

# Enfermedades autosómicas recesivas con retraso mental

I. Fernández-Carvajal<sup>a</sup>, J.J. Tellería<sup>a</sup>, M. Alonso<sup>a</sup>, R. Palencia<sup>b</sup>,  
M. Durán<sup>a</sup>, B. López<sup>a</sup>, N. Navarro<sup>a</sup>, Y. de Diego-Otero<sup>c</sup>, A. Blanco<sup>a</sup>

## AUTOSOMAL RECESSIVE DISEASES WITH MENTAL RETARDATION

**Summary.** Introduction. Autosomal recessive diseases with mental retardation are disorders that affect autosomes, and their genetic expression occurs in individuals who are homozygotic for a mutation, while heterozygotic subjects are unaffected carriers. If both parents are carriers, the theoretical possibility of their children also being carriers is 50%, the risk of the children being affected by the disease is 25%, and there is a 25% chance of their being healthy. They are an important source of mental deficiencies and inborn errors of metabolism (IEM) are some of their characteristic syndromes. Development. The genetic disorders known as IEM can be classified according to the metabolism they affect, that is, purines, pyrimidines, amino acids, and so on. One of the lysosomal disorders is Tay-Sachs disease, which is rare among the general population but is very frequent in populations with a high rate of consanguinity, such as the Ashkenazi Jews. One of the most notable disorders affecting the metabolism of amino acids is the case of phenylketonuria due to mutations in the phenylalanine hydroxylase gene (PAH). It accounts for 0.5-1% of mental diseases and appears with a frequency rate of between 1/11,500 and 1/14,000 in newborn infants. Its early diagnosis through neonatal screening programmes makes it possible to start administering a phenylalanine-free diet and thus prevent mental retardation. Conclusions. Knowledge of this kind of autosomal diseases with neurological involvement, together with their correct and early diagnosis, makes it possible to establish suitable treatment regimens in some cases and to carry out genetic counselling in all of them. [REV NEUROL 2006; 42 (Supl 1): S39-43]

**Key words.** Autosomal recessive diseases. Inborn errors of metabolism. Mental retardation. Phenylalanine hydroxylase. Phenylketonuria. Tay-Sachs.

## INTRODUCCIÓN

Llamamos enfermedades autosómicas recesivas a aquellas alteraciones que afectan a los autosomas y en las que han de presentarse copias del gen defectuoso en ambos cromosomas homólogos para padecer la enfermedad; lo que las diferencia de las autosómicas dominantes es que con una sola copia del gen mutado se padecerá la enfermedad. Es decir, que la expresión genética de una enfermedad autosómica recesiva se da en individuos que son homocigotos para una mutación en ambos genes homólogos, y los heterocigotos son portadores no afectados [1].

Generalmente un enfermo es hijo de dos progenitores portadores del gen anormal, que son fenotípicamente sanos, por lo que la aparición de la enfermedad en su descendencia es algo inesperada. Es igualmente probable que estas enfermedades ocurran tanto en varones como en mujeres.

La dominancia y la recesividad son conceptos derivados del estudio del fenotipo. Cuando ambos padres son portadores, la posibilidad teórica de que sus hijos lo sean es del 50%, mientras que hay un riesgo del 25% de que los hijos se vean afectados por la enfermedad, y que otro 25% sean sanos no portadores (Fig. 1).

Si solamente uno de los padres fuera portador, la probabilidad de tener hijos afectados, salvo mutaciones *de novo*, es nula, mientras la de tener hijos portadores es del 50% y la de tener hijos sanos no portadores es de otro 50%.

Si uno de los progenitores se afecta, pero el otro es sano, todos sus descendientes serán portadores fenotípicamente sanos.

En el hipotético caso de que ambos sean enfermos, todos sus descendientes lo serán. Y cuando uno sea enfermo y el otro portador, el 50% pueden ser portadores y el otro 50% enfermos. Estos riesgos se aplican a cada embarazo. Por esto, las enfermedades genéticas recesivas simulan ser esporádicas, porque casi nunca hay progenitores o parientes en la línea colateral afectados con esa enfermedad, y se necesita un estudio minucioso del árbol genealógico para demostrar el tipo de herencia. También hay que tener en cuenta el factor de consanguinidad entre los progenitores, muy frecuente en este tipo de alteraciones [2].

En muchas enfermedades autosómicas recesivas el producto génico normal, que es una enzima (proteína), está ausente o no funcionante en el caso del gen mutado.

Podríamos clasificar las autosómicas recesivas en tres fenotipos según el nivel enzimático:

- *Individuos homocigotos sanos*: aquellos que tienen una actividad enzimática normal (100%).
- *Heterocigotos portadores*: aquellos que tienen una actividad enzimática reducida en algún grado (20-80%).
- *Homocigotos para el gen mutado*: aquellos que carecen de actividad enzimática o ésta es muy reducida (0-10%).

Como observamos, dentro de las recesivas, el gen mutado no interfiere con el producto del gen normal, y resulta suficiente un 50% del producto normal o menos para conservar la normalidad fenotípica [3].

Algunos síndromes característicos de enfermedades genéticas autosómicas recesivas son los errores congénitos del metabolismo (ECM). Son responsables de muchos casos de retraso mental (RM). Los ECM o metabolopatías, son alteraciones bioquímicas de origen genético, ocasionados por un fallo específico en la estructura o en la función de las moléculas proteicas (enzimas) producto del gen.

Su origen siempre está causado por una modificación en la estructura del ADN, mutación de un gen que codifica la síntesis

Aceptado: 22.11.05.

<sup>a</sup> Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid. <sup>b</sup> Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. <sup>c</sup> Fundación IMABIS. Laboratorio de Investigación. Hospital Civil. Málaga, España.

Correspondencia: Dra. Isabel Fernández Carvajal. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid. Sanz y Forés, s/n. E-47003 Valladolid. E-mail: metabol@ped.uva.es

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

de una determinada molécula proteica. En la mayoría de los casos no se afectan de manera importante la estructura espacial de estas moléculas. En cambio, cuando la mutación da lugar a la alteración de un aminoácido que ocupe un lugar clave en la secuencia para la disposición estérica activa de una proteína, su funcionalidad podría disminuir o anularse; se pueden dar una serie de mecanismos en cascada que originarán una alteración del fenotipo, y se manifestará así la enfermedad.

Podríamos, por lo tanto, dar una definición de ECM como la alteración de alguna de las reacciones bioquímicas en el interior de las células por fallo de alguna enzima, que ocasiona efectos sobre el fenotipo de diversas maneras, ya sea por acúmulo de precursores o por carencia del producto metabólico de esa reacción y con la que se nace (Fig. 2).

El amplio espectro fenotípico y la gravedad de la enfermedad dependen principalmente de la actividad enzimática residual, la funcionalidad de la proteína implicada, de la ruta metabólica afectada y la existencia o no de rutas alternativas, así como de otros factores tales como genes modificadores y factores no genéticos.

El concepto de ECM fue establecido por Garrod en 1908 y definido como:

- Trastornos bioquímicos, determinados genéticamente, en la estructura y/o función de las moléculas proteicas (alteraciones enzimáticas).
- Son causados por mutaciones en diferentes genes que ocasionan las alteraciones en el producto (enzima, proteína), con pérdida de funciones y a través de una cascada de fenómenos, la enfermedad.
- Se pueden agrupar según la alteración: carbohidratos, aminoácidos, ácidos orgánicos, purinas y pirimidinas, lipoproteínas, lípidos, porfirinas y hemo, metales, peroxisomas, enzimas lisosomales, hormonas, vitaminas, etc.
- La mayoría no tienen todavía tratamiento; son enfermedades raras individualmente, pero agrupadas alcanzan una incidencia de 1/600-1/800 y ocasionan la muerte prematura [4].

Los ECM se pueden agrupar en tres grandes grupos diagnósticos:

- *Enfermedades que afectan a moléculas complejas (trastornos lisosomas y peroxisomas; alteración del tráfico celular y el procesamiento de proteínas secretoras).* Un ejemplo de este tipo de enfermedades, por su elevada frecuencia en determinadas poblaciones y su afectación neurológica, es la enfermedad de Tay-Sachs.
- *ECM intermediarios que llevan a una intoxicación por acúmulo de compuestos tóxicos próximos al bloqueo metabólico (aminoacidopatías, acidurias orgánicas, defectos ciclo urea, intolerancia a azúcares).* Su expresión clínica suele comenzar tras un intervalo libre de horas o días, con una clínica de deterioro neurológico progresivo, lento al inicio; luego se agrava con una alteración en cascada metabólica (acidosis metabólica, cetosis, hiperamonemia, hiperlactatemia, coagulopatía, trombopenia), y evolución fatal si no se ha diagnosticado la enfermedad e instaurado tratamiento de manera precoz. El mejor ejemplo y el más conocido de aminoacidopatía causante de RM es la fenilcetonuria (PKU).
- *Trastornos energía-deficiente (glucogenosis, alteración en la gluconeogénesis, acidurias lácticas, alteración en la oxidación de ácidos grasos, alteración en la cadena respiratoria mitocondrial).* Cursan con síntomas dependientes de la deficiente producción o utilización de la energía, y dan

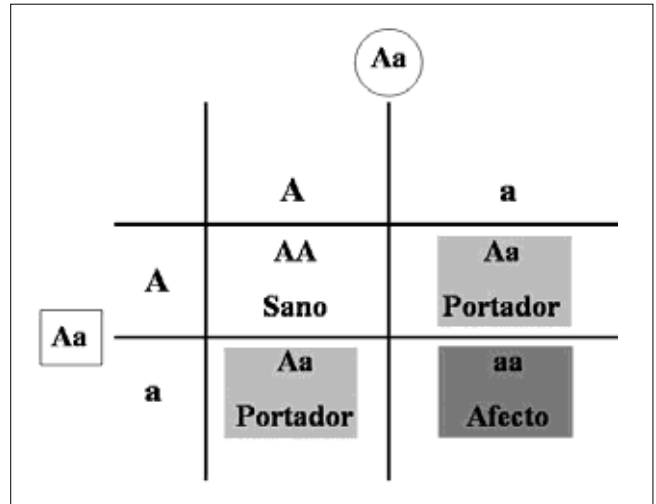


Figura 1. Diagrama de Punnet para describir el emparejamiento de dos portadores heterocigotos de una mutación en un gen autosómico recesivo.

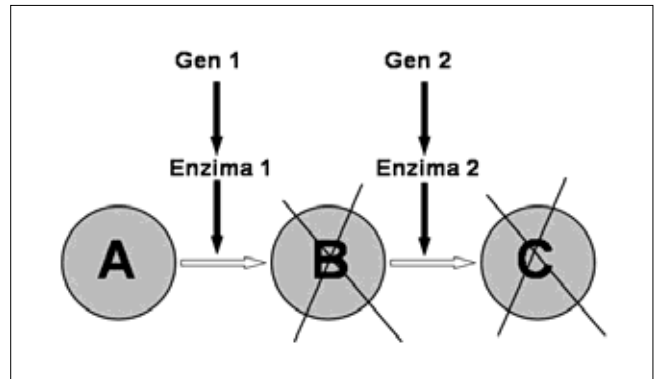


Figura 2. Riesgo de enfermedades autosómicas recesivas. Posibles árboles genealógicos.

lugar a un fallo agudo hepático, miocárdico, muscular renal y del sistema nervioso. Las manifestaciones pueden variar mucho [5].

Las alteraciones bioquímicas más constantes suelen ser hipoglucemia grave, acidosis metabólica y hiperlactatemia.

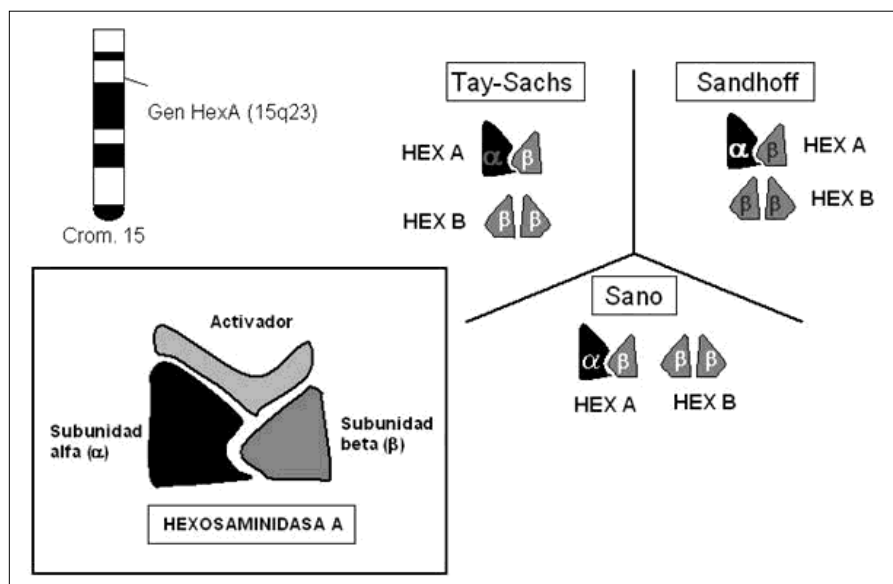
### TRASTORNOS LISOSOMALES

Se transmiten con carácter autosómico recesivo, con alguna excepción. Las incidencias globales son pocas, en torno al 1/40.000-1/60.000; pero algunas de éstas, como la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Tay-Sachs, aumentan enormemente su frecuencia entre grupos de población muy endogámicos, como los judíos asquenazís (frecuencia: 1/30-1/600). Son trastornos del lisosoma genéticamente determinados.

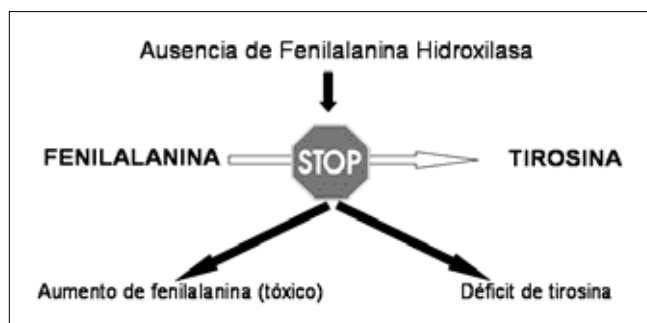
Hay una incapacidad para degradar las macromoléculas precedentes del recambio celular, y se produce un acúmulo debido a un defecto funcional de alguna enzima lisosomal específica.

En la enfermedad de Tay-Sachs, el proceso de acúmulo lisosomal comienza en el período fetal, y da la cara durante el primer año, o más tarde en las formas juveniles y adultas. Las células nerviosas se deterioran y mueren.

El gen afectado es el *Hex A*, que se encuentra en el cromoso-



**Figura 3.** Ruta metabólica: la alteración de un gen produce déficit o ausencia de enzima 1 y da lugar a alteraciones fenotípicas por acúmulo del precursor A o déficit de productos metabólicos B y C.



**Figura 4.** Enfermedad de Tay-Sachs. Una mutación en el locus del cromosoma 15 para las cadenas  $\alpha$  causará un déficit en hexosaminidasa A.

ma 15; una mutación en ese gen para las cadenas  $\alpha$  producirá un déficit en hexosaminidasa A (Fig. 3), que se halla en los lisosomas de las células, específicamente en las células nerviosas; ello ocasionará que los gangliósidos GM2 no se puedan degradar y no salgan al exterior, y se produzca un acúmulo en el interior de estas células. El acúmulo de GM2 produce toxicidad, degeneran estas células nerviosas y se llega incluso a la muerte celular. Cuando ambos progenitores tienen el mismo defecto, un 25% de sus hijos pueden verse afectados con esta grave enfermedad recesiva.

Hay tres tipos dentro de la enfermedad de Tay-Sachs: la infantil o de instauración temprana, la juvenil, y la del adulto o forma tardía.

La forma infantil fue descrita por el Dr. Tay en 1880; era un oftalmólogo que se percató de que estos niños con problemas tenían una mancha de color rojo cereza en su retina. El Dr. Sachs, neurólogo, describió la alta incidencia familiar y su carácter hereditario entre los judíos del este de Europa. En la forma infantil grave o temprana, al nacimiento los niños son normales; a los 6 meses aparece enlentecimiento del desarrollo psicomotor, a los 2 años un gran enlentecimiento físico y mental, y a los 3 años de edad ceguera, RM, parálisis e insensibilidad. Suelen morir en torno a los 5 años.

En la forma juvenil, puede comenzar hacia los 5 años con

síntomas similares a la forma infantil, pero con un curso evolutivo mucho más lento.

En la forma adulta, de comienzo tardío, se incluyen síntomas como debilidad muscular, calambres, problemas de pronunciación y cambios en su conducta.

La frecuencia de portadores en esta enfermedad entre los judíos asquenazí es muy elevada, 1/30; lo mismo ocurre en otras poblaciones con alta tasa de endogamia en una población del Canadá francés y en Cajón (Louisiana). En la población general, la frecuencia de portadores está en torno a 1/300.

Un diagnóstico bioquímico mediante análisis enzimático, fácilmente valorable por fluorimetría o colorimetría, permite detectar portadores antes de un embarazo y establecer unas pautas de asesoramiento genético, lo que ha reducido el número de nacimientos

de niños afectados con esta enfermedad genética. El estudio genético confirmará este diagnóstico.

El tratamiento actual consiste en pautas de apoyo tanto físico como psiquiátrico, mientras se empiezan a realizar ensayos de sustitución de enzimas y la terapia génica.

Por la gravedad de este tipo de enfermedades es muy importante la prevención de nuevos casos en las familias afectadas (prevención secundaria), mediante un adecuado asesoramiento genético; también como los programas de detección de portadores heterocigotos llevados a cabo en Israel, Inglaterra, Canadá y Estados Unidos, con gran efectividad para la prevención de nuevos casos.

## ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO INTERMEDIARIO

Llevan a una intoxicación por acúmulo de compuestos tóxicos próximos al bloqueo metabólico (aminoacidopatías, acidurias orgánicas, defectos ciclo urea, intolerancia a azúcares). El mejor ejemplo es la PKU (Fig. 4).

Su expresión clínica suele ser de inicio tardío y cuando da la cara, sus manifestaciones clínicas de afectación neurológica son ya irreversibles; por ello, es una enfermedad incluida dentro de los programas de cribado metabólico neonatal, para poder prevenir sus consecuencias y actuar de forma precoz.

Folling, en 1934, descubrió una alteración metabólica con RM y le dio el nombre de oligofrenia fenilpirúvica. Guthrie, en 1963, estableció los primeros programas para la detección precoz de esta alteración metabólica mediante la cuantificación en una muestra de sangre recogida sobre papel de filtro de la fenilalanina. Es una aminoacidopatía autosómica recesiva, que provoca una elevación persistente de fenilalanina en sangre. Cuando no se trata de una manera precoz, cursa con grave retraso neurológico, convulsiones, microcefalia, aclaramiento de piel y pelo por despigmentación, y un olor especial por el ácido fenilacético.

La PKU se clasifica en:

- *Clásica o de tipo I.* Ausencia total o casi total de actividad del enzima PAH (fenilalanina hidroxilasa) (< 1%). Hay di-

ferentes mutaciones que afectan al gen de PAH y que producen PKU (60%).

- *Hiperfenilalaninemia benigna*. 35% de todos los casos de hiperfenilalaninemias. Deficiencia parcial de la actividad del enzima PAH (2-35%).
- *De tipo II (3%)*. El gen para PAH es normal (sin mutaciones). Inadecuada síntesis del cofactor tetrahidrobiopterina (BH4) por deficiencia del enzima DHPR (*locus* en Cr 4). No responde a la dieta. Algunos casos responden a administración de BH4.
- *De tipo III (deficiencia en DHBS) (2%)*. No responde al tratamiento de restricción de fenilalanina en la dieta. También algunos casos responden a una administración de BH4.

La causa de las PKU son mutaciones del gen *PAH* en el brazo largo del cromosoma 12, que produce la PAH en el hígado, donde interviene en el paso de fenilalanina a tirosina. Cualquiera que sea la mutación, el resultado final es que hay una inhibición en esta ruta metabólica y, si no se produce una restricción en la dieta de este aminoácido fenilalanina, se producirá un aumento en la sangre y se acumulará en el cerebro, e intoxicará a las neuronas. Se piensa que la toxicidad ocurre con un enlentecimiento del desarrollo de las neuronas en el córtex cerebral; si no se reduce su ingesta, el tamaño de estas neuronas se reducirá y no podrán cumplir las funciones de conexión con otras neuronas.

Otra causa del retraso puede ser los bajos niveles de dopamina encontrados en los enfermos con PKU. La dopamina es una sustancia química que actúa de transmisor de mensajes entre las neuronas.

Otro de los cambios que ocurren en pacientes con PKU es que tienen menos sustancia blanca en el cerebro. A pesar de todo, no está claro cómo este exceso de fenilalanina puede producir el RM.

Cuando se ha detectado un caso de PKU, es importante conocer la mutación mediante un estudio genético, ya que nos puede ayudar a relacionar el genotipo, es decir, las mutaciones del gen *PAH* del brazo largo del cromosoma 12, con el fenotipo, es decir, con las manifestaciones clínicas. Esto nos ayudará a predecir la gravedad de la enfermedad y orientará al tratamiento dietético del paciente fenilcetonúrico. Hasta el año 2004 se habían comunicado más de 450 mutaciones en este gen.

El estudio genético se debe realizar tanto a los pacientes como a sus hermanos, y a la pareja en su caso.

Al nacer no se observa ninguna manifestación clínica, por lo que se hace necesario, para su detección, la realización de pruebas de cribado en el laboratorio.

En ocasiones, un lactante puede estar letárgico o presentar rechazo del alimento. Esta incapacidad para metabolizar la fenilalanina produce una acumulación de este aminoácido en sangre y otros tejidos, con producción de cantidades anormales de metabolitos que aparecen en la orina. Estos metabolitos en exceso se acumulan en el cerebro y provocan un RM y otras alteraciones neurológicas como: convulsiones, alteraciones en el electroencefalograma, hiperactividad, conducta antisocial, estados psicóticos, etc.; también aparecen alteraciones motoras. En algunas ocasiones producen alteraciones dérmicas, como eccemas y disminución de la melanina, lo que ocasiona un color de piel y pelo más claro del que tienen el resto de la familia no afecta.

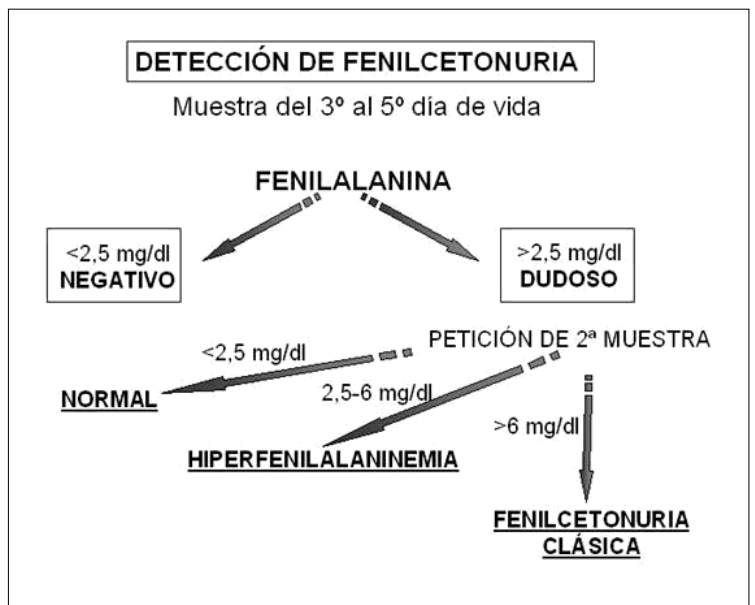


Figura 5. Fallo metabólico en la fenilcetonuria.

El genotipo se correlaciona con el fenotipo bioquímico en la mayoría de los pacientes, mientras que el fenotipo cognitivo depende de otros factores determinantes, como el diagnóstico precoz y la dieta. Por lo tanto, aunque la PKU pueda considerarse un rasgo complejo, las mutaciones en el gen *PAH* son el principal determinante del fenotipo metabólico en la PKU.

La mejor manera de prevenir las afectaciones clínicas de esta enfermedad es mediante un diagnóstico precoz y, por eso, se incluye de manera generalizada dentro del programa de ECM (cribado neonatal). El programa de cribado neonatal más importante se inició en España en el año 1968. En 1982 pasó a ser un programa integrado de salud materno-infantil, aplicado de manera progresiva dentro de cada comunidad autónoma, dirigido a la identificación de enfermedades genéticas en un recién nacido a las que pueda aplicarse un programa terapéutico para mejorar notablemente los síntomas. Se ha generalizado para PKU y terapia hormonal sustitutiva (THS).

Estos programas han aumentado el número de enfermedades a detectar, según se disponía de nuevas tecnologías y se valoraban las pautas de tratamiento preventivo y mejora de la calidad de vida de estos pacientes. Así, se ha incorporado la detección de galactosemia, jarabe de arce, tirosinemias y homocistinurias.

Existen, además, otros programas que estudian a niños con posibles patologías ECM, previamente seleccionados por pediatras. En ellos se realizan estudios metabólicos y enzimáticos y moleculares en aquellos casos en que se conoce la mutación genética [6].

## PROTOCOLO DE ESTUDIO EN LOS PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL

Los padres se informan del estudio en la maternidad, donde se les entrega una ficha que deben rellenar, junto con el papel de filtro para impregnar con la sangre del recién nacido. La muestra de sangre del talón de los recién nacidos se obtiene entre el 3.º y 5.º día de vida, y las muestras se envían al laboratorio. Una vez allí, comienza el proceso analítico. En el caso de la PKU, se realiza el estudio mediante ensayo fluorométrico, y se procede a

cuantificar los niveles en un fluorómetro. El punto de corte se establece en 2,5 mg/dL (Fig. 5). Cuando el resultado está entre 2,5 y 6 mg/dL se habla de hiperfenilalaninemias; si la cifra supera los 6 mg/dL tenemos una PKU clásica, y se tiene que instaurar un tratamiento con dieta pobre en fenilalanina, a ser posible de por vida, lo que evitará el daño neurológico por acúmulo de este aminoácido en las neuronas.

Es muy importante un estricto control alimenticio en madres fenilcetonúricas. El aminoácido fenilalanina atraviesa la barrera placentaria y su acúmulo en el cerebro fetal se convierte en un daño irreversible.

La incidencia actual en España está en torno a 1/14.000 para la PKU clásica y 1/10.000 para las hiperfenilalaninemias [7].

## CONCLUSIONES

Dentro de las enfermedades de carácter autosómico recesivo con mayor afectación neurológica que originan RM de origen genético, se encuentran la mayoría de los ECM [8].

Para algunos de ellos, hoy en día es posible establecer pautas para diagnóstico precoz y poder prevenir la sintomatología clínica en los afectados o establecer mediante consejo genético una prevención de la aparición de nuevos casos. Según avancen los conocimientos científicos tanto en el ámbito bioquímico, genético y e instrumental, se mejorarán los métodos diagnósticos y será posible llegar a tratamientos curativos con la sustitución enzimática y la terapia génica, cuyos ensayos ya han comenzado.

## BIBLIOGRAFÍA

- Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. Herencia autosómica dominante y autosómica recesiva. Genética médica. Madrid: Harcourt; 2000.
- Pàmols T. Conceptos generales sobre las enfermedades metabólicas hereditarias y su diagnóstico, tratamiento y prevención. In Corporació Sanitària Clínic, eds. Del cromosoma al gen. Barcelona: Instituto de Bioquímica Clínica; 1995. p. 173-209.
- Desviat LR, Pérez B, Gámez A, Sánchez A, García MJ, Martínez-Pardo M, et al. Relationship between mutation genotype and biochemical phenotype in a heterogeneous Spanish phenylketonuria population. Eur J Hum Genet 1997; 5: 196-202.
- Mallolas J, Vilaseca MA, Campistol J, Lambruschini N, Cambra F, Fusté M, et al. Estudio clínico, bioquímico, neurológico y molecular de 11 pacientes que presentan mutaciones nuevas en el gen PAH. Rev Neurol 2000; 31: 907-10.
- Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited diseases. New York: McGraw-Hill; 1995.
- Clayton EW. Aspectos de los programas estatales de *screening* neonatal. Pediatrics (ed española) 1992; 34: 175-80.
- Blanco A, Fernández I, Tellería JJ, Sanz A. Prevención de las metabopatías neonatales en Castilla y León. Boletín de Pediatría 1997; 160: 112-9.
- Campistol J, Málaga-Diéguez I, García-Cazorla A, Krauel-Vidal X, Vilaseca MA. Errores congénitos del metabolismo con manifestaciones neurológicas de presentación neonatal. Rev Neurol 2005; 40: 321-6.

### ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS RECESIVAS CON RETRASO MENTAL

**Resumen.** Introducción. Las enfermedades autosómicas recesivas con retraso mental son alteraciones que afectan a los autosomas y su expresión genética se da en individuos que son homocigotos para una mutación, y los heterocigotos son portadores no afectos. Con ambos padres portadores, la posibilidad teórica de que sus hijos sean portadores es del 50%, un riesgo de 25% de hijos afectados por la enfermedad, y otro 25% sanos. Son origen importante de deficiencias mentales, y algunos síndromes característicos son los errores congénitos del metabolismo (ECM). Desarrollo. Los trastornos genéticos de los ECM se pueden clasificar de acuerdo con el metabolismo alterado: purinas, pirimidinas, aminoácidos, etc. Dentro de los trastornos lisosomales se encuentra la enfermedad de Tay-Sachs, que es rara en la población general, pero con una alta frecuencia en poblaciones de gran consanguinidad, como los judíos asquenazí. Entre las alteraciones que afectan al metabolismo de los aminoácidos, es especialmente relevante el caso de la fenilcetonuria por mutaciones en el gen de fenilalanina hidroxilasa (PAH). Supone un 0,5-1% de las enfermedades mentales, y aparece con una frecuencia de 1/11.500-1/14.000 en recién nacidos. Su diagnóstico precoz con los programas de cribado neonatal permite instaurar la administración de una dieta alimenticia carente de fenilalanina y evitar el retraso mental. Conclusiones. El conocimiento y correcto y precoz diagnóstico de este tipo de enfermedades autosómicas con afectación neurológica permite establecer unas pautas adecuadas de tratamiento en unos casos y de asesoramiento genético en todos. [REV NEUROL 2006; 42 (Supl 1): S39-43]

**Palabras clave.** Autosómicas recesivas. Errores congénitos del metabolismo. Fenilalanina hidroxilasa. Fenilcetonuria. Retraso mental. Tay-Sachs.

### DOENÇAS AUTOSSÓMICAS RECESSIVAS COM ATRASO MENTAL

**Resumo.** Introdução. As doenças autossómicas recesivas com atraso mental são alterações que afetam os autossomas e a sua expressão genética ocorre em indivíduos que são homocigotos para uma mutação, e os heterocigotos são portadores não afetados. Com ambos os pais portadores, a possibilidade teórica de que os seus filhos sejam portadores é de 50%, um risco de 25% de filhos afectados pela doença, e outros 25% saudáveis. Os erros congénitos do metabolismo (ECM) são uma origem importante de deficiências mentais e de algumas síndromas característicos Desenvolvimento. As perturbações genéticas dos ECM podem ser classificadas de acordo com o metabolismo alterado: purinas, pirimidinas, aminoácidos, etc. Dentro das perturbações dos lisossomas encontra-se a doença de Tay-Sachs, que é rara na população em general, mas com uma alta-frequência em populações de grande consanguinidade, como os judeus asquenazí. Entre as alterações que afetam o metabolismo dos aminoácidos, é especialmente relevante o caso da fenilcetonúria por mutações no gene da fenilalanina hidroxilase (PAH). Pressupõe cerca de 0,5-1% das doenças mentais, e aparece com uma frequência de 1/11.500-1/14.000 em recém-nascidos. O seu diagnóstico precoce com os programas de rastreio neonatal permite instituir a administração de uma dieta alimentar ausente de fenilalanina e evitar o atraso mental. Conclusões. O conhecimento bem como o correcto e precoce diagnóstico deste tipo de doenças autossómicas com afectação neurológica permitem estabelecer umas directrizes adequadas de tratamento nalguns casos e de assoreamento genético em todos. [REV NEUROL 2006; 42 (Supl 1): S39-43]

**Palavras chave.** Atraso mental. Autossómicas recesivas. Erros congénitos do metabolismo. Fenilalanina hidroxilase. Fenilcetonúria. Tay-Sachs.