

# ESTUDIO ETIOLOGICO DESDE EL PUNTO DE VISTA CITOGENETICO DE LA MINUSVALIA PSIQUICA EN LA PROVINCIA DE AVILA

*M<sup>re</sup> Luisa NAJERA MORRONDO*

*César SAN SEGUNDO ONTIN*

*Antonio LOPEZ BRAVO*

*COLEGIO UNIVERSITARIO DE MEDICINA  
AVILA*

## AGRADECIMIENTOS

Un trabajo de investigación como el presente, difícilmente pudiera haberse realizado sin la colaboración y entusiasmo de todo un grupo de Instituciones y personas.

Queremos agradecer sinceramente la ayuda recibida de todos ellos: El estudio clínico de los enfermos, su selección previa, las tomas de sangre para la realización de los cariotipos, la auténtica labor de investigación social y localización de familiares para su estudio. Otras facetas fueron facilitadas y en ocasiones realizadas por personas ajenas al grupo firmante del trabajo.

A la Institución Gran Duque de Alba de la Excma Diputación, a su Director y al Jefe de Rama de Medicina, agradecemos el haber seleccionado nuestro proyecto.

Los Directores, médicos, profesores y personal auxiliar de los Centros de Educación Especial "Santa Teresa" de Martiherrero, "Espíritu Santo" de Pronisa y del Instituto Neuropsiquiátrico "Infantas Elena y Cristina" de la Excma Diputación, que no sólo se entusiasmaron con nuestro proyecto, sino que nos animaron y facilitaron al máximo nuestra labor, sin cuyo apoyo y consejo técnico no hubiéramos podido obtener los datos y el material de estudio.

No podemos dejar de señalar la colaboración del equipo de Salud de Navandrial, tanto al médico como a la A. T. S., por la búsqueda de varios familiares y la ayuda facilitada en las tomas de sangre.

Al Director del Colegio Universitario de Medicina y al personal administrativo por el apoyo informático prestado en la elaboración del manuscrito.

En nuestro laboratorio de Citogenética, dotado por la Fundación Pública Santa Teresa, nos ayudó en la realización de las técnicas la laborante del Servicio de Anatomía Patológica.

Finalmente queremos agradecer a todos aquéllos que, sin haber sido citados, guardamos en aras de la brevedad en el mejor de nuestros recuerdos.

## INTRODUCCION

"Las enfermedades hereditarias han aumentado en la actualidad". Esta aseveración, tan común en nuestros días, no es cierta ya que han existido siempre. Ocurre que cuando un país sale del subdesarrollo, afloran enfermedades que quedaban ocultas. Al mejorar la asistencia sanitaria descien- de la mortalidad causada por desnutrición, infecciones, etc..., que afecta- ban también a estos individuos. Eliminadas estas causas, se presta mayor atención al estudio de aquellas enfermedades que quedaban encubiertas.

La prevención de la subnormalidad y de las malformaciones congéni- tas constituye una preocupación constante en gran parte de médicos y ge- netistas en las últimas décadas. En 1969 un informe de la OMS precisaba: "el servicio práctico más inmediato que la Genética puede prestar en Me- dicina es el asesoramiento". Mediante un estudio genético podremos de- terminar el origen hereditario o no de la subnormalidad y así poder preve- nirla, asesorando a las familias o a la población en general.

La conducta inteligente de los individuos varía desde niveles muy al- tos, pasando por niveles medios y bajos, hasta otros muy bajos. En este gru- po inferior de la escala de la conducta se encuentran los individuos llama- dos imbeciles o idiotas, con coeficiente intelectual (CI) inferior a 50, que ne- cesitan cuidados permanentes en instituciones apropiadas. Otro grupo con inteligencia "normal" baja son los denominados "débiles mentales", "retra- sados mentales" o "minusválidos psíquicos"; son individuos incapaces de tener una vida independiente, que precisan, asimismo, de instituciones o colegios especiales donde poder entrenar y emplear sus capacidades limi- tadas. Sus CI vienen definidos por valores comprendidos entre 50 y 70 (48).

Las causas de la deficiencia mental son múltiples. Ya en 1933 Lewis (30) sugirió una clasificación de los deficientes mentales, desde el punto de vista etiológico: "Patológicos", aquellos individuos cuya subnormalidad era debida a lesiones orgánicas que, directa o indirectamente, habían influido en el desarrollo normal del cerebro y que podrían haber sido causadas por factores ambientales o genéticos y "Subcultural", que incluía los "fronterizos" o "border line" y abarcaba la zona más baja de la curva de distribución de la inteligencia, cuya etiología era desconocida.

En 1963 Penrose (36) distingue entre los factores genéticos, los genes irregularmente dominantes causantes de la enfermedad, de las alteraciones, en número o estructura, de los cromosomas. En 1971 el mismo autor (37) destaca que en el 43% de la población de deficientes mentales, la causa era desconocida. En el 20% la causa de la deficiencia es debida a factores ambientales, entre los que distingue: El 5% debido a enfermedades específicas, infecciones o daños cerebrales, y el 15% a influencias ambientales diversas. En el 22% la causa se debe a factores genéticos y en el 15% a alteraciones cromosómicas.

Hemos de tener en cuenta como los factores ambientales, de los que venimos hablando, influyen en el individuo desde el mismo momento de su concepción: "Microambiente", "matroambiente" y "macroambiente", es decir, intrauterino, organismo materno y ambiente terrestre respectivamente. Estos factores están relacionados entre sí y constituyen, en conjunto, el medio ecológico del nuevo ser. (12).

En la actualidad las malformaciones congénitas se presentan con una frecuencia comprendida entre el 2 y el 4% de los recién nacidos vivos (8). Esto justifica que la actuación profiláctica y terapéutica de los médicos e investigadores se base, en la mayoría de las ocasiones, en conocer la etiopatogenia de la enfermedad.

Ballesta en 1986 (7) clasifica las malformaciones, atendiendo a su gravedad, en mayores y menores; a su localización, en externas e internas; a las posibles asociaciones, en únicas y múltiples; a los niveles de la lesión, en metabólicas, tisulares, orgánicas y regionales; a su cronología, en blastopatías, embriopatías y fetopatías y atendiendo a su etiología las clasifica y porcentúa en:

1.- Malformaciones debidas a alteraciones genéticas (25%)

a) Por alteración de genes únicos: Monogénicas, que pueden ser autosómicas o ligadas al cromosoma X, ambas, a su vez, dominantes y recesivas.

b) Por factores genéticos y ambientales: Multifactoriales.

c) Por alteración cromosómica: Cromosomopatías.

2.- Malformaciones por factores ambientales (10%).

3.- Malformaciones de origen desconocido (65%).

La Citogenética es la llave fundamental del asesoramiento genético y ocupa un lugar fundamental en la Patología humana por la influencia que tienen las alteraciones cromosómicas en los síndromes polimalformativos y en diversos cuadros de la subnormalidad mental (1).

Se estima que presentan una cromosomopatía responsable: El 0,5% de los recién nacidos, el 6% de los nacidos con malformaciones importantes y el 60% de los abortos (39).

En un informe técnico de la OMS de 1972, (34) se recoge: "Se han descrito hasta ahora más de 300 tipos de alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales". Este informe es previo al avance tecnológico que ha desarrollado la Citogenética en la última década. Así, en el catálogo de Digamber (1979) (13) se publica una relación de 862 variaciones y anomalías estructurales diferentes de los cromosomas, más una lista de 36 tipos de anomalías numéricas, lo que hace un total de 898 clases de aberraciones y variantes cromosómicas.

Son múltiples los trabajos que se han realizado en instituciones para el mejor conocimiento de la etiología genética de la enfermedad psíquica. Así, Fryns (16) en 1984 hace referencia a 21 estudios.

En España tenemos el trabajo de Abrisqueta, titulado: "Prevención de las deficiencias de etiología genética" (1) que fue objeto del Premio de Investigación "Reina Sofía", en 1986.

En Avila el estudio de la deficiencia mental tiene un antecedente en el realizado por el grupo AMAT de Sociología en 1977 (4), en el que no era tratado el aspecto genético. Al abordar en nuestro trabajo la etiología citogenética de la deficiencia psíquica, aportamos, por primera vez en la provincia, algunos datos sobre esta problemática.

Este trabajo ha sido realizado en dos Centros de Educación Especial de Avila capital: "Santa Teresa" (Martiherrero) y "Espíritu Santo" (Pronisa). Habíamos previsto realizarlo, al mismo tiempo, en el Instituto Neuropsiquiátrico "Infantas Elena y Cristina", pero al revisar las historias clínicas de los pacientes, sus características fenotípicas y ambientales eran tan diferentes a las de los otros Centros que no lo continuamos, limitándonos a hacer una breve reseña de los mismos. El trabajo con los enfermos psiquiátricos tendría un enfoque muy distinto al planteado en este estudio.

## **PLAN DE TRABAJO**

Considerando la importancia actual de la Citogenética, suficientemente expuesta en la introducción, nuestro propósito, al abordar como tema de investigación la posible etiología genética cromosómica en la provincia de Avila, ha sido contribuir a un mejor conocimiento de la salud. Como ya hemos indicado, hasta el momento no había sido realizado un estudio de estas características.

Este trabajo lo proyectamos en un colectivo de 38 probandos institucionalizados, retrasados mentales moderados o severos, con el fin de someterlos a estudio citogenético.

Para lograr los objetivos fijados, se programó el trabajo en tres etapas:

1º) Seleccionar, mediante la revisión de las historias clínicas, un número de minusválidos en los distintos Centros que fuera representativo y que entrara dentro de nuestras posibilidades económicas y de las personas que pudieran colaborar en la realización del trabajo.

2º) Estudio citogenético de los individuos seleccionados.

3º) Valoración de los resultados.

La selección de los pacientes en los Centros fue llevada a cabo por el equipo de trabajo, con la colaboración de los profesionales de los mismos. En ambos Centros de Educación Especial estaban escolarizados 251 alumnos distribuidos de la siguiente manera: 174 en el Colegio "Santa Teresa" (Martiherrero), 51 en el Colegio "Espíritu Santo" (Pronisa) y 26 en los talleres de alfombras, dependientes de este último. (Cuadro I).

La selección se llevó a cabo descartando, previamente, todos aquellos alumnos que hubieran sufrido algún tipo de traumatismos en la época perinatal o que fueran hijos de alcohólicos y eligiendo, por el contrario, aquellos en los que concurrieran las circunstancias para las que está indicado la realización de cariotipo (Cuadro II).

De los 174 alumnos del Colegio "Santa Teresa" fueron seleccionados 33, en los que se incluían 9 diagnosticados en sus historias clínicas de síndrome de Down. De estos, elegimos 24 probandos como los más significativos para la realización del estudio cromosómico, en los que estaban incluidos los 9 anteriormente citados para comprobar el tipo de su trisomía.

En el Colegio "Espíritu Santo" los alumnos estaban distribuidos en dos grupos, 51 en el Colegio y 26 en los talleres de alfombras. Fueron seleccionados previamente por la revisión de sus historias clínicas: 22 alumnos en el Colegio y 18 en talleres.

#### CUADRO 1

##### PROCEDENCIA DE LOS INDIVIDUOS OBJETO DE ESTUDIO

CENTRO	N. ALUMNOS	SELEC- CIONADOS	CLINICA- MENTE DOWN	INVESTIG. CROMOSOMI CAMENTE
COLEGIO SANTA TERESA	174	33	9	24
CENTRO DEL ESPIRITU STO.	51	22	7	10
TALLER ESPI- RITU SANTO	26	18	10	—
<b>TOTAL</b>	<b>251</b>	<b>73</b>	<b>26</b>	<b>34</b>

## CUADRO II

### CIRCUNSTANCIAS EN LAS QUE ESTA INDICADO UN ESTUDIO CROMOSOMICO

- Malformaciones múltiples
- Retraso psicomotor
- Retraso pondoestatural
- Alteraciones neurológicas
- Anomalías del desarrollo sexual
- Alteraciones en los dermatoglifos
- Déficit estatural sin otra patología
- Abortos familiares múltiples
- Edad avanzada en la madre
- Historia de cromosomopatía anterior familiar o síndrome polimarformativo y/o mortinatos
- Antecedentes de consaguinidad en algún grado

De este Centro escogimos 10 de los alumnos del Colegio para el análisis cromosómico.

En el citado cuadro I queda reflejado el resultado de la selección en los distintos centros.

## METODOLOGIA EN EL ESTUDIO CITOGENÉTICO

La metodología seguida en el estudio cromosómico fue la siguiente: Las extracciones de sangre se realizaron en los Centros dos veces por semana, siendo recogidas en los medios de cultivo (TC 199); así se establecían dos cultivos para cada individuo. Se trasladaban al laboratorio, donde eran incubados a 37° durante 72 horas. Tres horas antes de ser procesados, se detenía el crecimiento celular con la adición de colchicina. Por centrifugación eran separados los linfocitos del sobrenadante y sometidos a choque hipotónico con CIK, al 0,56%. Se fijaban seguidamente con alcohol-acético (3:1). Se extendían sobre portaobjetos y se dejaban secar. Posteriormente teñidas con Giemsa y montadas con DepeX, eran comprobadas al microscopio óptico.

De forma sistemática se realizó la técnica de bandas GTG (Seabright (46) modificada por Goyanes), para diferenciar los distintos cromosomas y evidenciar sus estructuras homólogas: Transcurrido un mínimo de 24 horas después de la extensión, las preparaciones se sumergen en tripsina al 0,05%. Se pasan por una solución de suero bovino fetal al 5%. Se lavan en solución tampón fosfato Ph=6,88, y se tiñen en Giemsa al 15%. Se montan con DepeX.

Para evidenciar las regiones cromosómicas de heterocromatina constitutiva (cromosomas 1, 9, 16 e Y especialmente) se aplicó la técnica de bandas C Summer (1972) (49), modificada por Goyanes: Se sumergen las preparaciones en solución de CIH a temperatura ambiente, se incuban en solución acuosa de Ba (OH)<sub>2</sub>, durante 20 minutos. Se lavan y se tiñen en Giemsa al 50%.

En cada uno de estos casos se fotografían al Microscopio Óptico las mejores preparaciones. Obtenemos de esta forma las fotografías de los cromosomas en metafase (Fig 1, 2 y 3). Posteriormente se recortan cada uno de los cromosomas y se ordenan en pares homólogos, según la clasificación de Denver 1960, (Fig 4). Para la identificación de los cromosomas según las distintas bandas se han utilizado los atlas de Grouchy (20). Para los casos en que se encontraron alteraciones cromosómicas se consultaron los catálogos de Digamber (31) y Schinzel (45).



Fig. 1.- Cromosomas metafásicos, teñidos con Giemsa.

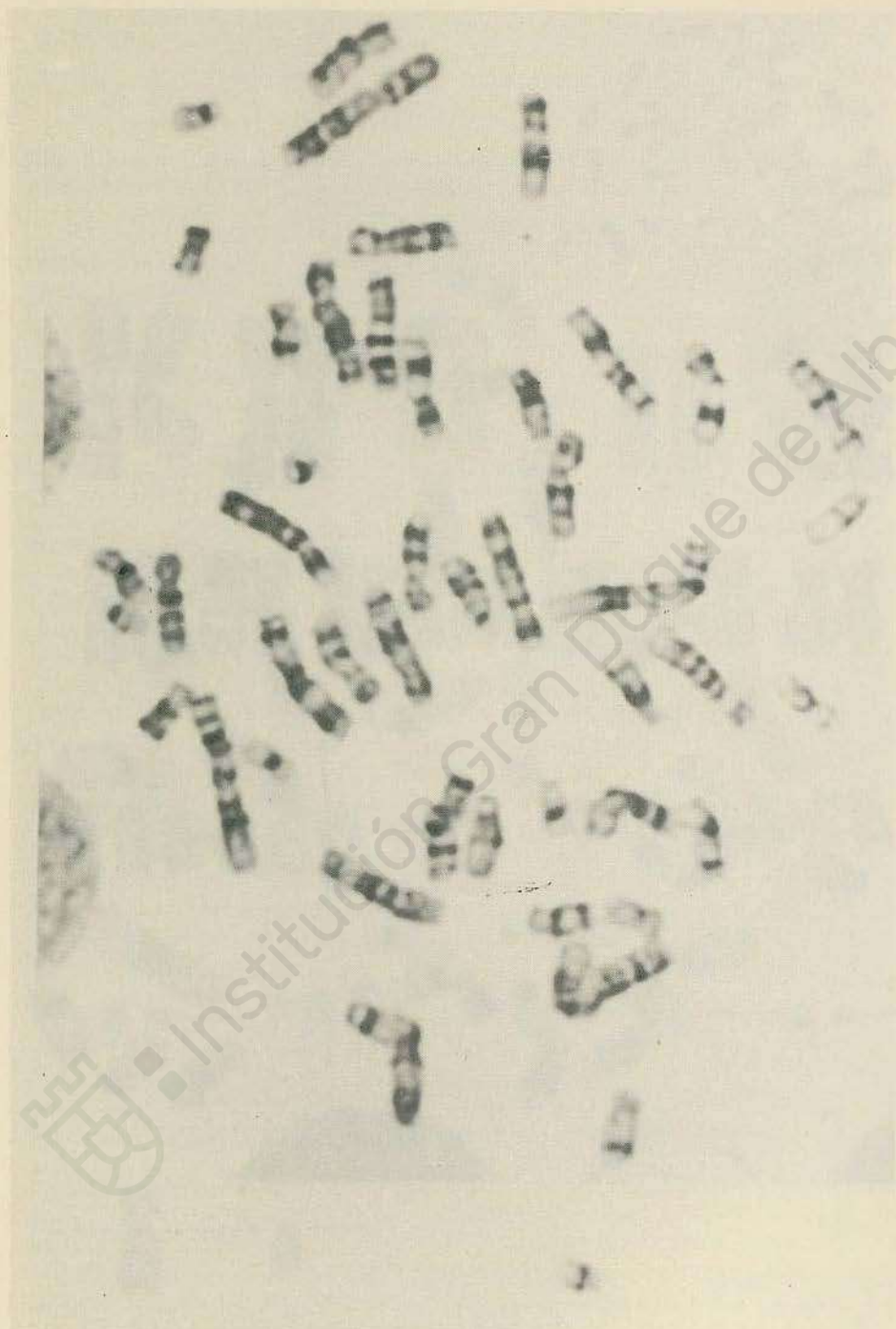


Fig. 2.- Cromosomas metafásicos. Técnica de bandas G.



Fig. 3.- Cromosomas metafásicos. Técnicas de bandas C.

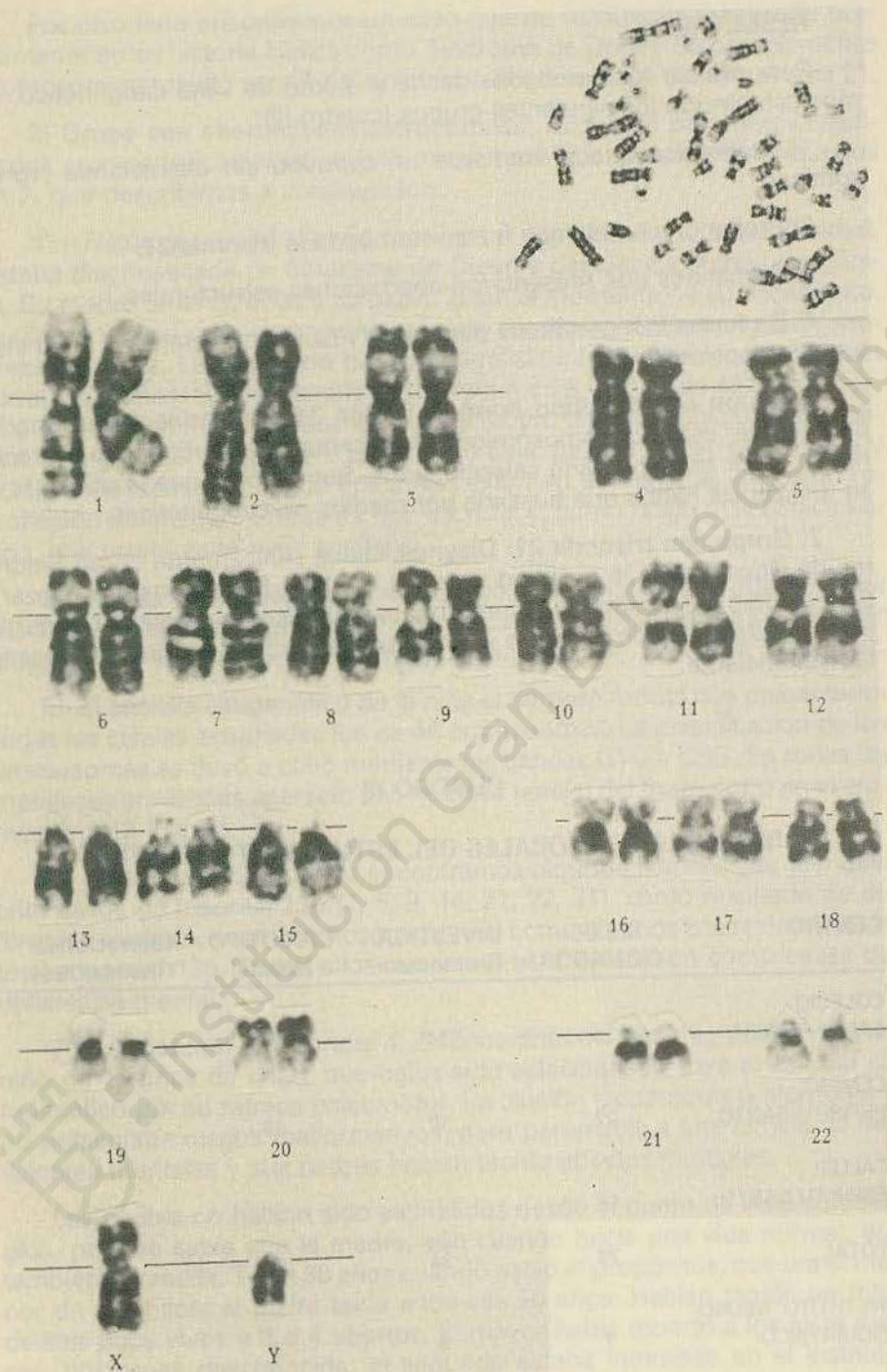


Fig. 4.- Cariotipo de un varon normal: 46 (XY). Bandas G.

## RESULTADOS

Para evaluar los resultados desde el punto de vista citogenético, hemos establecido los siguientes grupos (cuadro III):

1) Probandos que presentaron un cariotipo sin alteraciones cromosómicas.

2) Probandos en los que fue comprobada la trisomía 21.

3) Probandos que presentaron aberraciones estructurales.

4) De forma independiente damos los resultados obtenidos en el Instituto Neuropsiquiátrico.

1) **Grupo con cariotipo normal:** De los 34 probandos seleccionados para realizar estudio cromosómico, 24 presentaron cariotipos sin alteraciones, a pesar de haber sido seleccionados. Suponemos que la etiología de su deficiencia habría que buscarla por medios no citogenéticos.

2) **Grupo con trisomía 21:** Diagnosticados clínicamente como Síndrome de Down había 26 probandos en los Centros. Seleccionamos al azar 8 para estudio cromosómico y comprobamos la trisomía primaria del par 21 en 7. El otro caso correspondía a una trisomía parcial 12p, que será descrita más adelante.

### CUADRO III

#### RESULTADOS GLOBALES DEL ESTUDIO CITOGNETICO

CENTRO	SELEC- CIONADOS	INVESTIGA. Cromosomi.	CARIOTIPO Normal	Aberraciones Trisomia Otras	
COLEGIO SANTA TERESA	33	24	14	8	2
CENTRO ESPIRITU SANTO	22	10	10	—	—
TALLER ESPIRITU SANTO.	18	—	—	—	—
<b>TOTAL</b>	<b>73</b>	<b>34</b>	<b>24</b>	<b>10</b>	
INSTITUTO NEURO- SIQUIATRICO	7	4	3		1

Por otro lado encontramos un caso que no estaba diagnosticado previamente en su historia clínica como Síndrome de Down. Su complemento cromosómico resultó ser 47 XY, con trisomía primaria de el cromosoma 21.

**3) Grupo con aberraciones estructurales:** De los 34 pacientes investigados cromosómicamente, se han encontrado aberraciones estructurales en 2, que describimos a continuación:

**1°.- Trisomía parcial 12p:** Se localizó en una niña de 12 años de edad. Estaba diagnosticada de Síndrome de Down y deficiencia mental congénita. Su madre tenía 30 años y su padre 29 en el momento de su nacimiento. Tuvieron 3 hijos más, dos normales y uno mortinato de 8 meses sin conocerse la causa. La probando padeció parálisis infantil. Tuvo convulsiones hasta los 7 años. Su deficiencia mental era media, con CI de 49. Como rasgos más característicos presentaba hiperlaxitud articular, oblicuidad palpebral mongoloide, orejas de implantación baja, paladar ojival, nuca plana y corta, clinodactilia y pliegue único de flexión en el meñique, así como retroflexión del pulgar; lengua de tipo escrotal y, como rasgo más característico, una prominente nariz aguileña.

Sobre sus antecedentes familiares, sólo se conocía una prima lejana (de 2° o 3° grado) con iguales características fenotípicas. El estudio familiar citogenético no se pudo realizar por negarse los padres a colaborar.

En el análisis citogenético de la niña el número modal que presentaron todas las células estudiadas fue de 46 cromosomas. La identificación de los cromosomas se llevó a cabo mediante las bandas GTG y CBG. En todas las metafases analizadas apareció una trisomía parcial del brazo corto en el cromosoma 12 (Fig. 5).

En la literatura consultada encontramos algunos autores que han descrito casos de trisomía 12p (2, 5, 9, 14, 21, 22, 31), como resultado de diferentes traslocaciones cromosómicas, así como algunos casos de trisomía total o parcial 12p. Todos ellos describen esta aberración como causa de deficiencia mental.

**2° Traslocación equilibrada 4; 5:** Encontramos esta traslocación en un niño de 12 años de edad, que había sido seleccionado para el estudio citogenético por su retraso psicomotor, involución psicomotriz e hipotonía y no presentaba rasgos malformativos, pero pertenecía a una familia de deficientes mentales y sus padres habían tenido abortos múltiples.

Los padres no habían sido estudiados desde el punto de vista psicológico, pero se sabía que la madre, aún cuando hacía una vida normal, era también retrasada. Tenía 36 años cuando nació el propósitus, que era el menor de sus hijos; el padre tenía entonces 50 años. Habían tenido un total de seis hijos vivos y 3 ó 4 abortos. El mayor había muerto a los siete meses, por causa desconocida; el segundo estaba internado en el Instituto Neuropsiquiátrico (había sido seleccionado para el estudio citogenético).

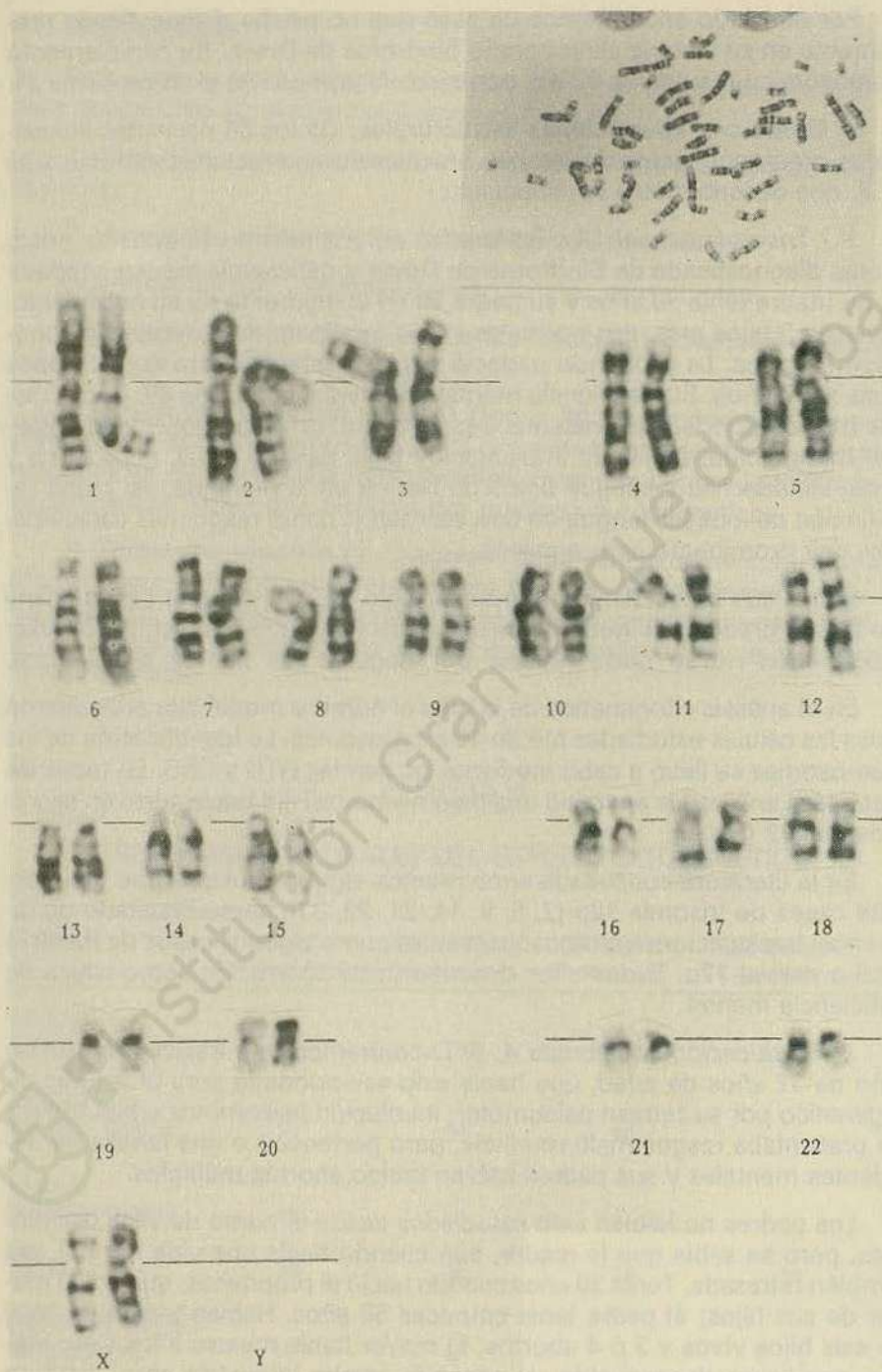


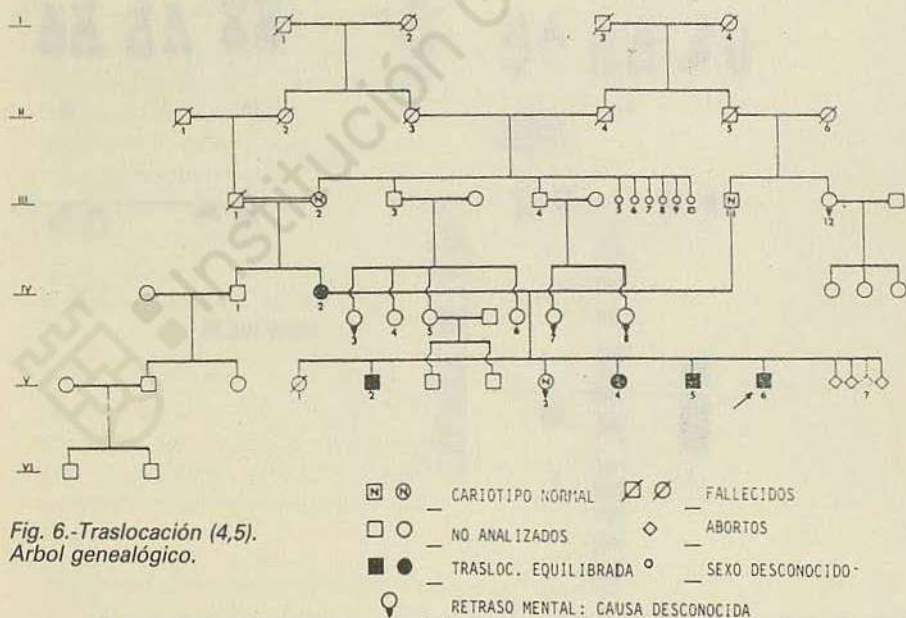
Fig. 5.- Cariotipo de la probando con trisomía parcial 12 p. Bandas G.

Dos hermanas estaban institucionalizadas en el mismo Centro de Educación Especial que el propositus. El otro hermano residía con sus padres en el pueblo, escolarizado en el colegio local, aunque retrasado en sus estudios.

En el análisis citogenético obtuvimos: El probando (V-6) (fig6) presentaba un complemento cromosómico 46 XY, t (4; 5) (q31.1q3.4; q31), (Fig. 7) en todos sus linfocitos. Se trata de una traslocación intercromosómica equilibrada, tipo de transposición o inserción del segmento 4q31.1--- 4q34 en 5q31, en la que no se aprecia pérdida en material genético. Los puntos de rotura implicados en la traslocación se muestran en la fig 8.

El estudio familiar (ver fig. 6) se inició por las dos hermanas deficientes. La mayor (V-3) presentó un cariotipo normal 46 XX. Su aspecto era normal y su carácter muy introvertido. De los profesores y tutores no pudimos obtener un criterio uniforme respecto al grado de su minusvalía. Había pasado la mayor parte de su vida institucionalizada en el Centro de Educación Especial y recibía malos tratos por parte del padre cuando iba a su casa en vacaciones, de lo cual se había quejado a sus tutores. Dado tal ambiente familiar podría ser un ejemplo de la influencia que éste puede ejercer sobre los individuos.

La otra hermana (V-4) presentaba un complemento cromosómico semejante al del propositus: 46, XX, t( 4, 5) (q31.1q3.4;q31), con mayor grado de deficiencia.



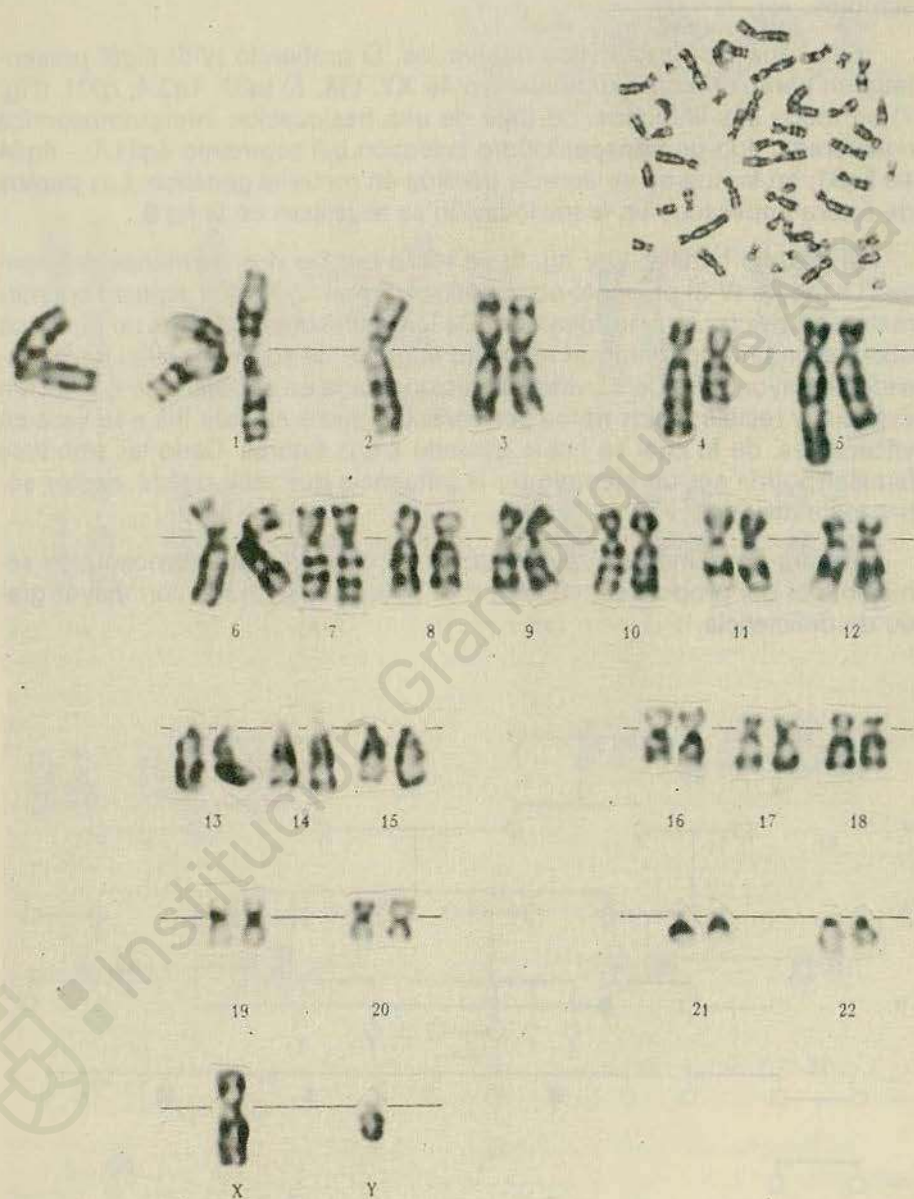
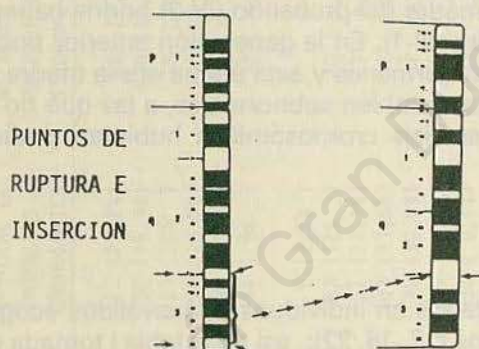
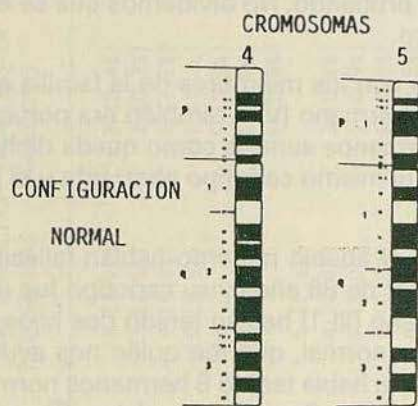


Fig. 7.- Cariotipo de el probando (V-6), con traslocación equilibrada (4,5). Bandas G.



RESULTADO

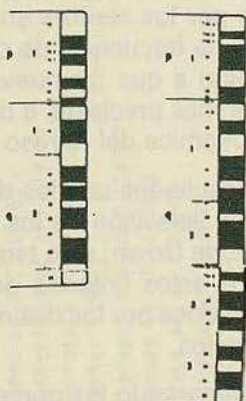


Fig. 8.-Explicación del posible mecanismo de traslocación (4;5) citado en el texto.

El análisis cromosómico del hermano mayor (V-2) dio un complemento cromosómico idéntico al probando. No olvidemos que se encontraba en el Instituto Neuropsiquiátrico.

Continuamos el estudio con los miembros de la familia que se encontraban en el pueblo. El otro hermano (V-6) también era portador de la misma traslocación que sus hermanos aunque como queda dicho, su vida era normal. La madre presentó el mismo cariotipo aberrante y el padre tenía el cariotipo normal 46 XY.

Los abuelos paternos y el abuelo materno habían fallecido; sólo vivía la abuela materna (III-2) mujer de 86 años y su cariotipo fue normal, 46XX. Casada con un primo hermano (III-1) habían tenido dos hijos, la madre del probando y otro de fenotipo normal, que fue quien nos ayudó a elaborar el árbol genealógico. La abuela había tenido 8 hermanos normales, pero tenía sobrinas institucionalizadas en Centros Especiales. Era prima hermana a su vez del padre del probando (III-11).

Sugerimos que la madre del probando (IV-2) podría haber heredado la traslocación de su padre (III-1). En la generación anterior podemos observar que (II-3) y (II-2) son hermanas y esta última era la madre de III-1. Esta, a su vez, tuvo tres nietas también subnormales, a las que no hemos podido localizar y cuyos análisis cromosómicos hubieran podido confirmar nuestra sospecha.

## DISCUSION

Los estudios realizados en individuos minusválidos acogidos en instituciones son numerosos (17, 18, 22);, así en la tabla I tomada de Fryns (17), se recogen los datos de diferentes trabajos sobre la incidencia de las anomalías cromosómicas en el retraso mental. Según este autor, la variabilidad en los porcentajes de pacientes con Síndrome de Down se debe a los distintos criterios utilizados por los centros en la admisión de pacientes y según los países. Asimismo, la frecuencia de otras aberraciones cromosómicas es más estable, debido a que las nuevas técnicas en Citogenética contribuyen, cada vez y con más precisión, a determinar los porcentajes (2 a 3%) de la etiología cromosómica del retraso mental.

Al comparar nuestros resultados con los de la Tabla I de Fryns, consideramos que los criterios de selección de los centros influyen no sólo en la variabilidad del Síndrome de Down, sino también en las de las restantes anomalías cromosómicas. A estos criterios de selección tendríamos que añadir los que han sido adoptados por los distintos investigadores en el momento de planificar sus trabajos.

De cualquier forma, comparando los porcentajes de incidencia obtenidos por nosotros con los presentados por Fryns encontramos que están en los límites inferiores.

TABLA I

## DATOS GENERALES EN DIFERENTES ESTUDIOS DE PACIENTES CON RETRASO MENTAL

REFERENCIA	Nº TOTAL DE INDIVIDUOS INVESTIGADOS	Nº TOTAL DE ANOMALIAS CROMOSOMICAS	Nº TOTAL DE PACIENTES CON SINDROME DE DOWN	OTRAS ANOMALIAS CROMOSOMICAS	ANOMALIAS EN GONOSOMAS
Singh et al. (1974)	504	112 (22,2%)	89 (17,6%)	11 (2,2%)	12 (2,4%)
Cassiman et al. (1975)	857	132 (15,3%)	106 (12,4%)	23 (2,6%)	3 (0,3%)
Mounoud et al. (1976)	82	23 (28%)	18 (22%)	4 (4,8%)	1 (1,2%)
Speed et al. (1976)	2.770	297 (10,7%)	250 (9%)	16 (0,6%)	31 (1,1%)
Sutherland et al. (1976)	588	90 (15,3%)	73 (12,4%)	12 (2%)	5 (0,9%)
Bourgeois & Benezech (1977)	600	54 (9%)	32 (4,2%)	18 (3%)	11 (1,8%)
Hunter (1977)	1.811				15 (0,8%)
Tharapel & Summit (1977)	200	5 (2,5%)		5 (2,5%)	
Jacobs et al. (1978)	475	57 (12%)	40 (8,4%)	14 (2,9%)	3 (0,6%)
Grace et al. (1979)	512	57 (11,1%)	42 (8,2%)	10 (2,0%)	5 (0,9%)
Faed et al. (1979)	756	103 (13,6%)	91 (12%)	6 (0,8%)	6 (0,8%)
Czeizel et al. (1980)	246	76 (30,8%)	47 (19,1%)	8 (3,2%)	21 (8,5%)
Gripenberg et al. (1980)	1.062	349 (32,8%)	305 (28,7%)	35 (3,2%)	10 (0,9%)
Kondo et al. (1980)	449	37 (8,1%)	33 (7,3%)	3 (0,6%)	1 (0,2%)
Moghe et al. (1981)	74	14 (18,9%)		7 (9,4%)	7 (9,4%)
Narahama (1981)	74	11 (14,9%)		10 (13,5%)	1 (1,4%)
Thoene et al. (1981)	727	72 (9,9%)	42 (5,8%)	23 (3,2%)	7 (0,9%)
Klein et al. (1982)	183	39 (21,4%)	25 (13,7%)	12 (6,6%)	2 (1,1%)
Nelson & Smart (1982)	720	148 (20,5%)	127 (17,6%)	14 (2%)	7 (0,9%)
Rasmussen et al. (1982)	1.905	354 (18,5%)	281 (14,7%)	40 (2,1%)	33 (1,7%)
Venter and Op't Hof (1982)	2.533	523 (20,6%)	397 (15,7%)	84 (3,3%)	20 (0,8%)
Nielsen et al. (1983)	476	76 (16%)	58 (12,2%)	13 (2,7%)	5 (1%)
Fryns (1984)	1.991	424 (21,3%)	295 (14,9%)	59 (2,9%)	12 (0,6%)
Presente estudio	251	28 (11,1%)	26 (10,3%)	2 (0,8%)	0

El Síndrome de Down, mongolismo o trisomía del cromosoma 21 representa el 10% de los deficientes mentales (Abrisqueta 28). En nuestro estudio, incluyendo los probandos diagnosticados clínicamente como Síndrome de Down y no cariotipados, obtenemos un 10,3% de la población con deficiencia mental estudiada (26 sobre 251), siendo, como indica Abrisqueta, la trisomía del par 21 la forma más frecuente de mongolismo.

De los 26 casos con Síndrome de Down, 21 son varones y 5 son hembras, proporción 4:1. Esta proporción que podría deberse a la razón de sexos de la población estudiada, no coincide al ser esta de 2,25:1 (36 varones y 16 hembras). Encontramos pues un número mayor de varones con trisomía 21 institucionalizados frente al número de hembras, como han referido numerosos autores (3, 27, 32, 41 43, 47, 50). Una posible explicación a este efecto, es que en las poblaciones existe una mayor tendencia a institucionalizar a los varones respecto a las hembras, que quedan en sus viviendas como han sugerido Pitt y colds (38). Penrose (35) cita como causa la mayor mortalidad de las mujeres con trisomía 21, cuestión que hasta el momento no ha sido confirmada.

Verma y cols. (51) han descrito la incidencia elevada de cromosomas Y pequeños en individuos con trisomía 21; nosotros no lo hemos comprobado.

Los principales factores determinantes de Síndrome de Down se localizan en la región distal de los brazos largos del cromosoma 21, en la zona 21q22 y no en todo el cromosoma. Rhetoré 1981 (43).

Una de las causas más citadas de la trisomía 21 es la edad avanzada de los padres, teniendo mayor incidencia la edad materna (1, 23).

En la Tabla II se muestra la edad parental en el nacimiento de los probandos, en aquellos casos que se dispuso de datos, distinguiendo los afectados con Síndrome de Down y los no afectados. La figura 9 muestra la distribución de las frecuencias que obtuvimos para la edad materna y paterna, separando asimismo si los probandos estaban afectados o no de trisomía 21. Aplicando la t de Student se comprueba que las diferencias son altamente significativas, existiendo una relación entre la edad parental avanzada y el Síndrome de Down, más acusada en el caso de la edad materna.

El porcentaje de otras anomalías cromosómicas es bajo (tabla II), si bien la realización de un diagnóstico citogenético puede detectar familias de alto riesgo (10), como hemos podido comprobar en el presente estudio. Así también, en algunos casos mediante el consejo genético y el diagnóstico prenatal podemos encontrar individuos portadores fenotípicamente normales.

En el caso de la trisomía parcial 12p+, el no haber podido realizar el estudio familiar no ha permitido precisar el origen de la aberración o encontrar algún portador en sus parientes fenotípicamente normales.

TABLA II

## EDAD PARENTAL AL NACIMIENTO DE LOS PROBANDOS

## PROBANDOS CON SINDROME DE DOWN

SEXO	EDAD ACTUAL	EDAD MATERNA	EDAD PATERNA
------	-------------	--------------	--------------

V	18	30	36
V	14	42	44
V	13	40	43
V	12	36	43
V	21	38	39
V	22	26	30
H	29	34	34
H	19	40	44
H	33	39	36

V	10	46	41
V	12	40	46
V	11	46	38
V	10	36	37
V	10	29	41
V	18	43	43
V	14	45	47
V	16	48	48
V	9	40	39

$\bar{x}=38,7$   
 $d=5,9$

$n=18$

## PROBANDOS SIN SINDROME DE DOWN

SEXO	EDAD ACTUAL	EDAD MATERNA	EDAD PATERNA
------	-------------	--------------	--------------

V	12	31	31
V	21	33	37
V	20	27	32
V	17	38	37
V	15	27	30
V	19	26	27
V	21	30	33
V	25	27	26
H	15	28	30
H	10	35	42
H	12	25	32
H	12	27	26

V	23	28	39
V	14	30	37
V	12	36	50
V	22	42	51
V	19	28	29
V	20	22	26
V	9	30	46
V	17	24	26
V	13	28	35
H	12	30	29
H	9	32	39
H	24	30	44
H	14	17	24
H	12	19	26
H	14	27	29
H	19	28	29

$\bar{x}=28,7$   
 $d=5,1$

$n=28$

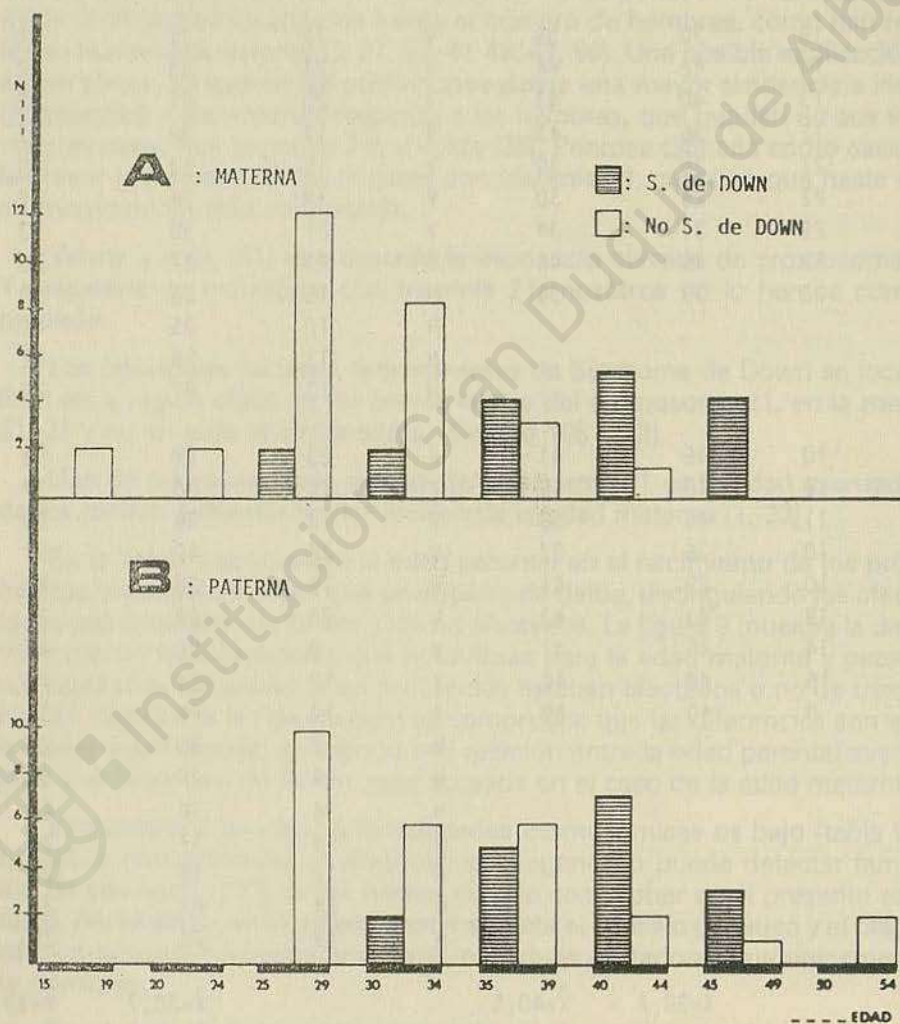


Fig. 9.-Frecuencias de los intervalos de edad parental, en el nacimiento de probandos institucionalizados.

No obstante hay suficientes referencias de distintos tipos de trisomía parcial 12p+ en la literatura (2, 5, 14, 18, 22, 24), para afirmar que es la trisomía parcial, que presenta el cariotipo de esta niña, la causa de su deficiencia, ya que sus características fenotípicas son similares a las descritas por otros autores.

El posible origen de este tipo de aberración habría que buscarlo, bien por un origen "de novo" (22, 42, 44) o bien, porque uno de los padres fuera portador de una traslocación recíproca, sin ninguna manifestación fenotípica (18).

En la bibliografía consultada sobre la traslocación 4-5 descrita, (11, 17, 18, 31, 33, 45) las aberraciones que se producen en el brazo largo del cromosoma 4, así como las del cromosoma 5, tienen en común el retraso psicomotor en mayor o menor grado y otros rasgos específicos, según el tipo de aberración que los ocasione.

No obstante, no hemos encontrado ningún caso como la traslocación equilibrada descrita por nosotros. Esta se presenta en dos generaciones y no existe pérdida manifiesta de material genético.

Analizando las cuatro posibilidades que tendría la madre del propósitus, en la formación de sus gametos, respecto a los cromosomas 4 y 5 (Fig. 10) y las características fenotípicas de la descendencia, en cada uno de los casos posibles serían:

1) Que los cromosomas 4 y 5 fueran normales: La descendencia presentaría un cariotipo y un fenotipo normales.

2) Que el cromosoma 4 fuera normal y el 5 con la transposición del segmento del cromosoma 4: La descendencia tendría trisomía parcial 4q+ y retraso mental, así como múltiples malformaciones congénitas (31, 33, 45).

3) Que el cromosoma 4 tuviera una delección intersticial del (4) (q31.1→q34) y el cromosoma 5 fuera normal: La descendencia presentaría un complemento cromosómico con delección 4q- y múltiples malformaciones congénitas (11).

4) Que el cromosoma 4 presentara delección 4 (q31.1→ q34) y en el cromosoma 5 insertado el segmento del cromosoma 4: La descendencia presentaría t (4; 5) que sería el mismo complemento cromosómico del propósitus y de sus hermanos, por tanto mostrarían un fenotipo semejante.

De lo expuesto se deduce que la madre tendría 1/4 de probabilidades de tener cualquiera de las dotaciones cromosómicas indicadas. Como solamente encontramos dos de las probabilidades y considerando que el número de hijos es significativo, podemos sospechar que el hijo fallecido y los numerosos abortos o tuvieran cualquiera de las otras dos posibilidades y que no fueron viables.

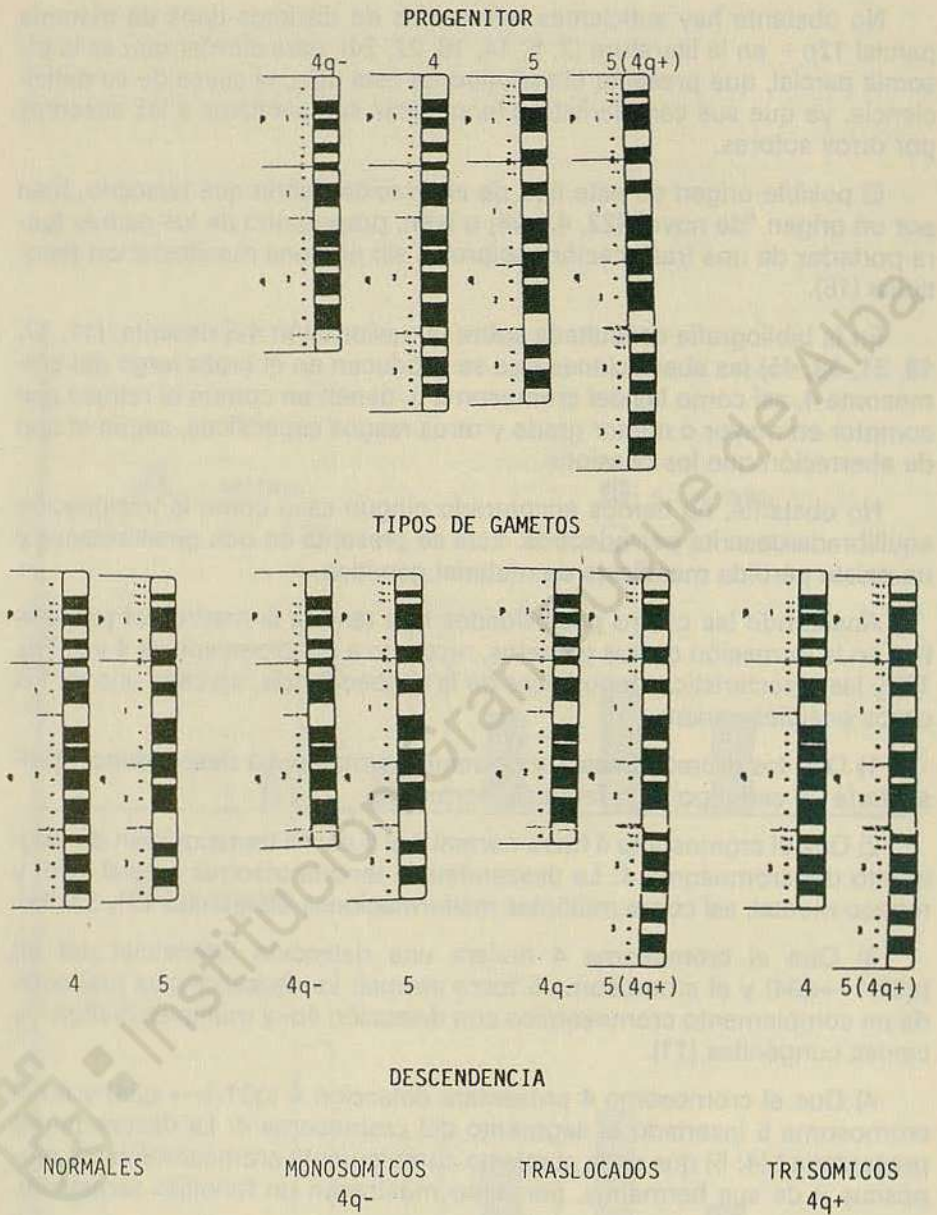


Fig. 10.-Posibles gametos y descendencia teórica de un progenitor con traslocación compen-sanda 4;5.

Fryns et al. en 1986 (18) hacen una amplia revisión sobre el exceso de retraso mental y/o las malformaciones congénitas en las traslocaciones recíprocas en el hombre. (15, 19, 25). Cita como estas traslocaciones se producen con más frecuencia "de novo" que por herencia (25). Asimismo hace referencia a las hipótesis elaboradas para explicar la probabilidad, extraordinariamente elevada, que existe de retraso mental y malformaciones equilibradas, como son: El efecto de posición, la mutación génica en el lugar de rotura cromosómica (26), la subdivisión de un gen, (29) o las deficiencias alélicas (6). Sin embargo, no existe ninguna explicación satisfactoria al respecto.

Otras investigaciones (40) tienen como objetivo buscar alguna diferencia visible o desequilibrio entre el cariotipo de los padres y el de la descendencia afectada. Otros estudios (16, 28) hacen referencia a como las aberraciones recíprocas "de novo" pueden estar asociadas con una pérdida mínima de material cromosómico invisible con las técnicas de bandedo, incluso en cromosomas prometafásicos.

No obstante, Fryns et al. (18) indican que existe un elevado riesgo de un síndrome con retraso mental y malformaciones congénitas en los portadores supervivientes de las traslocaciones recíprocas "de novo" y que, incluso, el número de abortos espontáneos en el segundo trimestre de embarazo aumenta. Esto último está de acuerdo con nuestra suposición para explicar el elevado número de abortos habidos en el caso que nos ocupa. Podemos interpretar, asimismo, que el origen de la traslocación equilibrada en la madre del propósitus pudo ser "de novo".



## BIBLIOGRAFIA

<sup>1</sup> ABRISQUETA J. A. et al (1987). "Prevención de las deficiencias de etiología genética". Memoria de la labor de investigación galardonada con el Premio "Reina Sofía" 1986, de investigación sobre prevención de la subnormalidad. Ed: Secretaría Ejecutiva del Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía.

<sup>2</sup> ALFI O. and LANGE M. (1976). Trisomy 12p, a clinically recognizable syndrome. *Excerpta Med.: Int. Congress Series No 397*: 109-110.

<sup>3</sup> ALLY FE. GRACE HJ. (1979). Chromosome abnormalities in South African mental retarded. *S. Afr. Med. J.* **55**: 710-712.

<sup>4</sup> Grupo AMAT de Sociología (1977). Estudio Sociológico de la deficiencia mental en la provincia de Avila. Ed.: Gabinete de estudios de la Asociación Pro-Subnormales de Madrid, AFANIAS.

<sup>5</sup> ARMENDARES S., SALAMANCA F., NAVA S., RAMIREZ S., y CANTU JM. (1975). The 12p trisomy syndrome. *Ann Genet.* **18**: 89-94.

<sup>6</sup> AURIAS A., PRIEUR M., DUTRILLAUX B., LEJEUNE J. (1978) "Systematic analysis of 95 reciprocal translocations of autosomes". *Human. Genet.* **45**: 259-282.

<sup>7</sup> BALLESTA F. (1986). Genopatías y malformaciones. Orientación diagnóstica. XIV Congreso Nacional de Genética Humana. Bilbao.

<sup>8</sup> BARAIBAR R., SIMON MA., KRAUEL K., y MOLINA V. (1982). Incidencia y diagnóstico postnatal de las malformaciones congénitas. *An. Esp. Pediatr.* **17**. (supl. 11): 52-76.

<sup>9</sup> BIEDERMAN B., BOWEN P., ROBERTSON C. and SCHIFF D. (1977). Paternal trisomy 12p due to t (12,21) pat translocation. *Hum. Genet.* **36**: 35-41.

<sup>10</sup> BRUSNICKY, J. VAN HEERDEN KMM., De JONG G., CRONJE AS. and RETIEF AE. (1986). Severe mental retardation in six generations of a large South African family carrying a translocation t (6;10) (q27; q25.2). *J. Med. Genet.* **23**: 435-445.

<sup>11</sup> CHUDLEY AE., PABELLO PD., BINGHAM W. and GOLUBOFF N. (1982). Letter to the Editor: del (4) (q31) Syndrome. *Am. J. Med. Genet.* **13**: 341-343.

<sup>12</sup> DELGADO A. (1986). Papel de los factores exógenos en las malformaciones congénitas. XIV Congreso Nacional de Genética Humana. Bilbao.

<sup>13</sup> DIGAMBER S., BORGAONKAR D. S. (1979). Chromosomal variation in man. A Catalog of Chromosomal Variants and Anomalies. Alan R. Liss, Inc., N. York.

<sup>14</sup> FRYNS JP. y Van den BERGHE (1974). Trisomy 12p due to familial t (12p-, 6q+) translocation. *Human. Genet.* **24**: 247-252.

- <sup>15</sup> FRYNS JP y Van den BERGHE (1979). Possible excess of mental handicap and congenital malformations in autosomal reciprocal translocations. *Ann. Genet. (Paris)*. **22**: 125-127.
- <sup>16</sup> FRYNS JP. KLECKOWSKA A. KENIS H. (1984) De novo complex chromosomal rearrangement (CCR) in a severely mentally retarded boy. *Ann Genet (Paris)* **27**: 62-64.
- <sup>17</sup> FRYNS JP. KLECZKOWSKA A. KUBIEN E. and Van den BERGHE H. (1984). Cytogenetic Findings in Moderate and Severe Mental Retardation. A Study of an Institutionalized Population of 1991 Patients. *Acta. Paediatr. Scand. Suppl* **313**: 2-23.
- <sup>18</sup> FRYNS JP. KLECZKOWSKA A. KUBIEN E. and Van den BERGHE H. (1986). Excess of Mental Retardation and or Congenital Malformation in Reciprocal Translocations in Man. *Hum. Genet.* **72**: 1-8.
- <sup>19</sup> FUNDERBURK S.J., SPENCE M.A., SPARKES R.S. (1977). Mental retardation associated with "balanced" chromosome rearrangements. *Am. J. Hum. Genet.* **29**: 136-141.
- <sup>20</sup> GROUCHY J. de y TURLEAU C. (1982). *Atlas des Maladies Chromosomiques*. 2nd ed. Paris. Expansion Scientifique Francaise.
- <sup>21</sup> GRIPENBERG U., HONGELL K. KNUUTILA S., KANKONEN M. LEISTI J. (1980) A chromosome survey of 1062 mentally retarded patients. Evaluation of a long-term study at the Rinnekoti Institution. Finland *Hereditas*: **92**: 223-228.
- <sup>22</sup> HANSTEEN I.L., SCHIMER L. and HESTETUM S. (1978). Trisomy 12p syndrome. *Clin. Genet.* **13**: 339-349.
- <sup>23</sup> HASSOLD T.J. and JACOBS P.A. (1984). Trisomy in Man. *Ann.. Rev. Genet.* **18**: 69-97.
- <sup>24</sup> HOO J.J. (1976). 12p trisomy: A syndrome?. *Ann. Genet.* **19**: 261-263.
- <sup>25</sup> JACOBS P. A. (1974). "Correlation between Euploid Structural Chromosome Rearrangements and Mental Subnormality in Humans". *Natura* **249**: 164-165.
- <sup>26</sup> JACOBS P.A. BUCKTON K.E., CUNNINGHAM C., NEWTON M. (1974). An analysis of the breakpoints of structural rearrangements in man. *J. Med. Genet.* **11**: 50-64.
- <sup>27</sup> JACOBS P.A. MATSUURA J.S. MAYER M. NEWLANDS I.M. (1978). A cytogenetic survey of an institution for the mentally retarded: I. Chromosome abnormalities. *Clin. Genet.*: **13**: 37-60.
- <sup>28</sup> KLECZKOWSKA A. FRYNS JP Van den BERGHE H. (1982) Complex chromosomal rearrangements (CCR) and their genetic consequences. *J. Genet. Hum.* **30**: 199-214.
- <sup>29</sup> LATT S. A. (1974). Microfluorometric analysis of deoxyribonucleic acid replication kinetics and sister chromatid exchange in human chromosomes *J. Histochem. Cytochem.* **22**: 478-491.
- <sup>30</sup> LEWIS E.O. (1933). Types of mental deficiency and their social significance. *J. Men. Sci.* **79**: 298.
- <sup>31</sup> NIELSEN J. VETNER M., HOLM V., ASKJAER and RESKE NIELSEN E. (1977). A newborn child with Karyotype 47 XX, + der (12) (12pter→12q12::8q24→8qter), t(8:12) (q24;q12) *pat. Hum. Genet.* **35**, 357-362.
- <sup>32</sup> NIELSEN K.B. DYGGVE H.V. KNUDSEN H. OLSEN J. (1983). A chromosomal survey of an institution for the mentally retarded. *Dan. Med. Bull.* **30**: 5-13.

- <sup>33</sup> OKA S., NAGAKOME Y., HONDA T., and ARIMA M. (1978). A case of distal 4q trisomy due to familial (4;5) (q31;p15) translocation. *Jap. J. Human. Genet.* **23**: 167-172.
- <sup>34</sup> OMS: Ser. Inf. Técn. **1972**, n° 497.
- <sup>35</sup> PENROSE LS. (1932). On the interaction of hereditary and environment in the study of human genetics (with special reference to mongolian imbecility) *J. Genet.* **25**: 407-422.
- <sup>36</sup> PENROSE LS. (1963). The biology of mental defect. Sidgwick and Jackson, London, 2nd. ed.
- <sup>37</sup> PENROSE L.S., en Wendt (ed) (1971): *Genetik und Gesellschaft*, wiss. Verlagsges, Stuttgart.
- <sup>38</sup> PITT D. ROBOZ P. SEIDURS E. (1972). The spectrum of severe mental deficiency. Experiences with 1400 cases. *Aust. J. Ment. Ret.* **2**: 40-46.
- <sup>39</sup> NIETO F., BADIA L., CORTINA H., PEREZ-AYTES A y CAMBRA J. (1986). Cromosomopatías y malformaciones congénitas. XIV Congreso Nacional de Genética Humana. Bilbao.
- <sup>40</sup> RAIMONDI SC. LUTHARD FW., SUMMIT RL., MARTENS PR (1983) High resolution chromosome analysis of phenotypically abnormal patients with apparently balanced structural rearrangements. *Hum. Genet.* **63**: 310-314.
- <sup>41</sup> RASMUSSEN K. NIELSEN J. DAHL G. (1982). The prevalence of chromosome abnormalities among mentally retarded persons in a geographically delimited area of Denmark. *Clin. Genet.* **22**: 244-255.
- <sup>42</sup> RAY M., CHUDLEY AE., CHRISTIE N. y SEARGEANT L. (1985). A case of the novo trisomy 12p syndrome. *Ann. Genet.* **28**: 235-238.
- <sup>43</sup> RHETORE MO. (1981). Structural variation of chromosome 21 and symptoms of Down's Syndrome en Trisomy 21. An International Symposium, Rapallo (Italia). Nov, 8-10. 1979. Springer-Verlag, Berlin pp: 173-182.
- <sup>44</sup> RIVERA H. GARCIA-ESQUIVEL L. JIMENEZ-SAINZ M-IBARRA B. and CANTU JM (1987). Centric fission, centromerictelomere fusion and isochromosome formation: a possible origin of a de novo 12p trisomy. *Clin. Genet.* **31**: 393-398.
- <sup>45</sup> SHINZEL A. (1984). Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man. Walter de Gruyter. Berlin-N. York.
- <sup>46</sup> SEABRIGHT M. (1971). A rapid Banding Technique for Human Chromosomes. *Lancet* ii: 971.
- <sup>47</sup> SPEED RM. JOHNSTON AW. EVANS HJ. (1976). Chromosome survey of total population of mentally subnormal in North-East of Scotland. *J. Med. Genet.* **13**: 295-306.
- <sup>48</sup> STERN C. (1979). *Genética Humana*. Ed. Alhambra.
- <sup>49</sup> SUMNER AT. (1972): A simple Technique for Demonstrating Centromeric Heterochromatin. *Exptl. Cell. Res.* **75**: 304.
- <sup>50</sup> SUTHERLAND GR. MURCH AR. GARDINER AJ. CARTER RF. WISEMAN C. (1976). Cytogenetic survey of a hospital for the mentally retarded. *Human. Genet.* **34**: 231-245.
- <sup>51</sup> VERMA RS. HUQ A. MADAHAR C. QUAZI Q. DOSIK H. (1982). Higher incidence of small Y chromosome in humans with trisomy 21 (down syndrome). *Pediatr. Res.* **16**: 769-770.