FRECUENCIA DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL DE ETIOLOGÍA GENÉTICA DEBIDA A REARREGLOS CROMOSÓMICOS CRÍPTICOS

FREQUENCY OF INTELLECTUAL DISABILITY OF GENETIC ETIOLOGY DUE TO CRYPTIC CHROMOSOME ARRANGEMENTS

Valeria Aillón López[1],Gonzalo Taboada López[2],Érika Lafuente Álvarez[3],Ana Rada Tarifa[4].

[1]. Médico Máster en Ciencias Biológicas y Biomédicas-mención Genética. Instituto de Genética. Universidad Mayor De San Andrés.
[2]. Médico Máster en Genética. Docente Investigador Emérito. Instituto de Genética. Universidad Mayor De San Andrés.
[3]. Bioquímica Máster en Ciencias Biológicas y Biomédicas. Asistente Investigación I. Instituto de Genética.Universidad Mayor San Andrés
[4] Bioquímica Máster en Salud Pública. Asistente de Investigación I. Instituto de Genética. Universidad Mayor de San Andrés

RESUMEN

Introducción. La discapacidad intelectual se considera un problema de salud pública global, la prevalencia oscila entre el 1% al 3% de la población mundial, cifra de la que se estima el origen genético estaría representado por el 5-7% de síndromes subteloméricos. El objetivo de la presente investigación fue determinar la frecuencia de discapacidad intelectual de etiología genética debida a rearreglos cromosómicos crípticos en 69 pacientes del IDAI.

Material y Métodos. El estudio descriptivo de corte transversal se realizó en el Instituto de Genética en 69 pacientes con discapacidad intelectual de 5 a 18 años del Instituto de Adaptación Infantil (IDAI). El estudio fue dividido en tres etapas, la primera consistió en la elaboración de la historia clínica genética, seguidamente, se realizó el estudio de cariotipo en sangre periférica a todos los pacientes, finalmente, con la sospecha diagnóstica se realizó citogenética molecular a nueve de ellos, empleando una sonda locus específica.

Resultados. Se encontró 43.48% de rearreglos cromosómicos, 24.67% correspondió a síndromes crípticos, de estos el 7.25% respondió a síndromes subteloméricos. Se observó mayor afectación en la población masculina: 45 hombres (65%) y 24 mujeres (35%), obteniendo una razón de sexo de 1.88 a favor del sexo masculino.

Conclusiones. Se debe considerar la causa genética en toda discapacidad intelectual idiopática, sobre todo la debida a rearreglos cromosómicos crípticos . Para confirmar la sospecha diagnóstica se emplean técnicas de citogenética clásica y de hibridación fluorescente in situ , de esta manera se llega a un diagnóstico más preciso para coadyuvar en el asesoramiento genético del paciente.

Correspondencia a:
Nombre:Valeria Aillón López
Correo Electronico :aillon.l.v@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5177-9283
Telf.celular: +591 72870750

ABSTRACT

Introduction. Intellectual disability is considered a global public health problem, the prevalence ranges from 1% to 3% of the world population, a figure whose genetic origin is estimated to be represented by 5-7% of subtelomeric syndromes. The objective of this research was to determine the frequency of intellectual disability of genetic etiology due to cryptic chromosomal rearrangements in 69 patients of IDAI.

Material and methods. The descriptive cross-sectional study was carried out at the Institute of Genetics in 69 patients with intellectual disabilities from 5 to 18 years of age from the Institute for Child Adaptation (IDAI). The study was divided into three stages, the first consisted of preparing the genetic clinical history, then peripheral blood karyotyping was performed on all patients, finally, with suspected diagnosis, molecular cytogenetics was performed on nine of them, using a locus-specific probe.

Results. 43.48% of chromosomal rearrangements were found, 24.67% corresponded to cryptic syndromes, of these 7.25% responded to subtelomeric syndromes. Greater involvement was observed in the male population: 45 men (65%) and 24 women (35%), obtaining a sex ratio of 1.88 in favor of the male sex.

Conclusions. The genetic cause must be considered in all idiopathic intellectual disability, especially that due to cryptic chromosomal rearrangements. To confirm the diagnostic suspicion, classical cytogenetics and fluorescent in situ hybridization techniques are used, thus reaching a more precise diagnosis to assist in the genetic counseling of the patient.

Palabras claves: Discapacidad Intelectual, aberraciones citogenéticas, cariotipo, hibridación fluorescente in situ.

Keywords: Intellectual disability, chromosome aberrations, karyotype, fluorescent in situ hybridization

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación:
15 de mayo de 2022
Aceptado para publicación:
5 de junio de 2022

Citar como:
Aillón V,Taboada López G,Lafuente Álvarez E, Rada Tarifa A. Frecuencia de discapacidad intelectual de etiología genética debida a rearreglos cromosómicos crípticos. Rev Cient Cienc Med 2022; 25(2): 125-132

INTRODUCCIÓN

La discapacidad Intelectual (DI) es un trastorno del neurodesarrollo en la cual se afectan los funcionamientos intelectual y adaptativo[1-6]. Se considera un problema de salud pública global, la prevalencia oscila entre el 1% al 3% de la población mundial[1–3].

En Bolivia, se identifica un total de 7 707 personas con DI moderada (41,82%), seguidas de 3 875 personas (21,02 %) con un grado severo, y 3708 personas (20,12 %) que se clasifican en un grado de DI leve[7].

El origen de la DI es multifactorial[5,8]. La DI puede manifestarse como un evento aislado o como parte de un conjunto de características dismorfológicas, malformaciones congénitas y coexistir con diagnósticos de trastornos del espectro autista, déficit de atención e hiperactividad y epilepsia, todo ello refleja factores comunes en la etiología de estos trastornos neurológicos y psiquiátricos[1,2].

En el estudio de la DI de origen genético, la heterogeneidad genética representa una dificultad para el diagnóstico y manejo tempranos. Las anomalías citogenéticas representan 15% de los casos de la DI. Desde las variantes de un solo nucleótido (SNVs) hasta reordenamientos cromosómicos como causa de la DI de origen genético, las anomalías cromosómicas microscópicamente visibles oscilan en el 9.5% de los casos, de los cuales alrededor del 6% son rearreglos subteloméricos, porcentaje variable por diversos factores de estudio y diagnóstico[9].

Por tanto, el objetivo de nuestra investigación fue determinar la frecuencia de discapacidad intelectual de etiología genética debida a rearreglos cromosómicos crípticos en 69 pacientes del Instituto de Adaptación Infantil (IDAI).

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio descriptivo de corte transversal se realizó en el Instituto de Genética de la Facultad de Medicina-UMSA y en el Instituto Departamental de Adaptación Infantil (IDAI) durante 2 años calendario, en las gestiones 2015-2017, en La Paz, Bolivia.

Se realizó un análisis descriptivo, con distribución de frecuencias simples. Para las variables cuantitativas se calculó medidas de tendencia central. Se realizó la correlación entre pacientes con y sin rearreglos cromosómicos entre todas las variables estudiadas a través del programa estadístico SPSS Statistics 22.

El aval ético fue otorgado por el Comité Nacional de Bioética (CNB), de igual manera se entregó la hoja de información y consentimiento informado a los padres y/o tutores de los pacientes para proceder al examen clínico, toma de muestra para el estudio citogenético y divulgación científica de los resultados obtenidos.

La recolección de datos se dividió en tres etapas descritas a continuación.

1. Procedimiento para análisis clínico

Se realizó la clasificación de pacientes con discapacidad intelectual,utilizando una hoja de registro inicial, revisando 173 historias clínicas del IDAI, descartando 90 de ellos que respondieron a causas ambientales y seleccionando 83 pacientes con un probable origen genético para discapacidad intelectual. Participaron voluntariamente del análisis clínico 69 pacientes.

Posteriormente, se trabajó con una historia clínica genética adaptada para la búsqueda de hallazgos genéticos.En esta se incluyeron los criterios clínicos De Vries para rearreglos subteloméricos, el cual consta de 5 ítems: a) Historia familiar positiva de DI: Compatible o incompatible con herencia mendeliana; b) Retardo del crecimiento prenatal; c) Anomalías crecimiento somatométrico posnatal; d) >2 rasgos faciales dismórficos; e) Anomalías congénitas sin dismorfias faciales. No existe un score fijo, se consideró un valor de acuerdo a criterio del investigador. En este caso un score de 3 aporta a la sospecha de DI por síndrome subteloméricos en exclusión de otra entidad genética reconocida.

El proyecto de investigación continuó con 69 pacientes en los que se realizó el estudio citogenético clásico y, en 13 de ellos que cumplían criterios clínicos sugerentes de síndromes crípticos se realizaron las pruebas de citogenética molecular a través de la hibridación fluorescente in situ (FISH).

2. Estudio citogenético convencional

Estudio de sangre periférica (aproximadamente 5ml). Las pruebas de citogenética, consisten en realizar cultivo de linfocitos según el protocolo de Dutrilloux, modificado por el Instituto de Genética. El nivel de bandas GTG para el análisis mínimo fue de 550.

3. Estudio de las regiones crípticas aplicando la técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH)

Se trabajó con sondas locus específica en 13 de los 69 pacientes con DI, de acuerdo a la sospecha clínica siguiendo las especificaciones del proveedor (Abbott Molecular Inc. Vysis). Los núcleos interfásicos se analizaron empleando un microscopio de fluorescencia Olympus. Para cada paciente se analizaron y registraron un mínimo de 200 núcleos por región subtelomérica. Las fotografías se analizaron con

el Software Isis Fluorescence Imaging System (MetaSystems).

Los resultados laboratoriales de citogenética clásica y molecular se reportaron en la hoja de registro final.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en la investigación reportaron que el 48.82% de la población de estudio tendría una probable etiología genética, de la cual, la DI sindrómica se presentó en el 95.83% de los mismos. Destacando el 43,48% de frecuencia para trastornos cromosómicos como causa de DI, específicamente 24,67% de rearreglos cromosómicos crípticos y una frecuencia de rearreglos subteloméricos del 7.25% en la población de estudio. En relación al género se identificó una mayor afectación en el sexo masculino (65%) respecto al sexo femenino (35%), con una razón de sexo de 1.88. El 42% está representado fundamentalmente por el grado moderado de DI.

Se encontraron 26 pacientes con discapacidad intelectual que presentaron trastornos cromosómicos diagnosticados por citogenética clásica **(Ver tabla 1)**

Se observaron diecisiete pacientes con rearreglos cromosómicos crípticos diagnosticados por citogenética clásica y molecular (hibridación fluorescente in situ). De los cuales doce fueron identificados por citogenética clásica, de estos pacientes cuatro fueron confirmados a la vez por citogenética molecular **(ver figura 1.).** Empleando FISH se llegó a diagnosticar cinco pacientes con rearreglos cromosómicos crípticos que previamente reportaron cariotipo normal **(Ver tabla 2).** Entre estos, se observó heterogeneidad clínica entre los tres pacientes con síndrome de cri du chat o deleción 5p. También se diagnosticaron dos pacientes con síndrome de Wolff-Hirschorn con expresividad variable.

Se diagnosticaron cuatro pacientes en cuadro mosaico, una de ellas (DI 64) presenta un fenotipo muy similar al descrito en el Síndrome de Angelman clásico; un segundo paciente (DI 59), presentó un fenotipo intermedio y dos hermanos (DI11-DI12) no presentaron un cuadro clásico. Clínicamente en esta serie de pacientes, las medidas antropométricas revelaron: perímetro cefálico fuera de rango (52%), talla alterada (69%); existen antecedentes familiares como discapacidad intelectual familiar en el 45% de los casos y dismorfias aisladas en el 100% de los pacientes. El 30% de los pacientes presentaron malformaciones congénitas, de las cuales la cardiopatía (11%) y la criptorquidia (5%) fueron las más representativas. Más de la mitad de los pacientes presentaron retraso del desarrollo psicomotor. Teniendo en cuenta el motivo principal de consulta de la población de estudio, la discapacidad intelectual asociada a comorbilidades representó el 72% de los casos, generalmente asociada al Trastorno del Espectro Autista, Epilepsia, Trastorno de Déficit Atencional e Hiperactividad entre otros. Seguida de discapacidad intelectual aislada en un 20%, frecuencias más bajas representaron síndrome de Down (7%) y síndrome dismórfico (1%).

Así, en esta serie de casos se reportan los siguientes hallazgos dismorfológicos: Facies dismórfica representa un 72%, dentro la cual se observan por orden de frecuencia: dismorfias de pabellón auricular (87%), dismorfias en los ojos y anexos (80%) dentro las cuales la alteración de la fisura palpebral se presenta significativamente más en los individuos con rearreglos cromosómicos en relación a los que no la tienen (G1=4.447, p=0.030),dismorfias de la nariz (67%), dismorfias de la boca (67%) dentro de las cuales la dentición anormal se presenta significativamente más en pacientes con rearreglos cromosómicos en relación a los no cromosómicos (G1= 5.738, p=0.030) Otra dismorfia que representa significancia importante en pacientes con alteraciones cromosómicas versus los no cromosómicos son los pliegues aberrantes tanto de miembros superiores (G1=5.497, p= 0.019) como de miembros inferiores (G1=4.039, p= 0.044). Toda la información clínica permitió observar que la discapacidad intelectual sindrómica corresponde a una etiología reconocida en el 25, 64% de los pacientes del estudio, de este porcentaje la distribución individual fue del 2, 56% de frecuencia para los síndromes de Adams-Oliver, síndrome de Joubert Orofaciodigital, síndrome De Cornelia de Lange, Displasia ósea, Complejo polimalformativo, síndrome de Mowat-Wilson, síndrome de Rett y Enanismo Diastrófico y el 5, 13% de los pacientes el síndrome de Smith-Magenis. En contraste, el 74,36% de los pacientes con Discapacidad Intelectual Sindrómica no presentaron un diagnóstico específico y fueron catalogados como síndrome dismórfico en estudio.

Tabla 1. *Distribución de la población con Discapacidad Intelectual según hallazgos de citogenética clásica. Pacientes IDAI 2015-2017*

Código	Sexo	Rearreglos cromosómicos numéricos	Rearreglos cromosómicos estructurales
DI 1	Masculino	46, XY [16]/47, XY, + mar [4]	No corresponde
DI 3	Femenino	47, XX, +21 [20]	No corresponde
DI 8	Masculino	47, XY, +21 [20]	No corresponde
DI 13	Masculino	No corresponde	46, XY [17]/46, XY, inv (13) (q13q21-33) [3]
DI 14	Femenino	No corresponde	46, XX [16]/46, XX, inv (13) (q13q21-33) [4]
DI 15	Femenino	No corresponde	46, XX [15]/46, XX, inv (13) (q13q21-33) [5]
DI 16	Masculino	No corresponde	46, XY, t(1;5) (p32-36;q31-35) [20]
DI 18	Masculino	47, XXY [20]	No corresponde
DI 20	Masculino	47, XY, +21 [20]	No corresponde
DI 22	Masculino	No corresponde	46, XY [15]/46, XY, del (5) (p15) [5]
DI 23	Femenino	No corresponde	46, XX [10]/46, XX, del (5) (p15) [10]
DI 33	Masculino	47, XY, +21 [20]	No corresponde
DI 38	Femenino	47, XX, +21 [20]	No corresponde
DI 39	Masculino	No corresponde	46, XY [14]/46, XY, del (12) (p13) [6]
DI 40	Masculino	47, XY, +marc [20]	No corresponde
DI 43	Masculino	No corresponde	46, XY [2]/46, XY, dup (13) (q34) [18]
DI 44	Masculino	No corresponde	46, XY [12]/46, XY, dup (13) (q34) [8]
DI 46	Masculino	No corresponde	46, XY [14]/46, XY, del (5) (p15) [6]
DI 51	Femenino	No corresponde	46, XX [15]/46, XX, inv (13) (q13q21-33) [5]
DI 55	Masculino	No corresponde	46, XY [18]/46, XY, del (4) (p16) [2]
DI 58	Masculino	No corresponde	46, XY, dup(12)(q24)
DI 61	Femenino	No corresponde	46, XX [12]/46, XX, del (12) (p13) [8]
DI 63	Femenino	No corresponde	46, XY, del (5) (q35) [20]
DI 67	Femenino	No corresponde	46, XX [13]/46, XX, inv (13) (q13q21-33) [7]
DI 68	Femenino	No corresponde	46, XX [12]/46, XX, del (12) (p13) [8]
DI 72	Masculino	No corresponde	46, XY [14]/46, XY, del (12) (p13) [6]
Total:26	8	18	

Nota. *Elaboración propia.*

Tabla 2. *Distribución de la población con Discapacidad Intelectual según rearreglos*

Código	Sexo	Rearreglos cromosómicos crípticos por Hibridación Fluorescente In Situ	Rearreglos cromosómicos crípticos por citogenética clásica
DI 11		46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP)×2[178/200]/46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP-)[22/200]	No corresponde
DI 12		46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP)×2[174/200]/46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP-)[26/200].	No corresponde
DI 22	Masculino	46, XY. nuc ish 5p15.2 (D5S23, D5S721)×2[160/200]/46, XY. nuc ish del (5) (p15.2) (D5S23-, D5S721-)[40/200]	46, XY [15]/46, XY, del (5) (p15) [5]
DI 23	Femenino	46, XX. nuc ish 5p15.2 (D5S23, D5S721)×2[100/200]/46, XX. nuc ish del (5) (p15.2) (D5S23-, D5S721-)[100/200].	46, XX [10]/46, XX, del (5) (p15) [10]
DI 39	Masculino	No corresponde	46, XY [14]/46, XY, del (12) (p13) [6]
DI 43	Masculino	No corresponde	46, XY [2]/46, XY, dup (13) (q34) [18]
DI 44	Masculino	No corresponde	46, XY [12]/46, XY, dup (13) (q34) [8]
DI 46	Masculino	46, XY. nuc ish 5p15.2 (D5S23, D5S721)×2[175/200]/46, XY. nuc ish del (5) (p15.2) (D5S23-, D5S721-)[25/200].	46, XY [14]/46, XY, del (5) (p15) [6]
DI 48	Masculino	46, XY. nuc ish 4p16.3 (WHS)×2[180/200]/46, XY. nuc ish del (4) (p16.3) (WHS-)[20/200].	No corresponde
DI 55	Masculino	46, XY. nuc ish 4p16.3 (WHS)×2[176/200]/46, XY. nuc ish del (4) (p16.3) (WHS-)[24/200].	46, XY [18]/46, XY, del (4) (p16) [2]
DI 58	Masculino	No corresponde	46, XY, dup(12)(q24)
DI 59	Masculino	46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP)×2[178/200]/46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP-)[22/200]	No corresponde
DI 61	Femenino	No corresponde	46, XX [12]/46, XX, del (12) (p13) [8]
DI 63	Femenino	No corresponde	46, XY, del (5) (q35) [20]
DI 64	Femenino	46, XX. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP)×2[50/200]/46, XX. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP-)[150/200]	no corresponde
DI 68	Femenino	No corresponde	46, XX [12]/46, XX, del (12) (p13) [8]
DI 72	Masculino	No corresponde	46, XY [14]/46, XY, del (12) (p13) [6]
Total:17	9	12	

Nota. *Elaboración propia.*

DISCUSIÓN

La presente investigación realizada en el Instituto de Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés tuvo como objetivo determinar la frecuencia de discapacidad intelectual de etiología genética debida a rearreglos cromosómicos crípticos en 69 pacientes del Instituto Departamental de Adaptación Infantil (IDAI). En este estudio, el 48.82% presentó una probable etiología genética.Se observa una gran variedad de causas de discapacidad intelectual que se ve reflejada por muchos factores, como las diferencias en la población de estudio, el alcance de la evaluación diagnóstica y el avance de las técnicas de diagnóstico a lo largo del tiempo[1,8].

La discapacidad intelectual sindrómica se presenta en el 95.83% de los pacientes de este estudio.La frecuencia de presentación de discapacidad intelectual parece estar subdiagnosticada, puesto que se debe explorar más de un área de afectación: conducta adaptativa, social y no solo la inteligencia. De ahí que el retraso global del desarrollo, en conjunto, sumarían del 1% al 3% de frecuencia de presentación en la población infantil[10-12]

En el presente trabajo se reporta un 43,48% de frecuencia para rearreglos cromosómicos como causa de DI, respecto a los grados de la misma, el 42% está representado fundamentalmente por el grado moderado. Reportes en la literatura indican que las aberraciones cromosómicas constituyen la principal causa de discapacidad intelectual en los grados moderado a severo en el 15% a 40% de los pacientes10 situación reflejada en los datos obtenidos en la presente investigación. Los rearreglos cromosómicos crípticos como causa de discapacidad intelectual reportan una frecuencia del 24.67% en la población estudiada en este trabajo, con una frecuencia de rearreglos subteloméricos del 7.25%. Según literatura científica, la última frecuencia es similar a otros estudios, representando el 5-7 % de las causas de discapacidad Intelectual de moderada a severa[13,14.]

Algunas deleciones y duplicaciones de material cromosómico, clínicamente significativo en los telómeros, no son visibles mediante técnicas analíticas de cariotipo estándar; a menudo se denominan anomalías cromosómicas subteloméricas "crípticas". Nuevas técnicas citogenéticas como la hibridación fluorescente in situ (FISH) han permitido un análisis más sensible de los telómeros para detectar anomalías clínicamente significativas[8,15.] Los rearreglos subteloméricos que se describen en este estudio están representados por cinco deleciones, los rearreglos cromosómicos Intersticiales corresponden a cuatro deleciones, si bien se tratan de cuadros en mosaico en su totalidad esto explicaría la expresividad variable

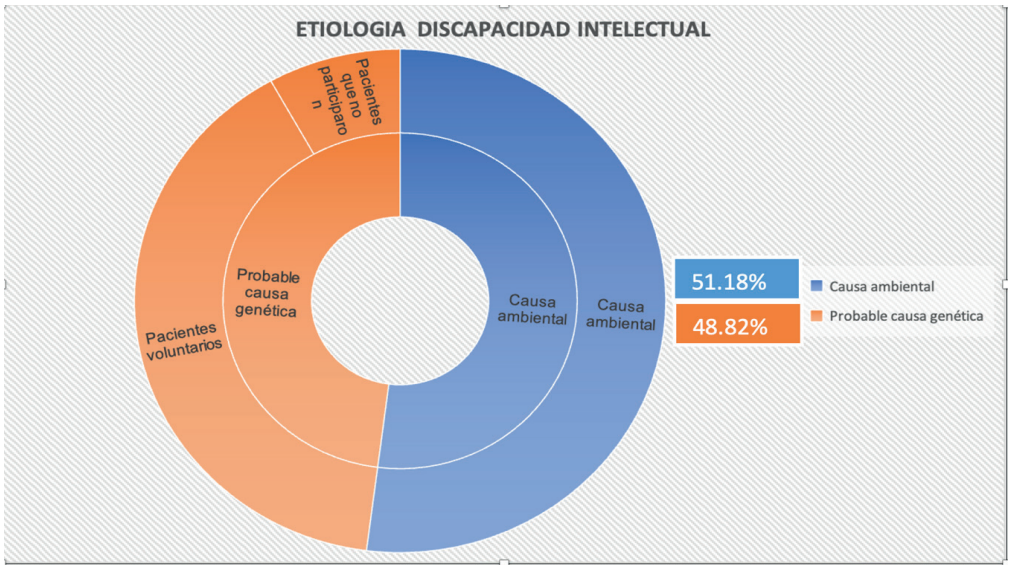

Figura 1. *Distribución de la población con Discapacidad Intelectual según etiología. Pacientes IDAI 2015-2017*

Fuente propia.

en el fenotipo de los pacientes que no cumplían las características clínicas de los síndromes conocidos en esta serie[16], esta situación no se reportó en otros estudios donde hubo mayor penetrancia en el fenotipo y se analizó una mayor población de estudio[15].

La historia clínica genética permite encontrar algunas alteraciones dismorfológicas que permiten concluir en una sospecha diagnóstica[16] . Por ejemplo, en esta serie de pacientes, las medidas antropométricas revelan: Perímetro cefálico fuera de rango de la media ya sea con +/- 2 DE (52%), talla alterada (69%); existen antecedentes familiares como discapacidad intelectual familiar en el 45% de los casos, dismorfias aisladas en el 100% de los pacientes, tal situación confirma la importancia de considerar estos datos para el análisis de rearreglos cromosómicos crípticos sobre todo subteloméricos como postuló De Vries a través de una lista de verificación de cinco ítems[13]. En el estudio realizado, estos criterios establecieron la sospecha diagnóstica de varias enfermedades genéticas como rearreglos cromosómicos crípticos, algunos de los cuales se confirmaron con la aplicación de la hibridación fluorescente in situ, no obstante, veintinueve pacientes quedaron con el diagnóstico de discapacidadintelectual sindrómica, en vista de cumplir con un score mayor a 3 puntos en los criterios de De Vries y, al no encajar en un síndrome específico como tal, estaría indicado realizar otros estudios de citogenética molecular como CGH-array o MLPA en busca de microdeleciones y/o microduplicaciones[17,18]. Varios estudios de etiología de la discapacidad intelectual sugieren que el examen dismorfológico y el reconocimiento de un síndrome por un genetista clínico experimentado es parte de un buen modelo diagnóstico[16]. Dicha aseveración se corrobora con datos clínicos muy interesantes que se deben considerar al momento de la evaluación del paciente con discapacidad intelectual sobre todo para considerarla sindrómica. De ahí que las dismorfias clínicas fueron consideradas como parte del check list de De Vries[13]. Finalmente, la discapacidad intelectual a menudo se acompaña de otras condiciones mentales como trastorno déficit atención e hiperactividad, trastorno espectro autista, epilepsia y puede ser parte de síndromes malformativos que tengan afectación en otros órganos, todo esto debido a los muchos genes implicados en esta patología[2,19.] En el caso de esta investigación, se demuestra que el motivo principal de consulta es la Discapacidad Intelectual asociada a comorbilidades, esta situación hace pensar que entidades como la epilepsia, TDAH, TEA en un fondo de discapacidad intelectual deben estudiarse con la aplicación de pruebas diagnósticas como el cariotipo molecular para determinar deleciones, duplicaciones y translocaciones, u otro tipo de herramientas que ayuden al diagnóstico de enfermedades monogénicas, sin olvidar los mecanismos epigenéticos implicados en esta condición. Todos estos hallazgos deben motivar a profundizar en la ontología de los genes implicados en discapacidad intelectual para comprender de mejor manera la fisiopatología molecular de esta entidad[20] y así brindar una atención integral más precisa.

CONCLUSIÓN

En el caso de esta investigación, se determina que la frecuencia de discapacidad intelectual de etiología genética debida a rearreglos cromosómicos crípticos constituyen un porcentaje a ser considerado a la hora de evaluar a pacientes con discapacidad intelectual sobre todo de etiología idiopática, gracias a la aplicación de estudios de citogenética clásica y molecular se puede confirmar la sospecha clínica en estos casos; de esta manera se logra brindar un asesoramiento genético completo.

AGRADECIMIENTOS

Un especial agradecimiento a las familias de los pacientes del Instituto de Adaptación Infantil (IDAI) y a su director el Dr. Roberto Velasco por abrirnos las puertas y brindar su colaboración para poder realizar el proyecto de investigación. De igual manera, agradecemos al personal del Instituto de Genética por la colaboración en las diferentes etapas del estudio.

Por último, agradecer al Departamento de Investigación, Posgrado e Interacción Social (DIPGIS) por el financiamiento IDH con el que fue posible la adquisición de equipamiento laboratorial necesario.

REFERENCIAS

1. Amor DJ. Investigating the child with intellectual disability. J Paediatr Child Health. 2018;54(10):1154-8. doi: 10.1111/jpc.14202

2. Vasudevan P, Suri M. A clinical approach to developmental delay and intellectual disability. Clin Med. diciembre de 2017;17(6):558-61. Doi:10.7861/clinmedicine.17-6-558

3. Vissers LELM, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. Nat Rev Genet. enero de 2016;17(1):9-18. doi: 10.1038/nrg3999

4. Kvarnung M, Nordgren A. Intellectual Disability & Rare Disorders: A Diagnostic Challenge. En: Posada de la Paz M, Taruscio D, Groft SC, editores. Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado 2 de julio de 2020]. p. 39-54. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponible en: *https://doi.org/10.1007/978-3-319-67144-4_3. doi:10.1007/978-3-319-67144-4_3.*

5. Marrus N, Hall L. Intellectual Disability and Language Disorder. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. julio de 2017;26(3):539-54. doi: 10.1016/j.chc.2017.03.001

6. Purugganan O. Intellectual Disabilities. Pediatr Rev. junio de 2018;39(6):299-309. doi: 10.1542/pir.2016-0116

7. Taboada Lugo N, Bravo Téllez O, Licea Rodríguez MA, Acosta Camacho O, Pérez Estévez O, Díaz Serraniega R, et al. Discapacidad intelectual. Aproximación a las principales causas en el Estado Plurinacional de Bolivia. Rev Cuba Genet Comunit. 2011;50-6. Disponible en: *http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v5n2-2/rcgc060111.html*

8. Yang XR, Benson MD, MacDonald IM, Innes AM. A diagnostic approach to syndromic retinal dystrophies with intellectual disability. Am J Med Genet C Semin Med Genet. septiembre de 2020;184(3):538-70. Doi:10.1002/ajmg.c.31834

9. Mohan S, Koshy T, Vekatachalam P, Nampoothiri S, Yesodharan D, Gowrishankar K, et al. Subtelomeric rearrangements in Indian children with idiopathic intellectual disability/developmental delay. Indian J Med Res. agosto de 2016;144(2):206-14. doi:10.4103/0971-5916.195031

10. Moeschler JB, Shevell M, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. Pediatrics. junio de 2006;117(6):2304-16. doi:10.1542/peds.2006-1006

11. Khan I, Leventhal BL. Developmental Delay. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 16 de julio de 2022]. Disponible en: *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562231/*

12. Karam SM, Riegel M, Segal SL, Félix TM, Barros AJD, Santos IS, et al. Genetic causes of intellectual disability in a birth cohort: a population-based study. Am J Med Genet A. junio de 2015;167(6):1204-14. doi: 10.1002/ajmg.a.37011

13. dos Santos SR, Freire-Maia DV. Absence of subtelomeric rearrangements in selected patients with mental retardation as assessed by multiprobe T FISH. J Negat Results Biomed. 21 de diciembre de 2012;11:16. doi: 10.1186/1477-5751-11-16

14. de Vries BBA, White S, Knight S, Regan R, Homfray T, Young I, et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. J Med Genet. marzo de 2001;38(3):145-50. doi: 10.1136/jmg.38.3.145

15. Rafati M, Seyyedaboutorabi E, Ghadirzadeh MR, Heshmati Y, Adibi H, Keihanidoust Z, et al. «Familial» versus «Sporadic» intellectual disability: contribution of common microdeletion and microduplication syndromes. Mol Cytogenet. 29 de enero de 2012;5:9. doi: 10.1186/1755-8166-5-9

16. Aillon Lopez V, Taboada López GT. Frecuencia de discapacidad intelectual de etiología genética debida a rearreglos cromosómicos crípticos identificados a través de hibridación fluorescente in situ en pacientes de 5 a 18 años del instituto departamental de adaptación infantil (IDAI) de la paz, 2015-2017 [Internet] [Thesis]. Universidad Mayor de San Andres. Maestria en Ciencias Biologicas y Biomédicas. Instituto de Genética.; 2018 [citado 17 de septiembre de 2022]. Disponible en*: http://repositorio.umsa.bo/xmlui/handle/123456789/17590*

17. Boggula VR, Shukla A, Danda S, Hariharan SV, Nampoothiri S, Kumar R, et al. Clinical utility of multiplex ligation-dependent probe amplification technique in identification of aetiology of unexplained mental retardation: a study in 203 Indian patients. Indian J Med Res. enero de 2014;139(1):66-75. Disponible en: *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3994742/*

18. Panigrahi I, Jain P, Didel S, Agarwal S, Muthuswamy S, Saha A, et al. Identification of microdeletion and microduplication syndromes by chromosomal microarray in patients with intellectual disability with dysmorphism. Neurol India. octubre de 2018;66(5):1370-6. doi: 10.4103/0028-3886.241346

19. Krepischi ACV, Villela D, da Costa SS, Mazzonetto PC, Schauren J, Migliavacca MP, et al. Chromosomal microarray analyses from 5778 patients with neurodevelopmental disorders and congenital anomalies in Brazil. Sci Rep. 7 de septiembre de 2022;12(1):15184. 10.1038/s41598-022-19274-6

20. Chiurazzi P, Pirozzi F. Advances in understanding - genetic basis of intellectual disability. F1000Research. 2016;5. doi: 10.12688/f1000research.7134.1