



INFORME FINAL

“Determinación de variantes intragénicas en pacientes con discapacidad intelectual en el Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña, 2021-2023”

AUTORES

Abarca Barriga, Hugo Hernán^{1,2,3}
Flor Vásquez Sotomayor¹
Nathaly Cabellero Bedón¹
Bertha Elena Gallardo Jugo¹
Milana Trubnykova¹
Félix Velásquez Chavesta¹
Renzo Punil Luciano¹
Nelson Purizaca Rosillo¹
Pedro Roberto Custodio Sanchez³
Heli Barrón Pastor⁴

FILIACIONES INSTITUCIONALES

1. Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña Universidad
2. Universidad Científica del Sur, Facultad de Ciencias de la Salud.
3. Universidad Ricardo Palma, Facultad de Medicina Humana
4. Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Financiamiento: Autofinanciada

Conflictos de interés: Ninguno

Correspondencia: * Hugo Hernán Abarca Barriga, hernanabar@yahoo.es
habarca@insn.gob.pe; Calle Lauricocha 180, La Molina, Móvil 979301132

Lima, Perú

2023

Glosario de términos

Genoma: Es la instrucción entera del ADN encontrada en las células. Esta se puede encontrar en el núcleo o la mitocondria. Un genoma contiene toda la información necesaria para el desarrollo y adecuado funcionamiento de un individuo¹.

Genético, ca: Es el estudio de los genes y la herencia (como ciertos rasgos o cualidades son trasladadas de padres a la descendencia a través del ADN)².

Variación genómica: Se refiere a las diferencias de las secuencias entre individuos o poblaciones. Algunas variantes tienen influencias biológicas (ej. enfermedades genéticas), mientras que otras no provocan ninguna alteración, y otras son asociadas a evolución³.

Variante genética: Cambio en la secuencia del ADN dentro de un gen. Estos cambios previamente se conocían con el nombre de mutaciones⁴.

Síndrome: complejo reconocible de hallazgos físicos y síntomas el cual indican una "condición" la cual la causa es no necesariamente entendida⁵.

Sindrónico: Perteneciente o relativo a un síndrome⁶.

Discapacidad intelectual sindrónica: Es una discapacidad intelectual de origen genético y poco frecuente, caracterizada por discapacidad intelectual asociada a otras anomalías variables, en ausencia de un síndrome bien caracterizado. Las anomalías asociadas pueden incluir dismorfia facial, signos y síntomas neurológicos, trastornos de la conducta y anomalías de otros sistemas orgánicos diversos⁷.

Fenotipo: Característica morfológica, fisiológica o bioquímica observable de un individuo determinado por la influencia de su genotipo y el medio ambiente⁸.

Intragénico: Ser u ocurrencia dentro de un gen⁹.

SNV: variantes en un solo nucleótido, del inglés *single nucleotide variant*⁴.

CNV: variante en el número de copias, del inglés *copy number variation*⁴.

CMA: Análisis cromosómico por micromatrices, del inglés *chromosomal microarray analysis*.

WES: secuenciación de exoma, del inglés *whole exome sequencing*.

¹ <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genome>

² <https://dle.rae.es/gen%C3%A9tico>

³ <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genomic-Variation>

⁴ <https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/variantesytrastornos/genvariante/>

⁵ Calvo F, Karras BT, Phillips R, Kimball AM, Wolf F. Diagnoses, syndromes, and diseases: a knowledge representation problem. AMIA Annu Symp Proc. 2003;2003:802.

⁶ <https://dle.rae.es/sindr%C3%B3mico>

⁷ https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=528084

⁸ Winawer MR. Phenotype definition in epilepsy. Epilepsy Behav. 2006 May;8(3):462-76

⁹ <https://www.merriam-webster.com/dictionary/intragenic>

Resumen

Objetivo: Determinar las variantes intragénicas en pacientes con discapacidad intelectual entre los 5-18 años que acuden al servicio de genética & EIM, del Instituto Nacional de Salud del Niño. **Metodología:** Es un estudio transversal descriptivo, con muestreo por conveniencia. Se realizó la secuenciación de exoma completo a 124 niños con diagnóstico de discapacidad intelectual. Adicionalmente se hizo el análisis cromosómico por micromatrices de 6,55 M a diez pacientes que tuvieron un resultado negativo en la secuenciación. Se determinó las frecuencias relativas y absolutas, así como las medidas de tendencia central y dispersión, según su naturaleza. Además, se utilizó regresión lineal múltiple y de Poisson para determinar la asociación entre algunas características clínicas y la probabilidad de aparición en los pacientes con resultados positivos. **Resultados:** La secuenciación del exoma completo determinó la etiología en el 30,6% de los pacientes con discapacidad intelectual, de los cuales el 52,6% eran de herencia dominante autosómica. Las variantes de significado incierto alcanzaron el 38,6%. Los genes más frecuentes hallados fueron el *MECP2*, *STXBP1* y *LAMA2*. La presencia de lesiones dermatológicas, distonía, alteraciones periféricas neurológicas y la limitación a la flexión del cuarto dedo se observaron en mayor frecuencia en los pacientes con discapacidad intelectual con "resultados positivos". **Conclusiones:** La secuenciación es una prueba diagnóstica que detecta la etiología en un tercio de los pacientes con discapacidad intelectual, existen algunos fenotipos que predicen la posibilidad de que el estudio genómico determine variantes en un solo nucleótido.

Palabras clave: discapacidad intelectual (D008607), mutación puntual (D017354), mutación del sistema de lectura (D016368), secuenciación de nucleótidos de alto rendimiento (D059014), análisis por micromatrices (D046228). Fuente: DeCS-BIREME.

Abstract

Objective: To determine intragenic variants in patients with intellectual disability aged 5-18 years attending the Genetics & IEM service of the National Children's Health Institute. **Methodology:** This is a descriptive cross-sectional study, with convenience sampling. Whole exome sequencing was performed on 124 children diagnosed with intellectual disability. Additionally, chromosomal analysis was conducted using 6.55 M microarray in ten patients who had a negative result in the sequencing. Relative and absolute frequencies were determined, as well as measures of central tendency and dispersion, according to their nature. Multiple linear and Poisson regression were also used to determine the association between some clinical characteristics and the probability of occurrence in patients with positive results. **Results:** Whole exome sequencing determined the etiology in 30.6% of patients with intellectual disability, of which 52.6% were of autosomal dominant inheritance. Variants of uncertain significance reached 38.6%. The most frequent genes found were *MECP2*, *STXBP1*, and *LAMA2*. The presence of dermatological lesions, dystonia, peripheral neurological alterations, and limitation to flexion of the fourth finger were observed more frequently in patients with intellectual disability with "positive results". **Conclusions:** Sequencing is a diagnostic test that detects the etiology in one-third of patients with intellectual disability. There are some phenotypes that predict the possibility of genomic study determining single nucleotide variants.

KEY WORDS: intellectual disability (D008607), point mutation (D017354), frameshift mutation (D016368), high-throughput nucleotide sequencing.

Key words: Intellectual disability (D008607), point mutation (D017354), frameshift mutation (D016368), high-throughput nucleotide sequencing (D059014), microarray analysis (D046228). Source: DeCS-BIREME