12. Page, A. R.; Berendes, H.; Warner, J. y Good, R. A.: *Chediak-Higashi syndrome*. Blood 20: 330, 1962.
13. Miller, R. W.: *Relation between cancer and congenital defects in man*. New Eng. J. Med. 275: 87, 1966.
14. Baikie, A. G.; Buckton, K. E.; Court Brown, W. M. y Harnden, D. G.: *Two cases of leukaemia and a case of sex-chromosome abnormality in the same sibship*. Lancet 2: 1003, 1961.
15. Miller, O. J.; Berg, W. R.; Schmickel, R. D. y Tretter, W.: *Family with XXXXY male, leukaemic male, and two 21-trisomic mongoloid females*. Lancet 2: 78, 1961.
16. Nowell, P. C. y Hungerford, D. A.: *A minute chromosome in human chronic granulocytic leukaemia*. Science 132: 1497, 1960.
17. Krauss, S.; Sokal, J. E. y Sandberg, A. A.: *Comparison of Philadelphia chromosome-positive and negative patients with chronic myelocytic leukaemia*. Ann. Int. Med. 61: 625, 1964.
18. Lynch, H. T.: *Hereditary factors in carcinoma*. New York, Springer-Verlag, 1967.
19. Bush, T.; Clemmesen, J. y Nielsen, A.: *Twin studies and other genetical investigations in Danish Cancer Registry*. Brit. J. Cancer 2: 156, 1948.
20. Horvald, B. y Hauge, M.: *Heredity of cancer elucidated by study of unselected twins*. JAMA 186: 749, 1963.
21. Oliver, C. P. y Jackson, D., Sr.: *Cancer in twins*. Proc. Int. Congr. Genet. 9th Bellagio, 1953, p. 1249.
22. Dulbecco, R.: *Viruses in carcinogenesis*. Ann. Int. Med. 70: 1019, 1969.
23. Dulbecco, R.: *Transformation of cells in vitro by viruses*. Science 142: 932, 1963.
24. Stent, G. S.: *Molecular biology of bacterial viruses*. S. Francisco, Freeman, 1963.

V

ASPECTOS GENÉTICOS EN LAS ENFERMEDADES MENTALES¹DR. MARIO GONZÁLEZ-RAMOS²

EL MATERIAL de la herencia, representado en la especie humana por 46 cromosomas¹ y un número de genes aún no determinado, puede alterarse por errores en la división celular o por agentes físicos, químicos o biológicos; la mutación resultante, al romper la homeostasis genética, modifica la individualidad bioquímica, provocando muchas veces estados patológicos cuyos efectos se podrán manifestar en varias esferas del organismo, incluyendo natu-

ralmente el sistema nervioso central. A esas mutaciones nos referiremos en seguida al considerar algunos aspectos genéticos en las enfermedades mentales.

Mutaciones cromosómicas. Primero: La citogenética clínica ha demostrado: 1) que los gametos aneuploides son fértiles y forman cigotes anormales; 2) que cigotes inicialmente normales (desde el punto de vista cromosómico) pueden, por errores mitóticos, dar lugar a la formación de una o más estirpes celulares aneuploides; 3) que hasta el 90% de los embriones o fetos resultan-

¹ Trabajo de sección, presentado en la sesión ordinaria del 18 de junio de 1969.

² Académico numerario.

tes de esos cigotes anormales son abortados; 4) que la mayor parte de los productos que llegan a nacer, presentan junto con otras anomalías somáticas, grados diversos de retraso mental y, o alteraciones de la conducta.

Segundo: Las alteraciones cromosómicas pueden ser de *número* o *estructurales*; pueden afectar a los *autosomas* o a los *cromosomas sexuales*, y finalmente, cuando obedecen a errores en las divisiones del cigote, condicionan diversas formas de *mosaicismo*, en las que más de una estirpe celular, está proliferando en el mismo individuo.

Alteraciones de número de los autosomas. Como ejemplo, pueden citarse las tres trisomías clásicas, a la cabeza de las cuales, por su mayor frecuencia y el grado de sobrevida de los pacientes, está la trisomía 21,³ seguida por el síndrome de Edwards,⁴ y por el síndrome de Patau.⁵ En estos tres padecimientos, la oligofrenia de grado diverso es la regla, y es muy probable que esté condicionada por el exceso de material genético. El cromosoma supernumerario, 21, 18, o del grupo D, respectivamente, generará un mayor número de enzimas, que podrán bloquear diferentes procesos metabólicos, rompiendo la homeostasis de muchos sistemas y en forma especial la del sistema nervioso central; rompimiento de homeostasis que obrando en periodos críticos del desarrollo, alterará diversos procesos fisiológicos y se dejará sentir en forma específica en el fenotipo, caracterizando los síndromes acabados de mencionar.

Alteraciones estructurales de los autosomas. La delección del brazo corto

de uno de los cromosomas del grupo B, probablemente del número 5, condiciona el síndrome Cri-du-chat, cuyas principales características son: el llanto que se compara con el maullido de un gato, microcefalia de grado variable que contrasta con una "cara de luna", tendencia al hipertelorismo y córneas prominentes que dan al paciente una expresión o facies como "de constante alertamiento", retardo en el desarrollo, e hipotonía o hipertonía muscular. Las anomalías cardiovasculares son frecuentes, y en un caso,⁶ se ha señalado ausencia de los lóbulos olfatorios.

La delección cromosómica en general, a diferencia de las trisomías, presupone pérdida de material genético que traduce deficiencias enzimáticas de grado y naturaleza diversas, deficiencias que actuando durante la embriogénesis condicionarían diferentes alteraciones, como en el síndrome que se ha escogido por ejemplo.

Otro tipo de alteración estructural es la translocación que resulta cuando dos cromosomas acrocéntricos del mismo o diferente grupo pierden simultáneamente una porción del brazo corto, y se unen, dando lugar a la aparición de un cromosoma anormal. Como ejemplo mencionaremos la translocación G.D. o G.G. que condicionan el llamado "mongolismo familiar".

Alteraciones de número de los cromosomas sexuales. A. En relación con el cromosoma X. Las personas con un cromosoma X supernumerario, tienen un doble riesgo de sufrir alguna forma de enfermedad mental. Contrariamente, la falta de un cromosoma X, fórmula 44-XO en la mujer, no aumenta el

riesgo que existe en las personas cromosómicamente normales y la fórmula 44-YO, en el varón, origina productos no viables.¹⁶ Para explicar el riesgo que supone la presencia de cromosomas X supernumerarios, se piensa que los genes de éstos, tienen una acción lesiva directa sobre el cerebro. A este respecto recordaremos que de acuerdo con la hipótesis de Lyon, todos los cromosomas X, a excepción de uno, son inactivados durante la vida embrionaria, por lo que si esto es exacto, la explicación que acabamos de dar no sería valedera. Insistiremos sin embargo, que actualmente hay suficientes indicios para asegurar, que cuando menos una porción de cada cromosoma X, escapa a la inactivación.⁷ Se ha considerado también, que el o los cromosomas X supernumerarios, que de hecho traducen un error citológico de "no disyunción", no serían sino la expresión de una tendencia constitucional a la "no disyunción", tendencia a la que no han escapado las neuronas, que son por lo tanto anormales.

Finalmente hay quien trate de atribuir el grado variable de psicosis que se presenta en los individuos con un cromosoma X supernumerario, a un mecanismo psicológico cuya causa desencadenante sería la disgenesia gonadal presente. A este respecto creemos útil recordar los hallazgos de Money y Hampson y Hampson,⁸ quienes al revisar 248 casos de "hermafroditismo", encontraron solamente: un maniaco depresivo, dos esquizofrénicos y dos suicidas, mientras que los 243 restantes no eran psicóticos.

Para terminar este párrafo, es conveniente señalar, que en los casos que nosotros hemos tenido oportunidad de estudiar y que serán motivo de una próxima comunicación, a mayor número de cromosomas X, se acompaña en general, mayor grado de deficiencia mental o de alteraciones de la conducta.

B. En relación con el cromosoma Y. Los individuos con más de un cromosoma Y, tienen *en general*, tres características fundamentales: A) estatura superior a la normal; B) inteligencia normal,⁹ y C) conducta antisocial, que muchas veces se manifiesta por agresividad. Es interesante notar, que estas tres características se pueden apreciar desde los primeros años de los sujetos afectados; a este respecto creemos que es muy ilustrativo el caso reportado por Cowie y col.¹⁰

Hasta ahora no se ha podido explicar el "por qué" de la conducta antisocial que se presenta en la mayoría de los individuos con dos cromosomas Y; es posible suponer que la violencia y agresión, tengan una base orgánica, que pueda ser reflejada en el electroencefalograma. Pero no se han estudiado aun suficiente número de casos, y lo que es más, se siguen encontrando individuos XYY, que no han tenido conducta antisocial.

Por lo que respecta a la estatura superior a lo normal, se acepta que es debida al aumento del número de genes que en parte condicionan la estatura y que además de otros cromosomas, están en el cromosoma Y. En relación con la normalidad de la inteligencia (en la

mayoría de los casos) y tomando en cuenta que ésta obedece a una herencia multifactorial¹¹ se podría pensar que en el cromosoma Y, a diferencia de lo que sucede en el cromosoma X, no existan genes que interfieran con su expresión normal.

Alteraciones estructurales de los cromosomas sexuales. A. En relación con el cromosoma X. Las alteraciones estructurales, deleciones del brazo corto o del brazo largo, isocromosomas, deleciones de los telómeros, etc., se expresan fundamentalmente en la esfera genital, produciendo grados diversos de disgenesia gonadal que se acompaña de otras alteraciones somáticas, con o sin modificación de la estatura; pero en general, no están relacionadas con subnormalidad mental.

B. En relación con el cromosoma Y. El principal problema para interpretar las alteraciones estructurales del cromosoma Y, es su marcado polimorfismo; en algunos individuos, por lo demás normales, el cromosoma Y, puede ser tan grande como uno de los acrocéntricos medianos del grupo D, y en otros, tan pequeño como un cromosoma Philadelphia. Alteraciones sobre todo en lo que respecta al aumento de tamaño del brazo corto, no parecen acompañarse de alteraciones mentales; es probable que cuando se puedan definir mejor las aberraciones estructurales de este cromosoma, y cuando se conozcan más casos, se rectifique o ratifique lo que acabamos de señalar.

Mosaicismo. Los mosaicos cromosómicos, son más frecuentes en sujetos

que presenten anomalías de los cromosomas sexuales; en 262 casos descritos por Court-Brown y col.,¹² 49 eran mosaicos. Por otra parte muestran una gran variación en cuanto a tipo de estirpes celulares se refiere. Su acción causal, en la deficiencia mental o en las alteraciones de la conducta, dependerá de las estirpes celulares presentes y de la proporción de células aneuploides, en relación con las células normales.

Cabe recordar a este respecto el caso de Mattheus y Brooks,¹³ en que su paciente, un mosaico XY-XYY, había sido quieto y no agresivo, hasta los doce años de edad, fecha en que sufrió un accidente que le dejó algunas cicatrices faciales; a partir de entonces, dicen sus padres, se apreció un cambio notable en su conducta, en que la característica fundamental era la agresividad.

En cuanto a los autosomas se refiere, es muy importante señalar los casos de mosaicismo en que existen células trisómicas para el cromosoma 21, ya que los afectados pueden cursar con un síndrome mínimo del llamado mongolismo; en ellos sin embargo y aunque la apariencia física sea normal, se observan grados variables de deficiencia mental. Un caso que tuvimos la oportunidad de estudiar, tenía subnormalidad mental, epicanto que no se podía valorar, por ser hijo de padres orientales y tendencia ocasional a sacar la punta de la lengua. El estudio cromosómico que practicamos en linfocitos, reveló un mosaico en que el 92% de las células eran euploides, y el 8%, eran trisómicas para el cromosoma nú-

mero 21. El mismo mosaico fue descubierto cuando cultivamos los fibroblastos procedentes de una biopsia de piel que tomamos del antebrazo; aquí las células normales fueron 89%, y el 11% restante mostraron trisomía 21.

Creemos firmemente que los estudios cromosómicos cuidadosos, estudiando tejidos con estirpes celulares diferentes, v.g., linfocitos y fibroblastos, y analizando un número no menor de 100 mitosis, se podrán aclarar en las instituciones psiquiátricas, la etiopatogenia de cuadros patológicos a los que hasta ahora no se les ha encontrado solución.

Mutaciones génicas. No nos referiremos a aquellas mutaciones que modifican la herencia multifactorial o la herencia citoplásmica, puesto que los mecanismos que rigen a éstas, todavía no son bien conocidos; concretaremos nuestra exposición a considerar la herencia mendeliana clásica, en sus formas *dominante o recesiva*, de tipo *autosómico o ligado al cromosoma X*, y para ejemplificar sólo tomaremos en cuenta algunas entidades nosológicas.

Herencia autosómica dominante. A. Enfermedad de Alzheimer. En esta forma de demencia pre-senil, el gene dominante tiene penetrancia total, aunque clínicamente se exprese en forma tardía; es un defecto de nacimiento que se transmite por lo tanto de padre o madre, portadores del gene, al 50% de los hijos, independientemente del sexo de los mismos. Los síntomas principales son pérdida progresiva de la memoria y alteraciones de la conducta; el sustituto anatomopatológico, estaría condicionado por las alteraciones enzimáticas

ocasionadas por el gene mutante que obrarían en una "época especial" sobre el cerebro.

B. Epiloia. Hemos tenido la oportunidad de estudiar, desde una niña de cinco años, hasta adultos de uno y otro sexos; y hemos escogido este padecimiento como ejemplo de la "acción pleiotrópica" de los genes. Efectivamente en la epiloia se presentan: 1. El característico adenoma sebáceo. 2. La esclerosis tuberosa. 3. La epilepsia. Las tres manifestaciones obedecen a la acción pleiotrópica de un gene, que en ocasiones, sin embargo (y esto es de gran importancia clínica), manifiesta sólo alguno de sus efectos. Penrose,¹⁴ recalca el hecho de aquellos pacientes en los que la única manifestación aparente, es la epilepsia.

En relación con este padecimiento, es conveniente señalar también, que la mayoría de los casos se originan de "mutaciones de novo"; por lo que es lógico que no se encuentre ninguna alteración, en los padres del afectado.

C. Esquizofrenia. Algunos autores^{15, 16} señalan que la esquizofrenia es producida por un gene autosómico dominante con 25% de penetrancia; esto nos lleva a considerar que el 75% restante sería dado por el medio ambiente, lo que a su vez explicaría por qué en algunos "pedigrees", la esquizofrenia parece apartarse del mendelismo clásico y por qué puede pensarse también en un tipo de control poligénico o de herencia autosómica recesiva. Si el gene es dominante y de penetrancia parcial, los portadores deben tener un tipo de personalidad característica, aun en el caso de que no lleguen a manifestar la

esquizofrenia; a este respecto, resulta interesante el trabajo de Mednick y Schlusinger,¹⁷ quienes consideran, después de haber hecho un detallado estudio de 207 niños hijos de madres "severa y crónicamente esquizofrénicas", que hay tres características que predisponen a la esquizofrenia: 1) reacciones excesivamente fuertes, a ligero "stress"; 2) recuperación excesivamente lenta del desequilibrio autonómico causado por aquél; 3) excesiva reactividad a estímulos generalizados. Lo anterior nos ayudará a entender por qué no se vuelven esquizofrénicos todos los individuos sujetos al mismo tipo de stress, y por qué, sólo el 25% de los portadores del gene llegan a manifestar la enfermedad.

Si la esquizofrenia es heredada a través de un gene mutante, es muy probable que el o los defectos enzimáticos concomitantes conduzcan a un error del metabolismo que dé lugar a la formación de alguna sustancia que interfiera con la integración normal de la percepción. Los estudios sobre la excreción urinaria de la 3,4-dimetoxifeniletamina en los esquizofrénicos, es ya un primer indicio en este camino, máxime si se recuerda que la estructura de esta sustancia es similar a la del alucinógeno mescalina.

Herencia autosómica recesiva. Un gran número de aberraciones congénitas del metabolismo que cursan con oligofrenia y que se explicarán por el mecanismo señalado por Garrod,¹⁸ a principios de este siglo y demostrado posteriormente por medio de los elegantes experimentos de Beadle y Tatum¹⁹ servirían para ejemplificar este tipo de

herencia. Los padres portadores del gene recesivo, son aparentemente normales y en cada embarazo tendrían 25% de probabilidades de tener un hijo homocigote para el gene anormal. La fenilcetonuria, de la que todavía ignoramos mucho, la enfermedad del jarabe de maple, la galactosemia, etc., serían buenos ejemplos a considerar; sin embargo y en obvio tiempo nos referiremos tan solo a la enfermedad de Tay-Sachs, puesto que así tendremos la oportunidad de mencionar un aspecto que el clínico debe tener siempre presente, y es lo que siguiendo a McKusick,²⁰ podríamos llamar la "etnicidad de las enfermedades"; usando la expresión "étnico", en un sentido general, de tal manera que abarque el grupo racial con sus bases biológicas, y el grupo social con su base cultural.

La enfermedad de Tay-Sachs, de acuerdo con los estudios de Myriantopoulos,²¹ es cien veces más común entre los judíos que entre los no judíos; y entre aquéllos es mucho más frecuente entre el grupo Ashkenazi que entre los Sepharaditas. Naturalmente esto no significa que la enfermedad no se presente en otros grupos étnicos, pero sí que se debe ser muy cauto y tener presente el grupo étnico y consanguinidad de los padres, antes de establecer definitivamente un diagnóstico de idiocia amaurotica familiar.

Clínicamente el padecimiento se hace evidente entre los cuatro y seis meses de edad, con detención del desarrollo e hiperacusia, como síntoma cardinal; seguido esto de retardo psico-motor fatalmente progresivo, oligofrenia y ceguera con la característica mancha color ce-

reza en la retina. El sustrato anatómico-patológico resultaría del acúmulo de gangliósidos en el cerebro; la microscopía electrónica²² ha revelado la presencia dentro del citoplasma neuronal de cuerpos membranosos ricos en gangliósidos. Otras investigaciones^{23, 24} están encaminadas a definir el defecto bioquímico responsable de la acumulación de los gangliósidos, que podrán orientar el tratamiento efectivo de esta enfermedad.

Herencia ligada al cromosoma X. Nos referiremos para terminar, al síndrome de hiperuricemia congénita, que es una aberración congénita del metabolismo de las purinas, que condiciona un síndrome clínico característico. El gene anormal está en el cromosoma X y puesto que es recesivo se expresará tan solo en el homocigote. La mitad de los hijos varones de la madre portadora, resultarán afectados. La enzimopatía resultante, es por deficiencia de la hipoxantina - guanina - fosforibosil - transferasa.²⁵

El cuadro clínico se caracteriza por retardo en el crecimiento, que se manifiesta después de los seis meses, en niños que hasta esa edad, son aparentemente normales; aparece marcada oligofrenia, coreoatetosis, espasticidad generalizada y una conducta compulsiva de autoagresividad, que lleva a los afectados a mutilarse los labios y a amputarse las falanges de los dedos de las manos, Como la carencia de la enzima antes mencionada, impide la reutilización de la hipoxantina para la síntesis de los nucleótidos, esta es en parte excretada y en parte catabolizada a xantina y a ácido úrico, por lo que al cua-

dro clínico se agregan hiperuricemia e hiperuricosuria marcadas. No se ha encontrado una explicación para esa conducta compulsiva de autoagresividad; incluso no existe en estos pacientes déficit de sensación, como la que observamos en los casos de insensibilidad o de indiferencia congénita al dolor.

Digamos para concluir que al referirnos a los aspectos genéticos en las enfermedades mentales se han considerado las mutaciones cromosómicas que originan síndromes cada día mejor conocidos, y las mutaciones a nivel del gene que conducen a grados diversos de defecto mental. Que no todos los mecanismos bioquímicos que llevan a ese defecto mental se conocen y que para aclararlos hace falta el trabajo en equipo del clínico, del geneticista, del bioquímico y del anatomopatólogo; consideramos como de gran porvenir en este campo el estudio de las biopsias electivas de cerebro con todo el alcance que puedan tener los métodos histológicos.

REFERENCIAS

1. Tjio, J. H. y Levan, A.: *The chromosomes number in man*. Hereditas, 42: 1, 1956.
2. Polani, P. E.: *Autosomal imbalance and its syndromes, excluding Down's*. Brit. Med. Bulletin, 25: 81, 1969.
3. Lejeune, J.; Gautier, M. y Turpin, R.: *Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens* C. R. Acad. Sci. (Paris) 248: 1721, 1959.
4. Edwards, J. H.; Harden, D. G.; Cammeron, A. H.; Crosse, V. M. y Wolff, O. H.: *A new trisomic syndrome*. Lancet 1: 787, 1960.
5. Patau, K.; Smith, D. W.; Therman, W.; Inhorn, S. L. y Wagner, H. P.: *Múltiple congenital anomaly caused by an extra autosome*. Lancet. 1: 790, 1960.

6. Crome, L. C. y Stern, J.: *The pathology of mental retardation*. London, Churchill. 1967, p. 107.
7. Mittwoch, U.: *Sex chromosomes*. London, 1967, p. 212.
8. Money, J.; Hampson, J. G. y Hampson, J. L. Bull. Johns Hopkins Hosp. 98: 43, 1956.
9. Wiener, S. y Sutherland, G.: *A normal XYY man*. Lancet, 11: 1352, 1968.
10. Cowie, J. y Kahn, J.: *XYY constitution in prepubertal child*. Brit. Med. J. 1: 748, 1968.
11. González-Ramos, M.: *Genética e inteligencia*. II Congreso de la Academia Nacional de Medicina. En prensa, 1969.
12. Court-Brown, W. M.; Harnden, D. G.; Jacobs, P. A.; Maclean N. y Mantle, D. J.: Spec. Rep. Ser. med. Res. Coun. No. 305, 1964.
13. Matthews, M. B. y Brooks, P. W.: *Agression and the XYY syndrome*. Lancet. 11: 355, 1968.
14. Penrose, S. L.: *The biology of mental defect*. 3a. ed. London, Sidgwick and Jackson Limited. 1963. p. 139.
15. Böök, J. A.: *Genetic aspects of schizophrenic psychoses*. Proc. Tenth Intern. Congr. Genet. 1: 81, 1959.
16. Slater, E.: *The monogenic theory of schizophrenia*. Acta Genet. 8: 50, 1958.
17. Mednick, S. A. y Schulsinger, F.: *A longitudinal study of children with a high risk for schizophrenia a preliminary report*. En *Methods and Goals in Human Behaviour Genetics*. Ed. Vandenberg, S. C., New York, Academic Press. 1965, p. 255.
18. Harris, H.: *The inborn errors today*. En Garrod, A. E.: *Inborn Errors of metabolism*. London, Oxford University Press. 1963, p. 120.
19. Beadle, G. W. y Tatum, E. L.: *Genetics of bronchemical characters in Neurospora*. Genetics 27: 130, 1942.
20. McKusick, V. A.: *Clinical genetics at a population level. The ethnicity in the United States*. Alabama J. Med. Science. 3: 408, 1966.
21. Myrianthopoulos, N. C.: *Some epidemiologic and genetic aspects of Tay-Sachs' disease*. En: *Cerebral Sphingolipidoses. A symposium on Tay-Sachs' Disease and Allied Disorders*. Ed. Aronson, S. M. y Volk, B. W. New York, p. 359.
22. Samuels, S.: *Studies in Tay-Sachs' disease. IV. Membranous cytoplasmic bodies. 1. Biochemistry. 3. Ultrastructure*. J. Neuropath. Exp. Neurol. 22: 81, 1963.
23. Saifer, A.: *The biochemistry of Tay-Sachs' disease*. En: *Tay-Sachs Diseases*. Ed. Volk, B. W. New York, Grune & Stratton, 1964 p. 18.
24. Brady, R. O.: *The sphingolipidoses*. New Eng. J. Med. 275: 312, 1966.
25. Seegmiller, J. E.: *Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis*. Science 155: 1682, 1967.