

TEMA 5: RETARD MENTAL

• INTRODUCCIÓ

El retard mental consisteix a tenir un desenvolupament inferior a la resta de la població. Tant el retard mental lleu com el sever tenen causes genètiques.

• CAUSES GENÈTIQUES

La majoria de causes genètiques tenen herències recessives. Destaquen especialment els errors congènits de metabolisme, que són causades per una anomalia en el metabolisme de les proteïnes, dels lípids o dels glúcids.

Aquestes alteracions es detecten en el moment de néixer i, per tant, s'han de prendre mesures: evitant que no hi hagi el producte tòxic que provoca la mort neuronal.

EXEMPLE: donar un fàrmac perquè sabem que el malalt no sintetitza una proteïna determinada i el fàrmac li dóna la proteïna que li falta.

Les últimes causes genètiques són aquelles provocades per diversos gens. Les més greus són les autosòmiques, perquè els excessos de X o de Y no tenen unes afectacions tan grans, exceptuant l'esfera sexual. En canvi, les alteracions autosòmiques poden provocar retards mentals molt greus.

50 70 100 130

Retard Retard Superdotat

mental mental

greu lleu

La mitjana dels germans d'un afectat de retard mental lleuger tenen un quocient intel·lectual més baix que els germans d'un afectat de retard mental greu. Això es dóna perquè:

- **Retard mental greu:** hi pot haver un gen recessiu (el risc pels germans és d'un 25%), pot haver retard mental per anomalia cromosòmica (no tenen que heretar el cromosoma mutat tots els germans) o pot ser per una complicació en l'embaràs i el part i això no ha de passar en tots els casos.
- **Retard mental lleu:** l'herència és multifactorial i hi ha molta influència ambiental, aquesta influència també la tindrà el germà de l'afectat, a més, els gens afectats en aquests casos són molts i el germà pot heretar força d'aquests gens encara que ell no tingui retard mental.

FACTORS ETIOLÒGICS ASSOCIATS AL RETARD MENTAL

• FACTORS PRENATALS:

- Malalties que pugui tenir la mare gestant (per exemple el virus de la rubèola).
- Complicacions en l'embaràs.
- Factors genètics:
 - Gens recessius (els més greus perquè afecten al metabolisme) o errors congènits.
 - Síndrome de la fràgil X

- Cromosomopaties (alteracions en els cromosomes).
- **FACTORS PERINATALS:**
 - Fetus nascut prematurament: el sistema nerviós no està del tot format i pot tenir conseqüències de retard mental en el nen.
 - Complicacions en el part
 - **FACTORS POSTNATALS:**
 - ◆ Infeccions que pugui patir el nen
 - ◆ Traumes o accidents cranials.
 - ◆ Convulsions febrils.
 - ◆ malnutrició
 - ◆ **FACTORS SOCIOAMBIENTALS:**
 - ◇ La cura insuficient o nul·la pot portar a retard mental.
 - ◇ Privació ambiental.
 - ◇ **LA SÍNDROME DE LA FRÀGIL X**
 - ◇ **CARACTERÍSTIQUES**
 - ◇ **CARACTERÍSTIQUES PRINCIPALS:** va ser definida al 1943 per MARTI-BELL. El seu nom actual (fragilitat de la X o fràgil X) ve perquè en les persones afectades es trenca un tros del cromosoma X. Per saber si una persona pateix o no aquesta malaltia es detecta posant el material genètic en un cultiu pobre en àcid fòlic.

Les seves característiques són les següents:

- **Macro-orquidisme:** volum engrandit dels testicles.
- Orelles grosses i allargades i cara també allargada. En noies aquestes característiques no són tan marcades.
- El 30% del nois no presenta macro-orquidisme i el 10% únicament presenta retard mental.
- **CARACTERÍSTIQUES CONDUCTUALS:**
 - Evitació del contacte ocular.
 - Dèficits d'atenció i hiperactivitat.
 - Llenguatge i parla anormal.
 - Raonament no seqüencial (raonen com si fos una fotografia),
 - Dificultats a nivell de les relacions socials.

Entre els nens amb retard mental hi ha una gran quantitat de fragilitat de la X, però no tants amb autistes.

- **FREQÜÈNCIA:**
 - Entre els nens, un de cada 1250 té fragilitat a la X, aquest percentatge explica un 7% de retard mental moderat-greu i un 4% de retard

mental lleuger.

- Entre les nenes, una de cada 2500 tenen fragilitat a la X. Una de cada 700 són portadores, però fenotípicament no manifesten cap afectació. Aquest percentatge explica el 3% de retard mental lleuger i el 2.5% del retard mental greu.

L'any 1969, LUBS, va observar la fragilitat en tots els nens que tenen la mutació i les nenes que tenen la mutació, però no les nenes que tenen la permutació (no tenen manifestacions).

· GENÈTICA

La base molecular d'aquesta alteració és una repetició de tripletes, la tripleta que es repeteix és la CGG (cinina, guanina, guanina) al braç llarg del cromosoma X, en el gen FMR-1. Les persones normals tenen aquesta tripleta entre 3-50 màxim (en aquest gen), les persones pre-mutades tenen entre 52-200 repeticions i les persones mutades tenen més de 200 repeticions.

Els nois que tenen el lloc fràgil a la X tenen una afectació completa i les nenes tenen una afectació del 50%.

- Les dones amb mutació que no presenten afectació és degut a que el gen és no penetrant, es dona el fenomen de la inactivació del cromosoma X (en més del 50% dels casos).
- En les dones amb mutació que presenten afectació, en les que presenten un quocient intel·lectual més baix, s'observa esquizopatia. I les que presenten un quocient intel·lectual més alt, s'observa una tendència a la depressió i l'angoixa.

	HOMES	DONES
PRE-MUTATS	Transmissors normals	Transmissors normals (amb tendència a la depressió)

MUTACIÓ	20% No afectats	2/3 No afectades
	80% retard mental mig o sever	1/3 Retard mental lleuger (70-85)

En el cas de dones pre-mutades s'expandeix la repetició de tripletes i pot acabar essent mutats; la pre-mutació de la mare s'expandirà als fills i, com més repeticions tingués aquesta mare, més possibilitats hi haurà que els fills siguin afectats. A partir de les 80 repeticions en la mare, el 100% dels fills tindran la mutació.

Si la pre-mutació la passa el pare no s'expandeix, serà una filla pre-mutada.

Aquest gen només s'expandeix, no es redueix, arriba fins a les 1000 tripletes, a partir d'aquí és incompatible amb la vida (hi ha avortaments).

NORMALS	Sense risc
PARE AMB PRE-MUTACIÓ	Nois normals (hereten la Y)
	Noies amb pre-mutació
MARE AMB PRE-MUTACIÓ	Risc de nois afectats
	Noies pre-mutades o mutades

PARADOXA DE SHERMAN

Un pare pre-mutat passa la pre-mutació a la filla, que pot passar la mutació al seu fill (al nen).

El nombre de pre-mutació en tripletes concorda amb la gravetat, com més repetició més gravetat, el número de tripletes també explica el fet que apareguin abans els símptomes (anticipació).

Així, es pot dir que les característiques genètiques del retard mental són les següents:

- **Anticipació**: si és més greu pareix abans i pot anar avançant-se amb els nous casos de la família.
- **Imprompta genètica**: la malaltia varia segons si s'hereta de la mare o del pare, és més greu quan s'hereta de la mare perquè s'expandeix.
- **Penetrància incompleta**
- **Expressivitat variable**

Altres alteracions de repetició de tripletes del braç llarg del cromosoma X són les següents:

- Frax A !
lloc 27.3
- Frax E !
lloc 28 (les tripletes poden expandir-se o contraure's, per això no és tan greu)
- Frax D !
lloc 27.2
- Frax F ! lloc 28

· **MODEL HIPOTÈTIC-APLICATIU**

· **CONSELL GENÈTIC I DIAGNÒSTIC PRENATAL**

Avui en dia és possible fer una prova directa per saber si una dona està afectada o no, perquè té un cas a la família.

Es possible saber on està el gen alterat i per això es fa una prova per saber si el fetus estarà afectat o no, però serà la parella qui prengui la decisió que els convingui.

Com que existeix una correlació entre el número de tripletes i la clínica, també es pot saber si el fetus estarà molt afectat o serà lleu.

És recomanable fer l'anàlisi en els següents casos:

- Subjectes retardats mentals, sobretot si tenen alguna característica

d'aquest síndrome.

- Si existeix història familiar d'aquesta síndrome.
- Casos de retard mental no diagnosticats.
- En pares i mares portadors.

El diagnòstic precoç ha de poder administrar una educació precoç d'acord amb les característiques del retard mental i això farà millorar el seu desenvolupament.

· **MODEL ANIMAL**

Es fa servir un knock-out en el que es bloqueja el gen perquè no sintetitzi la proteïna, en aquests animals es troba macro-orquidisme, hiperactivitat i retard mental.

· **CONCLUSIONS**

- Retard mental
- Gen mutat en el cromosoma X
- La mutació fa que la proteïna FRMP no es sintetitzi.
- Repetició anòmala de la CGG.
- No existeixen casos nous de mutació, sinó que s'hereta (normalment venen de mare pre-mutada).
- Característiques genètiques:
 - ◆ Penetrància incompleta
 - ◆ Imprompta per part de mare
 - ◆ Anticipació
 - ◆ Expressivitat variable.

Aquesta patologia afecta més freqüentment als homes (el 80% dels nens amb mutació estan afectats) que les dones (només un 1/3 seran afectades) i de forma més greu, perquè les dones, com tenen dos cromosomes X, un pot desactivar l'altre.

· **PREGUNTES D'EXAMEN**

Una dona no afectada...

- Pot tenir descendència masculina no afectada? ! Sí
- Pot tenir descendència masculina afectada? ! Sí, pot ser pre-mutada
- Pot tenir descendència femenina no afectada? ! Sí
- Pot tenir descendència femenina

afectada? ! Sí.

Un home amb pre-mutació...

- Pot tenir descendència masculina afectats? ! No, perquè els passa la Y
- Pot tenir descendència femenina afectada? ! Sí, però només un 1/3 desenvoluparan l'afectació.

Un home no afectat...

- Pot tenir descendència masculina afectada? ! No
- Pot tenir descendència femenina afectada? ! Sí, perquè aquest home pot ser del 20% que té el gen mutat, però no ha desenvolupat la malaltia.

Una dona afectada...

- Pot tenir descendència masculina afectada? ! Sí
- Pot tenir descendència masculina no afectada? ! Sí, la mare pot passar la X normal.
- Pot tenir descendència femenina afectada? ! Sí
- Pot tenir descendència femenina no afectada? ! Sí

Per què la mitjana del quocient intel·lectual dels germans d'afectats mentals lleuger és més baix que els germans d'afectats greus?

- Retard mental greu: hi pot haver un gen recessiu i així el risc pels germans és del 25%, pot haver retard mental per anomalia cromosòmica (els germans no tenen perquè heretar el gen defectuós) o pot ser per una complicació en l'embaràs o el part i això no té perquè passar en els embarassos dels germans.
- Retard mental lleu: és una herència multifactorial i hi ha molta influència ambiental, aquesta influència també la tindran els germans, a més els gens afectats són molts i els germans poden haver heretat molts d'aquests gens.

Quina és la principal causa de retard mental heretat?

- Síndrome de Down i la segona fràgil

X

Hi poden haver causes de retard mental en causes no genètiques?

- Sí, complicacions en el part, virus, infeccions...

Per què el retard mental produït per gens dominants no són tan greus com els dels gens recessius?

Per què hi ha variabilitat en el retard mental del fràgil X?

- Perquè a més repeticions en el número de tripletes, més forta serà l'expressió del gen (més retard mental). En noies, depèn de quantes cèl·lules inactivi el gen afectat del cromosoma X i quantes el gen normal.

Hi pot haver dones amb mutació completa que no estiguin afectades?

- Sí, perquè pot haver inactivació del cromosoma X.

GEN MUTAT

(més de 200 repeticions)

ASSOCIAT A HIPERMETILACIÓ

(mecanisme que fa que un gen s'activi o es desactivi)

NO PROTEÏNA FMRP

(no pot sintetitzar la proteïna)

ALTERACIÓ NEURONAL

(perquè la proteïna té una funció important en la funció neuronal)

RETARD MENTAL