

Abordaje clínico a pacientes en una clínica de genética

CLINICAL APPROACH TO PATIENTS IN A GENETICS CLINIC

Dr. Carlos Amado Deras¹, Dr. Gabriel Silva Arévalo²

Clínica de Genética Pediátrica. Obras Sociales del Santo Hermano Pedro, Antigua, Guatemala.

Resumen

Presentación descriptiva de la frecuencia de las enfermedades genéticas en base a la clínica y hallazgos de laboratorio en pacientes atendidos en la Clínica de Genética Pediátrica localizada en el complejo de OSSHP en la Antigua Guatemala que funciona desde el año 1999 hasta la actualidad. Los datos estadísticos están basados en el registro de la base de datos utilizado para las consultas, algunas enfermedades, diagnósticos, hallazgos. Se utiliza también el sistema de clasificación internacional de enfermedades (CIE 10). El papel del pediatra en el descubrimiento, diagnóstico, tratamiento y prevención es crucial en los hallazgos de trastornos genéticos. La mayoría de las anomalías encontradas generalmente son parte de un síndrome. La prevención y el diagnóstico temprano siempre serán determinantes para el tratamiento y pronóstico, existen opciones de terapéutica: medicamentos, terapia (física, sensorial, estimulación temprana etc.) y hasta un simple cambio en la dieta que se convierta en fundamental para la vida del paciente.

Summary

Descriptive presentation of the frequency of genetic based on clinic diseases and laboratory findings in patients treated in the Clinic of Pediatric Genetic located in the complex of OSSHP at the Antigua, Guatemala, that works since 1999 up to the present day. Statistical data are based on the registration of database used for the consultations, some diseases, diagnostics, and finds. The international classification of diseases (ICD 10) system is also used. The role of the pediatrician in the diagnosis, treatment and prevention is crucial in the findings of genetic disorders. Most of the abnormalities found usually are part of a syndrome. Prevention and diagnosis early will always be decisive for the treatment and prognosis, there are treatment options: medications, therapy (physical, sensory, early stimulation etc.) and even a simple change in diet that develops fundamental to the life of the patient.

Introducción

Las enfermedades o trastornos genéticos ocurren en todos los países, solamente para los defectos congénitos se calculan alrededor de 276,000 muertes en el mundo (1) durante la etapa neonatal, sin incluir los trastornos hereditarios que pueden representar desde un 25-40 % de admisiones en hospitales de ciudades grandes (1,2). Además, los diferentes trastornos se presentan con manifestaciones clínicas muy diversas, desde metabólicas, dismorfismos, condiciones como retraso en el desarrollo o neurosensoriales, que definitivamente incidirán en discapacidades crónicas, en la familia y en la sociedad. Es importante mencionar que por esta diversidad de presentaciones, incluso si hay uno o dos casos reportados, se les denomina como “enfermedades raras” por su frecuencia no por ser “rara la enfermedad”, nosotros proponemos el término “enfermedades de difícil diagnóstico” y como dice el portal Orphanet “*Ninguna enfermedad es tan rara como para no merecer nuestra atención*”.

Durante los últimas décadas con el apareamiento de alta tecnología, medios diagnósticos y un aumento en el conocimiento de los genes y sus funciones, ha habido un incremento en la morbilidad y mortalidad de casos reportados por causas genéticas, lo que las hace dependientes de tecnología. Sin embargo, las estadísticas son escasas especialmente a nivel latinoamericano, donde al parecer cada institución o servicio,

¹ Pediatra, asistente a la Clínica de Genética.

² Pediatra, Especialista en Genética Clínica Pediátrica. Coordinador de la Clínica de Genética de las OSSHP.

incluso el estado reporta individualmente, lo que hace difícil conocer o ajustar una prevalencia de enfermedades o trastornos genéticos en cada país. De hecho en la Clasificación Internacional de Enfermedades -CIE- no hay cabida para la mayoría de estos diagnósticos.

Hay algunos datos interesantes de otros países. Se calcula que alrededor de 400 millones de personas sufren las “enfermedades raras” o sea de baja prevalencia y en el sur este de Asia el 9 % de la población, unos 45 millones tienen esta condición (3). El 75 % de las enfermedades raras se manifiestan en niños y de ellos mueren un 30% antes de cumplir los 5 años.

Para nuestro país hay pocas publicaciones, entre las mas recientes llama la atención, una publicación en septiembre 2015 sobre una mutación en un gen, un caso de “haplotipo” en población maya, realizada por investigadores nacionales, que lo relaciona con poblaciones de África, Europa y nativos americanos (4). En el mes de agosto 2016 se publica otro estudio, un reporte de caso sobre “argininemia” uno de los trastornos que provocan retraso de crecimiento, que no siempre es por desnutrición, en una paciente del área rural (5).

Diseño

Esta es una presentación descriptiva de la frecuencia de las enfermedades genéticas en base a la clínica y hallazgos de laboratorio en pacientes atendidos en la Clínica de Genética Pediátrica localizada en el complejo de Obras Sociales del Santo Hermano Pedro en la Antigua Guatemala (OSSHP), que funciona desde el año 1,999 hasta la actualidad. En éste complejo existen varias clínicas de consulta general y especializada donde se atendieron el año 2015 cerca de 335 mil pacientes entre las diferentes clínicas siendo que los servicios en promedio llegan al millón ochocientos mil (*Memoria de Labores, 2015 OSSHP*).

La clínica de genética en el período desde agosto 2014 a julio 2016 atendió 282 consultas, en 2-3 días por mes, con una reconsulta del 75 %. El promedio de diez a trece pacientes por día, con un amplio espectro de fenotipos y manifestaciones clínicas que nos dan una idea de la heterogeneidad de nuestra población. Los pacientes provienen de todos los departamentos del país principalmente de Guatemala, Escuintla, Sacatepéquez y Chimaltenango, juntos son el 70% (Cuadro 1). Esta es una de las pocas clínicas establecidas para atender a pacientes con condiciones genéticas. Casi en su totalidad los pacientes son referidos desde otras clínicas dentro de OSSHP y algunos de hospitales nacionales vecinos, muy pocos por médicos particulares o por propia decisión.

Los datos estadísticos están basados en el registro de la base de datos utilizada para las consultas, para algunas enfermedades, diagnósticos o hallazgos. Se utiliza también el sistema de clasificación internacional de enfermedades (ICE).

Cuadro 1. Distribución de pacientes por lugar de procedencia

Departamento	Total	%
Alta Verapaz	6	2,12
Baja Verapaz	5	1,77
Chimaltenango	29	10.28
Chiquimula	1	0,35
El Progreso	3	1,06

Escuintla	57	20,21
Guatemala	56	19,82
Huehuetenango	1	0,35
Jalapa	13	4,62
Jutiapa	10	3,55
Petén	3	1,06
Quetzaltenango	4	1,42
Quiché	2	0,71
Retalhuleu	4	1,42
Sacatepéquez	44	15,60
San Marcos	3	1,06
Santa Rosa	14	4,97
Sololá	6	2,12
Suchitepéquez	9	3,19
Totonicapán	11	3,90
Zacapa	1	0,35
Total de pacientes	282	100

Resultados

La consulta de genética está orientada básicamente a la población pediátrica, sin embargo, se atiende a pacientes de diferentes edades. En el Cuadro 2 se muestra la distribución por edad y sexo, con una diferencia del 5% con predominio de sexo masculino. El 73% de los pacientes está entre los grupos de 1 a 10 años, que abarca las etapas desde lactante, preescolar y el inicio de la pubertad, todas etapas críticas en el crecimiento y desarrollo del paciente pediátrico en donde la relación entre los genes, el citoplasma y el ambiente serán determinantes en muchos de los cambios en estos períodos de la edad. Sin desestimar los primeros doce meses de la vida, se puede inferir que el paciente llega tarde a la consulta, por ejemplo si hubiese un error innato del metabolismo sin ser diagnosticado, el daño neuronal y o muscular en este momento sería considerable.

Cuadro 2. Distribución y frecuencia de pacientes por edad y sexo

Edad	Sexo		Total	%
	masculino	femenino		
0 – 12 meses	4	5	9	3,19
1 – 2 años	18	23	41	14,54
2 – 5 años	49	37	86	30,50
6 – 10	43	35	78	27,66
11 – 15	18	8	26	9,22
16 – 20	8	9	17	6,03
21 – 25	5	5	10	3,55
26 – 30	0	3	3	1,06

31 - 35	0	0	0	0,00
36 - 40	1	6	7	2,48
41 - 45	0	1	1	0,36
46 - 50	0	1	1	0,36
55 - +	2	1	3	1,06
	148/52.5	134/47.50	282	100

El diagnóstico y el seguimiento del desarrollo es crucial para definir si los hitos se están alcanzando según la edad del paciente, especialmente el desarrollo cognitivo que siempre irá con el crecimiento de la neurona central, un evento clave sería el lenguaje oral. De los 30 mil genes humanos aproximadamente el 40% se expresa en el sistema nervioso algunos de ellos en forma exclusiva. Debe llamar la atención un paciente cuyo desarrollo está siendo normal y de pronto se estanca o retrocede.

En el Cuadro 3 se describe los hallazgos de los trastornos con mayor frecuencia agrupados en diferentes sistemas, por ejemplo sistema cardiovascular se incluyen cardiopatías y venas varicosas, las cromosomopatías la mas frecuente T21, los trastornos metabólicos como: desnutrición, síndrome pluricarenal.

Cuadro 3. Distribución y frecuencia de diagnósticos, trastornos y sistemas afectados

Enfermedad/trastorno	Total	No/%
Cardiopatía acianógena	6	10/3,39
Venas varicosas de los miembros inferiores	4	
Trisomia 21 (<i>translocación, disyunción</i>)	24	28/9,49
Síndrome Holt-Oram	4	
Criptorquidia	8	8/2,71
Síndrome pluricarenal	6	22/7,46
Desnutrición proteico calórica	16	
Quiste aracnoideo	4	30/10,17
Síndrome Convulsivo	6	
TDAH	15	
Hidrocefalia	5	29/9,83
Secuencia de Poland	4	
Microtia	5	29/9,83
Síndrome dismórfico (<i>dismorfismos</i>)	20	

Anemias diversas	9	9/3,05
Síndrome Ehler Danlos	6	6/2,03
Hipoacusia	4	4/1,35
Osteogénesis imperfecta	8	
Distonías varias	4	
Distrofias musculares	5	
Displasias varias (<i>tibia, peroné, metafisiaria, columna, toraco-lumbar</i>)	9	
Luxación congénita de cadera (<i>displasia de cadera</i>)	5	
Craneosinostosis	5	36/12,20
Hipotiroidismo	13	
Hipofosfatemia	5	
Hipoglicemia	4	
Raquitismo	4	
Errores innatos del metabolismo	5	31/10,51
TOTAL diagnósticos	295	

En el Cuadro 4 se presentan las descripciones según diagnósticos de los órganos y sistemas afectados. Dentro de los defectos en el sistema cardiovascular predominan las comunicaciones intracavidades acianógenas y problemas de retorno venoso; ningún paciente tenía al momento de la consulta síntomas asociados a insuficiencia cardíaca. Dentro de los diagnósticos esta la mutación autosómica dominante que origina el síndrome de Holt-Oram, entidad muy rara. Las cardiopatías siguen en frecuencia.

Cuadro 4. Distribución de casos agrupados por órganos y sistemas

Órganos y Sistemas	No.	%
Corazón y vasos sanguíneos	22	4,75
Cromosomopatías	48	10,37
Enfermedades de los ojos	7	1,51
Enfermedades del sistema inmune	3	0,65
Enfermedades específicas de la mujer	3	0,65
Enfermedades específicas de los hombres	14	3,02
Enfermedades nutricionales y metabólicas	54	11,66
Glándulas y hormonas	16	3,45
Músculo y huesos	59	12,74

Oído, nariz y garganta	5	1,08
Piel y tejido conectivo	16	3,45
Sangre y enfermedades linfáticas	11	2,37
Síndrome dismórfico	67	14,47
Sistema digestivo	3	0,65
Sistema nervioso	131	28,29
Trastornos neonatales	4	0,86
Total	463	100

Discusión

Cromosomopatías o anomalías cromosómicas se han descrito cerca de 20 mil, que pueden ser numéricas, estructurales o mixoploidías, responsables del 50 % de los abortos espontáneos y presentes en 0,5-1,0 % de todos los recién nacidos vivos (6), y también una causa importante que provoca discapacidades en la infancia, de éstos el 0,65 % produce síntomas (7) y problemas como cáncer incluso en la vida adulta.

Entre las frecuencias mas comunes de la casuística aquí presentada esta la aneuploidia en la trisomía 21 con el 50 % de los diagnósticos que corresponde a las cromosomopatías, siendo también la más frecuente en humanos descrita en la literatura; muchas veces el diagnóstico incluye la línea simiana o simiesca pero solo el 45 % de los pacientes afectados la tienen. El cariotipo es recomendable. Otras cromosomopatías frecuentes seguidas de T21 están los síndromes de Holt-Oram con una prevalencia de 1:100 000 nacidos vivos (8), presenta malformaciones en extremidades superiores, incluyendo a los dedos, es mas frecuente lado izquierdo y una cardiopatía congénita que pueden empeorar con los años.

El síndrome de Russel-Silver con cierre tardío de las fontanelas, micrognatia, una pseudohidrocefalia, retraso en el crecimiento prenatal y postnatal, puede presentarse con hipoglicemia en los primeros años de vida, bajo peso motricidad lenta manchas café con leche. Le sigue el Síndrome o secuencia de Pierre-Robin pueden haber problemas respiratorios y de alimentación por malformación en el paladar blando en "U". El resto de hallazgos va desde fiebre del Mediterráneo, síndrome de Turner por ejemplo.

Las consultas mas frecuentes relacionadas con enfermedades de los hombres, como se clasificó es la criptorquidia, frecuente en pacientes con deleciones, duplicaciones y cromosomopatías, correspondería hacer el análisis de cada caso para conocer si hay relación, no es el propósito de ésta revisión.

Las enfermedades nutricionales y metabólicas acusan alrededor del 12 % del total de diagnósticos, según el cuadro: Síndrome pluricarenal y o Desnutrición proteico calórica Raquitismo, errores innatos del metabolismo, hipofosfatemia, hipoglicemia. Aquí se hace interesante la alta frecuencia en problemas de desnutrición, que como mencionamos no es el carácter de éste artículo pero se puede inferir que muchos trastornos metabólicos de origen meramente genéticos se manifiestan de ésta manera: cuando la homeostasis se ha agotado y los mecanismos compensatorios fallan esto condiciona el crecimiento y desarrollo de un niño, lo cual vemos reflejado en los indicadores antropométricos.

En el paciente que se sospecha un trastorno metabólico tipo hiperamonemia debe localizarse en alguna de las enzimas del ciclo de la urea intramitocondriales es de una frecuencia muy rara, pero que evidencia la alta complejidad del fenotipo. La mayoría de casos cerca del 60% son el periodo neonatal (9) con una hiperamonemia que lleva a una

encefalopatía crónica y muerte (10), predominan la sintomatología de sistema nervioso lo que puede confundir con otros diagnósticos como sepsis. También el trastorno puede debutar en niños y adolescentes en crecimiento rápido cuando hay un incremento en la ingesta proteica. La exposición prolongada al amonio puede provocar transformación de los astrocitos a Alzheimer tipo II, se relaciona también con el aumento del glutamato extracelular, disminución de los receptores para el glutamato, alteración de la barrera hematoencefálica, aumento del estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y trastorno en la síntesis de neurotransmisores y neuromoduladores (10).

Diversos fenotipos que resultan de desórdenes mendelianos y que se reflejan como un trastorno metabólico primario, hay acumulación de metabolitos tóxicos que provocan trastornos neurológicos como coma, convulsiones, defectos cognitivos como dificultad para el aprendizaje y el lenguaje oral así como también un crecimiento lento, talla corta o muy corta y falla en el crecimiento.

La importancia del tamizaje es innegable en la etapa neonatal, y si hubiera historia aunque sea con un dato que pareciera insignificante es recomendable realizarlo a los seis y doce meses, lo que tampoco descarta en su totalidad el apareamiento de algún error metabólico. Algunos problemas metabólicos se pueden evidenciar en la etapa preescolar y en la adolescencia por los cambios mencionados anteriormente, debido a la haploinsuficiencia enzimática o mecanismos de activación de genes como sucede en algunas cromosomopatías o herencias autosómicas dominantes o recesivas. Vale la pena mencionar que el defecto metabólico por ejemplo, la deficiencia de un nutriente, las manifestaciones pueden ser desde subclínicas hasta cambios funcionales, estructurales e irreversibles (9) en el paciente con énfasis en el paciente pediátrico, después de la evaluación clínica corresponde los análisis bioquímicos del estado nutricional disponibles en cualquier laboratorio clínico básico.

El grupo clasificado como glándulas y hormonas casi en su totalidad corresponde a pacientes con hipotiroidismo congénito (81 %) el resto entre hiperplasia adrenal congénita, hiperprolactinemia e hipertiroidismo. Corresponde a algunos reportes una incidencia 1:3,000-3,500 por tamizaje (11) para los pacientes con hipotiroidismo congénito un trastorno frecuente de fácil detección en el tamizaje neonatal igualmente en el tratamiento y con graves consecuencias desde el primer año de vida y a largo plazo especialmente retraso mental, retraso en el crecimiento. Se detectó una paciente sintomática de nueve años con hipotiroidismo que resolvió satisfactoriamente al tratamiento. En los pacientes no se clasificó en detalle el tipo de hipotiroidismo. Al momento se conocen los genes mutantes de la transcripción de tiroides. Las pruebas tiroideas, cuando exista una mínima duda deberían realizarse después del nacimiento.

En el sistema músculos y huesos entre los diagnósticos mas frecuentes están las displasias: tibia, peroné, metafisiarias, columna y toraco-lumbar las cuales estarían asociadas a diversos síndromes. Le sigue la osteogénesis imperfecta, diagnóstico por clínica y seguimiento por mediciones de iones en sangre (calcio, fósforo, vitamina D3) densitometrías, con historia de múltiples fracturas después del nacimiento especialmente en los huesos largos, talla corta y paro en el crecimiento, dentinogénesis imperfecta, ocasionalmente escleras azules; en ninguno de los pacientes hay historia familiar positiva pudiendo existir mutaciones nuevas. Una enfermedad del colágeno (*aquí clasificada como de esqueleto por ser la principal manifestación*) de herencia autosómica dominante la mayoría heterocigotos para la mutación, que se caracteriza por una disminución de la masa ósea y la fragilidad de los huesos, pero por ser una enfermedad del colágeno afecta otros órganos y sistemas, por ejemplo la córnea, vasos sanguíneos, piel (9). Uno de los pacientes recibe tratamiento en el extranjero con bifosfonatos.

La craneosinostosis otro de los hallazgos, en casi todos los pacientes hay defecto del crecimiento, retraso psicomotor, parálisis cerebral, microcefalia por estar asociada a un síndrome. Uno de los pacientes con síndrome de Apert, un grado de desnutrición, y desarrollo adecuado a su edad, proviene del área de Ixcán, Playa Grande y la madre refiere *"hay muchos niños con problemas parecidos, y que sus papas no los sacan con el médico"*; en el área por ser eminentemente agrícola, en donde la epigenética tiene cabida. El diagnóstico de craneosinostosis es fácil y de encontrarlo es obligatoria la búsqueda de la anomalía asociada y el tratamiento inmediato, mejora notablemente el pronóstico. Igual número de pacientes presentan displasia o luxación de cadera, todos conjuntamente con otras anomalías menores pertenecientes a un síndrome. En este grupo están los pacientes con distrofia muscular la mayoría de Duchenne, uno de Becker y otro aun no definido por sospecha de distrofia tipo Ulrich; hay dos pacientes, hermanos, hombres adolescentes que tardaron mas de dos años buscando entre varios médicos un diagnóstico, refería la madre que uno de ellos rehusaba verlos en su clínica. La historia clínica es determinante para el diagnóstico, la bioquímica de las enzimas musculares y con un pedigrí casi siempre negativo por la elevada frecuencia de mutaciones; no hay ninguna mujer entre los pacientes tampoco déficit intelectual ni problemas cardiacos. El tratamiento en la Clínica inicia con antioxidantes, terapia física adecuada al padecimiento, los resultados se reflejan en la mejoría de la movilidad y disminución del dolor.

Sigue en orden las distonias en donde todos los pacientes tienen asociado el diagnóstico de parálisis cerebral, retraso mental y desnutrición, uno solo se clasifica como distonía primaria heredofamiliar. *¿Pudieran ser trastornos metabólicos no diagnosticados previamente?* Recordando que la clínica es una clínica de referencia.

Los problemas de piel y tejido conectivo, el síndrome de Ehlers-Danlos se presenta con la mas alta frecuencia y en estos pacientes no hay asociación con ninguno otro trastorno genético; sin embargo hay casos como la Hipomelanosis de Ito, Ictiosis lamelar congénita y Displasia ectodérmica anhidrótica que aunque son uno de cada uno están descritos en la literatura como extremadamente raros.

Los pacientes clasificados bajo síndromes dismórficos son una gran proporción en los diagnósticos clínicos que van desde anomalías únicas, menores, algunas secuencias y otras anomalías mayores, varias de ellas en asociación con síndromes (*hay diagnósticos, hallazgos o trastornos*). Las anomalías menores son hallazgos poco usuales y que no tiene consecuencia médicas o cosméticas relevantes, pero si se encuentran tres o mas, el 90% de pacientes tendrán uno o mas defectos con serias consecuencias (13). La dismorfología o estudio de las malformaciones congénitas ha avanzado en los últimos años especialmente en la patogénesis y el diagnóstico prenatal, existen varias clasificaciones de las malformaciones como simples o primarias y múltiples, luego si corresponden a estrictamente malformaciones, interrupciones y deformaciones según sea el error en la morfogénesis, por ejemplo, de aquí la importancia de la clasificación para tratar de definir el origen de la alteración que llevaría al diagnostico y consecuente estrategia de tratamiento así como el consejo genético.

Se propone como causas probables de las malformaciones, las mutaciones monogénicas con un 20 %, el desequilibrio cromosómico 25 % (trisomías) las herencias complejas 50% (causa no identificable pero recidivante con frecuencia superior a lo normal por ejemplo labio leporino, cardiopatías congénitas y el restante 5% a exposiciones ambientales (12).

Entre los pacientes atendidos el número mayor es para los dismorfismos (síndrome dismórfico) que van desde anomalías menores hasta secuencias, otros que involucran al sistema urogenital, ano imperforado, criptorquidia, micropene e hipospadias en un solo paciente siendo que los síndromes con múltiples anomalías son poco frecuentes; es de

particular importancia en estos pacientes no solo detallar los hallazgos sino que el desarrollo cognitivo y sicomotor lo que puede orientar hacia el origen del problema; la evaluación biométrica por ejemplo es muy útil, digamos la circunferencia cefálica donde el paciente nace con tamaño normal pero puede desarrollar microcefalia posterior o todo lo contrario un crecimiento anormal del cráneo. La micro y macrocefalia son hallazgos frecuentes en niños dismórficos. Estas medidas reflejan el crecimiento y desarrollo fetal. Las anomalías esqueléticas son las más frecuentes, en áreas de mayor complejidad como manos, pies y cara para anomalías menores y para las mayores como la descrita anteriormente.

Siguen en orden de diagnósticos frecuentes los pacientes con microtia, están entre los mas comunes, esta malformación se encuentra en una gran cantidad de síndromes dismórficos, poliploidias, deleciones, duplicaciones, en trastornos metabólicos maternos como diabetes, alcoholismo (14), mas común en hombres y del lado derecho aunque la deformidad puede presentarse como anomalía única, se hace necesario buscar otras en el paciente especialmente porque el origen embriológico del pabellón es sumamente complejo así como la dinámica cromosómica que le da origen, tiene también asociación con otros órganos y sistemas. Debe considerarse una malformación mayor. Presentan patrones de herencia mendeliana, autosómica recesiva, autosómica dominante así como ligada a X. La evaluación de la agudeza auditiva es mandatorio en el paciente afectado. La secuencia de Poland continúa entre los más frecuentes

En los trastornos relacionados con el sistema nervioso, el retraso sicomotor es el hallazgo con mayor frecuencia, dato que se corrobora en la literatura médica en temas relacionados con genética. En todos los diagnósticos donde se cataloga al paciente con algún tipo de retraso: sicomotor, del crecimiento, del desarrollo así como retraso mental o discapacidad intelectual como también se le llama, en todos los casos se presenta una combinación de cualquiera de los anteriores. Otras de las asociaciones frecuentes que se presentan con estos pacientes son parálisis cerebral, craneosinostosis, microcefalia, cromosomopatías y algunos con eventos perinatales. Al momento de la evaluación del paciente es imprescindible una buena historia clínica, la progresión o el estancamiento en el desarrollo también en el crecimiento, al menos un pedigrí de tres generaciones, un examen físico muy preciso para detallar los hallazgos y algo que involucra principalmente a los pediatras es mientras mas joven el paciente mejor el diagnóstico y el seguimiento a largo plazo, y las etapas críticas del crecimiento y desarrollo, la evolución del fenotipo puede cambiar notablemente.

Con conocimientos básicos del desarrollo embrionario del sistema nervioso se puede encontrar muchas veces la causa del retraso así como reconocer los logros que van de acuerdo a la maduración del sistema en la etapa postnatal, recordando que las funciones normales de las células nerviosas dependen de sus estructuras moleculares, el ensamblaje de conexiones y el medio ambiente dando como resultado una progresión en desarrollo intelectual, aprendizajes, el lenguaje oral, etcétera teniendo que reconocerse para detectar el momento de la regresión o estancamiento. El retraso mental o discapacidad intelectual puede tener una asociación especial en donde debe tomarse en cuenta la manera lógica del desarrollo de tejidos, los cambios que dan lugar a la formación de las sinapsis desde la etapa embrionaria hasta la postnatal también el metabolismo neuronal, la formación de los canales iónicos y la producción de neurotransmisores que todo en conjunto puede orientar a la causa o el momento probable cuando se dio el daño.

Entre las causas que pueden dar lugar al retraso se menciona el síndrome de X frágil, siendo la mayoría pacientes masculinos y que se diagnostica y se investiga en muy raras ocasiones, donde se produce un trastorno de las funciones normales de las células nerviosas con consecuencias severas en problemas de aprendizaje, discapacidad

intelectual y los hallazgos en el fenotipo, así como trastornos dentro del espectro autista. En nuestros pacientes se sospecha frecuentemente este problema pero por acceso a la tecnología aún no se hace diagnóstico preciso, lo mencionamos aquí por ser un diagnóstico que tiene que incluirse en todo paciente con problema de retraso mental, mas aún si es hombre. Otras causas pueden ser errores innatos del metabolismo, exposición a tóxicos como el alcohol en etapa embrionaria, infecciones.

Otro de los hallazgos frecuentes relacionados con sistema nervioso es la microcefalia, en los pacientes un poco mas de la tercera parte del total de los diagnosticados, esta relacionada con algún tipo de retraso (desarrollo, psicomotor) y un 23 % con parálisis cerebral, sigue con un porcentaje del 14 % la craneosinostosis, el resto de asociaciones va desde anomalías congénitas, asfixia perinatal, epilepsia. La microcefalia se presenta en la mayoría de los casos, a nivel general, en pacientes con deleciones de tipos diversos, al igual con anomalías en cara y dedos, en cromosomopatías por ejemplo las trisomías, la microcefalia es frecuente.

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad se presenta asociado ocasionalmente patologías como trastornos del lenguaje oral, convulsiones, en la totalidad de los diagnósticos los pacientes son referidos por neurología, ya con tratamiento. En la clínica se busca la asociación con síndromes genéticos. Al igual que el TDAH los pacientes con síndrome convulsivo tienen el diagnóstico establecido, sin embargo en su totalidad están asociados con problemas como parálisis cerebral, anomalías estructurales congénitas del encéfalo, retraso sicomotor, microcefalia.

Referencias

1. Anomalías congénitas Nota descriptiva N°370 Abril de 2015
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/#> Visita: 20 octubre 2016.
2. Cruz Cabàn, Emmanuel et al. La Frecuencia de Desórdenes Genéticos y Metabólicos en Puerto Rico *Estudio Retrospectivo de 2000-2005 En: Revista Portorriqueña de Medicina y Salud Pública*, 19 abril 2011.
3. Shafie et al. State of rare disease management in Southeast Asia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:107 DOI 10.1186/s13023-016-0460-9
4. Carranza C. et al. A Mayan founder mutation is a common cause of deafness in Guatemala. *Clinical Genetics* 2015 doi: 10.1111/cge.12676.
5. King et al. Argininemia as a cause of severe chronic stunting in a low-resource developing country setting: a case report *BMC Pediatrics* (2016) 16:142 doi 10.1186/s12887-016-0668-9
6. Turpenny, P.D. *Emery, Elementos de Genética Médica*, 13ª. Ed. 2009
7. Lewis, Ricki *Human Genetics*, 9th edition 2010 pp 499.
8. Jones, K.L. *Smith: Patrones reconocibles de malformaciones humanas* 2007 Elsevier pp 358.
9. Sanjurjo, Pablo, Antonio Baldellou. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias 3ª. Ed. Ergon pp 1309
10. Lee, Brendan and Fernando Scaglia Editors En: *"Inborn errors of metabolism"* 2015; pp 365.
11. Velásquez Estrada, Luis O. Errores Innatos del Metabolismo, Guatemala 2011; 1-8, 91-94.
12. Nussbaum, Robert et al. Thompson & Thompson: Genética en medicina 7a. edición 2008 14:438-415
13. Van Esch, Hilde & Jean-Pierre Fryns, Dysmorphisms: Syndromes *ENCYCLOPEDIA OF LIFE SCIENCES & 2005*, doi:10.1038/npg.els.0001880
14. Aguinaga-Ríos, Mónica et al. Microtia-atresia: aspectos clínicos, genéticos y genómicos. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2014;71(6):387---395 dx.doi.org/10.1016/j.bmhmx.2014.11.001