
CARTA AL EDITOR

Discapacidad intelectual leve de etiología no precisada a propósito de la caracterización etiológica realizada en una población del municipio Marianao

Light intellectual disability of indeterminate etiology concerning an etiological characterization in a population of Marianao municipality

*Miriam Portuondo Sao,^I Araceli Lantigua Cruz,^{II} Denia Tassé Vila,^{III}
Deinys Carmenate Naranjo^{IV}*

Introducción

La determinación de la causa en la discapacidad intelectual es todavía un gran desafío en nuestros tiempos y comprender la integración de los procesos que lo originan no lo es menos. Esto se debe fundamentalmente a que el análisis de este fenómeno rebasa las fronteras de la contribución genética y todos los fenómenos que dificultan su interpretación en la formación del sistema nervioso central y además por lo complejo del proceso de formación del conocimiento propiamente dicho, donde se integran muchas funciones celulares.

Presentamos un breve análisis sobre los fenómenos que se relacionan con el origen de esta discapacidad a propósito de los resultados obtenidos en la caracterización etiológica de la misma en una población residente en el municipio de Marianao de Ciudad de La Habana, Cuba,^I donde se relacionó el origen de la discapacidad intelectual por períodos de génesis, grados de severidad, así como la clasificación de esta discapacidad en síndrómica y no síndrómica. En el citado artículo se señaló que la discapacidad intelectual ligera no síndrómica fue la de mayor frecuencia en el grupo estudiado, se presentaron los factores relacionados con el origen ambiental de la misma y se realizó la correlación fenotipo-cariotipo en un paciente portador de un cromosoma 13 en anillo, así como las bases moleculares subyacentes en el origen de la discapacidad.

Discapacidad intelectual ligera no síndrómica

La discapacidad intelectual ligera no síndrómica de origen multifactorial se describe como la discapacidad intelectual familiar donde generalmente existen varios miembros afectados y cuya discapacidad depende de la suma de factores genéticos inespecíficos y deficiente estimulación psicoafectiva. La misma tiene en sus orígenes, en muchas ocasiones, un medio familiar deficiente, lo que condicionará esta discapacidad sin un sustrato biológico identificable y representa hoy, a nivel mundial, el mayor número de casos con discapacidad intelectual ligera.

Esta discapacidad no síndrómica se explica sobre la base de varios genes mutados, que se concatenan en una o varias vías, con función esencial en el sistema nervioso central, y con carácter aditivo en su expresión. Sin dudas, esta terminología podrá resultar obsoleta en el curso de las próximas décadas, según los avances de la investigación que se suceden hoy en esta área.² Los individuos que lo padecen no tienen dismorfias, ni anomalías físicas o neurológicas. Por la heterogeneidad descrita y la ausencia de criterios clínicos en este grupo resulta difícil encontrar los genes responsables.

En la discapacidad intelectual no síndrómica ligada al cromosoma X, aunque su estudio ha contribuido de manera notable al discernimiento de los mecanismos genéticos en el origen de esta discapacidad aún se conoce poco sobre los defectos moleculares que subyacen en el mismo, debido principalmente a la

^I Máster en Ciencias en Genética Médica. Doctor en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de La Habana, Cuba. E-mail:mpsao@infomed.sld.cu

^{II} Doctora en Ciencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor e Investigador Titular. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de La Habana, Cuba.

^{III} Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Licenciada en Enfermería. Profesor Instructor. Hospital Pediátrico "Juan Manuel Marquez".

^{IV} Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Licenciada en Defectología. Profesor Instructor. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de La Habana, Cuba.

heterogeneidad genética y clínica que se evidencia, donde se ha demostrado que un gen puede ser responsable de más de una entidad bajo esta denominación. Estos descubrimientos apuntan a que enfermedades aparentemente no relacionadas surgen probablemente de diferentes mutaciones en el mismo gen.³ En la actualidad, estos estudios se amplían e incluyen más de 30 genes que se expresan en el cerebro, mapeados fundamentalmente en la región pericéntrica del cromosoma X.^{4,5} Las familias clasificadas dentro de este grupo son candidatas a participar en estudios en pos del descubrimiento de los orígenes moleculares de la inteligencia, de lograrse identificar en ellas los genes mutados y sus productos.

Discapacidad intelectual de origen prenatal ambiental

Sobre el origen prenatal ambiental en esta discapacidad se ha reconocido la existencia de “alelos teratogénicos”, que incluyen no sólo los alelos fetales, sino también los maternos, y que pueden contribuir al fenotipo de los desórdenes del neurodesarrollo por esta causa. Estos “alelos teratogénicos” podrían afectar importantes pasos del desarrollo embrionario, como la migración neuronal.⁶ En el análisis de este tema se plantea que los *loci* fetales específicos o modificados, actúan modificando la acción de los alelos maternos durante la gestación; estos últimos podrían influir e incluso determinar qué fenotipo se desarrolla, así mismo ambos tipos de alelos interactúan entre ellos y con el ambiente. El período de esta acción es muy importante, así como el tejido específico.⁷ Los *loci* candidatos para alelos teratogénicos son genes que actúan en la vía del folato y de la homocisteína y los mecanismos de inmunidad o inflamación, todos estos son mecanismos extensos con amplios efectos críticos durante el desarrollo, y de igual manera altamente polimórficos.⁶

Sobre la base de los alelos teratogénicos también se han discutido los mecanismos que intervienen en la génesis del Síndrome Down, y se sugiere que el incremento de la homocisteína identificado en las madres de estos pacientes puede deberse a la interacción de factores nutricionales y genéticos, interacciones gen-gen o interacciones gen-factores nutricionales-ambiente, involucrados en el incremento de la frecuencia de la no-disyunción meiótica.⁸

Discapacidad intelectual ligera de etiología prenatal

A propósito del caso con discapacidad intelectual ligera sindrómica, de etiología prenatal genética, reportado en el artículo al que hemos estado haciendo

referencia,¹ diagnosticado por citogenética como portador de un cromosoma 13 en anillo, y que no presentaba el fenotipo descrito en la monosomía parcial 13q, podemos comentar que en la región delecionada, que fue la 13(q32-qter), se han identificado varios genes que se pueden relacionar con la discapacidad intelectual que exhibe el paciente. Entre ellos el MCF2L que codifica la proteína MCF2L, la que funciona como un factor de intercambio del nucleótido guanina y que interviene en la vía de señales a través de RAC1, RHOA y CDC42 (proteínas GTP-asas), sugiriendo que es un efector de RAC1. Esta vía está implicada en la regulación del citoesqueleto de actina y la exostosis vesicular respectivamente; también se ha señalado que esta proteína puede participar en el transporte axonal en el cerebro.⁹

De esta manera, se podrán interpretar los resultados que se obtengan de estudios similares ya que las aberraciones cromosómicas submicroscópicas o crípticas, de algunas megabases o de menor tamaño están dando a la luz la causa de la discapacidad intelectual ligera en pacientes que hasta el momento no tenían diagnóstico. Es por ello que consideramos de importancia realizar cariotipos de alta resolución en aquellas personas con fenotipo cromosómico sin diagnóstico etiológico. Es posible realizar estos estudios en nuestro país, pues existe un instrumento de clasificación para el estudio de la discapacidad intelectual, elaborado por especialistas del Centro Nacional de Genética Médica y que facilita la clasificación etiológica lo que permite definir qué individuos tributan a estos estudios. Un siguiente paso en la estrategia podría ser la aplicación de técnicas de citogenética molecular para localizar puntualmente la región involucrada. De igual forma se podría encaminar el estudio de las aberraciones cromosómicas en las regiones subteloméricas, alteraciones que causan entre el 5 y 7% de la discapacidad intelectual idiopática.¹⁰

Referencias bibliográficas

1. Portuondo Sao M, Lantigua Cruz A, Lardoezt Ferrer R y Tassé Vila D. Caracterización etiológica del retraso mental en una población residente en el municipio Marianao. Rev Cubana Genet Comunit. 2007;1(1):20-4.
2. Lacadena JR. Genética y deficiencia mental [en línea] 1999 [fecha de acceso 13 de febrero de 2007]. URL disponible en: http://www.cnice.mecd.es/tematicas/genetica/1999_02/html_4/2009.
3. Guillén Navarro E y Glover López G. Causas monogénicas del retraso mental ligado a X. Rev Neurol. 2006;42(1): S45-S49.
4. Martínez Castellano F. Retraso mental inespecífico ligado a X. Rev Neurol. 2006; 42(1):S77-S83.

5. Riff Jensen L, Lenzner S, Moser B, Fraude K, Tzschach A, Wei Ch et al. X-linked mental retardation: a comprehensive molecular screen of 47 candidate genes from a 7.4 Mb interval in Xp11. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:68-75.
6. William G. Johnson. Teratogenic alleles. *BioEssays.* 2003;25:464-77.
7. Mendola P, Selevan SG, Gutter S, Rice D. Environmental factors associated with a spectrum of neurodevelopmental deficits. *MRDD Research Reviews.* 2002;8(3):188-97.
8. O'Leary VB, Parle-McDermott A, Molloy AM, Kirke PN, Johnson Z, Conley M, Scott JM, Mills JL. MTRR and MTHFR polymorphism: link to Down syndrome? *Am J Med Genet.* 2002;107(2):151-5.
9. NCBI sequence viewer gen [en línea] [fecha de acceso mayo 2009]. URL disponible en: <http://www.gdb.org/>
10. De Vries BB, Winter R, Schinzel A, Van Ravenswaaij-Arts C. Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. *J Med Genet.* 2003;40:385-98.

Centro Nacional de Genética Médica



La Docencia en la Red Nacional de Genética Médica de Cuba es rectorada por profesionales ubicados en el Centro Nacional de Genética Médica, en dos departamentos docentes: Genética Médica e Inmunología, que tienen a su cargo el desarrollo del trabajo metodológico y la coordinación de las actividades de pregrado de ambas disciplinas. El Departamento Docente de Genética Médica asesora, dirigido por el ISCM-H esta docencia en todo el país.

La misión fundamental consiste en garantizar la formación integral de los profesionales y técnicos en las especialidades médicas y otras ramas afines, que aseguren el nivel científico, profesional y ético de la Genética General, Humana, Médica y Clínica así como de la Inmunología; para desarrollar con excelencia, las investigaciones, la docencia y la asistencia, que tributan a las funciones del Programa de la Revolución para el desarrollo de la Genética y la atención a discapacitados en Cuba.

Para ver la información acerca de los cursos que se ofertan, visite nuestro sitio Web

<http://www.sld.cu/sitios/genetica/>