Estudios genéticos en el retraso mental inespecífico

Enrique Galán-Gómez[a], María Pilar Méndez-Pérez[a] y Alfonso Delgado-Rubio[b]

[a]Hospital Materno Infantil. Hospital Infanta Cristina. SES. Facultad de Medicina. UEX. Badajoz. España. Centro de Investigación Biológica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724), Madrid.

[b]Pediatría y Puericultura. Universidad CEU-San Pablo. Director del Departamento de Pediatría. Grupo Hospitales de Madrid. Madrid. España.

enrique.galangomez@gmail.com, egalan@unex.es; pilarmendezperez@hotmail.com; alfonso.delgado@hospitaldemadrid.com

Puntos clave

- El diagnóstico clínico sigue siendo fundamental para orientar la demanda de estudios específicos en el paciente con retraso mental (RM).
- La valoración de los pacientes afectados está dirigida sobre todo al conocimiento de la causa del RM.
- Un tercio de los casos de RM ligado al X se deben al síndrome de fragilidad del cromosoma X.
- Con un estudio adecuado se puede establecer la etiología del 40-60% de los pacientes con RM.
- Los síndromes de microdeleción que cursan con RM van a presentar un fenotipo bastante característico, pero a veces el diagnóstico es difícil.
- Actualmente parece que el estudio de *arrays* CGH en lugar del cariotipo se plantea como primer paso en los pacientes con retraso del desarrollo o discapacidad intelectual de causa desconocida, trastornos del espectro autista o con anomalías congénitas múltiples.

Introducción

El desarrollo de los conocimientos y el perfeccionamiento de las técnicas de laboratorio en el campo de la genética médica han dado lugar a la reconsideración etiológica de las deficiencias mentales. Las nuevas técnicas de citogenética molecular y las modernas técnicas moleculares nos permiten en la actualidad el diagnóstico de pacientes con retraso mental que hace pocos años no era posible. A pesar de todo, el diagnóstico clínico, sigue siendo fundamental para orientar la demanda de estas técnicas específicas. Por este motivo, es indispensable, como en la mayor parte de las ramas de la medicina, una colaboración estrecha entre la genética clínica y de laboratorio[1].

Definición

La definición de retraso mental (RM) varía según las diferentes series y autores. El RM puede ser definido como el fallo para desarrollar las capacidades cognitivas y alcanzar un nivel de inteligencia adecuado para un determinado grupo de edad. La Asociación Americana de Retraso Mental (AAMR) definió el RM en 1983 como «capacidad intelectual significativamente inferior al promedio que coexiste con deficiencia en el comportamiento adaptativo y se manifiesta en el período de desarrollo madurativo»[2].

Habitualmente se utiliza la definición y clasificación de RM basándose en los niveles del cociente intelectual (CI). Asumiendo que el CI es una variable continua distribuida normalmente, con una media de la población general de 100 y una desviación estándar de 15, el RM puede diagnosticarse cuando el CI es menor de 70. Según el CI podemos clasificar el RM en ligero cuando el CI está entre 50-70 (–2,0 a –3,3 desviaciones estándar) y severo cuando el CI es menor de 50. Más recientemente, algunos psicólogos han considerado que la clasificación siguiendo el valor del CI no es la más adecuada, prefiriendo otras basadas en perfiles de determinadas habilidades. Estas definiciones sirven para el seguimiento de los pacientes, pero son menos útiles para el diagnóstico genético y hacen que la clasificación del grado de retraso mental sea más compleja[3].

El término retraso mental se aplica a niños mayores a los que se les puede realizar el CI de una forma válida y eficaz. Por el contrario, en el término retraso de desarrollo se reserva para niños menores de 5 años. Los niños con retraso de desarrollo son aquellos que tienen un retraso en alcanzar las habilidades del desarrollo a una determinada edad e implica déficit en aprendizaje y adaptación que puede ser significativo y predice discapacidad cognitiva o intelectual posterior. Cuando es ligero puede ser transitorio y no predice RM u otras discapacidades del desarrollo.

Para definir el RM, deben considerarse siempre 3 hechos: *a)* CI < a 70; *b)* limitaciones significativas en 2 o más de las áreas del desarrollo (motora gruesa y fina, habla/lenguaje, cognitivo, social/personal y actividades de la vida diaria), y *c)* que esté presente en la infancia (< 18 años).

Prevalencia

Una revisión reciente de estudios de prevalencia concluye que el RM severo tiene una prevalencia de 3,8 por 1.000, mientras que la prevalencia estimada para el RM ligero varía mucho, de tal forma que su verdadera prevalencia es desconocida. Si asumimos que el CI es una variable continua distribuida normalmente, por definición la prevalencia del RM ligero es del 2,3%[3].

Retraso mental desde el punto de vista genético

¿Por qué evaluar los pacientes con RM? La valoración de los pacientes afectados está dirigida sobre todo al conocimiento de la causa del RM. La identificación de la etiología permitirá el seguimiento más adecuado de los pacientes, el pronóstico, el riesgo de recurrencia, etc.

Las familias de los pacientes con RM quieren y necesitan saber la respuesta de determinadas preguntas. ¿Por qué y cómo pasó? ¿Pasará de nuevo? ¿Cuál es el pronóstico? ¿Cuáles son las complicaciones médicas que podemos esperar? ¿Existe tratamiento alguno con lo que mejore el paciente? ¿Cuál es el riesgo en futuros embarazos? ¿Podemos hacer algo si se detecta precozmente o prenatalmente? Como dijimos al principio, el objetivo es llegar a una diagnóstico específico o al menos comprender la causa y la patogenia que dio a lugar al problema[4-6].

La distribución de las causas varía de acuerdo con la severidad del RM, la selección y fuente de los casos y la edad de los pacientes. Por este motivo es muy difícil comparar unas se-

Lectura rápida

Introducción
Las nuevas técnicas de citogenética molecular y las modernas técnicas moleculares nos permiten en la actualidad el diagnóstico de pacientes con retraso mental (RM).

Concepto
En los niños menores de 5 años se debe utilizar el término retraso del desarrollo. Estos niños son los que tienen un retraso en alcanzar las habilidades del desarrollo a una determinada edad e implica déficit en aprendizaje y adaptación que puede ser significativo y predice discapacidad cognitiva o intelectual posterior.

Lectura rápida

El retraso mental desde el punto de vista genético
La distribución de las causas del RM varían de acuerdo con la severidad del RM, la selección y fuente de los casos y la edad de los pacientes.

Diferencias entre retraso mental severo y ligero
Entre la población con RM severo raramente hay una historia familiar positiva y su distribución social es similar a la de la población general.

ries con otras. En la tabla 1 podemos ver las causas de RM según una revisión de diversas series de la literatura médica.

En la actualidad sabemos que aproximadamente un tercio de los casos de RM ligado al X se deben al síndrome de fragilidad del cromosoma X. En la literatura especializada existe un predominio de varones en la población de pacientes con RM. Actualmente se piensa que el 10% de los casos de RM en varones se debe a genes recesivos ligados al cromosoma X (XL). Hoy día sabemos que existen más de 50 XL genes asociados a RM sindrómico y más de 25 XL genes asociados a RM no sindrómico. Esto viene determinado por el número de enfermedades con RM que tiene una herencia ligada al X. Sin embargo, la frecuencia en mujeres portadoras de estos trastornos es incluso mayor, aproximadamente de 1/300 y una proporción significativa de estas mujeres muestran al menos un ligero RM. No se han descrito casos de RM no sindrómico debidos a genes con patrón autosómico dominante (AD). Al menos se han descrito 5 genes que dan lugar a RM de origen autosómico recesivo (AR) no sindrómico. Estos son los genes *PRSS12* (4q26), *CRBN* (3p26), *CC2D1A* (19p13), *GRIK2* (6q16) y *TUSC3* (8p22).

Diferencias entre retraso mental ligero y severo

Entre la población con RM severo raramente hay una historia familiar positiva y su distribución social es similar a la de la población general. Sin embargo, en los pacientes con RM ligero es más frecuente la existencia de antecedentes familiares positivos de RM y afecta mayormente a las clases menos favorecidas. La causa de RM se encuentra con mayor frecuencia en los casos de RM severo (≥ 50%) frente al RM ligero (≤ 20%)[7,8].

Tabla 1. *Causas del retraso mental en revisiones de la literatura médica*

Causas	Porcentaje
Anomalías cromosómicas	4-28
Síndromes reconocidos	3-7
Trastornos monogénicos conocidos	3-9
Anomalías estructurales del SNC	7-17
Complicaciones de la prematuridad	2-10
Causas ambientales/teratogénicas	5-13
RM «cultural-familiar»	3-12
Síndrome monogénico provisionalmente único	1-5
Desconocida	30-50

SNC: sistema nervioso central.

Valoración clínica/diagnóstica: cuándo realizar la valoración genética en el retraso mental

El RM de origen prenatal es más frecuente que el de origen perinatal y posnatal juntos. Con una investigación cuidadosa probablemente se pueda establecer la etiología del 40-60% de los pacientes con RM (60-75% de los RM severos y del 38-55% de los RM leves). Una anamnesis y un examen físico completos pueden sugerir el momento del daño (perinatal, posnatal y sobre todo prenatal) aunque no sea posible determinar la etiología específica. Como en todos los pacientes es muy importante la realización de la historia familiar y el árbol genealógico o *pedigree*[9,10]. Es importante sobre todo conocer las condiciones autosómicas dominantes y su variable expresividad. Un alto índice de sospecha es imprescindible para identificar los síndromes parcialmente expresados. Los antecedentes familiares también pueden proporcionar indicios inespecíficos que señalen la presencia de un trastorno hereditario. Esto incluye los antecedentes de abortos recurrentes, muertes inexplicadas en la lactancia y posibles problemas inespecíficos evolutivos sensoriales y psiquiátricos, de aprendizaje y RM[11,12]. Se deben revisar los informes de familiares que sean indicativos de RM, y los informes de complicaciones perinatales. Hay que realizar una valoración física completa y neurológica del paciente. Además de llevar a cabo una exploración general ordenada, debe realizarse una valoración especial del individuo encaminada a la búsqueda de rasgos dismórficos. Se debe medir siempre el perímetro cefálico, valorar la presencia de epilepsia, comportamiento anormal, anomalías oculares, sordera y valorar las manchas cutáneas y los dermatoglifos.

Queremos profundizar en el hecho de que en el estudio de los pacientes con RM debemos siempre valorar correctamente el desarrollo psicomotor e intelectual y la observación cuidadosa del comportamiento durante el examen físico. De hecho, determinados rasgos de comportamiento son suficientemente distintivos lo que permite señalar un «fenotipo comportamental» característico de ciertos síndromes. Sirvan como ejemplos la risa fácil y excesiva de los pacientes con síndrome de Angelman; la hiperexcitabilidad y la bulimia de los pacientes con síndrome de Prader-Willi; el contacto hipersocial y familiar de los enfermos afectados de síndrome de Williams-Beuren, etc. También puede observarse un perfil particular de desarrollo intelectual, algunas veces con

disociación de las capacidades cognitivas. En el síndrome de Williams-Beuren llama la atención un lenguaje especialmente locuaz y fluido en contraste con la deficiencia mental y con las dificultades visuoespaciales globales[13,14].

Un aspecto importante que no debemos olvidar en la exploración son las anomalías menores del paciente y de sus familiares. Estas anomalías indican que pudo haber alguna alteración en el proceso del desarrollo.

Los estudios de diversas series indican que el diagnóstico de los pacientes se incrementa en un 2-5% con las visitas de revisión seriadas sobre todo para determinados síndromes y fenotipos[15].

Fenotipo cromosómico

Existen una serie de signos y síntomas clínicos como RM, talla baja o microcefalia y rasgos dismórficos (sobre todo a nivel facial, partes distales de extremidades y genitales) que indican al clínico la posibilidad de una cromosomopatía.

Dentro de determinadas poblaciones, los estudios citogenéticos detectan anomalías cromosómicas en más del 30% de los casos de pacientes con RM severo y en 10% de los pacientes con RM ligero. La trisomía 21 es la anomalía más frecuentemente detectada. En la actualidad se han descrito varios síndromes de microdeleción en pacientes con RM y/o retraso de desarrollo. Entre ellos tenemos los síndromes de Williams-Beuren (7q11.23); Prader-Willi y Angelman (15q12); Smith-Magenis (17p11.2); DiGeorge/velocardiofacial (22q11.2)[16-18]; etc. La mayoría de estos pacientes presentan microdeleciones en sus respectivas regiones críticas. Muchas de estas deleciones son submicroscópicas o por debajo del nivel de resolución de las técnicas citogenéticas, por lo que requieren técnicas de citogenética molecular o moleculares para su visualización[19-21].

Flint et al.[22] encontraron 3 casos de anomalías cromosómicas crípticas en un total de 99 casos de RM idiopático incluyendo un caso con RM no específico. Estos autores estiman que los reordenamientos cromosómicos en las regiones teloméricas causan más del 6% del RM idiopático. En los estudios más recientes se ha demostrado que con estas técnicas se detecta aproximadamente la anomalía en el 2-3% de los pacientes[23].

De Vries et al.[24] demostraron que usando una puntuación en la que valoraban datos de la historia clínica y signos y síntomas clínicos podrían seleccionarse los pacientes. Así, realizando el estudio a aquellos con una puntuación mayor o igual de 3 podrían excluirse el 20% (21 de 104) para la realización del estudio de sondas subteloméricas sin riesgo de que se escape alguna alteración a este nivel (tabla 2).

Exámenes complementarios a considerar (tabla 3)

Cariotipo

Hoy día está universalmente establecido que *se debe realizar de forma sistemática en todo niño con RM de causa no aclarada*. El cariotipo debe realizarse con un nivel de estudio de al menos 500 bandas. Siempre se consideró el cariotipo era útil en los casos de RM y rasgos dismórficos[17]. Sin embargo, las técnicas de bandas actuales están permitiendo identificar pequeñas anomalías cromosómicas en pacientes con RM sin anomalías llamativas en su fenotipo. Curry et al.[10], en un estudio sobre 150 niños con RM, encontraron alteraciones cromosómicas en 4 casos que habían sido evaluados por genetistas clínicos como «no dismórficos». En la actualidad, las nuevas técnicas de

Tabla 2. *Puntuación para pacientes con reordenamientos submicroscópicos subteloméricos*

Ítems	Puntuación
Historia familiar de retraso mental	
Compatible con herencia mendeliana	1
Incompatible con herencia mendeliana (incluyendo fenotipos discordantes)	2
Comienzo prenatal de retraso de crecimiento	2
Anomalías de crecimiento posnatal	
Para cada uno de los siguientes 1 punto (como máximo 2): microcefalia (1), talla corta (1), macrocefalia (1), talla elevada (1)	
Presencia de más de 2 rasgos dismórficos faciales	2
Hipertelorismo manifiesto, anomalías nasales, anomalías de los pabellones auriculares	
Rasgos dismórficos no faciales y anomalías congénitas	2
Para cada anomalía 1 punto (2 como máximo): anomalía de la mano evidente (1), anomalía cardíaca (1), Hipospadias +/- testes no descendidos	

Tomada de De Vries et al[24].

Tabla 3. *Estudios genéticos en el retraso mental*

1. Cariotipo
2. FISH para anomalías subteloméricas
3. Estudio molecular para FRAXA/FRAXE
4. Estudios de genética molecular en síndromes de microdeleción
5. Estudios moleculares (aCGH, MLPA)
6. Estudios metabólicos
7. Neuroimagen (RMc)

aCGH: *arrays* CGH; FRAXA/FRAXA: síndrome de fragilidad del comosoma X; MLPA: hibridación con múltiples sondas de diferentes regiones, ligamiento y posterior amplificación por PCR; RMc: resonancia magnética craneal.

Lectura rápida

Valoración clínica/diagnóstica: cuándo realizar la valoración genética en el RM

Con una investigación cuidadosa, se puede establecer la etiología del 40-60% de los pacientes con RM (60-75% de los RM severos y del 38-55% de los RM leves).

No debemos olvidar en la exploración las anomalías menores del paciente y de sus familiares.

Estas anomalías indican que pudo haber alguna alteración en el proceso del desarrollo.

Fenotipo cromosómico

Existen una serie de signos y síntomas clínicos como retraso mental, talla baja o microcefalia y rasgos dismórficos (sobre todo a nivel facial, partes distales de extremidades y genitales) que sugieren al clínico la posibilidad de una cromosomopatía.

Lectura rápida

Exámenes complementarios que se deben considerar

El síndrome X frágil es la causa más frecuente de retraso mental hereditario. Se ha calculado que entre 1/1.000 a 1/4.000 varones presentan retraso mental debido a la mutación del X frágil, y alrededor del 35% de mujeres portadoras del X frágil van a tener cierto grado de RM.

Con el perfeccionamiento de las técnicas de biología molecular (sobre todo los análisis de *microarrays*) se están descubriendo nuevos síndromes de microdeleción (SM).

Estos tests, como los *array* CGH, permiten el análisis simultáneo de muchos locis y tienen mayor sensibilidad que el cariotipo de alta resolución, la hibridación fluorescente in situ (FISH) y la hibridación genómica comparada (CGH).

Las técnicas de MLPA (hibridación con múltiples sondas de diferentes regiones, ligamiento y posterior amplificación por PCR) permiten el estudio de estas regiones subteloméricas de forma más rápida y barata que por las sondas FISH multiteloméricas. Ello permite una primera aproximación rápida para el diagnóstico de un porcentaje de pacientes con RM idiopático.

genética molecular (*arrays* CGH, MLPA, etc.) que permiten realizar un cribado de parte o determinadas zonas del genoma, puede que en parte (si no del todo) resten la utilidad que tenía el cariotipo años atrás.

Si el paciente presenta hemihiperplasia y/o zonas de hipo/hiperpigmentación en la piel, además del cariotipo de sangre periférica deberá realizarse biopsia de piel y hacer cariotipo en fibroblastos cultivados, ya que únicamente en esos tejidos se encuentra muchas veces la anomalía cromosómica, para descartar un mosaicismo somático. La biopsia deberá hacerse en la piel de la zona de hiperplasia o de la zona hipo/hiperpigmentada[25].

Estudio molecular X-frágil (FRAXA-FRAXE)

El síndrome X frágil se estima que es la causa más frecuente de RM hereditario. Se ha calculado que entre 1/1.000 a 1/4.000 varones presentan RM debido a la mutación del X frágil, y alrededor del 35% de mujeres portadoras del X frágil van a tener cierto grado de RM. El gen, denominado FRM1 (FRAXA), está localizado en Xq27.3 y la mutación es una repetición del trinucleótido CGG. Los individuos con 60-200 repeticiones CGG se considera que tienen la premutación y en general no están afectados, cuando las repeticiones CGG son mayores de 200 se presenta el síndrome X frágil y hay RM. En una zona un poco inferior del cromosoma X, en concreto la zona Xq28, está localizado otro gen X frágil, el FRM2 (FRAXE) que también puede presentar aumento en las repeticiones CGG. Aunque actualmente en muchos centros el estudio del X frágil comprende ambos genes, en otros el estudio sistemático se refiere únicamente al FRM1 que es el más frecuente[26,27].

Aunque el síndrome X frágil presenta un fenotipo característico (tabla 4), se ha postulado que el estudio de la mutación X frágil debería realizarse de forma sistemática en todo caso de RM de causa no aclarada especialmente si se trata de varones. Sin embargo, el estudio de X frágil, realizado de forma sistemática en casos de retraso mental, es positivo en únicamente un 2-3% de casos según las distintas series. Esto ha llevado a la realización de protocolos de evaluación clínica para seleccionar los casos y obtener un menor número de resultados negativos[28-30]. A pesar de estos esfuerzos para mejorar el porcentaje de estudios positivos la tendencia en la práctica es realizar cribados de X frágil en todos los casos de RM de causa desconocida siempre de forma paralela al cariotipo de alta resolución[22,31,32,34,35].

Tabla 4. *Fenotipo clínico característico del X frágil*

Prepuberal

- Retraso en los hitos del desarrollo: sedestación 10 meses, deambulación 20-21 meses (con frecuencia caminan de puntillas), importante retraso en el lenguaje
- Déficit de aprendizaje
- Alteraciones de conducta: hiperactividad, rabietas, conducta autista, umbral de atención corto, pobre coordinación motora gruesa, rehuye contacto visual, movimientos anómalos de manos, chupa o se lleva a la boca objetos a edades ya impropias
- Craneofacial: orejas amplias y protruyentes, mandíbula prominente, paladar ojival, puente nasal aplanado, macrocefalia o macrocefalia relativa

Pospuberal

- Retraso mental
- Craneofacial: cara alargada, mandíbula prominente, orejas grandes, frente prominente
- Macroorquidismo

Otras anomalías

- Oftalmológicas: estrabismo
- Ortopédicas: hiperextensibilidad, pies planos
- Cardíacas: prolapso de válvula mitral
- Dermatológicas: piel lisa y blanda

Modificada de Simko et al.[32] y Tarleton et al.[33].

Estudios de genética molecular en síndromes de microdeleción que pueden presentarse en la clínica como retraso mental

Por lo general los síndromes de microdeleción (SM) (tabla 5) que cursan con RM van a presentar un fenotipo bastante característico y con frecuencia asocian malformaciones estructurales que harán sospechar el diagnóstico, con lo cual las pruebas genéticas pueden hacerse de una forma más dirigida[36,37]. Con el progreso y desarrollo de las técnicas de biología molecular (sobre todo los análisis de *microarrays*) se están descubriendo nuevos síndromes de microdeleción que hasta ahora no conocíamos. Estos tests, como los *array* CGH, permiten el análisis simultáneo de muchos *loci* y tienen mayor sensibilidad que el cariotipo de alta resolución, la FISH y la CGH. Con ello se han identificado nuevos SM en grupos de pacientes con retraso mental, que de otra manera no habríamos podido encontrar[21].

Estudio de anomalías cromosómicas «sutiles» o «crípticas». Estudio de las anomalías subteloméricas

Distintos autores sugirieron que las reestructuraciones submicroscópicas en regiones subteloméricas que originan un desequilibrio en la dosis génica podían ser la causa

de un porcentaje significativo del RM. El alto grado de similitud de secuencia entre las regiones teloméricas de cromosomas no homólogos, y la elevada tasa de recombinación que presentan estas regiones, hace que sean muy propensos a sufrir alteraciones como resultado de apareamientos y recombinaciones entre cromosomas no homólogos durante la meiosis, originando deleciones y/o duplicaciones. Recientes estudios han demostrado que las regiones subteloméricas son ricas en genes, por lo que incluso pequeñas deleciones y duplicaciones de material genético en estas regiones pueden tener consecuencias fenotípicas severas. Durante la última década, el desarrollo de técnicas para el estudio de las regiones subteloméricas (como el FISH multitelómero y el MLPA) ha permitido realizar estudios en series amplias de pacientes con RM idiopático que coinciden en que la frecuencia de alteraciones es del 2-3% de los casos[22-24]. En la actualidad las técnicas MLPA permiten el estudio de estas regiones subteloméricas de forma más rápida y barata que por las sondas FISH multiteloméricas. Ello demuestra la utilidad del MLPA como una aproximación rápida para el diagnóstico de un porcentaje de pacientes con RM idiopático. Sin embargo, estas 2 metodologías únicamente permiten detectar anomalías cromosómicas presentes en las regiones subteloméricas, que representan menos del 1% del genoma total, no identificando las reestructuraciones en el resto del genoma. Por este motivo en la actualidad se están comenzando a emplear técnicas de mayor resolución, capaces de analizar el genoma completo[38].

La MLPA es una nueva técnica utilizada para detectar el número de copias de genes, y estudios de metilación de detección de SNP *(single nucleotids polymorphism)*. Estas técnicas tienen la ventaja de poder analizar numerosos *loci* en una reacción y cuantificarlos. Su interés clínico reside en la posibilidad de valorar deleciones subteloméricas, microdeleciones y síndromes de genes contiguos[21].

Estudios moleculares (aCGH)

La herramienta que ha demostrado ser más eficaz y potente en la identificación de pequeñas anomalías submicroscópicas en desequilibrio es el *array*-CGH (aCGH). La resolución del *array*-CGH está determinada por la longitud de los clones utilizados y por las distancias genómicas entre ellos. Hay que señalar que este método no pone de manifiesto reestructuraciones en balance como translocaciones, inversiones, etc., cuyos puntos de rotura puedan interrumpir la secuencia de un gen o alterar la expresión de genes por efecto de posición. Estudios iniciales empleando *array*-CGH con una resolución intermedia de aproximadamente 1 Mb en pacientes con RM idiopático (RMI) han mostrado que se trata de una herramienta eficiente para el diagnóstico de anomalías cromosómicas submicroscópicas, contribuyendo a aclarar la etiología del RMI. En una revisión muy reciente[39], se demuestra que en los pacientes con retraso del desarrollo o discapacidad intelectual de causa desconocida, trastornos del espectro autista o con anomalías congénitas múltiples, el porcentaje de anomalías detectadas por aCGH oscila entre un 15 y un 20%. Todo ello contribuye a que en la actualidad el aCGH sea la herramienta de elección en el estudio de los pacientes con RM en un número cada vez mayor de centros. Estos autores afirman que debe realizarse el estudio de aCGH en lugar del cariotipo como primer paso en los pacientes con retraso del desarrollo o discapacidad intelectual de causa desconocida, trastornos del espectro autista o con anomalías congénitas múltiples. Según esto, el estudio de cariotipo quedaría reservado para los pacientes afectados de síndromes cromosómicos clásicos, o ante historia familiar de reordenamientos cromosómicos o historia de abortos de repetición[39].

Estudios metabólicos

No deben realizarse de forma sistemática. Los estudios deben ser dirigidos en función de la historia clínica y exploración física. Según ello, en el RMI con ausencia de otros hallaz-

Tabla 5. *Ejemplos de síndromes con retraso mental en los que se han identificado anomalías cromosómicas crípticas*

Síndrome	Región cromosómica
Wolf-Hirschhorn	4p16.3
Monosomía 5p	5p13-pter
Williams-Beuren	7q11.2
Langer-Giedion	8p24.1
WAGR	11p13
Angelman	15q11-12
Prader-Willi	15q11-12
ATR-16 (alfatalasemia)	16p13.3
Esclerosis tuberosa	16p13.3
Smith-Magenis	17p11.2
Miller-Dieker	17p13.3
CATCH-22	22q11.2
DMD y RM	Xp21
Frágil X	Xq27

CATCH-22: síndrome de microdeleción 22q11; DMD: distrofia muscular de Duchenne; RM: retraso mental; WAGR: síndrome de tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental.

Lectura rápida

La herramienta que ha demostrado ser más eficaz y potente en la identificación de pequeñas anomalías submicroscópicas en desequilibrio es el *array*-CGH (aCGH). En los pacientes con retraso del desarrollo o discapacidad intelectual de causa desconocida, trastornos del espectro autista o con anomalías congénitas múltiples, el porcentaje de anomalías detectadas por aCGH oscila entre un 15 y un 20%.
Los estudios metabólicos no deben realizarse de rutina. Los estudios deben ser dirigidos en función de la historia clínica y la exploración física. Los estudios de neuroimagen no deben realizarse de rutina, sólo en pacientes con microcefalia/macrocefalia, o trastornos focales motores, epilepsia o ante una exploración neurológica anormal.

Bibliografía recomendada

Kirchhoff M, Pedersen S, Kjeldesen E, Rose H, Dunø M, Kølvraa S, et al. Prospective study comparing HR-CGH and subtelomeric FISH for investigacion of individuals with mental retardation and dysmorphic features and an update of a study using only HR-CGH. Am J Med Genet. 2004;127A:111-17.

En una de las series más largas estudiadas se observó mediante la técnica hibridación genómica comparada de alta resolución (HR-CGH) que un 12% de 424 pacientes con retraso mental y rasgos dismórficos presentaba alteraciones intersticiales.

Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnosis test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet. 2010;86:749-64.

El consorcio internacional de array *de citogenómica estándar revisó 33 estudios que incluyeron 21.698 pacientes que fueron evaluados por microarray cromosómico (CMA). Con esta técnica se diagnostican el 15-20% de pacientes con retraso del desarrollo/discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista o anomalías congénitas múltiples.*

gos, deben solicitarse aminoácidos en sangre y orina así como ácidos orgánicos en la orina. De forma selectiva, según orientación clínica, puede solicitarse: equilibrio acidobásico, estudio de función tiroidea, enzimas lisosomales, carnitina en plasma y orina, ácidos grasos de cadena muy larga en plasma y orina y otros.

Estudios de neuroimagen

No deben realizarse de forma sistemática, sólo en pacientes con microcefalia/macrocefalia, o trastornos focales motores, epilepsia o exploración neurológica anormal.

Una vez valorados los estudios genéticos que hacemos en los pacientes con RM, se puede concluir que con la historia clínica adecuada y la valoración clínica correcta (exploración dismorfológica) se puede detectar la causa del RM en el 5% de los pacientes (según determinadas revisiones oscila entre el 9 y 36%). Con el FISH/MLPA para sondas subteloméricas usando un sistema de puntuación adecuado detectaremos la causa en entre un 5 y 7,4% más de pacientes. Con la técnica de ADN para FRAX en todos los niños y en niñas con historia familiar y/o cuando el examen clínico lo sugiera, detectaremos la causa entre un 1-5% más de pacientes. Mediante la técnica de aCGH se detecta un 10-20% adicional de pacientes. Con el cribado metabólico dirigido se detecta un 1% más de pacientes y con la valoración neurorradiológica dirigida un 1,5% adicional.

Riesgo de recurrencia

Uno de los motivos principales de intentar conseguir un diagnóstico en los pacientes con RM es para conocer cuál es el riesgo de recurrencia (RR). En ocasiones, a pesar de haber realizado una correcta evaluación del paciente con RM, no llegamos a tener un diagnóstico etiológico.

Riesgo para hermanos

En el estudio de Herbst y Baird, el riesgo para los hermanos oscila desde un 11,7% para los hermanos de varones con RM severo a un 1,8% para las hermanas de varones con RM moderado con un promedio para los hermanos de 4,4 ± 0,6%. El sexo del afectado influye en el RR, así habrá mucho mayor riesgo para los hermanos de un varón afectados que para las hermanas del mismo varón afectado. Esto está en relación con el RM ligado al X. Habitualmente el RR no está en relación con el grado de RM. El RR, después de 2 hermanos afectados con RM inespecífico es de 12 ± 7%.

Riesgo para hijos de hermanas no afectadas de casos índice

El RR depende de que el MR del hermano sea de herencia recesiva ligada al X y de que la madre sea portadora. Según diferentes estudios realizados, aproximadamente el 27% de los varones con MR no específico tendrán una condición recesiva ligada al X. De ellos la mitad será frágil X y el resto (13,5%) será otro proceso con herencia recesiva ligada al X. De ellos, una tercera parte son mutaciones de novo, una tercera parte tendrán un hermano afectado y en una tercera parte las madres serán portadoras. De los casos aislados de RM idiopático sin ser frágil X, el 9% tendrán otra forma de RM ligado al X.

Riesgo para la descendencia

En este apartado nos referimos al RR para la descendencia de padres con RM ligero o moderado pues pocos adultos con RM severo llegan a ser padres. El promedio de riesgo para la descendencia es de 14% (1 en 7) siendo mucho mayor para la descendencia de mujeres afectadas, que es alrededor del 20%. Este hecho también está relacionado con la herencia ligada al X[40,41].

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

1. Cohen MM. Mental deficiency. En: The child with multiple birth defects. 2.ª edición. New York: Oxford University Press; 1997. p. 237-9.
2. Hamerton JL, Stranc L. Defining the chromosomal basis of mental handicap. Lancet. 1999;354:1659-60.
3. Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreëls F. The prevalence of Mental retardation: a critical review of recent literature. Dev Med Child Neurol. 1997;39:125-32.
4. Palmer FB, Capute A. Retraso mental. Pediatr Rev (ed esp). 1995;16:55-64.
5. Lamont MA, Dennis NR. Aetiology of mild mental retardation. Arch Dis Child. 1988;63:1032-8.
6. Ramos Fuentes FJ. Deficiencia mental de origen genético. An Esp Pediatr. 1997;47:121-5.
7. Raymond GV. Abnormal mental development. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Bruce RK, editors. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 5.ª edition. New York: Churchill Livingstone; 2007. p. 931-47.
8. Richardson S, Koller H. Epidemiology. En: Clarke AM, Clarke ADB, Berg JM, editors. Mental deficiency: the changing outlook. 4.ª edition. London: Methuen; 1985. p. 356-79.
9. Battaglia A, Bianchini E, Carey JC. Diagnostic yield of the comprehensive assesment of developmental delay/mental retardation in an Institute of Child Neuropsychiatry. Am J Med Genet. 1999;82:60-6.
10. ● **Curry CJ, , Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, et al. Evaluation of mental retardation: Recomendations of a Consensus Conference. Am J Med Genet. 1997;72:468-77.**
11. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi Syndrome: Consensus diagnostic criteria. Pediatrics. 1993;91:398-402.
12. ● **Moeschler JB, Shevell M, Committee on Genetics. Clinical genetics evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. Pediatrics. 2006;117:2304-16.**

13. ● **Moeschler JB. Medic al genetics diagnostic evaluation of the child with global developmental or intellectual disability. Curr Opin Neurol. 2008;21:117-122.**
14. Smith DW, Siomons ER. Rational diagnostic evaluation of the child with mental deficiency. Am J Dis Child. 1975;129:1285-90.
15. Toriello HV. Role of the dysmorphologic evaluation in the child with developmental delay. Pediatr Clin N Am. 2008;1085-1098.
16. Del Campo Casanelles M, Pérez Rodríguez J, García Guereta L, Delicado A, Quero Jimenez J. CATCH-22: Implicaciones actuales de la microdeleción en 22q11. An Esp Pediatr. 1996;45:341-5.
17. Graham SM, Selikowitz M. Chromosome testing in children with developmental delay in whom the etiology is not evident clinically. J Pediatr Child Health. 1993;29:360-2.
18. Teshima I, Chadwick D, Chitayat D, Kobayashi J, Ray P, Shuman C, et al. FISH detection of chromosome 15 deletions in Prader-Wiili and Angelman syndromes. Am J Med Genet. 1996;62:216-23.
19. ● **Kirchhoff M, Pedersen S, Kjeldesen E, Rose H, Dunø M, Kølvraa S, et al. Prospective study comparing HR-CGH and subtelomeric FISH for investigacion of individuals with mental retardation and dysmorphic features and an update of a study using only HR-CGH. Am J Med Genet. 2004;127A:111-7.**
20. Knight SJL, Regan R, Nicod A, Horsley SW, Kearney L, Homfray T, et al. Subtle chromosomal rearrangement in children with unexplained mental retardation. Lancet. 1999;354:1676-81.
21. Xu J, Chen Z. Advances in molecular cytogenetics for the evaluation of mental retardation. Am J Med Genet. 2003;117C:15-24.
22. Flint J, Wilkie AOM, Buckle VJ, Winter RM, Holland AJ, Mc- Dermid HE. The detection of subtelomeric chromosome rearrangement in idiopatic mental retardation. Nat Genet. 1995;9:132-40.
23. ● ● **Raynan JB, Tepperberg JH, Papenhausen P, Lamb AN, Hedrick J, Eash D, et al. Subtelomere FISH analysis of 11688 cases: an evaluation of the frequency and pattern of subtelomere rearrangement in individuals with developmental disabilities. J Med Genet. 2006;43:478-89.**
24. De Vries BBA, White SM, Knight SJL, Regan R, Homfray T, Young ID, et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomérica rearrangements: a checklist. J Med Genet. 2001;38:145-50.
25. Woods CG, Bankier A, Curry J, Sheffield LJ, Slaney SF, Smith K, et al. Asymmetry and pigmentary anomalies in chromosome mosaicism. J Med Genet. 1994;31:694-701.
26. Bundey S, Webb TP, Thake A, Todd J. A community study of severe mental retardation in the West Midlands and the importance of the fragile X chromosome in its aetiology. J Med Genet. 1985;22:258-66.
27. Glass IA. X-linled mental retradation. J Med Genet. 1991;28:361.
28. Giangreco CA, Steele MW, Aston CE, Cummins JH, Wenger SL. A simplified six item checklist for screening for fragile X syndrome in the pediatric population. J Pediatr. 1996;129:611-4.
29. Hagerman RJ, Jackson J, Amiri K, Silverman AC, O´Connor R, Sobesky W. Girls with fragile X syndrome: Physical and neurocognitive status and outcome. Pediatrics. 1992;89:395-400.
30. Schwartz CE. X-linked mental retardation: in pursuit of a gene map. Am J Hum Genet. 1993;52:1025-31.
31. Shapiro LR. Fraxa and Fraxe: to test or not to test? J Pediatr. 1998;132:762-4.
32. Simko A, Horstein L, Soukup S, Begamery N. Fragile X syndrome: recognition in young children. Pediatrics. 1989;547-52.
33. Tarleton JC, Saul RA. Molecular genetic advances in fragil X syndrome. J Pediatr. 1993;122:169-85.
34. Turner G, Webb T, Wake S, Robinson H. Prevalence of the fragile X syndrome. Am J Med Genet. 1996;64:196-7.
35. Willard HF. X chromosome inactivation and X-linked mental retardation. Am J Med Genet. 1996;64:21-6.
36. Pérez Jurado L. Síndrome de Williams, del fenotipo al genotipo. An Esp Pediat. 1997;47:212-15.
37. Schrader-Stumpel C, Gerver W-J, Meyer H, Engelen J, Mulder H, Fryns J-P. Prader-Willi-like phenotype in fragile X syndrome. Clin Genet. 1994;45:175-80.
38. Slavotinek A, Rosenberg M, Knight S, Gaunt L, Fergusson W, Killoran C, et al. Screening for submicroscopic chromosome rearrangements in children with idiopatic mental retradation using microsatellite markers for the chromosomes telomeres. J Med Genet. 1999;36:405-11.
39. ● ● **Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosoml microarray is a first-tier clinical diagnosis test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet. 2010;86:749-64.**
40. Crow YJ, Tolmie JL. Recurrence risks in mental retardation. J Med Genet. 1998;35:177-82.
41. Herbst DS, Baird PA. Sib risks for non-specific mental retardation in British Columbia. Am J Med Genet. 1982;13:197-208.

Bibliografía recomendada

Moeschler JB. Medical genetics diagnostic evaluation of the child with global developmental or intellectual disability. Curr Opin Neurol. 2008;21:117-22.

Las copy number variation *(CNV) originan una alteración de la dosis génica en el 12% del genoma humano y en el 10% de los genes conocidos. Hay publicaciones recientes que demuestran alteraciones en las CNV como responsables del retraso mental. El uso de las técnica de* arrays *CGH está reemplazando a las técnicas de hibridación para la evaluación del niño con retraso mental idiopático.*

Raynan JB, Tepperberg JH, Papenhausen P, Lamb AN, Hedrick J, Eash D, et al. Subtelomere FISH analysis of 11688 cases: an evaluation of the frequency and pattern of subtelomere rearrangement in individuals with developmental disabilities. J Med Genet. 2006;43:478-89.

El estudio de FISH más amplio que se ha realizado para detectar deleciones submicroscópicas y duplicaciones de regiones genómicas proximales a los telómeros encontró alteraciones patogénicas en un 2,6% de 11.688 pacientes.