

F.J. Ramos Fuentes

An Esp Pediatr 1997;47:121-125.

Deficiencia mental de origen genético

Introducción

La deficiencia mental (DM) es sin duda uno de los problemas más serios de la patología pediátrica actual y cada paciente afectado representa un difícil reto tanto para el pediatra como para la sociedad en general⁽¹⁾.

Durante la última década, gracias a los avances de la genética molecular, se han identificado las bases genéticas de numerosas enfermedades, incluyendo las que se asocian a DM. También se han elaborado tests genéticos sofisticados que permiten un diagnóstico etiológico inequívoco, incluyendo el prenatal. Sin embargo, al contrario que en otras patologías, esto aún no ha sido suficiente para vislumbrar un posible tratamiento de la DM, del cual hoy día parece aún lejos de nuestras expectativas.

Dado que la mayoría de enfermedades genéticas (hereditarias) asociadas a DM se manifiestan durante la infancia, es el pediatra quien inicialmente se enfrenta con el problema. En este Editorial pretendemos explicar, con términos comprensibles para el pediatra general, los principales mecanismos genéticos responsables de DM. Pensamos que su conocimiento es fundamental para elaborar una estrategia diagnóstica apropiada (estudios complementarios, tests genéticos) para aclarar el cuadro etiológico responsable de la DM. No olvidemos que sólo un diagnóstico preciso permite realizar un asesoramiento genético y reproductivo adecuado.

Los pacientes con DM forman un grupo heterogéneo tanto desde el punto de vista clínico como etiológico⁽²⁾. Dicha heterogeneidad es más patente cuando consideramos los aspectos genéticos de la DM, cuyo conocimiento ha puesto de manifiesto la gran complejidad del problema. En los apartados siguientes trataremos de los principales mecanismos genéticos conocidos que intervienen en la aparición de cuadros asociados a DM.

Deficiencia mental: Definición, grados y prevalencia

En términos generales y siguiendo a la OMS, el diagnóstico de DM se basa en la existencia de un cociente intelectual (CI) inferior a 70, obtenido tras la realización de los tests psicométricos apropiados según la edad del paciente⁽³⁾. Es cierto que ésta es una definición «simplificada» de la DM, pero la emplearemos aquí por motivos de simplicidad.

Clásicamente se reconocen cuatro grados de DM: leve (CI

50-70), moderada (CI 35-50), grave (CI 20-35) y profunda (CI < 20). Para hablar de la genética de la DM, otros autores prefieren una clasificación más práctica con sólo dos grupos: DM leve (CI 50-70), donde el riesgo de recurrencia para familiares es relativamente alto, y DM moderada/grave (CI < 50), con un riesgo de recurrencia en general bajo, salvo los casos de síndromes genéticos específicos⁽²⁾.

Actualmente se calcula que la DM, en cualquiera de sus grados, afecta aproximadamente a un 3% de la población general⁽⁴⁾. La prevalencia de la DM leve, donde el factor familiar es importante, es de aproximadamente el 2,5%, mientras que en la DM moderada/grave es del 0,5%⁽⁵⁾.

Causas genéticas de deficiencia mental

Se ha estimado que aproximadamente el 30% de los casos de DM se deben a causas genéticas⁽⁶⁾. En la tabla I se incluyen las frecuencias de los distintos factores etiológicos según el grado de DM.

Recientes investigaciones del Proyecto Genoma Humano predicen que las proteínas de la especie humana son codificadas por unos 70.000 genes distribuidos a lo largo de todo el genoma. Y que las células del sistema nervioso central (SNC) expresan mayor diversidad de genes que ningún otro tejido. Aunque no se conoce si una expresión alterada o reducida de estos genes da lugar a DM, estimaciones conservadoras apuntan a que la DM está presente en unos 10.000 cuadros genéticos, muchos de los cuales son clínicamente indistinguibles⁽⁶⁾. De los síndromes genéticos bien conocidos, el síndrome de Down y el síndrome X frágil suponen alrededor de un tercio de los casos.

El mecanismo (o mecanismos) por el que los cuadros de origen genético causan DM no está aclarado. Se especula que, por ejemplo, la pérdida de material cromosómico (deleción) puede impedir el aporte de un material genético necesario (proteínas) para el desarrollo estructural normal del SNC. De forma similar, éste puede verse perturbado por un exceso de producción genética, como sería el caso de las trisomías. En general, se ha comprobado que a mayor deficiencia o exceso de material genético mayor gravedad del problema. Sin embargo, hay cuadros (deleciones del cromosoma 4) en los que una pequeña deleción puede dar lugar a una DM más grave que una deleción mayor. La proporción de células que portan la anomalía cromosómica (mosaicismo) también se correlaciona con el grado de DM, aunque la asociación no es absoluta⁽⁷⁾.

Profesor Titular de Pediatría. Dpto. de Pediatría, Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Tabla I Frecuencia (%) de los factores etiológicos de la deficiencia mental (DM)

Factores causales*	DM leve	DM moderada/grave
Genéticos	14	45
Ambientales	10	19
Idiopáticos	76	36

*Aunque aquí aparecen por separado a efectos de simplicidad, se asume que hay casos de DM donde interactúan factores genéticos y ambientales.

Anomalías cromosómicas como causa de deficiencia mental

En general, cualquier pérdida o ganancia de material cromosómico supone la aparición de DM en el individuo afectado. Hay que recordar que, por término medio, cada una de las bandas cromosómicas de un cariotipo rutinario (550) puede contener entre 50 y 200 genes. Con dicha resolución se pueden detectar alteraciones en alrededor de un 40% de pacientes con DM moderada/grave, mientras que en la DM leve, las anomalías cromosómicas afectarían sólo a un 10-20% de los casos⁽⁷⁾.

En general, las alteraciones cromosómicas pueden dividirse en numéricas (aneuploidías) y estructurales. Las primeras consisten en un cambio en el número correcto (euploide) de cromosomas y pueden deberse a un defecto (monosomías) o a un exceso (trisomías) de material. Las cromosomopatías estructurales incluyen los reagrupamientos por traslocaciones, deleciones o duplicaciones parciales, inversiones, etc. En la tabla II se incluyen las anomalías cromosómicas más conocidas asociadas a DM.

El síndrome de Down (SD), la causa genética más frecuente de DM, ha sido un modelo muy utilizado para estudiar la relación genotipo-fenotipo en los pacientes afectados. Empleando la técnica denominada «mapeo fenotípico», los investigadores han determinado los segmentos (triplicados) del cromosoma 21 que dan lugar a las distintas manifestaciones clínicas del síndrome⁽⁸⁾.

En relación a la DM, se han definido 2 regiones, donde podrían existir genes implicados en su aparición (Fig. 1). Recientemente se ha identificado un gen en la región 21q22, denominado DSCR1, que se expresa intensamente en el cerebro humano y que puede estar relacionado en la patogénesis de la DM del SD⁽⁹⁾.

El estudio citogenético convencional, aunque sigue siendo de obligada realización en todo paciente con DM, se muestra hoy día insuficiente para descartar ciertas anomalías cromosómicas asociadas a DM. En dichos casos se necesitan técnicas especiales de cultivo, caso de la fragilidad del cromosoma X, o métodos de citogenética molecular, como la hibridación «*in situ*» con fluorescencia (HISF, más conocida por su abreviación anglosajona «FISH») en casos de microdeleciones indetectables al análisis microscópico convencional⁽¹⁰⁾.

Tabla II Principales síndromes cromosómicos asociados a DM¹

Síndrome	Principales manifestaciones clínicas	Anomalía cromosómica
S. de Down	Braquicefalia, facies típica, macroglosia, braquiclinodactilia, hipotonía, cardiopatía, DM	Trisomía 21
S. de Edwards	Dolicocefalia, dismorfia facial, orejas bajas, micrognatia, anomalías en manos y pies (pie en mecedora), cardiopatía, DM	Trisomía 18
S. de Patau	Defectos de la línea media, labio leporino ± fisura palatina, polidactilia, cardiopatía, DM	Trisomía 13
S. de Lejeune (maullido de gato)	Microcefalia, dismorfia facial, orejas bajas, llanto típico, DM	Delección 5p
S. Wolf-Hirschhorn	Microcefalia, hipertelorismo ocular, nariz en «casco griego», orejas dismórficas, DM	Delección 4p

¹La mayoría de las demás cromosomopatías autosómicas se asocian a DM. Las anomalías de los cromosomas sexuales más comunes (S. Turner, S. Klinefelter) no suelen asociarse a DM.

Utilizando estas nuevas técnicas en un estudio de 99 individuos con DM idiopática se detectaron anomalías submicroscópicas en tres casos. El defecto se situaba en las regiones teloméricas (distales) de los cromosomas 22q (dos casos) y 13q (un caso). Los autores concluyen que alrededor de un 6% de los casos de DM no explicada podría asociarse a pequeños defectos cromosómicos en las regiones más distales de los cromosomas⁽¹¹⁾.

Síndromes con microdelección (genes contiguos) asociados a deficiencia mental

Hasta finales de los 70, el estudio genético de pacientes con DM prácticamente finalizaba cuando el cariotipo convencional con bandas era informado como normal. En ausencia de otras posibles causas de DM, el paciente era catalogado de DM idiopática. Actualmente, gracias al desarrollo de marcadores (sondas) específicos distribuidos por todo el genoma, es posible detectar anomalías cromosómicas hasta ahora «invisibles» a la citogenética convencional. Ello ha dado lugar al nacimiento de una nueva subespecialidad: la citogenética molecular, cuya técnica principal es la HISF, en la que se utilizan fragmentos conocidos de ADN como marcadores de diminutos segmentos cromosómicos. Si el fragmento complementario no está presente en el cromosoma del paciente estudiado, existe lo que se denomina «microdelección», debido a que por su pequeño tamaño no es detectable en el cariotipo convencional. Actualmente se han descrito microdeleciones en diferentes cromosomas que dan lugar a diferentes cuadros clínicos, algunos de ellos bien conocidos. Estos cuadros se han denominado *síndromes de genes con-*

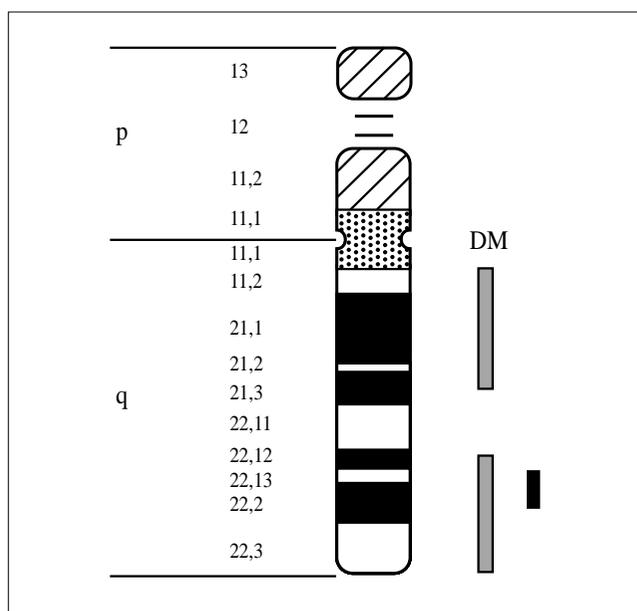


Figura 1. Regiones triplicadas del cromosoma 21 relacionadas con la deficiencia mental en el síndrome de Down (en gris); de ellas, la barra inferior abarca la región 22q22, donde parece que están localizados los genes implicados en el síndrome. Región «crítica» (21q22.13-q22.2) asociada a la mayoría de las manifestaciones clínicas del síndrome (en negro).

tiguos (SGC), debido a que se pierden, o en algunos casos duplican, varios genes «vecinos» en un determinado locus cromosómico⁽²⁾. Posiblemente uno o más de los genes implicados son los responsables de la DM en cada cuadro. En la tabla III se incluyen los principales síndromes con microdelección asociados a DM y su localización cromosómica.

Los estudios moleculares de dos de estos cuadros, el síndrome de Prader-Willi (SPW) y el síndrome de Angelman (SA), han aportado nuevos conocimientos sobre la genética de la DM. Ambos síndromes, que son fenotípicamente muy distintos pero dan lugar a DM, se producen en la mayoría de los casos por una deleción en la región 15q11-13, que en el SPW se detecta en el cromosoma 15 paterno y en el SA en el materno⁽¹³⁾. Otro porcentaje de pacientes muestra lo que se denomina *disomía uniparental*; es decir, 2 copias del cromosoma materno (SPW) o paterno (SA)⁽¹⁴⁾. La influencia del origen parental sobre los efectos de un gen se ha denominado *impronta genómica* («*imprinting*»), mecanismo que ha sido identificado en otros síndromes genéticos con DM (síndrome de Miller-Dieker, síndrome de Beckwith-Wiedemann). Estos hallazgos hacen suponer que para el desarrollo normal del cerebro se requiere la presencia de un balance adecuado de genes maternos y paternos en determinados loci cromosómicos sensibles a este proceso⁽¹⁵⁾.

Deficiencia mental ligada al cromosoma X

El concepto de DM ligada al X (DMLX) procede de 1938, cuando Penrose encontró un exceso de varones en instituciones para deficientes. Desde entonces se han descrito numerosos sín-

Tabla III Principales síndromes de genes contiguos por microdelección asociados a DM

Síndrome	Clínica	Locus
S. Langer-Giedion	Anomalías del cabello, nariz bulbosa, exostosis, DM	8q24
S. WARG	Tumor Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias, DM	11p13
S. Prader-Willi	Obesidad, baja talla, hipotonía, hipogonadismo, DM	15q11-13 (paterno)
S. Angelman	Dismorfia facial, risa inmotivada, microcefalia, ataxia, DM	15q11-13 (materno)
S. Smith-Magenis	Braquicefalia, braquidactilia, hiperactividad, autoagresión, DM	17p11
S. Miller-Diecker	Lisencefalia (agiria), frente estrecha, nariz antevertida, DM	17p13
S. Di George/velocardiofacial	Anomalías del timo y paratiroides, cardiopatía, dismorfia facial, fisura palatina, DM	22q11

dromes con DM de herencia ligada al X⁽¹⁶⁾. La prevalencia de la DMLX en varones (excluyendo síndromes o enfermedades neurológicas) está alrededor del 1,8 por 1.000 varones y del 2,44 por 1.000 en mujeres. Se estima que un 40% de la DMLX se debe al SXF, considerado la causa más común de DM hereditaria⁽¹⁷⁾. Hasta 1991 considerado una cromosopatía (fragilidad cromosómica en Xq27.3), hoy día se considera una «patología molecular» cuya anomalía demostró ser un nuevo mecanismo genético hasta entonces desconocido. Dicho mecanismo ha sido ya descrito en cerca de 20 enfermedades y se denomina «mutación dinámica o anticipación genética». La mutación en el SXF consiste en la expansión anómala de trinucleótidos repetitivos -CGG- que da lugar a un defecto en la síntesis de la proteína correspondiente al gen afectado FMR1⁽¹⁸⁾.

Pero en el cromosoma X hay muchos otros genes que se expresan en el cerebro y cuyas mutaciones pueden asociarse a DM, especialmente en el varón. En ocasiones el déficit intelectual se acompaña de un fenotipo característico y es posible reconocer un síndrome determinado. Algunos cuadros se deben a un defecto metabólico específico, caso de algunos errores innatos del metabolismo. En la tabla IV se recoge una lista seleccionada (se conocen cerca de 100) de síndromes y enfermedades que cursan con DMLX.

Dentro de la DMLX existe un grupo de pacientes que presentan DM sin ningún otro hallazgo clínico destacable. Estos casos se agrupan bajo la denominación de «DM inespecífica ligada al X», que se ha relacionado con cerca de 50 genes, denominados MRX, situados a lo largo del cromosoma X. Uno de estos cuadros se asocia a un lugar frágil, cercano al del SXF, en Xq28, y se denomina FRAXE, y cuyo gen ha sido recientemente identificado. Al igual que en el SXF, la mutación consiste en una expansión anómala de un trinucleótido repetitivo⁽¹⁹⁾.

Tabla IV Síndromes y enfermedades asociadas a DM ligada al X

Cuadro	Manifestaciones clínicas	Locus
S. X frágil	Facies alargada, orejas grandes y salientes, macroorquidismo, DM	Xq27.3
S. Aarskog	Hipertelorismo ocular, escroto «en capa», braquidactilia, DM	Xp11-13
S. Coffin-Lowry	Facies tosca, falanges «en palillo de tambor», anomalías esqueléticas	Xp22
S. Lujan-Fryns	Hábito marfanoide, paladar ojival, voz hipernasal, DM	?
S. Simpson-Golabi	Macrosomía, facies tosca, polidactilia, mamilas supernumerarias, cardiopatía, DM	Xq24-28
S. Aicardi*	Agnesia de cuerpo caloso, microftalmía, retinopatía, convulsiones, DM	Xp22
Incontinencia pigmenti*	Anomalías pigmento cutáneo, anomalías dentales, retinopatía, DM	Xq28
S. Rett*	Microcefalia, ataxia, autismo, DM	Xp21
S. Allan-Herndon	Hipotonía grave, contracturas, atrofia muscular, DM	Xq11-21
S. Norrie	Ceguera, sordera, DM	Xp11
S. Pelizaeus-Merzbacher	Espasticidad, ataxia cerebelosa, parkinsonismo, DM	Xq21-22
Adrenoleucodistrofia	Cuadraparesia espástica, ceguera, ataxia, DM	Xq28
S. Hunter	Baja talla, facies tosca, disostosis múltiple, hepatoesplenomegalia, cardiopatía, DM	Xq27-q28
S. Lesch-Nyhan	Parálisis cerebral, coreoatetosis, autolesiones, DM	Xq26
S. Menkes	Baja talla, cabello anormal, convulsiones, DM	Xq13

*Letales en varones

Un grupo interesante de síndromes con DMLX son los asociados a mutaciones de la proteína L1, una molécula que interviene en la adhesión celular y que parece intervenir en el proceso de migración neuronal del cerebro en desarrollo y en el crecimiento axonal⁽²⁰⁾. Se conocen 3 cuadros: el síndrome HSAS (DM, hidrocefalia, estenosis del acueducto de Silvio, paraplejía espástica y contractura de pulgares), el síndrome MASA (DM, afasia, anomalías de la marcha, pulgares en aducción) y la paraplejía espástica ligada al X. El locus génico de estos cuadros, que corresponde al de la proteína L1, se localiza en Xq28, habiéndose descrito más de una docena de mutaciones. Estudios recientes apuntan hacia una relación del alcohol con alteraciones en la agregación neuronal inducida por la proteína L1. Este

hallazgo, junto con la existencia de algunos casos de síndrome alcohólico fetal con agnesia del cuerpo caloso, sugieren una posible disrupción del desarrollo cerebral en momentos críticos de la vida fetal⁽²⁰⁾.

Otro cuadro que afecta exclusivamente a varones, la alfa-talasemia asociada a microcefalia, convulsiones, anomalías urogenitales y DMLX (abreviado ATR-X), ha proporcionado información valiosa sobre los mecanismos genéticos de DM. Se produce por mutaciones en el gen XH2, localizado en Xq13, que forma parte de una familia de genes que regulan mecanismos de transcripción que probablemente intervienen en el desarrollo del SNC⁽²¹⁾. Lo interesante de este gen es que parece modificar la función de un gen situado en otro cromosoma, el de la alfa-globina en el cromosoma 16. Este efecto «trans» puede representar un nuevo mecanismo que da lugar a DM.

Enfermedades por mutaciones dinámicas asociadas a deficiencia mental

Tras el descubrimiento del mecanismo mutacional del SXF (expansión anómala de trinucleótidos repetitivos) fueron apareciendo más enfermedades con el mismo tipo de mutación. Una de ellas es la distrofia miotónica, de herencia autosómica dominante, en la que, a diferencia del SXF, suele observarse una correlación directa entre el fenotipo y el genotipo. Esta se manifiesta por el mayor grado de expansión de trinucleótidos -CTG- en la forma congénita, asociada a DM y transmitida por la madre, que en la que aparece en edades posteriores⁽²²⁾.

Otra enfermedad en este grupo es la enfermedad de Huntington, también de herencia autosómica dominante, que produce deterioro motor progresivo, movimientos involuntarios (corea) y demencia en el adulto. Se ha descrito una forma rara juvenil, de transmisión paterna, que suele asociarse a un mayor grado de expansión de trinucleótidos CAG que la forma del adulto⁽²³⁾. El papel de la proteína (*huntingtina*), producto del gen IT15, en la aparición del proceso neurodegenerativo no está aún aclarado, aunque estudios recientes sugieren la existencia de una alteración en el metabolismo energético neuronal en el cerebro de los pacientes afectados⁽²⁴⁾.

Enfermedades neurológicas, genes supresores de tumores y deficiencia mental

Los denominados «genes supresores de tumores» forman parte de los mecanismos que regulan el ciclo de división celular y están en permanente actividad para evitar la aparición de crecimientos cancerosos. Hoy se sabe que en las enfermedades neurocutáneas denominadas facomatosis se producen por mutaciones en estos genes. Dichas mutaciones, al igual que la propia enfermedad, se transmiten de forma autosómica dominante en las células germinales, pero para que aparezca un tumor es necesaria una mutación, esta vez somática, que inactive el otro alelo (pérdida de heterocigosidad por doble mutación). Las enfermedades más representativas de este grupo son la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y la esclerosis tuberosa (ET). Aunque en ambas entidades pueden asociarse

a DM, ésta es mucho más común en la ET, afectando al 60% de los pacientes. En la ET se han descubierto 2 genes, el TSC1, localizado en 9q34, y el TSC2, en 16p13, cuyas mutaciones producen el fenotipo característico de la enfermedad (hamartomas, angiofibromas faciales, manchas cutáneas hipopigmentadas, adenomas sebáceos, fibromas subungueales, epilepsia y DM). Actualmente no se conoce la relación de la proteína *tuberina*, producto del gen TSC2, con la aparición de DM, aunque se especula que algunas de sus funciones pueden ser similares a las de la proteína del gen de la NF1 (*neurofibromina*), que interviene en la regulación del crecimiento y diferenciación celular⁽²⁵⁾.

Bibliografía

- 1 Bueno M. Deficiencia Mental. En: Montilla J, Gómez MR (eds). Neurología y Neuropsiquiatría Pediátrica, Tomo I. Jaén: Instituto de Estudios Gienenses, 1996; 519-548.
- 2 Thapar A, Gottesman II, Owen J y cols. The Genetics of Mental Retardation. *Br J Psychiatr* 1994; **164**:747-758.
- 3 Palmer FB, Capute AJ. Mental Retardation. *Pediatr Rev* 1994; **15**:473-479.
- 4 Opitz JM. Diagnostic/genetic studies in mental retardation. *Postgraduate Med* 1979; **66**:205-214.
- 5 Bunday S. Abnormal Mental Development. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds). Principles and Practice of Medical Genetics, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996; 725-736.
- 6 Raynham H, Gibbons R, Fling J y cols. The genetic basis for mental retardation. *Q J Med* 1996; **89**:169-175.
- 7 Bregman JD, Hodapp RM. Current developments in the understanding of mental retardation. Part I: Biological and phenomenological perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; **30**:707-719.
- 8 Korenberg JR, Chen XN, Schipper R y cols. Down syndrome phenotypes: The consequences of chromosomal imbalance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; **91**:4997-5001.
- 9 Fuentes JJ, Pritchard MA, Planas AM y cols. A new human gene from the Down syndrome critical region encodes a proline-rich protein highly expressed in fetal brain and heart. *Hum Mol Genet* 1995; **4**:1935-1944.
- 10 Pérez-Jurado LA. Técnicas básicas en biología molecular. *Rev Esp Pediatr* 1996; **52**:3-18.
- 11 Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ y cols. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nature Genet* 1995; **9**:132-140.
- 12 Ramos Fuentes FJ, Olivares López JL, Bueno Sánchez M. Síndromes de genes contiguos. *An Esp Pediatr* 1996; **82**(Supl):25-29.
- 13 Teshima I, Chadwick D, Chitayat D y cols. FISH detection of chromosome 15 deletions in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Am J Med Genet* 1996; **62**:216-223.
- 14 Nicholls RD. Genomic imprinting and uniparental disomy in Angelman and Prader-Willi syndromes: A review. *Am J Med Genet* 1993; **46**:16-25.
- 15 Engel E. La disomía uniparental: Revue des causes et conséquences en clinique humaine. *Ann Genet* 1995; **38**:113-136.
- 16 Sutherland GR, Mulley JC. Fragile X syndrome and other causes of X-linked mental handicap. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds). Principles and Practice of Medical Genetics, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996; 1745-1766.
- 17 Ramos Fuentes FJ. Avances en el síndrome X frágil y otras enfermedades con anticipación genética. *An Esp Pediatr* 1994; **61**(Supl):79-84.
- 18 Timchenko LT, Caskey CT. Trinucleotide repeat disorders in humans: discussions of mechanisms and medical issues. *FASEB J* 1996; **10**:1589-1597.
- 19 Knight SJ, Voelckel MA, Hirst MC y cols. Triplet repeat expansion at the FRAXE locus and X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet* 1994; **55**:81-86.
- 20 Wong EV, Kenwrick S, Willems P y cols. Mutations in the cell adhesion molecule L1 causes mental retardation. *Trends Neurosci* 1995; **18**:168-172.
- 21 Gibbons RJ, Picketts DJ, Higgs DR. Syndromal mental retardation due to mutations in a regulator of gene expression. *Hum Mol Genet* 1995; **4**:1705-1709.
- 22 Tsilfidis C, MacKenzie AE, Mettler G y cols. Correlation between CTG trinucleotide repeat length and frequency of severe congenital myotonic dystrophy. *Nature Genet* 1992; **1**:192-195.
- 23 Trembath RC. Genetic mechanisms and mental retardation. *J Roy Col Phys London* 1994; **28**:121-125.
- 24 Paulson HL, Fischbeck KH. Trinucleotide repeats in neurogenetic disorders. *Ann Rev Neurosci* 1996; **19**:79-107.
- 25 Wienecke R, König A, Declue JE. Identification of tuberin, the tuberous sclerosis-2 product. *J Biol Chem* 1995; **270**:16409-16414.