



## INTRODUCCION

La identificación de las causas de retraso mental ha seguido hasta hace poco un lento proceso comparado con el progreso de otras ramas de la medicina. Ello se debe, en parte, a que el concepto de retraso mental engloba un elevado número de condiciones patológicas totalmente heterogéneas.

En una reciente revisión de 800 pacientes con grave subnormalidad mental (1), tan sólo en un tercio de ellos se pudo establecer un factor etiológico específico o se pudo clasificar al paciente en un síndrome determinado.

Especificar los factores genéticos que intervienen en el retraso mental es una tarea que sobrepasa todavía los límites de nuestros conocimientos actuales. Sin embargo, en estos últimos 15 años se han realizado importantes avances en el campo de la citogenética y de la bioquímica que han permitido delimitar algunos síndromes dentro del amplio campo del retraso mental como directamente controlados por factores genéticos.

Desde hace años se viene sospechando que los factores genéticos intervienen de forma importante en la transmisión hereditaria de la inteligencia. Con todo, es por ahora todavía muy difícil poder separar los factores estrictamente hereditarios de los factores ambientales que tanto influyen en el desarrollo de la misma. No vamos a entrar ahora en este interesante aspecto de la herencia; digamos tan sólo que la mayoría de autores acepta una herencia multifactorial en la transmisión hereditaria de la inteligencia notablemente influida por los factores ambientales.

De modo semejante ocurre cuando se trata de dilucidar los factores genéticos en el retraso mental. Los clásicos estudios de Penrose (2) permitían sospechar una influencia de la herencia. En 1.280 casos, este autor encuentra un 7-9 % de retrasados mentales entre los padres y hermanos de estos pacientes, cifra superior al 1 % que se halla en la población general. Los estudios en gemelos dan resultados semejantes. En 60 pares de gemelos univitelinos retrasados mentales se comprobó una concordancia total, mientras que en 168 pares de gemelos bivitelinos sólo 76 pares eran concordantes (3).

Lewis (4) propuso dividir los retrasados mentales en dos grupos: el grupo «subcultural», que englobaría los casos leves de subnormalidad mental, y el grupo «patológico», que abarcaría los casos de retraso mental grave. Según esta clasificación, el grupo subcultural se localizaría en la rama descendente de la curva de distribución normal o gaussiana de la inteligencia en la población general, mientras que el grupo patológico quedaría por fuera de dos desviaciones standard. Sin embargo, existen casos de leve subnormalidad mental

debidos a causas patológicas reconocidas como puede ser una esclerosis tuberosa con ligeras manifestaciones de retraso mental. Así, pues, aunque quizá muchos de los casos del grupo «subcultural» estén influidos por una herencia multifactorial, esta clasificación no presupone en sí una clasificación etiológica del retraso mental.

Modernamente se han abandonado los intentos de determinar de forma general la influencia de la herencia en el retraso mental. Podríamos decir que actualmente estamos en una fase analítica, fase que científicamente es previa y necesaria a todo intento de síntesis.

Los avances en el conocimiento de los factores genéticos en el retraso mental proceden de dos campos distintos. La introducción de los estudios citogenéticos con la determinación de los cromosomas y los progresos en el campo de la bioquímica con el estudio de las actividades enzimáticas intra y extracelulares.

En consecuencia, podemos agrupar las enfermedades que cursan con retraso mental y en las que interviene un factor genético conocido en tres apartados. 1) alteraciones cromosómicas, 2) alteraciones metabólicas hereditarias, 3) misceláneas, es decir, enfermedades en las que su carácter genético es reconocido, pero no se conoce específicamente su etiopatogenia.

## ALTERACIONES CROMOSOMICAS

Las alteraciones cromosómicas han adquirido gran importancia en el estudio de las afecciones que cursan con retraso mental. Ello es debido a que la primera alteración cromosómica humana fue descubierta por Lejeune, Gautier y Turpin en 1959 en el mongolismo o síndrome de Down (5). A partir de entonces se han realizado múltiples estudios cromosómicos sistemáticos en numerosas instituciones de retrasados mentales; los resultados han sido de gran interés, como veremos a continuación, pero han permitido explicar tan sólo una parte muy pequeña de las enfermedades que cursan con retraso mental.

### Nomenclatura cromosómica

El número diploide normal de los cromosomas es 46. Existen 22 pares de cromosomas que se denominan *autosomas* y un par de cromosomas determinantes del sexo que se denominan *heterocromosomas* o *cromosomas sexuales*, XX en la hembra y XY en el varón. De acuerdo con la clasificación de Denver, los cromosomas humanos se dividen en 7 grupos. Estos grupos incluyen los siguientes cromosomas numerados consecutivamente según su tamaño decreciente: grupo A: cromosomas 1-3, grupo B: 4-5, grupo C: 6-X-12, grupo D: 13-15, grupo E: 16-18, grupo F: 19-20, grupo G: 21-22 e Y.

La alteración cromosómica más frecuente es la *aneuploidia*, es decir, el exceso o falta de uno o más cromosomas en la célula diploide. El exceso de un cromosoma de un determinado par se denomina *trisomía* y la falta de un

cromosoma se denomina *monosomía*. En la mayoría de los casos todas las células del individuo presentan el mismo número de cromosomas, pero en algunos casos hay algunas células con un número diploide normal y otras con un número de cromosomas anormal; estos casos se denominan *mosaicos cromosómicos*.

Otro tipo de alteración cromosómica es la *translocación*, que consiste en la agregación de un fragmento de un cromosoma a otro cromosoma. La mayoría de las alteraciones cromosómicas son trisomías o monosomías, y se producen por una *no-disyunción* de uno de los cromosomas de las células germinales durante la división meiótica. Por este motivo, en general, los trastornos cromosómicos no constituyen enfermedades clásicamente hereditarias, ya que los padres no padecen ni son portadores de la enfermedad, sino que tan sólo una de sus células germinales sufre una *no-disyunción*, por causas que todavía desconocemos, previamente a su fecundación. Tan sólo en las raras ocasiones de *translocación equilibrada* se pueden estudiar casos familiares que siguen las leyes de la herencia.

### Síndrome de Down

El trastorno cromosómico más frecuente asociado a retraso mental es el síndrome de Down. Aproximadamente del 10 al 20 % de todos los pacientes con retraso mental moderado o grave son mongólicos. En su mayoría el estudio citogenético demuestra una trisomía del cromosoma 21. Mucho más raros son los casos de *translocación* en que el cromosoma 21 en exceso se halla adherido a un cromosoma 15 o a un cromosoma 21 ó 22. Por último, en algunos casos existe un *mosaico cromosómico* con células normales y células con trisomía 21.

La clínica del mongolismo, junto a sus rasgos físicos característicos que no vamos a describir, viene marcada por su retraso mental. El C.I. de estos pacientes rara vez es superior al 80 %. Otro rasgo característico es la alteración de los dermatoglíficos. Aproximadamente un 10 % de los casos padecen cardiopatías congénitas. Por otra parte, estos pacientes presentan una mayor tendencia a las infecciones y a padecer leucosis agudas. La existencia de una trisomía 21 en el mongolismo y la delección de un fragmento del cromosoma 21 en los casos de leucosis mieloide crónica ha permitido establecer determinadas hipótesis acerca de la función del cromosoma 21, que no han sido totalmente confirmadas.

Clinicamente no parece que exista diferencia entre los casos de trisomía 21 regular y los de *translocación*. Es posible que en los pacientes con *mosaico cromosómico* las alteraciones clínicas y mentales sean menos intensas; con todo, los datos actuales no permiten establecer una definitiva correlación. Con los Dres. J. Prats y J. Antich, hemos estudiado 50 casos de mongolismo clínico, de los cuales tan sólo 2 presentaban el tipo de trisomía 21 con *translocación* y otros dos eran *mosaicos*; el resto eran todos trisomías 21 regulares.

El mongolismo con trisomía 21 regular se presenta aproximadamente en 1:650 nacimientos. La edad materna es un factor importante en la etiopatogenia de la trisomía 21. En más de la mitad de los casos la edad materna es superior a los 35 años. Según Carter y Evan (6), en madres de 35-39 años la frecuencia del mongolismo es 1:250 nacimientos, (de 40-44 años 1:100 y de más de 45 años 1:5 nacimientos

Con todo, hay casos de mongolismo en hijos de madres jóvenes. Por consiguiente, deben existir otros factores, independientemente de la edad, que influyan en la no-disyunción. Una pequeña proporción de estos casos se debe a mongolismo por traslocación y la posibilidad de que éste se repita es de 1.3. Por este motivo es muy importante en todos los casos de mongolismo, pero particularmente en los de madres jóvenes, realizar un estudio cromosómico. Por otra parte, el estudio cromosómico permite obtener un diagnóstico definitivo en recién nacidos en los que se duda sobre la existencia o no de un mongolismo.

### Trisomía 18 y trisomía 13

Trisomías descritas respectivamente por Edwards (7) y Patau (8) en 1960, presentan gran interés desde el punto de vista cromosómico y pediátrico, por sus síndromes de malformaciones congénitas muy bien definidas con alteraciones neurológicas asociadas, especialmente en la trisomía 13, que cursa con relativa frecuencia con arrinencefalia. Dada su gran mortalidad en la primera infancia, rara vez estos pacientes alcanzan una edad suficiente para poder ser considerados en el aspecto de su retraso mental.

### Síndrome del «cri du chat»

Lejeune y col. (9) describieron en 1963 un nuevo síndrome caracterizado por diversas anomalías congénitas en el que destacaba un llanto muy peculiar semejante al maullido de un gato. En su estudio cromosómico se demostró de forma constante una delección parcial de los brazos cortos de un cromosoma del grupo B.

Las malformaciones congénitas más frecuentes de este síndrome son microcefalia, cara de luna llena, hipertelorismo y posición antimongoloide de los ojos. Es de notar que el típico llanto en maullido desaparece a los pocos meses y sólo es constante en los recién nacidos. Los casos con malformación cardíaca asociada fallecen precozmente. Los restantes crecen con un cierto retraso físico y se hace muy pronto evidente un importante retraso mental. En 12 casos estudiados por Breg y col. (10) de edades entre los 12 y los 31 años, el C.I. era inferior en todos al 30%. Con los Dres. Antich, Prats y Roca (11) hemos estudiado un caso con moderado retraso mental, cuyo estudio cromosómico demostró un mosaico de células normales y células patológicas, lo cual sugiere, posiblemente, un mejor pronóstico en los casos de mosaico cromosómico.

### **Anomalías de los cromosomas sexuales**

Las anomalías de los cromosomas sexuales se caracterizan por el exceso o defecto de uno de los cromosomas sexuales X o Y. En estos casos las anomalías se centran en la esfera de los órganos sexuales, pero con cierta frecuencia por razones todavía desconocidas se asocian a retraso mental.

### **Síndrome de Klinefelter**

El síndrome de Klinefelter se caracteriza desde el punto de vista citogenético por una dotación cromosómica XXY y por la presencia de cromatina sexual positiva en las células de la mucosa bucal. Este síndrome se presenta en aproximadamente 1 de cada 400 recién nacidos varones. Desde el punto de vista clínico destaca la persistencia de unos testículos muy pequeños después de la pubertad. El desarrollo del pene, en general, es normal. Los caracteres sexuales secundarios están presentes en cerca de la mitad de los casos. En el resto del pelo de la barba es escaso y el pelo pubiano de distribución femenina. En sólo un 30 % de los casos existe ginecomastia, por lo que este signo no es necesario ni patognomónico. La potencia de estos pacientes está, en general, disminuida, pero no abolida. Todos los casos son estériles debido a la hialinización tubular característica. Esta es una de las causas más frecuentes de esterilidad masculina.

Aproximadamente en un 25 % de los casos de síndrome de Klinefelter (12) se puede detectar un retraso mental, aunque su intensidad es muy variable de unos casos a otros; en general, el C.I. no es inferior al 50 %. En los restantes casos la distribución de la inteligencia sigue la curva normal de Gauss, por lo que es posible hallar síndromes de Klinefelter en sujetos de elevado nivel intelectual.

El retraso mental es mucho más intenso y constante en aquellos casos de síndrome de Klinefelter con dotación cromosómica XXXY y XXXXY en los que existen con frecuencia anomalías congénitas asociadas. La mayoría de estos casos se han descrito en estudios cromosómicos realizados en pacientes de instituciones para retrasados mentales. Parece ser, pues, que a mayor exceso de cromosomas X más intenso es el retraso mental. En 30 casos descritos (13) con cariotipo XXXXY el C.I. era en todos inferior al 60 %, y en su mayoría alrededor del 30 %.

### **Síndrome triplo-X**

La presencia de tres cromosomas X en sujetos fenotípicamente femeninos es la anomalía cromosómica más frecuente en las hembras. McLean y col. (14) la observan en 12 de 10.000 recién nacidos del sexo femenino. La primera descripción de este síndrome se debe a Jacobs y col. (15), quienes observaron tres

cromosomas X en una mujer con ligero retraso mental y amenorrea secundaria. En estudios posteriores se ha visto que el retraso mental se encuentra en cerca del 30 % de los casos. La infertilidad y la amenorrea primaria o secundaria son mucho menos frecuentes. En estudios realizados en instituciones para retrasados mentales, la frecuencia de triplo-X en las mujeres es casi 4 veces superior a la esperada en la población general (16). En la mayoría de estos casos, a pesar de una anomalía de los cromosomas sexuales, no se aprecian importantes alteraciones sexuales; este hecho tiene gran interés, ya que a diferencia del síndrome de Klinefelter en el varón, en el que siempre existe esterilidad, en la mujer el exceso de un cromosoma X se manifiesta a veces exclusivamente por retraso mental.

### Síndrome de Turner

El clásico síndrome de Turner caracterizado por disgenesia gonadal, talla baja y malformaciones congénitas, se asocia aproximadamente en un 10 % de los casos de retraso mental (17). Su intensidad es, con todo, moderada o leve y no acostumbra a encontrarse entre los sujetos institucionalizados. Como en el síndrome de Klinefelter, el resto de los casos presentan una inteligencia normal e incluso a veces superior a la media normal.

### Síndrome XYY

Recientemente se ha descrito una nueva anomalía de los cromosomas sexuales (XYY) de gran interés desde los puntos de vista médico, psicológico e incluso legal.

Jacobs y col. (18) publicaron en 1965 los resultados del estudio cromosómico de 197 varones con retraso mental recluidos por su comportamiento peligroso, violento o criminal en un hospital de máxima seguridad. En 7 casos hallaron una dotación cromosómica sexual XYY y en uno XXYY. La altura media de estos sujetos era de 181 cm, mientras que la del resto de los recluidos era de 170 cm. Estos hallazgos sugirieron que los varones con un extracromosoma Y tienden a ser más altos (>180 cm), presentan retraso mental y mayor tendencia a cometer actos delictivos. Estos hallazgos fueron confirmados por Casey y col (19); estos autores estudiaron 50 detenidos de altura superior a 181 cm, con mentalidad subnormal y con antecedentes penales, y hallaron 12 casos con cromosomas sexuales XYY. La elevada correlación entre altura superior a 180 cm, retraso mental y comportamiento antisocial con la dotación cromosómica XYY, es uno de los hallazgos más interesantes de la citogenética humana. Price y Whatmore (20) concluyen en su estudio sobre 9 casos con cariotipo 47, XYY, que estos sujetos iniciaron sus actividades antisociales a una edad más precoz (promedio 13 años), que el resto de los reclusos (promedio 18 años) fueron más resistentes al tratamiento correctivo y no tenían his-

toría familiar de delincuencia. Ninguno de estos pacientes presentaba alteración de los órganos sexuales. En comparación con el grupo de control, los delitos cometidos por estos pacientes fueron con mayor frecuencia contra la propiedad que contra las personas. Los delitos sexuales y la homosexualidad se hallan, al parecer, en proporción semejante a la del grupo de control. Estos datos parecen indicar que la dotación cromosómica es un factor en parte determinante de su conducta antisocial, lo cual hace difícil juzgar su culpabilidad. Con todo, se han descrito algunos casos con esta dotación cromosómica sin anomalías de su conducta. Por otra parte, se desconoce todavía con certeza cuál es la distribución de este cariotipo entre la población general por lo que las características de este síndrome no están definitivamente delimitadas.

## 2) ALTERACIONES METABOLICAS HEREDITARIAS

Las alteraciones metabólicas hereditarias constituyen la causa genética mejor conocida actualmente del retraso mental. Al contrario de lo que ocurre en las alteraciones cromosómicas, las alteraciones metabólicas congénitas constituyen ejemplos de alteración de un solo gene, y su distribución hereditaria sigue las leyes mendelianas de la herencia.

Creemos importante destacar la diferencia entre alteraciones cromosómicas y alteraciones metabólicas hereditarias. En el primer caso, la alteración afecta a todo un cromosoma o a una gran parte del mismo de tal modo que esta alteración es visible al microscopio al estudiar los cromosomas. Por otra parte, en las alteraciones cromosómicas en general, los progenitores son normales, por lo que no se transmite una enfermedad, sino que ésta se produce «de novo». Por el contrario, las alteraciones metabólicas hereditarias se deben en la mayoría de los casos a alteraciones de un solo gene. La alteración de un gene consiste posiblemente en una variación en la serie de nucleótidos que constituyen el ADN. Por este motivo las alteraciones de un gene no son visibles y el estudio de los cromosomas en estas enfermedades es completamente normal, ya que se trata de una alteración molecular imposible de ser detectada al microscopio.

La mayoría de las alteraciones metabólicas hereditarias son autosómicas recesivas. Por este motivo es característico que los padres sean clínicamente normales pero portadores heterocigotos del gene recesivo. La normalidad clínica de los padres no excluye por tanto una enfermedad hereditaria. La probabilidad de que los hijos padezcan la enfermedad de la que son portadores heterocigotos es 1:4. En algunos casos es posible determinar que los padres son heterocigotos portadores de la anomalía mediante métodos analíticos especiales. La posibilidad de que ambos progenitores sean portadores del mismo gene recesivo aumenta en los matrimonios entre primos hermanos o en las poblaciones con elevada frecuencia de matrimonios entre familiares.

Una gran parte de las alteraciones metabólicas hereditarias dan lugar a retraso mental, lo que indica la gran importancia del metabolismo en el

perfecto desarrollo cerebral. En este apartado expondremos las alteraciones metabólicas más importantes que dan lugar a retraso mental.

La frecuencia de las alteraciones metabólicas conocidas en los retrasados mentales es en la actualidad aproximadamente del 4 %. Posiblemente existan otras muchas metabolopatías hereditarias todavía por determinar. Por otra parte es muy posible que más de la mitad de los casos de retraso mental se deban a trastornos adquiridos, ya sea durante la vida fetal (infecciones, radiaciones, dieta insuficiente, en países subdesarrollados, etc.), durante el parto (anoxia, traumatismo fetal, etc.) o en la vida extrauterina (meningitis, encefalitis, etc.). Aproximadamente el 1 % de todos los casos de retraso mental se deben a la fenilcetonuria y un porcentaje algo inferior se observa recientemente debido a la homocistinuria.

En una serie de 2.081 retrasados mentales estudiados por Carson y Neil (21), se registraron 49 casos de fenilcetonuria, 2 de arginosuccínico aciduria, 1 síndrome de Lowe, 3 galactosemias, 3 gargolismos, 1 síndrome de Lignac-Fanconi, 1 cistinosis y 2 homocistinurias. Esta serie nos da idea de la escasa proporción de casos etiológicamente clasificables que presentan un determinado factor genético.

La importancia de estas alteraciones metabólicas es que algunas de ellas reconocidas precozmente permiten establecer un tratamiento relativamente eficaz y evitar en gran parte el retraso mental.

## ALTERACIONES METABOLICAS DE LOS AMINOACIDOS

*Fenilcetonuria.* La fenilcetonuria se debe a la ausencia o déficit funcional de la fenilalanina hidroxilasa que permite el metabolismo de la fenilalanina a tirosina. Como consecuencia de este déficit se retiene en sangre un exceso de fenilalanina que es convertida en ácido fenilpirúvico y que se excreta en exceso por la orina. El exceso de fenilalanina en sangre o de uno de sus metabolitos interfiriere de forma todavía no bien conocida al desarrollo normal del sistema nervioso central y en particular la mielinización de las fibras nerviosas. La falta de producción de tirosina, por otra parte, hace que exista un déficit de melanina responsable en parte del color más bien pálido de la piel de estos enfermos, de su pelo rubio claro y de sus ojos azules.

El retraso mental puede ser ya evidente hacia los 6 meses, sin embargo la mayoría de los casos se diagnostican clínicamente entre los 10 meses y los 3 años de edad, cuando una terapéutica eficaz es ya prácticamente imposible. El C. I. de la mayoría de los fenilcetonúricos no tratados es inferior al 50 %. Como ya hemos indicado la fenilcetonuria se encuentra en el 1 % de los retrasados mentales. En los EE. UU. se observa en el 1 por 10.000 nacimientos.

El diagnóstico precoz de la fenilcetonuria requiere el «screening» de todos los recién nacidos como es ya obligatorio en algunos países. Sólo de esta forma se logrará reducir la frecuencia de retrasados mentales que esta enfermedad produce. Los métodos más empleados son el de la reacción de la orina con

cloruro férrico y la aparición de un color verde característico debido a la presencia de ácido fenilpirúvico. Resultados semejantes se obtienen con la cinta preparada comercialmente para este análisis (Phenistix). La mayoría de los casos estudiados durante las dos primeras semanas de la vida dan resultados positivos. Sin embargo existen algunos casos falsos negativos así como algunos falsos positivos por otras aminoacidurias, por lo que determinados autores prefieren analizar el nivel de fenilalanina en sangre, análisis que puede hacerse en micrométodo a partir de 0,025 ml. de suero.

La transmisión de la fenilcetonuria se debe a un gene recesivo. Ambos progenitores son portadores del gene fenilcetonúrico aunque clínicamente son sanos. La posibilidad de que tengan un hijo afecto es de 1:4. Los heterocigotos pueden reconocerse mediante el test de tolerancia a la fenilalanina que consiste en la administración de 0,1 g kg. de fenilalanina y la medición de la fenilalanina en suero. La incidencia de heterocigotos en la población normal se considera del orden del 1 al 2 %.

La administración precoz de una dieta con escasa fenilalanina permite evitar las graves consecuencias de la enfermedad. Existen dietas formadas por hidrolizados de proteínas especialmente manufacturadas para estos pacientes (Lofenalac). Con todo, la reducción no puede ser total ya que en este caso los niños no crecen y pierden peso debido a que la fenilalanina es necesaria para otras funciones del metabolismo. Estudios metabólicos han demostrado que un niño de 6 meses requiere unos 25 mg. de fenilalanina por kg. y día, cifra unas 7 veces inferior al contenido de fenilalanina en una dieta normal. No existen datos concretos acerca del tiempo que debe seguirse esta dieta; Hsia (22) aconseja una dieta estricta por lo menos hasta los 4 años y es algo más liberal a partir de esta edad.

*Homocistinuria.* Esta es seguramente la segunda anomalía metabólica hereditaria en cuanto a su frecuencia en producir retraso mental. La homocistinuria se caracteriza clínicamente por retraso mental, ectopia lentis, alteraciones en la íntima de los vasos sanguíneos y alteraciones esqueléticas que recuerdan el síndrome del Marfan (23). Posiblemente se debe a un gene autosómico recesivo.

El análisis del metabolismo de estos enfermos permite demostrar un déficit en cistationina sintetasa. El déficit de esta enzima determina una acumulación de metionina o hemocisteína y la consiguiente homocistinuria. Una dieta escasa en metionina y con suplemento de cistina ha permitido en algunos casos así tratados un desarrollo físico y mental aparentemente normal.

*Otras aminoacidurias.* En estos últimos años se han descrito gran número de nuevas aminoacidurias, muchas de las cuales se acompañan de retraso mental. Sin embargo, su frecuencia es muy inferior a las dos citadas previamente. Citemos tan sólo la enfermedad caracterizada por un exceso de valina, leucina e insolucina en orina que le dan un olor como de jarabe de arce. Otras aminoacidurias con retraso mental son: hiperprolinemia, hidroxiprolinemia, histidinemia, citrulinemia, hiperglicemia, arginosuccínico aciduria hiperlisinemia, cistatonuria, etc...

## ALTERACIONES METABOLICAS DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

*Galactosemia.* La galactosemia se caracteriza por la incapacidad de metabolizar la galactosa en glucosa. Los niños afectados de este trastorno, al ser alimentados con leche presentan prontamente vómitos, pierden peso y aparece hepatomegalia asociada a ictericia. A los pocos meses es evidente el retraso mental y cataratas.

El defecto metabólico fundamental es un déficit de galactosa 1-fosfato uridil transferasa que metaboliza el paso de galactosa-1-fosfato a glucosa-1-fosfato (24). El déficit mental de estos pacientes parece ser debido a la hipoglicemia consecutiva a este trastorno.

La galactosemia puede diagnosticarse precozmente por la presencia de galactosa en la orina o por los niveles aumentados de galactosa en sangre. En los heterocigotos, por ejemplo en los padres de niños galactosémicos, pueden demostrarse niveles de galactosa 1-fosfato uridil transferasa en los hematíes inferiores a los normales. Esta es una forma de detección de los heterocigotos.

La no administración de leche o productos lácteos a estos pacientes permite un desarrollo normal. De ahí la importancia de un diagnóstico precoz en el recién nacido. En lugar de leche pueden administrarse hidrolizados de proteínas especialmente preparados.

*Intolerancia a la fructosa.* Froesch y col. (25) han descrito este síndrome caracterizado por la aparición de náuseas, vómitos, sudoración, confusión, coma y convulsiones cuando estos pacientes reciben fructosa. Si no se diagnostica esta intolerancia a la fructosa los pacientes desarrollan cirrosis hepática y retraso mental.

La intolerancia a la fructosa se debe al déficit de una aldolasa que interviene en el metabolismo de la fructosa. El exceso de fructosa en sangre produce severa hipoglicemia que posiblemente es la causa del trastorno cerebral. La enfermedad se transmite de forma autosómica recesiva. Su prevención consiste en evitar la ingestión de frutas y azúcar.

## ALTERACIONES METABOLICAS DE LOS LIPIDOS

Las alteraciones metabólicas más importantes de los lípidos asociadas a retraso mental son: la *idiotia amaurotica familiar* en sus diversas formas: infantil (Tay-Sachs), infantil tardía (Bielschowsky-Jansky), juvenil (Spielmeier-Vogt) y juvenil tardía (Kufs). La forma infantil, la más frecuente y mejor conocida se debe a la acumulación en las células nerviosas de un gangliosido. La enfermedad se caracteriza por la aparición de la «cherry-red spot» en la mácula de la retina y por un marcado déficit neurológico y mental desde los primeros meses de la vida. Su transmisión es autosómica recesiva y se observa con gran frecuencia entre los judíos de origen askenazi.

Otros trastornos hereditarios de los lípidos que cursan con retraso mental

son la enfermedad de *Nieman Pick* en la que se aprecia un acúmulo de esfingomielina en las células reticulares y la enfermedad de *Gaucher* debida a un acúmulo de cerebrosidos.

### MUCOPOLISACARIDOSIS

Constituyen un grupo de enfermedades de carácter hereditario que cursan con retraso mental y que se caracterizan por la acumulación de mucopolisacáridos en el tejido conjuntivo. Las más importantes son el *gargolismo* o lipondrodistrofia, con sus dos formas genéticas, el *síndrome de Hurler* autosómico recesivo y el *síndrome de Hunter* recesivo ligado al sexo. Datos clínicos fundamentales son el aspecto característico de la facies, opacificación de la córnea, alteraciones cardiovasculares e importante hepatoesplenomegalia. El *síndrome de Sanfilipo* u oligofrenia polidistrófica es una forma más leve autosómica recesiva. El *síndrome de Scheie* o enanismo polidistrófico autosómico recesivo y el *síndrome de Morquio* no cursan en general con retraso mental. Recientemente se han desarrollado métodos de cultivo in vitro de fibroblastos que demuestran el acúmulo de mucopolisacáridos reconocibles por su metacromasia (26). Estos métodos permiten también reconocer a los heterocigotos clínicamente normales.

### OTRAS ANOMALIAS METABOLICAMENTE HEREDITARIAS

Existen otras muchas metabopatías hereditarias que cursan con retraso mental. Citaremos tan sólo la *enfermedad de Wilson* o degeneración hepatolenticular debida a un déficit de ceruloplasmina. Entre las endocrinopatías podemos citar el *cretinismo bocioso familiar* no endémico con cinco tipos distintos, según las diversas enzimas afectadas que intervienen en el metabolismo de la hormona tiroidea. La *diabetes insípida nefrógena* acostumbra también a cursar con retraso mental. Los síndromes de *Lawrence-Moon-Biedl* y de *Willy-Prader* cursan con retraso mental e hipogonadismo.

### 3) MISCELANEA

Por último existen síndromes que cursan con retraso mental en los que se reconoce una importante influencia hereditaria pero se desconoce todavía cuál es su alteración metabólica fundamental. Citamos como más importantes la *acrocefalosindactilia* o *síndrome de Apert*, el *síndrome de Crouzon*, la *esclerosis tuberosa*, las enfermedades desmielinizantes, enfermedad de *Schilder* *Pelizaeus-Merzbacher*, y los síndromes como *Cornelia de Lange*, *Marinesco Sjögren*, *Rubinstein-Tavbi*, etc.

## RESUMEN

Las enfermedades que cursan con retraso mental y en las que intervienen factores genéticos pueden clasificarse en tres grupos : 1) alteraciones cromosómicas, 2) alteraciones metabólicas hereditarias, 3) miscelánea.

En el grupo de las alteraciones cromosómicas destaca por su frecuencia el síndrome de Down o trisomía 21. El síndrome del «cri du chat» es otro interesante síndrome que cursa con retraso mental y alteración cromosómica. Las alteraciones de los cromosomas sexuales presentan con cierta frecuencia retraso mental, en particular el síndrome de Klinefelter y el síndrome triplo-X. El síndrome XYY tiene gran interés por su retraso mental y tendencia a actos delictivos en sujetos de altura superior a los 180 cm.

Las alteraciones metabólicas hereditarias constituyen un amplio grupo de enfermedades en las que es frecuente el retraso mental. Las aminoacidurias se deben en general a defectos enzimáticos que se transmiten de forma autosómica recesiva. Las más importantes aminoacidurias, por su frecuencia, son la fenilcetonuria y la homocistinuria. Otras enfermedades con alteraciones metabólicas hereditarias y retraso mental se agrupan en las lipoidosis y mucopolisacaridosis.

Por último existen todavía numerosos síndromes de carácter familiar que cursan con retraso mental, cuya alteración etiopatogénica fundamental es todavía desconocida.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) BERG, J. M.: *Proc. 2nd Internat. Congr. on Mental Retardation*, Vienna. Basel, Karger, Part I, p. 170.
- (2) PENROSE, L. S.: *A Clinical and Genetic Study of 1,280 Cases of Mental Defect*, London. H. M. S. O.
- (3) BOOK, J. A.: *In Sorsby, A. Clinical Genetics*. London. Butterworths, p. 322.
- (4) LEWIS, E. O.: *Types of mental deficiency and their social significance*. J. Ment. Sci. 79, 298, 1933.
- (5) LEJEUNE, J., GAUTIER, M. y TURPIN, R.: *Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens*. C. R. Acad. Sci. 248, 1,721, 1959.
- (6) CARTER, C. O. y EVANS, K. A.: *Risk of parents who have had one child with Down's syndrome (mongolism) having another child similarly affected*. Lancet 2, 785, 1961.
- (7) EDWARDS, J. H., HARNDEN, D. G., CAMERON, A. H., CROSS, V. M. y WOLFF, O. H.: *A new trisomic syndrome*. Lancet 1, 787, 1960.
- (8) PATAU, K., SMITH, D. W., THERMAN, E., INHORN, S. L. y WAGNER, H. P.: *Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome*. Lancet, 1, 790, 1960.
- (9) LEJEUNE, J., LAFOURCADE, J., BERGER, R., VIALETTE, J., BOESWILLWALD, M., SERINGE, P. y TURPIN, R.: *Trois cas de délétion partielle du bras court d'un chromosome 5*. C. R. Acad. Sci. 257, 3,098, 1963.
- (10) BREG, W. R., MILLER, O. J., STEEL, M. W. y WARBURTON, D.: *Clinical findings in older patients with deletions of a chromosome 45 (cri du chat syndrome)*. Proc. 3rd Int. Cong. Hum. Genet., Chicago.
- (11) ROCA, M., ANTICH, J., RIBAS-MUNDO, M. y PRATS, J.: *Síndrome del «cri du chat» con mosaico cromosómico*. Medicina Clínica, 50, 180, 1968.

- (12) RABOCH, J. y SIPOVA, I.: *The mental level in 47 cases of «true Klinefelter syndrome»*. Acta Endocr. (Kobenhavn), 36, 404, 1961.
- (13) ZALESKI, W. A., HOUSTON, C. S., POZSONYI, J. y YING, K. L.: *The XXXXY chromosome anomaly. Report of three new cases and review of 30 cases from the literature*. Canad. Med. Ass. J. 94, 1.143, 1966.
- (14) MACLEAN, N., HARNDEN, D. G., COURT BROWN, W. M., BOND, J. y MANTLE, D. J.: *Sex chromosome abnormalities in newborn babies*. Lancet, 1, 286, 1964.
- (15) JACOBS, P. A., BAIKIE, A. G., COURT BROWN, W. M., MACGREGOR, T. N., MACLEAN, N. y HARNDEN, D. G.: *Evidence for the existence of the human «super female»*. Lancet, 2, 423, 1959.
- (16) OLANDERS, S.: *Double Barr bodies in women in mental hospitals*. Brit. J. Psychiat., 113, 1.097, 1967.
- (17) HADDAD, H. M. y WILKINS, L.: *Congenital anomalies associated with gonadal aplasia. Review of 55 cases*, Pediatrics, 23, 885, 1959.
- (18) JACOBS, P. A., BRUNTON, M., MELVILLE, M. M., BRITAIN, R. P. y McCLEMONT, W. F.: *Aggressive behavior, mental sub-normality and the XYY male*. Nature, 208, 1.351, 1965.
- (19) CASEY, M. D., SEGALL, L. J., STREET, D. R. K. y BLANK, C. E.: *Sex chromosome abnormalities in two state hospitals for patients requiring special security*. Nature, 209, 641, 1966.
- (20) PRICE, W. H. y WHATMORE, P. B.: *Behaviour disorders and pattern of crime among XYY males identified at a maximum security hospital*. Brit. Med. J., 1, 533, 1967.
- (21) CARSON, N. A. J. y NEILL, D. W.: *Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland*. Arch. Dis. Childh., 37, 505, 1962.
- (22) HSIA, D. Y. Y., BERMAN, J. y SIATIS, H.: *A screening program for phenylketonuria in newborn infants*. J. A. M. A., 188, 203, 1964.
- (23) CARSON, N. A. J., DENT, C. E., FIELD, C. M. B. y GAULL, G. E.: *Homocystinuria*. J. Pediat. J. Pediat., 66, 565, 1965.
- (24) BEUTLER, E., BALUDA, M., STURGEON, P. y DAY, R.: *A new genetic abnormality resulting in galactose-1-phosphate uridyl transferase deficiency*. Lancet, 1, 353, 1965.
- (25) FROESCH, E. R., WOLF, H. P., BAITSCH, H., PRADER, A. y LABIART, A. Amer. J. Med., 34, 151, 1963.
- (26) DANFS B. S. y BEARN, A. G.: *Hurler's syndrome. A genetic study in cell culture*. J. Exper. Med., 123, 1, 1966.

