

EJEMPLO PRÁCTICO DE SU APLICACIÓN

En los últimos 82 casos de nuestra serie de pacientes remitidos por padecer discapacidad intelectual asociada a rasgos dismórficos y/o malformaciones congénitas, y ajustándonos al algoritmo diagnóstico consensuado para indicación de estudio genético (Figura 5), procedimos a:

1. Realizar la evaluación exhaustiva del fenotipo de cada paciente.
2. En 25 pacientes se llevó a cabo estudio genético dirigido de un gen candidato, y diagnóstico molecular relacionado con su fenotipo.
3. Dos pacientes del resto fueron diagnosticados de Síndrome del Cromosoma X frágil.
4. En los 55 restantes se empleó el array de SNPs/CNVs de genoma completo *CytoScan*[®] HD, como método de cribado. 11 casos (20 % de los casos analizados) fueron considerados como positivos por ser portadores de alteraciones cromosómicas causales, descritas como patogénicas en las bases de datos DECIPHER y *Unique Rare Chromosome* (CNVs causales). Dichas alteraciones constituyen la base molecular del fenotipo desarrollado en los pacientes, por tanto de la etiopatogenia de la discapacidad intelectual y genotipo dismórfico que aqueja al paciente. 7 de las 11 alteraciones causales pueden ser consideradas como alteraciones cromosómicas crípticas, por ser menores de 5 Mb y tener incluso un resultado de cariotipo convencional "sin hallazgos". Además pudimos caracterizar un conjunto de CNVs no descritas en población general ni base de datos DGV (en población general) ni ISCA (en pacientes), 12 de las cuales deberán ser evaluadas para profundizar en su posible capacidad deletérea.

Como ejemplo de las diferencias en los resultados que muestra la tecnología de la matriz de genoma completo con SNPs/CNVs, frente a la matriz de Hibridación Genómica Comparada, detallamos el caso de un paciente varón de 8 años, evaluado por: pérdida de conciencia con movimientos clónicos generalizados, retraso generalizado del desarrollo con hemiparesia izquierda, asimetría de tono, hiperreflexia, distonía de mano izquierda y trastorno de la coordinación. Dificultad del aprendizaje e inatención. Muestra episodios de hipoglucemia. Se indicó previamente el estudio molecular del gen *GYS2* (12p12.2) o gen de la enzima glucógeno sintasa, por sospecha de anomalía genética hereditaria del metabolismo del glucógeno que cursa con hipoglucemia de ayuno. El estudio concluyó sin hallazgos. No referían consanguinidad familiar. La fórmula del array resultó (Figura 7):

arr[hg19]11p13-p15.5(383923_34352436)hmz
arr[hg19]13q12.13(27,478,431-32,865,925)x3dn

Resultado:

Portador de una región de homocigosidad de 33.969 Kpb en la región cromosómica

11p13-p15.5, que sugiere disomía uniparental parcial en la región que contiene los genes de susceptibilidad al Síndrome de Beckwith Wiedemann (OMIM#130650).

El estudio de metilación de la región del cromosoma 11p15 en el paciente y sus progenitores, de susceptibilidad al síndrome de Beckwith Wiedemann, descartaron un defecto de la impronta (paterna y materna) y defectos de dosis.

Portador de duplicación de 5,3 Mb de la región 13q12.13. La región duplicada afecta a 19 genes OMIM. Se ha descrito una duplicación solapante con esta región 13q12.3-q31.1, en una serie de 15.749 individuos analizados incluidos en el ISCA consortium, con un fenotipo descrito de retraso no filiado del desarrollo, discapacidad intelectual no explicada, rasgos dismórficos y otros signos congénitos múltiples, así como trastorno del espectro autista.

Entre los genes incluidos en la región duplicada, destacan los genes OMIM: *POLR1D* (613715) de susceptibilidad al Síndrome de Treacher Collins 2 (613717) y *PDX1* (600733). Mutaciones en *PDX1* se asocian con distintas alteraciones metabólicas, incluyendo agenesia de páncreas o hipoplasia pancreática congénita (*PAGEN*; 260370) y diabetes mellitus (222100, 125850). El posible efecto deletéreo de su duplicación, podría asociarse con el del gen *B3GALTL* (610308), también incluido en la región duplicada e implicado en la homeostasis de la glucosa.

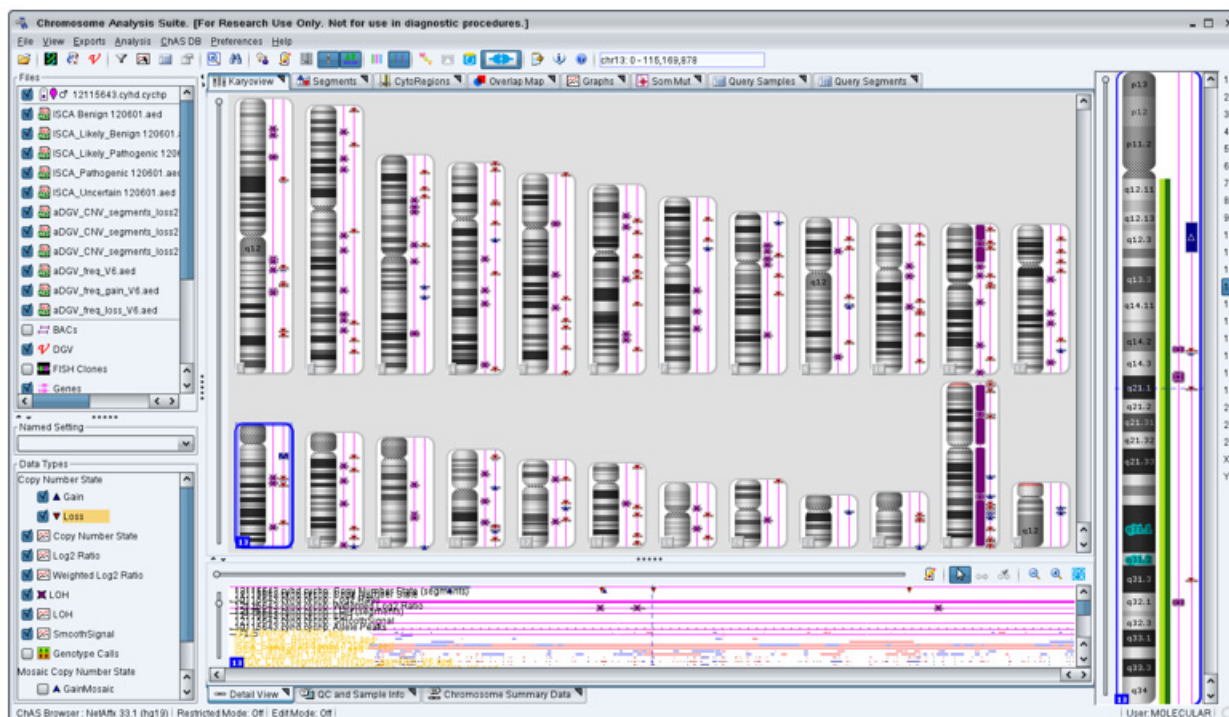


Figura 7: Cariograma del paciente varón portador de amplia región de homocigosidad en brazo p del cromosoma 11 (en morado) y de duplicación en brazo q del cromosoma 13 (azul). Se observa otro amplio conjunto de regiones de homocigosidad menores (en morado), así como de CNVs (duplicaciones en azul y deleciones en rojo).