
Caracterización clínica y citogenética del retraso mental y del desarrollo psicomotor en pacientes atendidos en el servicio de consulta externa de genética médica del hospital “Roberto Gilbert Elizalde”, Guayaquil – Ecuador.

Clinical and cytogenetical description of mental retardation and psicomotor development in patients treated in the medical genetics outpatient service of the “Roberto Gilbert Elizalde” hospital, Guayaquil – Ecuador.

MEJOR TESIS DOCTORAL XXXVIII PROMOCIÓN DE DOCTORES EN MEDICINA Y CIRUGÍA, 2007 – 2008, FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL.

Xavier Andrade González *

RESUMEN

Estudio retrospectivo, descriptivo, analítico, horizontal. **Objetivo:** conocer las causas genéticas más frecuentes de retraso mental y su caracterización clínica. **Metodología:** recolección de datos de los registros del hospital. **Criterios de inclusión:** pacientes con diagnóstico de retraso mental o retraso del desarrollo psicomotor que acudieron al servicio de genética médica del hospital “Roberto Gilbert” de Guayaquil durante el período comprendido entre el 1 de abril al 31 de diciembre de 2006, en quienes se ha descartado previamente causas peri o posnatales. **Criterios de exclusión:** pacientes con diagnóstico de retraso mental o retraso del desarrollo psicomotor de etiología peri o posnatal. **Resultados:** la relación hombre mujer fue de 1,3:1. Las causas genéticas correspondieron al 77% de los casos; de ellas 61 (66%) correspondieron a cromosopatías, 30 (33%) a enfermedades monogénicas y 1 (1%) etiología multifactorial. Las patologías asociadas más frecuentemente fueron las cardiopatías congénitas, seguida del hipotiroidismo, con 60% y 22% respectivamente. La edad a la cual los pacientes con Síndrome del X Frágil alcanzaron lenguaje hablado fue significativamente mayor a la encontrada en los grupos síndrome de Down ($p=0,007$) y otras causas de RDPM ($p=0,03$). **Conclusiones:** este estudio contribuye a la atención primaria de salud para una detección e intervención temprana y mejoramiento de la calidad de vida del paciente con RM incluida su familia.

Palabras clave: Síndrome de Down. Retraso mental. Retraso del desarrollo. Síndrome del X Frágil. Cromosopatías. Cardiopatía congénita.

SUMMARY

Horizontal, analytical, descriptive, retrospective study. **Objective:** to know the most frequent genetical causes of mental retardation (MR) and its comprehensive clinical description. **Methodology:** data collection from hospital registers. **Inclusion criteria:** patients diagnosed as mental retarded or psychomotor subnormal treated in the medical genetics outpatient service of the “Roberto Gilbert Elizalde” hospital in Guayaquil between april 1st to december 31st, 2006, ruling out formerly perinatal and postnatal causes. **Exclusion criteria:** patients diagnosed as mental retarded or psychomotor subnormal with perinatal or postnatal etiology. **Results:** Male-female ratio: 1.3:1. Genetical causes: 77% of cases and from them, 61 (66%) were chromosopathies, 30 (33%) were monogenic diseases, and 1 (1%) had multifactorial etiology. The most frequent associated pathologies were congenital cardiopathies, followed by hypothyroidism (60% and 22%, respectively). Patients with Fragil X Syndrome developed spoken language were significantly older than those in Down’s syndrome groups ($p=0.007$) and those with other causes of DPMD ($p=0.03$). **Conclusions:** this study is a contribution to the health primary care for early detection and intervention as well as for life quality improvement of patients with MR, including their family.

Key words: Down’s syndrome. Mental retardation. Delayed development. Fragil X syndrome. Chromosopathies. Congenital cardiopathy.

Introducción

El retraso mental (RM) es una encefalopatía estática caracterizada por limitación del funcionamiento intelectual y pobres habilidades adaptativas¹: afecta aproximadamente 1 al 3% de la población de países desarrollados. Esto representaría en Ecuador aproximadamente 390.000 personas. Del 40 al 70% tienen causa identificable^{1,2,3}. A pesar de estudios detallados, 30% de pacientes con RM severo y 50% con RM moderado no se determina etiología¹. Las enfermedades genéticas son frecuentemente poco investigadas⁴.

Las causas se dividen según el tiempo de injuria del sistema nervioso central en: prenatales, perinatales y posnatales. Tabla 1.

Tabla 1

Causa	Grado de severidad del RM	
	Ligero IQ 50 a 70	Severo IQ <50
Prenatal	51%	70%
Perinatal	5%	4%
Posnatal	1%	5%
Tiempo indeterminado	11%	18%
Causa desconocida	32%	4%

Fuente: Stromme, P. Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. Dev. Med. Child Neurol. 42:76, 2000.

Las causas prenatales más importantes son las enfermedades genéticas; la más común es el Síndrome de Down; afecta a 1 de cada 800 nacidos vivos en EEUU¹, similar a lo encontrado en Ecuador⁷. El Síndrome del X Frágil es la segunda patología más frecuente.

El retraso del desarrollo psicomotor (RDPM) afecta del 3 al 15% de los menores de 5 años^{6,7}, donde 4% tiene alguna anomalía citogenética⁶.

El término no es intercambiable con RM, y no es predictivo de éste⁶. El lenguaje, por ser buen indicador de inteligencia futura, en ausencia de pérdida de audición⁶ asociado a RDPM, sugiere déficit cognitivo.

El médico general tiene un rol importantísimo pues la intervención temprana tiene un impacto significativo en el resultado clínico final⁸.

Materiales y métodos

Objetivo general:

1. Conocer las causas genéticas más frecuentes en pacientes con diagnóstico de retraso mental o del desarrollo psicomotor.

Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia de Síndrome de Down y Síndrome del X frágil en los casos donde se ha descartado una causa peri y posnatal de retraso mental.
2. Determinar el grado de retraso mental que presentan los sujetos estudiados.
3. Conocer las patologías asociadas más comúnmente a los pacientes con retraso mental y/o retraso del desarrollo psicomotor.
4. Reconocer los signos dismórficos más frecuentes que se presentan en los pacientes con retraso mental.
5. Comparar el cumplimiento de los hitos del desarrollo entre grupos de pacientes con diferentes causas genéticas de RM.

Método

- Una vez obtenido el permiso de la institución donde se investiga, se procede a la recolección de datos utilizando un formulario diseñado previamente en conjunto con el Asesor de Investigación.
- Compilación y procesamiento de los datos en procesador Intel Pentium 4 de 3,00 GHz, 448 Mb de memoria RAM, con sistema operativo Microsoft Windows XP; utilizando para dicho propósito el programa Microsoft Office Excel versión 2003.

Universo: pacientes con retraso mental y/o retraso del desarrollo psicomotor

Muestra: pacientes con retraso mental y/o retraso del desarrollo psicomotor en quienes se han descartado causas prenatales y posnatales, atendidos por el servicio de Genética del hospital "Roberto Gilbert Elizalde", de Guayaquil – Ecuador.

VARIABLES

Retraso mental: discapacidad intelectual determinada por cualquiera de las siguientes condiciones:

- Coeficiente intelectual (IQ) de 70 o menor, valorado por el servicio de Psicología del hospital “Roberto Gilbert Elizalde”.
- Funcionamiento Intelectual notoriamente deficitario valorado por el Médico del servicio de consulta externa de pediatría del hospital “Roberto Gilbert Elizalde”.

Retraso del desarrollo psicomotor: incumplimiento de hitos del desarrollo motor, cognitivo, del lenguaje, desarrollo socio-emocional y/o actividades del diario vivir en pacientes menores de 5 años de edad, evaluados por el Médico del servicio de consulta externa de pediatría del hospital “Roberto Gilbert Elizalde”, de Guayaquil.

Retraso mental indeterminado: paciente en quien se realizó estudios de laboratorio, imágenes y citogenéticos, y a pesar de ello no se encontró una etiología orgánica o citogenética del retraso mental

Retraso mental no especificado: paciente con diagnóstico de retraso mental, en quien los estudios de laboratorio y de imágenes no revelaron una etiología de su condición, pero que sin embargo, tienen estudios citogenéticos pendientes.

Retraso mental ligero: calificación de coeficiente intelectual entre 50 y 70 en exámenes estandarizados administrados por el servicio de psicología del hospital “Roberto Gilbert Elizalde”.

Retraso mental severo: calificación de coeficiente intelectual entre 20 y 50 en exámenes estandarizados administrados por el servicio de psicología del hospital “Roberto Gilbert Elizalde”.

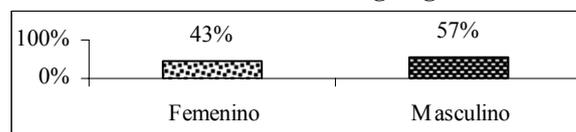
Resultados y discusión

Se atendieron 120 pacientes en el servicio de Genética clínica desde el 1 de abril hasta el 31 de diciembre de 2006, con diagnóstico de retraso mental y/o retraso del desarrollo psicomotor, en quienes se descartó previamente una causa peri o posnatal.

Características demográficas

Del total de pacientes estudiados 68 correspondieron al sexo masculino, y 52, al sexo femenino. La relación hombre-mujer encontrada en el estudio fue de 1,3:1 con una frecuencia favorable al género masculino. Los resultados de esta investigación coinciden con los encontrados en la literatura mundial^{9,10}. Esta ligera diferencia podría deberse a las enfermedades genéticas causantes de RM que se encuentran ligadas al cromosoma X, que se expresan más frecuentemente en los varones debido a la ausencia de un alelo normal que compense la función del gen anómalo. Gráfico 1.

Gráfico 1
Pacientes clasificados según género



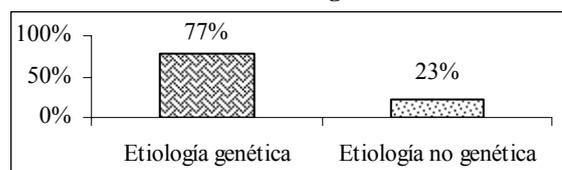
Fuente: servicio de consulta externa de genética clínica del hospital “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”.

La edad promedio de los pacientes al momento del diagnóstico fue 2 años con 10 meses, con un mínimo de 3 meses y un máximo de 17 años. Es preocupante que el diagnóstico de RM de causa prenatal, se vea retrasado hasta la edad promedio de 2 años, pues varios estudios indican que una intervención temprana y multidisciplinaria mejora el pronóstico de la función cognitiva y sustancialmente la calidad de vida^{5,6,11}.

Etiología del retraso mental

Dentro de la clasificación clásica del retraso mental, las causas genéticas (cromosomopatías, monogénicas y multifactoriales) fueron los más frecuentes con un 77% de los casos (n=92); mientras que un 23% de los casos tuvo una etiología no genética (n=28). Gráfico 2, tabla 2 y 3.

Gráfico 2
Distribución etiológica del RM



Fuente: servicio de consulta externa de genética clínica del hospital “Roberto Gilbert Elizalde”.

Tabla 2

Etiología prenatal	Número de casos (n)	% del total de casos estudiados (n=120)
Genética	92	77%
No genética	28	23%
Total	120	100%

Fuente: hospital "Roberto Gilbert Elizalde".

Tabla 3
Pacientes con diagnóstico de RM y/o RDPM, clasificados según etiología genética

Etiología genética	Casos (n)	% causas genéticas (n=92)	% del total de casos estudiados (n=120)
Cromosomopatías			
Síndrome de Down	47	51%	39%
Síndrome de Down en mosaico	11	12%	9%
Síndrome de Patau	1	1%	1%
Síndrome de Klinefelter	1	1%	1%
Síndrome de Edwards	1	1%	1%
Total	61	66%	51%
Monogénicas			
Síndrome del X Frágil	13	14%	11%
Síndrome de Cornelia DeLange	3	3%	3%
Síndrome de Rett	2	2%	2%
Síndrome de Prader Willi	2	2%	2%
Síndrome de Goldenhard	2	2%	2%
Síndrome de Wolf	1	1%	1%
Síndrome de Treacher Collins	1	1%	1%
Síndrome de regresión caudal	1	1%	1%
Síndrome de Moebius	1	1%	1%
Secuencia Pierre Robin	1	1%	1%
Ceroidolipofuscinosis neuronal	1	1%	1%
Acondroplasia	1	1%	1%
Glucogenosis tipo I	1	1%	1%
Total	30	33%	25%
Multifactorial			
Autismo	1	1%	1%
Total	92	100%	77%

Fuente: hospital "Roberto Gilbert Elizalde".

La frecuencia de RM de etiología genética reportada internacionalmente varía significativamente según el tipo de estudio realizado, la población estudiada y los criterios diagnósticos¹¹⁻¹⁴.

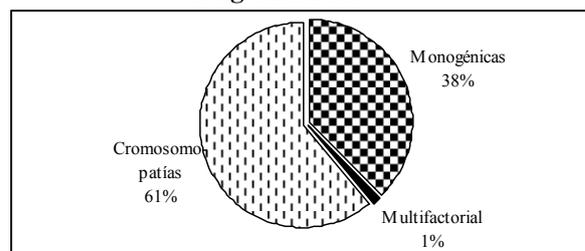
El porcentaje en el cual las causas prenatales genéticas contribuyen al RM se encuentra entre el 59% y 70%¹³, similar al encontrado en nuestro estudio.

Es de destacar que no se encontró ningún caso de RM de causa ambiental. La explicación de este hallazgo podría ser que los familiares de los pacientes no estén concientes de la exposición a sustancias tóxicas durante el embarazo (principalmente plomo y etanol) y/o a la falta de métodos diagnósticos para las intoxicaciones con las sustancias mencionadas anteriormente.

Retraso mental de etiología genética

De las causas genéticas, 61 casos (66%) correspondieron a cromosomopatías, 30 casos (33%) a enfermedades monogénicas y 1 caso (1%) de etiología multifactorial. Tabla 3 y gráfico 3.

Gráfico 3
Distribución de las causas genéticas en pacientes con diagnóstico de RM



Fuente: servicio de consulta externa de genética clínica del hospital "Roberto Gilbert Elizalde".

En este estudio las anomalías cromosómicas representaron el 51% de los casos de RM de cualquier grado de severidad, hallazgo que coincide con estudios internacionales similares donde se reporta un porcentaje que varía de 12 al 50%^{13,15}.

La causa identificable de retraso mental de etiología genética más frecuente es el síndrome de Down (SD) seguida del síndrome del X Frágil (SXF)^{13,15}; este tema será abordado con mayor profundidad más adelante.

Nuestros hallazgos se encuentran en relación con la literatura mundial. El Síndrome de Down es la causa genética más común de RM¹³⁻¹⁵.

El síndrome del X Frágil tiene una frecuencia reportada del 1 al 4% dentro de los pacientes con retraso mental¹⁶.

Retraso mental de etiología no genética

Dentro de las causas no genéticas encontradas en el estudio, el RM no especificado ocupó el primer lugar en frecuencia con el 11% de los casos (n=13); seguido de la encefalopatía no especificada con el 7% (n=8) de todos los casos estudiados. El RM indeterminado contribuyó con el 6% (n=7) de los pacientes incluidos en el estudio. Tabla 4.

Tabla 4

Diagnóstico	Número de casos (n)	% del total de pacientes (n=120)
RM no especificado*	13	11%
Encefalopatía no especificada	8	7%
RM indeterminado**	7	6%
Total	28	23%

*Estudios de laboratorio y de imágenes no revelaron una etiología de su condición, pero que sin embargo, tienen estudios citogenéticos pendientes. **Se realizó estudios de laboratorio, imágenes y citogenéticos, y a pesar de ello no se encontró una etiología orgánica o citogenética del retraso mental.

Fuente: hospital “Roberto Gilbert Elizalde”.

La frecuencia de RM indeterminado encontrada en el presente estudio es más baja que la presentada en otras investigaciones, donde representó desde el 14%¹³ hasta un 66% de los casos¹⁴. Parte de esta diferencia se debe a que la muestra de nuestro estudio no incluyó las causas peri o posnatales de RM, y a que en el 16% (n=13) de los pacientes estudiados, no se completaron los estudios citogenéticos. Algunos autores sugieren que estos pacientes pueden tener rearrreglos subteloméricos detectables solamente con “Hibridación Fluorescente In Situ” (FISH) o por cariotipo de alta resolución¹⁵; o ser parte del extremo inferior de la curva de distribución del IQ en la población general¹⁵.

Relación de la severidad del RM con su etiología

Cuando se estudió el grado de RM de los pacientes, el 27% (n=32), padecía de RM severo al

momento del diagnóstico; 4% (n=5), de RM ligero; y el 69% (n=83), padecía RM de grado desconocido. Tabla 5.

Tabla 5
Pacientes valorados

Grado de RM	Número de casos (n)	% del total de pacientes (n=120)
Ligero	5	4%
Severo	32	26%
Desconocido	83	69%
Total	120	100%

Fuente: servicio de psicología, hospital “Roberto Gilbert Elizalde”.

Si bien es cierto que para el diagnóstico de RM no es indispensable tener un valor exacto de IQ, pues, en caso de que el déficit intelectual sea evidente, o el paciente sea muy poco cooperador para realizar los exámenes estandarizados, se puede asumir el IQ por debajo del normal y se hacen prescindibles dichos exámenes¹⁷; la clasificación de severidad tiene ventaja diagnóstica, pues epidemiológicamente la etiología del RM difiere si se trata de uno ligero o severo^{13,14}; y pronóstica, pues existen diferentes resultados a largo plazo en distintas áreas del comportamiento que son dependientes del grado de severidad del RM. Dentro del Grupo de pacientes con RM severo, el 28% (n=9), corresponde al síndrome del X Frágil; un 25% (n=8), al síndrome de Down; y, un 16% (n=5), a RM no definido. Tabla 6.

Tabla 6

Etiología del RM de grado severo	Número de casos (n)	% del total RM severo (n=32)
Causa genética	(22)	(68%)
Cromosopatías	(8)	(25%)
Síndrome de Down	8	25%
Monogénicas	(13)	(40%)
Síndrome del X Frágil	9	28%
Síndrome de Rett	2	6%
Síndrome de Prader Willi	1	3%
Síndrome de Moebius	1	3%
Multifactoriales		
Autismo	1	3%
No genéticas	(10)	(31%)
Encefalopatía en estudio	3	9%
RM indeterminado	2	6%
RM no especificado	5	16%
Total	32	100%

Fuente: hospital “Roberto Gilbert Elizalde”.

Nótese que las causas genéticas representaron el 69% del RM severo, similar a lo reportado en estudios internacionales donde las causas prenatales genéticas correspondieron al 70% de los casos de RM severo; y, las anomalías cromosómicas predominaron con un 22%¹³; hallazgo similar al encontrado en nuestra población, donde se encontró un 25%.

Estudios citogenéticos

De todos los casos estudiados, 58 pacientes (48%), tenían resultados del Cariotipo estándar; mientras que en 62 casos (52%), no contaban con el resultado del mismo. Tabla 7.

Tabla 7

Status del diagnóstico	Número de casos (n)	% del total de pacientes (n=120)
Pacientes que se realizaron estudio de cariotipo standard	58	48%
Pacientes con estudio de cariotipo estándar pendiente	62	52%
Total	120	100

Fuente: hospital "Roberto Gilbert Elizalde".

Encontramos que la investigación de alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales están sub-estudiadas, como demostramos en la muestra de pacientes de este estudio.

Reportes indican que del 10 al 50% (dependiendo de la población estudiada) de los pacientes evaluados por RM y/o RDPM, tienen una alteración cromosómica demostrable por cariotipo de alta resolución (>650 bandas)^{16,18} y están presentes en todas las categorías del RM¹⁸.

La necesidad de realizar un estudio cromosómico aumenta de acuerdo con el número de anomalías congénitas; según concluyó un estudio en Amsterdam, donde un número mayor de 6 aumentaba significativamente la probabilidad de padecer una aneuploidía¹⁹.

Otros autores sugieren que la presencia de signos dismórficos no son indispensables para sospechar de cromosomopatías, pues 4 de cada 10 pacientes con RM atribuible, no presentaban signos dismórficos²⁰.

Del grupo de pacientes con un cariotipo estándar realizado, se registraron 21 casos de Trisomía 21 libre (36%), mosaicismo de Trisomía 21, en 11 casos (19%); 9 casos de fragilidad cromosómica X (16%), y en 13 casos el estudio fue normal (22%). Tabla 8.

Tabla 8

Resultado del cariotipo estándar	Número de casos (n)	% del total de cariotipos
Trisomía 21 libre	21	36%
Normal	13	22%
Mosaicismo Trisomía 21	11	19%
FraX q27.3	10	17%
Trisomía 18	1	2%
Trisomía 13 libre	1	2%
49 xxxxy	1	2%
Total	58	100%

Fuente: hospital "Roberto Gilbert Elizalde".

Los resultados obtenidos del cariotipo estándar se correlacionan con la etiología del RM. De ellos, el Síndrome de Down es el más frecuente, encontrando una trisomía 21 libre en el 66% (n=21); y, un mosaicismo, en el 34% (n=11) de los casos con diagnóstico citogenético de síndrome de Down; no se encontró casos de translocación robertsoniana del cromosoma 21. Debido a la gran variabilidad de resultados, el Colegio Americano de Genética Médica, en conjunto con diversos autores, recomiendan reservar el estudio de fragilidad cromosómica para aquellos pacientes varones, con retraso mental y/o retraso del desarrollo psicomotor y que tengan a su vez, historia familiar positiva para RM²⁰.

Patologías asociadas al retraso mental

Además del diagnóstico de RM, el 52% de los pacientes (n=63) presentó una o más patologías asociadas. Tabla 9.

Tabla 9

Pacientes con diagnóstico de RM y/o RDPM clasificados según presencia de patologías asociadas

Presencia de patologías asociadas	Número de casos (n)	% del total de pacientes
Con patologías asociadas	63	52%
Sin patologías asociadas	57	48%
Total	120	100%

Fuente: servicio de consulta externa de genética clínica del hospital "Roberto Gilbert Elizalde".

La comorbilidad encontrada puede obedecer en gran parte a la predominancia del Síndrome de

Down como causa del RM, pues tiene alta relación con otras anomalías congénitas^{7,21,22}.

Además, las otras enfermedades genéticas, tanto monogénicas como cromosomopatías no se relacionan exclusivamente con el RM sino que también suelen venir acompañadas de defectos congénitos⁷.

Dentro de los 63 casos con patologías asociadas al RM, encontramos que las más frecuentes fueron las cardiopatías congénitas con el 60% (n=38); de ellas, la comunicación interauricular contribuyó con el 50% (n=22) y la comunicación interventricular con el 42% (n=16); segundo en frecuencia fue el hipotiroidismo; representó el 22% (n=14) de las condiciones asociadas al RM, seguido de la hipoacusia neurosensorial en un 10% (n=6). Tabla 10.

Tabla 10

Patologías asociadas	Número de casos (n)	% de las cardiopatías (n=38)	% de los pacientes con patologías asociadas (n=63)
Cardiopatías	(38)		60%
Comunicación interauricular	19	50%	
Comunicación interventricular	16	42%	
Persistencia del ductus arterioso	9	24%	
Hipertensión pulmonar severa	8	21%	
Foramen oval permeable	3	8%	
Valvulopatía cardíaca	3	8%	
Tetralogía de fallot	2	5%	
Hipertrofia ventricular	1	3%	
Hipotiroidismo	(14)		22%
Hipoacusia neurosensorial	(6)		10%
Atrofia cortical cerebral	(5)		8%
Dilatación de los ventrículos cerebrales	(2)		3%
Otras	(16)		25%

Fuente: hospital “Roberto Gilbert Elizalde”.

Vemos que las cardiopatías congénitas predominaron como patologías asociadas, esto se debe a que la mayoría de los pacientes sufren de enfermedades genéticas que les predisponen a ellas⁷.

Las cromosomopatías en general, tienen alta incidencia de enfermedades cardiovasculares congénitas, en particular el síndrome de Down donde el 50% de los pacientes presentan algún tipo de malformación cardíaca^{7,21,22}. Así también, algunas de las enfermedades monogénicas encontradas, (Síndrome de Rett, Cornelia de Lange, Prader Willi, entre otros), tienen en el espectro fenotípico la posibilidad de padecer cardiopatías⁷.

De la misma manera, el hipotiroidismo y los déficit sensoriales tienen una fuerte asociación con el Síndrome de Down, reportando una comorbilidad de hasta el 54% para el hipotiroidismo, y un 38% para el déficit sensorial^{23,24}.

Patologías asociadas al síndrome de Down

De los pacientes con diagnóstico de síndrome de Down, el 64% (n=37) presentó una o más patologías asociadas. Tabla 11.

Tabla 11

	Número de casos (n)	% patologías asociadas al síndrome de Down (n=58)
Con patologías asociadas	37	64%
Sin patologías asociadas	21	36%
Total	58	100%

Fuente: hospital “Roberto Gilbert Elizalde”.

Al analizar las patologías asociadas al SD, el 84% fueron cardiopatías congénitas (n=31); la más frecuente de ellas fue la comunicación interauricular con el 52% (n=16) seguido de la comunicación interventricular con el 39% (n=12).

Además de los defectos cardíacos, el 38% (n=14) de las patologías asociadas a la trisomía 21 correspondieron al hipotiroidismo, hallazgo que es analizado más adelante. Tabla 12.

Tabla 12

Patologías asociadas al síndrome de down	Número de casos (n)	% de cardiopatías congénitas (n=31)	% Patologías asociadas al síndrome de down (n=37)
Cardiopatía congénita	(31)		84%
Comunicación interauricular	16	52%	
Comunicación interventricular	12	39%	
Hipertensión pulmonar primaria	9	29%	
Persistencia del ductus arterioso	9	29%	
Valvulopatía cardíaca	2	6%	
Tetralogía de fallot	1	3%	
Hipotiroidismo	(14)		38%
Hipoacusia neurosensorial	(1)		3%

Fuente: hospital "Roberto Gilbert Elizalde".

Como analizamos previamente, el hallazgo de que más de la mitad de los casos de SD se acompañaron de cardiopatía congénita es compatible con estudios mundiales^{7,21,22}.

El hipotiroidismo también se presentó en conjunto con el RM, en un 38% de los casos de síndrome de Down con patología asociada.

Hallazgos relacionados al examen físico

Signos dismórficos

Del total de casos (n=120), un 85% (n=102) presentó por lo menos un signo dismórfico. Se encontró que la asociación de pliegue epicanto, hendidura palpebral oblicua, orejas de implantación baja y puente nasal plano y ancho fueron los signos dismórficos más frecuentes (55% de los signos dismórficos), seguidos de hallazgos aislados de pabellón auricular displásico (16%) e implantación baja de las orejas (12%). Tablas 13 y 14.

La frecuencia elevada de pacientes con asociación de: Pliegue epicanto, hendidura palpebral oblicua, orejas de implantación baja, puente nasal plano y ancho; se corresponde con la frecuencia elevada de Trisomía 21 en nuestro estudio; el pabellón

auricular displásico, es común a varias enfermedades genéticas, entre ellas el síndrome del X Frágil; muchas veces considerado entre los ítems de escalas de puntaje para establecer el diagnóstico de dicha enfermedad⁷.

Tabla 13

Signos dismórficos	Número de casos (n)	% signos dismórficos del total de casos (n=120)
Con signos dismórficos	102	85%
Sin signos dismórficos	18	15%
Total	120	100%

Fuente: hospital "Roberto Gilbert Elizalde".

Tabla 14

Signos dismórficos	Número de casos (n)	% Signos dismórficos (n=102)
Pliegue epicanto, hendidura palpebral oblicua, orejas de implantación baja, puente nasal plano y ancho	56	55%
Pabellón auricular displásico	16	16%
implantación baja de las orejas	12	12%
Pliegue simiano	8	8%
Cuello corto	8	8%
Hipertelorismo	6	6%
Paladar ojival	5	5%
Microcefalia	5	5%
Pliegue epicanto	5	5%
Micrognatia	4	4%
Cara de luna llena	4	4%
Sinofris	3	3%
Puente nasal ancho	3	3%

Fuente: hospital "Roberto Gilbert Elizalde".

Malformaciones congénitas

Las Malformaciones asociadas fueron infrecuentes; solamente el 13.3% de los pacientes (n=16) presentaron uno o más defectos. De este grupo, las más comunes fueron el talus valgus con el 19% (n=3); el paladar ojival 19% (n=3); y la luxación de cadera también con el 19% de los casos (n=3). Las anomalías digestivas contribuyeron con un 13% (n=2). Tablas 15 y 16.

Tabla 15
Pacientes con diagnóstico de RM y/o RDPM, clasificados según presencia o ausencia de malformaciones congénitas.

	Número de casos (n)	% del total de pacientes (n=120)
Con malformaciones	16	13.3%
Sin malformaciones	104	86.6%
Total	120	100%

Fuente: servicio de consulta externa de genética clínica hospital “Roberto Gilbert Elizalde”.

Tabla 16

Malformaciones	Número de casos (n)	% del total de pacientes con malformaciones (n=16)
Talus valgus	3	19%
Paladar ojival	3	19%
Luxación de cadera	3	19%
Atresia esofágica	3	19%
Mielomeningocele	2	13%
Fimosis	2	13%
Ano imperforado	2	13%
Pie plano	1	6%
Labio leporino incompleto	1	6%

Fuente: hospital “Roberto Gilbert Elizalde”.

Varios estudios señalan la importancia del examen físico como herramienta diagnóstica en pacientes con RM^{18,25,26}.

Investigaciones señalan que hasta el 45% de los pacientes con RM o RDPM poseen 3 o más signos dismórficos²⁵.

Otro estudio que incluyó 411 pacientes con RM concluye que “el examen físico fue el factor más importante para establecer un diagnóstico etiológico”²⁶.

Por último, un estudio prospectivo en pacientes con RM realizado en Holanda, encontró que en el 62% de los casos estudiados el examen físico fue “esencial” y “contributorio” en el 79% de los casos al diagnóstico final; concluye además diciendo que en conjunto la historia clínica y el examen físico proveen el diagnóstico en uno de cada tres pacientes con RM o RDPM¹⁸.

Todos los estudios mencionados anteriormente resaltan la importancia del examen físico en el establecimiento del diagnóstico etiológico del RM y lo califican como “herramienta clave” a disposición del médico genetista^{18,25,26}.

Hitos del desarrollo

Con respecto al desarrollo psicomotor, analizamos las causas genéticas más frecuentes encontradas en este estudio y las relacionamos con el cumplimiento de los hitos del desarrollo más comúnmente investigados. Tabla 17 y gráfico 4.

Tabla 17

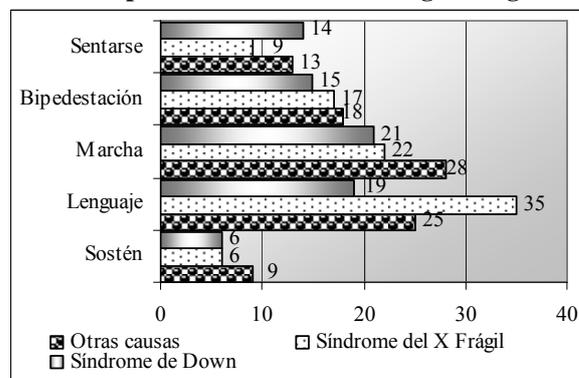
Promedio de edad del cumplimiento de los hitos del desarrollo psicomotor clasificados según diagnóstico

Hitos del desarrollo	Síndrome de Down	Síndrome del X Frágil	Otras causas
Sostén cefálico	6 Meses	7 Meses	9 Meses
Sentarse	1 año 3 meses	9 Meses	1 Año 1 Mes
Bipedestación	1 Año 2 meses	1 año 5 meses	1 Año 6 meses
Marcha	1 Año 10 meses	1 Año 10 meses	2 años 4 meses
Lenguaje	1 Año 7 meses	2 años 11 meses	2 años 1 mes

Fuente: hospital “Roberto Gilbert Elizalde”.

Gráfico 4

Promedio de edad del cumplimiento de los hitos del desarrollo psicomotor clasificados según diagnóstico



Fuente: hospital “Roberto Gilbert Elizalde”.

Entre los grupos descritos no existió diferencia significativa entre las edades a las cuales los pacientes alcanzaron los hitos del desarrollo motor. ($p > 0,05$). Sin embargo, encontramos una diferencia marcada entre la edad de aparición del lenguaje entre los grupos; siendo significativamente mayor en el grupo del síndrome del X Frágil en comparación con el grupo de síndrome de Down ($p = 0,0077$) y ligeramente mayor en comparación con las otras causas de RM ($p = 0,03$).

Las diferencias en el lenguaje entre pacientes con enfermedades genéticas y controles normales han sido ampliamente estudiadas.

En el caso particular del síndrome de Down, el déficit del lenguaje ha sido atribuido a varios factores.

Una memoria verbal de corto plazo disminuida, el deterioro de la corteza prefrontal, una función oroverbal alterada y una pobre "conciencia fonológica", han sido todas relacionadas a un **retraso en la edad de aparición** del lenguaje; una pobre comprensión del mismo, así como a una mala pronunciación de las palabras, se ha relacionado con un **déficit en la producción** del lenguaje^{27,28}. Así también, los pacientes con síndrome del X frágil, presentan un retraso en la aparición del lenguaje (a una edad promedio de 30 meses) y una disfunción del mismo. Si bien en ese aspecto comparten sus dificultades con sus contrapartes con SD, la fisiopatología podría ser diferente. Estudios proponen que la falta de la proteína FMR1 produce alteraciones en la diferenciación neuronal, y una menor capacidad de producir sinapsis entre ellas²⁹.

Cuando son comparados los pacientes con SD y SXF, se encuentra que ambos presentan un retraso en la edad de aparición del lenguaje; sin embargo los pacientes con SD tienen una menor capacidad de comprensión del lenguaje hablado, peor sintaxis gramatical, e inadecuada producción del lenguaje que los pacientes con SXF.

La explicación para este fenómeno está aún por describirse; sin embargo muchos autores proponen que existen "perfiles" o "fenotipos conductuales y lingüísticos" específicos tanto para la Trisomía 21 como para el síndrome del Frágil X^{29,30}.

Recomendaciones

Con los datos obtenidos en este estudio, sugerimos que el médico de atención primaria de salud, esté capacitado en la detección inicial del paciente con retraso del desarrollo psicomotor, pues son ellos quienes deberían tener el primer contacto con el paciente en el ámbito profesional.

Con esa intención, exponemos las siguientes directrices:

Perfil del paciente con retraso del desarrollo psicomotor con probable causa genética.

De la historia clínica

Antecedentes familiares de RM.

Antecedentes maternos de abortos recurrentes.

Del examen físico

Asociación de pliegue epicanto, hendidura palpebral oblicua, orejas de implantación baja y puente nasal plano y ancho.

Soplo cardíaco auscultable.

Hipotonía.

Del desarrollo psicomotor

Ausencia del cumplimiento de dos o más hitos del desarrollo de por lo menos dos desviaciones estándar del promedio para el examen protocolizado aplicado.

Los pacientes que cumplan las características mencionadas anteriormente deberían ser derivados a un centro de atención de salud de tercer nivel, con manejo especializado, entre ellos un servicio de genética médica, donde se pueda realizar un correcto diagnóstico y especialmente una adecuada consejería genética de los riesgos de recurrencia, acompañada de un tratamiento y seguimientos estrictos.

El estudio citogenético es de vital importancia en la evaluación del paciente con RM o RDPM, tanto para el diagnóstico como para el descarte de cromosomopatías. Se debe difundir aún más la posibilidad de realizar este examen, pues la relación costo-beneficio ha demostrado ser muy alta en estos casos.

Referencias bibliográficas

1. Simón Sebastián, MD, Mental Retardation, review article. E-Medicine Medical Magazine. www.emedicine.com.
2. Al-Ansari. Etiology of mild mental retardation among Bahraini children: a community-based case control study. *Menta Retar*, Jun 31(3): 140-3, 1993.
3. Freeman SB, Allen EG, Oxford-Wright CL, Tinker SW, Druschel C, Hobbs CA, O'Leary LA, Romitti PA, Royle MH, Torfs CP, Sherman SL. The National Down syndrome Project: design and implementation. *Public Health Rep*. Jan-Feb; 122(1):62-72, 2007.
4. FitzPatrick, P Pearson, S Halpin and P Jackson: A school based study of children with learning disability indicates poor levels of genetic investigation *J Med Genet*; 39:e19, 2002.

Caracterización clínica y citogenética del retraso mental y del desarrollo psicomotor en pacientes atendidos en el servicio de consulta externa de genética médica del hospital "Roberto Gilbert Elizalde", Guayaquil – Ecuador.

5. Pinto P Juez P, León M, Landivar X, Chedraui P. Down's síndrome in Ecuador. Down syndrome news in press, 2006.
6. 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; 60:367, 2003.
7. Thompson & Thompson, Genetics in Medicine 6th Edition Chapter 10 pgs 157 to 165 Saunders Editorial, 2004.
8. Antonarakis, SE, Petersen, MB, McInnis, MG, et al. The meiotic stage of nondisjunction in trisomy 21: determination by using DNA polymorphisms. Am J Hum Genet; 50:544. 1992.
9. Stromme, P. Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. Dev Med Child Neurol; 42:76. 2000.
10. Croen, LA, Grether, JK, Selvin, S. The epidemiology of mental retardation of unknown cause. Pediatrics; 107:E86. 2001.
11. Szymanski, L, King, BH. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with mental retardation and comorbid mental disorders. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Working Group on Quality Issues. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry; 38:5S. 1999.
12. Szymanski, L, King, BH. Summary of the Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children, Adolescents, and Adults with Mental Retardation and Comorbid Mental Disorders. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry; 38:1606. 1999.
13. Stromme, P. Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. Dev Med Child Neurol; 42:76. 2000.
14. Croen, LA, Grether, JK, Selvin, S. The epidemiology of mental retardation of unknown cause. Pediatrics; 107:E86. 2001.
15. Moeschler, JB, Shevell, M. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. Pediatrics; 117:2304. 2006.
16. 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. In: van Karnebeek CDM, ed. Mental Retardation: Diagnostic Studies on Aetiology [doctoral thesis]. Amsterdam, Netherlands: Department of Pediatrics/Emma Children's Hospital and Department of Clinical Genetics, Academic Medical Centre, University of Amsterdam;:75–108, 2002.
17. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994.
18. Schreppers-Tijdink GA, Curfs LM, Wieggers A, Kleczkowska A, Fryns JP. A systematic cytogenetic study of a population of 1170 mentally retarded and/or behaviourally disturbed patients including fragile X-screening. The Hondsberg experience. J Genet Hum. 36:425–446, 1988.
19. Van Karnebeek CD, Koevoets C, Sluijter S, et al. Prospective screening for subtelomeric rearrangements in children with mental retardation of unknown aetiology: the Amsterdam experience. J Med Genet. 39:546–553, 2002.
20. Graham SM, Selikowitz M. Chromosome testing in children with developmental delay in whom the aetiology is not evident clinically. J Paediatr Child Health. 1993;29:360–362
21. Freeman, SB, Taft, LF, Dooley, KJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. Am J Med Genet; 80:213. 1998.
22. Geggel, RL, O'Brien, JE, Feingold, M. Development of valve dysfunction in adolescents and young adults with Down syndrome and no known congenital heart disease. J Pediatr; 122:821. 1993.
23. Karlsson, B, Gustafsson, J, Hedov, G, et al. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. Arch Dis Child; 79:242. 1998.
24. Sare, Z, Ruvalcaba, RH, Kelley, VC. Prevalence of thyroid disorder in Down syndrome. Clin Genet; 14:154. 1978.
25. Smith DW, Bostian KE. Congenital anomalies associated with idiopathic mental retardation. J Pediatr. 65:189–196; 1964.
26. Hunter AG. Outcome of the routine assessment of patients with mental retardation in a genetics clinic. Am J Med Genet. 90:60–68, 2000.
27. Brock J; Jarrold C. Language influences on verbal short-term memory performance in Down syndrome: item and order recognition. J Speech Lang Hear Res.; 47(6):1334-46 (ISSN: 1092-4388), 2004.
28. Kennedy EJ; Flynn MC Early phonological awareness and reading skills in children with Down syndrome. Downs Syndr Res Pract.; 8(3):100-9 (ISSN: 0968-7912), 2003.
29. Philofsky A; Hepburn SL; Hayes A; Hagerman R; Rogers SJ Linguistic and cognitive functioning and autism symptoms in young children with fragile X syndrome. Am J Ment Retard; 109(3):208-18, 2004.
30. Roberts J, Long SH, Malkin C, Barnes E, Skinner M, Hennon EA, Anderson K. A comparison of phonological skills of boys with fragile X syndrome and Down syndrome. J Speech Lang Hear Res. Oct; 48(5):980-95, 2005.

Dr. Xavier Andrade González

Teléfonos: 085080298

Correo electrónico: Xavier_ag18@hotmail.com

Fecha de presentación: 03 de diciembre de 2007

Fecha de publicación: 31 de diciembre de 2007

Traducido por: Dr. Gonzalo Clavijo.