

Acercamiento diagnóstico y asesoramiento genético en el retraso mental

J.I. Lao-Villadóniga

DIAGNOSIS AND GENETIC COUNSELLING IN MENTAL RETARDATION

Summary. An accurate diagnosis of a mentally retarded patient is a crucial step to design a successful treatment. The effects of genetic and environmental influences have to be clarified in the etiological approach. For that reason, we have to record a more appropriate family information, detailed prenatal, birth and postnatal patient history, and perform a thorough clinical examination to check for associated major and minor malformations. One of the major question to be resolved when faced with a mentally retarded patient is whether the disease is genetically or environmentally determined. The main purpose of this paper is to describe a general methodology we apply in genetic counselling of mental retardation including diagnosis, risks evaluation and psychological steps that we have to consider when we inform family members at risk. [REV NEUROL 2001; 33 (Supl 1): S1-6]

Key words. Diagnosis. Environment. Etiology. Genetic counselling. Human. Inheritance models. Mental retardation. Risk factors. Syndromes.

INTRODUCCIÓN

Existen varias razones para apoyar el valor trascendental que tiene el llegar al diagnóstico etiológico exacto con respecto a los casos de retraso mental que se nos presenten. Dentro de estas razones tenemos la de poder informar a los padres acerca del riesgo de reincidencia exacto que pueda tener este problema en su futura descendencia, ofreciéndoles un diagnóstico prenatal cuando éste sea posible; una iniciativa propia del asesoramiento genético que estamos obligados a brindar no sólo a los padres, sino también a todo miembro de la familia que lo requiera.

En el acercamiento diagnóstico al retraso mental, debemos, como primer paso del complejo proceso de asesoramiento genético, ubicar cada caso en una de las dos grandes categorías primarias: 1. Retraso mental cuya causa reside en factores dependientes del ambiente, y 2. Retraso mental de causa genética. Para definir aún más nuestro caso podemos subdividirlo en retraso mental intenso y retraso mental moderado, dependiendo de la gravedad. En este sentido, debemos tener presente que más de la mitad de los casos de retraso mental intenso tienen una causa genética demostrable, cuya herencia puede estar ligada al cromosoma X la mayoría de las veces.

Una vez esclarecidas las bases etiopatogénicas de nuestro caso, debemos saber transmitir de forma clara la información a la familia, evaluando en todo momento la predisposición psicológica de la misma para aceptarla. En el presente escrito se pretende realizar un recorrido por cada uno de los pasos del proceso de asesoramiento genético, poniendo de manifiesto aquellos detalles que debemos precisar a la hora de abordar el problema y tratar así de que nuestra información sea aceptada e interpretada de la mejor manera posible por cada familia.

El asesoramiento genético es un proceso especial de comunicación mediante el cual los pacientes o los familiares que presentan riesgo de padecer una enfermedad de etiología genética o

ambiental son advertidos del curso, las consecuencias y del pronóstico de la enfermedad; de la posibilidad de desarrollarla o transmitirla y de las vías por las cuales ésta puede prevenirse, así como de las opciones que facilitan su prevención.

Los aspectos fundamentales que componen el asesoramiento genético son:

- El diagnóstico preciso
- La estimación del riesgo
- Apoyo psicológico y asesoramiento.

El apoyo psicológico y las medidas de prevención son premisas indispensables para garantizar el beneficio del asesoramiento. Del éxito del primer punto, el establecimiento del diagnóstico, depende la calidad y efectividad de todo el proceso. Esta labor es aún más importante cuando nos enfrentamos a enfermedades de tanta heterogeneidad etiológica como es el caso del retraso mental [1,2].

Encontramos retraso mental en tres de cada 100 individuos de la población general (del 2,5 al 3%), independientemente del origen étnico y del nivel social o económico de procedencia. Se estima que con este problema puede convivir una de cada 10 familias del planeta, las cuales deben enfrentarse a las enormes dificultades que les acarrea no sólo a ellas, sino también a la sociedad en general [3].

Debido a la mencionada heterogeneidad causal del problema, que complica el establecimiento de un diagnóstico etiológico correcto, en cada caso que presente retraso mental debe seguirse una metodología de análisis muy bien estructurada que ayude a la orientación diagnóstica más acertada. En este sentido, la anamnesis y el examen físico minucioso, así como la confección del árbol genealógico detallado son requisitos indispensables que aseguran el éxito del proceso.

ESTABLECIMIENTO DEL DIAGNÓSTICO Y ASESORAMIENTO GENÉTICO

El primer paso en el asesoramiento genético está en llegar al diagnóstico probable del caso. Dada la complejidad del proceso, éste debe ser realizado por un profesional con la suficiente preparación académica y experimental que le permita abordarlo con seguridad.

Por regla general, en la confección de la historia clínica del caso se suelen detallar los siguientes apartados:

Recibido: 07.09.01. Aceptado: 08.10.01.

Unidad de Genética y Medicina Molecular. Laboratorio de Análisis Dr. Echevarne. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. José Ignacio Lao Villadóniga. Unidad de Genética y Medicina Molecular. Laboratorio de Análisis Dr. Echevarne. Provenza, 312, bajos. E-08037 Barcelona.

© 2001, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Historia familiar

Se trata de elaborar el árbol genealógico lo más exhaustivo posible, prestando particular interés en los siguientes datos:

- Historia de abortos espontáneos seguidos (tres o más) durante el primer trimestre de embarazo, tanto en la madre como en familiares tanto maternos como paternos.
- Antecedentes de mortinatos previos sin causa aparente, tanto hijos de la madre de nuestro *casoprobandus* como en familiares paternos y maternos.
- Historia de fallo ovárico con menopausia prematura en la madre y entre sus familiares femeninos.
- Antecedentes de retraso mental en la familia.
- Características físicas o fenotípicas llamativas que se repitan en la familia.
- Historia de consanguinidad.

Historia del embarazo

- Edad de la madre durante la gestación.
- Estado endocrino-metabólico de la madre durante el embarazo.
- Hábitos tóxicos (tabaquismo, alcohol, drogas).
- Afecciones sufridas durante el primer trimestre.
- Medicación ingerida durante el primer trimestre (indicación, posología, duración del tratamiento con respecto del tiempo de gestación).
- Historia de crecimiento intrauterino retardado.
- Anomalías ecográficas evidenciadas durante el período fetal (antropometría fetal, alteraciones en órganos fetales, cantidad de líquido amniótico, anatomía de los vasos del cordón umbilical, anomalías en la motilidad fetal).

Datos perinatales

- Edad gestacional al momento del parto.
- Talla, peso, perímetro cefálico y abdominal, puntuación Apgar.
- ¿Se constataron signos de sufrimiento fetal?
- Tipo de parto: eutócico (normal) o distócico (anormal).
- Utilización de fórceps u otra instrumentación obstétrica.
- ¿Necesitó reanimación y utilización de oxígeno?
- ¿Se constató íctero al nacer?
- Indagar sobre tono muscular y reflejos.

Historia del caso

- Desarrollo psicomotor cronológico.
- Corroborar que cumple los criterios establecidos por la Asociación Americana de Retraso Mental para catalogarlo como tal. Dichos criterios son los siguientes: 1. Funcionamiento intelectual considerablemente por debajo del promedio de la población general; 2. Funcionamiento de adaptabilidad y de conducta considerablemente por debajo del promedio de la población general, y 3. Inicio del retraso antes de los 18 años.

Esto significa que una persona con diagnóstico de retraso mental tiene un IQ por debajo de 70 y además limitaciones en, por lo menos, dos de las siguientes habilidades de conducta adaptativa:

- Comunicación.
- Cuidado de sí mismo.
- Vida hogareña.
- Habilidades sociales.
- Desenvolvimiento en la comunidad.
- Capacidad de autodeterminación.
- Salud y seguridad.
- Funcionamiento académico.

- Actividades de tiempo libre.
- Trabajo.
- Evaluación evolutiva de la psicomotricidad.
- Enfermedades padecidas e intervenciones terapéuticas previas.
- Interrogatorio cronológico minucioso de síntomas por aparatos (respiratorio, cardiovascular, digestivo, hemolinfopoyético, locomotor, neurológico incluyendo órganos de los sentidos).
- Examen físico general, regional y por aparatos: un retraso mental de causa genética es muy probable en un paciente que, además del retraso mental, tenga anomalías en la conformación y distribución craneofacial (con especial interés al tercio medio facial), en sus extremidades (especial interés dedos de manos y pies y patrón dermatoglífico) y anomalías en los genitales [4].
- Examen audiológico (otorrinolaringológico en general) y el examen oftalmológico incluyendo fondo de ojo.
- Es muy importante tener en cuenta la edad del paciente en el momento del examen físico inicial y establecer una evolución cronológica de dichos signos y síntomas ya que como parte de un síndrome establecido tienden a tener una historia previsible según se trate de una entidad u otra.
- Resultan enormemente útiles las fotos y las filmaciones que plasman diversas etapas evolutivas del desarrollo del niño.
- Datos radiológicos (suele resultar de utilidad en algunos casos establecer una correlación entre la edad cronológica y edad ósea).
- Datos analíticos (hematológicos, bioquímicos, hormonales, inmunológicos).
- Datos de neuroimagen estática y dinámica.

Con la correcta interpretación de todo lo anterior estaremos en condiciones de ubicar nuestro caso de retraso mental en una de las siguientes categorías:

- Retraso mental primario o secundario causado por defectos prenatales. Entre los de causa primaria se hallan los causados por alteraciones en la propia embriogénesis del sistema nervioso central (SNC) como, por ejemplo, la microcefalia, la hidrocefalia y los defectos de cierre del tubo neural [5]. Entre los retrasos de causa secundaria debemos descartar la presencia de malformaciones congénitas en estructuras que no pertenecen al SNC pero que secundariamente influyeron de manera negativa en la morfogénesis del cerebro [6]. En ambos subgrupos hay que descartar la presencia de cromosomopatías [7].
- Retraso mental causado por agresiones perinatales al tejido cerebral. Entre las causas a tener presentes en este grupo tenemos a las metabólicas, las derivadas del trauma perinatal y las infecciosas. Para ejemplificar podemos mencionar al quer-níctero, hipoglicemia neonatal aguda, hemorragia intracerebral, hipoxia perinatal y las meningoencefalitis [8-11].
- El retraso mental debido a alteraciones de aparición posnatal tardía, se describe en pacientes que resultaron normales al nacer, pero que tras un período variable en el que habían presentado un desarrollo normal, comienzan a manifestar un deterioro progresivo en sus funciones. Aquí podemos encontrar un gran grupo cuya etiología radica en factores dependientes del ambiente (traumas, meningitis, encefalitis, hiponatremia, intoxicaciones, hipoglicemia grave, hipoxia aguda y otro grupo de causa genética representado por diversos errores innatos del metabolismo (encefalopatías debidas a defectos enzimáticos en el metabolismo de los aminoácidos, carbohidratos, ácido úrico, mucopolisacáridos y lípidos) [12,13].
- Problemas de aparición a una edad indeterminada: aquí in-

cluiremos a los pacientes con retraso mental que no podemos catalogar en ninguna de las tres anteriores, pero que presentan un marcado retraso en su desarrollo psicomotor. Estos pacientes suelen presentar síntomas y signos que evidencian otras disfunciones neurológicas tales como la espasticidad, hipotonía, convulsiones y comportamientos aberrantes [14].

- Dentro de los fenotipos clínicos que pueden incluirse en varias de las categorías anteriores, consideramos aquellos casos con sintomatología de aparición prenatal y posnatal tanto temprana como tardía. En este grupo suelen verse los casos cuya etiología se encuentra en una infección prenatal (rubéola, citomegalovirus, toxoplasmosis) o en un defecto hormonal congénito (hipotiroidismo congénito). Actualmente, gracias a los programas de detección precoz del hipotiroidismo congénito y al tratamiento hormonal sustitutivo, estos casos casi están erradicados [15-18].

Las categorías mencionadas ayudan a ubicar nuestro caso y definir si el retraso mental podría deberse a causas presentes en el ambiente o a defectos genéticos. A efectos prácticos, podemos sospechar una causa genética cuando se cumple al menos uno de los siguientes criterios:

- Exposición a un agente teratogénico en el período comprendido desde las dos semanas anteriores a la concepción y el primer trimestre del embarazo.
- Existencia de historia familiar positiva para retraso mental, infertilidad primaria, abortos espontáneos recurrentes y muerte neonatal.
- Aparición prenatal y/o posnatal de alteraciones en la antropometría, incluyendo morfometría facial (tercio medio de la cara, fisuras palpebrales, distancia interpupilar, morfología y disposición de las orejas) y genital, además de las extremidades prestando atención a manos y pies.

LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO

Para cualquier enfermedad genética el riesgo puede considerarse así:

- Bajo: si es menor del 5%
- Alto: si está entre el 25 y el 50%
- Moderado: cuando sea mayor del 5% y menor del 50%.

Ubicaremos nuestro caso etiológicamente, pudiendo precisar el riesgo en cualquiera de los siguientes grupos:

Riesgo empírico

Es el riesgo que se establece con base en datos observados y en el comportamiento específico para cada defecto. Es la forma de establecer el riesgo en enfermedades que no son ni monogénicas ni cromosómicas. En los casos de retraso mental no relacionados con un síndrome, el riesgo se establece de esta forma por lo que empíricamente se ha acordado que el riesgo entre los hermanos de un paciente varón con retraso mental grave fluctúa entre el 3,5% y el 14% [19].

Riesgo mendeliano

Se trata de un riesgo teórico que está muy bien establecido de acuerdo con cada patrón de transmisión de caracteres hereditarios. Si el patrón de herencia es concluyente, puede establecerse este riesgo a partir de las proporciones mendelianas, aunque aún no tengamos el diagnóstico definitivo. En relación con cada patrón mendeliano de transmisión existen las siguientes modalidades:

Patrón de herencia autosómico dominante

Éste no es precisamente el modo de herencia más simple, ya que en

la práctica se confrontan los problemas más difíciles que pueden enmascarar el verdadero patrón de herencia como, por ejemplo, la edad avanzada de la aparición del retraso, la penetrancia, la expresividad variable, las nuevas mutaciones y otros factores o influencias modificadoras. El riesgo de este modo de herencia es alto (50%) en la descendencia de personas heterocigóticas afectadas [20-24].

Patrón de herencia autosómico recesivo

Suprincipal dificultad radica en establecer que sea éste el modo de herencia observado en una familia en particular, ya que por lo general son detectados por la aparición de un caso aislado con muy poca información genética que nos ayude a aclararlo del todo. Desde el punto de vista práctico, la gran mayoría de los casos que nos encontramos con este patrón hereditario suelen ser hijos de padres sanos –aunque portadores heterocigóticos o poseedores del gen mutado– sin que refieran el antecedente de otro familiar afectado. No es poco frecuente que se refiera algún vínculo de consanguinidad entre ambos progenitores, factor que aumenta la frecuencia del matrimonio entre portadores [25]. Una vez establecido este patrón de herencia en una familia, la predicción del riesgo se simplifica, ya que se presenta en el 25% de la descendencia de los padres que hayan tenido un hijo afectado. El riesgo específico para cada uno de los familiares dependerá de la frecuencia de heterocigóticos en la población, puesto que es necesaria la concomitancia del gen mutado en ambos padres para dar lugar a un hijo afectado; es decir, que se presenta en parejas heterocigóticas.

Enfermedades ligadas al cromosoma X

Existe un exceso de casos masculinos con retraso mental publicados con respecto de los casos femeninos. En los catálogos especializados sobre sindromología genética se han descrito más de 95 entidades clínicas con herencia ligada al X, cuya característica más significativa es el retraso mental [26]. La primera notificación acerca de un caso de retraso mental ligado al cromosoma X fue publicada por Martiny Bellen 1943 al describir a una familia en la que se observaba mayor prevalencia de microftalmia relacionada con retraso mental en los miembros masculinos que en los femeninos. Además, en la misma familia se encontraban dos mujeres con retraso mental moderado. La explicación que dieron ambos autores en aquella ocasión fue que ‘el gen causal mostraba una recesividad incompleta’.

Posteriormente Allan y Herndon, dos de los pioneros de la genética, aportan el segundo informe de un síndrome con retraso mental que exhibe un patrón recesivo ligado al cromosoma X: el síndrome de Allan-Herndon-Dudley. En este caso encontramos un retraso mental agudo acompañado de ataxia, disartria, movimientos involuntarios, hipoplasia muscular, paraparesia espástica e hiperreflexia. La notificación sucesiva acerca de un síndrome con retraso mental, que exhibe un patrón de transmisión hereditario ligado al cromosoma X, lo encontramos en 1960. A partir de los años 60, con el aumento del potencial cognitivo en el campo de la genética, aumentan las comunicaciones de estos casos en la literatura científica [26]. Según el patrón clásico de transmisión de caracteres recesivos ligados al cromosoma X, los hijos varones de madres portadoras del gen mutado presentan un riesgo del 50%. En las que se heredan por un patrón dominante ligado al cromosoma X, la madre transmitirá la enfermedad al 50% de sus hijos ya sean niñas o niños. Cuando el afectado es el padre (hemiciigótico) el 100% de sus hijas padecerán la enfermedad [27-30].

Enfermedades cromosómicas

Las cromosomopatías suelen tener un patrón fenotípico muy ca-

racterístico, lo cual facilita la orientación diagnóstica al clínico cuando examina minuciosamente un caso. Existen rasgos craneofaciales, genitales y de extremidades propios de cada una, así como patrones dermatoglíficos patognomónicos, por lo que casi siempre el estudio del cariotipo se indica para confirmar una sospecha diagnóstica bastante certera.

Existen dos categorías fundamentales de aberraciones cromosómicas. Dentro de las primeras se encuentran las aberraciones cromosómicas numéricas producidas por la ausencia de disyunción o por anafase retardada, las cuales suelen dar lugar a trisomías libres (cromosomas 21, 18, 13, etc.). Estas aberraciones cromosómicas suelen verse vinculadas a la avanzada edad de la madre y por esta razón en todas las gestantes mayores de 35 años se realiza una triple exploración preventiva que permite su detección precoz. Pero también se han visto familias en las que existe una predisposición a la falta de disyunción meiótica independientemente de la edad de la madre. Dentro de la segunda categoría se agrupan las cromosomopatías estructurales. Estas aberraciones suelen estar presentes en la familia, es decir, que uno de los progenitores puede ser portador de una de ellas (p.ej., translocaciones equilibradas) sin que repercuta fenotípicamente en ellos, pero que ocasione un exceso de dosis cromosómica en la descendencia. Ello causa una trisomía parcial o un déficit en la dosis génica, que origina, a su vez, una monosomía, la cual no suele ser variable y es la causante de abortos espontáneos durante el primer trimestre. Las aberraciones estructurales *de novo* tienen un riesgo de recurrencia bajo (menor del 5%). En el caso de la existencia de translocaciones en los padres (aberraciones estructurales por reordenamientos cromosómicos) con clara transmisión familiar, el riesgo es alto [31,32].

Enfermedades mitocondriales

Se deben a mutaciones en el ADN mitocondrial (ADNm) que suelen provocar una serie de síndromes con encefalomiopatía. Dentro de ellos encontramos el MELAS clínicamente caracterizado por la encefalopatía, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares. Se debe a varias mutaciones en el ADNm, la más frecuente de las cuales es la A3243G en el ARNt^(Leu) [4,33]. Estas enfermedades tienen una transmisión hereditaria vía materna y su expresión clínica depende del número de mitocondrias afectadas, que suele ser muy variable de un individuo a otro (heteroplasmia).

Enfermedades multifactoriales

Tienen un riesgo de recurrencia empírico basado en las características epidemiológicas del defecto en cuestión en una población específica. Cuando aparecen de forma esporádica el riesgo es menor al 5%.

ASPECTOS PSICOLÓGICOS A CONSIDERAR EN EL ASESORAMIENTO GENÉTICO

Existen varias etapas por las que suelen pasar las familias cuando se enfrentan a una enfermedad genética. Es necesario conocer y entender dichas etapas para transmitir con éxito la información que manejaremos en este proceso, puesto que el asesoramiento genético no sólo consiste en comunicar un diagnóstico y sus repercusiones, sino también en hacerlo provistos de la correcta apreciación psicológica del problema con el fin de ayudar a la pareja y a la familia en su conjunto en lo referente a la toma de decisiones tan importantes como lo son sus opciones reproductoras.

El asesoramiento genético debe ser dado en un ambiente tranquilo y con la suficiente intimidad para que las parejas puedan

realizar todas las preguntas que deseen y expresar sus sentimientos con respecto del problema al que se enfrentan.

Como preludio al asesoramiento genético es importante conocer el nivel educacional y social de la pareja, así como el clima de relación que tiene la misma, de manera que la información sea más efectiva y logre una mejor sensibilización del núcleo familiar.

Al comunicar a los padres de un niño afectado por una enfermedad genética las características de la enfermedad, el pronóstico y el riesgo, se desencadena un estado de gran ansiedad que puede manifestarse de diversas formas. Es importante conocer de antemano la secuencia de respuestas que manifiesta la mayoría de las familias bajo esta situación, las cuales pueden ser las siguientes:

Fase de shock y negación

Es la primera reacción psicológica ante una noticia de esta envergadura. La mayoría de padres se niega a aceptar la información recibida, bien insistiendo en la posibilidad de un error o bien simulando no entender lo que se les explica. Esta negación es un mecanismo psicológico inconsciente de protección que suele reducir el impacto del trauma repentino que se les presenta y que les prepara para la aceptación cognitiva de la nueva situación. La duración de esta reacción normal, que generalmente es corta, depende del individuo y de las circunstancias.

Fase de ansiedad, rechazo, cólera y angustia

Es el segundo estado dentro de este proceso psicológico de adaptación. En este paso, las personas se incorporan un poco más a la realidad e intentan aceptar la nueva situación de acuerdo con su nivel de comprensión, tratando de profundizar en el conocimiento de la enfermedad. Es en este paso cuando suelen pedir que se les explique nuevamente el problema y es aquí cuando el consejero genético debe presentar la información genética e iniciar la discusión sobre las diferentes alternativas de acción. Este proceso estará en todo momento en función del grado de ansiedad que muestren los familiares y nunca deberá continuar si se detecta que es muy elevado, ya que en este caso continuarán psicológicamente bloqueados para recibir la información. En muchos casos, la incapacidad para aceptar la nueva información nace de la frustración, la angustia y del sentimiento de culpa que suelen manifestar los padres tras superar la ansiedad. Para vencer este obstáculo se requieren varias sesiones continuas y prolongadas con el asesor o consejero genético en las que éste tratará de mantener el nivel individual de autoestima en enfermos—cuando sea el caso—y en sus familiares con riesgo. Bajo estas circunstancias se pueden ver reacciones de agresividad y hostilidad hacia el *propositus*, así como hacia el cónyuge e incluso hacia el personal médico. Si se constatan estas reacciones, no es conveniente continuar transmitiendo información.

Fase de depresión

El cambio del estado de cólera y angustia al de depresión es el síntoma indicativo de que el individuo comienza a entrar en el proceso de adaptación psicológica. Esta es la forma usual de reacción que precede al estado de aceptación definitiva de la enfermedad.

Fase de aceptación y homeostasis psicológica

En este último estado, la pareja y la familia se adaptan emocionalmente a la nueva situación y comienzan a mostrar interés por conocer las vías que les permitan enfrentarla y resolverla. En esta situación encontramos un equilibrio emocional y cognitivo que permiten entrar en un asesoramiento genético directivo. Sólo aquí

el consejero o asesor genético puede empezar a tomar parte en las decisiones de la pareja y la familia en relación con la planificación de su futuro, incluyendo sus decisiones reproductivas. En aquellos casos en que, a pesar del alto riesgo, la pareja desee tener descendencia debemos brindarle las opciones de diagnóstico prenatal precoz, inseminación artificial, fertilización *in vitro*, diagnóstico preimplantacional y todas aquellas que existan en ese momento y les faciliten la toma de decisiones al respecto. También es importante comenzar a poner al alcance de los enfermos las medidas terapéuticas, médicas y quirúrgicas, así como aquellas que permitan, en la medida de lo posible, la incorporación del individuo afectado a la sociedad. Una vez considerados todos estos aspectos cognitivos y psicológicos, durante el asesoramiento genético debemos tener muy presentes los aspectos éticos. En este sentido, el principio fundamental a considerar es el alto grado de confidencialidad que poseen tanto la información personal y familiar brindadas por los pacientes y sus familiares, como la información que transmite el asesor a pacientes y familiares en relación con el diagnóstico, el pronóstico y el riesgo de recurrencia para la descendencia. Éticamente estamos comprometidos a transmitir la información correcta, adecuada y completa en lo concerniente a la enfermedad, sus consecuencias y las medidas terapéuticas o de rehabilitación existentes tanto en nuestro entorno como fuera de él.

En todo momento debemos tener claro que lo principal es el respeto a la autonomía del individuo, de la pareja y de la familia

respecto de la toma de decisiones sobre su futuro reproductivo. La misión del asesor o consejero genético es la de transmitir con la máxima veracidad todo lo que los afectados deban saber acerca del problema que les afecta, brindándoles apoyo y seguridad. Esta función es altamente necesaria para todas aquellas familias que tienen que convivir con una enfermedad de causa genética y es más que una justificación para promover la necesidad de formación de un tipo de profesional más adecuado para llevarla a cabo: el consejero o asesor genetista.

En resumen, esclarecer el diagnóstico es la base de todo el proceso de asesoramiento genético. Constituye el punto de partida y la dirección hacia la que se deben encaminar todas las estrategias terapéuticas ya sean éstas farmacológicas o no. Una vez clarificada la etiología de la enfermedad genética, hace informarse a los familiares con la mayor claridad posible y sólo cuando estos se muestren psicológicamente receptivos para asimilarla. El asesoramiento genético es el único marco apropiado para abordar estos temas, ya que más que a un paciente estamos tratando con toda una familia a la que se le plantea una situación con la que han de saber convivir de por vida. Por lo tanto, al asumir el diagnóstico de una enfermedad de causa genética, los profesionales sanitarios estamos asumiendo el compromiso de transmitir información y ayudar en la toma de decisiones, además de saber ofrecer todas las posibilidades terapéuticas disponibles, tanto en nuestro entorno como fuera de él, para controlar la enfermedad y tratar de mejorar la calidad de vida del paciente y su familia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Livet MO, Moncla A, Philip N, Chabrol B, Mancini J. Clinical approach to mental retardation of genetic origin. *Rev Neurol (Paris)* 1999; 155: 593-5.
2. Dykens EM, Hodapp RM. Research in mental retardation: toward an etiologic approach. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42: 149-71.
3. Barnett WS. Definition and classification of mental retardation: A reply to Zigler, Balla, and Hodapp. *Am J Ment Defic* 1986; 91: 111-9.
4. Lao JI, Beyer K, Cacabelos R. Genetic markers of mental retardation. *Ann Psychiatr* 1996; 6: 207-17.
5. Scheffer IE, Baraitser M, Wilson J, Godfrey C, Brett EM. Autosomal recessive microcephaly with severe psychomotor retardation. *Neuropediatrics* 1992; 23: 53-6.
6. Ohyu J, Marumo G, Ozawa H, Takashima S, Nakajima K, Kohsaka S, et al. Early axonal and glial pathology in fetal sheep brains with leukomalacia induced by repeated umbilical cord occlusion. *Brain Dev* 1999; 21: 248-52.
7. De Grouchy J, Turlou C. Chromosome disorders. In Emery AEH, Rimoin D, eds. *Principles and Practice of Medical Genetics*. London: Churchill Livingstone; 1990. p. 202-9.
8. Rantakallio P, von Wendt L. Risk factors for mental retardation. *Arch Dis Child* 1985; 60: 946-52.
9. Miller RW. Intrauterine radiation exposures and mental retardation. *Health Phys* 1988; 55: 295-8.
10. Madhavan T, Narayan J, Camp BW, Broman SH, Nichols PL, Leff M. Maternal and neonatal risk factors for mental retardation: defining the 'at-risk' child. *Early Hum Dev* 1998; 50: 159-73.
11. Schroeder SR. Mental retardation and developmental disabilities influenced by environmental neurotoxic insults. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl 3): 395-9.
12. Brady RO. Inherited metabolic diseases and pathogenesis of mental retardation. *Ann Biol Clin (Paris)* 1978; 36: 113-9.
13. Kurtz MB, Finucane B, Hyland K, Bottiglieri T, Sherwood WG, Bennett MJ. Detection of metabolic disorders among selectively screened people with idiopathic mental retardation. *Ment Retard* 1994; 32: 328-33.
14. López-Hernández A, Tamayo de Malo L, Cuéllar Alvarenga R. Mental retardation convulsions and cerebral atrophy: main neurological changes in Darier's disease. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1997; 37: 531-7.
15. Larsson A. Neonatal screening for metabolic and endocrine disorders. *Ups J Med Sci Suppl* 1987; 44: 231-6.
16. Gagberg B. Pre- and perinatal environmental origin in mild mental retardation. *Ups J Med Sci Suppl* 1987; 44: 178-82.
17. Olegard R, Laegreid L, Wahlstrom J, Conradi N. Prenatal factors including fetal alcohol syndrome. *Ups J Med Sci Suppl* 1987; 44: 169-72.
18. Jones JL, Lopez A, Wilson M, Schulkin J, Gibbs R. Congenital toxoplasmosis: A review. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 5: 296-305.
19. Crow YJ, Tolmie JL. Recurrence risks in mental retardation. *J Med Genet Mar* 1998; 35: 177-82.
20. Hordijk R, Van de Logt F, Houtman WA, Van Essen AJ. Choriorretinal dysplasia-microcephaly-mental retardation syndrome: Another family with autosomal dominant inheritance. *Genet Couns* 1996; 7: 113-22.
21. Bawle E, Horton M. Autosomal dominant microcephaly with mental retardation. *Am J Med Genet* 1989; 33: 382-4.
22. Van Buggenhout GJ, Brunner HG, Trommelen JC, Hamel BC. Zimmermann-Laband syndrome in a patient with severe mental retardation. *Genet Couns* 1995; 6: 321-7.
23. Silengo MC, Bell GL, Biagioli M, Guala A, Bianco R, Strandoni P, et al. Asymmetric crying facies with microcephaly and mental retardation. An autosomal dominant syndrome with variable expressivity. *Clin Genet* 1986; 30: 481-4.
24. Herman-Bert A, Stevanin G, Netter JC, Rascol O, Brassat D, Calvas P, et al. Mapping of spinocerebellar ataxia 13 to chromosome 19q13.3-q13.4 in a family with autosomal dominant cerebellar ataxia and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 229-35.
25. Madhayan T, Narayan J. Consanguinity and mental retardation. *J Ment Defic Res* 1991; 35: 133-9.
26. McKusick VA. *Mendelian inheritance in man*. 10 ed. Baltimore: John Hopkins University Press; 1992.
27. Kutsche K, Yntema H, Brandt A, Jantke I, Nothwang HG, Orth U, et al. A Mutations in ARHGEF6, encoding a guanine nucleotide exchange factor for Rho GTPases, in patients with X-linked mental retardation. *Nat Genet* 2000; 26: 247-50.
28. Tariverdian G, Vogel F. Some problems in the genetics of X-linked mental retardation. *Cytogenet Cell Genet* 2000; 91: 278-84.
29. Fukami M, Kirsch S, Schiller S, Richter A, Benes V, Franco B, et al. A member of a gene family on Xp22.3, VCX-A, is deleted in patients with X-linked nonspecific mental retardation. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 563-73.
30. Rizzo WB, Carney G, Lin Z. The molecular basis of Sjogren-Larsson syndrome: mutation analysis of the fatty aldehyde dehydrogenase gene. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1547-60.
31. Knight SJ, Regan R, Nicod A, Horsley SW, Kearney L, Homfray T, et al. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 1999; 354: 1676-81.
32. Bacino CA, Kashork CD, Davino NA, Shaffer LG. Detection of a cryptic translocation in a family with mental retardation using FISH and telomere region-specific probes. *Am J Med Genet* 2000; 92: 250-5.
33. Balestri P, Grosso S. Endocrine disorders in two sisters affected by MELAS syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15: 755-8.

ACERCAMIENTO DIAGNÓSTICO Y ASESORAMIENTO GENÉTICO EN EL RETRASO MENTAL

Resumen. En el enfermo con retraso mental el diagnóstico correcto es un paso esencial para establecer un tratamiento adecuado. Los factores genéticos y medioambientales deben establecerse de forma independiente dentro del total de los factores etiológicos. Por este motivo, se debería recoger la información familiar de forma adecuada y detallando la historia de los períodos prenatal, parto y puerperio, así como llevar a cabo una cuidadosa exploración, que excluye otras malformaciones asociadas. Una cuestión relevante, cuando se trata de enfermos con retraso mental, es averiguar si la enfermedad tiene un origen genético o medioambiental. El objetivo principal de este estudio es la descripción de una metodología aplicable en consultorio genético de retrasados mentales incluyendo el diagnóstico, evaluación de riesgos y medidas psicológicas que deben considerarse cuando se informa a familiares con riesgo. [REV NEUROL 2001; 33 (Supl 1): S1-6]

Palabras clave. Ambiente. Consejo genético. Diagnóstico. Etiología. Factores de riesgo. Humano. Retraso mental. Síndromes.

APROXIMAÇÃO DIAGNÓSTICA E ASSESSORIA GENÉTICA NO ATRASO MENTAL

Resumo. O diagnóstico correcto de um doente atrasado mental é um passo essencial para estabelecer um tratamento adequado. Os efeitos de influências genéticas e ambientais devem ser estabelecidos de uma forma independente, dentro do total dos factores etiológicos. Por este motivo, é necessário registar uma informação familiar adequada, com uma história pré-, peri- e pós-natal pormenorizada, e efectuar um exame clínico completo para verificar outras malformações associadas. Uma das questões principais a serem resolvidas perante um doente atrasado mental é se a doença é de etiologia genética ou ambiental. A finalidade principal deste documento é descrever uma metodologia geral que se possa aplicar numa consulta genética de atraso mental, incluindo diagnóstico, avaliação dos riscos e medidas psicológicas a considerar no momento de se informarem membros de famílias em risco [REV NEUROL 2001; 33 (Supl 1): S1-6]

Palavras chave. Aconselhamento genético. Ambiente. Atraso mental. Diagnóstico. Etiologia. Factores de risco. Humano. Síndromas.