

## V

## CONSEJO GENETICO EN EL RETRASO MENTAL

RUBÉN LISKER<sup>1</sup>

LA LÍNEA DIVISORIA entre la oligofrenia y la inteligencia normal es un tanto vaga y la transición de naturaleza continua,<sup>1</sup> aceptándose que el coeficiente intelectual de 70 separa a los individuos con "estupidez fisiológica" de aquéllos con retraso mental. Estos últimos pueden subdividirse en dos categorías: 1) retraso mental moderado, con coeficiente intelectual entre 50 y 70; y 2) retraso mental profundo, que son la minoría y que tienen un coeficiente menor de 50.

Desde el punto de vista genético, los dos subgrupos son diferentes. En el primero, el tipo de herencia responsable de la deficiencia mental es multifactorial, habiendo pocos casos de causa puramente exógena, y en el segundo, el tipo de herencia es mendeliano simple o consecutivo a aberración cromosómica reconocible. Además, en esta última categoría, la mayoría de los casos obedece a causas exógenas. Algunas diferencias adicionales que se observan entre los sujetos con retraso mental moderado y profundo se pueden ver en la tabla I.<sup>2</sup>

Las causas genéticas de retraso mental profundo son muy numerosas y una lista parcial de ellas se puede observar en la tabla II. La forma de transmisión hereditaria puede ser autosomal dominante, como en el caso de la epiloia

y el síndrome de Rubinstein; autosomal recesiva, como la mayoría de las

TABLA I  
DIFERENCIAS GENERALES OBSERVADAS ENTRE INDIVIDUOS CON DISTINTOS GRADOS DE RETRASO MENTAL<sup>2</sup>

	<i>Retraso Mental</i>	
	<i>Moderado</i>	<i>Profundo</i>
Estado socioeconómico	Bajo	Cualquiera
Etiología reconocible	Infrecuente	Frecuente
Anormalidades asociadas	Infrecuente	Frecuente
Fertilidad	Frecuente	Infrecuente

TABLA II  
EJEMPLOS DE ENFERMEDADES GENÉTICAS ASOCIADAS A RETRASO MENTAL<sup>2</sup>

- I. *Aberraciones cromosómicas visibles*
  1. Trisomías: 21; 13-15; 17-18.
  2. Deleciones: 4-5; 18.
  3. Otras: síndrome XXXXY
- II. *Alteraciones metabólicas*
  1. Aminoácidos: fenilcetonuria.
  2. Carbohidratos: galactosemia.
  3. Lípidos: enfermedad de Tay-Sachs.
  4. Purinas, pirimidinas: síndrome de Lesch-Nyhan.
- III. *Misceláneas*
  1. Anomalías craneales: síndrome de Crouzon
  2. Esclerosis tuberosa (epiloia).
  3. Otras: síndrome de Rubinstein

<sup>1</sup> Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

alteraciones metabólicas; y recesiva ligada al sexo, como en el caso del síndrome de Lesch-Nyhan. Lo variable en la forma de transmisión hereditaria de los diferentes tipos genéticos de retraso mental, hace indispensable llegar a un diagnóstico preciso en cada caso, ya que pueden tener riesgos de recurrencia diferentes. A continuación ejemplificaremos diferentes situaciones.

*Aberraciones cromosómicas.* El mejor ejemplo lo constituye el síndrome de Down, o trisomía 21, por ser el más frecuente en este grupo (1 de cada 500-600 nacimientos). Los factores más importantes para el consejo genético son la edad materna y los datos citogenéticos. En relación a lo primero, es bien sabido que el riesgo de que una mujer tenga un hijo con síndrome de Down aumenta con la edad de ésta.<sup>3</sup> En mujeres menores de 29 años es de 1 en 3,000; de 30 a 34 años, de 1 en 600; de 35 a 39 años, de 1 en 280; de 40 a 44 años, de 1 en 70; y de 45 a 49, de 1 en 40. Estas cifras se modifican cuando ya ha habido un hijo con síndrome de Down (Tabla III).<sup>3, 4</sup> Si una madre de 15 a 24 años ha tenido un hijo con síndrome de Down, el riesgo de recurrencia es de 1 en 130, entre los 25 y 29 años, de

1 en 170, entre los 30 a 34 años, de 1 en 290 y para mujeres arriba de los 35 años, aproximadamente de 1 en 100. En otras palabras, cuando una madre joven tiene un hijo con síndrome de Down, la posibilidad de tener otro hijo afectado aumenta en forma considerable en comparación con la población control.

Los hallazgos citogenéticos son fundamentales para el consejo genético. Cuando existe trisomía habitual se utilizan los datos arriba señalados. Sin embargo, cuando la trisomía es por translocación, el riesgo de recurrencia es diferente y depende de si alguno de los padres es portador de la translocación y del tipo de la misma. Cuando la translocación es de novo, es decir, cuando ambos padres del caso índice son citogenéticamente normales, el riesgo de recurrencia es similar a los ya mencionados. En el caso de que uno de los padres sea portador de una translocación balanceada D/G (13-15/21), en teoría, el riesgo de recurrencia es del 33%; sin embargo, la experiencia ha mostrado que es menor y depende del sexo del padre portador. Si la madre es la portadora, el riesgo cae entre el 15 y el 20% y si lo es el padre, entre el 1 y el 5%.<sup>5</sup> En el caso

TABLA III

RIESGOS DE RECURRENCIA DE SINDROME DE DOWN DESPUES DEL NACIMIENTO DE UN NIÑO CON ESTA ENFERMEDAD<sup>3</sup>

Edad materna al nacer el hijo afectado	Total de hermanos	Número de hermanos afectados	Casos observados/casos esperados
15—24	649	5	11.9
25—29	1024	6	8.6
30—34	868	3	2.8
35 +	871	9	1.6

de las translocaciones 21/21, el riesgo es el más elevado y alcanza el 100%.

No hay datos disponibles para el cálculo de los riesgos de recurrencia en las otras trisomías asociadas a retraso mental profundo, pero en opinión de algunos autores es probablemente menor del 3%.<sup>3</sup>

*Herencia dominante.* En la herencia autosómica dominante, la presencia del gen anormal en el estado heterocigoto (una dosis) es suficiente para producir las manifestaciones clínicas. En tal situación, la posibilidad de que un hijo del sujeto afectado tenga el mismo padecimiento es del 50%. Se transmite por igual a hombres y mujeres y habitualmente uno de los padres tiene el mismo padecimiento.

*Herencia recesiva.* En la herencia autosómica recesiva, el gen debe estar en el estado homocigoto (doble dosis) para que se produzcan las manifestaciones clínicas. Tanto hombres como mujeres están afectados y habitualmente los padres de un sujeto enfermo son clínicamente sanos, pero portadores del gen anormal. En esta situación, el riesgo de recurrencia para cada nuevo hijo es del 25%.

*Herencia recesiva ligada al cromosoma X.* En este tipo de herencia, las mujeres clínicamente sanas son portadoras del gen anormal y transmiten la enfermedad al 50% de sus hijos varones. Los sujetos afectados no pasan a ninguno de sus hijos, pero todas sus hijas son portadoras y lo transmitirán al 50% de sus hijos varones, o sea, los nietos del caso índice.

Conviene recordar que los sujetos con retraso mental profundo no están

en situación, por su misma enfermedad, de solicitar consejo genético y habitualmente quienes lo hacen son padres, hermanos u otros parientes cercanos de los sujetos afectados. La contestación deberá siempre basarse en un conocimiento exacto del diagnóstico del caso índice, del tipo de herencia que sea responsable de la enfermedad y del parentesco de la persona interesada en recibir el consejo genético.

Por otro lado, conviene señalar que desde hace algunos años se vienen realizando esfuerzos para mejorar la exactitud del consejo genético en familias con alto riesgo de tener hijos afectados. Con este propósito, se practica la amniocentesis en el curso de las semanas 12-14 del embarazo, para realizar en el líquido amniótico estudios bioquímicos y así identificar deficiencias enzimáticas específicas o bien, previo cultivo de las células epiteliales, efectuar análisis cromosómico.<sup>5</sup> Con esta técnica es factible hacer diagnóstico de certeza sobre si un producto tiene o no alguna aberración cromosómica o bien si padece de alguna forma grave de retraso mental, como el síndrome de Lesch-Nyhan. El propósito de estos estudios es usualmente el de interrumpir el embarazo, a solicitud de los padres, en el caso de que se compruebe que el producto está afectado. Debe advertirse que este procedimiento está todavía en fase de investigación, y que aún cuando es prometedor, se desconoce la exactitud del mismo y sobre todo si existe la posibilidad de dañar a un producto sano o a la madre. Por otro lado, hay consi-

deraciones de orden legal y moral que deberán de tenerse muy en cuenta antes de generalizar el uso de este procedimiento.

A propósito hemos dejado para finalizar el problema de los sujetos con retraso mental moderado, que son la gran mayoría y cuyo número en la población mundial alcanza seguramente millones. Únicamente en los Estados Unidos de Norte América se estimó que en 1968 había 1.2 millones de sujetos en estas condiciones.<sup>2</sup> En contraste con el retraso mental profundo, los factores exógenos rara vez son responsables de retraso mental moderado y tampoco se deben a cuadros genéticos bien definidos. Sin embargo, el número de sujetos afectados dentro del mismo grupo familiar es importante y sugiere la presencia de factores he-

reditarios en su determinismo. El tipo de herencia es multifactorial y los riesgos empíricos de recurrencia se pueden ver en la Tabla IV.<sup>7</sup>

Este tipo de retraso mental plantea problemas sociales de importancia ya que padres afectados proporcionan un medio ambiente muy desfavorable inhibiendo el desarrollo normal de sus hijos. La conjunción de factores genéticos y ambientales se unen para formar una situación particularmente desalentadora. El consejo genético sería muy deseable ya que, de aceptarse, limitaría el número de sujetos en tal condición. Sin embargo, es precisamente este grupo de personas quienes son menos capaces de comprender la utilidad de limitar su descendencia y crean así problemas sociales de importancia.<sup>4</sup>

TABLA IV

RIESGOS EMPIRICOS DE RETRASO MENTAL<sup>6</sup>

	Riesgos de un hijo con retraso mental %
Padres normales, sin descendencia y con hermanos normales	0.53
Padres normales, sin descendencia, con 1 hermano retrasado	1.8
Padres normales, sin descendencia, con dos hermanos retrasados	3.6
Padres normales, un hijo retrasado, con hermanos normales	5.7
Padres normales, un hijo retrasado, 1 ó más hermanos retrasados	12.9

## REFERENCIAS

1. Penrose, L.: *The Biology of Mental Defect*. New York, Grune and Stratton, 1966.
2. Clayton, R.: *The Genetics of Mental Retardation*. En: *Genetics in Medical Practice*, Bartalos, M. (Ed.). Philadelphia, J. B. Lippincott, Co., 1968.
3. Motulsky, A. y Hecht, F.: *Genetic prognosis and counseling*. Am. J. Obs. Gynec. 90: 1227, 1964.
4. Fuhrmann, W. y Vogel, F.: *Genetic Counseling*. New York, Springer-Verlag, 1969.
5. Dutrillaux, B. y Lejeune, J.: *Etude de la descendance des porteurs d'une translocation t(21q Dq)*. Ann. Génét. 12: 77, 1969.
6. Nadler, H.: *Prenatal detection of genetic defects*. J. Peds. 74: 132, 1968.
7. Murray, R.: *Genetic Counseling in Clinical Medicine*. En: *Genetics in Medical Practice*. Bartalos M. (Ed.). Philadelphia, J. B. Lippincott, Co.,