



## Citogenética y retraso mental

Por José Antonio ABRISQUETA (\*)

Con este trabajo quiero responder a la amable invitación de esta revista, que me honra solicitando mi colaboración. El tema que he escogido tiene, a mi juicio, un gran interés científico y una amplia incidencia social y es, a su vez, uno de los más afines a la línea de investigación que actualmente desarrollamos en el Instituto.

Desde el nacimiento de la cultura, la gente se ha interesado por la herencia biológica, es decir, por la transmisión de rasgos tanto físicos como mentales de padres a hijos. Este interés por la genética se ha visto incrementado en la actualidad por el auge que esta disciplina ha experimentado en el contexto de las ciencias biomédicas, ante las posibilidades que ofrece para el hombre.

La genética va descubriendo de una manera progresiva los procesos por los que llega a configurarse, dentro de unas coordenadas perfectamente programadas, el substrato biológico de la persona. La genética va reconociendo la etiología de muchos cuadros clínicos y los factores que actúan en la génesis de una desviación fenotípica. La genética, por así decirlo, va penetrando en la esencia misma de la vida poniendo al descubierto los elementos que participan en los procesos vitales. Por otro lado, la importancia de la genética se ha hecho progresivamente más patente, a medida que la sociedad ha avanzado en su desarrollo económico. Un país, una vez que ha superado los problemas de la desnutrición y de las enfermedades parasitarias o infecciosas, lo cual sucede cuando se sale del subdesarrollo, observa cómo afloran las afecciones genéticas. Estas vienen a constituir la nueva barrera con la que debe enfrentarse la ciencia y la sociedad.

Hasta hace unos años no se conocía la estructura biológica que servía de base al fenómeno de la transmisión hereditaria, los genes, cuyo soporte son los cromosomas. Hoy, sin embargo, disponemos de técnicas con las que se analiza la estructura y la función de este substrato físico de la herencia humana, los cromosomas, y ello ha constituido un

hito trascendental en la historia de la genética. Estos nuevos métodos de estudio han permitido objetivar la importancia del factor cromosómico en el origen de ciertas anomalías y han colaborado positivamente al desarrollo de una nueva línea de trabajo y de investigación dentro del área de la genética humana, la citogenética. El campo de estudio de esta nueva ciencia comprende el comportamiento de los cromosomas humanos durante la división celular, su origen y su relación con la transmisión y recombinación de los genes.

En 1959, Lejeune y colaboradores (1) describen, por vez primera, una aberración cromosómica en el hombre, la presencia de un pequeño cromosoma telocéntrico supernumerario en los niños mongólicos o afectos del síndrome de Down. A partir de entonces fueron descubriéndose progresivamente nuevas cromosomopatías como origen de diversas alteraciones. Hoy son más de 1.600 (2) los tipos de anomalías numéricas y estructurales de los cromosomas que se conocen en la especie humana.

En estas coordenadas parecía como si todo proceso morboso o estado patológico congénito tuviera su causa en la presencia o ausencia de una determinada cromosomopatía. Si bien los hechos evidentemente no apoyaron tal supuesto, ya que las enfermedades genéticas no son debidas solamente a aberraciones cromosómicas, sino también a factores monogénicos o mendelianos y poligénicos o multifactoriales, por tanto no específicamente cromosómicos. Se pudo observar, además, el incremento o disminución de

(\*) Doctor en Ciencias Biológicas. Jefe de la Sección de Genética Humana del Instituto de Genética (C.S.I.C.).

(1) Lejeune, J.; Gautier, M., y Turpin, R.: «Etudes des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens». *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 248, 1721-1722 (1959).

(2) Borgaonkar, D. S.: «Chromosomal Variation in Man. A Catalog of Chromosomal Variants and Anomalies». Nueva York, 1977.

material genético podía armonizarse con un fenotipo normal o paranormal, limitándose el efecto negativo prácticamente a la esfera sexual, en las autosomopatías, por el contrario, una alteración genética, sea por una aneuploidía o por duplicación o deficiencia de parte de un cromosoma, producía inevitablemente una anomalía importante del fenotipo.

Era lógico, en estas condiciones, que fuera particularmente sensible a las aberraciones cuantitativas de los cromosomas, la formación o la regulación del órgano más complejo del ser humano, el sistema nervioso central y que, en consecuencia, la inteligencia fuese la más vulnerable de todas las funciones. Ello explica que la deficiencia mental, más o menos acusada, sea el denominador común de una alteración cromosómica.

Precisamente, uno de los problemas en el ámbito de las anomalías humanas, que quizá con más entusiasmo trata de analizar la citogenética es el de la subnormalidad o deficiencia mental. Un problema, por otro lado, al que por su volumen la sociedad es particularmente sensible y permeable.

En nuestro país, según los estudios realizados en algunas zonas y las estimaciones más generalizadas (3), del 1 al 1,15 por 100 de la población total está afectada de deficiencia mental. Ello supone una cifra absoluta superior a los 360.000 subnormales. Lo que, a su vez, equivale a decir que más de un tercio de los hogares españoles cuentan en su seno con algún deficiente mental.

Son múltiples y variadas las causas que pueden originar una inteligencia subnormal y no solamente los factores citogenéticos, si bien estos ocupan, como veremos, un lugar importante. Existen agentes endógenos, constitucionales, que ejercen una acción negativa sobre el desarrollo de la inteligencia. Como, por ejemplo, las anomalías cromosómico-metabólicas, cuya frecuencia, en conjunto, oscila entre el 35 y el 40 por 100 (15-20 por 100 cromosómicas y 20 por 100 metabólicas). Existen, por otra parte, factores peristáticos o ambientales, causas de tipo exógeno, que inciden directa o indirectamente sobre el desarrollo del individuo y pueden propiciar una subnormalidad mental. Por ejemplo, la desnutrición, los traumas obstétricos o las secuelas de infecciones perinatales. Estas dos últimas causas son probablemente las más importantes en la génesis de un retraso mental. Se calcula que del 50 al 60 por 100 de los factores de subnormalidad se dan alrededor del parto. Aunque tampoco conviene desdeñar los casos de deficiencia, cuya etiología es desconocida. Moser y Wolf (1971) en una población de 1077 retrasados mentales con un cociente intelectual (CI) menor de 50 observaron que el 34 por 100 de los casos eran de causa desconocida (4), en tanto que las anomalías cromosómicas ocupaban el 23 por 100 de los pacientes. En una población deficiente mental, estudiada recientemente en nuestro Instituto de Genética (C.S.I.C.) la incidencia de aberraciones cromosómicas ha sido de 20,41 por 100 (5). El factor cromosómico, por consiguiente, es un elemento de relativa importancia a la hora de reconocer el origen de una subnormalidad mental.

Antes de continuar y a fin de delimitar los extremos del problema conviene precisar qué se entiende por retraso mental. Adoptamos la definición de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.), que la describe como «un trastorno en el cual el desarrollo de la mente se ha detenido o es incompleto, que se caracteriza especialmente por una inteligencia sub-

normal y es de una naturaleza o grado que requiere o es susceptible de tratamiento médico o exige un cuidado o adiestramiento especial del paciente» (6).

En este trabajo no pretendo mostrar una relación completa de las cromosopatías que conllevan un retraso mental más o menos grave, quiero más bien hacer una breve descripción de una serie de síndromes o cuadros patológicos, clínicamente bien definidos, que cursan con un deterioro más o menos importante de la inteligencia y cuya etiología obedece a una anomalía cromosómica perfectamente diferenciada. Limito mi exposición a los autosomas, ya que sus alteraciones son las que producen un mayor daño a la capacidad mental de un individuo. Las aberraciones de los cromosomas sexuales aunque pueden originar algún déficit intelectual, ésta deficiencia generalmente no es grave.

Finalmente, debo señalar que los métodos de estudio de que hoy disponemos para el análisis de los cromosomas permiten visualizar con claridad aún las más pequeñas alteraciones estructurales de los cromosomas. Las técnicas de bandas nos revelan en los cromosomas una secuencia de zonas claras y oscuras (bandas), con las que aquellos pueden diferenciarse perfectamente (figura 1 y 2). Existe para su interpretación una especie de reglas de juego o un sistema de nomenclatura, internacionalmente admitido (7), con el que puede designarse de una manera breve y clara las características de una anomalía cromosómica.

### Síndrome de Dawn o trisomía 21

Fue denominado originalmente idiocia mongoloide o mongolismo y fue descrito en 1866 por Langdon Down. Este autor atribuyó al síndrome la presencia de deficiencia mental y de rasgos faciales de tipo mongoloide. Lejeune (1959) descubrió la anomalía cromosómica responsable de esta alteración que consiste en la presencia de un cromosoma pequeño supernumerario, morfológicamente similar a los del grupo G (21-22) y que convencionalmente se le designa como cromosoma 21 (figura 3). Un año más tarde, Polani y colaboradores (1960) describieron el síndrome de Down por translocación de un cromosoma del grupo G a un cromosoma del grupo D (D/G). Posteriormente, se descubrieron la translocación G/G y los casos de mosaicismo: trisomía 21/normal.

Los individuos afectados de esta cromosomopatía presentan una facies característica (figura 4), siendo notable la deficiencia mental que padecen. Su C.I. gira alrededor de 50, aunque hay casos de retraso mental grave y otros con una oligofrenia liminar (8).

(3) Real Patronato de Educación y Asistencia a Deficientes: «Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad». Madrid, 1978.

(4) Moser, H. W., y Wolf, P. A.: «The nosology of mental retardation. Including the report of a survey of 1378 mentally retarded individuals». *Birth Defects*, 7, 117 (1971).

(5) Martín Lucas, M. A.: «Análisis cromosómico y dermatoglífico de los Trastornos Mentales». Madrid, 1979.

(6) O.M.S.: «Glosario de trastornos mentales y guía para su clasificación». Ginebra, 1976.

(7) Paris Conference (1971). Standardization in Human Cytogenetics. Nueva York, 1973.

(8) Valtueña, O.; Vázquez, C., y Abrisqueta, J. A.: «Tres casos de mongolismo con C.I. inhabitual». *Medicamenta*, 55, 443-452 (1972).



Fig. 1.—Bandas Q. Metafase teñida con Quinacrina. La flecha indica la banda fluorescente típica del cromosoma Y.

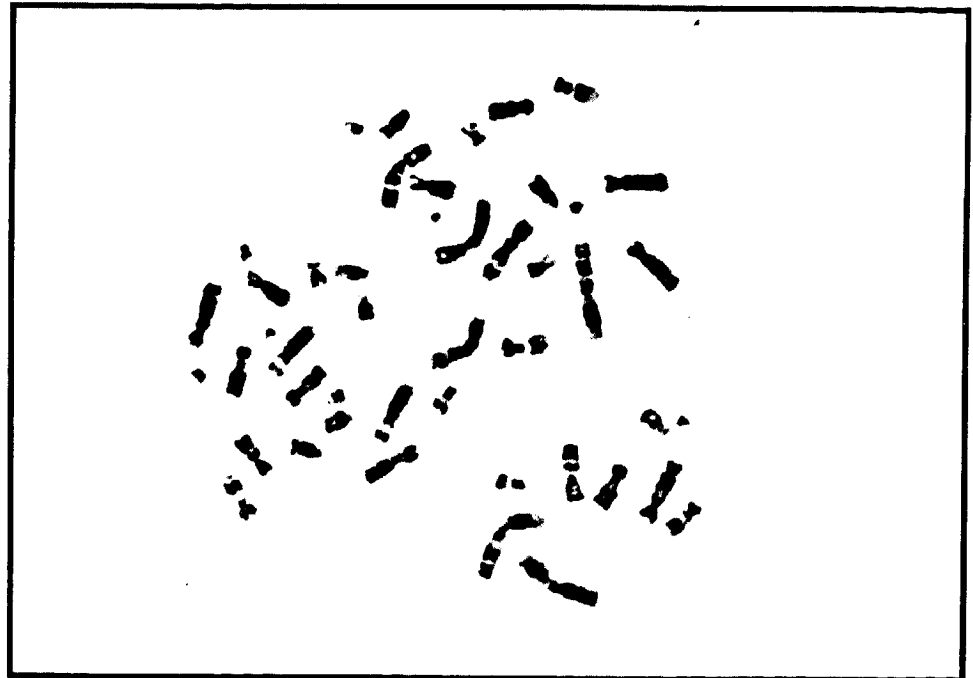


Fig. 2.—Bandas G. Metafase tratada con tripsina y teñida con colorante Giemsa.

En el fenotipo de estos pacientes se observa: Hipotonía muscular, protrusión de la lengua con tendencia a mantener la boca entreabierta. Macroglosia y lengua escrotal. Braquicefalia con occipucio relativamente plano, nariz pequeña, epicantos internos, oblicuidad hacia arriba de las hendiduras palpebrales y frecuentemente cardiopatía.

La incidencia de este síndrome se estima en 1/600 a 1/700 nacimientos. La frecuencia de aparición de esta enfermedad genética, particularmente en casos de trisomía primaria o libre es, en líneas generales, mayor entre los hijos de madres adultas. La edad materna es un factor que ejerce cierta influencia en la aparición entre la progenie de casos Down por trisomía primaria. También la edad paterna aumenta ese riesgo cuando el padre tiene 40-49 años y de

forma considerable si la edad es superior a 55 años.

El riesgo de recurrencia está en función del tipo de anomalía que presente el probando: trisomía libre o translocación. La forma más frecuente es la de trisomía 21 primaria (95,2 por 100), siguiendo a continuación la trisomía por translocación D/G (2,6 por 100), la trisomía por translocación G/G (1,5 por 100) y, finalmente, los casos de mosaïcismo (0,6 por 100).

### Síndrome de Patau o trisomía 13

La etiología cromosómica de este síndrome fue descubierta por Patau y colaboradores en 1960. Se trata de una cromosopatía muy grave, que cursa

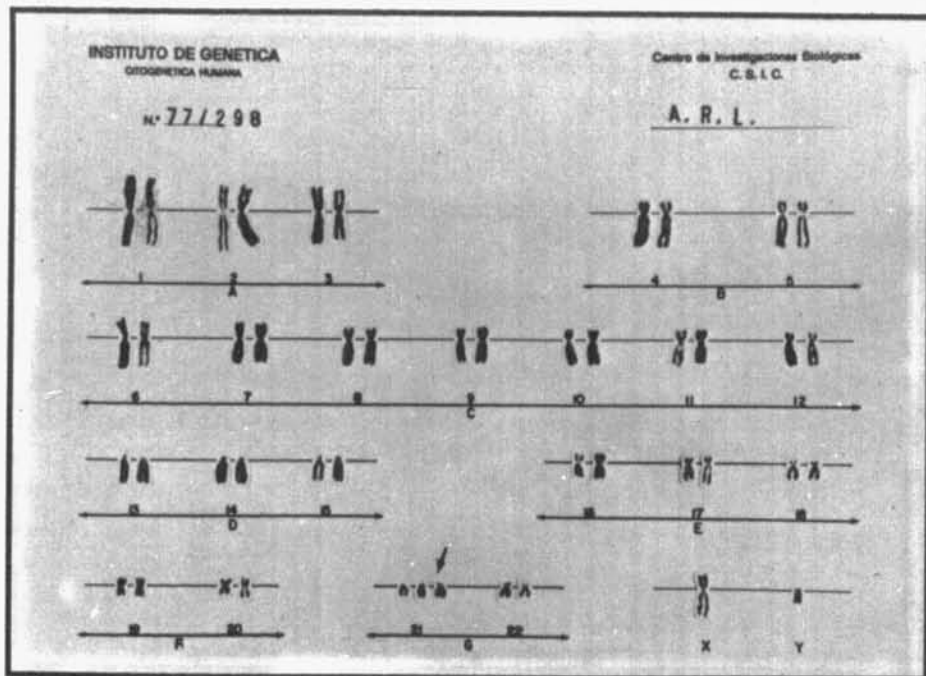


Fig. 3.—Complemento cromosómico de un niño con la trisomía 21. (Síndrome de Down).

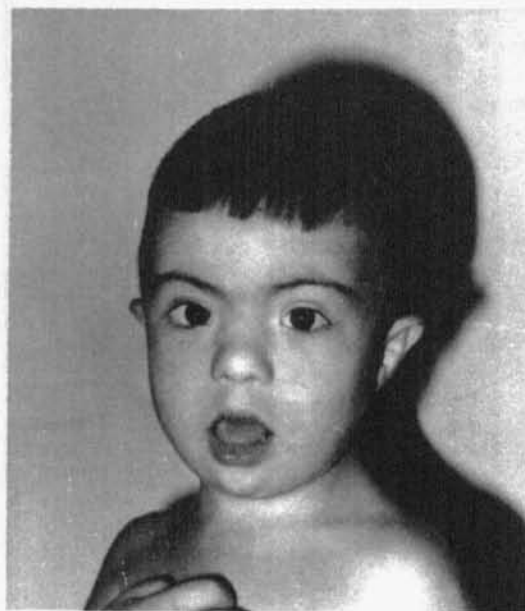


Fig. 4.—Niño afectado del síndrome de Down.

con anomalías importantes que reducen la supervivencia de sus portadores a unas pocas semanas. La alteración consiste en la presencia de 3 cromosomas del par 13 en el conjunto de cromosomas de una célula o cariotipo (figura 5).

En su fenotipo se observa un defecto tipo prosencefalia con grados variables de desarrollo incompleto del prosencefalo y de los nervios olfatorio y óptico que lesiona gravemente el cerebro. Presentan, asimismo, microftalmia o anoftalmia. Fisura palatina y labio leporino. Polidactilia. Flexión de los dedos de las manos con o sin imbricación y camptodactilia. Graves malformaciones cardíacas y de otros órganos.

Su frecuencia se estima en 1/4.000-1/10.000

nacidos vivos. La edad materna, al igual que en el síndrome de Down, es un factor importante en la etiología de la enfermedad. Muy frecuentemente el cromosoma 13 supernumerario se encuentra libre. En un 20 por 100 de los casos existe, sin embargo, una traslocación entre dos cromosomas del grupo D (D/D), normalmente 13/14. Cuando la madre es portadora de la traslocación equilibrada hay propensión a incrementarse el número de abortos. En cambio, cuando el padre es el portador, aumenta el número de portadores balanceados o equilibrados entre la descendencia.

#### Síndrome de Edwards o trisomía 18

En 1960, Edwards y colaboradores describieron un nuevo síndrome asociado a la presencia de un cromosoma extra del grupo E (16-18), que luego se comprobó que pertenecía al par 18 (figura 6).

Estos niños nacen gravemente afectados, lo que compromete muy seriamente su supervivencia. Se estima que menos del 10 por 100 de estos niños llegan a superar el año de vida.

Los estigmas más característicos del síndrome son: Cráneo pequeño y estrecho con un occipucio prominente. Pabellones auriculares malformados y de implantación baja. Grave deficiencia mental. Micrognatia. Mano cerrada, con tendencia a la imbricación del dedo índice con el dedo medio y del dedo meñique con el anular. Hipertonía, cardiopatía y malformaciones múltiples y graves de los órganos viscerales.

La frecuencia es de 1/8.000 nacidos vivos. La mayoría de los pacientes presentan en su cariotipo una trisomía primaria del cromosoma 18. Solamente un 10 por 100 son trisomía por translocación o doble trisomía y otro 10 por 100 son mosaicos.

El carácter subletal de la enfermedad causa frecuentemente la muerte intrauterina. Puesto que los varones parecen tener una supervivencia más corta, esta enfermedad se observa principalmente en las niñas. Por cada 3 niñas sólo hay un niño afectado.

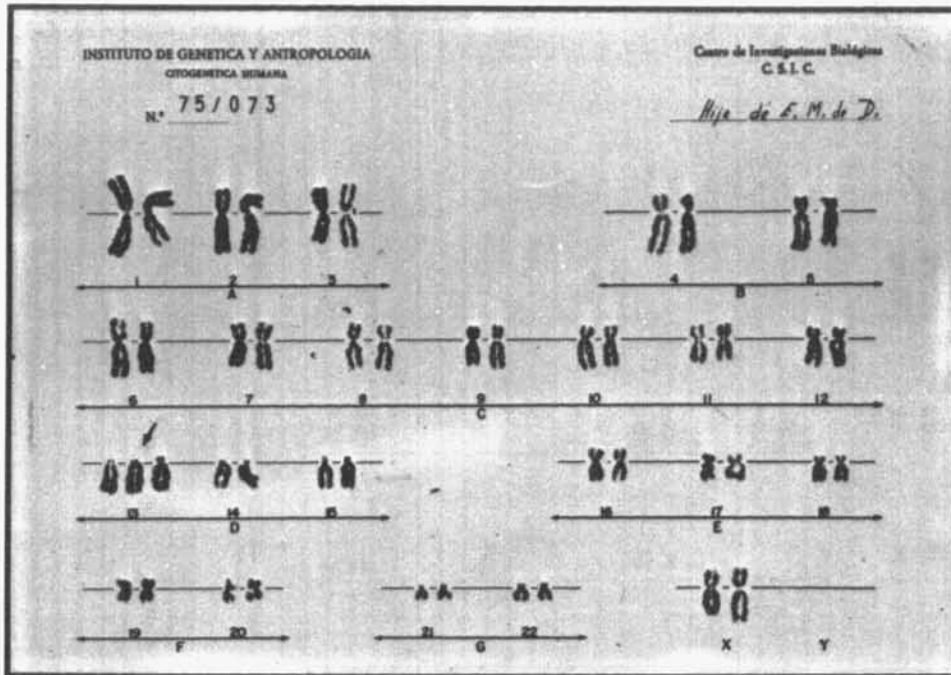


Fig. 5.—Cariotipo de una niña con la trisomía 13 (síndrome de Patau).

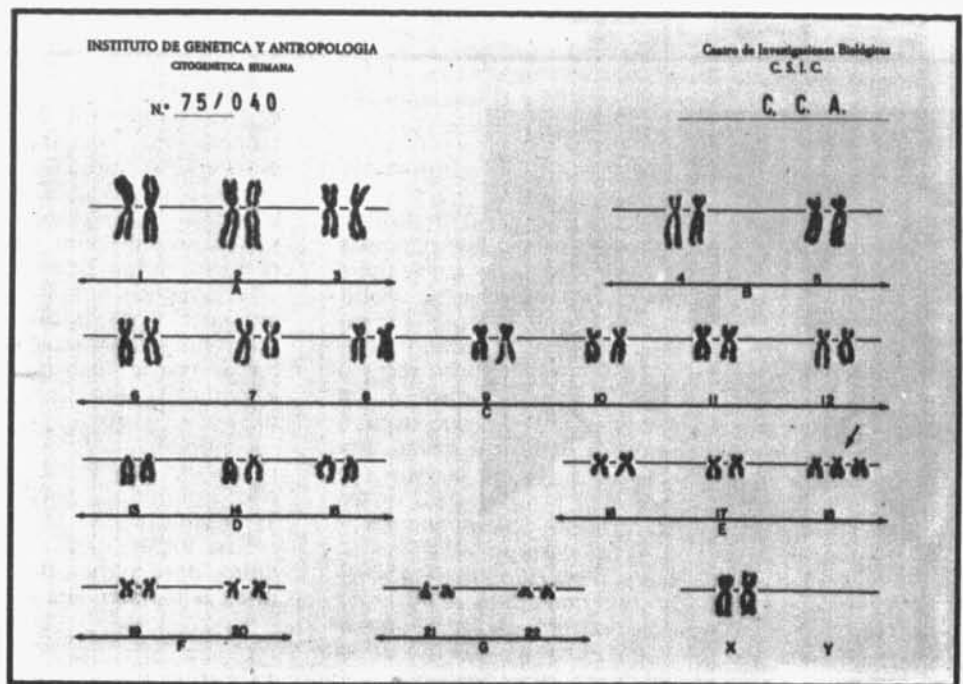


Fig. 6.—Cariotipo del síndrome de Edwards (Trisomía 18).

### Síndrome del «maullido del gato» o deleción parcial del brazo corto del cromosoma 5

Su nombre dice relación con el llanto característico que tienen los pacientes afectados de este síndrome. Lejeune y colaboradores (1963) descubrieron la etiología cromosómica de esta enfermedad que consiste en la deleción parcial del brazo corto (p) de uno de los cromosomas 5, y se designa 5p- (figura 7). El niño afectado es mentalmente subnormal, su desarrollo psicomotor está más gravemente lesionado que en la trisomía 21 y tiene un peculiar grito, como un maullido, motivado por la hipoplasia de la laringe que padecen.

Como características clínicas cabe destacar, ade-

más del llanto típico, bajo peso de nacimiento y crecimiento lento. Deficiencia mental grave. Microcefalia, cara redonda con hipertelorismo, epicanto y hendiduras palpebrales antimongoloides. Orejas de implantación baja, ocasionalmente con apéndices preauriculares. Cardiopatía (figura 8).

Su incidencia está probablemente alrededor de 1/50.000, sin embargo, entre deficientes mentales con un C.I. inferior a 50, la frecuencia es de 1/350. Según otra estimación, el síndrome está presente en alrededor del 1 por 100 de individuos institucionalizados con C.I. inferior a 35.

Suele ser importante la detección de posibles portadores de translocaciones cromosómicas equilibradas entre los progenitores, ya que en ese su-

N.º 796

M. J. N. C.

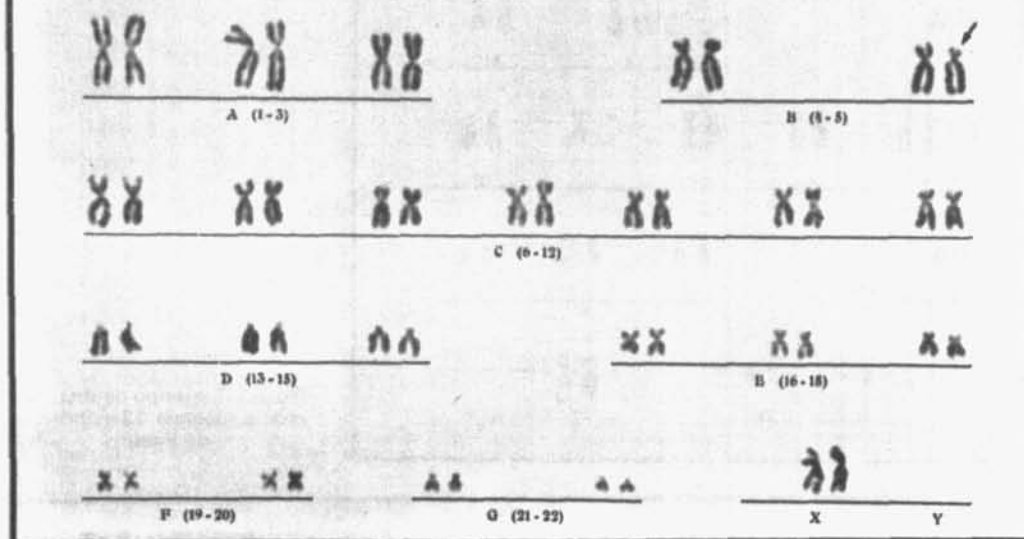


Fig. 7.—Dotación cromosómica de un caso del síndrome del «maullido del gato» (5p—).



Fig. 8.—Aspecto de una niña con el síndrome 5p—.

puesto el riesgo de recurrencia puede ser notable (9). Aproximadamente el 10 por 100 de los casos es por translocación parental.

La supervivencia es bastante larga de no mediar lesiones orgánicas graves.

### Trisomía 22

Un síndrome relativamente nuevo, cuya existencia ha sido discutida y que hoy se admite como entidad clínica. En 1968, Uchida y colaboradores describen

el caso de un niño de 4 días con diversas malformaciones, que presentaba un cromosoma pequeño extra que se identificó como 22 (figura 9).

Aunque el tamaño y morfología del cromosoma es similar al 21, sin embargo, los efectos de la trisomía 22 son absolutamente distintos a los de la trisomía 21 o síndrome de Down (10).

Los rasgos más frecuentes son: Bajo peso de nacimiento y un evidente retraso mental y somático. Microcefalia, fisura palatina, labio leporino, micrognatia, orejas malformadas de implantación baja y apéndices preauriculares. Hipoplasia genital. Cardiopatía (figura 10).

La edad avanzada de la madre favorece la aparición de la trisomía 22. La incidencia de la trisomía aún no se conoce, pero se estima entre 1/30.000 y 1/50.000 nacidos vivos.

Las expectativas de vida tampoco están establecidas, pero se han descrito varios pacientes de 4 ó 5 años e incluso dos que han superado los 10 años.

### Trisomía 8

Hace pocos años, De Grouchy y colaboradores (1971) y otros autores comunicaron un nuevo estado patológico debido a un cromosoma supernumerario del grupo C (6-12). Las técnicas de bandas han demostrado que se trata de un cromosoma 8 (figura 11).

(9) Abrisqueta, J. A.; Pérez, A.; Aller, V.; Del Mazo, J.; Goday, C.; Martín, M. A., y Torres, M. L.: «Cri du chat syndrome and translocation t (5p—; 18p+).» *J. Genet. Hum.*, 24, 173-182 (1976).

(10) Pérez-Castillo, A.; Abrisqueta, J. A.; Martín-Lucas, M. A.; Goday, C.; Del Mazo, J., y Aller, V.: «A new contribution to the study of 22 trisomy». *Humangenetik*, 30, 265-271 (1975).

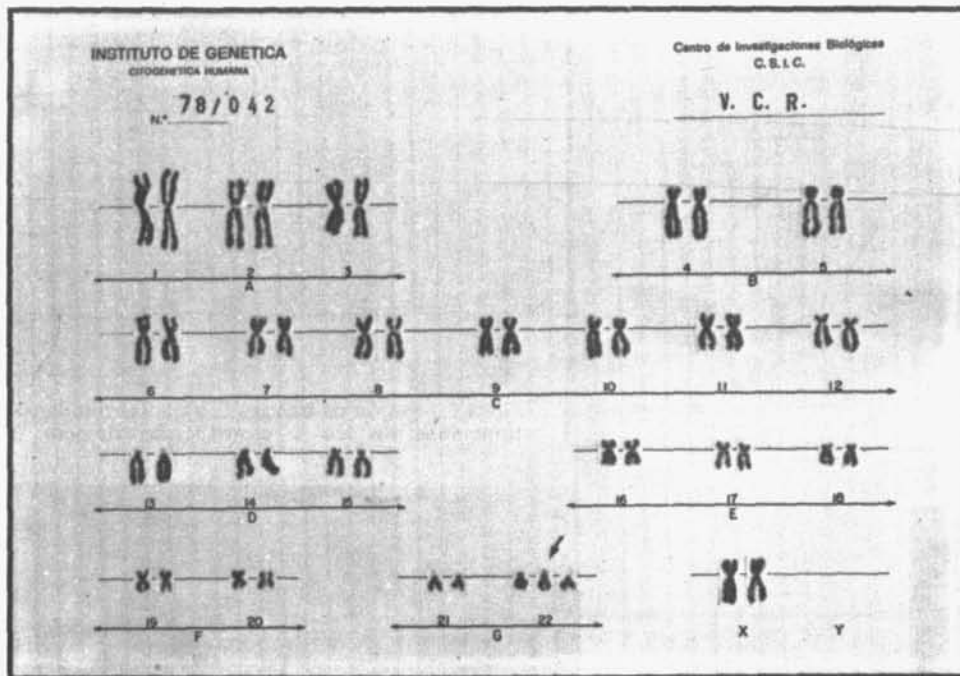


Fig. 9.—Cariotipo de un caso con trisomía 22.

No es infrecuente que estos pacientes lleguen a alcanzar de 13 a 28 años de edad.

#### Anomalías cromosómicas menos conocidas

Quiero comentar en este apartado dos tipos de alteraciones autosómicas, que hacen referencia a segmentos de ciertos cromosomas y cuyos portadores acusan una subnormalidad mental más o menos importante.

En primer lugar, la trisomía 9p, es decir, la presencia por triplicado de los brazos cortos del cromosoma 9. Rethoré y colaboradores (1970) describieron por vez primera este síndrome, considerándolo como una nueva entidad nosológica. Era la primera trisomía parcial (+9p) a nivel de los cromosomas del grupo C (6-12).

Hemos tenido oportunidad de analizar un caso de estos en nuestro Instituto (12). Era un niño de 10 años con grave deficiencia de lenguaje, y en cuyo cariotipo se podía detectar la presencia de un cromosoma extra, de morfología similar a los del grupo G (21-22), pero que resultó ser, según las técnicas de bandas, el brazo corto (p) de un cromosoma 9 (figura 13).

Nuestro paciente presentaba un retraso mental grave. Su cociente intelectual era inferior a 30. No presentaba caracteres somáticos anormales muy relevantes. Su desarrollo motor era normal, así como el área personosocial. Tenía, sin embargo, muy afectada el área de lenguaje, hasta el punto que era ininteligible. En su cara, se encuentran algunos rasgos

(11) Aller, V.; Abrisqueta, J. A.; Pérez, A.; Martín, M. A.; Goday, C., y Del Mazo, J.: «A case of trisomy 8 mosaicism 47, XX, +8/46, XX». *Clin. Genet.*, 7, 232-237 (1975).

(12) Aller, V.; Abrisqueta, J. A.; Martín-Lucas, M. A.; DE Torres, M. L.; Del Mazo, J., Pérez-Castillo, A.: «Trisomía 9p libre en un niño con retraso mental». *An. Esp. Pediat.*, 12, 463-468 (1979).



Fig. 10.—Trisomía 22. Paciente de 2 meses de edad.

Se han descrito casos de trisomía pura y de mosaicismo, siendo interesante destacar que, en contraste con otros síndromes autosómicos, el retraso mental no es tan marcado como podría hacer tener la importancia de la aberración cromosómica. El C.I. varía entre 50 y 80.

En cuanto al fenotipo cabe mencionar, entre otros estigmas, la dismorfia de la cara, displasia de los pabellones auriculares, anomalías oculares, aplasia de la rótula, malformaciones esqueléticas y del aparato urinario.

En un caso estudiado por nosotros (11), la paciente presentaba talla corta, ptosis palpebral izquierda, platirrinia, orificios nasales hacia adelante, hipertelorismo, orejas de implantación baja y cardiopatía congénita. Hipotonía generalizada. Surcos profundos en las palmas de las manos y plantas de los pies (figura 12).

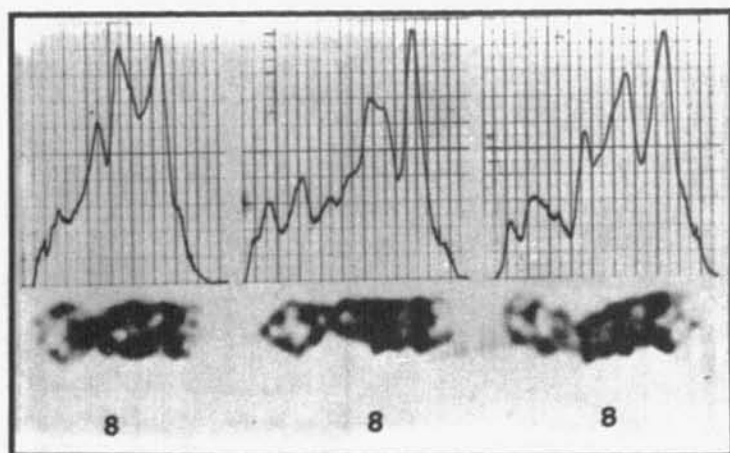


Fig. 11.—Patrón de bandas G y curvas fotodensitométricas de los 3 cromosomas número 8.



Fig. 14.—Facies de un paciente con la trisomía 9p.



Fig. 12.—Fenotipo de un caso de trisomía 8 en mosaico.

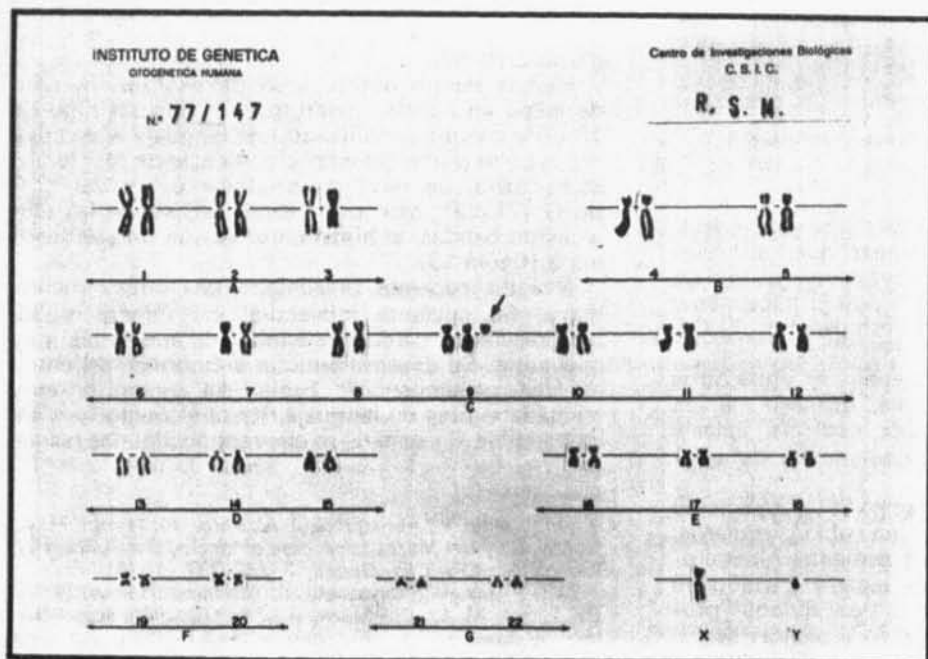


Fig. 13.—Cariotipo de una trisomía para los brazos cortos del cromosoma 9 (+9p).



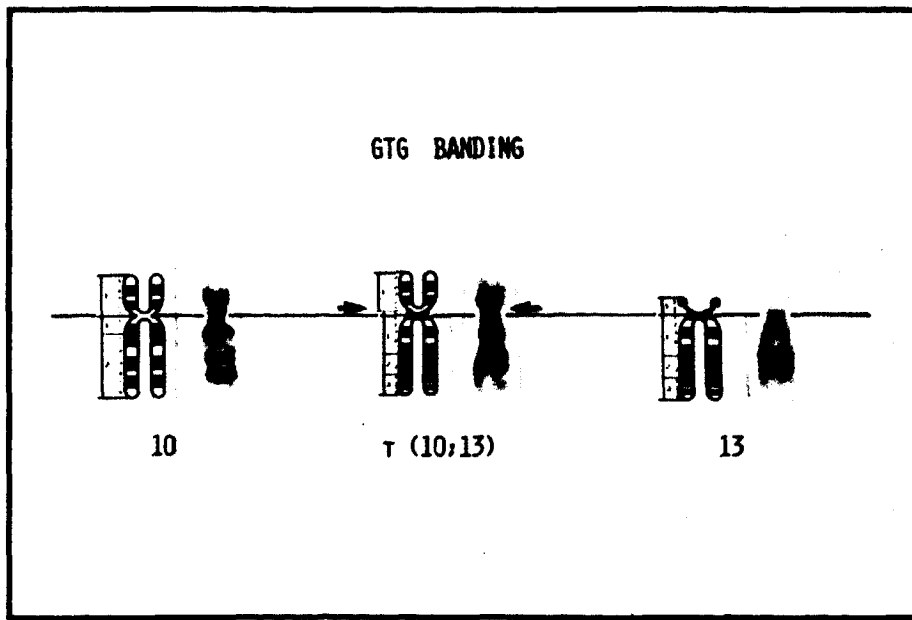


Fig. 15.—Trisomía 10p por translocación 10/13. Cromosomas implicados en la translocación y diagrama de las bandas G. La flecha indica el punto de rotura.

dismórficos, como el aire de «preocupado» que presenta, ojos hundidos, inclinación antimongoloide de las hendiduras palpebrales, ligero hipertelorismo, nariz globosa con puente nasal ancho y extremo voluminoso, orejas en soplillo con ausencia de la bifurcación del antehélix (figura 14).

No existen datos estadísticos suficientes para valorar su frecuencia en la población general, aunque al parecer esta cromosomopatía es relativamente frecuente. Su esperanza de vida es bastante larga.

En segundo lugar, la trisomía 10p, es decir, la trisomía para los brazos cortos del cromosoma 10. Son pocos los casos reseñados hasta ahora, desde que en 1974 se describieron los primeros pacientes.

En un caso estudiado por nosotros (13), pudimos advertir que la niña presentaba en su cariotipo el número normal de cromosomas, esto es, 46, pero que uno de ellos era anormal. La técnica de bandas puso de manifiesto que uno de los cromosomas, que por su morfología correspondía al grupo C (6-12), estaba compuesto por los brazos largos de un cromosoma 13 y los brazos cortos de un cromosoma 10, dando lugar, en consecuencia, a una trisomía de los brazos cortos del par 10 (figura 15).

Se observa en la paciente, junto al retraso mental, un cuadro de malformaciones somáticas importantes. Efectivamente, tenía un aspecto microsomático y sufría diversas malformaciones óseas. En su cara se apreciaban los ligeros estigmas del síndrome 10p,

así, la frente alta y voluminosa, con hirsutismo, los ojos ligeramente separados y con estrabismo; el puente de la nariz ancho y deprimido, pabellones auriculares, grandes y alados, de implantación baja, la boca en pico de tortuga y el filtro largo.

La exploración psicomotora realizada a los 29 meses de edad dio un Cociente de Desarrollo de 34, según el test de Gesell. El retraso en el desarrollo se extendía a todas las áreas. En efecto, el retardo mental de estos enfermos suele ser profundo, con un C.I. del orden de 20. La letalidad es, al parecer, importante.

Para terminar este breve recorrido sobre diversos síndromes cromosómicos, que conllevan una deficiencia mental quisiera dejar constancia de la importancia que tienen en todo este contexto los dermatoglifos, las huellas digitopalmares. Es conocida la relación embriológica existente entre sistema nervioso central y epidermis y por ese motivo los caracteres dermopapilares suelen acusar una serie de rasgos más o menos típicos en las afecciones cerebrales con base genética. Incluso se ha podido establecer, en muchos de estos síndromes cromosómicos, un patrón de huellas dactilopalmares, que puede considerarse patognómico.

(13) Aller, V.; Abrisqueta, J. A.; Pérez-Castillo, A.; Del Mazo, J.; Martín-Lucas, M. A.; De Torres, M. L.: «Trisomy 10p due to a de novo t (10p; 13q)». *Hum. Genet.*, 46, 129-134 (1979).