



Retraso mental de causa genética. Estudio observacional en una zona de salud

M. Tirado Melero^a, M. E. Milagro Jiménez^b, Y. Romero Salas^c, J. Galbe Sánchez-Ventura^c,
C. Balagué Clemós^d, G. Zarazaga Gemes^c, M. Cebrián Gimeno^c

Publicado en Internet:
23-noviembre-2015

Montserrat Tirado Melero:
montsetiradomelero@gmail.com

^aMIR-Pediatría. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. España • ^bER-Pediatría. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. España • ^cPediatra. CS Torrero La Paz. Sector II. Zaragoza. España • ^dEnfermera de Pediatría. CS Torrero La Paz. Sector II. Zaragoza. España.

Resumen

Introducción: se realiza una revisión del número de trastornos del neurodesarrollo en la población pediátrica de un centro de Atención Primaria de la ciudad de Zaragoza (España), con el objetivo de conocer la prevalencia y la importancia creciente del diagnóstico genético.

Material y métodos: se realiza una búsqueda de casos en el programa de historia clínica informatizada OMI6 con los siguientes términos: "retraso mental", "retraso del desarrollo", "trastorno del desarrollo", "autismo".

Resultados: se han obtenido 76 casos de trastornos del neurodesarrollo, que son el 2,19% de la población. Los diagnósticos principales fueron: 23 trastornos del lenguaje, 17 trastornos del aprendizaje, 11 de retraso mental, 10 casos de trastorno del espectro autista (TEA), 8 de retraso del desarrollo, 5 casos de dislexia, un caso de síndrome de Asperger y un caso de dispraxia motora. Se solicitó estudio genético en 21 casos, el 27,63% de los niños, siendo mucho más frecuente su realización en casos de retraso mental o TEA. Las pruebas genéticas proporcionaron el diagnóstico en 12 pacientes de los estudiados, un 57,14% de los casos. En general, se encuentra una causa genética en el 75% de los casos con diagnóstico establecido.

Conclusiones: este estudio muestra que los trastornos del neurodesarrollo aparecen en nuestra población con una frecuencia similar a la descrita en la bibliografía médica. Los estudios genéticos permiten cada vez más un diagnóstico etiológico preciso.

Palabras clave:

- Retraso mental
- Trastorno del desarrollo
- Trastorno del espectro autista
- Estudio genético

Intellectual disability of genetic cause. Observational study in an urban primary health care center

Abstract

Introduction: we reviewed the number of neurodevelopmental disorders in the pediatric population of a primary care center in Zaragoza, in order to determine the prevalence and the growing importance of genetic diagnosis.

Material and methods: the research was carried out in the computerized medical record program OMI6 with the following terms: "mental retardation", "development delay", "development disorders" and "autism spectrum disorders".

Results: 76 cases of neurodevelopmental disorders were found, which mean 2.19% of the population study. The main diagnoses were: 23 language disorders, 17 learning disorders, 11 mental retardation, 10 cases of autism, 8 development delay, 5 cases of dyslexia, 1 case of Asperger's syndrome and 1 case of dyspraxia. A genetic study was requested in 21 cases (27.63% of the children), being more frequent the implementation in cases of mental retardation or autism. The genetic test provided diagnosis in 12 patients of the study (57.14% of the cases). A genetic cause was found in the 75% of the cases with an established diagnosis.

Conclusion: this study shows that neurodevelopmental disorders appear in our population with a similar frequency as described in the literature. Genetic studies increasingly produce precise etiological diagnosis.

Key words:

- Mental retardation
- Developmental delay
- Autism spectrum disorders
- Genetic tests

Cómo citar este artículo: Tirado Melero M, Milagro Jiménez ME, Romero Salas Y, Galbe Sánchez-Ventura J, Balagué Clemós C, Zarazaga Gemes G, et al. Retraso mental de causa genética. Estudio observacional en una zona de salud. Rev Pediatr Aten Primaria. 2015;17:309-15.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del neurodesarrollo son alteraciones de la estructura neuroanatómica o de la función psicofisiológica que se pueden asociar con problemas cognitivos, académicos, conductuales, emocionales, sociales y del funcionamiento adaptativo. Este término engloba un gran número de patologías que se caracterizan por el deterioro de una o varias áreas del funcionamiento neurológico, provocando una deficiente adaptación al medio, de mayor o menor gravedad en función de la patología. Se pueden diferenciar dos grandes bloques: el de la discapacidad intelectual o retraso mental y el de los trastornos generalizados del desarrollo, incluyendo en este último los trastornos del espectro autista (TEA), trastornos específicos del lenguaje, la comunicación o el aprendizaje, entre otros.

El retraso mental se define como una capacidad intelectual significativamente disminuida, que se manifiesta en el periodo del desarrollo madurativo, y que provoca deficiencias del comportamiento adaptativo y limita la funcionalidad del individuo en la sociedad. Clásicamente se ha establecido el retraso mental como un cociente intelectual (CI) menor de 70, siendo el CI medio de la población general de $100 \pm 15DS$. Con estos valores obtenemos una prevalencia de retraso mental del 2-3%¹, siendo las formas leves mucho más frecuentes. La tendencia actual es la de clasificar la discapacidad intelectual según el comportamiento del individuo en los dominios conceptual, social y práctico²; es decir, valorar las habilidades del niño en diferentes campos como el lenguaje, el aprendizaje, el razonamiento, la comunicación y participación social y el desempeño de actividades cotidianas.

El término retraso del desarrollo psicomotor o retraso global del desarrollo se reserva para niños menores de cinco años que no alcanzan los hitos del desarrollo a su edad correspondiente. En función de la gravedad predice discapacidad cognitiva o intelectual posterior, por lo que estos niños deben reevaluarse periódicamente. A partir de los cinco años pueden aplicarse diversos test para valorar la

inteligencia y por ello a partir de esta edad ya se puede emplear el término discapacidad intelectual.

Los trastornos generalizados del desarrollo debutan en la primera infancia y pueden definirse como dificultades en la adaptación al medio por deficiencias en la comunicación, la interacción social, el lenguaje o el comportamiento que no pueden explicarse por una discapacidad intelectual u otras alteraciones neurológicas, motoras, sensoriales o de cualquier tipo. La incidencia actual de estos trastornos oscila entre un 20-30 por cada 10 000³. El grupo más importante y más numeroso es el de los TEA, que cursan con deficiencias persistentes en la comunicación e interacción social, comportamientos y actividades restrictivas y repetitivas, que provocan un deterioro clínicamente significativo de lo social, escolar y demás áreas del funcionamiento habitual. También son frecuentes los trastornos del lenguaje, consistentes en dificultades persistentes en la adquisición y uso del lenguaje en cualquiera de sus modalidades, por fallo en la comprensión o la producción del mismo, lo que produce limitaciones funcionales importantes en la vida diaria.

Los pacientes con trastornos del neurodesarrollo deben ser estudiados en busca de un diagnóstico etiológico. Aunque no siempre se consigan resultados, la identificación de una causa mejora el manejo de estos niños en todos los niveles de asistencia, al poder obtener más datos sobre mecanismo de producción, pronóstico, tratamiento, otras alteraciones previsibles, posibles recurrencias, etc. Si bien la mayoría de estudios complementarios para llegar a un diagnóstico probablemente se van a llevar a cabo en una consulta especializada, generalmente la de Neuropediatría o la de Genética, el pediatra de Atención Primaria (AP) debe conocer las pruebas disponibles para saber qué recorrido va a seguir el niño y orientar a la familia sobre lo que va a suceder. También para los padres obtener el diagnóstico etiológico ayudará a resolver las preguntas que una patología de estas características sin duda plantea: ¿por qué ha sucedido esto?, ¿se podría haber evitado o detectado antes?, ¿existe tratamiento?, ¿cómo va a ser el desarrollo?, ¿puede

volver a suceder en futuros hijos? No todas se pueden contestar con facilidad, pues tener una causa no asegura la evolución. A pesar de ello, el objetivo es llegar a un diagnóstico específico para comprender lo mejor posible el problema al que nos enfrentamos¹. No existe un acuerdo sobre las pruebas necesarias para el diagnóstico, dada la amplia variedad de las mismas. En los últimos años, los adelantos en el campo de la genética molecular han permitido realizar muchos diagnósticos etiológicos que antes no eran posibles y es de esperar que a este respecto los avances sean aún mayores.

Con el objetivo de conocer la prevalencia de estos trastornos, haciendo hincapié en las causas y estudios genéticos de creciente importancia, se ha realizado un estudio descriptivo en un centro de AP de la ciudad de Zaragoza (España), con los pacientes correspondientes a los tres cupos de Pediatría del centro. Mediante una búsqueda informatizada se han extraído los casos de trastornos del neurodesarrollo, sus causas y las pruebas diagnósticas efectuadas, para determinar la frecuencia de diagnóstico etiológico y genético y conocer la rentabilidad de las técnicas de diagnóstico genético.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión del número de casos de trastornos del neurodesarrollo en un centro de AP urbano de la ciudad de Zaragoza (España), en la población asignada a los tres pediatras del mismo, que corresponde a 3472 niños a fecha 1 de agosto de 2014. La búsqueda se ha realizado en el programa de historia clínica informatizada OMI6 de la comunidad autónoma de Aragón, con los siguientes términos: “retraso mental”, “retraso del desarrollo”, “trastorno del desarrollo”, “autismo”. La búsqueda no excluye a los pacientes derivados a las consultas de Neuropediatría o Genética ni a Atención Temprana.

En cada uno de los casos encontrados se ha investigado, mediante el programa OMI6 o mediante el acceso a la historia clínica electrónica, además del sexo y la edad, si se había realizado o no estudio

genético, los resultados del mismo y la presencia de otros estudios de interés para el diagnóstico etiológico del trastorno del desarrollo.

El acceso a las historias clínicas de los pacientes se hizo respetando las prescripciones legales y éticas al respecto.

RESULTADOS

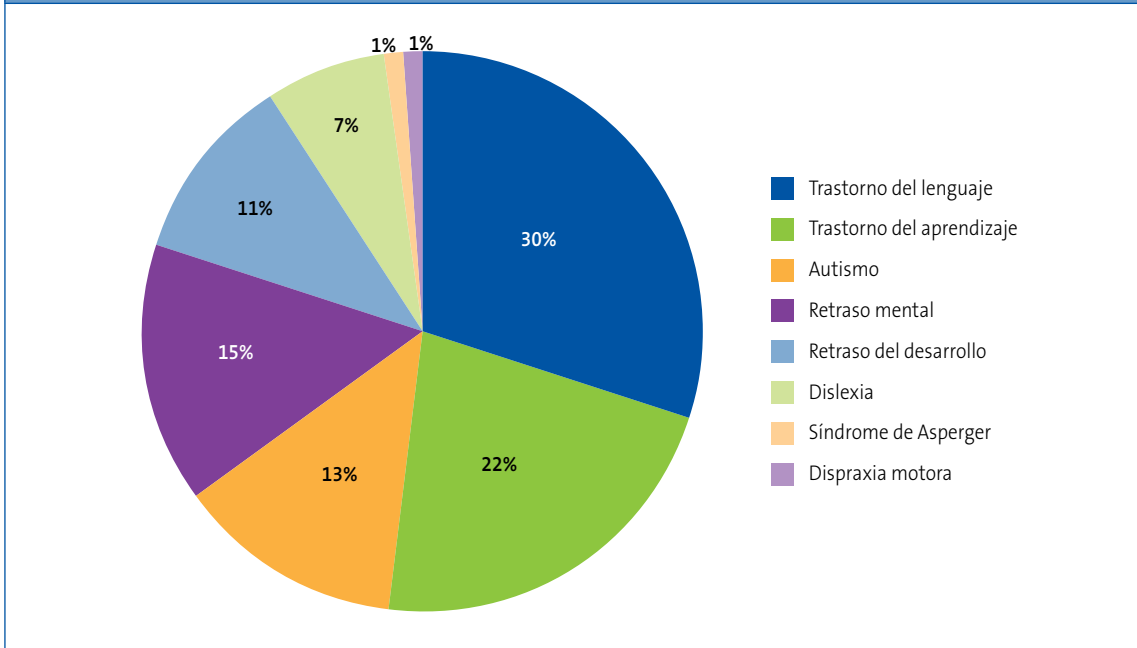
Se han obtenido 76 casos de trastornos del neurodesarrollo, que son el 2,19% de la población. Este porcentaje es acorde a lo que establece la bibliografía para estos trastornos. De ellos, 22 son niñas y 54 niños (28,95% y 71,05% respectivamente); también concuerda con la mayor frecuencia de estas patologías en el sexo masculino. La edad media de la población es de 8,3 años, con un mínimo de dos años y un máximo de 17 años.

Los diagnósticos principales obtenidos fueron: 23 trastornos del lenguaje, 17 trastornos del aprendizaje, 11 de retraso mental, 10 casos de TEA, 8 de retraso del desarrollo, 5 casos de dislexia, un caso de síndrome de Asperger y un caso de dispraxia motora (Fig. 1).

En 14 de los casos, un 18,42% del total, consta algún diagnóstico secundario, entre los que se encuentran: trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), epilepsia o retraso del crecimiento (Tabla 1).

Se encuentra un diagnóstico etiológico en el 21,05% de los casos, en 16 de los niños, presentando las siguientes causas: retraso del desarrollo por parálisis cerebral, retraso mental por hematoma epidural postraumático, trastorno del aprendizaje por un posible síndrome de alcoholismo fetal, trastorno del lenguaje por problemática social, síndrome de Down, síndrome de Dravet, síndrome de Cornelia de Lange (dos hermanos), síndrome de X frágil y cromosopatías por microalteraciones de los cromosomas (delección subtelomérica en cromosoma 18q, exceso de material genético en la zona satélite del cromosoma 22, microdelección en cromosoma 4 y microdelección en cromosoma 22q o síndrome de Phelan-McDermid).

Figura 1. Diagnósticos obtenidos del total de casos de trastornos del desarrollo (n=76)



Se solicitó estudio genético en 21 casos, el 27,63% de los niños, siendo mucho más frecuente su realización en casos de autismo o retraso mental que en los trastornos simples del lenguaje o del aprendizaje: en el 90,9% de casos de retraso mental y en el 70% de casos de autismo, mientras que en el resto de diagnósticos solo se realizó en un 5,45% de niños. Los estudios practicados fueron en todos los casos cariotipo de alta resolución, estudio genético de X frágil y *array-CGH*, además del estudio genético de síndrome de Dravet en el caso confirmado como tal. La única excepción a toda la batería de pruebas son los cuatro casos de síndrome de

Down, ya que ante la sospecha clínica clara, la única prueba necesaria fue el cariotipo de alta resolución. Las pruebas genéticas proporcionaron el diagnóstico en 12 pacientes de los estudiados, esto es un 57,14% de los casos. En nuestra población, se encuentra una causa genética en el 75% de los casos con diagnóstico establecido.

DISCUSIÓN

Se trata de un estudio descriptivo elaborado en un centro de AP de la ciudad de Zaragoza, a partir de

Tabla 1. Diagnósticos secundarios obtenidos en cada uno de los casos de trastorno del neurodesarrollo

Diagnóstico principal	Diagnósticos secundarios					Casos totales
	TDAH	TEA	Trastorno del lenguaje	Retraso del crecimiento	No consta	
Trastorno del lenguaje	2	0	0	0	21	23
Trastorno del aprendizaje	1	0	5	0	11	17
Retraso mental	0	2	0	0	9	11
TEA	0	0	1	0	9	10
Retraso del desarrollo	2	0	0	1	5	8
Dislexia	0	0	0	0	5	5
Síndrome de Asperger	0	0	0	0	1	1
Dispraxia motora	0	0	0	0	1	1

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TEA: trastornos del espectro autista.

los datos obtenidos del programa OMI6 y de la historia clínica electrónica, para conocer la prevalencia de trastornos del desarrollo y la proporción de diagnósticos etiológicos. Presenta algunas limitaciones, la más importante la posible pérdida de casos por estar registrados en OMI6 con alguna codificación diferente a aquellas con las que se ha realizado la búsqueda. También la pérdida de información, por la dificultad en este programa para codificar algunos diagnósticos específicos.

Se han comparado estos resultados con los de la Unidad de Neuropediatría del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza⁴. Debemos señalar que los casos de trastornos del neurodesarrollo de nuestro centro son derivados y estudiados en esta unidad. En ella se consigue un diagnóstico etiológico en el 31% de los casos, frente al 17,8% del presente estudio. Se puede explicar por su mayor volumen de casos y por la falta de información en el programa OMI6. De sus casos con diagnóstico establecido, el 46% estaban genéticamente determinados. En este estudio se aprecia una causa genética en el 75% de los diagnósticos etiológicos. Estos porcentajes resaltan la importancia creciente de la genética en el diagnóstico de patología neurológica que hasta hace pocos años no tenía explicación. Aunque en algunos pacientes el fenotipo puede sugerir la presencia de cromosomopatía subyacente al trastorno del desarrollo, en otros el trastorno neurológico será el único presente; aun en estos casos la genética será fundamental, pues las alteraciones microscópicas de los cromosomas pueden producir una clínica exclusivamente neurológica. Es función del pediatra de AP conocer este hecho y conocer las técnicas que se llevan a cabo en las consultas de Genética, con el objetivo de informar a las familias de las posibles pruebas que se realizarán en los niños. Las técnicas que se realizan de manera más habitual son las siguientes:

- Cariotipo. Está universalmente establecido que el cariotipo se debe realizar de forma sistemática a todos los niños con retraso mental de causa no aclarada¹. Se prefiere un cariotipo de alta resolución (que es el que identifica al menos 550 bandas), ya que además de las

anomalías numéricas de los cromosomas, puede encontrar deleciones o adiciones de solo 5 Mb del ADN⁵.

- Hibridación *in situ* con fluoresceína (FISH). Consiste en asociar a un fragmento cromosómico o genético conocido una sonda fluorescente, para detectar la presencia o ausencia de ese fragmento en el ADN del paciente que estamos estudiando⁵. El inconveniente es que se debe sospechar la alteración a estudiar. Es la técnica más habitual para diagnosticar síndromes de microdeleciones como el síndrome de Di George, el de Prader-Willi o el de Williams.
- Estudio de anomalías subteloméricas. Estas zonas presentan una elevada tasa de recombinación que facilita la aparición de deleciones o duplicaciones; además son zonas que contienen un gran número de genes y por lo tanto pequeñas alteraciones del material genético pueden tener consecuencias graves. Estas regiones se pueden valorar mediante la técnica FISH de los telómeros de cada cromosoma, por *multiple ligation probe amplification* (MLPA) para detectar número de copias de genes, o por análisis de polimorfismos del ADN (detección de SNP).
- Estudios moleculares: *array-CGH* (hibridación genómica comparada). Es la herramienta más potente en la identificación de anomalías cromosómicas submicroscópicas. Son dispositivos compuestos de una superficie sólida en la que se han dispuesto miles de sondas de ADN, cada una de las cuales identificará un determinado ADN, ARN o polimorfismo genético⁶. La ventaja es que pueden detectar miles de genes simultáneamente y por ello son una buena herramienta para el estudio de trastornos del neurodesarrollo de causa no explicada. Algunos autores sugieren que se realice este estudio como primer paso en lugar del cariotipo en estos pacientes, y reservar el cariotipo para sospecha de síndromes cromosómicos clásicos o ante historia familiar de reordenamientos cromosómicos (ya que esta técnica no muestra translocaciones o inversiones balanceadas).

El trastorno del desarrollo más prevalente en este estudio es el trastorno del lenguaje. No es un dato sorprendente, teniendo en cuenta que hasta el 15% de los niños en edad preescolar y un 5-9% de los escolares tienen un trastorno del habla o el lenguaje⁷. La codificación del programa OMI6 no permite distinguir si se trata de un retraso simple del lenguaje, de tipo madurativo y con buena evolución, o de un trastorno específico del lenguaje, de mayor gravedad y repercusión importante sobre el aprendizaje, el comportamiento o las habilidades sociales. En cualquier caso, la actuación del pediatra de AP debe ser la detección temprana del problema de lenguaje y la derivación a atención temprana y al logopeda, también de forma precoz para que su intervención sea lo más efectiva posible. En casos graves o si hay otros síntomas acompañantes, es conveniente derivar también a la consulta de Neuropediatría. La mayoría de niños con trastorno del lenguaje mejora sus capacidades comunicativas, aunque pueden persistir alteraciones hasta la vida adulta, y también se han relacionado estos trastornos con problemas para la lectura más tardíamente.

Los trastornos del desarrollo se pueden considerar globalmente un problema que está presente en las consultas del pediatra de AP, en algunos casos grave. En muchas ocasiones será el pediatra del niño el que detecte los signos de alarma en las revisiones de salud habituales. En otros, es la familia la que comunica sus sospechas, de ahí la importancia de prestar atención también a las preguntas o

comentarios de los padres. Estos trastornos requieren una intervención precoz y multidisciplinar, por parte de pediatras, fisioterapeutas, logopedas, psicólogos y trabajadores sociales, entre otros especialistas. A este respecto las Unidades de Atención Temprana son un instrumento fundamental que integra múltiples cuidados y que supone además un apoyo importante a las familias de los niños con estos trastornos. Es por eso que la derivación a estos centros debe ser también precoz, ya que parte de la evolución del niño dependerá de la estimulación y los cuidados adecuados a su problema. Entre todas las consultas y pruebas, el pediatra de AP puede ser el punto de referencia para la familia, aportando información, detectando patología asociada, derivando a los servicios necesarios, informando de recursos existentes y de asociaciones de pacientes, y sobre todo ayudando a la familia a comprender mejor a su hijo para lograr la mejor calidad de vida posible.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico • **AP:** Atención Primaria • **ARN:** ácido ribonucleico • **CI:** cociente intelectual • **DS:** desviación estándar • **FISH:** hibridación in situ con fluoresceína • **MLPA:** *multiple ligation probe amplification* • **TDAH:** trastorno por déficit de atención e hiperactividad • **TEA:** trastornos del espectro autista.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galán-Gómez E, Méndez-Pérez MP, Delgado-Rubio A. Estudios genéticos en el retraso mental inespecífico. *An Pediatr Contin.* 2012;10:7-15.
2. Asociación Americana de Psiquiatría. Guía de Consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA: Asociación Americana de Pediatría; 2013.
3. García-Ron G. Indicadores clínicos precoces de los trastornos generalizados del desarrollo. *An Pediatr (Barc).* 2012;77:171-5.
4. López-Pisón J. Nuestra experiencia en el diagnóstico etiológico del retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual: 2006-2010. *Neurología.* 2013;29: 402-7.
5. Moeschler J. Genetic evaluation of intellectual disabilities. *Semin Pediatr Neurol.* 2008;15:2-9.
6. Alonso J. Utilidad de los microarrays en Pediatría. *An Pediatr Contin.* 2008;6:218-22.
7. Gassió-Subirachs R. Trastornos del lenguaje. *An Pediatr Contin.* 2006;4:140-4.
8. Moeschler J, Shevell M. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or development delays. *Pediatrics.* 2006;117:2304-13.

9. López-Pisón J, Monge-Galindo L. Evaluación y manejo del niño con retraso psicomotor. Trastornos generalizados del desarrollo. Rev Pediatr Aten Primaria Supl. 2011;20:131-44.
10. González-Meneses A. Dismorfología clínica y genética I: enfoque diagnóstico del paciente dismórfico. An Pediatr Contin. 2008;6:140-6.
11. Martínez Fernández ML, Bermejo E, Martínez Frías ML. Ejemplos clínicos de alteraciones crípticas del ADN y guías para sospechar que un niño pueda tener alguna alteración críptica o molecular. SEMERGEN. 2010;36:573-8.
12. González-Alvaredo S, Sanz Rojo R, García Santiago J, Gaztañaga Expósito R, Bengoa A, Pérez-Yarza EG. Criterios de diagnóstico genético en casos de retraso mental y del desarrollo de origen idiopático. An Pediatr (Barc). 2008;69:446-53.



Intellectual disability caused by genetic defects. Observational study in a basic health zone

M. Tirado Melero^a, M. E. Milagro Jiménez^b, Y. Romero Salas^c, J. Galbe Sánchez-Ventura^c,
C. Balagué Clemós^d, G. Zarazaga Gemes^c, M. Cebrián Gimeno^c

Published online:
23-november-2015

Montserrat Tirado Melero:
montsetiradomelero@gmail.com

^aMIR-Pediatría. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. España • ^bEIR-Pediatría. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. España • ^cPediatra. CS Torrero La Paz. Sector II. Zaragoza. España • ^dEnfermera de Pediatría. CS Torrero La Paz. Sector II. Zaragoza. España.

Abstract

Introduction: we review the number of neurodevelopmental disorders in the pediatric population of a primary care center in Zaragoza, in order to determine the prevalence and the growing importance of genetic diagnosis.

Material and methods: the research was carried out in the computerized medical record programme OMI6 with the following terms: "mental retardation", "development delay", "development disorders" and "autism spectrum disorders".

Results: 76 cases of neurodevelopment disorders have been got, which mean 2.19% of the population of study. The main diagnoses were: 23 language disorders, 17 learning disorders, 11 mental retardation, 10 cases of autism, 8 development delay, 5 cases of dyslexia, 1 case of Asperger's syndrome and 1 case of dyspraxia. A genetic study was requested in 21 cases, which supposed the 27.63% of children, being more frequent implementation in cases of mental retardation or autism. Genetic test provided diagnosis in 12 patients of the study, which means the 57.14% of the cases. A genetic cause was found in the 75% of the cases with an established diagnosis.

Conclusion: this study shows that neurodevelopmental disorders appear in our population with a similar frequency described in the literature. Genetic studies increasingly allow precise etiological diagnosis.

Key words:

- Genetic tests
- Autistic spectrum disorders
- Developmental disorders
- Mental deficiency

Retraso mental de causa genética. Estudio observacional en una zona de salud

Resumen

Introducción: se realiza una revisión del número de trastornos del neurodesarrollo en la población pediátrica de un centro de Atención Primaria de la ciudad de Zaragoza (España), con el objetivo de conocer la prevalencia y la importancia creciente del diagnóstico genético.

Material y métodos: se realiza una búsqueda de casos en el programa de historia clínica informatizada OMI6 con los siguientes términos: "retraso mental", "retraso del desarrollo", "trastorno del desarrollo", "autismo".

Resultados: se han obtenido 76 casos de trastornos del neurodesarrollo, que son el 2,19% de la población. Los diagnósticos principales fueron: 23 trastornos del lenguaje, 17 trastornos del aprendizaje, 11 de retraso mental, 10 casos de trastorno del espectro autista (TEA), 8 de retraso del desarrollo, 5 casos de dislexia, un caso de síndrome de Asperger y un caso de dispraxia motora. Se solicitó estudio genético en 21 casos, el 27,63% de los niños, siendo mucho más frecuente su realización en casos de retraso mental o TEA. Las pruebas genéticas proporcionaron el diagnóstico en 12 pacientes de los estudiados, un 57,14% de los casos. En general, se encuentra una causa genética en el 75% de los casos con diagnóstico establecido.

Conclusiones: este estudio muestra que los trastornos del neurodesarrollo aparecen en nuestra población con una frecuencia similar a la descrita en la bibliografía médica. Los estudios genéticos permiten cada vez más un diagnóstico etiológico preciso.

Palabras clave:

- Retraso mental
- Trastorno del desarrollo
- Trastorno del espectro autista
- Estudio genético

How to cite this article: Tirado Melero M, Milagro Jiménez ME, Romero Salas Y, Galbe Sánchez-Ventura J, Balagué Clemós C, Zarazaga Gemes G, et al. Retraso mental de causa genética. Estudio observacional en una zona de salud. Rev Pediatr Aten Primaria. 2015;17:309-15.

INTRODUCTION

Neurodevelopmental disorders are abnormalities in neuroanatomical structure or psychophysiological functioning that can be associated with impairments in intellectual, academic, behavioural, social and adaptive functioning. The term encompasses a broad range of diseases characterised by the impairment of one or more areas of neurologic functioning, causing a defective adaptation to the environment that is more or less severe depending on the disease. Two large groups can be differentiated: intellectual disabilities, and the group of pervasive developmental disorders, which includes autism spectrum disorders (ASDs), and specific developmental disorders of language, communication or learning, among others.

Intellectual disability is defined as significantly impaired intellectual functioning with onset during the developmental period that leads to deficits in adaptive functioning and limits the individual's functioning in society. Historically, intellectual disability has been established as an intellectual quotient (IQ) of less than 70, while the mean IQ of the general population is 100 ± 15 SDs. Applying this cut-off point, the prevalence of intellectual disability is 2% to 3%,¹ with mild forms being much more prevalent. At present, intellectual disability is usually classified based on individual performance in the conceptual, social and practical domains²; that is, by the assessment of the child's skills on different areas such as language, learning, reasoning, communication and social interaction, and performance of everyday activities.

The term psychomotor retardation or global developmental delay is reserved for children aged less than 5 years that do not achieve developmental milestones at the expected age. Its severity is a predictor of future cognitive or intellectual disability, so these children must be reassessed on a regular basis. Starting at 5 years, various tests can be administered to assess intelligence, and thus the term intellectual disability can be applied from this age on.

Pervasive developmental disorders first manifest in early childhood and may be defined as difficulties in adapting to the environment due to deficits in communication, social interaction, language or behaviour that are not due to an intellectual disability or other neurological, motor, or sensory abnormalities. The current incidence of these disorders ranges from between 20 to 30 cases per 10 000 inhabitants.³ The most important and prevalent disorders in this category are ASDs, which manifest with persistent deficits in communication and social interaction and restricted and repetitive behaviours and activities, resulting in a clinically significant impairment in social, academic and other areas of normal functioning. Language disorders are also frequent, and consist in persistent difficulties in any area of language acquisition and use due to impaired language comprehension or production and resulting in significant limitations in everyday functioning.

Patients with neurodevelopmental disorders must be assessed in order to make an aetiological diagnosis. Although it is not always possible, identifying the cause helps improve the management of these children at every level of care, as more information is available on the underlying mechanisms, prognosis, treatment, potential comorbidities, possible recurrences, etc. While most diagnostic tests are conducted in specialty clinics (usually Neuropaediatrics or Genetics) the primary care (PC) paediatrician must be aware of the available tests to understand the process the child is going to go through and counsel the family. An aetiological diagnosis can also address some of the questions raised in parents by diseases of these characteristics: Why did it happen? Could it have been prevented or identified earlier? Can it be treated? How is it going to unfold? Could this recur in future children? There are no easy answers to some of these questions, as knowing the underlying cause does not suffice to predict the outcome. Nevertheless, the goal is to make a specific diagnosis to understand the existing problem to the greatest possible extent. There is no consensus on the tests needed to make the diagnosis, as there is

a broad range. In recent years, advances in molecular genetics have made it possible to identify several aetiologies that could not be diagnosed in the past, and further progress is expected in this field. With the objective of determining the prevalence of these disorders, delving into their causes and in increasingly important molecular methods, we conducted a descriptive study in a PC centre of the city of Zaragoza (Spain) of the patients assigned to the caseloads of the three paediatricians in the centre. We performed an electronic search for neurodevelopmental disorder cases, collecting information on their causes and the diagnostic tests performed, to determine the frequency of aetiological and genetic diagnosis and the yield of molecular diagnostic techniques.

MATERIALS AND METHODS

We reviewed the neurodevelopmental disorder cases found in the population assigned to the three paediatricians of one PC centre in the city of Zaragoza (Spain), which amounted to 3472 children on August 1, 2014. We searched for these cases in the OMI6 database and electronic medical records of the autonomous community of Aragon using the following keywords: “intellectual disability”, “developmental delay”, “developmental disorder”, “autism”. Our search did not exclude patients referred to neuropaediatric or genetic clinics nor to early intervention programmes.

For each of the identified cases, we used the OMI6 or the electronic medical records to collect data on the sex and age of the child, whether genetic testing had or not been performed, the results of such testing if applicable, and performance of any other tests relevant to the aetiological diagnosis of a developmental disorder.

We accessed the information contained in the medical records of the patients adhering to all pertinent legal regulations and ethical principles.

RESULTS

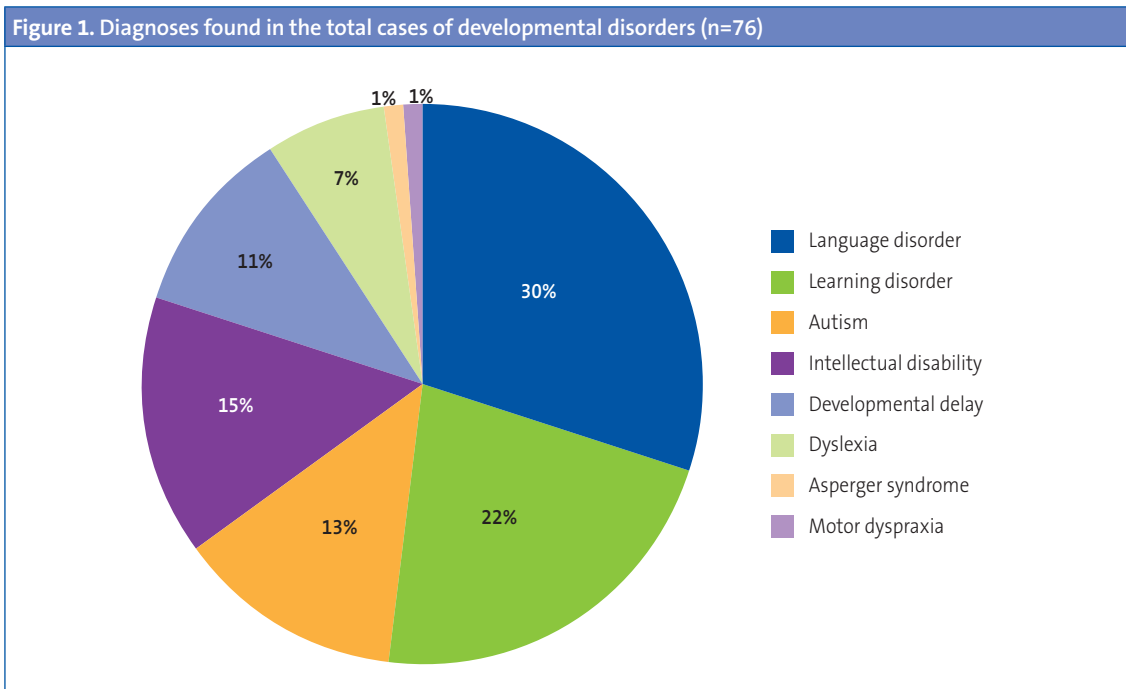
We found 76 cases of neurodevelopmental disorders, which amounted to 2.19% of the population under study. This percentage is consistent with the published data for these disorders. Of all cases, 22 corresponded to girls and 54 to boys (28.95% and 71.05% of the total cases, respectively), which is also consistent with the higher prevalence reported in the male sex. The mean age was 8.3 years, with a minimum of 2 and a maximum of 17 years.

The main diagnoses observed were language disorders (23 cases), learning disorders (17 cases), intellectual disability (11 cases), ASDs (10 cases), developmental delay (8 cases), dyslexia (5 cases), Asperger syndrome (1 case) and motor dyspraxia (1 case) (**Figure 1**).

A secondary diagnosis was documented in 14 cases (18.42%): attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), epilepsy, or delayed growth (**Table 1**).

An aetiological diagnosis had been established in 21.05% of the cases (16 children), and these diagnoses were: developmental delay due to cerebral palsy, intellectual disability due to posttraumatic epidural haematoma, learning disorder due to suspected foetal alcohol syndrome, language disorder due to social problems, Down syndrome, Dravet syndrome, Cornelia de Lange syndrome (two siblings), fragile X syndrome and chromosomal disorders due to chromosome microabnormalities (subtelomeric deletion in chromosome 18q, excess genetic material in satellite region of chromosome 22, microdeletion in chromosome 4, and microdeletion in chromosome 22q or Phelan-McDermid syndrome).

Genetic testing was ordered in 21 cases (27.63% of the children) and was more frequent in cases of autism or intellectual disability than in cases of simple language or learning disorders: 90.9% of patients with intellectual disability and 70% of patients with autism, compared to only 5.45% of children with other disorders. The tests performed in every case were high-resolution karyotyping, genetic screening for fragile X syndrome and array-CGH, and



screening for Dravet syndrome was also performed in the patient in which this syndrome was ultimately confirmed. The sole exception in which all of these tests were not performed corresponded to the four cases of Down syndrome, since due to the clear clinical suspicion the only required test was the high-resolution karyotype. Genetic testing led to aetiological diagnosis in 12 of the patients that underwent it, that is, 57.14% of tested patients. In our population, we found a genetic cause for 75% of cases with an established diagnosis.

DISCUSSION

We conducted a descriptive study in a PC centre in the city of Zaragoza that consisted in reviewing the data obtained from the OMI6 database and electronic medical records to determine the prevalence of developmental disorders and the proportion of cases with an aetiological diagnosis. There are some limitations to our study, chief of which is the potential to miss cases registered in the OMI6 under a code other than those included in the search. Data may also have been missed due to the

Table 1. Secondary diagnoses found in each of the neurodevelopmental disorder cases

Primary diagnosis	Secondary diagnoses					Total cases
	ADHD	ASD	Language disorder	Delayed growth	Not documented	
Language disorder	2	0	0	0	21	23
Learning disorder	1	0	5	0	11	17
Intellectual disability	0	2	0	0	9	11
ASD	0	0	1	0	9	10
Developmental delay	2	0	0	1	5	8
Dyslexia	0	0	0	0	5	5
Asperger syndrome	0	0	0	0	1	1
Motor dyspraxia	0	0	0	0	1	1

ADHD: attention deficit hyperactivity disorder; ASD: autism spectrum disorder.

difficulty involved in coding some specific diagnoses in this application.

We compared our results with those of the Neuro-paediatrics Unit of the Hospital Universitario Miguel Servet in Zaragoza.⁴ We ought to note that cases of neurodevelopmental disorders found in our PC centre are referred to and evaluated in that unit. At this unit, an aetiological diagnosis is found for 31% of cases, compared to the percentage of 17.8% observed in our study. This can be accounted by the greater caseload of the hospital unit and to gaps in the information available through the OMI6 database. Of the cases in the hospital for which a diagnosis had been established, 46% were due to genetic causes. Our study found a genetic cause in 75% of the cases with an aetiological diagnosis. These percentages highlight the increasing importance of molecular methods in the diagnosis of neurologic diseases that could not be explained until a few years ago. Although the phenotype of some patients may suggest an underlying chromosomal abnormality associated with the developmental disorder, other patients will only have neurologic manifestations; nevertheless, genetic testing is key even in these cases, as microscopic abnormalities in chromosomes can produce an exclusively neurologic clinical picture. The PC paediatrician should be aware of this fact and be acquainted with the techniques used in genetics clinics to be able to inform families of the tests that the children may undergo. The methods applied most commonly are the following:

- Karyotyping. It is universally accepted that karyotyping should be performed routinely in all children with intellectual disability of unknown aetiology.¹ High-resolution karyotyping is preferred (with at least 550 bands), as it can detect deletions or additions of as few as 5 Mb of DNA in addition to numerical chromosome abnormalities.⁵
- Fluorescence in situ hybridization (FISH). It consists in the binding of a known chromosomal or DNA fragment to a fluorescent probe to detect the presence or absence of that DNA fragment in the patient under study.⁵ This technique has

the disadvantage that it requires suspicion of the abnormality that is to be screened for. This is the method used most commonly to diagnose microdeletion syndromes, such as Di-George, Prader-Willi or Williams syndrome.

- Analysis of subtelomeric abnormalities. These regions undergo a high rate of recombination that facilitates the development of deletions or duplications; they are also regions that contain a large number of genes, so that small changes in the genetic material can have severe consequences. These regions can be analysed by detection of chromosome ends with the FISH technique, with multiple ligation probe amplification (MLPA) to detect the number of copies of genes, or by analysis of DNA genetic polymorphism (SNP detection).
- Molecular studies: array-CGH (comparative genomic hybridization). It is the most powerful tool for the identification of submicroscopic chromosomal abnormalities. The devices have a solid surface on which thousands of DNA probes are arrayed, each of which can detect a certain DNA or RNA sequence or genetic polymorphism.⁶ Their main advantage is that they can detect thousands of genes simultaneously, which makes them a good tool for the investigation of neurodevelopmental disorders of unknown aetiology. Some authors suggest that this type of test should be performed as a first step in these patients rather than karyotyping, reserving the latter for cases in which classical chromosomal disorders are suspected or with a family history of chromosome rearrangements (as array-CGH does not detect balanced translocations or inversions).

The most prevalent developmental disorder in our study was language disorder. This is not an unexpected finding considering that up to 15% of preschoolers and 5% of school-aged children have speech or language disorders.⁷ The coding scheme used in the OMI6 software does not allow the differentiation between simple language delays, which are maturational in nature and have good outcomes, and specific language disorders, which

are more severe and have a significant impact on learning, behaviour or social skills. In any case, the role of the PC paediatrician is to detect language problems early on and refer such cases for early intervention and speech therapy, also at an early stage, so that interventions can be as effective as possible. In severe cases or those with other associated symptoms, a referral to neuropaediatric services is also indicated. Most children with language disorders improve their communication skills, although some abnormalities may persist through adulthood, and these disorders have been associated with reading problems at later ages.

Overall, developmental disorders can be considered a problem found in PC paediatric clinics, and they may be severe. On many occasions, it is the child's paediatrician that detects the warning signs during regular checkups. On others, it is the family that expresses suspicion, so it is important to pay attention to the questions and comments of parents. These disorders require early intervention with a multidisciplinary approach involving paediatricians, physical therapists, speech therapists, psychologists and social workers, among other specialists. In this sense, early intervention units are a key resource that integrate multiple

types of care and provide substantial support to the families of children with these disorders. Therefore, early referral to these units is of the essence, as the outcome of these children will be partly determined by receiving stimulation and care appropriate to their condition. As patients undergo consultations and tests, the PC paediatrician can serve as a reference point for the family, providing information, identifying associated pathologies, referring to any necessary services, informing of available resources and patient associations, and above all helping the family to better understand the child in order to maximize quality of life.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare in relation to the preparation and publication of this article.

ABBREVIATIONS

DNA: deoxyribonucleic acid • **PC:** Primary Care • **RNA:** ribonucleic acid • **IQ:** intellectual quotient • **SD:** standard deviation • **FISH:** fluorescence in situ hybridization • **MLPA:** multiple ligation probe amplification • **ADHD:** attention deficit hyperactivity disorder • **ASD:** autism spectrum disorder.

REFERENCES

- Galán-Gómez E, Méndez-Pérez MP, Delgado-Rubio A. Estudios genéticos en el retraso mental inespecífico. *An Pediatr Contin.* 2012;10:7-15.
- Asociación Americana de Psiquiatría. Guía de Consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA: Asociación Americana de Pediatría; 2013.
- García-Ron G. Indicadores clínicos precoces de los trastornos generalizados del desarrollo. *An Pediatr (Barc).* 2012;77:171-5.
- López-Pisón J. Nuestra experiencia en el diagnóstico etiológico del retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual: 2006-2010. *Neurología.* 2013; 29:402-7.
- Moeschler J. Genetic evaluation of intellectual disabilities. *Semin Pediatr Neurol.* 2008;15:2-9.
- Alonso J. Utilidad de los microarrays en Pediatría. *An Pediatr Contin.* 2008;6:218-22.
- Gassió-Subirachs R. Trastornos del lenguaje. *An Pediatr Contin.* 2006;4:140-4.
- Moeschler J, Shevell M. Clinical genetical evaluation of the child with mental retardation or development delays. *Pediatrics.* 2006;117:2304-13.
- López-Pisón J, Monge-Galindo L. Evaluación y manejo del niño con retraso psicomotor. Trastornos generalizados del desarrollo. *Rev Pediatr Aten Primaria Supl.* 2011;20:131-44.
- González-Meneses A. Dismorfología clínica y genética I: enfoque diagnóstico del paciente dismórfico. *An Pediatr Contin.* 2008;6:140-6.

11. Martínez Fernández ML, Bermejo E, Martínez Frías ML. Ejemplos clínicos de alteraciones crípticas del ADN y guías para sospechar que un niño pueda tener alguna alteración críptica o molecular. *SEMERGEN*. 2010;36:573-8.
12. González-Alvaredo S, Sanz Rojo R, García Santiago J, Gaztañaga Expósito R, Bengoa A, Pérez-Yarza EG. Criterios de diagnóstico genético en casos de retraso mental y del desarrollo de origen idiopático. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:446-53.