



Cartas al Editor

□ **Correlación clínico-molecular en niñas con retardo mental y síndrome de sitio frágil del X**

Sr. Director Consejo de Publicaciones:

He leído con interés el trabajo de Torrado y colaboradores publicado en el N° 5/98 de *Archivos*. Su lectura me motiva los siguientes comentarios.

En primer lugar, felicito a los autores por llamar la atención de los pediatras argentinos sobre un trastorno que, si bien es relativamente frecuente, no ha despertado aún todas las inquietudes diagnósticas que merece por parte de nuestros colegas. En su estudio, los autores apuntaron a la categoría apropiada de pacientes a analizar, es decir niñas con retardo mental de etiología desconocida. Sin embargo, la explicación de los criterios de selección es insuficiente, pues seguramente entre 4.084 niños con retardo mental debe haber muchos más de 67 sin etiología conocida. Esto hace sospechar sesgos de selección no tenidos en cuenta, los que unidos a las características peculiares de los pacientes que se atienden en ese hospital, pueden explicar la tan alta frecuencia (36,7%) encontrada de portadoras de X-frágil, mucho mayor que la documentada en otros estudios y ciertamente no extrapolable a la población general de niñas con retardo mental de origen desconocido. Un dato de interés es que el déficit cognitivo entre las portadoras era más leve que entre las no portadoras, confirmando la noción ya conocida de que cuando la mujer portadora de X-frágil padece retardo mental, éste suele ser sólo leve o fronterizo. Lamentablemente, no se estudió la correlación entre el tamaño de la amplificación génica y el grado de deficiencia cognitiva, dato que podría ser útil para el pronóstico en caso de detectarse el estado de portadora en forma presintomática.

Los autores determinaron la distribución de 16 variables fenotípicas asociadas al síndrome de X-frágil por separado en las portadoras y en las no-portadoras. Los signos escogidos son muy variables en la población general normal y la mayoría de ellos tiene escasa significación médica o etiológica. Por otra parte, la asignación de un punto por signo

es arbitraria y no sigue criterios de funcionalidad ni de severidad clínica. En otras palabras, no hay nada que sugiera que alguien con mayor "puntaje clínico" estará más severamente afectado que alguien con menor puntaje. Por lo tanto, la observación de que las características clínicas no fueron suficientemente discriminantes como para separar ambos grupos era predecible, tanto más cuando es sabido que el fenotipo clínico del síndrome X-frágil es sumamente variable, especialmente en mujeres portadoras. Por eso es válida la conclusión de que el examen clínico no es muy útil para sospechar la posibilidad de portadora de X-frágil. Desafortunadamente, los autores no intentaron correlacionar los signos clínicos con el tamaño de la expansión del triplete CGG, cosa que hubiera sido de interés. Queda en pie que ante todo niño (varón o mujer) que presente déficit cognitivo y en quien se hayan descartado otras causas aparentes (génicas, cromosómicas, sindrómicas, ambientales, etc.), el pediatra debe sospechar síndrome de X-frágil. Como bien dicen los autores, la historia familiar positiva es un dato muy importante para sospechar una causa hereditaria para el retardo y entre éstas, el síndrome de X-frágil es la más frecuente.

El hecho de que en el estudio comentado todas las niñas con expansión genómica del triplete CGG tuvieron demostración citogenética del sitio frágil en la banda 27.3 del brazo largo del cromosoma X, habla de la pericia técnica de los citogenetistas de esa institución. Sin embargo, dudo que esto sea extrapolable a otros laboratorios, puesto que el examen citogenético usualmente adolece de una proporción variable de falsos negativos, sobre todo en mujeres portadoras. Por lo tanto, la manera más adecuada de confirmar o descartar la sospecha de síndrome X-frágil es el estudio molecular de la expansión del triplete CGG. Sólo en caso de que no exista capacidad para realizar este estudio, nos debiéramos contentar con la demostración (o no) del sitio frágil.

Suscribo las consideraciones de los autores respecto de la necesidad de abordaje multidisciplinario y holístico de los niños con síndrome X-frágil y sus familias. Este enfoque debiera incluir la evaluación integral, el diagnóstico correcto, el apo-

yo emocional al niño y su familia, la guía anticipada de la evolución, la intervención médico-psicológica con programas de eficiencia comprobada, la no estigmatización, el asesoramiento genético y la oferta del diagnóstico prenatal en futuros embarazos en riesgo.

Aprovecho la oportunidad para saludarle cordialmente.

*Dr. Víctor B. Penchaszadeh
Professor of Pediatrics
Chief Division of Medical Genetics
Centro Médico Beth Israel, Nueva York, EE.UU.*

Sr. Director:

Agradezco mucho el interés puesto por el Dr. Penchaszadeh en la lectura de nuestro trabajo y especialmente las interesantes observaciones que sobre él ha hecho. Me gustaría, en pocas líneas, aclarar algunos conceptos tanto a él como a los lectores de *Archivos* que puedan tener similares inquietudes.

Con respecto al número de pacientes con retardo mental (RM) y a los criterios de selección definidos en nuestro trabajo, aclaramos en el artículo que el total de niños con RM vistos en el servicio (4.084) incluye tanto a varones como mujeres, y que no sólo se excluyeron de la muestra aquellas niñas con RM con diagnóstico sino también aquellas en las que se asociaba este signo a microcefalias congénitas y a anomalías congénitas múltiples.

En ningún momento tratamos de extrapolar a la población las frecuencias halladas en nuestra población de niñas con RM. A nuestro hospital, por ser de alta complejidad y centro de consulta a nivel nacional, concurren muchos niños con RM asociado a malformaciones. Por otra parte, en la comunidad médica aún no existe la inquietud de la consulta genética en niños con RM sin malformaciones, por lo que raramente estos pacientes son derivados de esa consulta. Nuestra población difiere de las de otros autores, cuyos estudios se refieren a poblaciones pertenecientes a instituciones escolares o de internación de niños con RM con medias de edades superiores.

Lo anterior explica cuáles fueron los motivos para incluir en la muestra sólo 67 pacientes; preci-

samente esta rigurosidad de selección es la que nos permite extrapolar lo que sucede con el sistema clínico de selección al universo total de niñas con RM sin diagnóstico y sin malformaciones asociadas.

Reconocemos que en nuestra muestra existe un sesgo, ya que muchas niñas consultan por el antecedente de hermanos o primos afectados, lo que explica el alto porcentaje de niñas con X-frágil.

Con referencia a las variables escogidas por el puntaje creemos importante recalcar que si bien algunos de los signos físicos están presentes en la población general, los signos conductuales no se encuentran en la población normal. En los varones, la sumatoria de los mismos lleva a la sospecha diagnóstica, como se demostró en nuestro trabajo previo (*Arch. argent. pediatr* 1996; 94 (3): 145-154). Este puntaje, ex profeso de fácil manejo, que elaboramos en 1989, fue diseñado especialmente para que el pediatra pudiera sospechar la presencia de este síndrome en un varón con RM, alteraciones conductuales y leves dismorfias.

No fuimos los únicos en tener esta inquietud acerca de la utilización de un puntaje de selección clínica. Varios sistemas con distintas variantes se empezaron a publicar a partir del año 1991, como los de R. Hagerman de Denver, el del estado de Nueva York, el de Australia y el de Murcia. En todos ellos se aplica también un punto por criterio o grupos de ellos ya que sería imposible, subjetivo y poco práctico caracterizar con puntajes variables ciertos signos, sobre todo a los caracteres no medibles por grados como la hiperactividad, la agresividad, el rehuir la mirada, etc.

Si bien no fue un objetivo del trabajo publicado, es muy interesante la sugerencia que nos hace el Dr. Penchaszadeh en cuanto a correlacionar la amplificación del triplete CGG con el grado de deficiencia cognitiva. Existen varios trabajos, entre ellos los del grupo de la Dra. Hagerman (*Am J Med Genet* 1996; 64: 340-345) en los que se demuestra que el tamaño de la amplificación no se correlaciona con el grado de déficit cognitivo en las mujeres portadoras de mutación completa con RM.

En este momento, con los datos obtenidos a partir del trabajo y la evaluación psicométrica del grupo familiar, hemos definido varios grupos de mujeres: con mutación completa con y sin retardo mental, premutadas y normales, en los que corre-

lacionamos la amplificación del triplete CGG y la proporción del alelo normal en el X activo, el que parecería ser el mejor parámetro molecular predictivo.

Este artículo debería haber sido publicado más cercanamente en el tiempo al que trataba sobre la utilidad del puntaje clínico para la detección de varones, ya que se refiere a lo ineficaz que resulta el mismo para la detección de mujeres. El trabajo fue enviado para publicación a fines de 1997;

lamentablemente la corrección me fue enviada recién en septiembre de 1998 y publicado a fin de 1998, lo que hace que haya perdido en parte su actualidad y el objetivo docente de comparación con la muestra de varones.

Saludo a Ud. cordialmente.

*Dra. María del Valle Torrado
Servicio de Genética
Hospital de Pediatría "Dr. Juan P. Garrahan"*