos de socialización descritos en estos pacientes, mientras que en el lenguaje la afectación fue muy severa. Desde el punto de vista dismorfológico no se observaron diferencia con otros niños con SFX que solo tienen mutación completa.

En la mayoría de los pacientes varones con SFX se reporta que tienen mutación completa del gen FMR1,¹⁻⁵ y entre el 15% y 20% se describe un mosaicismo que implica una premutación y una mutación completa. Algunas series plantean que pueden llegar al 41%. Por el contrario, los casos de mosaicismo que implican alelos normales y mutación completa son poco reportados en la literatura.^{7,8}

Se plantea que después de la expansión en un alelo de mutación completa durante la meiosis, una delección puede ocurrir mitóticamente durante las divisiones de células embrionarias, dando lugar a distintas subpoblaciones de células que llevan alelos con mutación completa y alelos sin mutación o con menor

número de repeticiones, hecho este que pudo ocurrir en el caso presentado.⁹

Hasta el momento, no disponemos de la confirmación por estudios moleculares sobre la causa de esta variante con alelos normales y con mutación completa lo que podría ser investigado al analizar el gen en diferentes tejidos y descartar delección de los alelos con mutación completa en algunas subpoblaciones celulares en etapa postcigótica. Otra causa podría ser una contracción de las premutaciones descritas en la madre.

Otros autores reportan diferencias en el silenciamiento epigenético entre líneas celulares de fibroblastos comparados con las de la sangre. Los fibroblastos dérmicos comparten características de expresión proliferativa y molecular con células precursoras neurales que pueden hacerlas adecuadas para una mejor correlación genotipo-fenotipo que los linfocitos. La observación de un grado diferente de metilación en diferentes tejidos sugiere que aquellos individuos que presentan alelos parcialmente metilados pueden expresar niveles más bajos de FMRP en tejidos de órganos más complejos que en sangre, como puede ser el caso en el sistema nervioso central. Casi todos los estudios de correlación genotipo-fenotipo hasta el momento se han realizado con parámetros moleculares medidos en sangre, con la sugerencia de que debe

tomarse precaución ya que las mutaciones podrían ser diferentes en otros tejidos, incluido el cerebro. El análisis de estabilidad del tamaño de repeticiones CGG en el gen FMR1 en tejidos post mortem, indica que los alelos son estables en diferentes regiones del cerebro de la mayoría de las muestras analizadas, sin embargo, se observó inestabilidad del tamaño del alelo entre el estudio en sangre y cerebro en algunos casos en los que los alelos tenían un tamaño superior a 100 repeticiones CGG.¹⁰

En conclusión, esta variante de mosaicismo del gen FMR1 es poco frecuente y evidenció poca variabilidad en el fenotipo del afectado. Con los resultados de esta presentación se refuerza la necesidad de incluir en las investigaciones genéticas a realizar a niños con autismo el estudio molecular para SFX, ya que este da la posibilidad de clasificar correctamente el autismo como secundario a enfermedad genética, garantizar un mejor proceso de asesoramiento genético, favorecer el diagnóstico de otros miembros de la familia que pueden estar en riesgo de ser portadores de premutaciones no conocidos, a los que se les puede ofrecer en etapa prenatal estudios moleculares para el diagnóstico oportuno de SFX y garantizar intervenciones precisas tanto médicas como psicoeducativas necesarias para el seguimiento de niños con autismo.

Referencias bibliográficas

1. Fernandez Gonçalves T, Mendonça dos Santos J, Pereira Gonçalves A, Tassone F, Mendoza-Morales G, Gonçalves Ribeiro M, et al. Finding FMR1 mosaicism in Fragile X syndrome. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016 Apr; 16(4): 501–507. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4956488/>
2. Chen E, Joseph S. Fragile X mental retardation protein: A paradigm for translational control by RNA-binding proteins. *Biochimie.* 2015; 114:147–54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4458461/>
3. Saldarriaga W, Tassone F, González-Teshima LY, Forero-Forero JV, Ayala-Zapata S, Hagerman R. Fragile X syndrome. *Colomb Med (Cali).* 2014; 45:190–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4350386/>
4. Darnell JC, Klann E. The translation of translational control by FMRP: therapeutic targets for FXS. *Nat Neurosci.* 2013;16(11):1530–1536. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3999698/>
5. Pasciuto E, Bagni C. SnapShot: FMRP mRNA targets and diseases. *Cell.* 2014;158(6): 1446–1446. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25215498>
6. Stöger R, Genereux DP, Hagerman RJ, Hagerman PJ, Tassone F, Laird Ch D. Testing the FMR1 Promoter for Mosaicism in DNA Methylation among CpG Sites, Strands, and Cells in FMR1-Expressing Males with Fragile X Syndrome. *PLoS One.* 2011; 6(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3166088/>
7. Matthew A Deardorff, Dinah M Clark, Ian D Krantz. FMR1-Related Disorders. *Genereview.* [en línea] 2017 [fecha de acceso 10 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.genereview.com>
8. Schmucker B, Seidel J. Mosaicism for a full mutation and a normal size allele in two fragile X males. *Am J Med Genet.* 1999 May 28;84(3):221–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10331596/>
9. Han XD, Powell BR, Phalin JL, Chehab FF. Mosaicism for a full mutation, premutation, and deletion of the CGG repeats results in 22% FMRP and elevated FMR1 mRNA levels in a high-functioning fragile X male. *Am J Med Genet Part A.* 2006;140A:1463–71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16761284>
10. Pretto D, Mendoza Morales G, Lo J, Cao R, Hadd A, Latham GJ, et al. CGG allele size somatic mosaicism and methylation in FMR1 premutation alleles. *J Med Genet.* 2014 May; 51(5): 309–318. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4010431/>