Rev. Chil. Pediatr. 57(6): 549-554, 1986

Gemelas con autismo y retardo mental asociado a translocación cromosómica balanceada (7;20)

Dra. Flora de la Barra M.¹, Psic. Vania Skoknic C.,² T.M. Angélica Alliende R.³,
Dra. Erna Raimann B.³, Dra. Fanny Cortés M.³, Dr. Yves Lacassie S.^{3*}

Autism and mental retardation associated with (7;20) balanced chromosomal translocation in a pair of female twins

A pair of female twins with mental retardation and autism are presented. In their study a balanced chromosomal translocation, involving chromosomes 7 and 20, was demonstrated. The association between mental retardation, autism and chromosomal anomalies is discussed.

(Key words: Mental retardation, autism, balanced chromosomal translocation, identical twins).

El autismo infantil tiene una prevalencia del 2 al 4,5 x 10.000 RN vivos, estando dos tercios de los casos asociados a retardo mental. Por otra parte, el retardo mental en países desarrollados tiene una prevalencia de un 2-3%¹⁻³. En nuestro país, el RM alcanza alta frecuencia en el nivel

socioeconómico bajo^{4,5}. La frecuencia en que aparece autismo en retardados mentales varía según la severidad del retardo, describiéndose entre 16 y 40% en pacientes con retraso profundo^{2,3,6}. En la investigación etiológica de las múltiples afecciones que pueden causar o estar asociadas tanto al RM como al autismo, el Síndrome del X-frágil se describe como una causa cada vez más frecuente⁷⁻¹⁵.

En 1972, Breg¹⁶, sugirió que habría una mayor incidencia de translocaciones cromosómicas balanceadas en la población con retardo mental severo que en la población normal, en la que sería 0,2%¹⁷, lo que ha sido confirmado posteriormente¹⁸. La mayor frecuencia de translocaciones balanceadas debidas a mutaciones de

1. Psiquiatra Infantil, Depto. de Pediatría, Facultad de Medicina, División Ciencias Médicas Oriente, U. de Chile.
2. Depto. de Psicología Educacional, Escuela de Psicología, U. Diego Portales.
3. Unidad de Genética, INTA, U. de Chile.

* Trabajo presentado en las XI Jornadas Chilenas de Pediatría, La Serena 1984.

novo entre RM severos ha hecho pensar que la translocación balanceada no sería del todo inocua¹⁹.

El hallazgo de una translocación (7,20), aparentemente balanceada, en gemelas homocigotas con RM severo y autismo, seguidas por un período de 12 años, y el hecho de no encontrar en la literatura revisada otros casos descritos con la misma translocación, motivan esta publicación.

Casos Clínicos

A y C, Gemelas, de 16 años, productos de un segundo embarazo, hijas de padres jóvenes, sanos, sólo con antecedente de alcoholismo paterno. Sin antecedente de consanguinidad, los progenitores convivieron hasta el 5º mes de embarazo. Durante la gestación se detectó hipertensión arterial severa. Nacimiento por cesárea debido a rotura prematura de membranas al 8º mes de embarazo (PN: 11.2.70). El primer embarazo había resultado en un aborto espontáneo de primer trimestre, atribuido a una caída. Ambas fueron consideradas recién nacidas de pretérmino, adecuadas para la edad gestacional (gemela A: PN: 2.250 g., TN: 45 cm., Gemela C: PN: 2.550 g., TN: 47 cm.), con un período de recién nacido normal. En el primer año de vida se les encontró luxación congénita de caderas, retardo del desarrollo psicomotor y estrabismo. A la edad de 48 y 21 meses respectivamente, iniciaron crisis convulsivas generalizadas que se controlaron con fenobarbital. Fueron referidas por primera vez a psiquiatría a los 4 años 9 meses por presentar, además de retardo severo del desarrollo, conductas desadaptativas: falta de contacto con el medio, estereotipias motoras y pataletas. A era hiperactiva, C extremadamente pasiva e hipoactiva. Vivían con la madre, allegadas en la casa de un familiar. La situación económica era aflictiva, pero a pesar de ésta las relaciones familiares eran cálidas y permisivas. Su desarrollo motor fue muy retrasado: sujetaron la cabeza a los 10 meses, se sentaron a los 18 meses, caminaron a los 24 meses. En cuanto al lenguaje, presentaron vocalizaciones a los 6 meses, balbuceo al año. A la edad de su consulta a psiquiatra no habían adquirido imitación ni uso de palabras y sus juegos se limitaban a golpear y chupar objetos. Los exámenes neurológicos de A eran normales, pero los de C mostraban una diplegia espástica.

La familia aplicó un programa de estimulación y refuerzo hasta los 7 años; después permanecen internadas en un hospital especializado, donde la madre las visita regularmente dos veces por semana hasta la actualidad. Desde los 14 años están sometidas a un programa de Modificación Con-

ductual efectuado por un equipo multidisciplinario. A recibe tioridazina desde los 5 años hasta la actualidad. C, a los 11 años presentó un período de varios meses con síntomas catatónicos y negativismo extremo, resistente a tratamiento con pimozida y en los últimos años ha recibido tioridazina.

El examen mental no ha variado sustancialmente a lo largo de los 12 años de seguimiento. A los 14 a 6 m, en ambas pacientes, destacaba la ausencia total de contacto afectivo, excepto un contacto físico muy primitivo con la madre. A presentaba contacto visual muy fugaz, que C no lograba. A tenía sonrisa social ocasional y permanentemente estaba tranquila y relajada, con ánimo alegre y estable. C más inquieta y permanentemente tensa e irritable. Ambas presentaban movimientos estereotipados repetitivos de balanceo, más intensos en C, quien además se golpeaba el mentón llegando a provocarse hematomas y sangramiento de encías. En cuanto al lenguaje, ambas emitían ruidos y ocasionalmente sílabas. Ante estímulos ambientales A atendía ocasionalmente durante segundos, C no lo hacía. Ambas escuchaban y atendían a ruidos fuertes aunque A también a otros ruidos no verbales. Ambas obedecían ocasionalmente algunas órdenes de la madre. Reconocían su pieza y su cama. Rayaban y rasgaban papeles, manipulaban plastilina, recibían una pelota que se les lanza rondando por el suelo, hacían pintura digital. A era capaz de autoasearse y autoalimentarse. Para medir el desarrollo global, se utilizó la Escala de Evaluación del Desarrollo Psicomotor (EEDP)²⁰. Para medir aspectos sociales de comportamiento se aplicó el Cuadro Primario para la evaluación del Progreso en el Desarrollo Social (PAC), en su forma P-PAC²¹, obteniendo el mejor rendimiento en el área de movilidad, y el rendimiento más bajo en el área de comunicación. En cuanto al área ayuda a sí mismo, eran capaces de utilizar cuchara y beber y comer sin ayuda.

A la edad de 13 años la gemela A pesaba 39 kg, (P3); talla 1,49 m (P3); circunferencia craneana (CC): 50,8 cm (<P3); estrabismo convergente, filtrum corto, labios gruesos, paladar alto, cejas frondosas, xifosis, tórax en quilla y lesiones verrucosas en el dorso. La gemela C pesaba 39,5 kg (P3); talla: 1,46 m (<P3), estrabismo convergente, paladar alto, facie similar a gemela A (Fig. 1). Salvo dudosa protrusión de labios menores, tampoco presentaba otros hallazgos de importancia en el examen físico segmentario. Entre los exámenes de laboratorio efectuados (Tabla 1) el estudio de cigocidad, de acuerdo con la estructura de sus genomas en 6 loci y 2 rasgos dermatoglíficos, en ambas gemelas mostró 98,4% de probabilidades de ser mellizas idénticas; el

Figura 1. Aspecto físico general de ambas pacientes.

Tabla 1.
Exámenes de laboratorio

Edad	Examen efectuado	Gemela A	Gemela C
1 a	EEG		Límites normales
4 a	EEG	Normal	
4 a 9 m	Rx. Cráneo	Normal	Normal
5 a	Aminoacidemia	Normal	Normal
	Aminoaciduria	Normal	Normal
	Rastreo Metabólico	Normal	Normal
	EEG	Poco Espigas T.D. lentitud a derecha	Paroxismos lentos Bilaterales
11 a	EEG	Normal	Normal
	ORL: Reacción a ruidos	Positiva	Positiva
	Audiometría	Imposible efectuar	Imposible efectuar
13 a	T.A.C.	Atrofia cerebral difusa menor que C	Atrofia cerebral difusa moderada
	Estudio de Cigocidad		
	ABO	0	0
	Rh	CDe / CDe	CDe / CDe
	MNSs	MNss	MNss
	P	P	P
	Kell	k	k
	Duffy	Fya(+) Fyb(+)	Fya(+) Fyb(+)
	Cariograma	46,XX,t(7;20)	46,XX,t(7;20)

EEG: electroencefalograma. TAC: Tomografía axial computada.

ORL: examen otorrinolaringológico. (+): reacción positiva para el antígeno.

Figura 2. Cariograma de una de las gemelas mostrando la translocación (7;20) balanceada y los puntos de rotura y fusión en los centrómeros (flechas).

cariograma, mostró la existencia de una translocación (7;20), aparentemente balanceada, con puntos de rotura y fusión en los centrómeros (46, XX, t (7;20) (7p20p; 7q20q)). La fórmula detallada²² sería: 46, XX, t (7;20) (7pter → cen 7 → 20 pter) (7qter → cen 20 → 20qter) (Fig. 2).

El estudio en medio deficiente en ácido fólico y timidina descartó la existencia de hasta 5% de sitios frágiles en Xq²⁷⁻²⁸ con una probabilidad de 0.95%²³. El 20% de las mitosis analizadas presentaba alteraciones inespecíficas de fragilidad cromosómica autosómicas.

Los diagnósticos finales de estas pacientes, de acuerdo al ICD 9, fueron: síndrome autista. Retardo mental (RM) profundo. Especial retardo del lenguaje. Epilepsia. Diplejía espástica (sólo en C). Translocación cromosómica (7;20). Fragilidad autosómica. Ambiente familiar alterado: ausencia del padre y problema económico.

COMENTARIO

La afección psicológica de C y A corresponde a un autismo incompleto asociado a un RM profundo, resistente a rehabilitación prolongada. Hay diferencias sutiles en el examen físico y mental que muestran un desarrollo levemente superior en A, concordante con el menor grado de atrofia pesquisado en la tomografía. Como es sabido en el autismo existen grados de severidad medibles con instrumentos específicos que permiten diferenciar casos típicos con el síndrome completo, de casos atípicos²⁴.

La concomitancia de autismo y RM no es rara debido a la asociación entre estas dos condiciones. Hasta hace pocos años se había documentado la asociación entre autismo y rubéola congénita, fenilketonuria, encefalitis, meningitis, esclerosis tuberosa y Síndrome de West¹, por lo que el autismo correspondería a un síndrome con diversas etiologías²⁵. Trabajos recientes¹¹⁻¹⁵ señalan la creciente importancia del síndrome del X frágil o Martin-Bell, como causa de RM, autismo o ambos, alertados por esta asociación se realizó el estudio cromosómico que descartó esta posibilidad pero demostró una translocación cromosómica aparentemente balanceada y no descrita hasta la fecha. Solamente, Funderburk en 1977²⁶ describe dos casos con RM y autismo, uno asociado a translocación (4;9) y el otro a inversión del cromosoma 5.

El estudio de cigocidad de las mellizas mostró una altísima probabilidad de ser idénticas. Si además se considera la similitud fenotípica, patológica y el hecho de presentar idéntica alteración cromosómica se puede establecer su identidad genotípica.

El estudio cromosómico de la madre resultó normal. Desgraciadamente el padre falleció hace años y no ha sido posible estudiar ningún miembro de su familia, de aquí que, aunque lo más probable es que la alteración cromosómica encontrada sea un rearrreglo de novo, esto no puede establecerse en forma definitiva.

Existen numerosos estudios citogenéticos en pacientes institucionalizados con RM de causa desconocida²⁶⁻³⁰ y en todos la incidencia de translocaciones balanceadas varía entre 0,5 y 0,8%, dependiendo si incluye o no pacientes que

tengan, además, tres o más malformaciones congénitas¹⁹. Estas cifras son 2 a 4 veces superiores a la encontrada en población normal¹⁷. La relación entre translocaciones aparentemente balanceadas y RM se daría especialmente con los rearrreglos estructurales no Robertsonianos de novo^{19,26-28} y complejos²⁸. Nielsen, en 1981²⁹ en 3 pacientes portadores de translocaciones balanceadas de novo, detectadas en un estudio de diagnóstico prenatal, no encontró, aparentemente, RM. Sin embargo, concuerda en la aparente falta de inocuidad de las translocaciones balanceadas. No se sabe con certeza por qué pacientes con translocaciones aparentemente balanceadas pueden presentar RM, malformaciones o ambos. Se ha postulado: que los rearrreglos serían desbalanceados, habiendo pequeñas deleciones no identificables con las técnicas de bandeado actuales, incluyendo bandeos profásicos²⁸; que la rotura cromosómica y su posterior intercambio implicarían una mutación génica en uno o en los dos puntos de rotura y fusión¹⁹; o que algunos rearrreglos estén asociados a un efecto posicional desventajoso para los portadores^{19,31}. Cualquiera sea el mecanismo, un rearrreglo estructural de los cromosomas ocurrido de novo, se asociaría, en algunos casos, a RM severo. En un futuro próximo, con las nuevas técnicas de genética molecular, será posible determinar la causa exacta del RM en pacientes con translocaciones balanceadas, que esperamos sean extensivas a estas pacientes.

RESUMEN

Se presentan 2 gemelas con RM y autismo, cuyo estudio cromosómico demostró una translocación (7;20), aparentemente balanceada. Se discute la asociación entre RM, autismo y alteraciones cromosómicas.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Dr. Ricardo Cruz-Coke el estudio de cigocidad.

REFERENCIAS

1. Rutter, M., Hersov, L.: Child Psychiatry. Modern Approaches. Blackwell Scientific Publications. 1976.
2. Chess, S., Horn, S., Fernández, P.: Psychiatric Disorders of Children with congenital rubella. Brunner/Mazel, New York, 1971.
3. Wing, J., Yeates, S., Brierley, L., Gould, G.: The prevalence of early childhood autism: comparison of administrative and epidemiological studies. Psychol. 6: 89, 1976.

4. *Gazmuri, V., Milicic, N., Sorquis, C., Schmidt, S.*: Incidencia de retardo mental y trastornos de aprendizaje en una muestra de escolares del Gran Santiago: Simposio El Niño Limitado en Chile. Programa de Educación Especial, U.C. Santiago. 1975.
5. *Mena, P., Schlager, G., Alonso, E., Romero, M.I., Gómez-Rogers, C.*: Prevalencia y características del retardo mental en una población de 2 a 6 años de nivel socioeconómico medio, inferior y bajo. Primer Simposio sobre Retardo Mental en Chile (COANIL). Santiago, 1985.
6. *Corbett, G.*: Population studies on mental retardation. *Epidemiology of Child Psychiatry*. Ed. Graham, P. Academic Press, New York, 1978.
7. *Levitas, A., Hagerman, R.J., Braden, M., Rimland, B., McBogg, P., Matus, L.*: Autism and fragile X syndrome. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 3: 151, 1983.
8. *Brown, W.T., Friedman, E., Jenkins, E.C., Brooks, J., Wisniewski, K., Raguthu, S., French, J.H.*: Association of fragile X syndrome with Autism. *Lancet* 9: 100, 1982.
9. *Meryash, D.L., Szymanski, L.S., Gerald, P.S.*: Infantile autism associated with the fragile X syndrome. *J. Autism. Dev. Disord.* 12: 295, 1982.
10. *Optiz, J.M., Sutherland, G.R.*: Conference Report: International Workshop on the fragile X and X linked mental retardation. *Am. J. Med. Genet.* 17: 5, 1984.
11. *Blomquist, H.K., Bolman, M., Edvinsson, S.O., Gillberg, C., Gustavson, K.H., Holmbren, G., Wahlström, J.*: Frequency of the fragile X syndrome in infantile autism. *Clin. Genet.* 27: 113, 1985.
12. *Brown, W.T., Jenkins, E.C., Cohen, I.R., Fisch, G.S., Wolf-Schein, E.G., Gross, A., Waterhouse, L., Fein, D., Mason-Brothers, A., Ritvo, E., Ruttenberg, B.A., Bentley, W., Castells, S.*: Fragile X and Autism: a multicenter survey. *Am. J. Med. Genet.* 23: 341, 1986.
13. *McGillivray, B.C., Herbst, D.S., Dill, F.J., Sandercok, H.J., Tischler, B.*: Infantile Autism: An occasional manifestation of fragile (X) Mental Retardation. *Am. J. Med. Genet.* 23: 353, 1986.
14. *Hagerman, R.J., Jackson, A.W., Levitas, A., Rimland, B., Braden, M.*: An analysis of autism in fifty males with the fragile X syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 23: 359, 1986.
15. *Hagerman, R.J., Chudley, A.E., Knoff, J.H., Jackson, A.W., Kemper, M., Ahmad, R.*: Autism in fragile X females. *Am. J. Med. Genet.* 23: 375, 1986.
16. *Breg, W., Miller, D., Ailderdice, P., Miller, O.*: Identification of translocation chromosomes by quinacrine fluorescence. *Amer. J. Dis. Child.* 123: 561, 1972.
17. *Jacobs, P.A., Frackiewicz, A., Law, P.*: Incidence and mutation rates of structural rearrangements of the autosomes in man. *Ann. Hum. Genet.* 35: 301, 1972.
18. *Jacobs, P.A., Matsuura, J.S., Mayer, M., Newlands, M.*: A cytogenetic survey of an institution for the mentally retarded: 1 chromosome abnormalities. *Clin. Genet.* 13: 37, 1978.
19. *Jacobs, P.A.*: Correlation between euploid structural chromosome rearrangements and mental subnormality in humans. *Nature*: 249: 164, 1974.
20. *Rodríguez, S., Arancibia, V., Undurraga, C.*: Escala de evaluación del desarrollo psicomotor: 0-24 meses. S.N.S. Segunda Edición revisada, Santiago, 1976.
21. *Gunzburg*: Primary Progress Assessment Chart, 5a. Edición.
22. *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (Stockholm Conference)*. Report of the Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature, B.D. - O.A.S. The National Foundation, March of Dimes. 14: 8, 1978.
23. *De Arce, M.A.*: Tables for the cytogenetic study of fragile X chromosomes for diagnostic purposes. *Clin. Genet.* 24: 320, 1983.
24. *Rimland, B.*: The differentiation of childhood psychoses: an analysis of checklist for 2218 psychotic children. *J. Autism, Child. Schizo.* 1: 161, 1971.
25. *Folstein, S., Rutter, M.*: Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J. Child. Psychol. Psychiat.* 18: 297, 1977.
26. *Funderburk, S., Spence, A., Sparkes, R.*: Mental retardation associated with "balanced" chromosome rearrangements. *Am. J. Hum. Genet.* 29: 136, 1977.
27. *Tierney, I., Axworthy, D., Smith, L., Ratcliffe, S.G.*: Balanced rearrangements of the autosomes: results of a longitudinal study of a newborn survey population. *J. Med. Genet.* 21: 45, 1984.
28. *Fryns, J.P., Kleczkowska, A., Kenis, H.*: De novo complex chromosomal rearrangements (CCR) in a severely mentally retarded boy. *Ann. Genet.* 27: 62, 1984.
29. *Nielsen, J., Krag-Olsen, B.*: Follow up of 32 children with autosomal translocations found among 11.148 consecutive by newborn children from 1969 to 1974. *Clin. Genet.* 20: 48, 1981.
30. *Magnelli, N.*: Cytogenetics of 50 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies and 50 normal subjects. *Clin. Genet.* 9: 169, 1976.
31. *Borgaonkar, D.S.*: Chromosomal variation in man: a catalog of chromosomal variants and anomalies. Alan R. Liss Inc. New York. 2a. edición 1977.