

Evaluación etiológica del retardo mental de origen genético. Algoritmo diagnóstico y nuevas técnicas moleculares

Etiologic evaluation of genetically-caused mental retardation. Diagnostic algorithm and new molecular techniques

Dra. María del Valle Torrado^a

RESUMEN

El retardo mental afecta al 1-3% de la población. Su etiología es heterogénea; un 47% de los casos, aproximadamente, se deben a factores genéticos. El objetivo del artículo es informar sobre etiologías del retardo mental; actualizar sobre las nuevas tecnologías de diagnóstico molecular y entender sus limitaciones para un uso adecuado y racional. Finalmente, se sugiere un algoritmo orientado desde la genética para el estudio del retardo mental; se informa sobre las técnicas disponibles en el país y las que se realizan en países desarrollados.

Determinar la etiología permitirá el manejo adecuado del niño y efectuar un correcto asesoramiento familiar.

Palabras clave: retardo mental, genética, diagnóstico molecular.

SUMMARY

Mental retardation affects 1-3% of the population. Its etiology is heterogeneous and approximately 47% of cases are caused by genetic factors. The aim of this paper is to report on etiologies of mental retardation, to present updates on new technologies of molecular diagnosis, and to analyze their limitations for the appropriate and rational use of them. Finally, an algorithm based on genetics is suggested for the study of mental retardation by reporting on the techniques available in Argentina and in developed countries.

A well-defined etiology will lead to the proper management of children with mental retardation, and suitable family counseling.

Key words: mental retardation, genetics, molecular diagnosis.

INTRODUCCIÓN

El retardo mental es un trastorno que produce un notable impacto en la vida de un individuo, su familia y la sociedad.

El retardo mental fue definido por la Asociación Estadounidense de Deficiencia Mental como una significativa disminución de la función intelectual junto con un déficit de la conducta adaptativa que se manifiestan durante el desarrollo.¹ Se considera retardo mental cuando el cociente intelectual

(CI) está por lo menos 2 desvíos estándar por debajo de la media poblacional (CI < 70). Las conductas adaptativas se refieren a amplias áreas de acción, tales como: cuidados personales, desenvolvimiento en la vida diaria (uso del teléfono, dinero, transporte público, etc.) e interacción social. El período de desarrollo se considera desde el nacimiento hasta los 18 años.

Para la definición de CI se requieren algunos de los tests de inteligencia estandarizados y validados en nuestra población. Para el grado de gravedad, por lo general, se acepta que el retardo mental es leve cuando el CI es de 50-55 hasta 70, moderado cuando el nivel es de 35-40 a 50-55; grave de 20-25 a 35-40 y profundo si es menor de 20-25.²

El objetivo de este artículo es informar al pediatra sobre etiologías del retardo mental y comentar los avances tecnológicos en forma simplificada, a fin de poder entender las limitaciones de algunos de ellos y el empleo adecuado y racional de estos estudios.

Es conveniente para el pediatra saber que la denominación de retardo madurativo se usa para niños pequeños hasta los 5 años cuando se constata retraso motor o del lenguaje, o de ambos; y la de retardo mental se aplica en mayores de 5 años en los que se puedan establecer medidas de inteligencia con métodos estandarizados. La determinación del retardo madurativo es el primer escalón para el diagnóstico. Por lo general, se puede predecir que los retardos madurativos que implican compromiso del aprendizaje y de la conducta adaptativa posteriormente serán retardos mentales; en cambio, en los retardos madurativos leves no se podría efectuar tal predicción.³

a. Servicio de Genética del Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Correspondencia: mtorrado@fibertel.com.ar

Conflicto de intereses: Nada que declarar.

Recibido: 7-1-09
Aceptado: 17-2-09

El retraso madurativo / retardo mental afecta al 1-3% de la población.⁴ Conocer la causa del retardo mental es fundamental para el manejo del niño y la familia.

La posibilidad de establecer la etiología, en poblaciones de niños con retardo madurativo / retardo mental, varía notablemente (10-81%) según las diferentes publicaciones.^{4,5} Esta gran variabilidad depende de: la definición y metodología diagnóstica empleadas, las poblaciones en las que se efectuaron las investigaciones, si se completaron los exámenes complementarios requeridos y la posibilidad de efectuar estudios diagnósticos con técnicas de avanzada.

Las causas exógenas (perinatales, exposición a teratógenos, etc.) explicarían un 18,6-44,5% de los retardos mentales y las de etiología genética un 17,4-47,1%.⁶

La definición de etiología parece sencilla, pero no lo es y, como indican otros autores, es conveniente la definición que proponen Schaefer y Bodensteiner,⁷ quienes dicen que es el diagnóstico específico que permite informar a la familia sobre pronóstico, riesgo de recurrencia y posibilidad de sugerir modos de posibles terapias. Definir como etiología una microcefalia o una agenesia de cuerpo calloso, no es un diagnóstico adecuado; en realidad, es un signo que comparten diversas causas etiológicas con distintos modos de transmisión y pronóstico. Un diagnóstico clínico de síndrome de Down establecido con seguridad por un genetista experto no será etiológico si no se determina con un estudio cromosómico, si es por no disyunción, con bajo riesgo de recurrencia o si es por translocación derivada de los padres con alto riesgo de recurrencia en próximas gestas.

La etiología del retardo mental es extraordinariamente heterogénea. (Tabla 1)

Con respecto a la Tabla 1 y ampliando información en lo referente a causas monogénicas se reconocen actualmente 1.532 enfermedades monogénicas con retardo mental, citadas en el Catálogo online de herencia mendeliana de Víctor A. McKusick, (OMIM);⁸ que explicarían alrededor del 50% de los retardos mentales moderados-graves y una pequeña proporción de los leves. Algunos ejemplos son: síndrome de Rubinstein-Taybi (retardo mental, microcefalia, pulgares anchos); microcefalia vera; síndrome de Aarskog (anomalía genital, retardo mental, ptosis palpebral); síndrome de Sotos (hipotonía, macrosomía, retardo mental, macrocefalia).

De los retardos mentales moderados y graves un 8 al 10% serían de etiología génica ligada al

Tabla 1. Etiología del retardo mental

Factores ambientales prenatales, perinatales y postnatales

Prenatales

- Malnutrición proteica y vitamínica durante la gesta.
- Prematurez; por sus complicaciones.
- Exposición a teratógenos (alcohol, misoprostol, anticonvulsivantes).
- Enfermedades maternas (diabetes, lupus).
- Infecciones durante el embarazo (toxoplasmosis, citomegalovirus, rubéola).
- Agentes físicos, como fiebre alta y sostenida, radiación excesiva.

Perinatales

- Complicaciones obstétricas o neonatales, como hipoxia, hipoglucemia sostenida, traumatismos, hipotermia, infecciones, alteraciones metabólicas, hemorragias, etc.

Posnatales

- Desnutrición grave.
- Causas socioculturales.
- Deprivación emocional.
- Infecciones, enfermedades vasculares e intoxicaciones que afectan el SNC.

Factores genéticos

Anomalías cromosómicas

- Detectables con técnicas de bandeo G y alta resolución.
 - Anomalías numéricas: como trisomías 21, 13, 18 o monosomías, como el síndrome de Turner.
 - Anomalías estructurales: deleciones, duplicaciones, anillos cromosómicos, translocaciones desbalanceadas.
- No detectables por las técnicas de bandeo G y alta resolución
 - Microdeleciones o microduplicaciones de cualquier cromosoma.
 - Deleciones subteloméricas.
 - Síndrome de genes contiguos.

Enfermedades de etiología compleja

- Síndromes de Prader-Willi y de Angelman, donde intervienen más de un factor, como, por ejemplo, alteración de la metilación, impronta genómica y alteración de genes.

Enfermedades monogénicas

- Existen alrededor de 1.532 enfermedades monogénicas que se acompañan con retardo mental con herencias dominantes, recesivas, ligadas al X. Se incluyen aquí enfermedades metabólicas, neurodegenerativas, algunas anomalías estructurales del SNC, etc.

Enfermedades mitocondriales

- Por anomalías del ADN mitocondrial, como la Enfermedad de Alpers, MELAS (acrónimo inglés de Mio Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke Like episodes), Kearns-Sayre, etc.

Etiología multifactorial del retardo mental

- Por la combinación de poligenes más factores medioambientales.

cromosoma X, lo que explicaría en parte la mayor proporción de varones con retardo mental y, de ellos, el más frecuente sería el síndrome de sitio frágil del X.

Es importante resaltar que el retardo mental de etiología multifactorial, por combinación de poligenes situados en diferentes cromosomas y factores medioambientales, es la causa mayoritaria de los retardos mentales leves. En este grupo, la modificación de los factores medioambientales puede impedir la aparición del retardo mental. Por ejemplo, modificando la alimentación, condiciones sanitarias, estimulación, educación, empleo, etc. En este tipo de retardo mental existe una gran variabilidad de frecuencia entre las naciones del primer mundo y los países subdesarrollados. Se acepta que el retardo mental leve mayoritariamente debido a factores multifactoriales tiene una prevalencia de aproximadamente 2,3% en distintos grupos poblacionales mundiales. En países con alto nivel socioeconómico y problemas sociales menores, donde se eliminan los elementos desfavorables del medio ambiente, como en Suecia y Finlandia, la prevalencia de este tipo de retardo mental es de 0,4% y 0,55%, respectivamente.⁹ Se podría inferir, quizás, que éste es el efecto real de los componentes genéticos de la herencia multifactorial.

Desde el punto de vista genético, el retardo mental se podría clasificar en:

- a. **Sindrómico** cuando está asociado a una serie de características clínicas, metabólicas, radiológicas, etc.
- b. **No sindrómico** o no específico, cuando el retardo mental es aislado o asociado a manifestaciones clínicas sutiles.

En los últimos años se han producido importantes avances en la dismorfología, en la neurofisiología, en los estudios metabólicos, en el área de las neuroimágenes, en la citogenética, en estudios moleculares aplicados a la citogenética y a las enfermedades monogénicas, que hacen posible identificar la etiología de numerosos retardos mentales que previamente no se diagnosticaban.

Aun con todos estos adelantos, existe un porcentaje variable de niños con retardo mental que quedan sin diagnóstico etiológico en los más importantes centros de genética. Estos pacientes deben ser reevaluados periódicamente por el genetista clínico, que es quien decidirá en un futuro qué nuevos estudios se solicitarán a fin de arribar al diagnóstico correcto de la etiología.

A continuación se detallan algunos pasos simples y la tecnología actualizada con que se cuenta para el diagnóstico del retardo mental, cómo

y cuándo se debería aplicar, qué permite diagnosticar, las limitaciones de los diferentes métodos y un algoritmo diagnóstico que, aplicado por manos expertas, conduzca a definir al máximo la etiología, con recursos racionales.

EVALUACIÓN GENÉTICA

Una completa evaluación genética puede constar de las siguientes instancias según la disponibilidad de estudios:

1. **Anamnesis.** Un cuidadoso interrogatorio es indispensable para rastrear causas teratógenos, como ingestión de alcohol, exposición a fármacos (dicumarínicos, metrotrexate, misoprostol, anticonvulsivantes); exposición a agentes físicos (fiebre alta y sostenida); enfermedades maternas (rubéola, lupus, diabetes, etc.). Además, se pueden obtener datos que orienten a pensar en causas prenatales o perinatales de retardo mental. Por otro lado, constatar antecedentes de adquisición de las pautas motoras, del lenguaje, del comienzo de los síntomas, ayuda a determinar si las pautas siempre fueron más lentas o si involucionaron, lo que puede orientar el diagnóstico. Lo mismo sucede con la evolución del perímetro cefálico. Es importante que el pediatra lo constate en cada visita pues existen microcefalias congénitas o adquiridas y este dato es muy importante para ayudar a definir la etiología.
2. **Genealogía.** Este simple instrumento, efectuado detalladamente, con inclusión de 3 generaciones y tomando en cuenta antecedentes de edades parentales, origen étnico, abortos espontáneos, muertes neonatales, consanguinidad, enfermedades familiares, antecedentes de retardos mentales o dificultades escolares, puede ser un valioso orientador para pensar en patologías cromosómicas o de herencia autosómica dominante, recesivas, ligadas al cromosoma X o herencia mitocondrial.
3. **Examen físico.** Que incluya una evaluación dismorfológica detallada.

Estas evaluaciones son la clave de un buen diagnóstico genético, ya que en el 18,5-40%^{2,10} de los casos se puede establecer un diagnóstico con este simple dato y la genealogía, y en muchos otros dirigir adecuadamente los estudios complementarios a seguir con una sospecha diagnóstica firme, que depende fundamentalmente de la experiencia clínica del genetista. Alrededor de la mitad de los diagnósticos clínicos se efectúan en base a la gestáltica del paciente (primera impresión a partir de su as-

pecto), que se complementará con la solicitud de exámenes adecuados.³

Los datos antropométricos son imprescindibles, pues las microcefalias, macrocefalias, macrosomías y retrasos de crecimiento están presentes en un gran número de patologías genéticas.

4. **Exámenes complementarios.** Como radiografías, ecografías, evaluación oftalmológica, neuroimágenes, estudios de laboratorio, estudios electrofisiológicos, etc. Estos estudios muchas veces pueden definir un diagnóstico; por ejemplo, en un bebé con retardo madurativo, microcefalia y cardiopatía, un examen oftalmológico con distribución del pigmento retiniano en sal y pimienta puede inducir a pedir estudios de laboratorio para detección de rubéola congénita y efectuar el diagnóstico; o bien, la presencia de una mancha rojo cereza en la retina permitirá orientar el diagnóstico a enfermedad metabólica. La exploración auditiva también es una evaluación de rutina en el diagnóstico del retardo mental.
5. **Examen neurológico.** Para evaluar el tono muscular, reflejos, actitud social, existencia de ausencias o convulsiones, signos de parálisis cerebral, paresias, anomalías de la marcha, compromiso de pares craneales, etc. Esta evaluación y la solicitud de estudios complementarios, como EEG, TAC o RMN de cerebro, muchas veces orientan al diagnóstico etiológico. Es importante aclarar que algunas de las malformaciones que se detectan en las neuroimágenes no constituyen diagnósticos etiológicos y tan sólo son un signo compartido por varias enfermedades de diferentes etiologías. A manera de ejemplo, la anomalía de Dandy-Walker está presente en varias enfermedades de origen cromosómico y en más de 40 de etiología génica, entre recesivas, dominantes y ligadas al X, algunas de ellas neurometabólicas (catálogo de OMIM).⁸ Es fundamental una excelente descripción de las malformaciones del sistema nervioso central en la RMN de cerebro, en especial de la corteza cerebral y de su distribución, ya que con ese dato a veces se efectúa el diagnóstico. Por ejemplo, las polimicrogirias frontal bilateral y generalizada bilateral son de herencia presumiblemente autosómica recesiva, la perisilviana bilateral es de etiología heterogénea (recesiva, dominante o ligada al X); mientras que la frontoparietal bilateral es de herencia recesiva y la mutación del gen responsable (GPR56) se puede estudiar molecularmente.¹¹

6. **Evaluación citogenética con técnicas de bandedo G.** Analiza cromosomas en metafase; emplea tripsina y Giemsa como colorante.¹² Permite observar los cromosomas en bandas claras y oscuras, con lo que se pueden diferenciar los distintos pares de cromosomas (visualiza alrededor de 450 bandas).

Detecta anomalías cromosómicas: a) Numéricas, como trisomías (la del par 21 o síndrome de Down, del par 13, del 18, etc.); monosomías (la más frecuente es el síndrome de Turner en el que sólo 1/3 de las niñas tendrán algún grado de discapacidad intelectual). b) Estructurales, como deleciones, duplicaciones o trisomías parciales, translocaciones desbalanceadas; defectos en más o en menos de porciones de cromosomas. Se trata de una técnica de rutina en la evaluación genética que permite efectuar el diagnóstico en 4-34,1% de los niños con retardo madurativo / retardo mental.²

Resulta ideal para la detección de las anomalías cromosómicas numéricas y algunas estructurales. Es una técnica sencilla y económica que se emplea en todos los servicios de genética del país y no requiere laboratorios sofisticados; su inconveniente es que no detecta segmentos estructurales anómalos muy pequeños.

7. **Evaluación citogenética con técnicas de bandedo G y alta resolución.** Analiza cromosomas en prometafase (igual o mayor de 600 bandas). Estos estudios son de utilidad para detección de deleciones y duplicaciones que pueden pasar desapercibidas con la técnica anterior. Es económica pero depende del ojo experimentado del citogenetista. Se realiza en casi todos los laboratorios de genética del país. Los autores coinciden en que en los niños con mayor número de dismorfias y retardo mental más importante es más frecuente encontrar anomalías cromosómicas.

Shevell M et al,⁴ en un estudio de revisión, concluyen que este estudio debe solicitarse de rutina en todo niño con retardo madurativo / retardo mental, aun sin la presencia de dismorfias, ya que detecta etiología cromosómica en un 3,7% de los retardos mentales de causa desconocida.

8. **Técnicas de hibridación fluorescente in situ o FISH con sondas de región específica.** Esta técnica consiste en utilizar una sonda (fragmento de ADN de una región conocida marcada con colorante fluorescente).¹³ En medios de cultivo de linfocitos esa sonda se unirá solamente a la región de ADN normal, por lo

que la ausencia de fluorescencia revelará una deleción (ruptura con pérdida de una porción muy pequeña de un cromosoma). Estos estudios por lo general son solicitados por el genetista cuando, por el cuadro clínico, sospecha una deleción o duplicación específica. Por ejemplo, detección de Prader-Willi por deleción; síndrome de Wolf; síndrome del grito de gato (Cri-du-chat) cuando no se detectó por los métodos anteriores; en el síndrome de Williams o en algunos autismos con hipotonía en los que se encuentra duplicación de la zona 15q11-q13 del cromosoma de origen materno.

Muchas de estas sondas de región específica están disponibles en nuestro país. Su costo es relativamente alto, por lo que es razonable solicitar este estudio cuando existe una orientación diagnóstica justificada que conviene lo solicite el genetista.

9. **Estudio molecular de Fra-X.** El síndrome de sitio frágil de X es la causa más frecuente de retardo mental hereditario, 1 de 4.000 varones. Etiología: es génica, ligada al X dominante con un mecanismo de herencia inusual pues existen varones y mujeres afectados y portadores sanos de ambos sexos. Las niñas afectadas pueden presentar retardo mental más leve que los varones con el resto de las manifestaciones clínicas o sin ellas.
Se encuentra en el 4,1% del los retardos men-

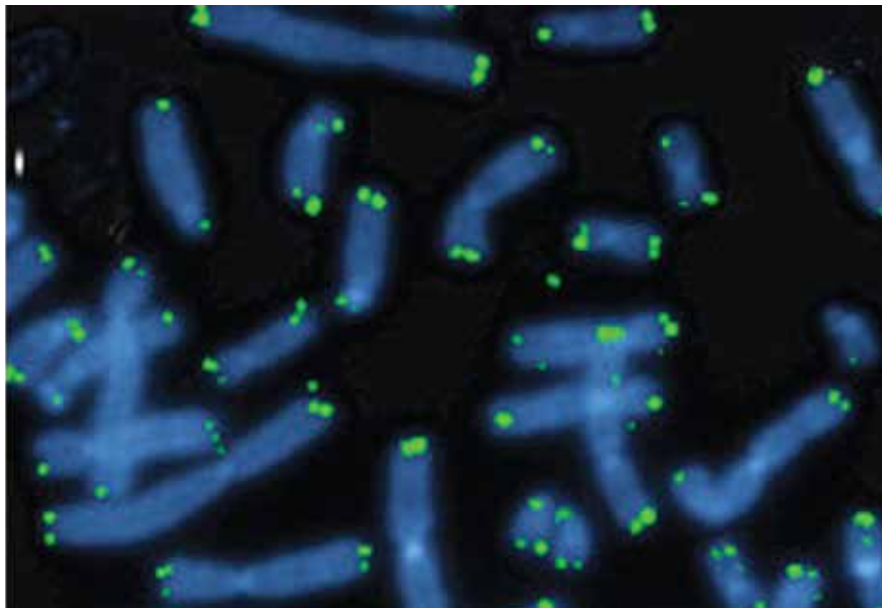
tales significantes y en el 1% de los retardos mentales leves.⁵

El fenotipo de estos niños con tallas y perímetros cefálicos altos, dismorfias leves y antecedentes familiares de herencia ligada al X permitieron la elaboración de diversos sistemas de Escalas clínicas de detección.¹⁴⁻¹⁶ El Consenso del Colegio Estadounidense de Genética Médica sugiere efectuar el estudio molecular en todo niño con retardo mental inexplicable, en presencia de retardo mental familiar con algún rasgo físico o conductual reconocido en esta enfermedad y con ausencia de anomalías mayores. Se encuentra en el 1-4% de los varones con retardo mental cuando no se emplean criterios de selección clínica y en un 10% de los varones cuando se los emplean.¹⁷

Existen dos técnicas moleculares para detectar la amplificación CGG del gen FMR1: por PCR (*polimerase chain reaction*) o por la técnica de Southern (*Southern-blot*).^{18,19} Esta última es más sensible pues detecta todos los mosaicos (casos que pueden tener algunas células con alelos normales o premutados y otras células con mutación completa). En nuestro país se realizan las dos técnicas y el costo es accesible. Se requieren laboratorios de biología molecular y para el *Southern-blot* el uso de material radiactivo, por eso muchos laboratorios ofrecen sólo PCR.

10. **FISH subtelomérico.** El descubrimiento de que

FIGURA 1. Imagen parcial de una metafase con la técnica de FISH subtelomérico. La fluorescencia se observa en las regiones adyacentes a los telómeros (porciones distales de los brazos cortos y largos de los cromosomas)



las regiones subtelo méricas tienen alta concentración de genes funcionantes,²⁰ y que los rearrreglos de estas zonas producen anomalías clínicas asociadas a retardo mental permitió usar el método de análisis de estas regiones en la investigación etiológica del retardo mental. La técnica consiste en el uso de multisondas de FISH para dichas regiones (Figura 1). Se describen porcentajes muy variables de detección de patologías subtelo méricas en niños con retardo mental moderado-gave: 6,5-7,4%^{21,22} y del 0,5-10,3% en los individuos con retardo mental leve.^{23,24} Estas grandes discrepancias dependen de la forma de selección de los pacientes a estudiar. De Vries et al,²⁵ concluyen que las indicaciones para solicitar esta técnica serían: historia familiar de retardo mental, restricción del crecimiento prenatal, pobre crecimiento o sobrecrecimiento posnatal, dos o más dismorfias faciales, una o más dismorfias no faciales y/o anomalías congénitas.

11. **MLPA** (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*). Esta técnica se basa en la hibridación con sondas de la región de interés y sondas de otras regiones (controles), ligamiento y posterior amplificación (multiplica-

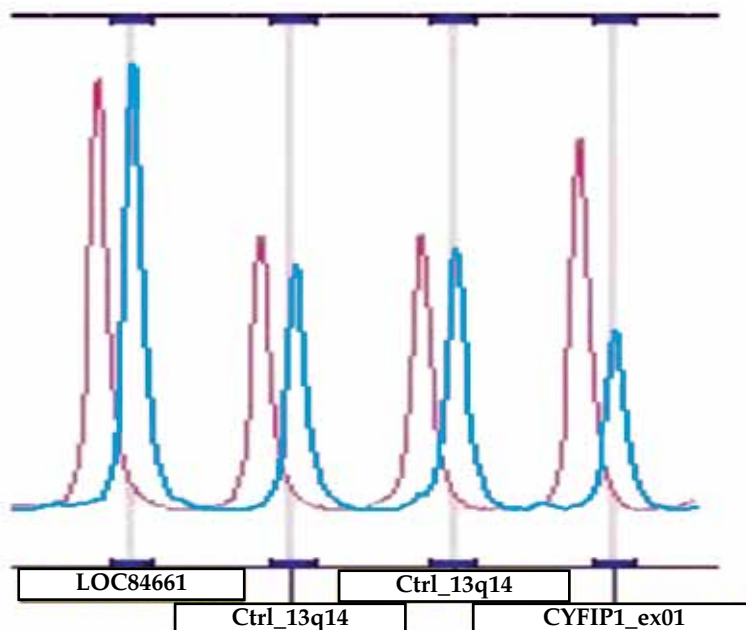
ción) por PCR (Figura 2). Permite el análisis de regiones específicas para detectar fenómenos como los de metilación, pequeñas deleciones y duplicaciones. Existen equipos (kits) diseñados para diferentes patologías, por lo general tienen 40 sondas.²⁶

Es útil, en especial, para la detección de patologías específicas sugeridas por el genetista clínico; es ideal su uso en el S. de Prader-Willi pues sirve para chequear la zona metilada reemplazando a la prueba de metilación, pero además diagnostica los distintos subtipos etiológicos en una única extracción del paciente.²⁷

La ventaja de esta técnica es que permite identificar un cierto número de patologías a costos relativamente bajos. Recientemente, se la ha comenzado a utilizar en nuestro país para enfermedades como Prader-Willi y distrofia muscular de Duchenne.

12. **Hibridación genómica comparada (CGH) o microarray**. Esta reciente técnica permite, mediante el uso de microchips de ADN (microarrays), la exploración simultánea de múltiples áreas del genoma o de cromosomas. Consiste en comparar zonas específicas de ADN de dos diferentes genomas: del paciente

FIGURA 2. Ejemplo de detección de anomalía con técnica de MLPA.



Línea roja: muestra testigo (control). Línea azul: muestra de un paciente. En el gen CYFIP1 se observa una deleción en uno de los locus del paciente, ya que, según puede apreciarse, aparece un pico que es la mitad del control. Imagen cedida por Biología molecular del Servicio de Genética del Hospital Garrahan. Dra. L. Chertkoff.

y de un testigo (control) conocido. Las muestras son hibridadas en el microchip y la detección de la señal fluorescente es efectuada por medio de un detector (scanner) automático. Los datos obtenidos se analizan luego con un programa especial.^{28,29}

La ventaja es que permite chequear simultáneamente múltiples locus, cientos o miles, en una sola muestra de sangre; incluye regiones pericentroméricas y subtroméricas, y detecta microdesbalances, como deleciones (Figura 3) y/o duplicaciones, deleciones de cierto tamaño en genes y translocaciones desbalanceadas, con un alto grado de sensibilidad (100%), pero la especificidad es menor por falsos positivos, debido a las variantes polimórficas.^{30,31}

Esta técnica, que detecta anomalías con una resolución de aproximadamente 1Mb, diagnostica desbalances en el 14-20% de los retardos mentales idiopáticos.^{32,33}

La gravedad del fenotipo del paciente no se correlaciona con el tamaño del microdesbalan-

ce sino del de los genes que contiene la región involucrada.³⁴

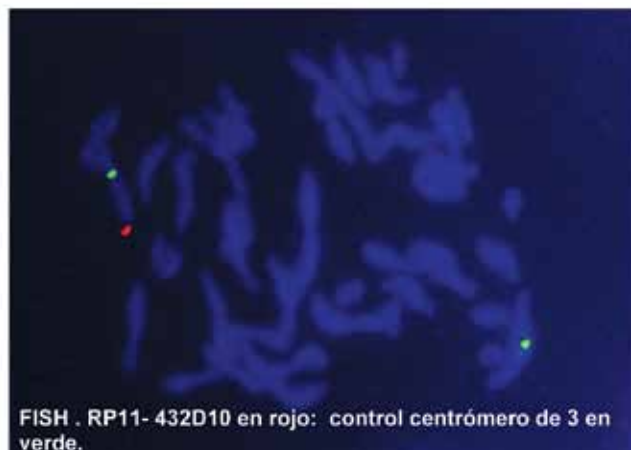
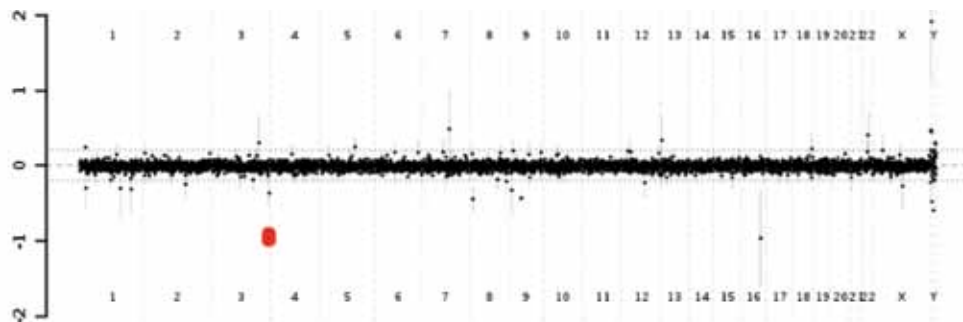
Un inconveniente de la técnica es que se pueden encontrar polimorfismos, variables del ADN que no inciden en el fenotipo, en cuyo caso se debe ampliar el estudio a ambos padres. Por otro lado, las anomalías detectadas deben ser posteriormente verificadas mediante FISH³⁰ (Figura 3).

Por el momento es una técnica muy costosa que aún no se realiza en nuestro país, pero en el futuro puede reemplazar el uso de sondas subtroméricas y el MLPA.^{3,17}

13. Estudios moleculares para investigación de enfermedad monogénica. Se solicita cuando existe sospecha diagnóstica firme de un síndrome de herencia dominante, recesiva, ligada al X o de herencia mitocondrial, siempre que esté disponible el estudio de las alteraciones de los genes responsables.

Varias enfermedades monogénicas pueden diagnosticarse con los antecedentes familiares, la dismorfología y estudios complementarios no

FIGURA 3. Ejemplo de detección de anomalía con técnica de CGH - microarray.



CGH-microarray y FISH posterior demostrando una deleción de 3 q29, con pérdida de los genes: ZDHHC19, OSTalpha, PCYT1A, TCTEX1D2, TM4SF19, UBXN7, RNF168, C3orf43, WDR53, FBX045, LRR33, C3orf34, PIGX, PAK2, SENP5, NCBP2, FIGZ, MF12, DLG1, BDH1; **en un niño con RM.**

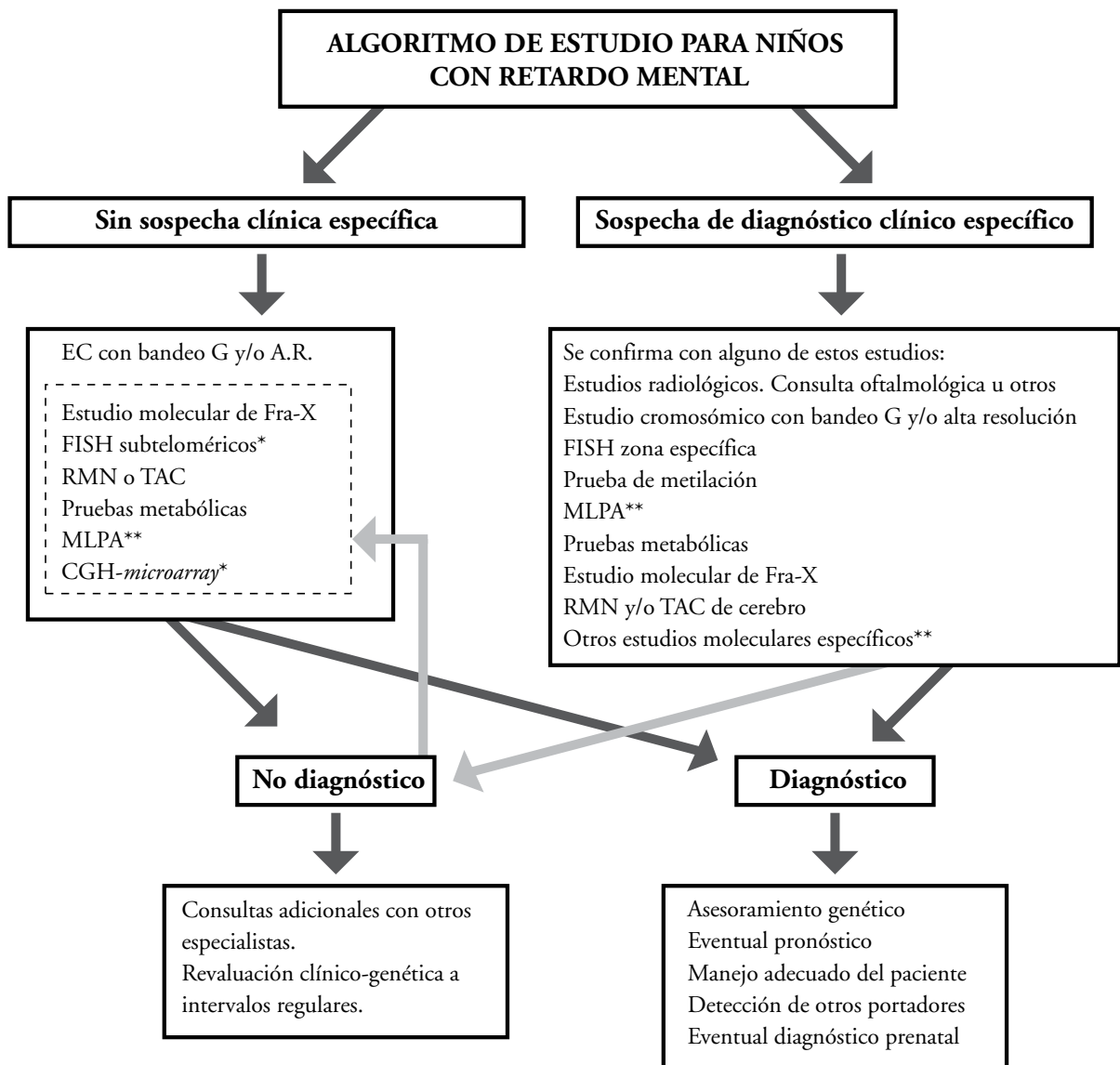
Gentileza: Dr. C. Bacino. Associate Professor, Department of Molecular and Human Genetics. Baylor Collage of Medicine. Houston, Texas.

demasiado sofisticados, lo que permite asesorar a la familia.

En los estudios para detección de un gen se pueden emplear distintas técnicas, como PCR, *Southern-blot*, secuenciación, etc. Es importante que quien solicite el estudio tenga conocimiento de la sensibilidad y la especificidad del procedimiento solicitado, pues a veces se induce a la familia a realizar estudios costosos, con baja sensibilidad, que suelen realizarse en el extranjero, por lo que es importante que sea un genetista u otro profesional actualizado en el tema quien lo solicite.

La identificación de la mutación del gen permite, además de reforzar el asesoramiento genético, identificar a los portadores de las mutaciones no sólo en padres sino en la familia ampliada, y brindar la posibilidad de diagnóstico prenatal o preimplantatorio en futuros embarazos. Ejemplos de patologías génicas que se pueden diagnosticar molecularmente son: el síndrome de sitio frágil del X, la enfermedad de Steinert, el síndrome de Rett, el síndrome de Rubinstein Taybi, el síndrome de Coffin-Lowry, muchas otras enfermedades ligadas al cromosoma X, la esclerosis tuberosa, etc.

Figura 4. Algoritmo diagnóstico



*Estudios que aún no se realizan en el país. **Algunos de estos estudios se pueden realizar en nuestro país. El resto de los estudios se realizan actualmente en nuestro país. RMN: resonancia magnética nuclear. TAC: tomografía axial computada.

Un concepto importante para evitar la iatrogenia es saber que existe una serie de enfermedades neurodegenerativas, sin tratamiento efectivo en la actualidad, en las que se pueden identificar por estudio molecular, niños o adolescentes, que van a desarrollar la enfermedad. Es lo que llamamos diagnóstico presintomático de enfermedades no tratables. En la bibliografía se describen algunos adolescentes con problemas psiquiátricos graves que, en algunos casos, llegaron al suicidio al conocer su cuadro futuro y la ausencia de tratamiento en la actualidad (tal el caso de las ataxias cerebelosas, corea de Huntington,^{35,36} etc.). En los países desarrollados, estos estudios están disponibles sólo para adultos legalmente responsables y existen debates éticos sobre su uso. En nuestro país, no existe esta protección pues carecemos de legislaciones adecuadas.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

Conociendo para qué sirven y qué información aportan los estudios adecuados para cada caso, se pueden elaborar algoritmos diferentes, como el que se propone en la *Figura 4*, con todas las técnicas disponibles en la actualidad. Como aclaración al flujograma propuesto, se menciona entre los estudios que se solicitan cuando se sospecha un diagnóstico clínico, el estudio subtelomérico, ya que han sido descritos síndromes subteloméricos en los que el fenotipo es característico, como el de la delección 1p36.

Este plan de estudios sería un ideal actualizado, aunque no siempre se podrá efectuar por las limitaciones de nuestro medio, pero es la medicina disponible en países desarrollados y no debe ignorarse.

Existe un artículo muy reciente¹⁷ en el que se pronostica que, para el final del decenio, el cariotipo estándar, CGH *array*, la detección molecular del síndrome de fragilidad del X, los estudios moleculares y metabólicos serán los únicos que se deberán pedir desde la genética para una investigación razonable del paciente con retardo mental.

CONCLUSIÓN

Establecer un diagnóstico etiológico puede ser la clave para ayudar a anticipar los planes de cuidado de la salud, sugerir educación adecuada, contribuir a la integración del niño, orientar a la familia y brindarle un asesoramiento genético que le permita una planificación familiar, acceder a la posibilidad de detección de portadores y de diagnósticos prenatales adecuados. Además, se puede brindar un apoyo efectivo a la familia ac-

tualizándola con los nuevos conocimientos sobre la enfermedad y conectándola con agrupaciones de padres que cumplen un papel muy importante y, en muchos casos, favorecen la promulgación de leyes para la prevención de la enfermedad, la integración del discapacitado a la sociedad y para combatir la discriminación.

Por todo lo anteriormente expuesto, el pediatra debe poder interpretar estos estudios en forma adecuada y ser el nexo imprescindible entre el genetista y la familia. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. American Association on mental retardation. Mental retardation. Definition, classification and systems of supports. Washington DC: American Association on Mental retardation; 1992.
2. Battaglia A, Carey JC. Diagnostic evaluation of developmental delay / mental retardation: an overview. *Am J Med-Genet. Part C (Semin. Med. Genet)* 2003;117C:3-14.
3. Moeschler JB. Genetic evaluation of intellectual disabilities. *Semin Pediatr Neurol* 2008;14: 2-9.
4. Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al. Practice parameter evaluation of the child with global developmental delay-report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003;60:367-380.
5. Van Karnebeek CDM, Scheper FY, Abeling NG, et al. Aetiology of mental retardation or borderline cognitive delay in 281 children referred to a tertiary care center: a prospective study. En: Van Karnebeek CDM. Ed. *Mental retardation. Diagnostic studies on aetiology*. Amsterdam, Netherlands: University of Amsterdam; 2002. Págs. 75-108.
6. Moeschler JB, Shevell M and the Committee on Genetics. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics* 2006;117:2304-2316.
7. Schaefer GB, Bodensteiner JB. Evaluation of the child with idiopathic mental retardation. *Pediatr Clin North Am* 1992;39:929-943.
8. OMIM. Online mendelian inheritance in man, a database of human genes and genetic disorders developed by staff at Johns Hopkins. [Acceso: 3-2-09]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>
9. Grunewald K. Effect of social and educational policies on the number of persons with mild mental retardation in Sweden. *Ment Retard* 1997;35,3:218-220.
10. Majnemer A, Shevell M. Diagnostic yield of the neurologic assessment of the developmentally delayed child. *J Pediatr* 1995;127:193-199.
11. Piao X, Chang BS, Bodell A, et al. Genotype-phenotype analysis of human frontoparietal polymicrogyria syndromes. *Ann Neurol* 2005;58:680-7.
12. Seabright M. A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* 1971;2:971-972.
13. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular cloning. A laboratory manual*. 2ª Ed. E3-E4. Woobury. Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
14. Hagerman RJ, Amiri K, Cronister A. Fragile X checklist. *Am J Med Genet* 1991;38:283-287.
15. Torrado M, Chertkoff L, Herrera J, et al. Validación de un puntaje clínico para la detección del síndrome de sitio Frágil del X. *Arch Argent Pediatr* 1996;94(3):145-154.
16. De Vries BB, van den Ouweland AM, Mohkamsing S, et al.

- Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded: an epidemiological and psychological survey. Collaborative Fragile X Study Group. *Am J Hum Genet* 1997;61:660-667.
17. Verloes A. Exploration raisonnée d'un handicap mental. *Arch Pediatr* 2008;15(5):708-710.
 18. Tassone F, Pan R, Amiri K, et al. A rapid polymerase chain reaction-based screening method for identification of all expanded alleles of the fragile X (FMR1) gene in newborn and high-risk populations. *J Mol Diagn* 2008;10(1):43-49.
 19. Southern E. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Med Biol* 1975;98:503.
 20. Saccone S, De Ssario A, Della Valle G, Bernardi G. The highest gene concentration in the humane genome are in telomeric bands of metaphase chromosome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:4913-4917.
 21. Knight SJL, Flint J. Perfect ending: a review of subtelomeric probes and their use in clinical diagnosis. *J Med Genet* 2000;37:401-409.
 22. Rossi E, Piccini F, Zollino M, et al. Cryptic telomeric rearrangements in subjects with mental retardation associated with dysmorphism and congenital malformation. *J Med Genet* 2001;38:417-420.
 23. Knight SJL, Regan R, Nicod A, et al. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 1999;354:1676-1681.
 24. Anderlid BM, Schoumans J, Ameren G, et al. Subtelomeric rearrangements detected in patients with idiopathic mental retardation. *Am J Med Genet* 2002;107:275-284.
 25. de Vries BBA, White SM, Knight SJL, et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J Med Genet* 2001;38:145-150.
 26. Nygren AO, Ameziane N, Duarte HM, et al. Methylation-specific MLPA (MS-MLPA): simultaneous detection of CpG methylation and copy number changes of up to 40 sequences. MRC-Holland bv Amsterdam, The Netherlands. *Nucleic Acids Res* 2005;33(14):128.
 27. Procter M, Chou LZ, TangW, et al. Molecular diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes by methylation-specific melting analysis and methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Chem* 2006;52:1276-1283.
 28. Solinas-Toldo S, Lampel S, Stilgenbauer S, et al. Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. *Genes Chromosomes Cancer* 1997;20:399-407.
 29. Pinkel D, Seagraves R, Sudar D, et al. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet* 1998;20:207-211.
 30. Schoumans J, Ruivenkamp C, Holmberg E, et al. Detection of chromosomal imbalances in children with idiopathic MR by array based comparative genomic hybridization idiopathic MR by array based comparative genomic hybridization (array-CGH). *J Med Genet* 2005;42:699-705.
 31. Miyake N, Shimokawa O, Harada N, et al. BAC array CGH reveals genomic aberrations in idiopathic mental retardation. *Am J Med Genet* 2006;140A:205-211.
 32. Vissers LE, de Vries BB, Osoegawa A, et al. Array-based comparative genomic hybridization for the genome-wide detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. *Am J Hum Genet* 2003;73:1261-1270.
 33. Shaw-Smith C, Redon R, Richman I, et al. Microarray-based comparative genomic hybridization (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability / mental retardation and dysmorphic features. *J Med Genet* 2004;41:241-248.
 34. Engels H, Brockschmidt A, Hoischen A, et al. DNA microarray analysis identifies candidate regions and genes in unexplained mental retardation. *Neurology* 2007;68:743-750.
 35. International Huntington Association and the World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetic predictive tests in Huntington's Disease. *Neurology* 1994;44:1533-1576.
 36. Mlymk Szmida A. Psychological consequences of presymptomatic testing for Huntington's Disease. *Lancet* 1997;349:808.