

AUTISMO Y GENETICA

Alta incidencia de síndromes genéticos específicos
en 21 adolescentes autistas y adultos que viven en
residencias de Bélgica

ANN SWILLEN, HANS HELLEMANS, JEAN STEYAERT
y JEAN-PIERRE FRYNS

Center for Human Genetics, University Hospital Leuven
(A.S., J.S., J.P.F.); Residential Group Homes.
«De Speking» en Pijpelheide y «Autigone»
en Bonheiden (H.H.), Bélgica

INTRODUCCION

En el siglo XX los avances de las técnicas médicas han revolucionado la calidad de vida y la comprensión de los mecanismos de las enfermedades. Actualmente se cree que una enfermedad genética o un síndrome conocido subyace entre un 20 y un 25% del total de casos de autismo (Steffenburg, 1991), si bien es probable que esta cifra aumente según se aplican las técnicas actuales a más casos.

En el Centro de Genética Humana existe una gran tradición de investigación sobre las causas del retraso mental en general. El interés por los campos del autismo y los trastornos relacionados con el autismo ha aumentado considerablemente en los últimos años.

PACIENTES

Se estudió un grupo de 21 personas, formado por adolescentes y adultos, poniendo particular interés en la causa de su comportamiento autista o pseudoautista.

Todos los pacientes se alojaban en las residencias para grupos «De Speling» y «Autigone», fundadas especialmente para personas con autismo o trastornos profundos del desarrollo. Cuando se hizo el

estudio, el autismo y los trastornos profundos del desarrollo se definían de acuerdo con los criterios DSM III-R (Asociación Americana de Psiquiatría 1987). A 16 pacientes se les diagnosticó trastornos autistas (299,00), mientras que los cinco restantes cumplían los criterios establecidos para trastornos profundos del desarrollo que no caen dentro de otras clasificaciones (299,80).

El grupo constaba de 21 casos (18 hombres y 3 mujeres) de edades comprendidas entre 16 y 32 años en el momento del examen médico.

METODOS

Se obtuvo el historial familiar y personal de cada persona y el mismo especialista en genética (J.P.F.) realizó los exámenes clínicos con especial atención en los síntomas dismórficos y neurológicos. Todos los pacientes fueron sometidos a estudios de cromosomas de banda G a alta resolución en cultivos de linfocitos sanguíneos periféricos, así como estudios moleculares de la mutación FMR 1. También se realizaron estudios adicionales (escáner oftalmológico del NMR cerebral, investigación metabólica) en los casos en que esto era necesario para el diagnóstico.

NIVEL MENTAL

El nivel mental de cada individuo fue evaluado por medio de tests psicodiagnósticos. El nivel mental variaba de inteligencia normal a retraso mental grave, si bien la mayoría presentaba un retraso mental moderado (ver tabla 1).

Tabla 1. Nivel mental de los pacientes (N=21)

Nivel mental	Número
Inteligencia normal	2
Inteligencia en el límite (71-85)	1
Retraso mental leve (55-70)	3
Retraso mental moderado (35-54)	12
Retraso mental profundo (20-34)	3

Dos personas tenían inteligencia normal, el cociente de inteligencia de un adolescente estaba en el límite (CI 71-85), 3 personas presentaban retraso mental leve (CI 55-70), 12 presentaban retraso

mental moderado (CI 35-54) y 3 de ellos presentaban un retraso mental profundo. Las tres mujeres sufrían un retraso mucho mayor que el de los hombres: moderado en 2 y profundo en 1.

En el grupo de estudio, 18/21 mostraban retraso mental (85,71%). Estos resultados confirman los datos encontrados en la literatura, puesto que la mayoría de los autores coinciden en que la cifra oscila entre el 65 y el 85 %.

RESULTADOS

En 13 de los 21 pacientes (es decir, 61,9%) (ver tabla 2), se pudo hacer un diagnóstico etiológico preciso: trastorno mendélico hereditario en 12 pacientes y una traslocación recíproca autosómica de novo (cariotipo: 46,XY t(1;15)(p35; q1233) en el otro. En 8 de los 21 pacientes no fue posible establecer un diagnóstico etiológico definitivo.

Tabla 2. **Diagnóstico etiológico genético del síndrome (N=21)**

Diagnóstico	Número
Retraso mental asociado al cromosoma X	
con hábito de Marfanoid	4
Síndrome velocardiofacial (SCF)	2
Síndrome de Noonan	1
Síndrome de Cohen	1
Síndrome de nevus de células basales	1
Adrenomielineuropatía	1
Ceroidolipofuxinosis	1
Síndrome de Peter's plus	1
46, XY, t(1;15), (p35;q1233)	1
Desconocido	8

DISCUSION

El autismo es un fenotipo del comportamiento definido producido por diferentes causas genéticas y no genéticas (Reiss y cols. 1986; Smalley y cols. 1988).

Las aberraciones cromosómicas que implican a casi todos los cromosomas del cariotipo humano se han documentado en casos es-

pecíficos de autismo. En este estudio se encontró una traslocación autosómica recíproca de novo (cariotipo: 46,XY, t(1;15)(p35;q1233)).

Con cierta frecuencia se ha documentado que los pacientes con síntomas de autismo presentan también otros síndromes conocidos. Gillberg & Coleman (1992) describieron 12 síndromes conocidos de un subgrupo de niños y adultos con síndromes autistas: Síndrome de Cornelia de Lange, Síndrome de alcoholismo fetal, Hipomelanosis de Ito, Síndrome de Joubert, retraso mental asociado al cromosoma X con hábito marfanoide (Síndrome de Lujan-Fryns), Síndrome de Möbius (diplejía facial congénita), neurofibromatosis, Síndrome de Rett, síndrome de Sotos, Síndrome de Gilles de la Tourette, esclerosis tuberosa y Síndrome de Williams-Beuren.

El presente estudio añade a esta enumeración, cada vez más amplia, el síndrome velocardiofacial (SVCF), Síndrome de Noonan, Síndrome de nevus de células basales, adrenomielseuropatía, ceroidolipofuxinosis y síndrome de Peters'plus.

Un descubrimiento destacable de este estudio es el diagnóstico del retraso mental asociado al cromosoma X con hábito marfanoide en 4 pacientes y síndrome velocardiofacial (SVCF) en 2.

Lalatta y cols. (1991) y Fryns (1991) sugieren que el «comportamiento psicótico» puede ser una frecuente manifestación de este síndrome de retraso mental ligado al cromosoma X. Gurrieri & Neri (1991) confirmaron la asociación entre retraso mental ligado al cromosoma X con hábito marfanoide y el autismo.

Otro síndrome genético nuevo, de gran importancia, que presenta un subgrupo de niños autistas o con comportamiento pseudoautista es el síndrome velocardiofacial (SVCF) o síndrome de Phrintzen (1978). El SVCF se caracteriza por el paladar mellado o insuficiencia velofaríngea, anomalías cardíacas, expresión facial distintiva, dificultades de aprendizaje y/o retraso mental. La supresión submicroscópica 22q11 puede demostrarse por medio de la hibridación de fluorescencia *in situ* (FISH) en más del 80% de los pacientes (Scambler y cols. 1992). Además de los problemas de aprendizaje y retraso mental y de los problemas de habla y lenguaje, se describe un perfil de comportamiento y de personalidad típico: los niños con SVCF tienen generalmente a mostrar una afectividad deteriorada, con falta de expresión facial. Su interacción social con los demás tiende a ser deficiente en cuanto a cantidad y calidad (Golding-Kushner y cols. 1985). Shprintzen y cols. (1992) enfatizan la necesidad de seguimiento de los pacientes con SVCF. Al menos en el 10% de sus pacientes observaron síntomas esquizoides que incluían psicosis que parecen ser evidentes en la adolescencia o madurez temprana.

CONCLUSION

El autismo infantil se comprende como un síndrome conductual con diferentes etiologías. El autismo está asociado a una serie de condiciones médicas específicas y en todos los casos con sintomatología autista profunda se requiere una labor médica exhaustiva.

Aunque el estudio de los familiares y hermanos gemelos ha demostrado que los factores hereditarios tienen un importante papel en el autismo y sugieren la existencia de un gen todavía desconocido, los clínicos no solo deben confiar en estos descubrimientos epidemiológicos. Los resultados del presente estudio, realizado con un número relativamente bajo de individuos autistas, indica la importancia y la necesidad de llevar a cabo una evaluación genética médica y clínica en todos los niños y adultos autistas o con trastornos del espectro autista.

REFERENCIAS

- APA, American Psychiatric Association (1987): «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders». (3rd ed. rev.) Washington, DC.
- FRYNS, J.P. (1991): X-linked mental retardation with Marfanoid habitus. *Am. J. Med. Genet.*; 38, 233.
- GILLBERG, C. & COLEMAN, M. (1992): *The biology of Austistic Syndromes*. (2nd ed.). London, MacKeith Press.
- GOULDING-KUSHNER, K.J.; WELLER, G. & SHPRINTZEN, R.J. (1985): Velo-cario-facial syndrome: Language and psychological profiles. *J. Craniofac.Genet.*, 51, 259-266.
- GURRIERI, F. & NERI, G. (1991): A girl with the Lujan-Fryns syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 38, 290-291.
- LALATTA, F.; LIVINI, E.; SELICORNI, A.; BORISCOLI, V.; VITA, A.; LUGO, F.; ZOLLINO, M.; GURRIERI, F.; NERI, G. (1991): X-linked mental retardation with Marfanoid habitus: first report of four Italian patients. *Am. J. Med. Genet.*, 38, 228-232.
- REISS, A.L.; FEINSTEIN, C.; ROSENBAUM, K.N. (1986): Autism and genetic disorders. *Schizophr. Bull.*, 12, 724-738.
- SCAMBLER, P.J.; KELLY, D.; LINSAY et al. (1992): Velo-cardio-facial syndrome associates with chromosome 22 deletions encompassing the diGeorge locus. *Lancet*, 339, 1138-1140.
- SHPRINTZEN, R.J.; GOLDBERG, R.B.; LEWIN M.L. et al. (1978), A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical faces and learning disabilities: Velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate Journal*, 15, 56-62.

- SHPRINTZEN, R.J.; GOLDBERG, R.; GOLDING-KUSHNER, K. et al. (1992): Late-Onset Psychosis in the velo-cardio-facial syndrome. Letter to the editor. *American Journal of Medical Genetics*, 141-142.
- SMALLEY, S.L.; ASARNOW, R.F.; SPENCE, A. (1988): Autismo and genetics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45, 953-961.
- STEFFENBURG, S. (1991): Neuropsychiatric assessment of children with autism: a population-based study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 33, 495-511.