

F. Rey Sánchez¹
L. Elvira Peña²
J. Salazar Veloz³

Relación entre cromosoma Y
largo y autismo: presentación de
tres nuevos casos

- 1 Médico Psiquiatra Adjunto
Servicio de Psiquiatría
Unidad de Psiquiatría Infantil
Complejo Hospitalario de Salamanca.
- 2 Médico Psiquiatra Adjunto
Servicio de Psiquiatría Hospital "Infanta Cristina" Badajoz.
- 3 Médico Biólogo
Sección de genética. Complejo Hospitalario de Salamanca.

*Relationship between long Y
chromosome and autism: three
new cases*

Correspondencia:

Francisco Rey Sánchez. C/ San Pablo 5-11,2º B. 37001. Salamanca

RESUMEN

Cada vez es mayor la evidencia de que factores orgánicos son relevantes en la etiología del autismo infantil. Diversos hallazgos sugieren una relación, aún no claramente establecida, entre el autismo y anomalías cromosómicas (X frágil, XXY, Y isodiccéntrico e Y largo).

El presente trabajo aporta tres nuevos casos de autismo asociado a un cromosoma Y largo (Yq+), y demuestra similares alteraciones en el cariotipo de los padres varones de estos pacientes.

Se discute la implicación de estos hallazgos en la comprensión etiológica del autismo infantil.

PALABRAS CLAVE

Autismo; Alteraciones cromosómicas; Cromosoma Y largo.

ABSTRACT

We are having increasing evidence about the importance of organic factors in the etiology of infantile autism. Some findings suggest a relation, not yet clearly established, between autism and chromosomal abnormalities (fragile X, XXY, isodicentric Y and long Y).

This paper presents three new cases of autism associated with a long Y chromosome (Yq+), and shows similar alterations in the cariotype of this patients' parents and brothers.

We discuss the implications of these findings in the understanding of the etiology of child autism.

KEY WORDS

Autism; Chromosomal alterations; Long Y chromosome.

244 INTRODUCCIÓN

Durante bastante tiempo, las psicosis infantiles han sido consideradas como determinadas por factores predominantemente psicogénicos. No obstante, la investigación reciente ha demostrado la importancia de los factores orgánicos en estos trastornos, y especialmente en el autismo infantil o trastorno generalizado del desarrollo (TGD). Aunque hasta ahora no se ha encontrado una causa específica, existe la evidencia de que factores hereditarios^(1,2) y/o daño pre-perinatal⁽³⁾ son de importancia etiológica en la mayoría de los casos⁽⁴⁾.

Las anomalías cromosómicas han sido poco estudiadas entre los factores etiológicos de las psicosis infantiles. Algunos hallazgos sugieren una relación entre autismo y defectos cromosómicos. Varios informes de casos asocian anomalías en cromosomas sexuales con psicosis infantil⁽⁴⁾ -e.g. el síndrome XYY⁽⁵⁻⁷⁾, cromosomas Y largos^(8,9), cromosoma Y dicéntrico⁽¹⁰⁾ y el síndrome de triple X⁽¹¹⁾.

Cuando en 1982 Brown y cols.⁽¹²⁾, y Meryash y cols.⁽¹³⁾ informaron de forma independiente de la concurrencia entre el Xq27 frágil -fra(x)(q27)- y el autismo infantil, aumentó el interés por valorar las aberraciones cromosómicas como posibles causas del síndrome conductual autista⁽⁴⁾. En 1980 Turner y cols.⁽¹⁴⁾ habían descrito un varón fraXq27 autista, y más de diez años antes Sankar⁽¹⁵⁾ informó de un incremento de la frecuencia de rotura de cromosomas en cultivos de leucocitos de niños autistas.

Otras anomalías cromosómicas han sido identificadas en sujetos con TGD; la mayoría son raras y su significado clínico permanece oscuro⁽¹⁶⁾:

- Aneuploidías autosómicas
 - 46, XY + 47, XY + 8 (mosaico de trisomía 8)
 - Trisomía 21
- Anomalías estructurales de autosomas
 - Fra (6) (q26)
 - 9h+
 - Fra (16) (q23)
- Aneuploidías de cromosomas sexuales
 - XXX
 - Mosaicismo WY (Y largo e Y corto)
 - XYY
- Anomalías estructurales de cromosomas sexuales
 - Y largo (Y = F)
 - Fra (X) (p22)
 - Fra (X) (q27)

Actualmente se tiende a apoyar la noción de que el autismo tiene en ocasiones un componente hereditario y que el estrés perinatal está relacionado en algunos casos⁽¹⁷⁾.

Los estudios familiares y gemelares sobre el autismo sugieren la importancia de los genes, pero un modelo simple de herencia no puede dar cuenta de todos los casos de autismo. La definición clínica de autismo podría no ser un fenotipo conductual válido. De los estudios familiares se refleja una heterogeneidad genética, con la sugerencia de una herencia autosómica recesiva en algunas familias con varios casos de autismo⁽¹⁸⁾.

El efecto de cromosomas Y largos ha sido ampliamente discutido. Nielsen y Friedrich⁽¹⁹⁾ encontraron una conexión entre cromosomas Y largos y criminalidad, pero otros autores⁽²⁰⁾ no pudieron confirmar estos hallazgos. Christensen y Nielsen⁽²¹⁾ demostraron una alta proporción de cromosomas Y largos entre los niños atendidos en una unidad de psiquiatría (14,8%). Axelsson y Wahlström⁽²²⁾ informaron un ratio Y/F > 1 en 7,4% de varones con psicosis paranoide admitidos en una unidad de psiquiatría. En 1977 Akesson y Wahlström⁽²⁰⁾ indican la ocurrencia de cromosoma Y largo en el 2% de varones normales. Gillberg y Wahlström⁽⁴⁾ informan de un 14% de niños psicóticos con un ratio Y/F > 1. El hallazgo de un alto porcentaje de anomalías en cromosomas sexuales, particularmente en relación con una relativa "reducción" en la influencia "femenina" normal (X dañado, cromosomas Y supernumerarios, Y largo) ofrece algún soporte a la especulación de Wing⁽²³⁾ de que el autismo podría ser en algunas ocasiones el resultado de una influencia "masculina" patológicamente exagerada⁽⁴⁾.

Se han descrito casos aislados de psicosis infantiles tempranas en varones XYY⁽⁶⁾. La asociación del síndrome XYY y el autismo, aunque muy infrecuente, podría ser algo más que una coincidencia. La posibilidad de una conexión patogénica entre ambas entidades debe ser considerada seriamente a la luz de las aportaciones teóricas de Wing⁽²³⁾, la asociación entre autismo y el fra (X) y el hallazgo de cromosomas Y largos en una frecuencia mayor de la esperada entre niños autistas. El cromosoma Y largo también ha sido asociado a psicosis paranoides, lo que podría indicar más que una ligazón directa entre Y largo y autismo, una predisposición general para el desarrollo de una psicosis. Es claro que el síndrome fra (X), el síndrome XYY y los cromosomas Y largos son

condiciones distintas, aunque las tres están relacionadas con los cromosomas sexuales y representan un "exceso" de material cromosómico masculino o un "defecto" de material femenino. Sólo una minoría de varones XYY son autistas o psicóticos y por tanto se podría concluir que el cariotipo XYY aisladamente no puede ser la causa de autismo. No obstante, algunos estudios sugieren que el retardo en el lenguaje es con mucha frecuencia primariamente concomitante con el síndrome XYY⁽²⁴⁾. Nielsen y cols.⁽⁶⁾ encuentran "dificultades en establecer contacto con otros" en el 64% de los pacientes XYY comparados con el 17% del grupo control (varones criminales). Forsmann y cols.⁽²⁵⁾ sostienen que el síndrome XYY predispone a la inmadurez cerebral: el síndrome parece asociado a un enlentecimiento del EEG, reflejo de la inmadurez cerebral. Otros aspectos parecen asociados al síndrome XYY: las habilidades visuoespaciales se desarrollarían mejor que la inteligencia verbal; un cromosoma Y extra podría predisponer al niño a sufrir daño cerebral orgánico; tendencia a la aparición de ataques de mal humor⁽⁷⁾. Sumando las evidencias y argumentos señalados por diversos investigadores, es tentador sugerir que el cariotipo XYY podría predisponer a la aparición de retrasos en el habla-lenguaje en el niño, dificultades en el establecimiento de relaciones sociales e inmadurez global del desarrollo cerebral. Todos estos aspectos son característicos del autismo, pero en el autismo hay otra dimensión del problema: su cualidad y severidad. La constitución XYY *per se* no es causa de autismo, pero podría predisponer al niño a trastornos moderados del lenguaje y sociabilidad, con el efecto añadido de la predisposición a sufrir daño cerebral en el nacimiento o durante el primer año de vida⁽⁷⁾.

El Y isodiccéntrico podría considerarse una variación del XYY, con características clínicas similares. No está claro cómo las deleciones o duplicaciones de varios segmentos del cromosoma Y pueden afectar al fenotipo o a la conducta. Ya que el impacto genético de las alteraciones del cromosoma Y suelen estar relacionadas con el brazo corto, parece probable que el niño descrito por Blackman y cols. (Y isodiccéntrico) sería similar a un varón 47 XYY⁽¹⁰⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presenta un total de 32 pacientes a los que se les realizó estudio cariotípico, que acudieron a las consul-

tas de Psiquiatría Infantil del Servicio de Psiquiatría del Complejo Hospitalario de Salamanca. El estudio del cariotipo de estos niños fue motivado por la presencia de síntomas psicóticos o bien trastornos de la conducta potencialmente ligados a trastornos somáticos o fenotípicos.

Dividimos esta muestra de 32 niños en dos grupos. El primero de ellos (grupo A) está constituido por aquellos pacientes que recibieron un diagnóstico de Trastorno Generalizado del Desarrollo o de Esquizofrenia, según los criterios de la DSM-III-R⁽²⁶⁾; este grupo A lo componen cuatro pacientes con TGD (todos varones, edad media de 4,0 años) y cinco esquizofrénicos (cuatro varones y una hembra, edad media 11,6 años). El segundo grupo (grupo B) lo componen 23 pacientes que recibieron otros diagnósticos o en los que no se demostró un trastorno psiquiátrico.

Cuando en el cariotipo de alguno de estos pacientes detectamos la aparición de un cromosoma Y largo (XYq+), se realizó cariotipo de los padres y hermanos varones.

Metodología genética

El estudio citogenético se realizó en sangre periférica⁽²⁷⁾, se utilizó como sustancia hipotónica CIK. Las metafases fueron marcadas con bandas GTG⁽²⁸⁾ y QFQ⁽²⁹⁾. De cada paciente se analizaron 20 metafases.

La variación de tamaño del cromosoma Y es conocida desde 1961 cuando se describió el primer gonosoma Y largo en el hombre⁽³⁰⁾. La longitud del cromosoma Y presenta variaciones interraciales⁽³¹⁾ e intrarraciales⁽³²⁾, e incluso se ha descrito un gradiente norte-sur para la longitud de dicho cromosoma, de modo que los nórdicos tienen un cromosoma Y más corto que los mediterráneos⁽³³⁾.

RESULTADOS

El estudio cromosómico de ambos grupos mostró los resultados que aparecen en la tabla 1.

Por tanto, tres de los cuatro niños autistas (75%) -un tercio de los pacientes psicóticos-, presentaron un XYq+. En este grupo A no se demostró otro hallazgo cromosómico patológico. Ninguno de los cinco pacientes esquizofrénicos mostró alteraciones cariotípicas.

atendidos en una Unidad Hospitalaria de Psiquiatría Infantil⁽²¹⁾.

Judd y Mandell⁽⁸⁾ realizaron un estudio con el fin de llevar a cabo un análisis cromosómico de un grupo homogéneo seleccionado de 11 niños afectados de autismo. Tres de los niños estudiados presentaban un cromosoma Y largo (dos de ellos son hermanos). En la clínica no existían síntomas que diferenciaron el cuadro de los tres niños con el Y largo del resto de la muestra. Los estudios cromosómicos del padre (no autista, física y emocionalmente sano) de dos de estos niños reveló un cromosoma Y largo similar, lo cual tendería a eliminar una conexión causal entre esta variación cromosómica y el autismo. Un cromosoma Y largo podría ser una variante de la normalidad, no patológica, pero hereditaria. La conclusión de los autores del trabajo es que el hallazgo de un cromosoma Y largo en tres de los sujetos de la muestra es accidental, no relacionado causalmente con el autismo, sino que realmente representaría una variación cromosómica normal heredable⁽⁹⁾. En nuestro estudio, todos los hermanos varones y los padres de los niños con XYq+ presentan así mismo este cariotipo, en la línea de los hallazgos de Judd y Mandell. No obstante es difícil dilucidar si el cromosoma Y largo es simplemente una variante de la normalidad o podría representar un factor predisponente para el desarrollo del autismo.

Las investigaciones futuras que utilicen datos familiares y gemelares para la identificación de modelos de herencia necesitan incluir definiciones más amplias del fenotipo conductual y considerar modelos más complejos de herencia en el autismo. Los datos preliminares acerca de déficits cognitivos y sociales en parientes de sujetos autistas sugieren que el autismo puede ocurrir a través de la interacción de factores genéticos parcialmente independientes. Una hipótesis de trabajo sugiere

la existencia de dos umbrales (reflejando varones y hembras) presentes en la escala de déficits cognitivos, mientras que un único gen (quizás autosómico recesivo) subyace en los déficits sociales.

La asociación de autismo con trastornos genéticos simples, como la esclerosis tuberosa o la fenilcetonuria no tratada, y con anomalías cromosómicas, la más notable el fra X, ilustra claramente la presencia de heterogeneidad genética en el autismo. En qué medida subyace en estas asociaciones una patofisiología común o influencias genéticas compartidas permanece sin aclarar⁽¹⁸⁾.

CONCLUSIONES

De los resultados presentados no se pueden extraer conclusiones definitivas acerca de la importancia de las anomalías cromosómicas en la génesis primaria de las psicosis infantiles. Debe ser tenido en cuenta que aparecen anomalías cromosómicas en un alto porcentaje de la población estudiada. No es probable que las anomalías cromosómicas por sí mismas sean la causa de la conducta psicótica en la mayoría de los casos. No obstante, en interacción con otros factores, es posible que algunas de las anomalías cromosómicas sean importantes en la patogénesis de estos trastornos⁽⁴⁾.

La importancia de los hallazgos presentados es alertar a los clínicos de la posibilidad de una anomalía del cromosoma Y (además del fraX) en los niños autistas. Se debería considerar un estudio cromosómico en todos los niños que cumplan los criterios estrictos de autismo. Si los cariotipos de niños autistas fueran estudiados rutinariamente, podría clarificarse su relación con las alteraciones del cromosoma Y⁽¹⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Folstein S, Rutter M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 1977;20:119-128.
- 2 Ritvo ER, Ritvo EC, Brother AM. Genetic and immunohematologic factors in autism. *J Autism Dev Disord* 1982;12:109-114.
- 3 Gillberg C, Gillberg IC. Infantile autism: a total population study of reduced optimality in the pre, peri- and neonatal period. *J Autism Dev Disord* 1983;13:153-166.
- 4 Gillberg C, Wahlström J. Chromosome abnormalities in infantile autism and other childhood psychosis: a population study of 66 cases. *Develop Med Child Neurol* 1985;27:293-304.
- 5 Forsins H, Kaski U, Schröder J, de la Chapelle A. Is there a common psychopathology of XYY boys? A clinical report on three cases of XYY and one XY/XYY. *Acta Paedopsychiatr* 1972;39:28-41.
- 6 Nielsen KB, Christensen KR, Friedrich U, Zenthen E, Ostergaard O. Childhood of males with the XYY syndrome. *J Autism Childhood Schizophrenia* 1973;3:5-26.
- 7 Gillberg C, Winnergard I, Wahlström J. The sex chromosomes-one key to autism. An XYY case of infantile autism. *App Research Ment Retardation* 1984;5:353-360.

- 248 8 Judd L, Mandell AJ. Chromosome studies in early infantile autism. *Arch Gen Psychiatry* 1968;**18**:450-457.
- 9 Hoshino Y, Yashima Y, Tachibana R, Kaneko M, Watanabe MA, Kumashiro H. Sex chromosome abnormality in autistic children-long Y chromosome. *Fukush J Med Sciences* 1979;**26**:31-42.
- 10 Blackman JA, Selzer SC, Patil S, Van Dyke DC. Autistic disorder associated with an iso-dicentric Y chromosome. *Develop Med Child Neurol* 1991;**33**:153-166.
- 11 Woodhouse WJ, Holland AJ, McLean G, Reveley AM. The association between triple X and psychosis. *Br J Psychiatry* 1992;**160**:554-557.
- 12 Brown WT, Jenkins EC, Friedman E, Brooks J, Wiskiewshi K, Raguthu S, French J. Autism is associated with the fragile-X syndrome. *J Autism Dev Disord* 1982;**12**:303-308.
- 13 Meryash DL, Saymansky LS, Gerald PS. Infantile autism associated with fragile-X syndrome. *J Autism Dev Disord* 1982;**12**:295-301.
- 14 Turner G, Daniel A, Frost M. X-linked mental retardation, macroorchidism and the Xq 27 fragile site. *J Pediatrics* 1980;**96**:837-841.
- 15 Sankar S. Chromosome breakage in infantile autism. *Dev Med Child Neurol* 1970;**12**:572-575.
- 16 Young JG, Newcorn JH, Leven LI. Pervasive developmental disorders. En: Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry* / V. 5ª ed Williams & Wilkins, Baltimore, 1989. Vol II:1775-1776.
- 17 Steffenburg S, Gillberg Ch, Hellgren L, Andersson L, Gillberg IC, Jakobson G, Bokman M. A Twin Study of Autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;**3**:405-416.
- 18 Smalley SL. Genetic influences in autism. En: Pervasive Developmental Disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1991;**14**(1):125-139.
- 19 Nielsen KB, Friedrich V. Length of the Y chromosome in criminal males. *Clin Genet* 1972;**3**:281-285.
- 20 Akesson HO, Wahlström J. The length of the Y chromosome in men examined by forensic psychiatrists. *Hum Genet* 1977;**39**:1-5.
- 21 Christensen KR, Nielsen J. Incidence of chromosome aberrations in a child psychiatric hospital. *Clin Genet* 1974;**5**:205-210.
- 22 Axelsson R, Wahlström J. Chromosome aberrations in patients with paranoid psychosis. *Hereditas* 1984;**100**:29-31.
- 23 Wing L. Sex ratios in early childhood autism and related conditions. *Psych Reseach* 1981;**5**:129-137.
- 24 Ratcliffe SG, Field MA. Emotional disorder in XYY children: four case reports. *J Child Psychol Psychiatry* 1982;**23**:401-406.
- 25 Forsmann H, Washiström J, Wallin L, Akesson HO. *Males with double Y chromosomes*. Scandinavian University Books, Göteborg, 1975.
- 26 American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. 3ª ed. revisada. Masson, Barcelona, 1988.
- 27 Arakaki DT, Sparkes RS. Microtechnique for culturing leucocytes from whole blood. *Cytogenetics* 1963;**2**:47-60.
- 28 Seabright M. The use of proteolytic enzymes for mapping of structural rearrangements in the chromosomes of man. *Chromosoma* 1972;**36**:204-210.
- 29 Caspersson T, Zech L, Johanson C. Differential banding of alkylating fluorochromes in human chromosomes. *Exp Cell Res* 1970;**60**:315-319.
- 30 Bender M, Gooch PC. An unusually long human Y chromosome. *Lancet* 1961;**2**:463.
- 31 Cohen MM, Shaw MW, McLuer JW. Racial differences in the length of the human Y chromosome. *Cytogenetics* 1966;**5**:34-52.
- 32 Valls A. La longitud del cromosoma Y en vascos y españoles. *Bol R Soc Esp His Nat* 1968;**66**:65-73.
- 33 Lubs H, Patil S. Mediterranean origin of long Y chromosome in caucasians. *Am J Hum Genet* 1975;**27**:60.