

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y BIOMÉDICAS**  
**INSTITUTO DE GENÉTICA**



**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**

**Tesis presentada para optar el Grado de Magister Scientiarum en Ciencias Biológicas y  
Biomédicas, Mención Genética**

**POR: DRA. VALERIA AILLÓN LÓPEZ.**

**TUTOR: DR. GONZALO TABOADA LÓPEZ.**

**CO-TUTORES: Ms Sc. ÉRIKA LAFUENTE ALVAREZ.**

**DR. ROBERTO VELASCO TELLEZ**

La Paz-Bolivia

## **DEDICADO A.**

Mis amados padres Jorge y Sonia, mi nana Sevita, mis hermanos amados Huáscar y Anahita, sin cuyo apoyo y amor incondicional, no sería posible la cristalización de este sueño.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi Dios Padre, por constituir la piedra fundamental de mi vida, sin el cual, ningún proyecto de vida sería posible.

A mi familia amada, por todo el amor que me demuestran día a día.

A mis tutores Dr. Gonzalo Taboada López y Dra. Érika Lafuente Álvarez; cotutores Dr. Roberto Velasco y Dra. Ana Rada Tarifa por toda la instrucción, colaboración y asesoramiento constante a lo largo de la ejecución del proyecto.

A todo el personal que trabaja en el Instituto de Genética, quienes constituyen parte importante de mi formación académica.

Al Viceministerio de Inversión Pública y Financiamiento Externo y al Departamento de Investigación, Posgrado e Interacción Social por el financiamiento que hizo posible el desarrollo de la investigación.

A mis amigos Adalid, Andrea, Paola, Evelyn, Karen, Mariel y Roxana por sus consejos y apoyo constante en esta etapa de vida.

A mis pacientes del IDAI y sus familias por brindarme la oportunidad de trabajar con ellos, sin los cuales no habría sido posible plasmar este sueño.

“No se deja fácilmente lo que nos motiva y cuando estamos motivados, sabemos la dirección que vamos a tomar para conseguir lo propuesto”

(Cardozo Castellano R.)

## ÍNDICE

RESUMEN	17
SUMMARY	18
I. INTRODUCCIÓN	19
II. ANTECEDENTES	20-21
III. MARCO TEÓRICO	22-41
3.1 DISCAPACIDAD INTELECTUAL	22-23
3.1.2 EPIDEMIOLOGÍA	23-24
3.1.3 ETIOLOGÍA	24-38
3.1.3.1 CAUSAS NO GENÉTICAS	24-25
3.1.3.2 CAUSAS GENÉTICAS	25-38
3.1.3.2.1 ESTRUCTURA GENERAL DEL CROMOSOMA	27-30
3.1.3.2.2 CARACTERIZACIÓN ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS	30-38
3.1.3.2.2.1 LAS ALTERACIONES INTERSTICIALES	30-33
3.1.3.2.2.2 LAS ALTERACIONES SUBTELOMÉRICAS	33-38
3.1.4 ESTUDIOS GENÉTICOS	38-41
3.1.4.1 CITOGENÉTICA CLÁSICA	39
3.1.4.2 CITOGENÉTICA MOLECULAR	40-41
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	42-43
4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	43
V. JUSTIFICACIÓN	44
VI. OBJETIVOS	45
6.1 OBJETIVO GENERAL	45
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
VII. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	46
7.1 CONTEXTO O LUGAR DE INTERVENCIÓN	46

7.2 MEDICIONES	46
7.2.1 UNIDAD DE OBSERVACIÓN	47
7.2.2 MARCO MUESTRAL	47
7.2.3 PLAN DE ANÁLISIS	47-48
7.2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	48
VIII. MATERIAL Y MÉTODOS	49-52
8.1 PROCEDIMIENTO PARA ANÁLISIS CLÍNICO	49
8.2 ESTUDIO CITOGENÉTICO CONVENCIONAL	49-50
8.3 ESTUDIO DE LAS REGIONES CRÍPTICAS APLICANDO LA TÉCNICA DE HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE <i>IN SITU</i> (FISH)	50
8.4 ASPECTOS ÉTICOS	50
8.4.1 AVAL ÉTICO	50
8.4.2 HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE	51-52
8.4.3 CONSENTIMIENTO INFORMADO	52
IX. RESULTADOS	53-94
X. DISCUSIÓN	95-126
XI. CONCLUSIONES	127-130
XII. RECOMENDACIONES	131
XIII. BIBLIOGRAFÍA	132-141
XIV. ANEXOS	142-197
ANEXO 1. HOJA DE REGISTRO INICIAL	143-147
ANEXO 2. HISTORIA CLÍNICA GENÉTICA	148-156
ANEXO 3. HOJA DE REGISTRO FINAL	157-161
ANEXO 4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	162-164
ANEXO 5. AVAL ÉTICO	165
ANEXO 6. HOJA DE INFORMACIÓN	166-168
ANEXO 7. CONSENTIMIENTO INFORMADO	169-171

ANEXO 8. DESCRIPCIÓN HALLAZGOS CLÍNICOS Y CITOGENÉTICOS DE LOS PACIENTES CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL	172-197
ÍNDICE DE TABLAS	8-9
ÍNDICE DE GRÀFICAS	10-12
ÍNDICE DE FIGURAS	13-14
ABREVIATURAS	15-16

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA N° 1 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN HALLAZGOS CITOGENÉTICA CLÁSICA	60-61
TABLA N° 2 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN HALLAZGOS CITOGENÉTICA MOLECULAR	61
TABLA N° 3 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN REARREGLOS CROMOSÓMICOS CRÍPTICOS	62
TABLA Nª 4 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN CON INVERSIÓN PARACÉNTRICA DEL CROMOSOMA 13 SEGÚN HALLAZGOS CLÍNICOS	63
TABLA Nª 5 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN CON DUPLICACIÓN 13q SEGÚN HALLAZGOS CLÍNICOS	65
TABLA Nª 6 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN CON DELECIÓN 12p SEÚN HALLAZGOS CLÍNICOS	65
TABLA N° 7 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN CON DELECIÓN 5p SEGÚN HALLAZGOS CLÍNICOS	66
TABLA N° 8 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN CON DELECIÓN 4p SEGÚN HALLAZGOS CLÍNICOS	67
TABLA N° 9 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN CON DELECIÓN 15q SEGÚN HALLAZGOS CLÍNICOS	68
TABLA N° 10 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LA POBLACIÓN SEGÚN CONSULTA EXTERNA O POBLACIÓN INTERNA	69
TABLA N° 11 CORRELACIÓN ENTRE DISCAPACIDAD INTELECTUAL CON Y SIN REARREGLOS CROMOSÓMICOS	71-72



TABLA N° 12 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LA POBLACIÓN SEGÚN MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN LA FAMILIA	75
TABLA N° 13 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LA POBLACIÓN SEGÚN CONDICIÓN GNÉTICA FAMILIAR	75
TABLA Nª 14 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LA POBLACIÓN SEGÚN EXAMEN DISMORFOLÓGICO. CRÁNEO	79
TABLA Nª 15 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LA POBLACIÓN SEGÚN EXAMEN DISMORFOLÓGICO DE FILTRUM	87
TABLA N° 16 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LA POBLACIÓN SEGÚN EXAMEN DISMORFOLÓGICO DE MAXILAR INFERIOR	89
TABLA N° 17 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LA POBLACIÓN SEGÚN EXAMEN DISMORFOLÓGICO DE CUELLO	89
TABLA Nª 18 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LA POBLACIÓN SEGÚN ANOMALÍAS DE TÓRAX	90
TABLA N° 19 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LA POBLACIÓN SEGÚN ANOMALÍAS DE COLUMNA VERTEBRAL	90
TABLA N° 20 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LA POBLACIÓN SEGÚN ANOMALÍAS DE MIMEMBRO SUPERIOR	91
TABLA N° 21 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LA POBLACIÓN SEGÚN ANOMALÍAS DE PIEL Y ANEXOS	92

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA N° 1 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN ETIOLOGÍA DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL	54
GRÁFICA N° 2 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN TIPO DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL SINDRÓMICA VS. NO SINDRÓMICA	55
GRÁFICA N° 3 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN REARREGLOS CROMOSÓMICOS VS NO CROMOSÓMICOS	55
GRÁFICA N° 4 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN GRADO DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL	56
GRÁFICA N°5 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN REARREGLOS CROMOSÓMICOS Y SOSPECHA CLÍNICA DE ENFERMEDADES GENÉTICAS	57
GRÁFICA N° 6 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN REARREGLOS CROMOSÓMICOS CRÍPTICOS	58
GRÁFICA N° 7 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN DISCAPACIDAD INTELECTUAL SINDRÓMICA	59
GRÁFICA N° 8 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN GÉNERO	69
GRÁFICA N° 9 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN GRUPO ETÁREO	70
GRÁFICA N° 10 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN ALTERACIONES ENCONTRADAS AL NACIMIENTO	73
GRÁFICA N° 11 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN RETRASO DESARROLLO PSICOMOTOR	74
GRÁFICA N° 12 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN DISCAPACIDAD INTELECTUAL FAMILIAR	74
GRÁFICA N° 13 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN MOTIVO DE CONSULTA	76

GRÁFICA N° 14 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN TALLA	77
GRÁFICA N° 15 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN PESO	77
GRÁFICA N° 16 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN EXAMEN DISMORFOLÓGICO. PERÍMETRO CEFÁLICO	78
GRÁFICA N° 17 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN EXAMEN DISMORFOLÓGICO. FACIES	79
GRÁFICA N° 18 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN EXAMEN DISMORFOLÓGICO. FACIES DISMÓRFICA	80
GRÁFICA N° 19 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN IMPLANTACIÓN CAPILAR	81
GRÁFICA N° 20 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN EXAMEN DISMORFOLÓGICO. PABELLONES AURICULARES	81
GRÁFICA N° 21 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN DISMORFIAS PABELLÓN AURICULAR	82
GRÁFICA N° 22 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN EXAMEN DISMORFOLÓGICO. OJOS Y ANEXOS	83
GRÁFICA N° 23 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN DISMORFIAS. OJOS Y ANEXOS	84
GRÁFICA N° 24 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN EXAMEN DISMORFOLÓGICO NARIZ	85
GRÁFICA N° 25 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN DISMORFIAS NARIZ	86
GRÁFICA N° 26 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN EXAMEN DISMORFOLÓGICO BOCA	87
GRÁFICA N° 27 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN DISMORFIAS DE BOCA	88
GRÁFICA N° 28 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN ANOMALÍAS DE MIEMBROS INFERIORES	92

RÁFICA N° 29 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN TONO MUSCULAR	93
GRÁFICA N° 30 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN TIPO MARCHA	93
GRÁFICA N° 31 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN ALTERACIONES SISTEMA NERVIOSO	94

## ÍNDICE FIGURAS

FIG. 1 ESTRUCTURA CROMOSOMA EUCARIÓTICO	28
FIG. 2 ESTRUCTURA TELÓMEROS	29
FIG. 3 BANDEO G Y BANDEO DE ALTA RESOLUCIÓN	39
FIG. 4 CÉLULA EN INTERFASE CON LA TÉCNICA DE HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE IN SITU	40
FIG. 5 VISTA DE PERFIL PACIENTE DI 22	172
FIG. 6 CARIOTIPO CON DELECIÓN 5p	173
FIG. 7 HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE IN SITU DELECIÓN 5p	173
FIG. 8 VISTA FRONTAL PACIENTE DI 23	174
FIG. 9 VISTA PERFIL IZQUIERDO PACIENTE DI 23	175
FIG. 10 VISTA PERFIL DERECHO PACIENTE DI 23	175
FIG. 11 CARIOTIPO CON DELECIÓN 5p	176
FIG. 12 HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE IN SITU DELECIÓN 5p	176
FIG. 13 VISTA FRONTAL PACIENTE DI 46	177
FIG. 14 VISTA PERFIL PACIENTE DI 46	177
FIG. 15 CARIOTIPO CON DELECIÓN 5p	178
FIG. 16 HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE IN SITU DELECIÓN 5p	178
FIG. 17 VISTA FRONTAL PACIENTE DI 48	179
FIG. 18 VISTA PERFIL PACIENTE DI 48	179
FIG. 19 CARIOTIPO VARÓN NORMAL 69	180
FIG. 20 HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE IN SITU DELECIÓN 4p	180
FIG. 21 VISTA PERFIL PACIENTE DI 55	181

FIG. 22 CARIOTIPO VARÓN CON DELECIÓN 4p	182
FIG. 23 HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE IN SITU DELECIÓN 4p	182
FIG. 24 VISTA DE PERFIL PACIENTE DI 59	183
FIG. 25 VISTA FRONTAL PACIENTE DI 64	184
FIG. 26 VISTA FRONTAL PACIENTE DI 11	185
FIG. 27 HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE IN SITU DELECIÓN 15	186
FIG. 28 VISTA FRONTAL PACIENTE DI 12	187
FIG.29 HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE IN SITU DELECIÓN 15	187
FIG. 30 VISTA FRONTAL PACIENTE DI 63	188
FIG. 31 CARIOTIPO DE MUJER CON DELECIÓN 5Q	188
FIG 32. HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE IN SITU DELECIÓN 5q	189
FIG. 33 CARIOTIPO DE VARÓN CON DUPLICACIÓN 13Q	190
FIG. 34 VISTA DE PERFIL PACIENTE DI 44	191
FIG. 35 CARIOTIPO MUJER CON DELECIÓN 12p	192
FIG. 36 VISTA FRONTAL PACIENTE DI 58	194
FIG. 37 CARIOTIPO VARÓN CON DUPLICACIÓN 12q	195
FIG. 38 CARIOTIPO DE VARÓN CON TRANSLOCACIÓN 1;5	195
FIG. 39 CARIOTIPO MUJER CON INVERSIÓN DEL CROMOSOMA 13	196
FIG. 40 CARIOTIPO DE VARÓN MÁS CROMOSOMA MARCADOR	196
FIG. 41 CARIOTIPO DE VARÓN CON SX. KLINEFELTER	197
FIG. 42 VISTA FRONTAL PACIENTE DI 49	197

## ABREVIATURAS

a-CGH	Array basado en hibridación genómica comparativa
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AS	Síndrome de Angelman
BAC	Cromosoma artificial de bacteria
CCA	Anomalía del cuerpo caloso
CGH	Hibridación Genómica Comparativa
CI	Cociente de inteligencia
DDST	Transportador de sulfato de la Displasia Diastrófica
DI	Discapacidad Intelectual
DSM	Manual Estadístico de Diagnóstico
DWM	Malformación Dandy Walker
EEG	Electroencefalograma
FISH	Hibridación In Situ Fluorescente
IDAI	Instituto Departamental de Adaptación Infantil
INE	Instituto Nacional de Estadística
Kb	Kilobase de ADN
Mb	Megabase de ADN
MECP2	Methyl CpG binding protein 2
MLPA	Amplificación de Sonda dependiente de Ligadura Múltiple+B2

nv	Nacido vivo
PCI	Parálisis Cerebral Infantil
PHA	Fitoheماغلوتينينا
PWS	Síndrome de Prader Willi
RD	Retraso del Desarrollo
RDPSM	Retraso de Desarrollo Psicomotor
RGD	Retraso general del desarrollo
SKY-FISH	Hibridación In Situ Fluorescente Espectral
SNC	Sistema Nervioso Central
TDAH	Trastorno Déficit Atencional e Hiperactividad
TEA	Trastorno del Espectro Autista
UNICEF	Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia
YAC	Cromosoma artificial de levadura



## RESUMEN

La prevalencia mundial de Discapacidad Intelectual oscila entre el 2-3% de frecuencia, cifra de la que se estima el origen genético estaría representado por el 5-7% de Síndromes Subteloméricos.

La presente investigación se realizó con 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, con la sospecha diagnóstica se realizó el estudio de cariotipo en sangre periférica a todos los pacientes y se realizó citogenética molecular a nueve de ellos, empleando una sonda locus específica. Se encontró 43.48% de Rearreglos Cromosómicos, 24.67% correspondió a Síndromes Crípticos, de estos el 7.25% respondió a Síndromes Subteloméricos. El promedio de edad de los pacientes fue de 10.14 años  $\pm$  3.63 (rango de 5 a 18 años); 45 hombres (65%) y 24 mujeres (35%).

Los hallazgos genéticos encontrados representan un logro significativo en el estudio de la Discapacidad Intelectual en pacientes del IDAI, la aplicación de la citogenética molecular con la Hibridación Fluorescente *In Situ* abre la puerta para poder estudiar la Discapacidad Intelectual Idiopática y de esta manera llegar a un diagnóstico más preciso para coadyuvar en el asesoramiento genético del paciente.

**Palabras clave. Discapacidad Intelectual, Rearreglos cromosómicos crípticos, Síndromes Subteloméricos, Cariotipo, Hibridación Fluorescente In Situ.**

## SUMMARY

The worldwide prevalence of Intellectual Disability oscillates between 2-3% of frequency, from which the genetic origin is estimated to be represented by 5-7% of Subtelomeric syndromes.

The present investigation was carried out with 69 patients with Intellectual Disability from 5 to 18 years of the Institute of Child Adaptation (IDAI). The study was divided into three stages, the first consisted in the elaboration of the genetic clinical history, with the suspected diagnosis the study of peripheral blood karyotype was made to all patients and molecular cytogenetic was performed on nine of them, using a probe specific locus. Were found 43.48% of Chromosome Rearrangements, 24.67% corresponded to Cryptic Syndromes, of these 7.25% responded to Subtelomeric Syndromes. The average age of the patients was 10.14 years  $\pm$  3.63 (range of 5 to 18 years); 45 men (65%) and 24 women (35%).

The genetic findings found represent a significant achievement in the study of Intellectual Disability in IDAI patients, the application of molecular cytogenetic with *In Situ* Fluorescent Hybridization opens the door to study the Idiopathic Intellectual Disability and in this way reach a diagnosis more precise to help in the genetic counseling of the patient.

**Keywords.** Intellectual Disability, Cryptic chromosomal rearrangements, Subtelomeric syndromes, Karyotype, *In Situ* Fluorescent Hybridization

## I. INTRODUCCIÓN

La Discapacidad Intelectual (DI) es un trastorno que comienza durante el período de desarrollo y que incluye limitaciones del funcionamiento intelectual como también del comportamiento adaptativo en los dominios conceptual, social y práctico (American Psychiatric Association, 2013). Esta entidad tiene una frecuencia importante en la población general, alrededor del 2-3% (Baralle, 2001; De Vries et al., 2001; Milà Racasens, Rodríguez Revenga Bodi, & Madrigal Bajo, 2006), con consecuencias significativas en los aspectos familiares, sociales y económicos del paciente. Además se considera una patología que genera un alto costo en los servicios de salud a nivel mundial, invirtiéndose en la búsqueda de su causa y además en su manejo integral (Piñeros Urrego & Arteaga Díaz, 2011).

La DI puede estar causada por muchos factores, ya sean ambientales como el nacimiento prematuro o infecciones prenatales, o bien genéticos como alteraciones cromosómicas o mutaciones en genes concretos. En cuanto a la etiología, ésta puede establecerse en el 60-75% de los casos de DI de tipo severo con un Coeficiente Intelectual (CI) < 50 y en el 35-50% del moderado (CI 50- 70). Se estima que un 25-50% de los casos de DI severos son de origen genético (Milà Racasens et al., 2006). Alrededor del 40% de los pacientes no tienen una etiología establecida y se diagnostican como Discapacidad Intelectual Idiopática. Desde 1995, se reconoce que una de las causas significativas de la DI idiopática son las alteraciones cromosómicas crípticas (aneusomías segmentarias) en las regiones subteloméricas que producen ganancias o pérdidas de material genético y provocan un desequilibrio de dosis génica. Estas aberraciones pueden llegar a ser la causa de un 5 a 7% de los casos de DI idiopática (Baralle, 2001; De Vries et al., 2001; Milà Racasens et al., 2006; Rafati et al., 2012)

## II. ANTECEDENTES

A nivel mundial se señala que la DI es frecuente, con un alto impacto en el funcionamiento individual y una prevalencia aproximada de 1–4%. (Baralle, 2001; Milà Racasens et al., 2006). En Latinoamérica, la prevalencia puede ser cuatro veces mayor, por su asociación a factores ambientales como la desnutrición, las complicaciones obstétricas y perinatales, la prematuridad, la intoxicación por plomo, las infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC) y la pobreza, los cuales han sido superados en países desarrollados (Márquez-Caraveo et al., 2011)

Las aberraciones cromosómicas constituyen la principal causa de DI (15% a 40% de los casos en los grados moderado a severo). Las técnicas de citogenética molecular como la Hibridación Fluorescente *In Situ* (FISH) y la Hibridación Genómica Comparativa (CGH array) permiten localizar secuencias específicas de ADN y detectar ganancias y pérdidas de ADN, respectivamente; constituyen la “citogenética molecular” que con mayor resolución que el análisis de cariotipo convencional, han aportado nuevas evidencias de la asociación de la DI con anomalías cromosómicas. Así, en estudios recientes de pacientes con DI de causa no precisada la utilización de citogenética molecular, ha permitido identificar aberraciones cromosómicas crípticas (pérdidas o ganancias menores a 3-5 Mb) en 16% de individuos que tenían un cariotipo convencional sin alteraciones (Alliende et al., 2008)

En el estudio clínico de (De Vries et al., 2001), se evidencia que las deleciones, duplicaciones y translocaciones menores a 3-5 Mb son identificables con la técnica de Hibridación Fluorescente *In Situ* (FISH), particularmente los Rearreglos cromosómicos Subteloméricos que son responsables del 7.4% de DI moderada-severa.

En el Departamento de Biología General y Genética Médica en Italia se describen 76 pacientes con diversos grados de Discapacidad Intelectual y Retraso del Desarrollo, malformaciones congénitas y dismorfias faciales, con un estudio citogenético convencional sin alteraciones cromosómicas evidentes, 10 pacientes (13.16%)

corresponden a anomalías subteloméricas detectadas con el estudio de FISH, llegando a descubrir muchas translocaciones de novo (Belligni et al., 2009).

Según los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) del Estado Plurinacional de Bolivia, la población del país en el último censo realizado en 2012 es de 10 027 254 personas (Instituto Nacional de Estadística, 2017). La tasa de prevalencia de DI en el Estado Plurinacional de Bolivia fue de 0,22 personas por cada 100 habitantes. La mayor tasa de prevalencia se encontró en la región del Oriente Boliviano con 0,30 por cada 100 habitantes, seguido de la región del Valle con una tasa de 0,26 por cada 100 habitantes, finalmente, la menor tasa se observó en el Altiplano con 0,14 por cada 100 habitantes. Entre las causas probables de la baja tasa de DI encontrada en el país se encuentra la posible no identificación de la DI leve en la población, pues a diferencia de las formas más severas, en el grado leve tienen una mayor influencia los factores ambientales y la deprivación afectiva o cultural, por lo que, sobre todo en regiones rurales del altiplano donde se encontraron las tasas más bajas, resulta muy difícil el diagnóstico de este grado de Discapacidad Intelectual en un estudio de pesquisaje activo (Taboada Lugo et al., 2011).

Taboada Lugo et al., 2011, afirmaron que la prevalencia de la DI en el Estado Plurinacional de Bolivia resultó estar por debajo de las cifras establecidas en la bibliografía consultada, siendo más elevado en el oriente boliviano. La etiología prenatal fue la causa más frecuente y los factores genéticos representaron más de la mitad de los casos.

### **III. MARCO TEÓRICO**

#### **3.1 DISCAPACIDAD INTELECTUAL**

La American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (AIDD) define la Discapacidad Intelectual (DI) como una limitación significativa en el funcionamiento intelectual (razonamiento, aprendizaje y resolución de problemas) y en la conducta adaptativa, que abarca una serie de habilidades sociales y prácticas con un inicio antes de los 18 años de edad (Piñeros Urrego & Arteaga Díaz, 2011).

La American Psychiatric Association, 2013, establece tres criterios al momento de realizar el diagnóstico de Discapacidad Intelectual, estos son:

A. Deficiencia de la función intelectual, como el razonamiento, la resolución de problemas, la planificación, el pensamiento abstracto, el juicio, el aprendizaje académico y el aprendizaje a partir de la experiencia, confirmados mediante la evaluación clínica y pruebas de inteligencia estandarizadas e individualizadas.

B. Deficiencia del comportamiento adaptativo que produce fracaso del cumplimiento de los estándares de desarrollo y socioculturales para la autonomía personal y la responsabilidad social. Sin apoyo continuo, las deficiencias adaptativas limitan el funcionamiento en una o más actividades de la vida cotidiana, como la comunicación, la participación social y la vida independiente en múltiples entornos tales como el hogar, la escuela, el trabajo y la comunidad.

C. Inicio de la deficiencia intelectual y adaptativa durante el período de desarrollo.

En cuanto a los grados de Discapacidad Intelectual tenemos: a) Leve: CI entre 55 y 70. Presentan leves dificultades en la comunicación, desarrollan habilidades académicas hasta el nivel de primaria y en la adultez, mantienen habilidades sociales y laborales con independencia (supervisión mínima) b) Moderada: CI entre 30-40 y 50-55. Poseen habilidades conversacionales básicas y una baja atención a las normas sociales. En cuanto a habilidades académicas, cursan hasta el 2º o 3º de primaria. En la adultez, pueden realizar

trabajos semi-especializados bajo supervisión c) Grave: CI entre 20-25 y 35-40. Muestran un desarrollo motor pobre y mínima expresión del lenguaje comunicacional. Denotan habilidades académicas hasta el nivel inicial. En la adultez, pueden realizar trabajos simples con vigilancia. d) Profunda: CI inferior a 20 o 25. Escaso desarrollo sensorial, motor. Necesitan un entorno altamente estructurado, ayuda y supervisión(American Psychiatric Association, 2013)

Personas con DI suelen presentar incapacidad adaptativa de manera muy importante con un puntaje de Coeficiente Intelectual bajo. Por el contrario no se diagnostica DI en personas con CI <70, sin afectación significativa en su capacidad adaptativa. En niños menores de 5 años con alteración en el neurodesarrollo, se denomina Retardo Global del Desarrollo (RGD), que posteriormente en niños mayores de 5 años se denominará Discapacidad Intelectual. (Piñeros Urrego & Arteaga Díaz, 2011)

La Discapacidad Intelectual Idiopática se define como el grupo de pacientes con DI en los cuales después de la elaboración de una historia clínica completa, un examen físico riguroso y las pruebas de imagen, metabólicas, hormonales y genéticas generales, no es posible establecer la causa (genética, ambiental o multifactorial) de su patología(Piñeros Urrego & Arteaga Díaz, 2011).

Identificar precozmente la etiología de la DI en un niño, permite conocer el pronóstico y riesgo de recurrencia de la afección, establecer intervenciones terapéuticas y educativas, ayudar a la adaptación de la familia y lograr una mejor integración del individuo afectado a la sociedad; también permite a los padres el acceso a mayor información y redes de apoyo (Alliende et al., 2008)

### **3.1.2 EPIDEMIOLOGÍA**

La prevalencia de la DI está estimada entre el 1 a 3% de la población general, algunos refieren un 5%, en los países occidentales es alrededor de 1.5% y en los países en vías de desarrollo se incrementa hasta un 4%. En menores de 5 años el déficit de aprendizaje y

adaptativo puede ser significativo y predecir una discapacidad posterior cognitiva o intelectual que se estima entre el 5 al 10%.(Piñeros Urrego & Arteaga Díaz, 2011)

Existen reportes a nivel mundial que estiman una prevalencia del 0.3-0.5% de Discapacidad Intelectual moderada y severa (CI <50) y 1-3% para DI leve (CI: 50-70). En tanto que, las causas genéticas serían responsables del 25-50% de DI severa. Evidencias sugieren que los Rearreglos Subteloméricos, como grupo, pueden explicar el 5-7% de la forma Sindrónica de DI (Baralle, 2001; Chelly, Khelfaoui, Francis, Chérif, & Bienvenu, 2006; De Vries et al., 2001; Milà Racasens et al., 2006; Rafati et al., 2012)

En Bolivia, se identifica un total de 7 707 personas con DI moderada (41,82%), seguido del grado severo, con 3 875 personas (21,02 %), mientras que 3708 personas se clasificaron con un grado de DI leve, con un 20,12 %.(Taboada Lugo et al., 2011)

En el 34,39 % de los casos (6 338 personas) se constata una etiología prenatal en el origen de la DI, seguido de la causa perinatal con 5 656 personas (30,69 %) y 3486 casos clasificados como de etiología postnatal (18,92 %). Así mismo, se trata de un frecuente motivo de consulta en Pediatría y del primer motivo de consulta en el área de la Neuropediatría y de la Genética Clínica.(Taboada Lugo et al., 2011)

### **3.1.3 ETIOLOGÍA**

Existe una gran variedad de causas de Discapacidad Intelectual que incluye tanto enfermedades genéticas, que van desde anomalías cromosómicas hasta alteraciones de un solo gen; así como un amplio rango de enfermedades de origen ambiental (Iglesias, 2013).

#### **3.1.3.1 Causas No Genéticas**

A) **Causas Prenatales:** Entre estas tenemos las toxinas y teratógenos (alcohol, plomo, mercurio, valproato, radiaciones); infecciones congénitas (TORCH); Hipotiroidismo Congénito.



B) **Causas Perinatales:** Tales como nacimiento pre-término, hipoxia, infección, trauma, hemorragia intracraneal.

C) **Causas Posnatales:** Son individuos previamente normales que sufren algún tipo de trauma: Traumatismo Encefalocraneano, hemorragia cerebral, hipoxia, toxinas medioambientales, privación psico-social, aislamiento, infección intracraneal e Hipotiroidismo Adquirido (Iglesias, 2013).

### **3.1.3.2 Causas Genéticas**

La base genética de la Discapacidad Intelectual es ahora un campo enorme por causas monogénicas, se encuentran más genes en el cromosoma X que en cualquier otro segmento comparable de los autosomas (Chelly et al., 2006). En el estudio de corte transversal de Osunsanmi, se evidencia una población total de 107 individuos con DI con una razón hombre-mujer de 90:17 (Osunsanmi & Turk, 2016). En la población general, existen más varones afectados de DI que mujeres, especialmente en la DI de rango medio a moderado (CI entre 35 y 70) (Milà Racasens et al., 2006). La proporción de Discapacidad Intelectual Ligada al X monogénica en varones con DI esporádicas explicaría, en el mejor de los casos el 8-10% de las causas genéticas de DI (Chelly et al., 2006).

Convencionalmente, las formas genéticas de la DI se subdividen en dos grandes categorías: la DI Sindrómica, que ocurre con penetrancia y expresividad variable como característica fenotípica de numerosos síndromes hereditarios y la DI No Sindrómica o inespecífica, en el que la DI se presenta de forma aislada sin ninguna otra característica distintiva (Milà Racasens et al., 2006).

Sobre la base del conocimiento actual, la DI resultante de la desregulación constitutiva o mosaico somático de la información genética y programas puede ocurrir a través de:

**A) Anomalías cromosómicas.** Trastornos derivados de aneuploidías, tales como la trisomía 21, trisomía 13, trisomía 18 y trisomías parciales de los cromosomas; aneusomías segmentarias como la delección 5p son causas frecuentes y reconocibles de DI (Piñeros Urrego & Arteaga Díaz, 2011).

Reordenamientos en particular Subteloméricos (5-7%) e intersticiales, como microdeleciones cromosómicas o duplicaciones, son demasiado pequeñas (<3-5 Mb)(Chelly et al., 2006; Piñeros Urrego & Arteaga Díaz, 2011), para ser detectados por análisis citogenético convencional, estas surgen como una causa importante de DI Idiopática (Chelly et al., 2006).

Para el caso de las trisomías, la más comúnmente encontrada es el Síndrome de Down, que es una de las causas más reconocidas de DI(Piñeros Urrego & Arteaga Díaz, 2011). Los reordenamientos subteloméricos, ocupan una frecuencia intermedia entre la Trisomía 21 y el Síndrome X frágil (Chelly et al., 2006).

El síndrome de Down es la causa más frecuente de deterioro intelectual asociado a una anomalía genética con una prevalencia de 5-16% (Belligni et al., 2009) , en este caso, la trisomía del cromosoma 21 o Rearreglos presentados en el cromosoma 21 como la duplicación de la región crítica 21q 22.1(Piñeros Urrego & Arteaga Díaz, 2011). Esto afecta tanto al desarrollo físico como cognitivo y produce un fenotipo característico, aunque los individuos afectados varían considerablemente con respecto a la gravedad de las discapacidades específicas. No se conocen con exactitud las causas que provocan el exceso cromosómico, aunque se relacionan estadísticamente con una edad materna superior a los 35 años. Las personas con Síndrome de Down tienen una probabilidad algo superior a la de la población general de padecer algunas patologías, especialmente de corazón, sistema digestivo y sistema endocrino, debido al exceso de proteínas sintetizadas por el cromosoma extra (Piñeros Urrego & Arteaga Díaz, 2011).

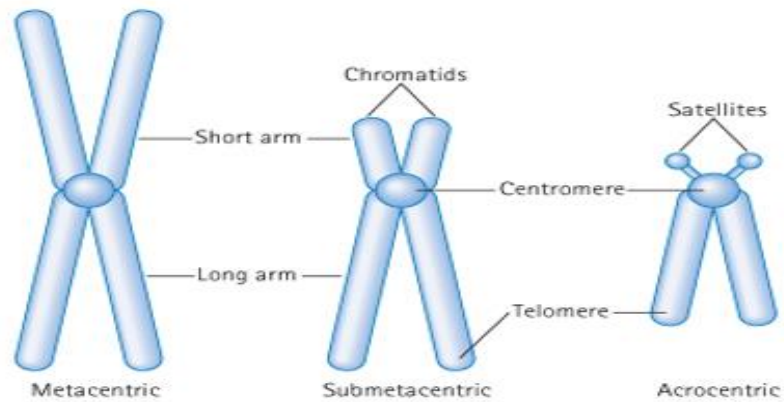
**B) Desregulación de la impronta de genes.** La desregulación de los genes improntados se observan en numerosas enfermedades humanas, incluyendo síndromes caracterizados por una disfunción cerebral y cognitiva, los más conocidos son: el Síndrome de Angelman (AS) y el Síndrome de Prader-Willi (PWS) (Piñeros Urrego & Arteaga Díaz, 2011).

**C) Causas Monogénicas.** Las mutaciones en los genes individuales pueden causar una variedad de condiciones clínicas asociadas con la DI. A este nivel, el cromosoma X es el más involucrado en DI, con cerca de 80 genes asociados. El trastorno de X frágil es detectado citogenéticamente con un rendimiento en la prueba de fragilidad realizada, de aproximadamente 5.4%. En los autosomas se han ubicado más de 150 genes como causantes de DI. Otros estudios más recientes han permitido plantear genes candidatos como *OPHN139*, *CDH1528*, *KIRREL328*, *GRIK227* y *Motopsin40* (Piñeros Urrego & Arteaga Díaz, 2011).

El síndrome de X frágil es la causa conocida más frecuente de DI heredada con una prevalencia del 1-2% (Belligni et al., 2009). Mutaciones en el gen *FMR1* (expansión de tripletes CGG), dan lugar a una expresión reducida de la proteína FMR-1 y un mayor riesgo para un perfil de disfunción cognitiva, conductual y emocional. El fenotipo incluye hiperactividad, falta de atención, problemas emocionales como ansiedad, evitación social, contacto visual, y la hiperactividad a estímulos sensoriales (Piñeros Urrego & Arteaga Díaz, 2011).

**3.1.3.2.1 Estructura general del cromosoma eucariótico.** Los cromosomas son los vehículos del material hereditario y, salvo algunas excepciones, sólo se pueden observar mediante el microscopio óptico o el electrónico cuando la célula se está dividiendo, estadio en el cual los cromosomas alcanzan su grado máximo de compactación. Un cromosoma metafásico típico (Ver figura N° 1) está constituido por dos cromátides hermanas, las cuales permanecen unidas mediante proteínas de adhesividad principalmente a nivel del centrómero. Este dominio estructural es

**Fig. 1 Morfología y tipos de cromosomas**



Fuente: Tumpenny P. Emery's Elements of Medical Genetics. 13<sup>th</sup> Edition

fundamental en la producción de la correcta segregación cromosómica y, por tanto, de la información genética a las células hijas. Cada cromátide posee en su extremo una compleja región denominada telómero, la cual permite la existencia y el mantenimiento de los cromosomas lineales a lo largo de la evolución de los seres vivos (Drets & Santiñaque, 2005)

**DNA telomérico.** Es la porción terminal del cromosoma, constituido por la repetición en tándem de una secuencia muy corta de DNA. En los cromosomas humanos la secuencia telomérica es TTAGGG, la cual está altamente conservada en los vertebrados y abarca una extensión de unos 5 a 15 kb. El extremo físico del DNA telomérico culmina en una larga monohebra rica en G, generando un extremo 3' saliente, el cual se ha observado en todos los extremos cromosómicos, lo que sugiere que debe existir un procesamiento nucleolítico de la hebra rica en C (Ver Fig. N° 2). El extremo 3' saliente del DNA telomérico está muy conservado en los mamíferos y otros eucariotas, y se cree que tiene relación con

la formación y estabilización de una estructura telomérica especializada denominada bucle-*t* (t-loop)(Drets & Santiñaque, 2005).

Fig.2 Esquema de la estructura de los telómeros



Fuente. Palomares Bralo María. Alteraciones Cromosómicas Subteloméricas En Pacientes Con Retraso Mental Idiopático. Universidad Autónoma de Madrid. 2009. Tesis Doctoral

**DNA Subtelomérico.** La región subtelomérica es extraordinariamente compleja y está formada por una mezcla de regiones de DNA de secuencia única con distintas familias de DNA medianamente repetido que se caracterizan por ser polimórficas(Drets & Santiñaque, 2005). La región subtelomérica está organizada, en general, en dos áreas o subdominios, uno distal con respecto al centrómero, caracterizado por la presencia de secuencias repetidas cortas que son comunes a varios cromosomas, y otro proximal con secuencias repetidas largas comunes a unos pocos cromosomas.

Estos dos subdominios están separados entre sí por una región de repetidos teloméricos (TTAGGG)<sub>n</sub>. Como resultado del mapeo genómico y análisis inicial de las secuencias subteloméricas de casi todos los cromosomas humanos, se ha determinado que la región subtelomérica está enriquecida 25 veces en secuencias teloméricas, las cuales forman islas de (TTAGGG)<sub>n</sub> con un tamaño promedio de

151-200 pb, pudiendo estar agrupadas o dispersas, tanto en el DNA repetido como en el de secuencia única. Debe destacarse que la región subtelomérica posee una concentración de genes más elevada que el resto del genoma donde, además, se encuentra el mayor número de oncogenes mapeados hasta el presente. Los segmentos Subteloméricos son regiones extraordinariamente dinámicas, variables y de rápida evolución en el genoma humano determinando que sea una fuente potencial de diversidad fenotípica pero, al mismo tiempo, representando un lugar de reordenamientos cromosómicos que puede derivar en enfermedades genéticas (Drets & Santiñaque, 2005).

### **3.1.3.2.2 Caracterización de Anomalías Cromosómicas Críticas como causa de Discapacidad Intelectual**

La prueba genética más ampliamente usada en el diagnóstico de DI es el cariotipo convencional, este tiene un rendimiento diagnóstico de 3.7% para anomalías estructurales y de 8% para anomalías numéricas. La Hibridación Fluorescente *In Situ* (FISH) es otra herramienta citogenética empleada en el diagnóstico de DI. Las aberraciones teloméricas son una causa que se detecta mediante esta técnica y su rendimiento es del 7.7% (Piñeros Urrego & Arteaga Díaz, 2011). Los Rearreglos Subteloméricos son causa significativa de malformación y Discapacidad Intelectual, se dice que representan el 7.4% de DI moderada y severa (De Vries et al., 2001).

#### **3.1.3.2.2.1 Alteraciones Intersticiales**

Las alteraciones intersticiales comprenden una sección del brazo p o q que puedan tener una deleción que no incluye el telómero (deleción intersticial) o puede presentar una duplicación intracromosómica (duplicación intersticial) (Firth, Hurst, & Hall, 2005a). La citogenética convencional, gracias al bandeo de alta resolución, permite identificar deleciones de tamaño > 5 Mb. La combinación de técnicas de bandeo de alta resolución y de FISH ha permitido caracterizar un conjunto de entidades clínicas causada por deleciones de regiones cromosómicas

muy pequeñas (Hernando Davalillo, 2005b). La tecnología de citogenética molecular ha identificado una serie de microdeleciones recurrentes como causas de síndromes clínicamente reconocibles. Por esta razón, la detección de microdeleciones debe realizarse mediante FISH (utilizando una sonda específica para la región implicada), incluso se pueden llegar a diagnósticos más precisos con la técnica de Hibridación Genómica Comparativa (CGH-array) (Firth et al., 2005a).

Entre algunos de los síndromes estudiados tenemos:

### **Microdeleciones Intersticiales**

Los síndromes por microdeleciones autosómicas son las anomalías cromosómicas de mayor significación clínica tras las tres trisomías autosómicas más frecuentes: 13, 18 y 21. Entre ellos se encuentra el síndrome de Cri du chat (deleción distal del brazo corto del cromosoma 5) y el síndrome de Wolf-Hirschhorn (deleción terminal del brazo corto del cromosoma 4) (Hernando Davalillo, 2005).

Entre las enfermedades por microdeleción intersticial se tienen:

#### **A) Síndrome de Smith-Magenis**

Microdeleción 17p11.2, con afectación del gen *RAI 1*, caracterizada por ser pacientes obesos, con manos y pies pequeños, facies cuadrada. Es posible que tengan una historia de hipotonía en la infancia, retraso en el desarrollo, trastornos del comportamiento (especialmente afecta al sueño con un ritmo día-noche perturbado) y a veces búsqueda del alimento y comportamiento autolesivo (Firth et al., 2005a).

#### **B) Síndrome de Microdeleción 22q11.2**

La microdeleción 22q11.2 es la causa más frecuente de microdeleción en los seres humanos y afecta a 1/4000 o 1/6000 recién nacidos vivos. Caracterizado

por dismorfias faciales tales como: hendiduras palpebrales cortas y hacia abajo, orejas pequeñas, nariz larga con punta bulbosa, boca pequeña, micrognatia; cardiopatías conotruncales, paladar hendido, insuficiencia velofaríngea, retraso en el desarrollo/dificultad en el aprendizaje, anomalías inmunitarias/ hipoplasia tímica. Entre otras características clínicas se incluyen déficit de atención y trastornos psiquiátricos(Montes del Carmen et al., 2013).

### **Microduplicaciones Intersticiales**

Las duplicaciones suelen tener consecuencias más leves sobre el fenotipo que las deleciones. Por el momento, pocas duplicaciones se han descrito asociadas a síndromes clínicos bien definidos(Hernando Davalillo, 2005).

Con las técnicas de citogenética molecular se han podido identificar algunas microduplicaciones asociada a la aparición de algunas características fenotípicas similares al síndrome Cornelia de Lange, la microduplicación de la región 11p15 asociada al síndrome de Beckwith-Wiedemann y la microduplicación 17p11.2 asociada al síndrome de Charcott-Marie-Tooth. Se han descrito microduplicaciones de regiones asociadas con síndromes de microdeleciones, de ahí que se sugiere la existencia de un mecanismo de formación de deleciones y duplicaciones (Hernando Davalillo, 2005).

Entre algunas enfermedades por microduplicación intersticial descritas se tienen:

#### **A) Síndrome de microduplicación dup(7q11.23)**

Caracterizado por retraso severo del lenguaje expresivo, retraso del crecimiento leve y sutil dismorfia facial (Firth et al., 2005a).

#### **B) Síndrome de microduplicación dup (22q11.2)**

Los fenotipos varían de leves a severos con una considerable variabilidad intrafamiliar e interfamiliar. En algunos individuos la discapacidad de



aprendizaje leve puede ser la única característica, mientras que en el extremo grave del espectro, los niños pueden tener malformaciones congénitas graves, por ejemplo patología conotruncal del corazón. La insuficiencia velofaríngea parece ser común (Firth et al., 2005a).

#### **3.1.3.2.2 Alteraciones Subteloméricas**

La aplicación en los estudios citogenéticos de técnicas de bandas G de alta resolución, en las que se identifican 850 bandas/ cariotipo haploide, permitieron demostrar que los telómeros están a menudo implicados en las pequeñas reestructuraciones cromosómicas. Esta observación hizo proponer a distintos autores la hipótesis de que las reestructuraciones submicroscópicas en regiones subteloméricas que originan un desbalance en la dosis génica, podían ser la causa de un porcentaje significativo de la DI. Posteriormente, se demostró que las deleciones críticas en las regiones subteloméricas de los cromosomas 4p, 5p y 17p causaban un fenotipo reconocible (Palomares Braló, 2009).

Las manifestaciones clínicas asociadas a las alteraciones subteloméricas son variables y dependen de los cromosomas implicados en la reestructuración, si existe una deleción, duplicación o ambas, el tamaño del segmento duplicado o delecionado, etc. Dado que este tipo de estudios son relativamente novedosos y que la combinación de reestructuraciones posibles es muy amplia, la información disponible sobre alteraciones subteloméricas específicas es más bien escasa. En términos generales casi todos los pacientes descritos con alteraciones subteloméricas clínicamente relevantes presentan DI o Retraso General Desarrollo (RGD). En la mayoría de los casos se trata de retraso de moderado a severo (Iglesias, 2013). Muchos de ellos presentan rasgos dismórficos. Estos dependen fundamentalmente del material cromosómico implicado en la reestructuración (Palomares Braló, 2009).

A continuación se detallan los Síndromes Genéticos Subteloméricos estudiados hasta la fecha.

#### **A) Síndrome de Mc Phelan Dermid**

El Síndrome Phelan-Mc Dermid o síndrome deleción 22q13.3 es un trastorno del desarrollo con características variables. Las características comunes incluyen hipotonía neonatal, retraso global del desarrollo, un crecimiento normal o acelerado, retraso grave del habla, comportamiento autista y rasgos dismórficos menores(Online Mendelian Inheritance in Man, 2015b).

**Características Clínicas.** Phelan et al., comparando los fenotipos de 37 pacientes con deleción 22q13 con los 24 casos publicados, destaca que todos los pacientes se presentan con retraso en el desarrollo global y la ausencia o retraso severo en el habla expresiva. La hipotonía estuvo presente en el 97% de los pacientes, y el 95% mostró un crecimiento normal o acelerado. Otras características menos comunes asociadas con este síndrome incluyen el aumento de la tolerancia al dolor, uñas displásicas, el comportamiento de mascar continuamente, manos carnosas, orejas displásicas, barbilla en punta, dolicocefalia, ptosis y pliegues epicánticos (Online Mendelian Inheritance in Man, 2015b).

**Correlación genotipo/ fenotipo.** Wilson et al. (2003) determinan en 45 pacientes con deleción del gen *PSAP2* (*SHANK3*) pocas correlaciones. Algunas de las medidas de evaluación del desarrollo se correlacionó con el tamaño de deleción; sin embargo, todos los pacientes mostraron algún grado de Discapacidad Intelectual y retraso grave o ausencia del habla expresiva, independientemente del tamaño de la deleción. Debido a que el gen *SHANK3* codifica una proteína estructural postsináptica, el análisis apoya a la haploinsuficiencia de este gen como un factor causal importante en los síntomas

neurológicos del síndrome de delección 22q13(Online Mendelian Inheritance in Man, 2015).

### **B) Síndrome de delección 5p (Cri du chat)**

La delección 5p puede producirse de diferentes formas, lo que también va a influir en los aspectos clínicos y de riesgo de repetición en la familia. Así, alrededor del 85% de los casos con síndrome de delección 5p son de novo, es decir, que se producen por primera vez en uno de los cromosomas 5 del niño; y entre un 10-15% se produce por translocaciones. Se sabe que el tamaño de la pérdida del brazo corto del cromosoma 5p varía desde la ausencia de casi todo el brazo (fueron los primeros casos detectados), hasta la pérdida de una pequeña parte distal o de diferentes zonas intersticiales(Martínez Fernández, Sánchez Izquierdo, & Martínez Frías, 2010).

**Características Clínicas.** Es difícil establecer una guía de manifestaciones clínicas del síndrome de delección 5p porque, como ya se ha dicho, dependerá del tamaño y localización de la zona cromosómica que se pierda. No obstante entre las características clínicas más frecuentes están: microcefalia, cara redonda, hipertelorismo, epicantus, micrognatia, alteración del lenguaje, retraso del desarrollo psicomotor, Discapacidad Intelectual, hipotonía, hipoacusia, problemas visuales, autoagresiones, problemas respiratorios. Otros defectos y malformaciones según tamaño de la delección(Martínez Fernández et al., 2010)

**Correlación Genotipo/Fenotipo.** La gran variabilidad de expresión clínica y las diferencias en el tamaño de las delecciones llevan al intento de relacionar las distintas regiones perdidas con las diferentes anomalías del síndrome. La pérdida de la zona 5p15.2-p15.3 se considera la región crítica del cuadro clásico de este síndrome llamada CdCCR (o CDCCR). En cuanto a la identificación de genes en estas regiones, destacan los siguientes: a) En la región asociada al retraso del lenguaje se encuentra el gen *DATI* (transportador de dopamina tipo

1). b) En las regiones asociadas con el llanto típico se incluyen genes involucrados en la fisiología de la laringe. c) una región relacionada con Discapacidad Intelectual y dismorfias faciales incluye dos genes: el gen *SEMAF* (Semaforina F) que en ratones participa en el proceso de migración de precursores neuronales durante el desarrollo cortical; y el gen *CTNND2* (Delta Catenina 2), que codifica una proteína específica también relacionada con el desarrollo neuronal (Martínez Fernández et al., 2010).

### **C) Síndrome de Wolf-Hirschhorn**

El síndrome de Wolf-Hirschhorn es una rara enfermedad genética causada por microdelección distal del brazo corto del cromosoma 4, específicamente la región 4p16.3 (Online Mendelian Inheritance in Man, 2015a). La frecuencia de presentación es de 1 por cada 50,000 nacidos vivos, presentando el doble de frecuencia en mujeres (Aviña F. & Hernández, 2008).

**Características Clínicas.** Son recién nacidos con bajo peso al nacimiento, hipotónicos, que presentan crisis convulsivas; el cuadro clínico está caracterizado por diversas malformaciones congénitas, microcefalia con asimetría craneal, hipertelorismo, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, boca en forma de carpa, orejas displásicas de implantación baja y retrognatia; convulsiones de inicio temprano, cardiopatía congénita y Discapacidad Intelectual. La mitad de los pacientes tienen paladar hendido y los varones pueden presentar hipospadias y criptorquidia. Los criterios diagnósticos son: dismorfia facial característica en "yelmo griego", retardo del crecimiento y manifestaciones de déficit neurológico: Discapacidad Intelectual, hipotonía y convulsiones (Aviña F. & Hernández, 2008).

**Correlación genotipo/fenotipo.** Korzendorfer et al. (2012) estudiaron 3 líneas celulares de pacientes con diferentes deleciones del cromosoma 4p16. Las líneas celulares muestran deleción variable de los genes *SLBP* y *NELFA*,

dependiendo del tamaño de la deleción, como se evidencia por los estudios de expresión de proteínas. Ambos de estos genes están involucrados en la biogénesis de histonas. Todas las líneas celulares de los pacientes muestran retraso en la progresión de la fase S a la fase M del ciclo celular, así como niveles reducidos de histonas asociadas a la cromatina después de la replicación del ADN en comparación con células de tipo salvaje, en consonancia con subexpresión de los genes *SLBP* y *NELFA*. Esto se asocia con el aumento de expresión de la chaperona de la histona H3 no vinculada a la cromatina. Las células de los pacientes también muestran la replicación del ADN defectuoso y una mayor sensibilidad a la camptotecina, que induce roturas en el ADN de doble cadena. Los resultados proporcionan un mecanismo para la progresión del ciclo celular alterado y la replicación del ADN dañado que puede contribuir a las características clínicas del Síndrome de Wolf-Hirschhorn, como retraso del crecimiento y microcefalia(Online Mendelian Inheritance in Man, 2015).

#### **D) Síndrome de deleción 1p36**

Es una monosomía subtelomérica con una incidencia de 1 de cada 5000 nacimientos. Representa la deleción terminal más común en los seres humanos, responsable de aproximadamente el 1% de todos los casos de discapacidad intelectual idiopática(Rocha, Vasques, Santos, & Paiva, 2016).

**Características Clínicas.** Las principales características clínicas del síndrome de deleción 1p36 incluyen retraso en el desarrollo motor e hipotonía asociado con la baja estatura y dismorfias craneofaciales, como fontanela anterior larga, la frente y la barbilla prominente, ojos hundidos, un puente nasal plano, hipoplasia maxilar, y la asimetría del oído. Los pacientes también pueden presentar malformaciones esqueléticas, cardíacas, gastrointestinales y alteraciones visuales, convulsiones y trastornos del comportamiento(Rocha et al., 2016).

**Correlación genotipo/fenotipo.** La monosomía 1p36 se caracteriza por una marcada variabilidad en el tamaño de las deleciones, sin puntos de interrupción comunes(Rocha et al., 2016). En la mayoría de los casos (52-67%) tienen una deleción terminal en el cromosoma 1, deleciones intersticiales (9,7-29%) y otras anomalías, tales como cromosomas derivados (7-16,4%) y reordenamientos complejos, son menos frecuentes(Rocha et al., 2016).

### **Otros Síndromes Crípticos menos frecuentes**

#### **Síndrome deleción (1q44)**

Se caracteriza por presentar labio y paladar hendido severos, esto se debe a que la región 1q44 contiene genes que están involucrados en el normal desarrollo de la línea media. Se acompaña también, de Retraso del Desarrollo y Discapacidad Intelectual, microcefalia, hipospadias, cuerpo calloso anormal y paquigiria (Firth, Hurst, & Hall, 2005b)

#### **Síndrome deleción (12p)**

Pocos datos clínicos. Crecimiento puede ser normal. Problemas en desarrollo, aprendizaje, alteraciones dentales y digitales como parte del fenotipo (Firth et al., 2005b).

#### **Síndrome deleción (13q)**

Discapacidad Intelectual, microcefalia, bajo peso al nacer, hipertelorismo y dedos cortos han sido descritos por Riegel et al.(Firth et al., 2005b).

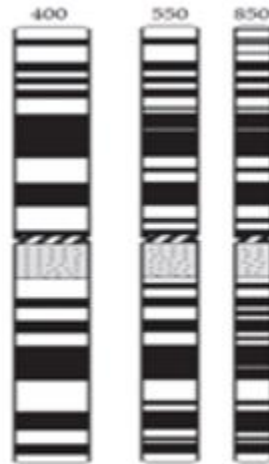
### **3.1.4 ESTUDIOS GENÉTICOS**

La citogenética, disciplina que estudia la estructura y función de los cromosomas, permite la detección de patología cromosómica asociada a Discapacidad Intelectual, malformaciones congénitas múltiples y trastornos hematooncológicos(Gallego, 2011).

### 3.1.4.1 Citogenética Clásica

El estudio citogenético se realiza a partir de cromosomas obtenidos mediante un cultivo de linfocitos de sangre periférica, pero puede también realizarse en otros tejidos. La

**Fig. 3 Bando G y Bando de Alta Resolución**



Fuente. Gallego M. Rol de la citogenética en Pediatría. Arch. Argent Pediatr. 2011

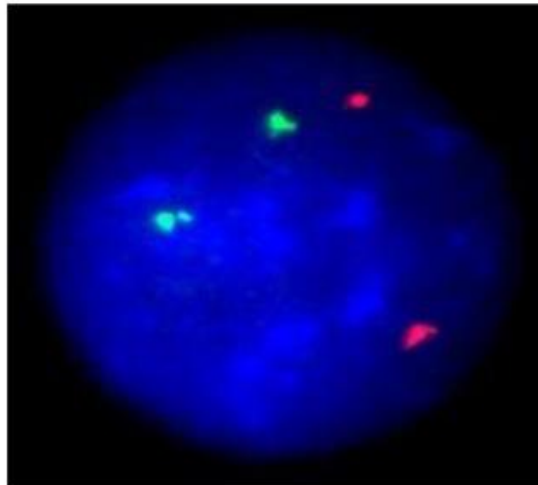
técnica de **bando G** (Ver fig. N° 3) se emplea de rutina para el diagnóstico de alteraciones cromosómicas. Es una técnica sencilla que se realiza mediante una digestión enzimática y posterior coloración con Giemsa, que permite la obtención de bandas claras y oscuras. Su patrón es diferente para cada cromosoma y su grado de resolución depende de que el procedimiento empleado sea el estándar o de Alta Resolución(Gallego, 2011).

La técnica de Alta Resolución o **Bando Alta Resolución** se obtiene sincronizando el cultivo de linfocitos para obtener cromosomas más elongados, en estadio de prometafase, con un incremento considerable en el número de bandas de 400-550 en la técnica estándar a 750-1000 en Alta Resolución (Ver fig. N° 3) , lo que permite estudiarlos con mayor detalle(Gallego, 2011).

### 3.1.4.2 Citogenética Molecular

La **Hibridación Fluorescente *In Situ* (FISH)** es una técnica citogenética que permite demostrar la presencia o ausencia de una región cromosómica concreta (Hernando Davalillo, 2005).

**Fig. 4 Célula en Interfase con la técnica de FISH**



Fuente. Piñeros Urrego L, Arteaga Díaz C. Detección de Rearreglos Subteloméricos por MLPA en un grupo de pacientes colombianos con Retardo Mental Idiopático [Internet]. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Departamento de Morfología; 2011

Permite detectar secuencias de ácidos nucleicos en células o tejidos preservados mediante el empleo de una sonda marcada con un fluorocromo, la cual va dirigida hacia un lugar específico del cromosoma y que emite fluorescencia que puede ser observada por medio de un microscopio de fluorescencia (Ver fig. N° 4). La técnica de hibridación *In Situ* se fundamenta en la capacidad que poseen los ácidos nucleicos para hibridarse entre sí, es decir, la existencia de determinada secuencia de ADN o ARN, que resulta complementaria con otra secuencia a través de puentes de hidrógeno formados entre las bases adenina- timina (DNA) o uracilo (RNA) y citosina-guanina (DNA y RNA) (Otaolea, 2011).



La Hibridación Fluorescente *In Situ* permite la determinación del número y localización de determinadas secuencias de DNA en células humanas, tanto en interfase como en cromosomas en metafase. La metodología del FISH se basa en la complementariedad entre las 2 cadenas de DNA de doble hélice. Sin embargo, y esto es una de los avances más importantes, la FISH no necesita preparaciones obligatoriamente en metafase como sucede con la técnica de citogenética convencional. Como cada cromosoma ocupa un territorio dentro del núcleo en interfase, es posible determinar el número de cromosomas o determinadas regiones cromosómicas contando el número de señales presentes. Para su estudio se necesita una muestra recogida en un tubo verde (anticoagulante heparina). Existen sondas diferentes dependiendo de las necesidades para la detección de anomalías cromosómicas (Xu & Chen, 2003). Las sondas subteloméricas contienen secuencias específicas de ADN que se encuentran aproximadamente a 100-300 kb del extremo del cromosoma (Gallego, 2011). La elección de la sonda variará con cada aplicación particular en cuestión. En general, hay 3 tipos de sondas: 1. Sondas locus-específicas; 2. Sondas centroméricas; y 3. Sondas que dibujan cromosomas completos (pintado cromosómico) o ciertas regiones cromosómicas (painting). En los últimos años, se han perfeccionado las técnicas de FISH, y han aumentado el número de sondas comercialmente disponibles. En lo que se refiere a las aplicaciones clínicas de FISH, tenemos las siguientes: a) Aneuploidías: tiene su utilidad sobre todo en el diagnóstico prenatal o en el período neonatal, o en ciertos tumores (sobre todo los sólidos) cuando la valoración y diagnóstico temprano de algunas trisomías puede ser importante. b) Translocaciones e isocromosomas. c) Marcadores cromosómicos. d). Deleciones y duplicaciones: el análisis de las pequeñas deleciones o duplicaciones en los cromosomas humanos es mejor enfocado mediante FISH con sondas dirigidas a detectar la región crítica que es responsable del síndrome. Actualmente, existen varios síndromes de microdeleción que pueden ser diagnosticados con esta técnica (Otaolea, 2011).

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Según el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), en Bolivia de acuerdo a datos preliminares suministrados por el INE, en mayo de 2013, el Censo de Población 2012 mostró que en el país existen 388.119 personas con alguna “dificultad permanente” y que representan el 3% del total de la población (10.027.254 habitantes). En el departamento de La Paz se registró a 83.651 personas con discapacidad, lo que representa el 3,1% del total de 2.706.351 habitantes. La problemática de la discapacidad en niños, niñas y adolescentes es una de las áreas menos estudiadas en Bolivia, encontrándose vacíos en cuanto a la disponibilidad de información estadística para dimensionar su importancia.(Conde Crespo, 2014)

Las limitaciones del Coeficiente Intelectual se acompañan de dificultades adaptativas como las habilidades de la vida cotidiana, la comunicación y la socialización. Es la causa principal de gasto social y de salud pero constituye paradójicamente el programa más olvidado de salud pública aun en países desarrollados.(Márquez-Caraveo et al., 2011)

El diagnóstico de la Discapacidad Intelectual en el país se complejiza por la carencia de centros especializados en el diagnóstico y orientación a este tipo de discapacidad, vinculados a instituciones educacionales, que permitan el diagnóstico certero de los grados leves de discapacidad mediante un seguimiento oportuno (Taboada Lugo et al., 2011).

En la ciudad de La Paz, el Instituto Departamental de Adaptación Infantil (IDAI) atiende a niños, niñas y adolescentes con trastornos del desarrollo neuro-psico-evolutivo y/o Discapacidad Intelectual leve, moderada, severa y profunda, cuyo objetivo es: brindar atención integral especializada a esta población bajo el sistema de residencia cubriendo sus necesidades básicas e ingresándolos al proceso de rehabilitación y/o adaptación y educación a través de terapias interdisciplinarias, logrando en esta población, el máximo desarrollo de sus capacidades y potencialidades.

Considerando a los factores genéticos como marcadores importantes en el origen de la Discapacidad Intelectual, el diagnóstico etiológico es un desafío constante para el

profesional de salud en nuestro país, especialmente por el gran número de afecciones potencialmente responsables de su etiología. De ahí que el poder contar en nuestro medio con la disponibilidad creciente de exámenes diagnósticos, como la Hibridación Fluorescente *In Situ*, técnica diagnóstica de citogenética molecular con la que no se contaba en el País y que amplía el panorama diagnóstico y pronóstico en esta población, logrando mejorar el manejo clínico de la enfermedad y llegando a prevenir la recurrencia de afecciones incapacitantes en una familia a través del asesoramiento genético.

#### **4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál será la frecuencia de Discapacidad Intelectual de etiología genética debida a Rearreglos Cromosómicos Crípticos identificados a través de técnicas de citogenética molecular (Hibridación Fluorescente *In Situ* - FISH) en pacientes de 5 a 18 años del Instituto Departamental de Adaptación Infantil (IDAI) de La Paz, en las gestiones 2015-2017?

## V. JUSTIFICACIÓN

El adecuado diagnóstico etiológico de la Discapacidad Intelectual de etiología genética proporcionará información de los datos obtenidos a las autoridades del Servicio Departamental de Gestión Social encargados de la administración del IDAI para optimizar recursos humanos y económicos. Específicamente, este proyecto está dirigido a los niños con Discapacidad Intelectual, ya que se puede contribuir a modificar su esquema de rehabilitación y tratamiento, lo cual, en última instancia beneficiará a los niños que acuden a esta institución en un mejor desenvolvimiento, consiguiendo una mejor aceptación familiar y fortalecimiento en la reinserción social.

Como beneficio del diagnóstico de Discapacidad Intelectual de etiología genética en los niños del IDAI las familias comprenderán los aspectos médicos, incluyendo el diagnóstico, curso probable de la enfermedad y mejor manejo posible; permitiéndoles entender las posibilidades del riesgo de recurrencia (Asesoramiento Genético), si lo hubiera, escogiendo el curso de acción más apropiado.

Así, el presente proyecto está dirigido a este grupo tan vulnerable de pacientes para brindar el diagnóstico de Discapacidad Intelectual de etiología genética debida a Rearreglos Cromosómicos Crípticos con pruebas de citogenética molecular (FISH), herramienta diagnóstica con la que no se contaba para realizar este tipo de diagnóstico. De esta forma se realizarán el asesoramiento genético y las recomendaciones clínicas de forma más exacta en beneficio de los pacientes, ampliando las opciones terapéuticas de rehabilitación y, en última instancia lograrán mejorar la calidad de vida del paciente, su familia y la sociedad; además se conseguirá un impacto positivo en la Salud Pública de nuestro país.

## **VI. OBJETIVOS**

### **6.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar la frecuencia de Discapacidad Intelectual de etiología genética debida a Rearreglos Cromosómicos Crípticos identificados a través de técnicas de citogenética molecular (Hibridación Fluorescente *In Situ* - FISH) en pacientes de 5 a 18 años del Instituto Departamental de Adaptación Infantil (IDAI) de La Paz, en las gestiones 2015-2017.

### **6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Identificar los individuos con Discapacidad Intelectual de probable etiología genética y no genética a través de revisión de Historias Clínicas del IDAI y aplicación de la Historia Clínica Genética discriminando si es o no Sindrómica.
2. Identificar la frecuencia de Discapacidad Intelectual debida a Rearreglos Cromosómicos en la población de estudio a través de técnicas citogenéticas.
3. Establecer la frecuencia de Rearreglos cromosómicos crípticos a través de citogenética convencional y molecular (FISH) en pacientes del IDAI.
4. Establecer la frecuencia de Discapacidad Intelectual de pacientes internos y de consulta externa del IDAI considerando género y grupo étnico.
5. Correlacionar todas las variables del estudio con la presencia de Rearreglos Cromosómicos en pacientes con Discapacidad Intelectual del IDAI.
6. Identificar la frecuencia de presentación de las alteraciones en las medidas antropométricas (Talla, Peso y Perímetro Cefálico), Retraso del Desarrollo Psicomotor y dismorfias por segmentos corporales en los pacientes con Discapacidad Intelectual del IDAI.

## VII. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo de investigación, es un estudio descriptivo de corte transversal. Pues se describe la frecuencia del evento de estudio, en este caso la frecuencia de Discapacidad Intelectual de etiología genética debida a Rearreglos Cromosómicos Crípticos en un momento dado.

### 7.1 CONTEXTO O LUGAR DE INTERVENCIÓN

El estudio se realizó en el Instituto Departamental de Adaptación Infantil (IDAI) durante 2 años calendario, en las gestiones 2015-2017, La Paz- Bolivia.

### 7.2 MEDICIONES

Las mediciones se realizaron con instrumentos de recolección de datos previa autorización por parte del Director del Instituto IDAI, a través de:

**A) Hoja de registro Inicial:** Que contempló información referente a las diferentes causas etiológicas de Discapacidad Intelectual: genéticas y no genéticas, lo cual se logró con la revisión del Expediente clínico de la población de estudio del centro IDAI. (Anexo 1).

**B) Historia clínica genética:** Basada en las Historias Clínicas del Instituto de Genética de la Facultad de Medicina UMSA- Historia Clínica IDAI. Mediante la Historia Clínica se pudo determinar características dismorfológicas de interés para aplicar los estudios de citogenética clásica y molecular a la población de estudio con probable etiología genética. En esta se incluye el checklist De Vries. (Anexo 2).

**C) Hoja de registro Final:** En la cual se plasmaron los resultados de citogenética clásica y molecular (FISH) identificando las aberraciones cromosómicas crípticas relacionadas con los hallazgos clínicos. (Anexo 3).

### **7.2.1 UNIDAD DE OBSERVACIÓN**

Individuos que cuentan con registro de atención en el Instituto IDAI de la ciudad de La Paz en las gestiones de 2015-2017.

### **7.2.2 MARCO MUESTRAL**

La población elegible para el presente estudio, fueron todos los pacientes con Discapacidad Intelectual comprendidos entre los 5 y 18 años de edad del Instituto IDAI, diagnosticados como DI Idiopática o de probable causa genética durante las gestiones 2015-2017.

### **7.2.3 PLAN DE ANÁLISIS**

#### **DEFINICIÓN DE CASO**

Pacientes de ambos sexos del Instituto IDAI, con el diagnóstico de Discapacidad Intelectual de probable etiología genética comprendidos entre los 5 a 18 años de edad, gestiones 2015-2017, La Paz-Bolivia.

#### **DEFINICIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO (Ver anexo 4)**

##### **Variable dependiente.**

- ✓ Individuos con Discapacidad Intelectual debida a Rearreglos Cromosómicos Crípticos.

##### **Variables independientes.**

- ✓ Discapacidad Intelectual Sindrónica
- ✓ Rearreglos cromosómicos
  - ✓ Rearreglos cromosómicos crípticos
  - ✓ Trastorno monogénico
  - ✓ Pacientes externos/internos
  - ✓ Género

- ✓ Grupo etáreo
- ✓ Edad parental
- ✓ Medidas antropométricas
- ✓ Retraso Desarrollo Psicomotor
- ✓ Dismorfias

#### **7.2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un análisis descriptivo, con distribución de frecuencias simples, representadas a través de tablas. Para las variables cuantitativas se calculan medidas de tendencia central, como la media.

Se realizó la correlación entre pacientes con Rearreglos Cromosómicos y sin Rearreglos Cromosómicos entre todas las variables estudiadas a través del programa estadístico SPSS Statistics 22 y ANOVA.



## VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

### 8.1 PROCEDIMIENTO PARA ANÁLISIS CLÍNICO

Se trabajó con una historia clínica genética adaptada para la búsqueda de hallazgos genéticos (Ver Anexo 2). La evaluación clínica, consistió en la elaboración de la historia clínica de cada paciente junto con la recopilación y análisis de los resultados de otras pruebas diagnósticas previamente realizadas y la elaboración de un árbol genealógico de tres generaciones. En esta se incluyeron los *criterios clínicos De Vries para Rearreglos Subteloméricos*: Orientativo para síndromes genéticos Subteloméricos, el cual consta de 5 ítems: a) Historia Familiar Positiva de DI: Compatible con Herencia Mendeliana(1punto),Incompatible con Herencia Mendeliana(2puntos); b) Retardo del crecimiento Prenatal; c) Anomalías Crecimiento Posnatal (1punto, máximo2): Microcefalia, Macrocefalia, estatura baja, estatura alta; d) >2 rasgos faciales dismórficos; e) Anomalías congénitas sin dismorfias faciales (Para cada anomalía 1 punto máximo 2).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.

Posterior a la evaluación clínica se realizó el examen de cariotipo en sangre periférica con un nivel de bandas GTG mínimo de 550 en los 69 pacientes del estudio. Una vez catalogados con sospecha clínica de Rearreglos Crípticos se procedió con el estudio de la Hibridación Fluorescente *In Situ*.

### 8.2 ESTUDIO CITOGÉNÉTICO CONVENCIONAL

La muestra que se estudió fue de sangre periférica (aproximadamente 5ml).Las pruebas de citogenética, consisten en realizar cultivo de linfocitos con medios de cultivo RPMI 1640 (GIBCO by life technologies), antibióticos (GIBCO, Invitrogen) y Fitoheماغlutinina (PHA) (GIBCO by life technologies). Se incuba 3 días en estufa a 37°C. Una hora antes de procesar el cultivo, se añade colchicina a una concentración de 1:99. Se incuba durante una hora, se centrifuga durante 10 minutos, se añade solución

hipotónica, se somete a fijador en tres oportunidades durante 10 minutos, posteriormente se realiza el bandeo GTG para el análisis correspondiente. Este es el protocolo de Dutrilloux, modificado por el Instituto de Genética.

El bandeo G, denominado como bandas GTG, utiliza tripsina preparada con 0.12 gr de tripsina en 60 ml de PBS, recién preparado. Se someten las láminas en alcohol metílico al 50% por 2 minutos, seguidamente se colocan las láminas en agua desionizada por 2 minutos, se somete a tampón fosfato (pH 6.8) de 15 a 30 min. Posteriormente se colocan las láminas en la solución de tripsina durante 5 a 15 segundos. Se someten las láminas a PBS durante 90 segundos. Finalmente se tiñe con Giemsa (Sigma-Aldrich) al 2% por 3 a 5 minutos.

### **8.3 ESTUDIO DE LAS REGIONES CRÍPTICAS APLICANDO LA TÉCNICA DE HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE *IN SITU* (FISH)**

Se trabaja 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 analizan empleando un microscopio de fluorescencia Olympus, equipado con los filtros adecuados a la longitud de onda de emisión de cada fluorocromo. Para cada paciente se analizan y registrarán un mínimo de 200 núcleos por región subtelomérica, usando una sonda locus específica (fragmento de DNA de una región conocida, marcada con colorante fluorescente) prestándose atención a la presencia de deleciones y duplicaciones. Las fotografías se analizan con el Software Isis Fluorescence Imaging System (MetaSystems)

### **8.4 ASPECTOS ÉTICOS**

#### **8.4.1 AVAL ÉTICO**

El aval ético fue otorgado por el Comité Nacional de Bioética (CNB). (Ver anexo N° 5).

#### **8.4.2 HOJA DE INFORMACIÓN AL SUJETO DE INVESTIGACIÓN O PARTICIPANTE**

El presente proyecto de tesis cuenta con un formato único de **HOJA DE INFORMACIÓN AL SUJETO DE INVESTIGACIÓN O PARTICIPANTE** y de **CONSENTIMIENTO INFORMADO**. Los cuales se dieron a conocer en una reunión informativa y explicativa a los padres y/o tutores de los participantes del estudio, previa autorización de dirección del Instituto IDAI.

La Hoja de Información tuvo el fin de aclarar los objetivos, beneficios y dudas del proyecto de investigación. Posteriormente, con las autorizaciones de participación voluntaria emitidas por los padres y/o tutores legales, se procedió a realizar las evaluaciones clínicas y toma de muestras de la población de estudio seleccionada. Se mencionaron a cabalidad los posibles riesgos de la investigación, que en este caso sería la molestia de la venopunción, tiempo que duró entre 3-5 min aproximadamente. También, se hizo referencia al hecho de tomar fotografías con las normas éticas que resguarden la identidad del participante con el fin de respaldar la revisión clínica y obtener una mejor información.

Por otra parte, se explicó el derecho de los padres y/o tutores legales de retirar a su niño libremente de la investigación en cualquier momento sin perjuicio alguno. De igual manera, se enfatizó el hecho de que el participante no recibirá remuneración económica alguna, tampoco cancelará ningún monto económico por su participación.

Se especificó que toda la información obtenida de los pacientes fue manejada con toda confidencialidad y que, todos los documentos y resultados del presente estudio, se encuentran almacenados en archiveros con llave, la base de datos sistematizada esta guardada en la computadora de la Unidad de Citogenética del Instituto de Genética que cuenta con una clave de seguridad.

También, en cualquier momento de la investigación los padres y/o tutores legales del niño tuvieron la plena facultad de buscar mayor información, reclamos o dudas al investigador principal.

Finalmente, una vez aplicados La Hoja de Información (ver anexo N° 6) y Consentimiento Informado (ver anexo N° 7), y conociendo el alcance de la investigación, riesgos y beneficios, son los padres de los niños o los tutores legales los primeros que consintieron la participación de sus hijos.

#### **8.4.3 CONSENTIMIENTO INFORMADO**

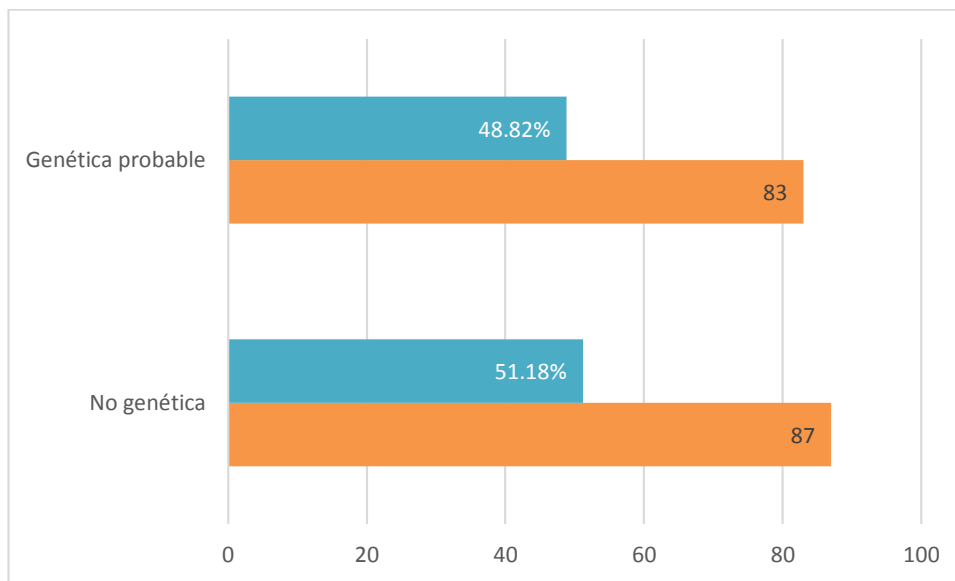
La presente investigación cuenta con una ***HOJA DE INFORMACIÓN AL SUJETO DE INVESTIGACIÓN O PARTICIPANTE***, en este caso a los padres o custodios de los pacientes con Discapacidad Intelectual del instituto IDAI de la ciudad de La Paz, en el cual se explicó detalladamente los objetivos, beneficios y el alcance de la investigación, al mismo tiempo se enfatizó la participación de carácter voluntario en el proyecto; esta sección fue respaldada por un **CONSENTIMIENTO INFORMADO** detallado con todos los puntos que constan en la Hoja de Información (Ver anexos N° 7).

## **IX. RESULTADOS**

Realizada la revisión de 173 historias clínicas del IDAI, se realizó la clasificación de pacientes con Discapacidad Intelectual, descartando 90 de ellos que respondieron a causas ambientales y seleccionando solamente 83 pacientes de un probable origen genético para Discapacidad Intelectual. Participaron voluntariamente del análisis clínico 72 pacientes, de los cuales 3 de ellos tenían una etiología ambiental de DI. 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 Subteloméricos se realizaron las pruebas de citogenética molecular a través de la Hibridación Fluorescente *In Situ*.

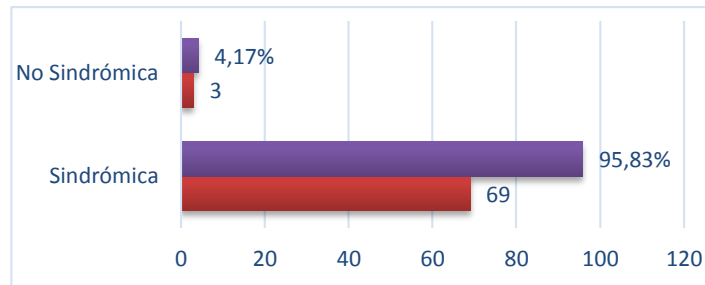
A continuación se detalla la distribución de frecuencias simples de todas las variables analizadas y la correlación entre pacientes con Rearreglos cromosómicos versus los pacientes que no tienen alteraciones cromosómicas con todas las variables del estudio.

**Gráfica N° 1 Distribución porcentual de la población de acuerdo a etiología de Discapacidad Intelectual a través de Revisión de Historias Clínicas del IDAI 2015-2017**



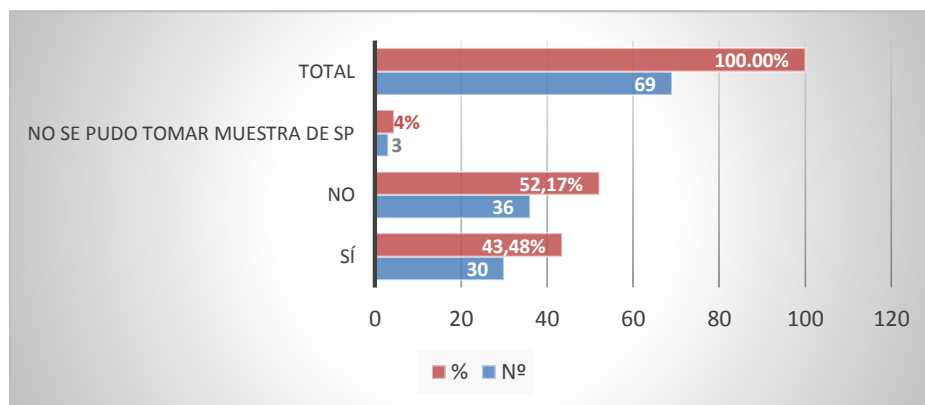
Según la presente gráfica se pudo observar que los pacientes con Discapacidad Intelectual presentan una etiología no genética en un 51% de los casos debido probablemente a causas ambientales. El 49% de la población estudiada responde a una probable etiología genética.

**Gráfica N° 2 Distribución porcentual de la población de estudio según Tipo de Discapacidad Intelectual Síndrónica vs No síndrónica. Pacientes IDAI 2015-2017**



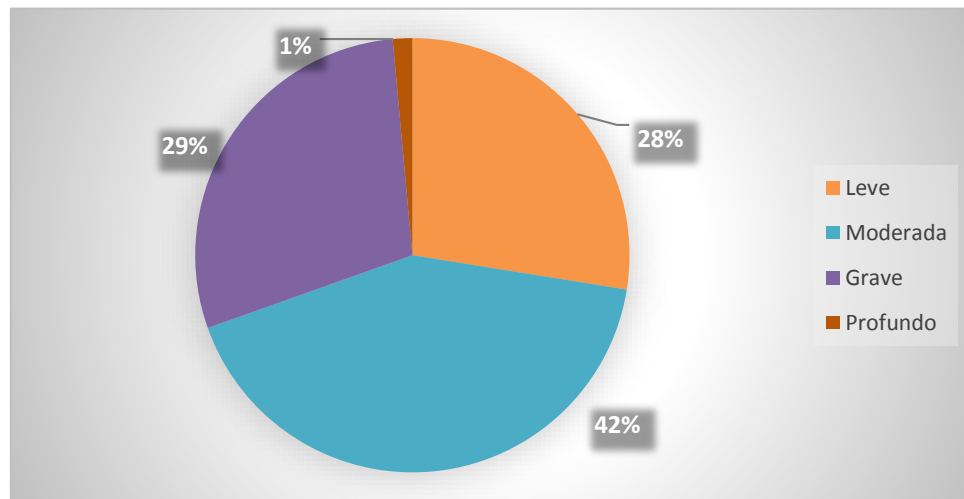
Del total de la población de estudio el 96% de los pacientes corresponden a una Discapacidad Intelectual Síndrónica, en contraste con un 4% de los pacientes que presentaron Discapacidad Intelectual No Síndrónica.

**Gráfica 3. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Rearreglos Cromosómicos vs No Cromosómicos. Pacientes IDAI 2015-2017**



De 69 pacientes evaluados, en tres de ellos (4%) no se pudo realizar la toma de muestra. En la población restante se observó que el 52% de pacientes estudiados no presentan Rearreglos Cromosómicos o alteraciones cromosómicas. El 44% de los pacientes estudiados, sí presentan Rearreglos Cromosómicos, estos resultados se deben tomar en consideración.

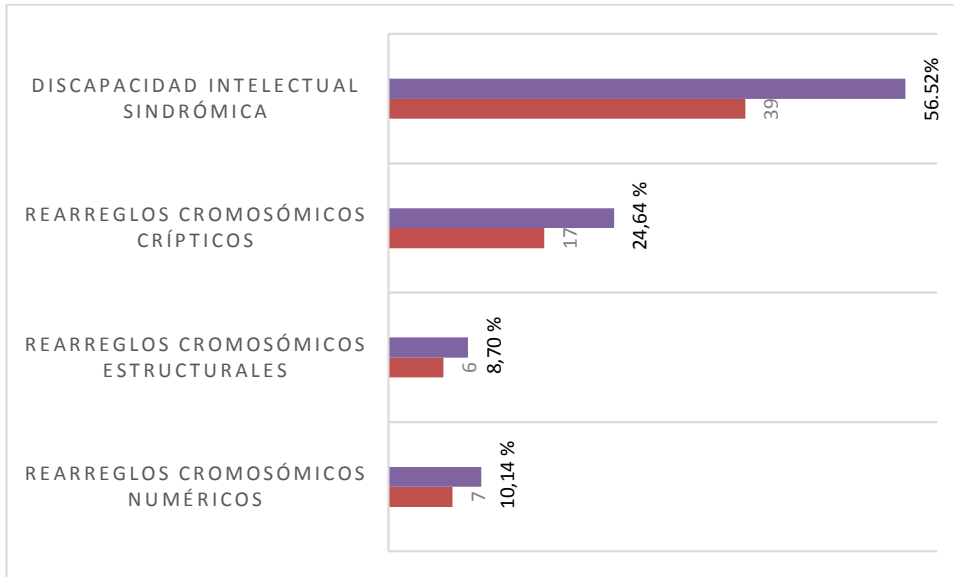
**Gráfica 4. Distribución porcentual de la población de estudio según Grado de Discapacidad Intelectual. Pacientes IDAI 2015-2017**



Se pudo observar en la población de estudio que el grado de Discapacidad Intelectual Moderado representó el 42% de los casos. En segundo lugar, de forma casi concomitante los grados de Discapacidad Intelectual Leve y Grave representaron el 28% y 29% de frecuencia respectivamente y por último la Discapacidad Intelectual de grado Profundo lo presentó el 1% de la población de estudio.

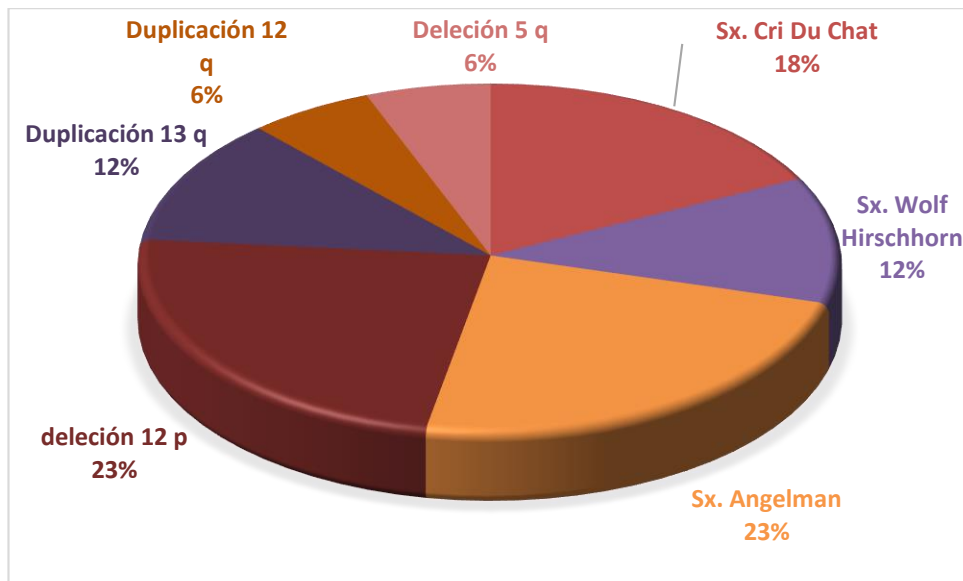


**Gráfica N° 5 Distribución de la población con Discapacidad Intelectual según Rearreglos Cromosómicos y Sospecha Clínica de Enfermedades Genéticas. Pacientes IDAI 2015-2017**



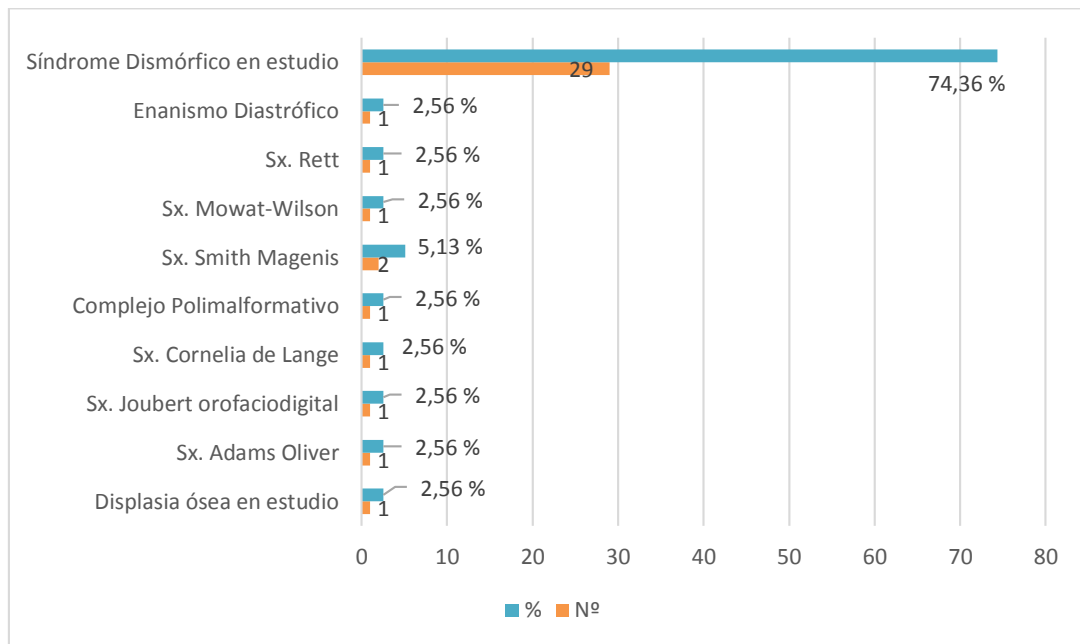
Según la gráfica expuesta, la Discapacidad Intelectual Síndrómica representó el 56,52% de los casos de la población de estudio. El 24,67% de los pacientes con Discapacidad Intelectual estudiados corresponden a Rearreglos Cromosómicos Crípticos. Los Rearreglos Cromosómicos Numéricos representaron el 10,14% de frecuencia en los pacientes estudiados y el 8,70% de los pacientes con Discapacidad Intelectual presentaron Rearreglos Cromosómicos Estructurales.

**Gráfica N° 6 Distribución de la población con Discapacidad Intelectual según Rearreglos Cromosómicos Crípticos. Pacientes IDAI 2015-2017**



Se pudo evidenciar que dentro de los Rearreglos Cromosómicos Crípticos, el Síndrome de Angelman y la deleción 12p presentaron un 23% de frecuencia en la población de estudio cada uno, seguido del Síndrome de Cri Du Chat con el 18%, el Síndrome de Wolf-Hirschhorn y la duplicación 13q representaron un 12% de frecuencia por igual, por último la deleción 5q y la duplicación 12q representaron el 6% de los casos cada uno.

**Gráfica 7. Distribución porcentual de la población de estudio según Discapacidad Intelectual Síndrónica. Pacientes IDAI 2015-2017**



Se pudo observar que la Discapacidad Intelectual Síndrónica 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, Sx. de Joubert Orofaciodigital, Sx. De Cornelia de Lange, Displasia ósea, Complejo polimalformativo, Sx. de Mowat-Wilson, Sx. de Rett y Enanismo Diastrófico y el 5,13% de los pacientes fueron representados por el Síndrome de Smith-Magenis. En contraste, el 74,36% de los pacientes con Discapacidad Intelectual Síndrónica no presentaron un diagnóstico específico y fueron catalogados como Sx. Dismórfico en estudio.

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

Según la tabla expuesta se encontraron veinticinco pacientes con Discapacidad Intelectual que presentaron Rearreglos cromosómicos diagnosticados por citogenética clásica, de los cuales siete fueron alteraciones numéricas y dieciocho alteraciones estructurales. De las alteraciones numéricas, cuatro pacientes presentaron trisomía del cromosoma 21(Síndrome de Down), en dos pacientes se encontró un cromosoma marcador (uno de ellos en cuadro mosaico) y un paciente varón presentó duplicación del cromosoma sexual X (Síndrome de Klinefelter). En las alteraciones estructurales se identificaron tres pacientes con delección de la región distal del brazo corto del cromosoma 5 en mosaico (Síndrome de Cri Du Chat); un paciente con delección de la región distal del brazo corto del cromosoma 4 en mosaico (Síndrome de Wolf-Hirschhorn); cinco pacientes con Rearreglos tipo inversión paracéntrica del cromosoma 13 mosaico; cuatro pacientes con delección de la región distal del brazo corto del cromosoma 12 en mosaico; dos pacientes

con duplicación parcial del cromosoma 13 en mosaico; un paciente con duplicación del brazo corto del cromosoma 12, finalmente un paciente con translocación del cromosoma 1;5.

**Tabla No. 2 Distribución de la población con Discapacidad Intelectual según Hallazgos de Citogenética Molecular (FISH). Pacientes IDAI 2015-2017**

CÓDIGO	SEXO	REARREGLOS SUBTELOMÉRICOS	REARREGLOS INTERSTICIALES
DI 11	Masculino		46, XY. Nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP)×2[178/200]/46, XY. Nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP-)[22/200]
DI 12	Masculino		46, XY. Nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP)×2[174/200]/46, XY. Nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP-)[26/200].
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]	
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].	
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].	
DI 48	Masculino	46, XY. Nuc ish 4p16.3 (WHS)×2[180/200]/46, XY. Nuc ish del (4) (p16.3) (WHS-)[20/200].	
DI 55	Masculino	46, XY. Nuc ish 4p16.3 (WHS)×2[176/200]/46, XY. Nuc ish del (4) (p16.3) (WHS-)[24/200].	
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]
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]
<b>Total</b>		<b>5</b>	<b>4</b>

Según la tabla se reveló la existencia de nueve Rearreglos Cromosómicos Críticos, de los cuales se observaron cinco Rearreglos Subteloméricos: tres pacientes con delección 5p(15.2) que corresponden a Síndrome de Cri Du Chat, dos pacientes con delección 4p(16.3) que corresponde a Síndrome de Wolf Hirschhorn. De los Rearreglos cromosómicos intersticiales cuatro pacientes fueron diagnosticados con delección 15q(11.2) que corresponden a Síndrome de Angelman.

**Tabla No. 3 Distribución de la población con Discapacidad Intelectual según Rearreglos Cromosómicos Crípticos por Citogenética Clásica y Molecular. Pacientes IDAI 2015-2017**

Código	Sexo	Rearreglos Cromosómicos Crípticos por FISH	Rearreglos Cromosómicos Crípticos por Citogenética Clásica
DI 11	Masculino	46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP)×2[178/200]/46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP-)[22/200]	
DI 12	Masculino	46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP)×2[174/200]/46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP-)[26/200].	
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		46, XY [14]/46, XY, del (12) (p13) [6]
DI 43	Masculino		46, XY [2]/46, XY, dup (13) (q34) [18]
DI 44	Masculino		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].	
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		46, XY, dup(12)(q24) [20]
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]	
DI 61	Femenino		46, XX [12]/46, XX, del (12) (p13) [8]
DI 63	Femenino		46, XX, 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]	
DI 68	Femenino		46, XX [12]/46, XX, del (12) (p13) [8]
DI 72	Masculino		46, XY [14]/46, XY, del (12) (p13) [6]
Total		<b>9</b>	<b>12</b>

De acuerdo a la presente tabla se observaron diecisiete pacientes con Rearreglos Cromosómicos Crípticos diagnosticados por Citogenética Clásica y Molecular (FISH). De los cuales doce fueron identificados por citogenética clásica, de estos pacientes cuatro fueron confirmados a la vez por citogenética molecular (FISH). Empleando citogenética molecular se llegó a diagnosticar cinco pacientes con Rearreglos Cromosómicos Crípticos que previamente reportaron cariotipo normal.

**Tabla N° 4 Distribución de la población con Discapacidad Intelectual con Inversión paracéntrica del cromosoma 13 y hallazgos clínicos. Pacientes IDAI. 2015-2017**

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	DI 13*	DI 14*	DI 15*	DI 51	DI 67
<b>Retraso Desarrollo Psicomotor</b>	X	X	X	X	NS**
<b>Cardiopatía tipo CIV***</b>	X	Normal	Normal	Normal	Normal
<b>Litiasis Renal</b>	X	Normal	Normal	Normal	Normal
<b>Rinorragia/ Fragilidad Capilar</b>	Normal	X	Normal	Normal	Normal
<b>Displasia Congénita de Cadera</b>	Normal	Normal	X	Normal	Normal
<b>Parálisis Cerebral Infantil</b>	Normal	Normal	X	Normal	Normal
<b>Déficit Atencional</b>	Normal	Normal	Normal	X	Normal
<b>Neumonía</b>	Normal	Normal	Normal	X	Normal
<b>Disfasia orofacial</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	X
<b>Mucocele</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	X
<b>DI Leve</b>	Normal	Normal	X	Normal	Normal
<b>DI Moderada</b>	X	X	X	X	X
<b>Antecedentes de DI familiar</b>	X	X	X	Normal	NS
<b>Malformación congénita en la familia</b>	X	X	X	Normal	NS
<b>Condición genética familiar</b>	X	X	X	Normal	NS
<b>Talla Baja</b>	X	X	X	X	Normal
<b>Bajo peso</b>	X	X	X	Normal	Normal
<b>Microcefalia</b>	X	X	Normal	Normal	X
<b>Facies dismórfica</b>	X	X	X	Normal	X
<b>Pabellones Auriculares dismórficos</b>	X	X	Normal	Normal	Normal
<b>Ojos dismórficos</b>	X	X	X	Normal	Normal
<b>Nariz dismórfica</b>	X	X	X	X	Normal
<b>Filtrum ancho</b>	X	X	Normal	Normal	Normal
<b>Boca dismórfica</b>	X	X	X	Normal	X
<b>Micrognatia</b>	Prognatismo	X	X	Normal	X
<b>Cuello corto</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	X
<b>Pectus carinatum</b>	X	X	Normal	Normal	Normal
<b>Soplo cardíaco</b>	X	Normal	Normal	Normal	Normal
<b>Escoliosis</b>	Normal	Normal	Normal	X	Normal
<b>Alteración de Miembros superiores</b>	X	X	Normal	Normal	Normal
<b>Alteración de Miembros inferiores</b>	X	X	Normal	X	Normal
<b>Alteración de Piel</b>	X	X	Normal	Normal	Normal

\*Hermanos

\*\*NS: No sabe

\*\*\*CIV: Comunicación Interventricular

Se puede apreciar en los cinco pacientes con Discapacidad Intelectual que presentan inversión paracéntrica del cromosoma 13, las siguientes semejanzas clínicas: Retraso del Desarrollo Psicomotor, Discapacidad Intelectual de grado moderado, talla baja, peso bajo, microcefalia; facies con ojos, nariz y boca dismórficas, micrognatia y alteraciones en miembros inferiores. La familia de pacientes DI 13, DI 14 y DI 15 presentan antecedentes de Discapacidad Intelectual, malformaciones congénitas y condición genética familiar.

**Tabla N° 5 Distribución de la población con Discapacidad Intelectual con duplicación 13q y hallazgos clínicos. Pacientes IDAI. 2015-2017**

CARACTERÍSTICA CLÍNICAS	DI 43	DI 44
<b>Retraso del Desarrollo Psicomotor</b>	X	Normal
<b>Psicosis Infantil</b>	X	Normal
<b>Trastorno Déficit Atencional e Hiperactividad</b>	Normal	X
<b>DI Leve</b>	X	X
<b>Sobrepeso</b>	X	Normal
<b>Microcefalia</b>	Normal	X
<b>Braquicefalia</b>	X	Normal
<b>Facies dismórfica</b>	X	X
<b>Pabellones auriculares dismórficos</b>	X	X
<b>Ojos dismórficos</b>	X	X
<b>Nariz dismórfica</b>	X	X
<b>Filtrum largo</b>	X	Normal
<b>Boca dismórfica</b>	X	Normal
<b>Micrognatía</b>	Normal	X
<b>Cuello corto</b>	X	Normal

Clínicamente según los datos observados en esta tabla, los pacientes DI 43 Y DI 44 con duplicación 13q coinciden clínicamente con Discapacidad Intelectual leve y facies dismórfica con alteración de pabellones auriculares, ojos y nariz. En el caso del paciente DI43 presenta más dismorfias y alteraciones clínicas como Retraso del Desarrollo Psicomotor y psicosis infantil, en contraste con el paciente DI 44 que presenta Trastorno del Déficit Atencional y dismorfias más leves.



**Tabla N° 6 Distribución de la población con Discapacidad Intelectual con delección 12p y hallazgos clínicos. Pacientes IDAI. 2015-2017**

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	DI 39	DI 61	DI 68	DI 72
Retraso Desarrollo Psicomotor	X	No sabe	No sabe	X
<b>Epilepsia</b>	<b>X</b>	Normal	<b>X</b>	<b>X</b>
Parálisis Cerebral Infantil	X	Normal	X	Normal
Leucopenia	Normal	Normal	X	Normal
Trastorno de Déficit Atencional e Hiperactividad	Normal	Normal	Normal	X
DI Moderada	Normal	Normal	X	X
DI Grave	X	X	Normal	Normal
Talla baja	X	X	Normal	Normal
Bajo peso	X	Normal	Normal	Normal
<b>Microcefalia</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	Normal
<b>Facies Dismórfica</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Pabellón Auricular dismórfico</b>	Normal	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Ojos dismórficos</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Nariz dismórfica	X	Normal	Normal	X
<b>Filtrum dismórfico</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	Normal
Boca dismórfica	Normal	Normal	X	X
Micrognatia	Normal	X	X	Normal
Cuello corto	Normal	Normal	X	Normal
Tórax en tonel	Normal	Normal	Normal	X
Escoliosis	Normal	Normal	Normal	X
Sinostosis radiocubital	X	Normal	Normal	Normal
Alteración en Miembros Inferiores	X	Normal	Normal	X
Hipotonía	X	Normal	Normal	Normal
No camina	X	Normal	Normal	Normal
No habla	X	Normal	Normal	X

Clínicamente según los datos expuestos en la tabla, en los cuatro pacientes con delección 12p los hallazgos clínicos comunes fueron facies con micrognatia, filtrum, ojos y pabellones auriculares dismórficos. Los pacientes DI 39, DI 61 y DI 68 presentaron una Discapacidad Intelectual con microcefalia, en tanto que los pacientes DI 39, DI 68 y DI 72 presentaron Epilepsia como antecedentes clínicos.

**Tabla N° 7 Distribución de la población con Discapacidad Intelectual con delección 5p y hallazgos clínicos. Pacientes IDAI. 2015-2017**

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	DI 22	DI 23	DI 46
Trastorno del Espectro Autista	X	X	Normal
<b>Retraso del Desarrollo Psicomotor</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Retraso del Lenguaje	X	X	
Epilepsia	Normal	X	X
Parálisis Cerebral Infantil	Normal	X	Normal
Talla Baja	Normal	X	X
Bajo Peso	Normal	X	X
Microcefalia	Normal	X	X
<b>Facies dismórfica</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Ojos Dismórficos</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Pabellones auriculares dismórficos</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Nariz dismórfica</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Filtrum Dismórfico	X	Normal	Normal
Pectus excavatum	X	Normal	Normal
Boca Dismórfica	Normal	X	X
Marcha anormal	Normal	X	Normal
Trastorno del lenguaje ( sin habla)	Normal	Normal	X

Según los datos proporcionados en esta tabla, clínicamente los tres pacientes con delección 5p presentaron facies con ojos, nariz y pabellones auriculares dismórficos y antecedentes patológicos frecuentes como Retraso del Desarrollo Psicomotor, seguido de Trastorno del Espectro Autista, retraso del lenguaje y epilepsia. Las medidas antropométricas revelan talla baja, bajo peso y microcefalia en dos de los tres pacientes (DI 23 y DI 46).

**Tabla N° 8 Distribución de la población con Discapacidad Intelectual con deleción 4p y hallazgos clínicos. Pacientes IDAI. 2015-2017**

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	DI 48	DI 55
Epilepsia	X	Normal
Displasia Congénita de Cadera	X	X
Parálisis Cerebral Infantil	X	Normal
DI profunda	X	Normal
Retraso del Desarrollo Psicomotor	X	Normal
Microcefalia	X	X
Trastorno del Espectro Autista	Normal	X
Trastorno Déficit Atencional e Hiperactividad	Normal	X
Talla baja	Normal	X
Facies “Yelmo de Casco Griego”	X	Normal
Facies dismórfica	Normal	X
Hipotonía	X	Normal
Cuello ancho	X	Normal
Hipotrofia muscular en miembros inferiores	X	Normal
Incapacidad de caminar	X	Normal
Trastorno del lenguaje (sin habla)	X	X

Los dos pacientes con deleción 4p coincidieron con el antecedente de Displasia Congénita de Cadera, clínicamente presentaron microcefalia y trastorno del lenguaje (no hablan). El paciente DI 48 presenta la característica facies de “Yelmo de Casco Griego”.

**Tabla N° 9 Distribución de la población con Discapacidad Intelectual con delección 15q y hallazgos clínicos. Pacientes IDAI. 2015-2017**

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	DI 11	DI 12	DI 59	DI 64
Retraso del Desarrollo Psicomotor	Normal	X	Normal	Normal
Alteración de la conducta	Normal	X	Normal	Normal
<b>DI grave</b>	Normal	Normal	<b>X</b>	<b>X</b>
Criptorquidia bilateral	Normal	Normal	X	Normal
Parálisis Cerebral Infantil	Normal	Normal	Normal	X
<b>Talla Baja</b>	Normal	Normal	<b>X</b>	<b>X</b>
Bajo Peso	Normal	Normal	Normal	X
<b>Microcefalia</b>	Normal	Normal	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Macrocefalia</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	Normal	Normal
<b>Facies dismórfica</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	Normal
<b>Marcha de marioneta</b>	Normal	Normal	Normal	<b>X</b>
<b>Hipotonía</b>	Normal	Normal	Normal	<b>X</b>
<b>Trastorno del lenguaje (sin habla)</b>	Normal	Normal	Normal	<b>X</b>
<b>Personalidad amigable</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	Normal	<b>X</b>

Según los datos expuestos en la tabla, los pacientes DI 59 y DI 64 fueron diagnosticados de Discapacidad Intelectual grave y presentaron microcefalia, talla baja y facies dismórfica. Particularmente, el paciente DI 64 presentó marcha de marioneta, hipotonía, no habla y tiene personalidad amigable, clínica compatible con la delección 15q. Los pacientes DI 11 y DI 12 presentaron antecedentes patológicos como alteración de conducta, Discapacidad Intelectual moderada y Retraso del Desarrollo Psicomotor, clínicamente presentaron macrocefalia, facies dismórfica y personalidad amigable.

**Tabla No. 10 Distribución de pacientes con Discapacidad Intelectual según consulta externa o población interna. Pacientes IDAI 2015-2017**

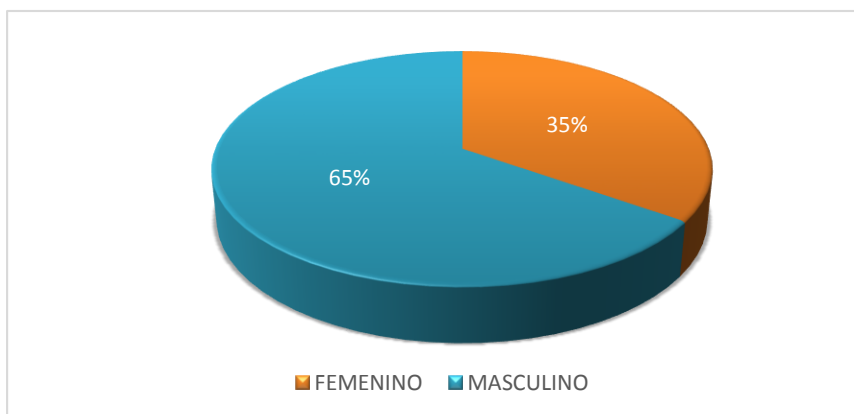
PACIENTES EXTERNOS/INTERNOS	Nº	PORCENTAJE
<b>Externos*</b>	34	49,28
<b>Internos**</b>	35	50,72
<b>Total</b>	69	100,00

\* Externo. Paciente que acude por consulta externa del IDAI

\*\*Interno. Paciente en condición de abandono que vive en el IDAI

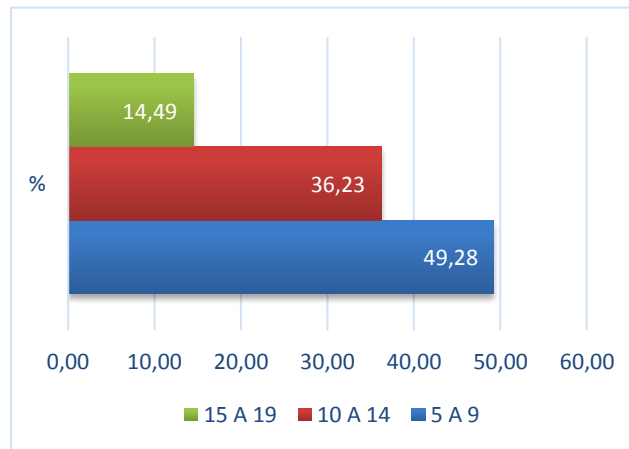
Se pudo observar que los pacientes con Discapacidad Intelectual de consulta externa tuvieron una frecuencia de presentación de 49,28%, cifra relativamente cercana a la de la población interna que representó el 50,72% de los casos.

**Gráfica N° 8 Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según género. Pacientes IDAI 2015-2017**



Según la gráfica, se pudo observar en la población con Discapacidad Intelectual del IDAI una mayor afectación en el sexo masculino (65%) respecto al sexo femenino (35%). Expresando una razón de sexo de 1.88, lo que llevó a pensar que por cada paciente mujer con Discapacidad Intelectual se deben esperar 2 pacientes masculinos.

**Gráfica N° 9 Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según grupo etáreo. Pacientes IDAI 2015-2017**



La gráfica tuvo una distribución quinquenal para el análisis de edad en la población con Discapacidad Intelectual, la mayor representación estuvo dada por el grupo etáreo entre 5 a 9 años con el 49,28% de frecuencia, con edad promedio de 10.14 años +/- 3.63. Seguida del grupo de 10-14 años con el 36,23% de presentación, por último se encuentra el quinquenio de 15-19 años con el 14,49% de frecuencia.

**Tabla No. 11 Correlación entre Discapacidad Intelectual con y sin Rearreglos Cromosómicos y todas las variables de estudio. Pacientes IDAI 2015-2017**

VARIABLE DE ESTUDIO	PRUEBA G DE FISHER	SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA
<b>Población externa/interna</b>	(G <sub>1</sub> =0,518, p=0.472)	No existe diferencia significativa
<b>Género</b>	(G <sub>1</sub> =0.275, p=0.600)	No existe diferencia significativa
<b>Discapacidad Intelectual</b>	(G <sub>5</sub> =9.097, p=0.105)	No existe diferencia significativa
<b>Talla</b>	(G <sub>2</sub> =2.559, p=0.278)	No existe diferencia significativa
<b>Peso</b>	(G <sub>2</sub> =3.315, p=0.191)	No existe diferencia significativa
<b>Perímetro cefálico</b>	(G <sub>2</sub> =5.742, p=0.057)	No existe diferencia significativa
<b>Cráneo</b>	(G <sub>1</sub> =1.315, p=0.251)	No existe diferencia significativa
<b>Facies</b>	(G <sub>1</sub> =0.806, p=0.369)	No existe diferencia significativa
<b>Frente</b>	(G <sub>1</sub> =0.019, p=0.892)	No existe diferencia significativa
<b>Tercio medio facial significativa</b>	(G <sub>1</sub> =0.035, p=0.851)	No existe diferencia significativa
<b>Pliegue naso labial</b>	(G <sub>1</sub> =1.225, p=0.268)	No existe diferencia significativa
<b>Mejillas</b>	(G <sub>1</sub> =0.098, p=0.745)	No existe diferencia significativa
<b>Implantación capilar</b>	(G <sub>1</sub> =1.154, p=0.283)	No existe diferencia significativa
<b>Pabellones auriculares</b>	(G <sub>1</sub> =1.616, p=0.204)	No existe diferencia significativa
<b>Implantación</b>	(G <sub>1</sub> =2.803, p=0.094)	No existe diferencia significativa
<b>Displásicos</b>	(G <sub>1</sub> =0.085, p=0.770)	No existe diferencia significativa
<b>Ojos</b>	(G <sub>1</sub> =0.446, p=0.504)	No existe diferencia significativa
<b>Fisuras palpebrales</b>	(G <sub>1</sub> =4.447, p=0.030)	Sí existe diferencia significativa
<b>Ojos y anexos</b>	(G <sub>1</sub> =2.276, p=0.132)	No existe diferencia significativa
<b>Nariz</b>	(G <sub>1</sub> =1.855, p=0.173)	No existe diferencia significativa
<b>Columella</b>	(G <sub>1</sub> =0.191, p=0.662)	No existe diferencia significativa
<b>Punta nasal</b>	(G <sub>1</sub> =0.098, p=0.754)	No existe diferencia significativa
<b>Puente nasal</b>	(G <sub>1</sub> =0.821, p=0.365)	No existe diferencia significativa
<b>Narinas</b>	(G <sub>1</sub> =1.762, p=0.184)	No existe diferencia significativa
<b>Filtrum</b>	(G <sub>1</sub> =2.803, p=0.094)	No existe diferencia significativa
<b>Boca</b>	(G <sub>1</sub> =2.522, p=0.112)	No existe diferencia significativa
<b>Labios</b>	(G <sub>1</sub> =0.002, p=0.983)	No existe diferencia significativa
<b>Lengua</b>	(G <sub>1</sub> =0.065, p=0.798)	No existe diferencia significativa
<b>Paladar</b>	(G <sub>1</sub> =1.003, p=0.317)	No existe diferencia significativa
<b>Dentición</b>	(G <sub>1</sub> =5.738, p=0.017)	Sí existe diferencia significativa
<b>Comisura labial</b>	(G <sub>1</sub> =1.066, p=0.302)	No existe diferencia significativa
<b>Maxilar inferior</b>	(G <sub>1</sub> =0.405, p=0.524)	No existe diferencia significativa
<b>Cuello</b>	(G <sub>1</sub> =0.516, p=0.473)	No existe diferencia significativa
<b>Tórax</b>	(G <sub>1</sub> =0.148, p=0.701)	No existe diferencia significativa
<b>Cardiopulmonar</b>	(G <sub>1</sub> =1.159, p=0.207)	No existe diferencia significativa
<b>Abdomen</b>	(G <sub>1</sub> =0.017, p=0.896)	No existe diferencia significativa
<b>Genitales externos</b>	(G <sub>1</sub> =1.153, p=0.215)	No existe diferencia significativa
<b>Columna</b>	(G <sub>1</sub> =0.253, p=0.628)	No existe diferencia significativa
<b>Miembros superiores</b>	(G <sub>1</sub> =0.851, p=0.356)	No existe diferencia significativa
<b>Manos</b>	(G <sub>1</sub> =1.493, p=0.222)	No existe diferencia significativa
<b>Dedos</b>	(G <sub>1</sub> =1.855, p=0.173)	No existe diferencia significativa
<b>Pliegues aberrantes</b>	(G <sub>1</sub> =5.497, p=0.019)	Sí existe diferencia significativa
<b>Miembros inferiores</b>	(G <sub>1</sub> =0.100, p=0.752)	No existe diferencia significativa
<b>Pies</b>	(G <sub>1</sub> =0.142, p=0.706)	No existe diferencia significativa
<b>Dedos de los pies</b>	(G <sub>1</sub> =0.806, p=0.369)	No existe diferencia significativa
<b>Pliegues aberrantes en miembros inferiores</b>	(G <sub>1</sub> =4.039, p=0.044)	Sí existe diferencia significativa
<b>Piel y anexos</b>	(G <sub>1</sub> =0.206, p=0.650)	No existe diferencia significativa
<b>Pigmentación</b>	(G <sub>1</sub> =2.160, p=0.142)	No existe diferencia significativa
<b>Uñas</b>	(G <sub>1</sub> =0.076, p=0.783)	No existe diferencia significativa
<b>Tono Muscular</b>	(G <sub>2</sub> =3.920, p=0.141)	No existe diferencia significativa
<b>Marcha</b>	(G <sub>2</sub> =3.451, p=0.178)	No existe diferencia significativa
<b>Reflejos</b>	(G <sub>1</sub> =1.955, p=0.376)	No existe diferencia significativa
<b>Condiciones genéticas familiares</b>	(G <sub>1</sub> =1.051, p=0.305)	No existe diferencia significativa
<b>Malformaciones congénitas en la familia</b>	(G <sub>1</sub> =7.517, p=0.006)	Sí existe diferencia significativa
<b>Discapacidad Intelectual Familiar</b>	(G <sub>1</sub> =0.045, p=0.832)	No existe diferencia significativa
<b>Retraso desarrollo psicomotor</b>	(G <sub>1</sub> =0.153, p=0.696)	No existe diferencia significativa

<b>Sangrado transvaginal de la madre</b>	(G <sub>1</sub> =0.261, p=0.609)	No existe diferencia significativa
<b>Enfermedades crónicas de la madre</b>	(G <sub>1</sub> =1.354, p=0.245)	No existe diferencia significativa
<b>Enfermedades agudas de la madre</b>	(G <sub>1</sub> =0.778, p=0.378)	No existe diferencia significativa
<b>Alteraciones clínicas en el nacimiento</b>	(G <sub>1</sub> =0.230, p=0.631)	No existe diferencia significativa
<b>Ictericia neonatal</b>	(G <sub>1</sub> =0.408, p=0.523)	No existe diferencia significativa
<b>Fototerapia</b>	(G <sub>1</sub> =0.049, p=0.825)	No existe diferencia significativa
<b>Permanencia en Incubadora</b>	(G <sub>1</sub> =0.242, p=0.623)	No existe diferencia significativa
<b>Requerimiento de Oxígeno</b>	(G <sub>1</sub> =0.001, p=0.989)	No existe diferencia significativa
<b>Cianosis</b>	(G <sub>1</sub> =0.803, p=0.370)	No existe diferencia significativa
<b>Llanto</b>	(G <sub>1</sub> =3.673, p=0.055)	No existe diferencia significativa
<b>Talla</b>	(G <sub>2</sub> =0.001, p=0.989)	No existe diferencia significativa
<b>Peso</b>	(G <sub>2</sub> =1.965, p=0.379)	No existe diferencia significativa
<b>Parto</b>	(G <sub>1</sub> =0.059, p=0.808)	No existe diferencia significativa
<b>Edad del padre al nacer el propósito*</b>	(F 1,30= 6,473, p=0,016)*	<b>Sí existe diferencia significativa</b>
<b>Edad materna al nacer el propósito*</b>	(F 1,31= 3,744, p=0,062)*	La edad de la madre al nacer el propósito no varía significativamente

\* Dato numérico analizado con el programa de ANOVA.

La edad del padre al momento del nacimiento del propósito de la población de consulta externa fue significativamente superior cuando existen Rearreglos Cromosómicos (F 1,30= 6,473, p=0,016) en relación a los pacientes sin estas alteraciones. El promedio de edad paterna fue de 36,58 años.

Se observó que pacientes con Rearreglos cromosómicos presentaron significativamente mayor cantidad de malformaciones congénitas en la familia que los individuos que no tienen alteraciones cromosómicas (G<sub>1</sub>=7.517, p=0.006)

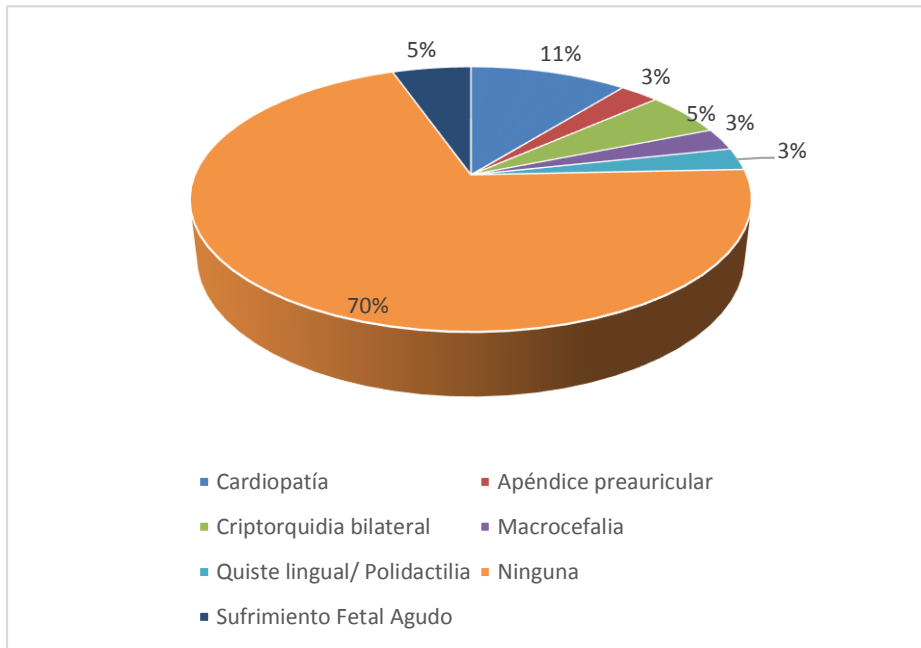
Se pudo observar que los pacientes con Rearreglos Cromosómicos presentaron significativamente Fisuras palpebrales más dismórficas que los individuos que no tienen alteraciones cromosómicas (G<sub>1</sub>=4.447, p=0.030).

Los pacientes que tienen Rearreglos Cromosómicos presentaron significativamente más dentición anormal que los individuos que no tienen alteraciones cromosómicas (G<sub>1</sub>=5.738, p=0.017).

Con la prueba G de Fisher se obtuvo que pacientes con Rearreglos Cromosómicos presentaron significativamente más pliegues aberrantes en miembros superiores (G<sub>1</sub>=5.497, p=0.019) y en miembros inferiores (G<sub>1</sub>=4.039, p=0.044) en relación a los pacientes que no tienen alteraciones cromosómicas.

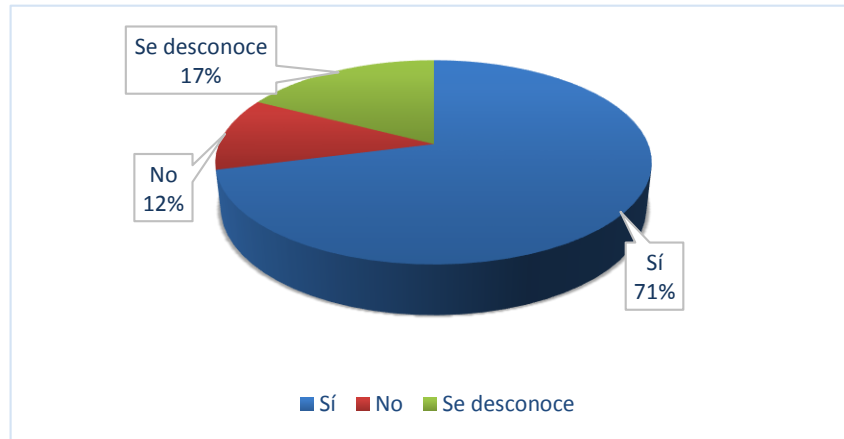


**Gráfica N° 10 Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según alteraciones clínicas encontradas al nacimiento. Pacientes IDAI 2015-2017**



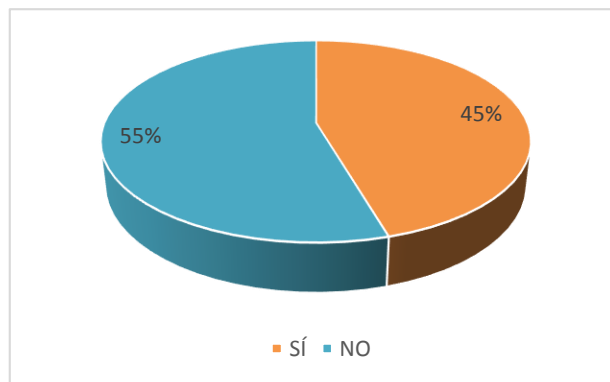
Se pudo observar en la gráfica que solamente el 30% de los pacientes con Discapacidad Intelectual presentaron malformaciones congénitas, de las cuales la cardiopatía y la criptorquidia fueron las más representativas, con un 11% y 5% de frecuencia respectivamente.

**Gráfica N° 11. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Retraso Desarrollo Psicomotor. Pacientes IDAI 2015-2017**



Se pudo observar según la gráfica que más de la mitad de los pacientes con Discapacidad Intelectual (71%) presentaron Retraso del Desarrollo Psicomotor, seguido de un 17% que desconocen este dato y un 12% que no lo presentó.

**Gráfica 12. Distribución porcentual de la población externa de estudio según Discapacidad Intelectual Familiar. Pacientes IDAI 2015-2017**



En población externa con Discapacidad Intelectual se pudo observar como antecedente importante que existe un 55% de la población que no presentó Discapacidad Intelectual familiar, seguido de un 45% que sí presentó este dato muy interesante.

**Tabla N° 12. Distribución porcentual de la población externa con Discapacidad Intelectual según Malformaciones congénitas en la familia. Pacientes IDAI 2015-2017**

<b>MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN LA FAMILIA</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
<b>Sí</b>	5	15,15
<b>No</b>	28	84,85
<b>Total</b>	33	100,00

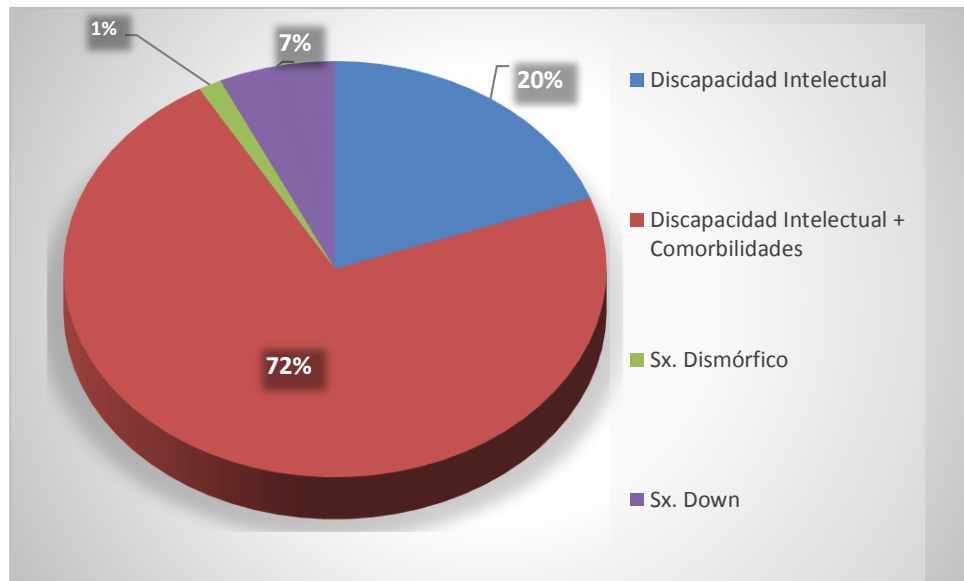
Solamente el 15% de las familias entrevistadas de pacientes con Discapacidad Intelectual refieren el antecedente de malformación congénita familiar. El 85% restante no reportó malformación congénita familiar.

**Tabla N° 13. Distribución porcentual de la población externa con Discapacidad Intelectual según Condición Genética en la familia. Pacientes IDAI 2015-2017**

<b>CONDICIÓN GENÉTICA FAMILIAR</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
<b>Sí</b>	4	12,12
<b>No</b>	29	87,88
<b>Total</b>	33	100,00

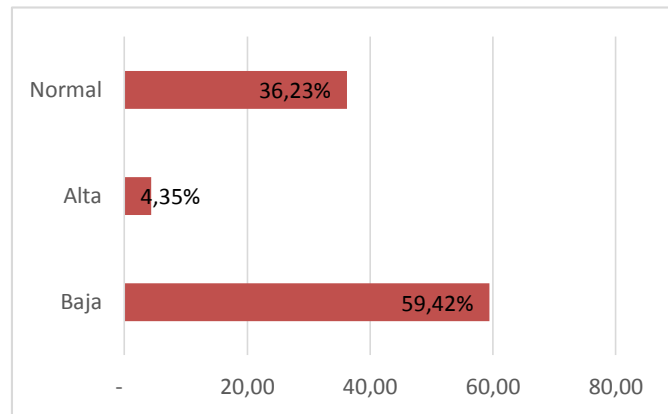
En el 12% de las familias de los pacientes externos con Discapacidad Intelectual, indicaron tener antecedentes de alguna condición genética familiar. El 87,88% de los pacientes no presentó este antecedente.

**Gráfica N° 13 Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según motivo de consulta. Pacientes IDAI 2015-2017**



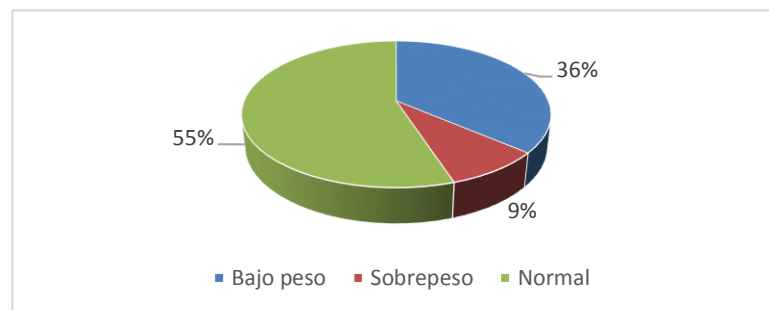
Según la gráfica se puede observar que el motivo principal de consulta de la población de estudio fue la Discapacidad Intelectual asociada a comorbilidades en un 72%, seguida de la Discapacidad Intelectual aislada en un 20%, frecuencias más bajas representaron Sx. Down (7%) y Sx. Dismórfico (1%).

**Gráfica 14. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Examen Dismorfológico. TALLA. Pacientes IDAI 2015-2017**



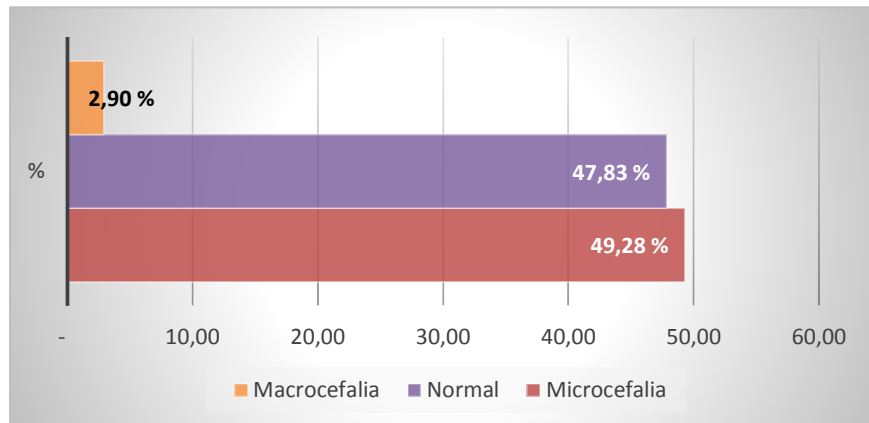
Del total de la población con Discapacidad Intelectual se pudo verificar que más de la mitad de los pacientes presentaron talla baja (59%), dato muy importante a tomar en cuenta, en contraste con una talla normal en el 36% y una talla alta en el 4%.

**Gráfica 15. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Examen Dismorfológico. PESO. Pacientes IDAI 2015-2017**



En el gráfico de tortas se puede observar en la población con Discapacidad Intelectual que las alteraciones en el peso corporal (bajo peso y sobrepeso) representaron el 45% de los casos en contraste con un 55% que reportó normalidad.

**Gráfica 16. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Examen Dismorfológico. PERÍMETRO CEFÁLICO. Pacientes IDAI 2015-2017**



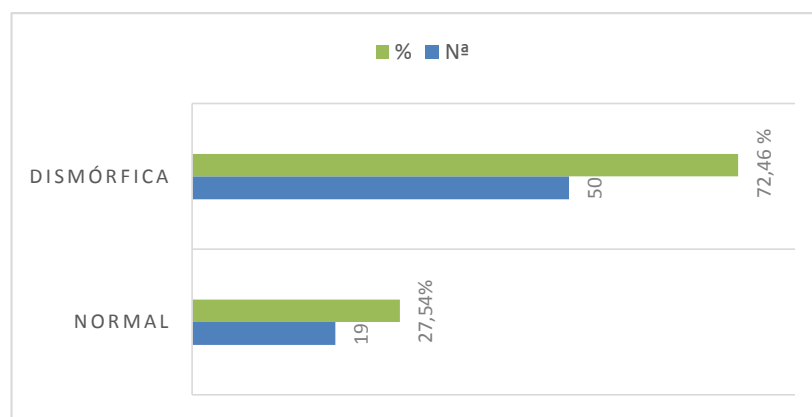
Se observó que el valor normal del Perímetro Cefálico estuvo presente en el 48% de la población estudiada, en comparación con un perímetro cefálico fuera de rango de la media ya sea con más o menos 2 Desvíos Estándar, que representó el 52%, dato a considerar en la evaluación clínica.

**Tabla 14. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Examen Dismorfológico. CRÁNEO. Pacientes IDAI 2015-2017**

CRÁNEO	Nº	%
<b>Normal</b>	42	60.87
<b>Dismórfico</b>	27	39.13
<b>Total</b>	69	100,00

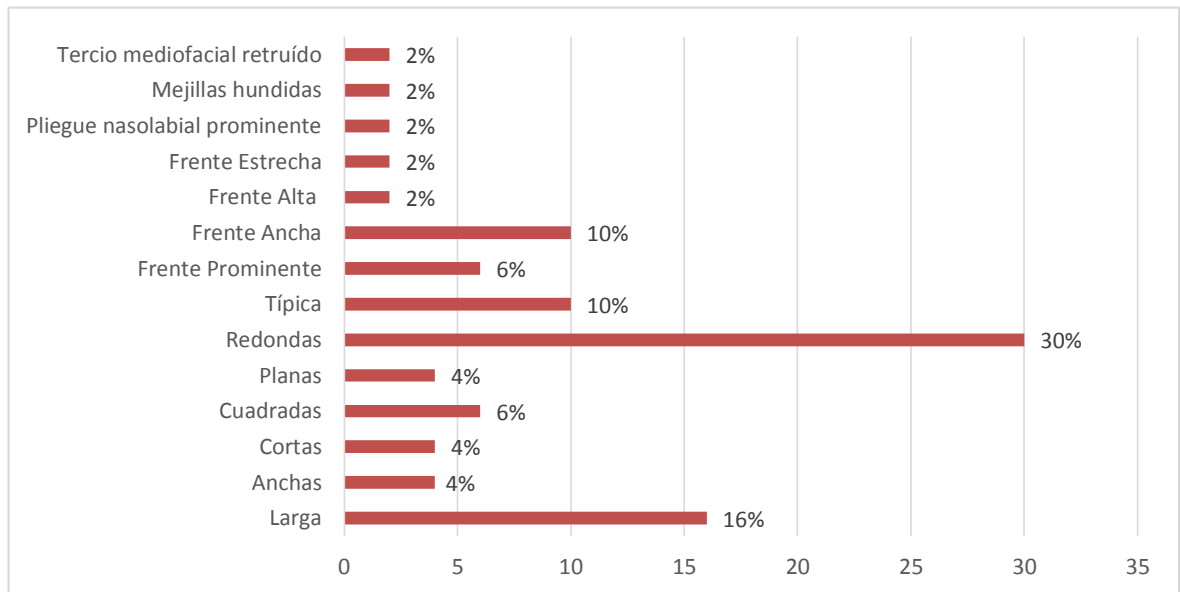
Se pudo observar que más de la mitad de los pacientes con Discapacidad Intelectual (61%) no presentaron anomalías del cráneo, sin embargo, las dismorfias no estuvieron del todo ausentes, las cuales se presentaron con el 39% de frecuencia en la población estudiada.

**Gráfica 17. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Examen Dismorfológico. FACIES. Pacientes IDAI 2015-2017**



El 72.46% de los pacientes con Discapacidad Intelectual presentaron facies dismórfica en contraste con un 27.54% de la población que no la presentó, dato interesante que se debe tomar en cuenta en la evaluación clínica.

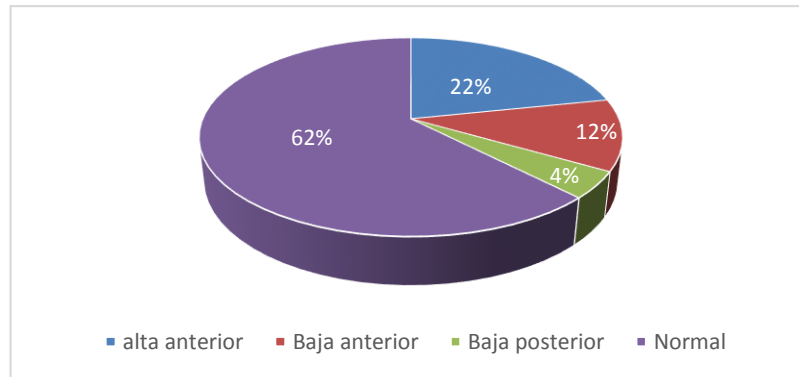
**Gráfica 18. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Examen Dismorfológico. FACIES DISMÓRFICA. Pacientes IDAI 2015-2017**



Según la gráfica, la facies dismórfica más representativa estuvo dada por la facies redondeada en el 30% de los pacientes con Discapacidad Intelectual, seguida de un 16% con la facies larga y 10% de facies típica. Dentro las dismorfias más representativas, también se encontró a la frente ancha en un 10% de los casos.

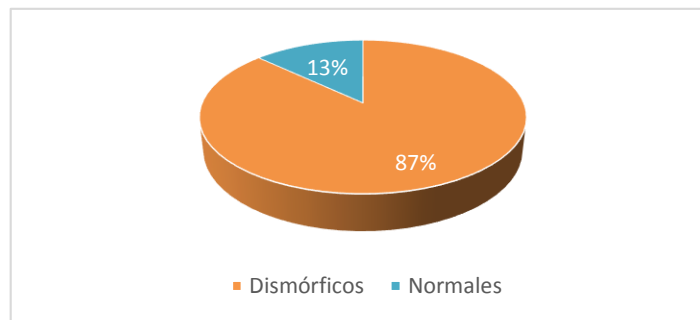


**Gráfica 19. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Examen Dismorfológico. IMPLANTACIÓN CAPILAR. Pacientes IDAI 2015-2017**



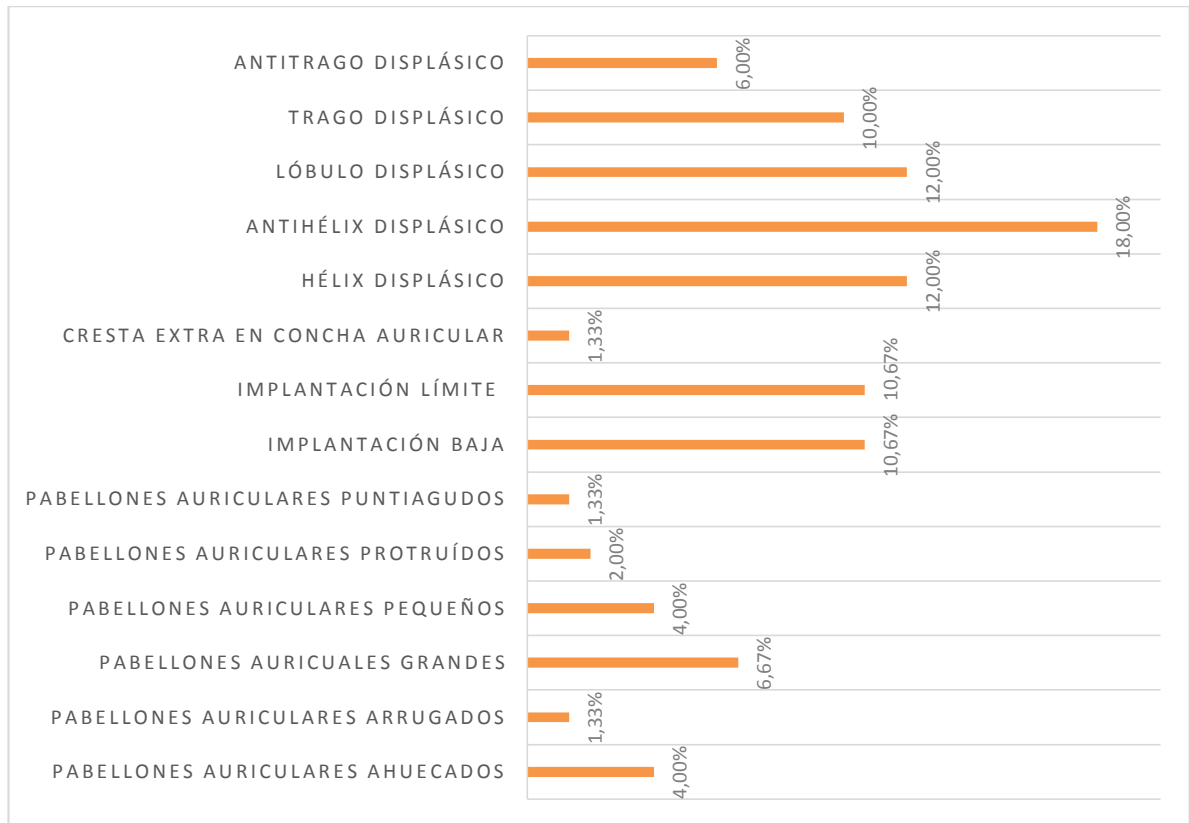
En esta gráfica se pudo observar que la implantación capilar normal estuvo presente en el 62% de los pacientes con Discapacidad Intelectual. Sin embargo, en el 40% restante destaca la implantación capilar alta anterior con 22% de presentación seguida de la implantación baja anterior con el 12% de frecuencia.

**Gráfica 20. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Examen Dismorfológico. PABELLONES AURICULARES. Pacientes IDAI 2015-2017**



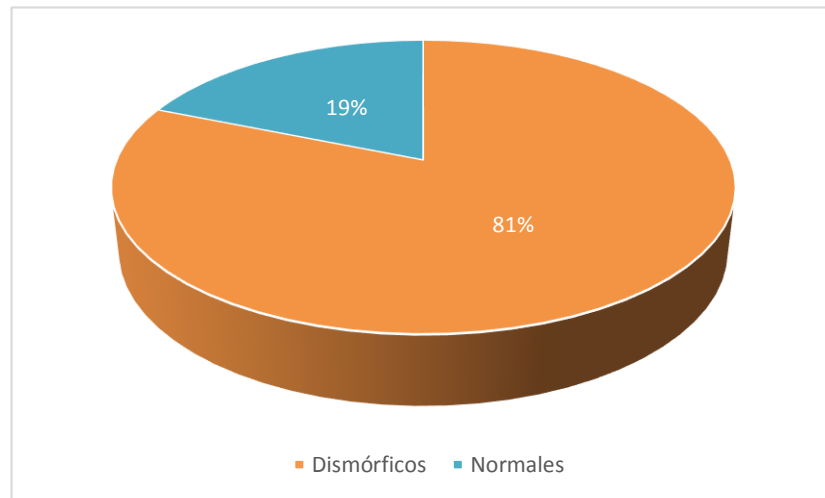
Se observó que un 87% de los pacientes con Discapacidad Intelectual los pabellones auriculares son dismórficos en comparación a un 13% que presenta normalidad. Dato clínico muy importante a ser considerado en la evaluación.

**Gráfica 21. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según dismorfias de PABELLONES AURICULARES. Pacientes IDAI 2015-2017**



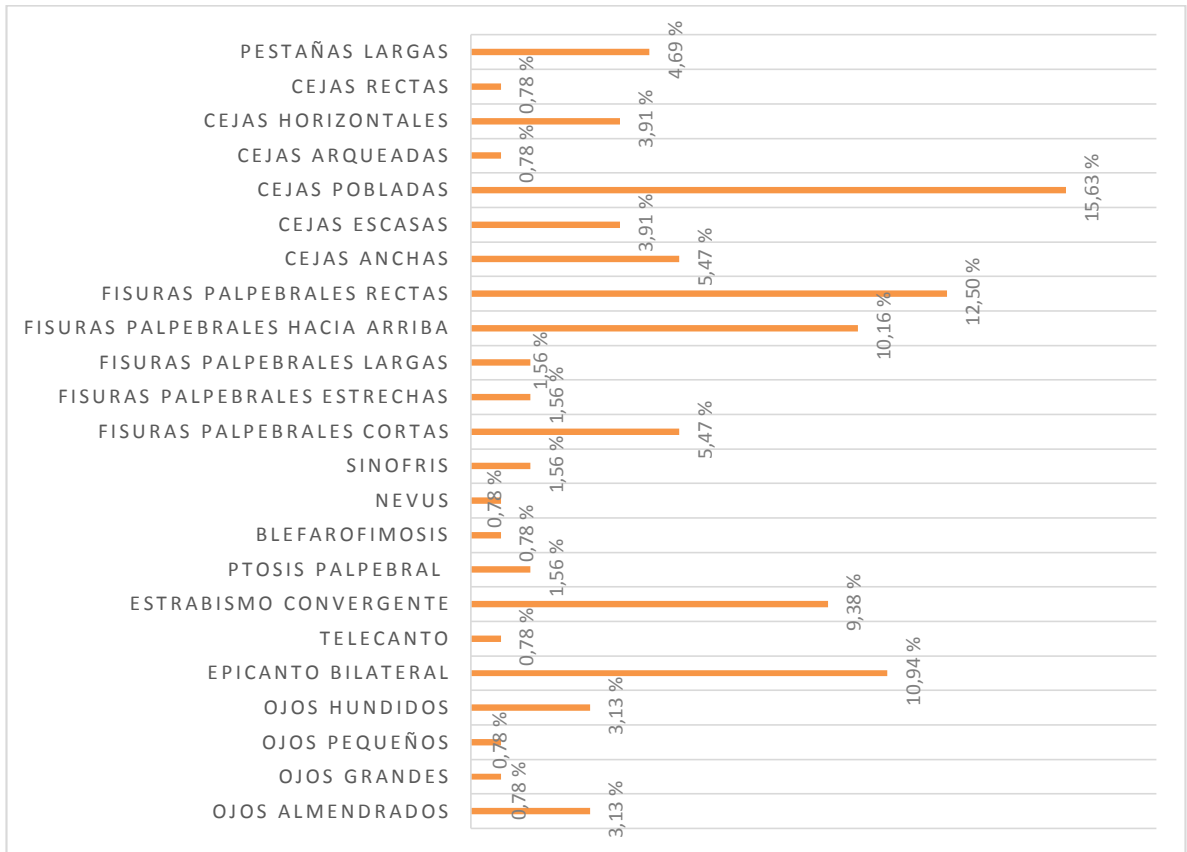
Dentro de las dismorfias de pabellones auriculares más representativas en los pacientes con Discapacidad Intelectual se encontraron Antihélix displásico con el 18%, hélix y lóbulo displásicos en el 12% de los casos, implantación límite y baja del pabellón auricular en el 10.67% de la población estudiada y trago displásico en el 10% de los casos.

**Gráfica 22. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Examen Dismorfológico. Ojos y Anexos. Pacientes IDAI 2015-2017**



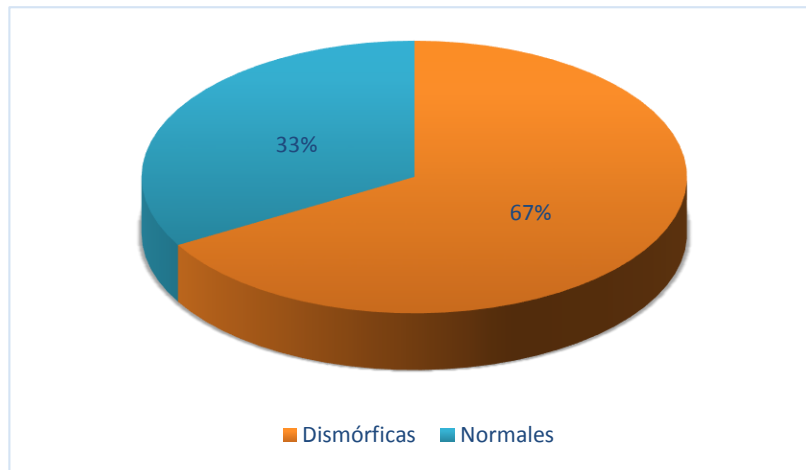
Más del 80% de los pacientes con Discapacidad Intelectual presentó dismorfias en los ojos y anexos, dato muy importante a tomar en cuenta, en contraste con un 19% de los casos que reportaron normalidad en ojos y anexos.

**Gráfica 23. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Dismorfias de Ojos y Anexos. Pacientes IDAI 2015-2017**



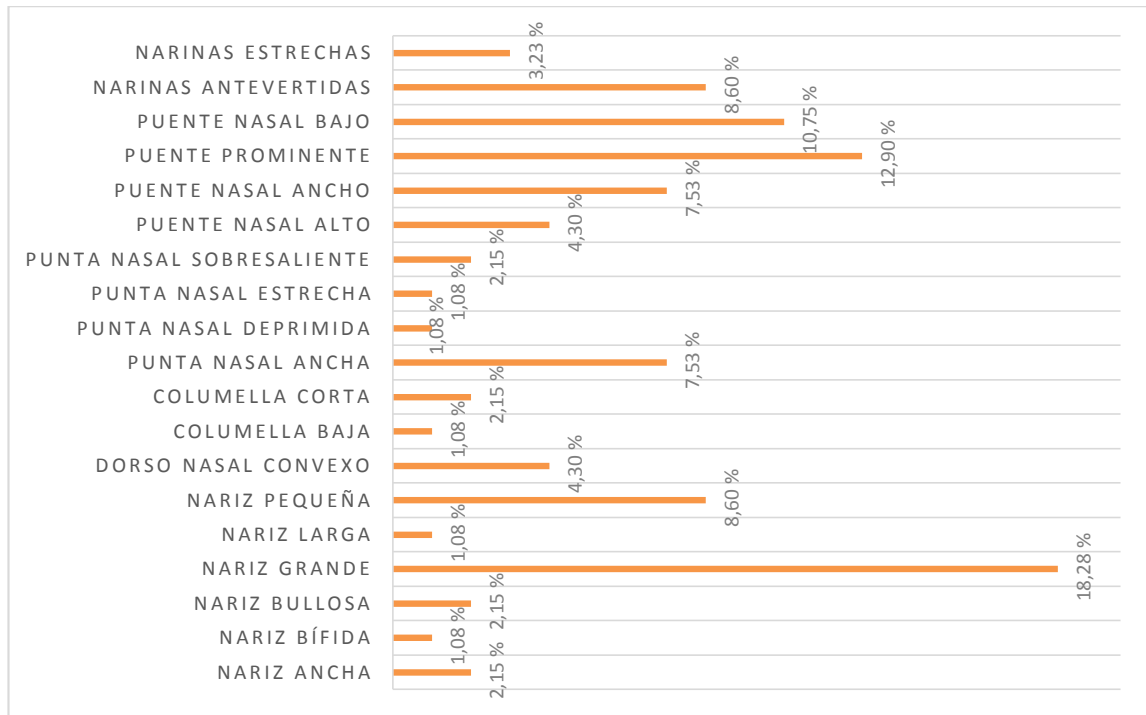
Dentro las dismorfias más representativas del ojo y anexos en la población con Discapacidad Intelectual, se observaron cejas pobladas en el 16% de los casos, estrabismo convergente en el 9% de los casos, epicanto bilateral con 11% de frecuencia, fisuras palpebrales rectas en el 12% y fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba en el 10% de los casos.

**Gráfica 24. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Examen Dismorfológico. Nariz. Pacientes IDAI 2015-2017**



Según los datos de la gráfica un 67% de los pacientes con Discapacidad Intelectual presentó dismorfias de la nariz en contraste con un 33% de los casos que reportó normalidad. Dato clínico a ser considerado en la evaluación clínica.

**Gráfica 25. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según dismorfias de la Nariz. Pacientes IDAI 2015-2017**



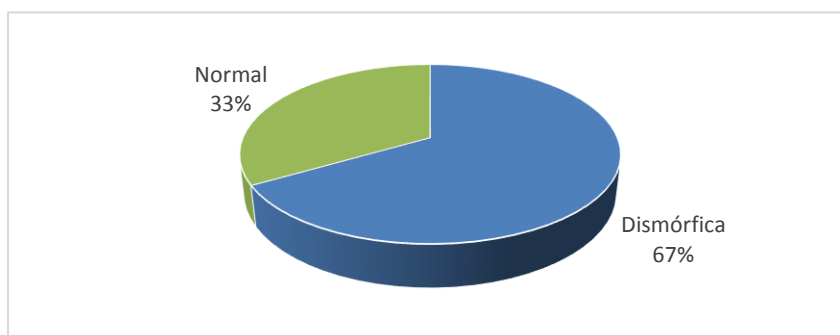
Se pudo observar en la gráfica que las dismorfias más representativas de nariz en la población con Discapacidad Intelectual fueron: nariz grande con un 18% de los casos, 13% con puente nasal prominente, 11% con puente nasal bajo, 9% con nariz pequeña, 9% con narinas antevertidas, 7% con punta nasal ancha y puente nasal ancho en el 7% de la población de estudio.

**Tabla N° 15. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según dismorfias del Filtrum. Pacientes IDAI 2015-2017**

FILTRUM	N°	%
<b>Dismórfico</b>	31	44,93
<b>Normal</b>	38	55,07
<b>Total</b>	69	100,00

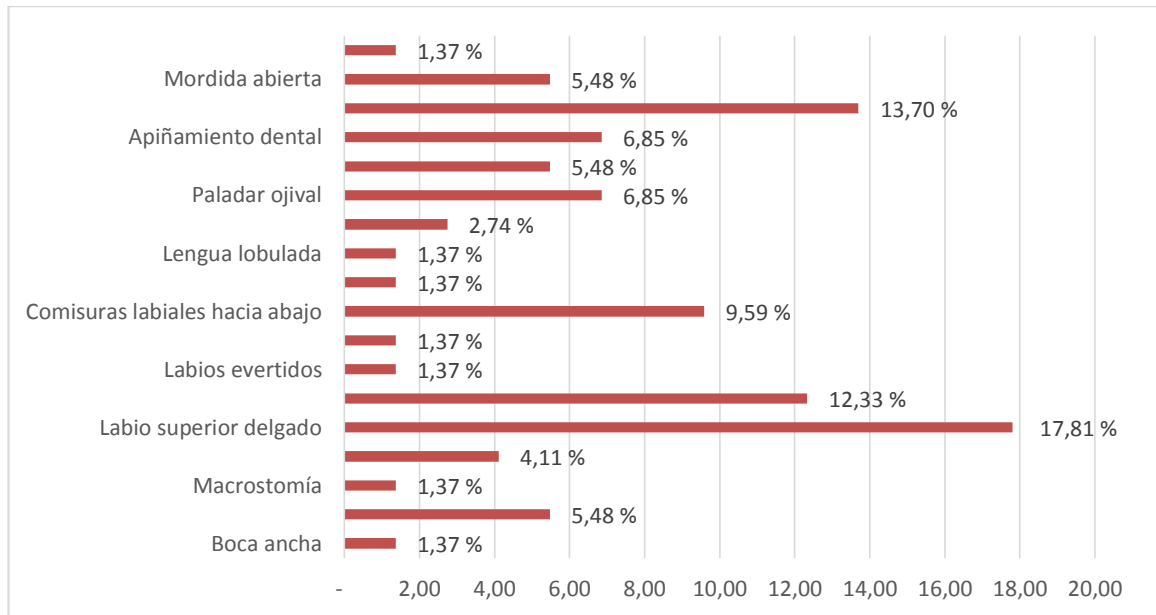
Según los datos de la tabla el filtrum normal representó se presentó en el 55% de los pacientes con Discapacidad Intelectual. No obstante hubo un 45% de pacientes que presentó un filtrum dismórfico.

**Gráfica 26. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Examen Dismorfológico. Boca. Pacientes IDAI 2015-2017**



El 67% de los pacientes con Discapacidad Intelectual presentó dismorfias de la boca, dato clínico a considerarse en la evaluación médica. El 33% de la población estudiada reportó normalidad.

**Gráfica 27 Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según dismorfias de la Boca. Pacientes IDAI 2015-2017**



Se pudo evidenciar que las dismorfias más representativas de la boca en la población con Discapacidad Intelectual fueron: labio superior delgado en el 17.8% de los casos, diastema dental con el 13.7% de frecuencia, labios gruesos en el 12.3% y comisuras labiales hacia abajo en el 9.6% de los casos.



**Tabla N° 16. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según dismorfias del Maxilar Inferior. Pacientes IDAI 2015-2017**

<b>MAXILAR INFERIOR</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
<b>Dismórfico</b>	28	40,58
<b>Normal</b>	41	59,42
<b>Total</b>	69	100,00

El maxilar inferior reportó normalidad clínica en más de la mitad de los pacientes con el 59% de frecuencia. Por otra parte, se evidenciaron dismorfias del maxilar inferior en el 41% de los casos, cifra nada despreciable.

**Tabla N° 17. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según dismorfias del Cuello. Pacientes IDAI 2015-2017**

<b>CUELLO</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
<b>Dismórfico</b>	17	24,64
<b>Normal</b>	52	75,36
<b>Total</b>	69	100,00

Se observó que solo el 25% de los pacientes con Discapacidad Intelectual reportó dismorfias en el cuello, cifra un tanto baja en comparación con el 75% de la población de estudio que reportó normalidad absoluta.

**Tabla N° 18. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Anomalías del Tórax. Pacientes IDAI 2015-2017**

<b>TÓRAX</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
<b>Anormal</b>	14	20,29
<b>Normal</b>	55	79,71
<b>Total</b>	69	100,00

Según los datos de la tabla el 80% de los pacientes con Discapacidad Intelectual presentó un tórax normal, en contraste con un 20% que reportó alteraciones morfológicas.

**Tabla N° 19. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Anomalías de Columna Vertebral. Pacientes IDAI 2015-2017**

<b>COLUMNA VERTEBRAL</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
<b>Anormal</b>	8	11,59
<b>Normal</b>	61	88,41
<b>Total</b>	69	100,00

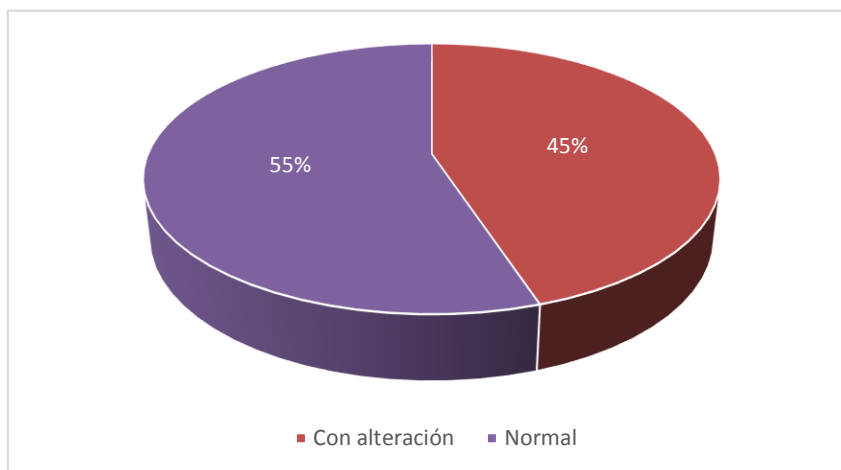
Las alteraciones de columna vertebral se presentó en el 12% de los pacientes con Discapacidad Intelectual, en comparación con un 88% de los pacientes que reportó normalidad en la columna vertebral.

**Tabla N° 20. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Anomalías de Miembros Superiores. Pacientes IDAI 2015-2017**

<b>MIEMBROS SUPERIORES</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
<b>Con alteración</b>	27	39,13
<b>Normal</b>	42	60,87
<b>Total</b>	69	100

Según datos de la tabla se pudo observar que el 61% de los pacientes con Discapacidad Intelectual reportó normalidad morfológica en miembros superiores, mientras que el 39% restante presentó alguna alteración.

**Gráfica 28. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Anomalías de Miembros Inferiores. Pacientes IDAI 2015-2017**



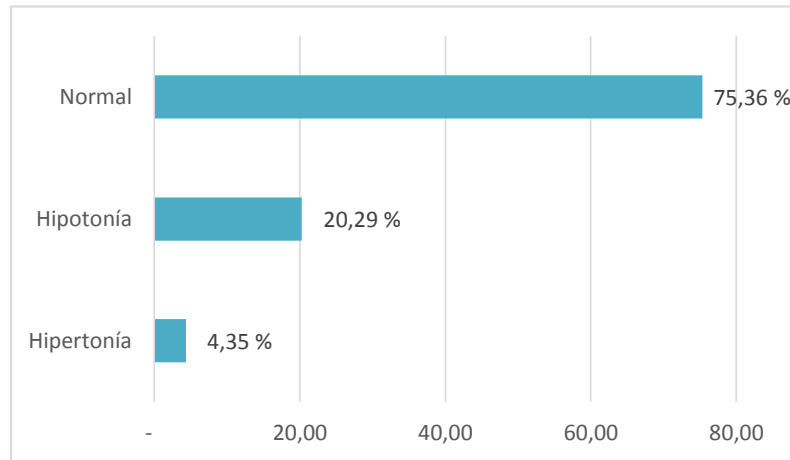
En la gráfica se pudo observar que las alteraciones de miembros inferiores en la población con Discapacidad Intelectual representaron el 45% de los casos en relación a un 55% que reportó normalidad.

**Tabla N° 21. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Anomalías de Piel y Anexos. Pacientes IDAI 2015-2017**

PIEL Y ANEXOS	N°	%
<b>Con alteraciones</b>	18	26,09
<b>Normal</b>	51	73,91
<b>Total</b>	69	100,00

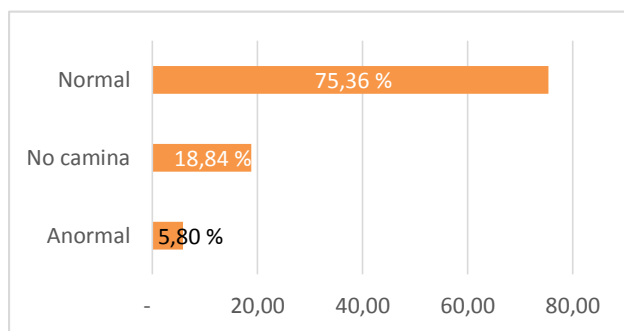
Según la tabla, en piel y anexos se observó normalidad en un 74% de los pacientes con Discapacidad Intelectual, en contraste con un 26% de casos que sí presentó algún tipo de alteración.

**Gráfica 29. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Tono Muscular. Pacientes IDAI 2015-2017**



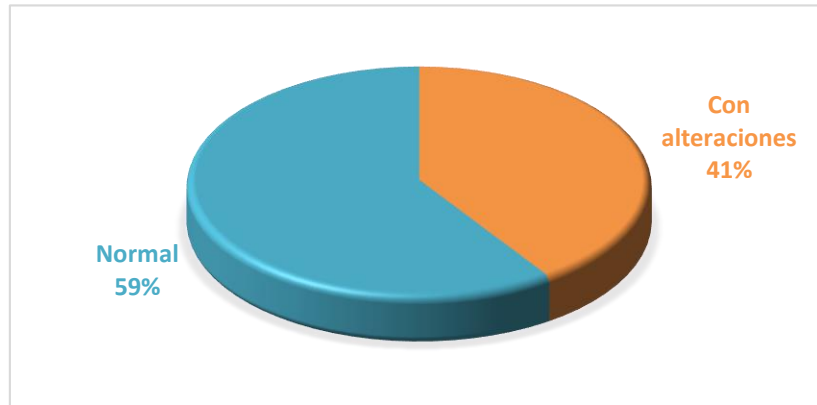
Según la gráfica expuesta el tono muscular fue normal en el 75% de los pacientes con Discapacidad Intelectual seguida de un 20% que presentó hipotonía y finalmente un porcentaje mucho menor estuvo representado por el 4% de los casos con hipertonía.

**Gráfica 30. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según tipo de Marcha. Pacientes IDAI 2015-2017**



Según la gráfica, se observó que el tipo de marcha fue normal en el 75% de la población con Discapacidad Intelectual, el 18,84% de los casos presentó imposibilidad de caminar y algún otro tipo de alteración fue observada en el 5,80% de la población estudiada.

**Gráfica 31. Distribución porcentual de la población con Discapacidad Intelectual según Alteraciones del Sistema Nervioso. Pacientes IDAI 2015-2017**



Según la gráfica expuesta, el sistema nervioso presentó alteraciones en un 41% de los pacientes con Discapacidad Intelectual, cifra a considerar al momento de la evaluación clínica, en comparación con un 59% de los casos que reportó normalidad clínica.

## X. DISCUSIÓN

El trabajo de investigación realizado en el Instituto Departamental de Adaptación Infantil (IDAI) para determinar Rearreglos Cromosómicos Críticos como etiología de la Discapacidad Intelectual (DI) comenzó con la selección de 170 historias clínicas, de las cuales 87 pacientes presentaron un origen ambiental para Discapacidad Intelectual quedando seleccionados 83 pacientes de los que participaron voluntariamente 72 de ellos. Una vez realizada la evaluación clínica, el estudio continuó con 69 pacientes porque la Discapacidad Intelectual de tres de ellos se debió a problemas prenatales y perinatales. De esta población con Discapacidad Intelectual, el 48.82% presentó una probable etiología genética. Dicha situación coincide con los reportes científicos a nivel mundial, como informan (Moeschler & Shevell, 2006), en la que estudios de Discapacidad Intelectual de causa genética mostraron una frecuencia entre el 17.4% al 47.1% en tanto que el origen exógeno como los teratógenos son causantes de la Discapacidad Intelectual en el 18.6% al 44.5% de los casos. 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, la época durante la cual se completó el estudio y la mejora de los avances tecnológicos de diagnóstico a lo largo del tiempo (Moeschler & Shevell, 2006)

La Discapacidad Intelectual Síndrómica se presenta en el 95.83% de los pacientes de este estudio. A nivel mundial la Discapacidad Intelectual presenta una prevalencia aproximada de 1–4% (Baralle, 2001; Milà Racasens et al., 2006; Moeschler & Shevell, 2006; Rafati et al., 2012). 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 así la inteligencia. De ahí que el retraso del desarrollo, en conjunto, sumarían del 5% al 10% de frecuencia de presentación en la población infantil (Moeschler & Shevell, 2006).

En el presente trabajo se reporta un 43,48% de frecuencia para Rearreglos Cromosómicos como causa de Discapacidad Intelectual, 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 pacientes (Dos Santos & Freire-Maia, 2012; Taboada Lugo et al., 2011) situación reflejada en los datos obtenidos en la presente investigación. En todos los niños para quienes se desconoce la etiología de Retraso del Desarrollo (RD) / Discapacidad Intelectual (DI) se realizan estudios citogenéticos en su evaluación. En la revisión sistemática realizada por Moeschler et al, 2006, acerca de la evaluación genética del paciente con DI/RD, se llegó a la conclusión de la invaluable herramienta que representa el estudio citogenético sobre todo en lo que concierne a la DI Idiopática, con una frecuencia informada de anomalías cromosómicas detectadas por cariotipo de alta resolución ( $\geq 650$  bandas) entre 9% y 36% (Moeschler & Shevell, 2006)

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 (Baralle, 2001; De Vries et al., 2001; Milà Racasens et al., 2006; Rafati et al., 2012). Belligni et al., 2009 , encontraron el 13.16% de frecuencia para Rearreglos Subteloméricos debido probablemente a la aplicación de todo un kit que analizaba a los 23 pares cromosómicos a nivel subtelomérico.

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 (Alliende et al., 2008; Belligni et al., 2009; Moeschler & Shevell, 2006). 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 en el fenotipo de los pacientes que no cumplían las características clínicas de los síndromes conocidos en esta serie, esta situación no se reportó en otros estudios donde hubo mayor penetrancia en el fenotipo (Baralle, 2001; Erjavec-Skerget, Stangler-Herodez, Zagorac, Zagradisnik, & Kokalj-Vokac, 2006).

Gracias a la Hibridación Fluorescente *In Situ* (FISH) se diagnostican tres pacientes con el Síndrome de Cri Du Chat, aplicando la sonda LSI EGR1/ D5S23:D5S721 [Vysis, Downers Grove, IL].

El primer paciente con el código DI 22 (Ver figura N° 5) con cariotipo 46, XY [15]/46, XY, del (5) (p15) [5] (Ver figura N° 6) fue confirmado por FISH 46, XY. nuc ish 5p15.2 (D5S23, D5S721)×2[160/200]/46, XY. nuc ish del (5) (p15.2) (D5S23-, D5S721-)[40/200] ( Ver figura N° 7) no presenta antecedentes familiares de relevancia.

El segundo paciente con el código DI 23 (Ver figuras 8, 9 y 10) con cariotipo 46, XX [10]/46, XX, del (5) (p15) [10] (Ver figura N° 11) fue confirmado por FISH 46, XX. nuc ish 5p15.2 (D5S23, D5S721)×2[100/200]/46, XX. nuc ish del (5) (p15.2) (D5S23-, D5S721-)[100/200] ( Ver figura N° 12). Tiene como antecedentes familiares a una hermana nacida muerta, desconocen la causa; y una tía con displasia congénita de cadera.

El tercer paciente es interno del IDAI con código DI 46 (Ver figuras N° 13 y 14) con cariotipo 46, XY [14]/46, XY, del (5) (p15) [6] (Ver figura N° 15) y con resultado de FISH confirmando la deleción: 46, XY. nuc ish 5p15.2 (D5S23, D5S721)×2[175/200]/46, XY. nuc ish del (5) (p15.2) (D5S23-, D5S721-)[25/200] ( Ver figura N° 16). Se desconocen datos familiares en este paciente.

Clínicamente los tres pacientes presentan RDPSM, seguido de TEA, retraso del lenguaje y epilepsia como antecedentes patológicos frecuentes. Las medidas antropométricas se ven alteradas: talla baja, peso bajo y microcefalia en dos de los tres pacientes (DI 23 y

DI 46). La facies dismórfica (ojos, nariz, boca y pabellones auriculares dismórficos) se encuentran en los tres casos. Particularmente el paciente DI 46 no habla; el paciente DI 23 presenta marcha anormal (Ver tabla N° 7 y anexo N° 8). El Síndrome de Cri Du Chat o deleción 5p, presenta una incidencia de 1 en 15,000 a 1 en 50,000 nv., se sugiere que es uno de los trastornos de deleción de genes contiguos más comunes. Aunque el fenotipo clásico incluye un llanto característico, retraso en el desarrollo y crecimiento, existe un amplio espectro de características. Las deleciones terminales comprenden el 80-90% de los casos y las deleciones intersticiales representan el 3-5% de los casos, los mecanismos menos frecuentes incluyen mosaicismo (1.4%), inversiones (0.5%) o cromosomas en anillo (0.5%)(Nguyen et al., 2015). Por lo tanto, la variabilidad observada entre los individuos de esta serie de casos estudiada se pueden atribuir a las diferencias en sus genotipos. En el 85% de los casos con síndrome de deleción 5p son *de novo* y entre un 10-15% se produce por translocaciones, en este caso, uno de los padres es portador de una translocación balanceada.

La pérdida de la región 5p15.2-p15.3 se consideró la región crítica (CdCCR) del cuadro clásico del síndrome de Maullido de gato. La región 5p15.31-p15.33 ha sido relacionada con el retraso del lenguaje. Otros loci fueron relacionados con el tipo de llanto, Discapacidad intelectual y dismorfias faciales que incluyen dos genes: el gen *SEMAF* (Semaforina F) y el gen *CTNND2* (Delta Catenina 2), que codifica una proteína específica relacionada con el desarrollo neuronal (Martínez Fernández et al., 2010). Como se observa en esta serie de casos, los tres pacientes con la deleción 5(p15.2p15.3) presentan una expresión fenotípica muy variable, sin embargo, coinciden con las características clínicas más representativas reportadas en la literatura.

También, fueron diagnosticados por FISH dos pacientes con Síndrome de Wolff-Hirschhorn (WHS), aplicando la sonda LSI WHS SU/CEP4 [Vysis, Downers Grove, IL].

El paciente DI 48 (Ver figuras N° 17 y 18) es interno del IDAI, razón por la cual no se cuentan con antecedentes familiares, reporta un cariotipo 46, XY [20] (Ver figura N° 19) y resultado de FISH que revela la deleción: 46, XY. nuc ish 4p16.3

(WHS)×2[180/200]/46, XY. nuc ish del (4) (p16.3) (WHS-)[20/200] ( Ver figura N° 20). Clínicamente, este paciente presenta facies típica de Yelmo de Caso Griego e hipotonía con antecedentes patológicos de Epilepsia, DI profunda, PCI, RDPSM. No habla, no camina.

El segundo paciente, DI 55 (Ver figura N° 21) cuenta con el cariotipo 46, XY [18]/46, XY, del (4) (p16) [2] (Ver figura N° 22) resultado confirmado por FISH con cariotipo molecular: 46, XY. nuc ish 4p16.3 (WHS)×2[176/200]/46, XY. nuc ish del (4) (p16.3) (WHS-)[24/200] (Ver figura N° 23). Clínicamente, presenta talla baja, facies dismórfica, no habla. Tiene Antecedentes patológicos de TEA y TDAH; con antecedentes familiares de madre con Epilepsia secundaria a un accidente.

Ambos pacientes coinciden con el antecedente de Displasia Congénita de Cadera, clínicamente presentan microcefalia, trastorno del lenguaje (no hablan) (ver tabla N° 8 y Anexo N° 8). Esta enfermedad tiene una prevalencia de 1:50 000 nv. (Aviña F. & Hernández, 2008). Se dice que el 75% de los casos presentan características faciales típicas, retraso del crecimiento intrauterino / posnatal, Discapacidad Intelectual de grado leve en el 10%, moderado en el 25% y severo / profundo en 65% de los casos, hipotonía, disminución de la masa muscular, convulsiones y / o anomalías distintivas en el electroencefalograma (EEG), dificultades de alimentación; en el 25% restante se observan cambios en la piel (hemangioma, piel de mármol, piel seca), anomalías esqueléticas, asimetría craneofacial, ptosis palpebral, dientes anormales, deficiencia de anticuerpos(Aviña F. & Hernández, 2008; Battaglia, Carey, & South, 2015). El tamaño de la deleción no tiene una correlación total con la gravedad de la enfermedad, personas con Discapacidad Intelectual leve a moderada y sin malformaciones importantes con grandes deleciones detectadas mediante análisis citogenético convencional presentan el síndrome, tal es el caso del paciente DI 55 que tiene una penetrancia incompleta pero presenta una deleción grande que se hace visible con el cariotipo convencional. En los dos pacientes del IDAI se verifica la expresividad variable, particularmente en el paciente DI 55 que no cumple muchos de los criterios diagnósticos para Wolff-

Hirschhorn, no obstante fue diagnosticado gracias a la aplicación de citogenética convencional y confirmado por citogenética molecular (FISH). Existen dos regiones críticas para el Síndrome de Wolf-Hirschhorn: La región crítica 1 de WHS (WHSCR1) definida por los loci D4S166 y D4S3327 y la región crítica de WHS 2 (WHSCR2) definida por los loci D4S3327 y D4S98-168, esta incluye al gen *WHSC1* que codifica una enzima remodeladora de la cromatina cuya delección produce el desarrollo de las facies características de la enfermedad, mientras que el gen *LETMI* codifica para una proteína de unión al calcio implicada en su homeostasis y cuya delección produce convulsiones (Ji et al., 2010). Este síndrome es causado por la delección de la región crítica de Wolf-Hirschhorn (*WHSCR*) dentro del cromosoma 4p16.3 por varios mecanismos genéticos: del 50% -60% de los casos tienen una delección pura de novo de 4p16 y aproximadamente el 40% -45% tienen una translocación desequilibrada con una delección del brazo corto del cromosoma 4 y una trisomía parcial de un brazo cromosómico diferente. Estas translocaciones desequilibradas pueden ser de novo o heredarse de un padre con una reorganización equilibrada (Battaglia et al., 2015). En el caso del paciente DI 55, aparenta ser un caso de novo con delección pura, razón por la cual no se solicita el estudio a los padres, en caso de haberse encontrado una translocación en el probando se recomendaría realizar ambos estudios a los progenitores. Ambas técnicas citogenéticas muestran un rendimiento diagnóstico muy bueno, con la citogenética clásica se tienen entre el 50-60% de especificidad y con la Hibridación Fluorescente *In Situ* más del 95% (Battaglia et al., 2015).

Finalmente, el último grupo de pacientes fue diagnosticado con Síndrome de Angelman por citogenética molecular a través del análisis por Hibridación Fluorescente *In Situ* con la sonda D15Z1/SNRPN/PML [Vysis, Downers Grove, IL].

Este grupo está representado por dos pacientes internados en el IDAI: DI 59 (Ver figura N° 24) con cariotipo de varón normal 46, XY [20] y resultado de FISH de 46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP)×2[178/200]/46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP-)[22/200]. Paciente DI 64 (Ver figura N° 25) con cariotipo de mujer normal 46, XX [20]

y cariotipo molecular de 46, XX. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP)×2[50/200]/46, XX. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP-)[150/200]. En ambos casos no se cuentan antecedentes familiares por la condición de abandono en la que se encuentran. Ambos fueron diagnosticados de DI grave, presentan microcefalia, talla baja, facies dismórfica. Particularmente, DI 64 presenta marcha de marioneta, hipotonía, no habla y tiene personalidad amigable, fenotipo más compatible con el Síndrome de Angelman.

Los otros dos pacientes son dos hermanos con códigos DI 11(Ver figura N° 26) y DI 12 (Ver figura N° 28) con antecedentes familiares de madre medicada con carbamazepina en adolescencia por conducta agresiva. El primer hermano (DI 11) presenta un cariotipo de varón normal 46, XY [20] y resultado de FISH 46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP)×2[178/200]/46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP-)[22/200] (Ver figura N°27); antecedente de DI moderada, clínicamente presenta macrocefalia y facies dismórfica, piel clara (el padre es de tez morena), comportamiento sociable. El segundo hermano también presenta cariotipo de varón normal 46, XY [20] y resultado de FISH de 46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP)×2[174/200]/46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP-)[26/200] (Ver figura N°29); producto de embarazo gemelar (monocigótico), con antecedentes de alteración de conducta, DI moderada y RDPSM, clínicamente presenta macrocefalia y facies dismórfica.

El síndrome de Prader-Willi (PWS) y el síndrome de Angelman (AS) son ejemplos bien conocidos de enfermedades humanas de impronta genómica. AS se caracteriza por microcefalia, ataxia, ausencia de habla, patrón anormal de EEG, convulsiones, Discapacidad Intelectual severa y risa frecuente (Dagli, Mueller, & Williams, 2015; Horsthemke & Buiting, 2006; Luk & Lo, 2016) La incidencia informada en la literatura se estimó entre 1: 10,000 y 1: 40,000 nv. (Luk & Lo, 2016). El modo de herencia se da por varios mecanismos: una deleción grande de 15q11 q13 en aproximadamente 70% de los casos, disomía uniparental alrededor del 1% y un defecto de imprinting en el 4%, todas estas variantes se dan en el cromosoma materno(Horsthemke & Buiting, 2006). Si bien en la mayoría de los tejidos, el gen *UBE3A* parece expresarse a partir de ambos

alelos, sin embargo, en el cerebro, este gen derivado del padre se silencia y solo la copia heredada por la madre está activa (Bird, 2014; Horsthemke & Buiting, 2006). Una característica importante de los pacientes con este síndrome es la hipopigmentación de la piel y los ojos, debido a la haploinsuficiencia del gen *OCA2* localizado dentro de la región de delección *UBE3A* común (Sánchez et al., 2014). El análisis de FISH con la sonda D15S10 y / o *SNRPN* puede identificar la delección 15q11.2-q13 común, que típicamente no se detecta mediante análisis citogenético convencional (Dagli et al., 2015).

En este pequeño grupo de pacientes estudiados (Ver tabla N° 9 y anexo N° 8), se describe el caso de la paciente DI 64, con un fenotipo muy similar al descrito en el Síndrome de Angelman clásico; un segundo paciente DI 59, con fenotipo intermedio. Ambos casos son cuadros mosaicos que podría explicar la expresividad variable del fenotipo sobre todo en el segundo paciente.

Los hermanos DI 11 y DI 12 resultan un caso muy particular de presentación del Síndrome de Angelman. En primer lugar, por representar un cuadro clínico no típico del síndrome (macrocefalia); en segunda instancia, el FISH reporta cuadros en mosaico; en tercer lugar, los afectados son dos de tres hermanos, más raro aún, uno de ellos es producto de embarazo gemelar monocigótico según refiere el padre. Lamentablemente, no se cuenta con la presencia de la madre, por abandono. Cuando la madre adquiere la delección del centro de imprinting (IC) ya sea por una variante patogénica de novo en su cromosoma 15 derivado del padre o que haya sido heredada la supresión de IC de su padre, siguiendo los mecanismos de impronta que rigen la región 15q11.2-q13, presenta un riesgo de recurrencia para los hermanos del 50%. Además, algunas de estas madres pueden tener mosaicismo germinal para la delección de IC (Dagli et al., 2015). Sánchez et al, 2014, ilustraron el caso de un mosaicismo somático específico de tejido para la delección 15q11.2-q13 en una madre sana de gemelos dicigóticos que presentaron la delección del Síndrome de Angelman, esta observación, es una evidencia muy fuerte de que la madre también tiene mosaicismo de células germinales que si bien es un evento

raro pero factible de presentación en esta y otras deleciones, siendo posible que se subestime el riesgo de recurrencia en estos casos. Debido al mosaicismo de la línea germinal en los padres de pacientes con Síndrome de Angelman debido a deleción de 15q11.2-q13, el riesgo de recurrencia es probablemente bajo, pero no debe descartarse. Por todo lo analizado, en el contexto de los pacientes DI 11 y DI 12 del IDAI, se plantea la hipótesis de un probable mecanismo de deleción en el Centro de Imprinting (IC) en la madre, probablemente a través de un mosaicismo germinal, que explicaría porque el riesgo de recurrencia que presentaron los hermanos. Ahora bien, para el caso particular del gemelo que estaría sano, plantea la necesidad de verificar si efectivamente corresponde a un producto monocigótico o dicigótico que sería más fácilmente explicable. Complicando un poco más este análisis, la mayoría de los individuos con Síndrome de Angelman causados por defectos de IC no tienen una deleción de esta región sino que tienen defectos epigenéticos que interrumpen la función de IC (Dagli et al., 2015). En conclusión, se deberían completar estudios de citogenética clásica, FISH y principalmente un análisis de metilación en ambos padres, para determinar el origen de la deleción y realizar la evaluación clínica en el gemelo sano para realizar un análisis más exacto y analizar el riesgo de recurrencia en esta familia.

Por otra parte, se tiene el caso de una paciente interna del IDAI con código DI 63 (Ver figura N° 30) con cariotipo 46, XX, del (5) (q35) [20] (Ver figura N° 31) en la que se aplica FISH con la sonda TelVysion 5q [Vysis, Downers Grove, IL] cuyo reporte es 46, XX.nuc ish (5) (q35.3) (DD5S2907)×2[200/200] (Ver figura N° 32) resultado totalmente normal para este locus. La paciente tiene antecedentes patológicos de Esclerosis Tuberosa, Discapacidad Intelectual Moderada y Epilepsia. Clínicamente presenta talla baja, facies dismórfica, piel con eccema. La región involucrada en la microdeleción distal 5q presenta cinco genes que fueron descritos a fenotipos asociados. Es así, que hasta la fecha se describieron siete pacientes con microdeleción 5q35.1 y ocho pacientes con microdeleción 5q35.2 asociados a Discapacidad Intelectual, dismorfias faciales y en algunos casos se presentaron malformaciones del sistema nervioso, cardiopatías y talla baja entre otras (DECIPHER v9.20, 2017). La paciente DI 63 (Ver anexo N° 8), presenta un fenotipo

que coincide con Discapacidad Intelectual, talla baja y dismorfias faciales similares a lo reportado en los pacientes con microdelección 5(q35.1q35.2) como se reportó en la base de datos Decipher, 2017. Sin embargo, la región que cuenta con más reportes en la literatura científica fue 5q35.3 en la que se encuentra al gen candidato *GNB2L1* para baja talla, el gen *LTC4S* que podría ser responsable de hipotonía muscular y retraso psicomotor, retraso del crecimiento y tendencia a la microcefalia (Masri, Gimelli, Hamamy, & Sloan-Béna, 2014; Rauch et al., 2003). La microdelección 5q35.3, fue descartada por FISH para la paciente DI 63, presumiendo que la delección se encuentre en los otros dos puntos de corte: 5 (q35.1q35.2), es necesario completar el estudio con CGH array u otro tipo de herramienta diagnóstica para establecer de forma más exacta una correlación genotipo-fenotipo para la delección distal 5q35-qter en esta paciente.

Otro grupo de Rearreglos Cromosómicos Crípticos diagnosticados por citogenética convencional viene dado por la duplicación en la región terminal del brazo largo del cromosoma 13.

Esta condición se encuentra en dos pacientes internos del IDAI: DI 43 con cariotipo 46, XY [2]/46, XY, dup (13) (q34) [18] (Ver figura N° 33) y DI 44 (Ver figura N° 34) con cariotipo 46, XY [12]/46, XY, dup (13) (q34) [8], ambos cuadros en mosaico. Clínicamente coinciden con Discapacidad Intelectual leve y facies dismórfica con alteración de pabellones auriculares, ojos y nariz. Específicamente, el paciente DI43 presenta más dismorfias y alteraciones clínicas como Retraso del Desarrollo Psicomotor y psicosis infantil, en contraste con el paciente DI 44 que presenta Trastorno Déficit Atencional y dismorfias leves (Ver tabla N° 5, anexo N° 8). Las duplicaciones aisladas de novo del 13q distal son muy raras, lo que dificulta la delineación del fenotipo preciso. Sin embargo, se han informado algunas características consistentes, como Discapacidad Intelectual (leve en 50%); dismorfia facial leve; anormalidades menores del sistema nervioso central (dilatación ventricular leve, quiste aracnoideo), alteraciones electroencefalográficas y/o convulsiones, ninguno de ellos ha presentado holoprosencefalia como se encuentra en el síndrome de Patau. Se describió como región



crítica 13q31.3q32.1 para la polidactilia tipo A2 postaxial (40%), específicamente para los genes *GPC5* y *GPC6*, que están implicados en la formación de las extremidades. La región mínima de solapamiento en individuos con el fenotipo de duplicación distal 13q32.1 contiene el gen *GPR180*, que codifica una proteína producida en células del músculo liso vascular y están implicadas en la remodelación vascular; el gen *GPR180* así como *COL4A1* pueden ser genes candidatos para la formación de hemangioma en pacientes con dup13 q, particularmente el gen *COL4A1* ubicado en la banda 13q34 codifica la cadena  $\alpha$ -1 del colágeno tipo IV involucrado en la angiogénesis y la diferenciación de células epiteliales, mutaciones en *COL4A1* se asocia con angiopatía hereditaria, por lo tanto, tienen un papel potencial en la formación de hemangiomas (40%). Anomalías oculares (estrabismo, coloboma, astigmatismo) se describió en el 83% de los casos (Krygier, Lipska-Zietkiewicz, Koczkowska, Wierzba, & Limon, 2014). Haciendo una comparación con los dos cuadros en mosaico encontrados en este estudio se puede observar que los pacientes DI 43, DI 44 presentan simplemente dos características clínicas en comparación con lo reportado en la literatura, lo que podría deberse a varias razones: primero, se trata de pacientes internos que se encuentran en situación de abandono, razón por la cual no se cuentan con antecedentes familiares y tampoco se cuentan con estudios de gabinete que aporten mayor información clínica; segundo, aparentemente presentan una penetrancia incompleta y expresividad fenotípica variable para lo reportado en los pocos casos con dup13q, lo que podría explicarse por el cuadro mosaico que ambos presentan; tercero, aparentemente se trata de una duplicación terminal 13(q34) por citogenética convencional, la cual no se pudo confirmar por FISH por no contar con la sonda para este locus. Se debe considerar ampliar el estudio de estos pacientes con técnicas de citogenética molecular más específicas como CGH array entre otras para conocer los puntos de corte exactos y así estudiar los genes que están involucrados en esta condición.

También, se cuenta con el reporte de cuatro pacientes con deleción terminal del brazo corto del cromosoma 12, diagnosticados por citogenética convencional, en todos ellos se observan cuadros en mosaico del Rearreglo Cromosómico Estructural. Las deleciones

terminales que involucran el brazo corto del cromosoma 12 son los desequilibrios Subteloméricos más raros. En esta serie de casos, los pacientes DI 39 con cariotipo 46, XY [14]/46, XY, del (12) (p13) [6], DI 61 con cariotipo 46, XX [12]/46, XX, del (12) (p13) [8] y DI 68 con cariotipo 46, XX [12]/46, XX, del (12) (p13) [8] (Ver figura N° 35) internos del IDAI, al vivir en condición de abandono, no cuentan con antecedentes familiares al respecto. En cuanto a antecedentes familiares del paciente con código DI 72 y cariotipo 46, XY [14]/46, XY, del (12) (p13) [6] se encuentra por línea paterna a un tío con Epilepsia y por línea materna a dos tías fallecidas de causa desconocida.

En cuanto a antecedentes patológicos de relevancia la Epilepsia se presenta en tres de ellos (DI 39, DI 68 y DI 72), seguida de Parálisis Cerebral Infantil (DI 39 y DI 68) y RDPM (DI 39 y DI 72), Discapacidad Intelectual de grado grave (DI39 y DI 61) de grado moderado (DI 68 y DI 72) y trastorno del lenguaje (DI 39 y DI 72), entre otras alteraciones (Ver tabla N° 6, anexo N° 8). Estos antecedentes llaman la atención, por la participación del gen *GRIN2B* cuya pérdida hemicigótica en su función conduce a discapacidad intelectual, retrasos en el desarrollo, particularmente en el lenguaje, hiperactividad y alteraciones en el comportamiento, rara o nula presencia de convulsiones; por el contrario, la ganancia de función en este gen es una de las causas del síndrome de West. Probablemente, las variantes que afecten su expresión están asociadas con trastornos neuroconductuales comunes que incluyen esquizofrenia y autismo tal como describieron Mishra, Kouzmitcheva, Orsino, & Minassian, 2016.

Clínicamente los pacientes DI 39, DI 61 y DI 68 presentan una Discapacidad Intelectual Síndrónica con microcefalia. Entre las características comunes a los cuatro pacientes se observa facies dismórfica con micrognatia, filtrum, ojos y pabellones auriculares dismórficos. Las características comúnmente descritas que implican esta delección y que fueron descritas en la literatura son microcefalia, micrognatia, dismorfia facial, retraso del crecimiento y desarrollo, anomalías dentales y digitales (Faria et al., 2016). Si bien, existen reportes con pacientes que presentan esta delección, la penetrancia incompleta para las características descritas en esta serie de pacientes con Discapacidad Intelectual

del IDAI, hacen pensar, que el cuadro en mosaico atenuaría la expresión fenotípica de los pacientes, en segundo lugar, se tendría que tener los puntos de corte específicos para corroborar la teoría de ciertos genes candidatos y realizar la correlación con el fenotipo. De esta manera, se describe a la región subtelomérica 12p como no muy rica en genes, aproximadamente contiene 35 genes, se sabe que cuatro de estos están implicados en el intercambio neuronal (*IQSEC3* y *ELKS / ERC1*), o en la enfermedad psiquiátrica y la discapacidad intelectual (*SLC6A13* y *CACNA1C*) (Thevenon et al., 2013). Se postulan algunos genes candidatos para Trastorno del Espectro Autista y trastornos relacionados con el desarrollo (Leyser, Dias, Coelho, Vasconcelos, & Nascimento, 2016).

El último Rearreglo Críptico diagnosticado por citogenética convencional, pertenece al paciente con el código DI 58 (Ver figura N° 36) que presenta cariotipo 46, XY, dup (12)(q24) (Ver figura N° 37). Al no contar con la sonda locus específico para este Rearreglo cromosómico no se realizó el FISH para confirmar el hallazgo de citogenética convencional. Clínicamente el paciente fue diagnosticado de TEA, retraso del lenguaje, DI moderada y RDPSM. Cuenta con TAC de cerebro con atrofia cortical del lóbulo frontal derecho y electroencefalograma anormal. Clínicamente presenta algunas dismorfias aisladas que son compatibles con el síndrome de Noonan (Ver anexo N° 8) Se reportaron 3 casos en la literatura científica: Dixon, 1993 un niño dismórfico con cariotipo 12q (12q13q24.2), el 2006 Doco-Fenzy reportó un niño con múltiples anomalías congénitas con cariotipo (12)(q24.1q24.2) y el 2008 Shchelochkov et al, presentaron el caso de una niña con fenotipo similar al síndrome de Noonan, en la cual se observó duplicación de la región cromosómica 12q24.11q24.23 identificada por Hibridación Genómica Comparativa (aCGH) que incluye el gen *PTPN11*, se propuso que la mayor dosis génica de *PTPN11* en forma de duplicación tenga la misma consecuencia que las mutaciones de ganancia de función observadas en el síndrome de Noonan, proponiendo que el 15-30% de las personas con síndrome de Noonan que no tienen una mutación pueden tener una ganancia en el número de copias de *PTPN11* (Shchelochkov et al., 2008). Este Rearreglo cromosómico poco frecuente motiva a profundizar en su estudio clínico y su correlación con el genotipo.

Otros Rearreglos Cromosómicos Estructurales fueron diagnosticados por citogenética clásica y están representados por cuadros mosaicos. Los mosaicos a menudo son difíciles de detectar debido a razones tales como anomalías fenotípicas sutiles, limitaciones técnicas y especificidad tisular (Oneda et al., 2017), razón por la que representan hallazgos poco frecuentes de encontrar, estos se discuten a continuación:

El paciente con código DI 16 presenta un cariotipo 46, XY, t (1; 5) (p32-36; q31-35) [20] (Ver figura N° 38). Referente a la translocación encontrada en el paciente se solicita realizar el cariotipo de sangre periférica a los padres para descartar una probable translocación balanceada como portadores, el cariotipo de ambos progenitores reporta normalidad. Como antecedentes familiares el hermano presenta hipertensión pulmonar y pólipos nasales, por línea paterna: abuelo con epilepsia; de línea materna: tío fallecido por cáncer. El probando aparentemente es el único afectado, esta situación hace pensar que se trate de una condición de novo. El paciente es producto de tercera gestación, con antecedentes patológicos de Epilepsia generalizada, intervenido quirúrgicamente por dos meatos urinarios en pene, presenta genu valgo, pólipos nasales, PCI tipo disquinético y Retraso del Desarrollo Psicomotor (RDPSM). Se sabe que las translocaciones en un fondo clínico suelen estar relacionadas con microdeleciones y microduplicaciones como exponen Masri, Gimelli, Hamamy, & Sloan-Béna, 2014 con el caso de una translocación familiar, en el que el padre era portador de una translocación balanceada, heredando un desequilibrio cromosómico a su descendencia, tal fue el caso de su hija de 6 meses de edad con una t(5;10)(q35;q25), en el que se diagnosticó por CGH array una deleción parcial de 2,3 Mb de 5q35.3 en combinación con una duplicación grande de 19.5Mb del cromosoma 10 de q25.3 a q26.3. (Masri et al., 2014). Al respecto no se cuenta con reportes en la literatura científica acerca de una translocación 1;5, sin embargo, muchas de las características clínicas del paciente de nuestro estudio presenta probablemente pueden estar relacionados con alguna microdeleción y/o microduplicación presente en la translocación, situación que se debe confirmar con estudios de citogenética molecular como el CGH array o estudios de biología molecular como el MLPA que confirmarán si el mecanismo de translocación es balanceado o no.

En este contexto, se encontraron 5 pacientes con Rearreglos de inversión paracéntrica del cromosoma 13 en mosaico.

Los pacientes con los códigos DI 13 con cariotipo 46, XY [17]/46, XY, inv (13) (q13q21-33) [3], DI 14 con cariotipo 46, XX [16]/46, XX, inv (13) (q13q21-33) [4] y DI 15 con cariotipo 46, XX [15]/46, XX, inv (13) (q13q21-33) [5] (Ver figura N° 39), los tres pacientes son hermanos, razón por la cual se realiza el cariotipo en sangre periférica a los padres, ante la sospecha de que resulten portadores de algún tipo de Rearreglo Cromosómico balanceado que origine en la descendencia una alteración no balanceada, sin embargo, el cariotipo en ambos progenitores fue normal. Esta situación hace pensar en un probable mecanismo de mosaicismo germinal para su producción, debido a que tienen cuatro hijos aparentemente sanos. La identificación y el asesoramiento del mosaicismo gonadal son muy problemáticos, existen dos hipótesis para su origen discutidas en la literatura; una es debida a la mutación en una célula germinal que continúa dividiéndose; la otra posibilidad es que la mutación ocurra muy temprano en una célula somática antes de la separación a las células germinales y, por lo tanto, está presente tanto en células somáticas como germinales. Dependiendo de varios factores, como los genes implicados y / o el grado de mosaicismo, el portador de un mosaicismo somático y / o germinal puede ser asintomático, lo que dificulta la detección del mosaicismo germinal o puede presentar varios síntomas de la enfermedad. No hay datos disponibles sobre la proporción de sexos entre los portadores de mosaicismo germinal para Rearreglos no centroméricos (Kovaleva & Cotter, 2016). Referente a la inversión paracéntrica del cromosoma 13 no se cuenta con reportes en la literatura científica acerca de este Rearreglo Cromosómico puro, sin embargo la presencia de duplicaciones invertidas contiguas a las eliminaciones distales (inv dup del) son reorganizaciones complejas que se describen como casos raros en la literatura (Quelin et al., 2014). Kirchhoff et al, intentaron realizar una correlación genotipo-fenotipo en el que estudiaron regiones críticas del cromosoma 13, sorprendentemente ese estudio pudo completar el mapa de las deleciones del cromosoma 13q21.1-qter. La deleción vinculada a la baja estatura es 13q31.3: 89.5-91.6 Mb, la microcefalia (13q33.3-q34),

malformaciones de desarrollo cortical (13q33.1- qter), malformación de Dandy-Walker (DWM) (13q32.2-q33.1), agenesis del cuerpo calloso (CCA) (13q32.3-q33.1), meningocele / encefalocele (13q31.3-qter), DWM, CCA , y defectos del tubo neural (DTN) tomados en conjunto (13q32.3-q33.1), ano / microftalmia (13q31.3-13qter), labio leporino / paladar hendido (13q31.3-13q33.1), hipoplasia pulmonar (13q31 .3-13q33.1) y pulgar con aplasia/ hipoplasia (13q31.3-q33.1 y 13q33.3-q34), la mayoría de los individuos con delección de cualquier parte de 13q21qter mostraron características dismórficas faciales sorprendentemente similares (Kirchhoff et al., 2009).

En cuanto a los otros dos pacientes, una es interna del IDAI y corresponde al código DI 67, cuenta con un cariotipo 46, XX [13]/46, XX, inv (13) (q13q21-33) [7], no se puede realizar cariotipo a los padres por tratarse de una niña en abandono. El último caso, es una paciente con código DI 51 y cariotipo 46, XX [15]/46, XX, inv (13) (q13q21-33) [5], en esta paciente tampoco se pudo realizar el cariotipo a los padres, pues no acudieron al mismo. Clínicamente los cinco pacientes, coinciden con la presencia de Retraso del Desarrollo Psicomotor, talla baja, peso bajo, microcefalia, facies con ojos, nariz y boca dismórficas, micrognatia, alteraciones en miembros inferiores y Discapacidad Intelectual de grado moderado. Antecedentes de Discapacidad Intelectual, malformaciones congénitas y condición genética familiar coinciden en los pacientes DI 13, DI 14 y DI 15. En relación al mapeo descrito con Kirschhoff, los cinco casos coinciden con talla baja, microcefalia y micrognatia lo que sugiere que podría tratarse de una microdelección en estos puntos de corte. En cuanto a las características fenotípicas que no coinciden entre los cinco pacientes (ver tabla N° 4, anexo N° 8), con el mapeo anteriormente descrito podría especularse que estarían sobrelapados la inversión y probablemente una microdelección que puede ser verificada por otras técnicas como el CGH array o MLPA

Finalmente, como era de esperarse, en la población con Discapacidad Intelectual estudiada se diagnosticaron cuatro casos con Síndrome de Down (Ver tabla N° 1 y anexo N° 8), dos que corresponden a trisomía libre de mujer con los registros DI 3 y DI 38, dos con trisomía libre de varón con los códigos DI 8 y DI 33. Los cuatro responden al mecanismo de

trisomía libre, lo que era de esperarse por la frecuencia de presentación de la misma. El Síndrome de Down ha sido considerado como una de las causas más frecuentes de Discapacidad Intelectual, el 95% de los pacientes resulta de una trisomía 21 libre; situación replicable en la investigación que se realizó en esta serie de casos. El 5% presenta una translocación Robertsoniana; y del 2 a 4% de los casos con trisomía 21 se debe a mosaicismo según se describen en otros estudios (Gómez-Valencia, Rivera-Angles, Morales-Hernández, & Briceño-González, 2011). Por otro lado, la frecuencia de presentación del Síndrome de Down se estima en 1:700 nacidos vivos (nv), cifra variable de acuerdo a muchos factores, como reporta el estudio de Taboada López, Lafuente, Chino, Rada, & Cuti, 2013. En los pacientes externos (DI 3 y DI 8) se pudo observar que las madres tenían una edad avanzada al momento del nacimiento de sus hijos, en promedio 43 años. Se dice que el cromosoma adicional deriva de la no disyunción en la meiosis I de origen materno, la teoría más ampliamente estudiada es que los óvulos al momento del nacimiento se encuentran en proceso de maduración y con cada año que pasa hasta el momento de la fecundación se encuentran envejeciendo, al igual que el huso mitótico. Si bien esta teoría ha sido claramente estudiada, existen otros factores, que pueden influir en la presentación de esta patología, tal como alteraciones en el metabolismo del folato en las madres que afectarían en la metilación del ciclo celular lo que provoca mutaciones en los genes que se expresan en la disyunción meiótica (Taboada López et al., 2013). Así se explicaría el por qué existen madres jóvenes y de cualquier edad que tienen niños con este síndrome.

Continuando con la descripción de los hallazgos, cabe resaltar que se diagnosticaron pacientes con cromosoma marcador a través de citogenética clásica, el registro DI 40 presenta el cromosoma marcador en todas las células con cariotipo 47, XY, +mar [20] (Ver figura N° 40), este paciente es un niño interno por abandono, razón por la cual no se puede realizar el cariotipo en sangre periférica a los padres. El segundo paciente con registro DI 1 y cariotipo: 46, XY [16]/47, XY, + mar [4], claramente es un cuadro en mosaico. Se solicita cariotipo de sangre periférica a los padres para poder descartar algún tipo de Rearreglo Cromosómico estructural que explique el origen del cromosoma

marcador en el hijo; la madre no acude a la toma de muestra, el padre no vive con la familia por lo que no se realiza el estudio de cariotipo en él. Clínicamente ambos pacientes presentan una expresión fenotípica variable y en ninguno de los dos casos se pudo determinar el origen del cromosoma marcador, debido al múltiple mecanismo de producción al que responde este, tal cual lo mencionan(Maurer et al., 2001) quien hace referencia a la dificultad de determinar el origen de un cromosoma marcador y más aún la dificultad de realizar una correlación fenotípica asociada al cromosoma marcador debido probablemente a la variedad en su origen. Dada la frecuencia relativamente alta de la presencia del cromosoma marcador y su presencia en anomalías congénitas, Trastorno de diferenciación sexual y Discapacidad Intelectual. Se necesitan de técnicas diagnósticas más especializadas y un estudio que lleve a comprender de manera más específica los mecanismos moleculares en los que se encuentra implicado un cromosoma marcador.

Finalmente, el paciente con registro DI 18, cuenta con cariotipo 47, XXY [20] (Ver figura N° 41). Presenta algunas dismorfias faciales y como antecedente patológico de importancia tuvo criptorquidia bilateral corregida quirúrgicamente. Fue tratado como una Discapacidad Intelectual y Trastorno del Espectro Autista, después de realizar este estudio se llega al diagnóstico de Síndrome Klinefelter a los 9 años. El Síndrome de Klinefelter es el trastorno más común de los cromosomas sexuales en humanos, con una prevalencia de uno en 500 a 1000 varones(Akcan, Poyrazoğlu, Baş, Bundak, & Darendeliler, 2017; Visootsak & Graham, 2006). En el 80% de los casos se encuentra el cariotipo 47, XXY, mientras que en el 20% restante se encuentran mosaicismos o polisomías mayores del X(Solari, 2013). Esta enfermedad presenta características fenotípicas variables (Visootsak & Graham, 2006), tal como describió el estudio de (Akcan et al., 2017), los hallazgos clínicos más frecuentes fueron trastornos neurocognitivos, deterioro del habla, problemas sociales y de conducta y testículos no descendidos. Probablemente la razón para el subdiagnóstico del Síndrome de Klinefelter es la variabilidad de presentación y el fenotipo no específico que presenta, sobre todo en edad pediátrica. De esta manera, la realización de pruebas genéticas como el cariotipo en sangre periférica se torna muy importante sobre todo ante los casos de trastornos de diferenciación sexual, genitales ambiguos y



antecedentes de criptorquidia uni o bilateral, de esta forma se podrán realizar diagnósticos más más tempranos y un manejo integral más oportuno.

Ahora bien, la evaluación clínica y el hallazgo de las dismorfias encontradas por segmentos corporales permiten establecer una sospecha diagnóstica de enfermedades monogénicas en las que el cariotipo de Sangre Periférica reporta normalidad como es de esperar. Estos diagnósticos clínicos se discuten a continuación.

El paciente DI 49, interno del IDAI, reporta un cariotipo normal para varón 46, XY [20], debido a sospecha clínica se aplicó la Hibridación Fluorescente *In Situ* con la sonda D15Z1/SNRPN/PML [Vysis, Downers Grove, IL] cuyo resultado fue: 46, XY. nuc ish (15) (q11.2) (SNRP)×2[200/200] totalmente normal, descartando el Síndrome de Angelman. No cuentan con antecedentes familiares, ni perinatólogicos y se desconoce exposición a teratógenos. No obstante, el paciente presenta algunos antecedentes patológicos a considerar: Discapacidad Intelectual Grave, Trastorno General del Desarrollo, Ceguera Bilateral secundaria a Catarata Congénita, retraso del desarrollo psicomotor y al examen dismorfológico (Ver figura N° 42) presenta características compatibles con el Síndrome de Mowat Wilson, que representa uno de los diagnósticos diferenciales del Síndrome de Angelman. En la literatura se describe al Síndrome de Mowat-Wilson como una condición genética causada por mutaciones heterocigóticas o deleciones del gen *ZEB2*, con una prevalencia entre 1: 50.000 y 1: 70.000 nacidos vivos y caracterizada por una facies típica, Discapacidad Intelectual de moderada a grave, epilepsia, enfermedad de Hirschsprung y anomalías congénitas múltiples, que incluyen anomalías genitales (particularmente hipospadias en hombres), defectos congénitos del corazón, agenesia del cuerpo caloso y alteraciones del ojo (Adam, Conta, & Bean, 2013; Garavelli et al., 2009). Claramente el paciente cumple con varias características del Síndrome como la presencia de Discapacidad Intelectual grave, catarata congénita, facies típica para el síndrome, sin embargo, se deben descartar la presencia de otras malformaciones o anomalías que estuvieran presentes. Para detectar la variante patógena y las deleciones en *ZEB2* (también conocidas como *ZFH1B* o *SIP-1*) que causan el

síndrome en aproximadamente el 100% de los casos se debe realizar algunas pruebas diagnósticas, entre estas están: el análisis de secuencia con un rendimiento diagnóstico del 81%, seguidamente se encuentra el estudio de FISH con el 15% y el análisis de citogenética en el 2% de los casos (Adam et al., 2013). El poder realizar un diagnóstico clínico ya oriente a qué tipo de prueba laboratorial solicitar, una vez confirmada la sospecha diagnóstica se pretende realizar un asesoramiento genético acorde a la situación familiar enfatizando riesgo de recurrencia, y sobre todo realizar un manejo multidisciplinario en el paciente para prevenir complicaciones secundarias y ver el curso probable de la enfermedad.

Se diagnosticaron a dos pacientes internos del IDAI con la sospecha clínica de Síndrome de Smith Magenis, en ambos casos, no se cuentan con antecedentes maternos, perinatológicos, ni antecedentes familiares, por la condición de abandono en la que viven, hecho que no permite contar con datos completos. Basándose en los hallazgos clínicos encontrados, se discute a continuación cada caso particular:

El paciente DI 42 cuenta con resultado de cariotipo normal 46, XY, sin embargo, la muestra de sangre fue insuficiente para poder aplicar la sonda específica y realizar el estudio de FISH. Clínicamente tiene los siguientes antecedentes patológicos: Obesidad Grado I, Ginecomastia, Hipogonadismo, Vitiligo localizado en región genital, Discapacidad Intelectual Moderada. Al examen dismorfológico: Talla. 165 cm. (p. <10<sup>th</sup>) Peso. 84 kg (p. >90<sup>th</sup>) PC. 54.7 cm (p. 50). Braquicefalia. Facies ancha. Frente estrecha. Implantación capilar baja anterior. Pabellón auricular derecho pequeño con hélix poco desarrollado y lóbulo pegado. Pabellón auricular izquierdo con lóbulo pegado. Ojos hundidos, fisuras palpebrales cortas y rectas, cejas pobladas. Nariz grande y bulbosa. Filtrum profundo. Labios inferiores gruesos, lengua protruida. Cuello corto. Ginecomastia. Abdomen globoso. Vitiligo en región genital. No habla.

En el caso del paciente DI 60, no se pudo obtener muestra de sangre debido a la conducta agresiva que presenta, razón por la cual no se aplicó cariotipo convencional, mucho menos FISH. Presenta como antecedentes patológicos: Epilepsia Generalizada

sintomática, Trastorno General Desarrollo, DI Grave. Al examen dismorfológico: Talla. 156 cm. (p. <3<sup>rd</sup>) Peso. 82 kg (p. <90<sup>th</sup>) PC. 54 cm (p. 50). Facies redondeada. Mejillas llenas. Ojos hundidos, fisuras palpebrales cortas. Nariz ancha, punta nasal ancha, Puente nasal bajo. Filtrum profundo. Boca entreabierta, labio superior grueso. Conducta agresiva.

El Síndrome de Smith Magenis (SMS), es causado por la delección o mutación del gen *RAI 1* en el cromosoma 17p11.2, reporta una prevalencia de 1:15 000 nv. El diagnóstico del síndrome depende de pruebas genéticas, como el FISH entre otras pruebas moleculares, que demuestren la delección 17p11.2 que incluya *RAI 1* o una variante patogénica de *RAI 1* (Smith et al., 2012). Sin embargo, estas pruebas deben aplicarse bajo una sospecha clínica, bajo ciertos criterios que se observaron en los dos pacientes del estudio, dichas características son: Facies tosca con rasgos distintivos, nivel de deterioro cognitivo y retraso en el desarrollo retraso del lenguaje, el fenotipo neuroconductual distintivo, talla baja, obesidad y convulsiones (reportadas en menos del 25% de los casos) (DECIPHER v9.20, 2018; Smith et al., 2012). Se debe realizar el diagnóstico diferencial con síndromes que comparten un fenotipo similar, sobre todo ante la presencia de alteración del comportamiento, entre estos se debe pensar en: Síndrome de Prader Willy, delección 22q11.2, Síndrome de Williams y Síndrome de Down entre los más frecuentes, en etapa neonatal o edad temprana es un tanto difícil llegar a definir la sospecha diagnóstica, debido a que las características fenotípicas pueden ser sutiles, lo que retrasa el diagnóstico a edad escolar o más tardíamente, cuando la apariencia facial característica y el fenotipo de comportamiento pueden ser más evidentes (Smith et al., 2012). De esta manera, se debe seguir un algoritmo diagnóstico para estudiar todo paciente con Discapacidad Intelectual sobre todo de etiología genética, a través de los hallazgos clínicos y el empleo de estudios de laboratorio como la citogenética molecular que permita llegar a un diagnóstico más preciso.

El tercer paciente, responde al código DI 17, con cariotipo normal 46, XY [20]. Fue diagnosticado de: Discapacidad Intelectual Leve, TEA, Retraso del lenguaje, Retraso del Desarrollo Psicomotor, Criptorquidia bilateral no corregida, Internado 20 días por presentar faringitis viral y Artritis reactiva. Antecedentes maternos: la madre trabajaba durante toda la gestación en farmacia, aparentemente contaba con protección para reactivos manejados. Como antecedentes familiares del paciente, por línea paterna: primo de primer grado del padre con DI leve, padre con epilepsia aparentemente resuelta, hermana con presencia de dos lunares grandes. Posterior a la evaluación clínica y resultados de exámenes complementarios, el paciente coincide con algunas características clínicas reportadas en la literatura para el Síndrome de Adams-Oliver Tales como: Defectos transversales del miembro terminal en miembros inferiores. Trastorno del espectro Autista, Discapacidad Intelectual, Retraso del lenguaje, criptorquidismo. En el caso del paciente de nuestro estudio queda pendiente una evaluación en otras áreas: cardiovascular, neurológica, renal, ocular para completar los hallazgos clínicos. El síndrome de Adams-Oliver es un raro síndrome de malformación múltiple heredado caracterizado por aplasia cutis congénita (ACC) y defectos transversales de reducción de la extremidad terminal (TTLD), malformaciones / disfunciones cardiovasculares (23%), anomalías cerebrales y, con menor frecuencia, anomalías renales, hepáticas y oculares. Una estimación de la incidencia es 0,44 por cada 100.000 nacidos vivos. Seis genes fueron identificados: *ARHGAP31*, *RBPJ*, *NOTCH1* y *DLL4* responden a una herencia autosómico dominante, en cambio *DOCK6*, *EOGT* responden a una herencia autosómico recesiva. El diagnóstico a través de un análisis de secuencia tiene un rendimiento >99% (Lehman, Wuyts, & Patel, 2016). Después del análisis de esta condición genética y la revisión de literatura al respecto, es importante determinar la causa genética específica de todo paciente con sospecha clínica del Síndrome de Adams- Oliver para determinar la patogénesis del desarrollo subyacente de cada variante genética y entender las anomalías típicas de cada mutación para llegar a entender de mejor manera el curso natural de la enfermedad y brindar un mejor manejo integral a los pacientes y asesoría genética familiar.

El cuarto diagnóstico clínico corresponde al paciente con código DI 26, producto de segunda gestación. Nacido a término por cesárea, con peso de 3 300gr y talla 50cm. Llanto tardío, requirió oxigenoterapia por lo que estuvo en incubadora por 3 semanas. Al nacimiento encontraron alteraciones tales como quiste lingual y polidactilia. El paciente fue diagnosticado de: Excéresis de quistes linguales, cirugía correctiva de polidactilia, Cirugía oftalmológica por estrabismo, Retraso Desarrollo Psicomotor. Línea materna: Tío con DI secundario a Epilepsia. El cariotipo de sangre periférica es normal, presenta Electroencefalograma anormal, que reporta paroxismos de ondas lentas anguladas, RMN reporta hipoplasia de cerebelo compatible con Sx, de Dandy Walker, Potenciales evocados visuales con disfunción de la vía visual para el lado izquierdo y bloqueo absoluto en la conducción del lado derecho, Potenciales evocados auditivos con discreta disfunción de la vía auditiva periférica bilateral que condiciona asincronía de conducción del estímulo, Ecocardiografía con HAP Leve. Clínicamente tiene una Talla. 105 cm (p. < 3<sup>rd</sup>). Peso. 19 kg (p. 25<sup>th</sup>) PC. 51 cm (p. 50<sup>th</sup>). Facies dismórfica, resalta lengua lobulada, en mano derecha polidactilia posaxial corregida. Claramente el paciente cumple criterios clínicos para el Síndrome de Joubert tipo Orofaciodigital. El síndrome de Joubert (JS) es una enfermedad genética, con una prevalencia entre 1: 80,000 y 1: 100,000nv. El mecanismo de herencia es autosómica recesiva en la mayoría de subtipos, en uno de ellos se dice que es ligado a X. Existen 8 subtipos de esta condición. En el presente caso coincide con el subtipo Orofaciodigital (Brancati, Dallapiccola, & Valente, 2010; Parisi & Glass, 2017), si bien esta enfermedad genética es muy rara, por los casos descritos en la literatura se debe realizar un manejo preventivo de probables complicaciones tales como fibrosis hepática, enfermedad de Hirschsprung; quistes renales y / o hallazgos consistentes con nefronofitosis; se identificó una correlación entre la gravedad de la hipoplasia del vermis cerebeloso y el deterioro; descartar otras anomalías pituitarias; anomalías esqueléticas; descartar colobomas, cambios en la retina y ptosis; descartar apraxia oculomotora; infecciones del oído medio y así prevenir de sordera conductiva (Parisi & Glass, 2017). El hecho de llegar a una presunción diagnóstica también tiene otro objetivo, el cual es brindar el asesoramiento genético con

el riesgo de recurrencia de la familia, en el caso del paciente, por el tipo del síndrome, el modo de herencia correspondería a ser autosómico recesivo, destacando la presencia de portadores, por lo que se debe realizar la confirmación de la mutación. Hasta la fecha, se sabe que las variantes patógenas en 34 genes causan este síndrome, 33 de estos son autosómicos y uno es ligado a X. Se puede establecer el diagnóstico molecular del síndrome en aproximadamente el 62% -94% de las personas con sospecha clínica mediante la identificación de variantes patogénicas bialélicas (Parisi & Glass, 2017). La sospecha clínica es muy importante para llegar a diagnósticos de enfermedades Monogénicas como esta, razón por la cual el examen dismorfológico y la historia clínica genética constituyen la base del mismo.

Se diagnosticó clínicamente el síndrome de Rett, en una paciente femenina de 14 años de edad, interna del IDAI, se desconocen datos gestacionales, perinatológicos y antecedentes familiares por presentarse en condición de abandono. Antecedentes personales patológicos: DI Grave, Epilepsia en tratamiento, Sordoceguera, ITU recurrente, Desnutrición Global. Al examen dismorfológico presenta: Talla baja 142 cm. (p. 10<sup>rd</sup>) Peso. 22,200 kg (p. <3<sup>th</sup>) PC. 49 cm (p. 50). Microcefalia. Facies cuadrada. Mejillas llenas. Implantación límite de pabellones auriculares con protrusión Antihélix, antitrago subdesarrollado y lóbulo pequeño bilateral. Cejas pobladas y pestañas largas. Surco nasolabial prominente, labio superior delgado, comisuras labiales orientadas hacia arriba. Micrognatia. Hipotrofia muscular. No camina. Hipotónica. No habla. Presenta tic en manos (semeja lavar ropa) y mirada fija. El resultado de cariotipo es normal 46, XX.

El síndrome de Rett es un trastorno poco frecuente del neurodesarrollo que afecta aproximadamente a uno de cada 9 000 nacidas vivas.(Downs, Forbes, Johnson, & Leonard, 2016). Se caracteriza por un desarrollo temprano en gran parte normal seguido de pérdida de la comunicación y de la función de la mano, habilidades motoras gruesas deterioradas y el desarrollo de estereotipos de la mano. Los criterios adicionales incluyen patrones de respiración alterados, escoliosis, alteraciones del sueño y crecimiento deficiente. Las deficiencias conllevan graves repercusiones en la salud de la niña (Downs

et al., 2016). La mayoría de las personas con síndrome de Rett clásico son mujeres; sin embargo, se han descrito hombres que cumplen los criterios clínicos para el síndrome de Rett clásico que tienen un cariotipo 47, XXY y variantes de *MECP2* postcigótica que dan como resultado un mosaicismo somático (Christodoulou & Ho, 2012). Al parecer la paciente cumple criterios clínicos principales como: Pérdida completa de habilidades manuales adquiridas, pérdida completa del lenguaje hablado, anormalidades de la marcha: imposibilidad de caminar y movimientos estereotípicos de la mano que incluyen apretar con la mano y lavar. Como criterios de soporte presenta: hipotonía, talla baja, convulsiones y dismorfias como microcefalia entre otras, no obstante, al tratarse de condición de abandono, no se pueden saber los antecedentes perinatológicos del nacimiento y no pueden excluirse los criterios de lesión cerebral secundaria a traumatismo perinatal o postnatal, enfermedad neurometabólica o infección grave que hubiese causado daño neurológico. De ahí que, se torna importante el diagnóstico del gen *MECP2*, ya que es el único gen en el que se sabe que la mutación causa el Síndrome de Rett y trastornos relacionados con *MECP2* (Christodoulou & Ho, 2012). Sin duda alguna, la sospecha clínica ayudará a mejorar la calidad de vida de la paciente, ya que se podrá realizar un manejo de las complicaciones secundarias en este síndrome de forma preventiva.

En este estudio, se llegó a la sospecha diagnóstica de Displasias esqueléticas en dos pacientes. Este tipo de alteraciones son el resultado de alteraciones en el crecimiento y desarrollo esquelético normal y son un importante contribuyente a la baja estatura severa. Ocurren en aproximadamente 1 / 5,000 nacimientos (Geister & Camper, 2015). En la Revisión del 2015 de Nosología y clasificación de los trastornos genéticos del esqueleto, se establecieron alrededor de 436 trastornos, distribuidos en 42 grupos, identificando 364 genes (Bonafe et al., 2015). Siendo un campo tan grande, se necesita contar con una serie de estudios de gabinete, laboratorio y más aún estudios especializados como tecnología de secuenciación de próxima generación que identifiquen si una mutación en un gen particular puede explicar el fenotipo clínico y radiológico de un paciente con displasia esquelética (Bonafe et al., 2015). Por ejemplo, la paciente con el código DI 2

de este estudio, no tiene antecedentes perinatólogicos o maternos de relevancia, no hubo exposición a teratógenos, como antecedentes familiares presenta tía paterna fallecida por alteración dérmica y tío con dificultad del habla. Antecedentes patológicos de Hipotiroidismo en tratamiento, Talla Baja, RDPM. Sin embargo, al examen dismorfológico presenta: Talla. 82 cm. (p. <3<sup>th</sup>) Peso. 9 kg (p. <3<sup>th</sup>) PC. 49 cm (p. 50). Occipucio plano, facies ancha, frente ancha. Implantación capilar baja posterior. Implantación pabellones auriculares límite. Trago bífido bilateral. Fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, epicanto bilateral. Intercantal Interna. 3.2cm, Intercantal eterna. 8.1 cm, Interpupilar. 4.6cm. Nariz pequeña, corta con puente nasal bajo, narinas antevertidas. Filtrum largo. Comisuras labiales hacia abajo, lengua protruída. Microdoncia. Micrognatia. Cuello corto. Tórax en tonel (Perímetro torácico 56.7cm), apéndice xifoides bífido. Ligera hiperlordosis lumbar. Manos pequeñas con braquidactilia, medidas: Brazo 15.3cm, antebrazo 14 cm, mano 11.1 cm. Pies planos y pequeños con dedos anchos y cortos, medidas: Muslo 26.3cm, pierna 20cm, pie 14.6cm. Cutis marmorata. Hipotónica. El resultado de cariotipo es 46, XX. La paciente tiene talla baja proporcionada (se descartó síndrome de Down, síndrome de Turner, Mucopolisacaridosis tipo I). Lamentablemente, no se cuenta con una serie ósea, por falta de recursos económicos, ni pensar en estudios moleculares. Tal situación se convierte en un impedimento para identificar el tipo de Displasia esquelética a la que pertenece la paciente, una razón más, para motivar la investigación que contribuya a la solidificación de la Base de Datos de Nosología y Clasificación de Desórdenes Esqueléticos Genéticos, que a futuro podría ampliarse a otros tipos de trastornos del crecimiento, proporcionando un recurso valioso para la investigación clínica, básica y traslacional como afirma(Geister & Camper, 2015).

La segunda paciente con sospecha clínica de un tipo de Displasia corresponde al código DI 66. No se cuenta con información sobre antecedentes familiares, materno-fetales o perinatólogicos debido a la condición de abandono en la que vive (interna IDAI). Cuenta con cariotipo 46, XX, la sospecha diagnóstica de Displasia Diastrófica se contempla en la paciente debido a las siguientes características: Talla. 115 cm. (p. <3



<sup>th</sup>) Peso. 22 kg (p. <3<sup>th</sup>) PC. 55 cm (p. 50). Talla baja. Escoliosis lumbar. Mesomelia, manos pequeñas, Pulgares abductos. Hipotrofia muscular y mesomelia en miembros inferiores, pies pequeños y equinovaros bilateral con dedos cortos. Hipotónica. No camina. De acuerdo a los hallazgos clínicos compatibles con el síndrome, la paciente presenta acortamiento de miembros superiores e inferiores, el clásico pulgar en abducción descrito en la literatura, así como escoliosis y pie equinovaro (Anbazhagan & Benakappa, 2014; Bonafé, Mittaz-Crettol, Ballhausen, & Superti-Furga, 2013). Debido a la falta de recursos económicos, no se pudo contar con estudios radiológicos que confirmen las alteraciones óseas que caracterizan a este síndrome y contribuyan a reforzar la sospecha diagnóstica. En ocasiones, la enfermedad puede ser letal al nacer, pero la mayoría de las personas afectadas sobreviven al período neonatal y desarrollan limitaciones físicas con inteligencia normal (Bonafé et al., 2013), llama la atención que la paciente tenga una afectación poco severa, lo que hace pensar que se encuentre en un rango leve, como se describe a esta enfermedad y variación: severa (ateloosteogénesis tipo 2) a leve (anteriormente llamada "variante diastrófica", displasia epifisaria múltiple recesiva) (Bonafé et al., 2013). La enfermedad es causada por mutaciones en el gen *DDST* (Transportador de sulfato de la Displasia Diastrófica) que causa un crecimiento anormal de estructuras cartilagosas y múltiples anomalías esqueléticas a medida que el niño crece. (Anbazhagan & Benakappa, 2014). Se considera una enfermedad genética autosómica recesiva con una prevalencia aproximada de 1:100 000 nv (Bonafé et al., 2013). La paciente del estudio cuenta con antecedentes patológicos de: DI Grave, PCI tipo doble hemiparesia derecha, escoliosis lumbar, RDPM. Diagnósticos que llaman la atención porque no son descritos de manera frecuente en la literatura, sobre todo la discapacidad intelectual y la PCI. De ahí que, estos pacientes merecen un examen clínico y radiológico exhaustivo antes de ser etiquetados como pacientes con parálisis cerebral para poder realizar un diagnóstico temprano y prevenir déficits neurológicos severos de larga duración como lo expone en un reporte de caso (Anbazhagan & Benakappa, 2014).

El paciente con el código DI 32, interno del IDAI, presenta como antecedentes patológicos: DI grave, Portador de válvula ventriculoperitoneal secundario a hidrocefalia, Labio hendido, PCI tipo cuadriparesia, RDPSM. Con cariotipo 46, XY. Al examen dismorfológico presenta Talla. 88 cm. (p. <3<sup>rd</sup>) Peso. 12 kg (p. <3<sup>rd</sup>) PC. 53.5 cm (p. 50). Hidrocefalia. Facies redondeada. Estrabismo convergente bilateral. Puente nasal bajo. Fisura labial unilateral derecha corregida. Tórax con pectus carinatum. No camina. Hipotónico. Presencia de derivación válvula ventriculoperitoneal. No habla. Posterior a la evaluación clínica y resultado de cariotipo, el paciente no coincide dentro de algún síndrome específico y al no contar con antecedentes familiares, datos de la gestación y nacimiento, fue diagnosticado como un Complejo polimalformativo. En la determinación genética de las malformaciones intervienen varios genes y las interacciones de éstos con el ambiente. Para otros casos, en cambio, se ha descubierto que ellas tienen una determinación monogénica y que las diversas manifestaciones fenotípicas se producen por efectos pleiotrópicos de un gen (Rojas & Walker, 2012). La prevalencia de nacimiento global de malformaciones congénitas es de aproximadamente 2-3% (Corsello & Giuffrè, 2012). De esta manera, el abordaje de las malformaciones congénitas necesita de estudios de gabinete y laboratorio que permitan llegar a un diagnóstico puntual, sin embargo, todas estas herramientas se deberán completar con la historia familiar, información que resulta de mucha importancia al momento de elegir los pasos a seguir en el estudio de todo paciente con malformación.

Finalizando el análisis de los pacientes con Rearreglos Cromosómicos descritos anteriormente, se discutirán algunos resultados clínicos muy interesantes que aportaron e el diagnóstico de los pacientes. Estos datos se tornan importantes al momento de estudiar la Discapacidad Intelectual como se discute a continuación:

Un dato relevante es la razón de sexo obtenida en la población con Discapacidad Intelectual, la que es de 1.88, que quiere decir que por cada caso femenino con discapacidad intelectual se espera casi el doble (1.88) de casos masculinos, situación que hace pensar que la Discapacidad Intelectual tiene genes ligados al cromosoma X. En

estudios epidemiológicos repetidos se evidenció un sesgo de sexo, con un 30-50% de varones sobre las mujeres (Chelly et al., 2006; Osunsanmi & Turk, 2016), hasta la fecha, se conocen ocho genes ligados al cromosoma X que causan DI No Sindrónica y 31 genes ligados al cromosoma X que causan formas de DI Sindrónica. Existen algunos genes que pueden causar ambos tipos de DI. (Milà Racasens et al., 2006). En esta serie de pacientes con diagnóstico de Rearreglos Cromosómicos y enfermedades monogénicas, no se evidencia alguna alteración en el cromosoma X, salvo por la paciente con Síndrome de Rett y probablemente los pacientes con DI Sindrónica a determinar, en los que se deben completar estudios con otras herramientas diagnósticas. Es así, que se plantea una hipótesis, se piensa en la idiosincrasia de la población boliviana, la que todavía vive en una sociedad que tiene una conciencia de género a favor de los hijos varones (Méndez Cruz, 2012), lo que podría llevar a pensar que la atención médica es priorizada para el varón, una causa para el subdiagnóstico de la DI en población femenina por ejemplo.

En los últimos años, la edad del padre se ha ido estudiando como un factor de riesgo ligado a la presencia de trastornos cromosómicos en el contexto de Discapacidad Intelectual, postulando diversas teorías: entre ellas están los errores de replicación del ADN, posiblemente exposición crónica a toxinas ambientales y exposición a especies de oxígeno reactivo, el entorno hormonal sistémico, el envejecimiento de las células germinales y la acumulación de anormalidades genéticas y genómicas de novo en las células germinales (Herati, Zhelyazkova, Butler, & Lamb, 2017) También se postuló un ensayo en el que no hubo afectación significativa de aneuploidías entre edad paterna juvenil o mayor edad paterna (Donate, Estop, Giraldo, & Templado, 2016). Sin embargo, en el presente estudio sí se pudo evidenciar una diferencia significativamente superior cuando existen anomalías cromosómicas ( $F_{1,30} = 6,473$ ,  $p = 0,016$ ). El promedio de edad paterna es de 36.58 años. La interacción de los genes con el ambiente y los mecanismo de regulación en el ciclo celular y a nivel de los procesos inter e intramoleculares, son conceptos que han ido ganando mayor fuerza los últimos años, al respecto, la edad

paterna como factor de riesgo en la población con Rearreglos cromosómicos del IDAI, es un hallazgo que vale la pena estudiar a profundidad.

La historia clínica genética, permite encontrar algunas alteraciones dismorfológicas, antecedentes de la gestación, antecedentes patológicos, familiares y perinatólogicos, que resultan muy informativos a la hora de solicitar exámenes complementarios y que en última instancia permiten concluir en una sospecha diagnóstica. Por ejemplo, en esta serie de pacientes, las medidas antropométricas revelan: Perímetro cefálico fuera de rango de la media ya sea con  $\pm 2$  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: La aparición prenatal de retraso del crecimiento, una historia familiar positiva para la Discapacidad Intelectual, alteración de las medidas antropométricas, dismorfias que son sugestivas de un fenotipo cromosómico y malformaciones congénitas (De Vries et al., 2001). 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 Discapacidad Intelectual Síndromica, 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 estudios de citogenética molecular como el SKY-.FISH, CGH-array o MLPA en busca de microdeleciones y/o microduplicaciones.

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 del modelo de un diagnóstico crítico (Moeschler & Shevell, 2006). Dicha aseveración se corroboran con datos clínicos muy interesantes que se deben considerar al momento de la evaluación del paciente con Discapacidad Intelectual sobre

todo para considerarla sindrómica. Así, en esta serie de casos se reportan los siguientes hallazgos: La facies dismórfica presenta un 72% de frecuencia en la población de estudio, 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 ( $G_1=4.447$ ,  $p=0.030$ ), 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 ( $G_1= 5.738$ ,  $p=0.030$ ). Otra dismorfia que representa significancia importante en pacientes con alteraciones cromosómicas versus los no cromosómicos son los pliegues aberrantes tanto de miembros superiores ( $G_1=5.497$ ,  $p= 0.019$ ) como de miembros inferiores ( $G_1=4.039$ ,  $p= 0.044$ ). Estos datos se convierten en indicadores importantes para catalogar a la Discapacidad Intelectual como sindrómica. De ahí que las dismorfias clínicas fueron consideradas como parte del check list de De Vries (De Vries et al., 2001) y estuvieron descritos en estudios similares donde las malformaciones congénitas y el retraso crecimiento prenatal fueron citados como parte de la evaluación del paciente con Discapacidad Intelectual (Belligni et al., 2009; Erjavec-Skerget et al., 2006; Hernando Davalillo, 2005; Piñeros Urrego & Arteaga Díaz, 2011).

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 (Chiurazzi & Pirozzi, 2016). Es el caso de este estudio, que demuestra que el motivo principal de consulta es la Discapacidad Intelectual asociada a comorbilidades en un 72% de los casos, seguida de la Discapacidad Intelectual pura en un 20% de los pacientes, 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.

## **XI.CONCLUSIONES**

Los rearrreglos cromosómicos representan un porcentaje considerable en la etiología del paciente con Discapacidad Intelectual de origen genético correspondiente al 43.48% de frecuencia.

A su vez, los rearrreglos cromosómicos crípticos representan el 24.67% de frecuencia en la etiología del paciente con Discapacidad Intelectual de origen genético. El 7.25% corresponde a los rearrreglos cromosómicos subteloméricos.

Por lo tanto, en toda Discapacidad Intelectual de etiología desconocida o idiopática se debe considerar la causa genética, sobre todo la que se origina por rearrreglos cromosómicos crípticos.

La técnica de citogenética clásica aporta de manera importante con el diagnóstico de los rearrreglos cromosómicos. Sin embargo, las reorganizaciones complejas que se describen en la literatura, se pueden detectar y describir con mayor precisión mediante cariotipo molecular con la Hibridación Fluorescente *In Situ*.

Se pudo observar que los pacientes con Discapacidad Intelectual de consulta externa tuvieron una frecuencia de presentación cercana a la de la población interna.

Ante el hallazgo de una translocación se debe estudiar el origen de este, por lo que se solicita cariotipo de sangre periférica a los padres para descartar un rearrreglo Cromosómico balanceado en los progenitores.

Los cuadros en mosaico son de difícil diagnóstico por las limitaciones técnicas para determinar el origen dentro de los 23 pares de cromosomas, su fenotipo variable y por ser tejido específicos. También responden a un mecanismo de producción complejo.

En caso de un rearrreglo estructural en el cromosoma 13, que es muy raro de encontrar y generalmente no se presenta solo, se debe pensar en otras alteraciones que puedan estar presentes en el mismo cromosoma (inversión y delección, duplicación y delección, etc.)

En el grupo de pacientes diagnosticados con inversión 13 (q13q21-33), se identificaron características dismórficas muy similares entre ellos.

El aplicar técnicas diagnósticas más precisas como FISH, CGH array aportarían los puntos de corte específicos en el caso de los Rearreglos encontrados: inversión del cromosoma 13, duplicación 13q34, deleción 12 p13, duplicación 12q24, deleción 5q35 o podrían confirmar o descartar la presencia de más de un Rearreglo Cromosómico como microdeleciones, microduplicaciones o translocaciones concomitantes.

La duplicación del cromosoma 13q34 identificada en el presente estudio, es extremadamente rara, al representar una trisomía parcial comparte algunas características clínicas del Síndrome de Patau.

La deleción 12p13 diagnosticada en este estudio, es un Rearreglo Cromosómico raro que involucra varios genes implicados en el neurodesarrollo, como el gen *GRIN2B*.

Los Rearreglos Cromosómicos Subteloméricos o Crípticos que no son detectables por citogenética clásica, son diagnosticables por FISH con la sonda locus específica.

El tamaño de la deleción no tiene una correlación total con la gravedad de la enfermedad en la mayoría de los Rearreglos Cromosómicos Crípticos.

El Síndrome de Cri Du Chat presenta una incidencia de 1/15 000-50 000 nv. La deleción es diagnosticable por citogenética en la mayor parte de los casos, sin embargo, ante la sospecha clínica y un cariotipo normal se puede emplear la citogenética molecular (FISH) para confirmar el diagnóstico.

El Síndrome de Wolff-Hirschhorn presenta una incidencia de 1/ 50 000 nv. La citogenética clásica tiene un rendimiento diagnóstico del 60% de especificidad y el FISH más del 95%.

La incidencia del Síndrome de Angelman es de 1/ 10 000-40 000 nv. Presenta varios mecanismos de herencia que complejiza el pronóstico del riesgo de recurrencia como en el caso de los hermanos del estudio.



Los rearrreglos cromosómicos numéricos son alteraciones que se encuentran con relativa frecuencia en las enfermedades genéticas, entre estas el Síndrome de Down se describe con una frecuencia de 1/700 nv, el Síndrome de Klinefelter presenta una incidencia de 1/500-1000 nv y la presencia de cromosoma marcador reporta una incidencia de 1/ 2500 nv.

Las pruebas genéticas como el cariotipo en sangre diagnostican eficientemente los rearrreglos cromosómicos numéricos, sobre todo las aneuploidías sexuales, lo cual lleva a un diagnóstico temprano como en el caso del Síndrome de Klinefelter.

Se deben realizar estudios de citogenética clásica y/o citogenética molecular en los casos de trastornos de diferenciación sexual, genitales ambiguos y antecedentes de criptorquidia, debido a que el curso de la patología cambiaría radicalmente con una terapia hormonal instaurada de forma oportuna si así lo requiere un paciente.

Se identificaron enfermedades monogénicas muy raras gracias al examen dismorfológico por segmentos corporales y la aplicación de una historia clínica completa. De esta manera, se debe realizar el abordaje de un niño con Retraso del Desarrollo General o Discapacidad Intelectual.

Se observó que pacientes con rearrreglos cromosómicos presentaron significativamente mayor cantidad de malformaciones congénitas en la familia, fisuras palpebrales más dismórficas, dentición anormal, más pliegues aberrantes en miembros superiores e inferiores que los individuos que no tienen alteraciones cromosómicas.

La razón de sexo obtenida fue de 1.88 a predominio masculino, lo cual concuerda con la Discapacidad Intelectual ligada al cromosoma X. Sin embargo, no se debe descartar un subdiagnóstico de la población femenina debido a la idiosincrasia de nuestro medio por ejemplo.

La edad del padre como factor de riesgo para los rearrreglos cromosómicos resulta de interés particular, debido a que no existen muchos estudios al respecto, ya que generalmente es atribuible a la edad materna.

Los criterios de De Vries resultan de mucha utilidad clínica para la sospecha de rearrreglos cromosómicos crípticos, sobre todo subteloméricos.

La Discapacidad Intelectual Sindrónica generalmente va asociada a otras comorbilidades, como el Trastorno del Espectro Autista, Epilepsia, Trastorno de Déficit Atencional e Hiperactividad entre otros.

## **XII. RECOMENDACIONES**

En la evaluación del niño con Discapacidad Intelectual Idiopática y retraso general del desarrollo, cuando el cariotipo estándar es normal, bajo la sospecha diagnóstica de algún Rearreglo Cromosómico Crítico se debe aplicar el estudio de citogenética molecular como la Hibridación Fluorescente *In Situ*.

Se debe realizar cariotipo a los padres con hijos que presentaran un rearreglo cromosómico como deleciones, duplicaciones, translocaciones o presencia de cromosoma marcador para descartar alguna translocación balanceada que pueda haberse heredado.

La sospecha diagnóstica de enfermedades monogénicas que se identificaron a la luz de la revisión clínica se deberá confirmar con la aplicación de técnicas moleculares.

Se debería organizar a los padres en grupos que tienen como denominador común niños afectados por una determinada enfermedad genética.

La correlación genotipo-fenotipo en las aberraciones citogenéticamente visibles podría verse obstaculizada por la identificación de puntos de corte exactos, así como, la participación de una gran cantidad de genes implicados. Para lo cual se deben ampliar las técnicas diagnósticas que ayuden a delimitar los loci correspondientes.

Si se realiza un diagnóstico en edades tempranas se podrá trabajar oportunamente en la prevención de las complicaciones de las condiciones genéticas asociadas a Discapacidad Intelectual que sean identificables.

Se debe aplicar un algoritmo diagnóstico que contemple el estudio genético, tanto clínico como laboratorial según la sospecha diagnóstica, una vez excluidas las causas no genéticas.

### **XIII. BIBLIOGRAFÍA**

Adam, M. P., Conta, J., & Bean, L. J. (2013). Mowat-Wilson Syndrome. En *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.

Akcan, N., Poyrazoğlu, Ş., Baş, F., Bundak, R., & Darendeliler, F. (2017). Klinefelter syndrome in childhood: Variability in clinical and molecular findings. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, *Epub ahead of print*.

Alliende, M. A., Cámpora, L., Curotto, B., Toro, J., Valiente, A., Castillo, M., ... Caru, M. (2008). Búsqueda de afecciones genéticas como etiología de déficit intelectual en individuos que asisten a escuelas de educación especial. *Revista médica de Chile*, *136*(12), 1542-1551.

American Psychiatric Association. (2013). *Trastornos del Desarrollo Neurológico. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5.ª ed., Vol. 2).

Anbazhagan, A., & Benakappa, A. (2014). Not just cerebral palsy: diastrophic dysplasia presenting as spastic quadriplegia. *The Journal of Pediatrics*, *164*(6), 1493-1494.

Aviña F., J. A., & Hernández, A. (2008). Síndrome de Wolf-Hirschhorn: Microdelección distal del brazo corto del cromosoma 4. *Revista chilena de pediatría*, *79*(1), 50-53.

Baralle, D. (2001). Chromosomal aberrations, subtelomeric defects, and mental retardation. *The Lancet*, *358*(9275), 7-8.

Battaglia, A., Carey, J. C., & South, S. T. (2015). Wolf-Hirschhorn Syndrome. En *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle.

- Belligni, E. F., Biamino, E., Molinatto, C., Messa, J., Pierluigi, M., Faravelli, F., ... Silengo, M. C. (2009). Subtelomeric FISH analysis in 76 patients with syndromic developmental delay/intellectual disability. *Italian Journal of Pediatrics*, 35(1), 9.
- Bird, L. M. (2014). Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects. *The Application of Clinical Genetics*, 7, 93-104.
- Bonafe, L., Cormier-Daire, V., Hall, C., Lachman, R., Mortier, G., Mundlos, S., ... Unger, S. (2015). Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 167A(12), 2869-2892.
- Bonafé, L., Mittaz-Crettol, L., Ballhausen, D., & Superti-Furga, A. (2013). Diastrophic Dysplasia. En *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
- Brancati, F., Dallapiccola, B., & Valente, E. M. (2010). Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5, 20.
- Chelly, J., Khelifaoui, M., Francis, F., Chérif, B., & Bienvenu, T. (2006). Genetics and pathophysiology of mental retardation. *European Journal of Human Genetics*, 14(6), 701–713.
- Chiurazzi, P., & Pirozzi, F. (2016). Advances in understanding - genetic basis of intellectual disability. *F1000Research*, 5.
- Christodoulou, J., & Ho, G. (2012). MECP2-Related Disorders. En *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
- Conde Crespo, S. (2014). *¿Infancia eterna? Niñez en situación de Discapacidad y Derecho al cuidado* (1.ª ed.). Bolivia: CIDES-UMSA.
- Corsello, G., & Giuffrè, M. (2012). Congenital malformations. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(sup1), 25-29.

- Dagli, A. I., Mueller, J., & Williams, C. A. (2015). Angelman Syndrome. En *GeneReviews*(®).  
Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
- De Vries, B. B., White, S. M., Knight, S. J., Regan, R., Homfray, T., Young, I. D., ... Winter, R. M. (2001). Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *Journal of Medical Genetics*, 38(3), 145-150.
- DECIPHER v9.20. (2017). Band 5q35.2 [Base de Datos]. Recuperado 2 de diciembre de 2017, a partir de <https://decipher.sanger.ac.uk/search?q=5q35.2#consented-patients/results>
- DECIPHER v9.20. (2018). Smith-Magenis Syndrome - [Base de Datos]. Recuperado 4 de febrero de 2018, a partir de <https://decipher.sanger.ac.uk/syndrome/8#overview>
- Donate, A., Estop, A. M., Giraldo, J., & Templado, C. (2016). Paternal Age and Numerical Chromosome Abnormalities in Human Spermatozoa. *Cytogenetic and Genome Research*, 148(4), 241-248.
- Dos Santos, S. R., & Freire-Maia, D. V. (2012). Absence of subtelomeric rearrangements in selected patients with mental retardation as assessed by multiprobe T FISH. *Journal of Negative Results in Biomedicine*, 11, 16.
- Downs, J., Forbes, D., Johnson, M., & Leonard, H. (2016). How can clinical ethics guide the management of comorbidities in the child with Rett syndrome? *Journal of paediatrics and child health*, 52(8), 809-813.
- Drets, M. E., & Santiñaque, F. F. (2005). Retardo mental, malformaciones congénitas y aberraciones cromosómicas subteloméricas crípticas. *Revista Médica del Uruguay*, 21(2), 93-106.
- Erjavec-Skerget, A., Stangler-Herodez, S., Zagorac, A., Zagradisnik, B., & Kokalj-Vokac, N. (2006). Subtelomeric chromosome rearrangements in children with idiopathic mental

- retardation: applicability of three molecular-cytogenetic methods. *Croatian Medical Journal*, 47(6), 841-850.
- Faria, R. S., de Oliveira, C. P., da Costa, M. M., da S Rosa, M. T. A., Córdoba, M. S., Pic-Taylor, A., ... Mazzeu, J. F. (2016). Concurrent Loss of Heterozygosity and Mosaic Deletion of 12p13.32pter. *Cytogenetic and Genome Research*, 148(2-3), 174-178.
- Firth, H., Hurst, J., & Hall, J. (2005a). *Deletions and duplications. Oxford Desk Reference Clinical Genetics* (1ra ed.). Oxford University Press.
- Firth, H., Hurst, J., & Hall, J. (2005b). *Submicroscopic chromosomal abnormalities and the chromosomal phenotype. Oxford Desk Reference Clinical Genetics* (1ra ed.). Oxford University Press.
- Gallego, M. (2011). Rol de la citogenética en pediatría, 109(Nº4), 339-346.
- Garavelli, L., Zollino, M., Mainardi, P. C., Gurrieri, F., Rivieri, F., Soli, F., ... Neri, G. (2009). Mowat-Wilson syndrome: facial phenotype changing with age: study of 19 Italian patients and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 149A(3), 417-426.
- Geister, K. A., & Camper, S. A. (2015). Advances in Skeletal Dysplasia Genetics. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 16, 199-227.
- Gómez-Valencia, L., Rivera-Angles, M. M., Morales-Hernández, A., & Briceño-González, M. de los R. (2011). Síndrome de Down por trisomía 21 regular asociado a traslocación robertsoniana 13;14 de origen materno en el producto de un embarazo gemelar biamniótico. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 68(3), 225-229.
- Herati, A. S., Zhelyazkova, B. H., Butler, P. R., & Lamb, D. J. (2017). Age-related alterations in the genetics and genomics of the male germ line. *Fertility and Sterility*, 107(2), 319-323.

- Hernando Davalillo, C. (2005). *Caracterización de Anomalías Cromosómicas en diagnóstico prenatal y posnatal mediante técnicas de Citogenética Molecular* (Tesis Doctoral). Universidad Autónoma de Barcelona, España.
- Horsthemke, B., & Buiting, K. (2006). Imprinting defects on human chromosome 15. *Cytogenetic and Genome Research*, 113(1-4), 292-299.
- Iglesias, C. (2013). *Retraso Mental (Discapacidad intelectual / Trastorno del desarrollo intelectual)*. Presentación on line, España. Recuperado a partir de [https://www.unioviado.es/psiquiatria/wp-content/uploads/2017/01/24.-Retraso-Mental-Discapaciad-intelectual\\_2017.pdf](https://www.unioviado.es/psiquiatria/wp-content/uploads/2017/01/24.-Retraso-Mental-Discapaciad-intelectual_2017.pdf)
- Instituto Nacional de Estadística. (2017). CENSOS [Base de datos]. Recuperado 29 de octubre de 2017, a partir de <http://www.ine.gob.bo/>
- Ji, T.-Y., Chia, D., Jiang, Y., Wu, Y., Li, J., Xiao, J., & Jiang, Y.-W. (2010). Diagnosis and fine localization of deletion region in Wolf-Hirschhorn syndrome patients. *Chinese medical journal*, 123, 1663-1667.
- Kirchhoff, M., Bisgaard, A.-M., Stoeva, R., Dimitrov, B., Gillessen-Kaesbach, G., Fryns, J.-P., ... Stefanova, M. (2009). Phenotype and 244k array-CGH characterization of chromosome 13q deletions: an update of the phenotypic map of 13q21.1-qter. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 149A(5), 894-905.
- Kovaleva, N. V., & Cotter, P. D. (2016). Somatic/gonadal mosaicism for structural autosomal rearrangements: female predominance among carriers of gonadal mosaicism for unbalanced rearrangements. *Molecular Cytogenetics*, 9.
- Krygier, M., Lipska-Zietkiewicz, B. S., Koczkowska, M., Wierzba, J., & Limon, J. (2014). Mild phenotype of a large partial 13q trisomy. *Clinical Dysmorphology*, 23(4), 155-157.



- Lehman, A., Wuyts, W., & Patel, M. S. (2016). Adams-Oliver Syndrome. En *GeneReviews*<sup>®</sup>.  
Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
- Leyser, M., Dias, B. L., Coelho, A. L., Vasconcelos, M., & Nascimento, O. J. M. (2016). 12p deletion spectrum syndrome: a new case report reinforces the evidence regarding the potential relationship to autism spectrum disorder and related developmental impairments. *Molecular Cytogenetics*, *9*.
- Luk, H. M., & Lo, I. F. M. (2016). Angelman syndrome in Hong Kong Chinese: A 20 years' experience. *European Journal of Medical Genetics*, *59*(6-7), 315-319.
- Márquez-Caraveo, M. E., Zanabria-Salcedo, M., Pérez-Barrón, V., Aguirre-García, E., Arciniega-Buenrostro, L., & Galván-García, C. S. (2011). Epidemiología y manejo integral de la discapacidad intelectual. *Salud mental*, *34*(5), 443-449.
- Martínez Fernández, M., Sánchez Izquierdo, D., & Martínez Frías, M. L. (2010). Síndrome de delección 5p. *Revista Fundación 1000. Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas*, *15*.
- Masri, A., Gimelli, S., Hamamy, H., & Sloan-Béna, F. (2014). Microarray delineation of familial chromosomal imbalance with deletion 5q35 and duplication 10q25 in a child showing multiple anomalies and dysmorphism. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, *164A*(5), 1254-1261.
- Maurer, B., Haaf, T., Stout, K., Reissmann, N., Steinlein, C., & Schmid, M. (2001). Two supernumerary marker chromosomes, originating from chromosomes 6 and 11, in a child with developmental delay and craniofacial dysmorphism. *Cytogenetics and Cell Genetics*, *93*(3-4), 182-187.

- Méndez Cruz, M. R. (2012). De los habitus al femichismo: Reproducción de conductas machistas en mujeres de Cochabamba. *Punto Cero*, 17(24), 18-30.
- Milà Racasens, M., Rodríguez Revenga Bodi, L., & Madrigal Bajo, I. (2006). Diagnóstico del retraso mental de origen genético. Protocolo de estudio. *Revista de Neurología*, (42 Supl. 1), s103–s107.
- Mishra, N., Kouzmitcheva, E., Orsino, A., & Minassian, B. A. (2016). Chromosome 12p Deletion Spanning the GRIN2B Gene Presenting With a Neurodevelopmental Phenotype. *Child Neurology Open*, 3.
- Moeschler, J. B., & Shevell, M. (2006). Clinical Genetic Evaluation of the Child With Mental Retardation or Developmental Delays. *Pediatrics*, 117(6), 2304-2316.
- Montes del Carmen, C., Sturich, A., Chaves, A., Juaneda, E., Orellana, J., De Rossi, R., ... Rossi, N. T. (2013). Hallazgos clínicos en 32 pacientes con microdelección 22q11.2 asistidos en la ciudad de Córdoba, Argentina. *Archivos argentinos de pediatría*, 111(5), 423-427.
- Nguyen, J. M., Qualmann, K. J., Okashah, R., Reilly, A., Alexeyev, M. F., & Campbell, D. J. (2015). 5p deletions: Current knowledge and future directions. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, 169(3), 224-238.
- Oneda, B., Asadollahi, R., Azzarello-Burri, S., Niedrist, D., Baldinger, R., Masood, R., ... Rauch, A. (2017). Low-Level Chromosomal Mosaicism in Neurodevelopmental Disorders. *Molecular Syndromology*, 8(5), 266-271.
- Online Mendelian Inheritance in Man. (2015a). Entry 194190-WOLF-HIRSCHHORN SYNDROME; WHS [Base de Datos]. Recuperado 17 de julio de 2017, a partir de <https://www.omim.org/entry/194190?search=Wolf->

Hirschhorn%20Syndrome%3B%20WHS&highlight=syndrome%20wolfhirschhorn%20syndromic%20wolf%20whs%20hirschhorn

Online Mendelian Inheritance in Man. (2015b). Entry 606232-PHELAN-MCDERMID SYNDROME; PHMDS [Base de Datos]. Recuperado 15 de julio de 2017, a partir de <https://www.omim.org/entry/606232?search=606232.%20PHELAN-MCDERMID%20SYNDROME%3B%20PHMDS&highlight=mcdermid%20syndrome%20phelan%20syndromic%20phmds%20phelanmcdermid%20606232%20606232>.

Osunsanmi, S., & Turk, J. (2016). Influence of Age, Gender, and Living Circumstances on Patterns of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medication Use in Children and Adolescents With or Without Intellectual Disabilities. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(9), 828-834.

Otaolea, L. (2011). El niño con rasgos dismórficos y/o retraso en el desarrollo. Recuperado a partir de <http://www.avpap.org/documentos/gipuzkoa2011/citogenetica.pdf>

Palomares Braló, M. (2009). *Alteraciones cromosómicas subteloméricas en pacientes con retraso mental idiopático* (Tesis Doctoral en Genética Médica). Universidad Autónoma de Madrid, España.

Parisi, M., & Glass, I. (2017). Joubert Syndrome. En *GeneReviews*<sup>®</sup>. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.

Piñeros Urrego, L., & Arteaga Díaz, C. (2011). *Detección de rearrreglos subteloméricos por MLPA en un grupo de pacientes colombianos con retardo mental idiopático* (Maestría en Genética Humana). Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Departamento de Morfología, Colombia.

- Quelin, C., Spaggiari, E., Khung-Savatovsky, S., Dupont, C., Pasquier, L., Loeuillet, L., ... Guimiot, F. (2014). Inversion duplication deletions involving the long arm of chromosome 13: phenotypic description of additional three fetuses and genotype-phenotype correlation. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 164A(10), 2504-2509.
- Rafati, M., Seyyedaboutorabi, E., Ghadirzadeh, M. R., Heshmati, Y., Adibi, H., Keihanidou, Z., ... Ghaffari, S. R. (2012). «Familial» versus «Sporadic» intellectual disability: contribution of common microdeletion and microduplication syndromes. *Molecular Cytogenetics*, 5, 9.
- Rauch, A., Beese, M., Mayatepek, E., Dörr, H.-G., Wenzel, D., Reis, A., & Trautmann, U. (2003). A novel 5q35.3 subtelomeric deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 121A(1), 1-8.
- Rocha, C. F., Vasques, R. B., Santos, S. R., & Paiva, C. L. A. (2016). Mini-Review: Monosomy 1p36 syndrome: reviewing the correlation between deletion sizes and phenotypes. *Genetics and Molecular Research: GMR*, 15(1).
- Rojas, M., & Walker, L. (2012). Malformaciones Congénitas: Aspectos Generales y Genéticos. *30, 4*, 1256-1265.
- Sánchez, J., Fernández, R., Madruga, M., Bernabeu-Wittel, J., Antiñolo, G., & Borrego, S. (2014). Somatic and germ-line mosaicism of deletion 15q11.2-q13 in a mother of dizygotic twins with Angelman syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 164A(2), 370-376.
- Shchelochkov, O. A., Patel, A., Weissenberger, G. M., Chinault, A. C., Wiszniewska, J., Fernandes, P. H., ... Sutton, V. R. (2008). Duplication of chromosome band

- 12q24.11q24.23 results in apparent Noonan syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 146A(8), 1042-1048.
- Smith, A. C., Boyd, K. E., Elsea, S. H., Finucane, B. M., Haas-Givler, B., Gropman, A., ... Potocki, L. (2012). Smith-Magenis Syndrome. En *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
- Solari, A. J. (2013). *Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en Medicina* (4ta ed.). Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Taboada López, G., Lafuente, E., Chino, J., Rada, A., & Cuti, M. (2013). Síndrome de Down y edad materna: Estudio de corte transversal realizado en La Paz. *Estudios Bolivianos*, 133.
- Taboada Lugo, N., Téllez, O. B., Rodríguez, M. A. L., Acosta, O., Bell, A. B., Torres, K. A. G., & del Castillo, N. M. (2011). Discapacidad intelectual. Aproximación a las principales causas en el Estado Plurinacional de Bolivia. *Rev. Cubana Genética Comunitaria*, 5(2-3), 50-56.
- Thevenon, J., Callier, P., Andrieux, J., Delobel, B., David, A., Sukno, S., ... Faivre, L. (2013). 12p13.33 microdeletion including ELKS/ERC1, a new locus associated with childhood apraxia of speech. *European Journal of Human Genetics*, 21(1), 82-88.
- Visoosak, J., & Graham, J. M. (2006). Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 1, 42.
- Xu, J., & Chen, Z. (2003). Advances in molecular cytogenetics for the evaluation of mental retardation. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, 117C(1), 15-24.

# ANEXOS

**ANEXO. 1 HOJA DE REGISTRO INICIAL**

<b>DISCAPACIDAD INTELECTUAL DE PROBABLE ETIOLOGÍA GENÉTICA</b>						
<b>N° HCL</b>	<b>F</b>	<b>M</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>CI</b>	<b>CARIOTIPO</b>	<b>OBSERVACIONES</b>
3971	15		DI moderada/ Sx. Down			
4908		16	DI Leve/ PSI tipo hemiparesia espástica derecha			
6543		10	DI grado a determinar/ Artrogriposis congénita/ Microcefalia			
6597		10	DI moderada/ Sx. Down/ Secuelas de disfasia mixta a predominio expresivo			
6676	10		DI moderada/ Sx. Down			
6731	10		DI Grave/ Microcefalia			Distocia uterina/ llanto tardío (carnet de discapacidad 74%)
6783	11		DI moderada/ Sx. Genético		46,XX	
7070		11	DI Leve/ TEA	65		
7206	16		DI Moderada/ Sx. Down	55		
7286		8	DI moderada/ Sx. Down/ DIS/ Disfasia mixta a predominio expresivo			
7307	9		DI moderada/ Sx. Down			
7548		12	TEA con Déficit Intelectual con alteraciones en el lenguaje-DIS			
7678	8		DI moderada/ Sx. Down			
7956	9		DI moderada/ Disfasia mixta		46,XY	Atrofia Cortical
8004		8	Acondroplasia/ Retraso motor leve			
8061		11	DI leve/ Disfunción Integración Sensorial	55		
8086	6		Sx. Down/ Trastorno Espectro Autista	64		Cirugía por obstrucción biliar
8288		12	Hipotonía Central/ Retraso Psicomotor leve			Mellizo/Pre-término (7meses) por contracciones
8304	10		DI Leve/ PCI tipo triplejia espástica	55		Esquisencefalia
8381		9	DI leve/ Disfunción Integración Sensorial	65		
8439		11	DI Leve/ PCI tipo hemiparesia espástica derecha	55		Hipoacusia bilateral
8604	8		DI moderada/ Sx. Down/ Disfasia mixta a predominio expresivo		47,XX,+21	
8613	9		DI Moderada/Microcefalia			TEC 5 años
8653		6	DI Leve/ Sx. Hipotónico/ Retraso afasico mixto a predominio expresivo	57	46,XY	
8674	10		TEA con Déficit Intelectual Moderado y deterioro en la comunicación DIS	50		Hermano con DI
8685	9		DI moderada con alteraciones de la conducta/ Enuresis nocturna			atrofia cortical
8736	13		DI leve	60		30 hrs Trabajo de parto
8758		12	DI Moderada/ Alteración Comportamiento	50		
8770		8	TEA con Déficit Intelectual Leve sin alteraciones en el lenguaje			TEC 6 meses

8778	6	DI Leve/ Sx. Down/ Trastorno General Desarrollo	55	
8795	12	DI leve	60	
8875	10	DI grave asociado alteraciones del comportamiento		Amenaza aborto 2º mes
8942	7	DI a determinar/ Epilepsia sintomática en tratamiento/ Retraso psicomotor moderado		
8944	8	TEA con Déficit Intelectual Leve con alteraciones en el lenguaje		
9009	5	DI Leve/ Sx. Down	67	
9037	6	RGD Grave/ Sx. de Dandy Walker/ Retraso afásico mixto a predominio expresivo		Polidactilia/Hamartomas linguales/laringotraqueomalacia/ Hipoxia
9042	12	DI moderada/ TDAH tipo combinado		
9087	6	DI Moderada	50	
9101	8	DI Leve		
9159	8	DI moderada		
9184	6	Sx. Down/ Retraso Global Desarrollo moderado a predominio de lenguaje expresivo grave	65	Disglosia palatina operada
9188	10	DI Moderada/ TEA/ DIS	60	
9237	11	DI leve/ TDAH	67	
9251	7	TEA con Discapacidad Intelectual con deterioro del lenguaje		Madre con medicación carbamacepina por epilepsia durante gestación
9257	8	TEA con Discapacidad Intelectual con deterioro del lenguaje/ DIS		Melliza/ Pretérmino (8meses)
9293	9	DI leve		
9340	7	DI Leve/ Microcefalia/ PCI tipo diplegia espástica leve	60	
9413	5	Sx. Down/ Retraso moderado perceptual cognitivo, social y de lenguaje		
9436	14	DI leve/ Incompetencia velofaríngea/ rinolalia operada		
9504	6	TEA con Déficit Intelectual/ DIS		
9591	11	DI leve		
9714	6	DI leve/ TGD no especificado/ DIS	55	Cesárea iterativa/ Consumo de alcohol y cigarro en gestación
9717	5	DI a determinar/ Hipotonía Central		
9772	6	DI leve	65	
9871	7	TEA/ DIS		Postérmino 41 semanas/ Cesárea por circular de cordón
9910	6	TGD no especificado/ DIS		
9950	6	DI leve/ Trastorno General Desarrollo		
9953	5	Sx. Down/ Disfasia mixta a predominio expresivo		
9963	6	TEA con Déficit Intelectual/ Microcefalia/ Epilepsia sintomática en tratamiento	55	Consumo normal de alcohol y cigarrillo en embarazo
9996	10	DI leve/ TGD no especificado/ DIS	65	
10032	11	DI Leve/ TGD/ DIS	65	Pre-término 7meses



10080	10	DI Leve/ Secuela de disfasia mixta a predominio expresivo			Cesárea por oligohidramnios
10091	8	DI moderada/ Sx. Down/ TDAH tipo combinada/ Disfasia mixta a predominio expresivo	47,XY,+21		
10093	9	DI moderada			
10191	9	DI leve/ Secuela de disfasia mixta/ DIS			Madre con Epilepsia tratada con Carbamazepina
10315	14	DI Moderada/ TEA			Pie bot
11352		DI a determinar/ PCI tipo disquinética			Interno IRI
10447	8	DI leve	64		Cirugía por obstrucción biliar
10486	6	DI Moderada/ Epilepsia en estudio	40		Cesárea por preeclampsia/ pre término 7m/incubadora 3 sem
10499	6	DI Leve/ TEA/ DIS/ Criptofasia gemelar			Incubadora 2 hrs
10500	5	DI moderada/ TEA/ DIS-Criptofasia gemelar	50		Hermano con DI
10570	5	Sx. Genético/TGD			Criptorquidia bilateral, pie plano sindactilia
10576	10	DI Moderada/ TGD no especificado/ DIS	45	46,XY	Cesárea por circular de cordón/ Estudio de Metilación para Prader Willy -
10579	8	Retraso escolar/ DI Leve	65		
10644	10	DI moderada/ Sx. Down/ Hipotiroidismo	55		
10652	5	TEA/ DIS			Cesárea por oligohidramnios
10675	5	DI leve/ Trastorno adaptativo/ Dislalias fonéticas	65		Pretérmino 7 meses
10679	6	DI Leve/ TEA / DIS	65		Amenaza de aborto
10727	5	DI a determinar/ Microcefalia/ RGD Moderado			Madre con tumor de Willis
10862	10	DI leve			Madre con tumor de willis
10944	11	DI Leve/ PCI tipo monoparesia izquierda			Amenaza de aborto/ Daño cerebral
11046	8	DI moderada/ Sx. Down	47,XY,+21		
11073	7	Desarrollo global normal bajo/ Hipotonía			Pie plano, DCC
11131		DI Moderada			
11393		DI Moderada/ TEA/ Alteración de la conducta			Craneosinostosis frontal
11394	8	DI Moderada/ Microcefalia	55		Placenta previa/7m/incubadora 2m
11409	5	Niño hipotónico/ RGD			
11467	6	DI a determinar/ Acondroplasia/			
8612	18	DI Moderada			
4341	15	Secuelas de PCI tipo disquinético grave			
4908	16	PCI tipo hemiparesia espástica derecha/ DI Leve			
6259	11	Secuela de PCI tipo cuadriparesia espástica grave			Distocia uterina /EG:30sems/UCIN 1mes/Cardiopatía HTP/EEG:anormal
6751	10	PCI tipo hemiparesia espástica derecha			Sepsis
7863	9	Secuela PCI tipo disquinético			Atrofia Cerebral/ Incubadora 10días
8152	8	PCI tipo disquinético leve/ Dispraxia orofacial			

8207	8	PCI tipo disquinético leve/ Disartria	
8304	10	Secuela PCI tipo triplejía espástica/DI Leve	
8447	8	PCI tipo disquinético leve/ DIS	
8464	7	PCI tipo doble hemiparesia espástica a predominio derecho/ Retardo anartrico/ DI leve/ Epilepsia controlada	
8679	9	PSI tipo doble hemiparesia espástica a predominio lado derecho/Epilepsia sintomática/ DI Moderada	
8768	6	PSI tipo doble hemiparesia espástica a predominio izquierdo	Prematuro de 7m/ Incubadora 2m 1/2
8772	8	PCI tipo disquinético/ DI Moderado	A los 5m convulsionó
8841	6	PCI tipo cuadriplegia espástica/ Epilepsia generalizada sintomática	
8992	8	Secuelas de PCI tipo mixto/ DI Grave	Hipoxia perinatal/ Incubadora 3meses
9003	8	PCI tipo disquinético	
9031	6	Microcefalia/ PCI tipo cuadriparesia espástica	Prematura 6m
9151	8	Microcefalia/ PCI tipo doble hemiparesia espástica a predominio derecho/ Epilepsia en tratamiento	Prematura 7m/UCIN
9153	7	PCI tipo disquinético/ Retardo afásico y anártrico	
9637	5	PCI tipo disquinético	Pretérmino 6meses/ Parto gemelar
9638	5	PCI tipo disquinético/ Dispraxia orofacial	Pretérmino 6meses/ Parto gemelar
9735	6	PCI tipo diplejía espástica	Prematura 6meses (incubadora 3meses)
9824	6	PCI tipo cuadriparesia espástica leve	SFA
9841	6	PCI tipo atáxico/ Epilepsia sintomática en tratamiento	Meningoencefalitis
9994	5	PCI tipo diplejía espástica/ Epilepsia sintomática en tratamiento	
10056	7	PCI tipo disquinético/ Epilepsia sintomática en tratamiento	69 EEG: Anormal
10509	7	PCI tipo mixto/ Anartria	Cesárea circular de cordón/ 1ay11m Meningitis bacteriana, Absceso cerebral derecho, TAC: Encefalomalasia, hidrocefalia asimétrica.
10542	7	Secuelas de Retardo afásico mixto congénito	
10551	7	PCI tipo triplejía espástica	
11085	5	PCI tipo diplejía espástica leve/ Microcefalia	
10509	7	PCI tipomixto -Anartria	Piodermatitis Eosinofílica
2012	12	DI Moderada/ Esclerosis Tuberosa/ Epilepsia en tratamiento	
5267	15	DI Grave/ Acondroplasia/ PCI tipo doble hemiparesia derecha	
6410	17	DI Grave/ TGD/ Catarata Congénita/ Ceguera bilateral	
6885	11	TEA/ DI Moderado	46, XY
7289	9	DI profundo/ PCI/ Microcefalia	
7384	18	DI Moderada/ epilepsia Generalizada	Escoliosis dorsal

<b>7453</b>	16	DI moderada/ Epilepsia en tratamiento/PCI tipo hemiparesia espástica derecha		Leucopenia
<b>7798</b>	11	RGD Grave/ PCI tipo cuadriplejia espástica/ Microcefalia/ Ceguera Bilateral		Pie equino varo izquierdo
<b>8016</b>	9	DI Moderada/ Sx. Down		
<b>8030</b>	9	DI Grave/ Sx. Down		
<b>8063</b>	7	DI Grave/ Niño Dismórfico/ Labio leporino/ PCI tipo cuadriplejia		Hidrocefalia operada
<b>8066</b>	18	DI Grave/ TGD/ Epilepsia Generalizada sintomática		
<b>8241</b>	9	RGD Grave/ PCI triplejia espástica/ Epilepsia/ Microcefalia		Tórax en quilla/ Pioderma/ escoliosis
<b>8350</b>	10	DI Grave/ Microcefalia/ Epilepsia sintomática		
<b>8761</b>	6	RGD Grave/ Epilepsia/ Hipoacusia Neurosensorial bilateral/PCI tipo cuadriplejia espástica/Microcefalia		
<b>9017</b>	6	RGD/ Microcefalia		Piodermatitis, Eosinofilia
<b>9282</b>	13	DI Grave/ PCI tipo doble hemiparesia a predominio derecho		
<b>9299</b>	10	DI Grave/ TEA		
<b>9537</b>	15	DI Moderada/ Disfasia orofacia/ Mucocele	50	
<b>9657</b>	8	RGD Grave/ Amaurosis/ PCI tipo cuadriplejia espástica grave		Hidrocefalia congénita
<b>9677</b>	7	RGD Moderado/ Sx. Down		
<b>10137</b>	11	DI Moderada/ Microcefalia		
<b>10220</b>	7	RGD Grave/ TEA		
<b>10225</b>	8	RGD Grave/ PCI tipo triplejia espástica grave		
<b>10542</b>	7	Secuelas de retardo afasico mixto congenito		
<b>10551</b>	7	PCI tipo triplejia espastica		
<b>10571</b>	14	S. PCI tipo disquinetico -capacidad intelectual normal		
<b>10751</b>	5	RGD Grave/ PCI tipo cuadriplejia/ Microcefalia		
<b>10764</b>	8	DI a determinar		
<b>11085</b>	5	PCI tipo diplejia espastica leve Microcefalia	46,XY	
<b>11174</b>	9m	Microcefalia PCI Tipo cuadriplejia espastica		
	17	DI Moderado		
	10	DI a determinar/ psicosis infantil		
	13	DI leve/ Displasia esquelética/ enanismo congénito		Microftalmus/ nistagmus

**ANEXO N° 2. HISTORIA CLINICA GENERAL (HC /IG)**



**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS -FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO DE GENÉTICA-INSTITUTO DEPARTAMENTAL DE ADAPTACIÓN INFANTIL (IDAI)**

**I. FILIACIÓN**

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Dirección: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Telf.: \_\_\_\_\_ N° Registro: DI \_\_\_\_\_

**II. ANTECEDENTES FAMILIARES**

Nombre del Padre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_  
Nombre de la Madre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_  
Edad materna cuando nació el propósito: \_\_\_\_\_ del padre: \_\_\_\_\_

**III. MOTIVO DE CONSULTA:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**IV. DATOS DE NACIMIENTO:**

Gestación: A término Pre – término Post – término Obs. \_\_\_\_\_  
Parto eutócico Cesárea Obs: \_\_\_\_\_  
Peso: \_\_\_\_\_(p \_\_\_) Talla: \_\_\_\_\_(p \_\_\_) PC: \_\_\_\_\_(p \_\_\_) Apgar: \_\_\_\_\_

- a) Llanto: Inmediato Tardío No sabe
- b) Cianosis: Si No No sabe
- c) Oxígeno terapia: Si No No sabe
- d) Reanimación: Si No No sabe
- e) Incubadora: Si No No sabe
- f) Fototerapia: Si No
- g) Ictericia Neonatal: Si No
- h) Tiempo de Internación: \_\_\_\_\_
- i) Ex sanguíneo: Si No

**OTRAS ALTERACIONES ENCONTRADAS AL NACIMIENTO:**

Criptorquidia: Unilateral - Bilateral

SFA: \_\_\_\_\_

Cardiopatía Congénita: \_\_\_\_\_

FLAP: \_\_\_\_\_

Defectos del tubo Neural: \_\_\_\_\_

Atresia anal  Microtia  Cataratas Otras \_\_\_\_\_

Obs. \_\_\_\_\_

**V. ANTECEDENTES MATERNOS:**

Gestas \_\_\_\_\_ Partos: \_\_\_\_\_ Cesáreas: \_\_\_\_\_ Abortos: \_\_\_\_\_ ACO: \_\_\_\_\_ Malformados \_\_\_\_\_  
Obs: \_\_\_\_\_

**VI. EXPOSICIÓN A TERATÓGENOS**

Agente	Nombre, vía, dosis.	Periconcep	1 <sup>er</sup> trim	2 <sup>do</sup> trim	3 <sup>er</sup> trim	Observaciones
<b>Biológico</b>						
<b>Químico</b>						
<b>Físico</b>						
<b>Fármacos</b>						
<b>Enf. agudas</b>						
<b>Enf. Crónicas</b>						
<b>Otros</b>						

**VII. ANTECEDENTES DE DESARROLLO PSICOMOTOR (consignar edades):**

Levantó la cabeza: \_\_\_\_\_ Se sentó: \_\_\_\_\_ Gatea \_\_\_\_\_ Dio sus primeras palabras: \_\_\_\_\_

Caminó: \_\_\_\_\_

Otros: Camina apoyado en muebles \_\_\_\_\_ Detiene la acción a la orden de NO \_\_\_\_\_ Se alimenta con  
cuchara \_\_\_\_\_ Sube escaleras con ayuda \_\_\_\_\_ Balbucea tata-mama \_\_\_\_\_ Utiliza más  
palabras \_\_\_\_\_ Introduce objetos pequeños en frascos \_\_\_\_\_ Sube escaleras sin  
apoyo \_\_\_\_\_ Control de esfínteres: \_\_\_\_\_ Pedalea el triciclo \_\_\_\_\_

Desempeño escolar: \_\_\_\_\_

Otros: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**VII. ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**VIII. GENEALOGÍA**

ITEM	PUNTAJE	PACIENTE
<b>Historia Familiar Positiva de DI</b>		
Compatible con Herencia Mendeliana	1	
Incompatible con Herencia Mendeliana	2	
<b>Retardo del crecimiento Prenatal</b>	2	
<b>Anomalías Crecimiento Posnatal</b> (1punto, máximo 2) Microcefalia, Macrocefalia, estatura baja, estatura alta	2	
<b>&gt;2 rasgos faciales dismórficos</b>	2	
<b>Anomalías congénitas sin dismorfias faciales</b> (Para cada anomalía 1 punto máximo 2)	2	

**IX. RESUMEN DE LOS HALLAZGOS:**

---

---

---

---

---

---

---

---

**VIII. IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA:**

- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

**IX. EXÁMENES SOLICITADOS:**

---

---

---

---

---

---

---

---

**X. ORIENTACIÓN/ ASESORAMIENTO:**

---

---

---

---

**XI. RESULTADOS DE LOS EXÁMENES:**

---

---

---

---

---

---

---

---

**FIRMA DEL RESPONSABLE:** \_\_\_\_\_

**EXPLORACIÓN FÍSICA (HC /IG)**

**REG: DI \_\_\_\_\_**

1.ANTROPOMETRÍA	Talla : <b>Percentil:</b>	Peso : <b>Percentil:</b>	OFC: <b>Percentil:</b>	Signos Vitales:
	Brazada:	Seg. Inferior:	Seg.Superior:	
	RB/T:	RSS/SI:	Obs:	
1. CRÁNEO	Forma: Normal <input type="checkbox"/> Braquicefalia <input type="checkbox"/> Dolicocefalia <input type="checkbox"/> Occipucio Plano <input type="checkbox"/> Occipucio prominente <input type="checkbox"/> Turricefalia <input type="checkbox"/> Craneosinostosis: Plagiocefalia <input type="checkbox"/> Hoja de trébol <input type="checkbox"/> Trigonocefalia <input type="checkbox"/> Pinzamiento Bifrontal <input type="checkbox"/>		Tamaño: Normal <input type="checkbox"/> Macrocefalia <input type="checkbox"/> Microcefalia <input type="checkbox"/>	
2. FACIES	Normal <input type="checkbox"/> Cuadrada <input type="checkbox"/> Larga <input type="checkbox"/> Estrecha <input type="checkbox"/> Redondeada <input type="checkbox"/> Corta <input type="checkbox"/> Ancha <input type="checkbox"/> Triangular <input type="checkbox"/> Típica <input type="checkbox"/> <u>Frente:</u> Prominente <input type="checkbox"/> Ancha <input type="checkbox"/> Estrecha <input type="checkbox"/> Pliegues frontales en reposo <input type="checkbox"/> Glabella deprimida <input type="checkbox"/> Glabella prominente <input type="checkbox"/> <u>Tercio medio facial:</u> Prominente <input type="checkbox"/> Retruido <input type="checkbox"/> Pliegue nasolabial: Prominente <input type="checkbox"/> subdesarrollado <input type="checkbox"/> <u>Premaxilar:</u> Prominente <input type="checkbox"/> Subdesarrollado <input type="checkbox"/>		<u>Implantación capilar:</u> Normal <input type="checkbox"/> Calvicie frontal <input type="checkbox"/> Implantación alta anterior <input type="checkbox"/> Implantación baja anterior <input type="checkbox"/> Implantación baja posterior <input type="checkbox"/> <u>Pómulo:</u> Normal <input type="checkbox"/> Prominente <input type="checkbox"/> Sub-desarrollado <input type="checkbox"/> <u>Mejillas:</u> Normal <input type="checkbox"/> Llenas <input type="checkbox"/> Hundidas <input type="checkbox"/> <u>Malar:</u> Normal <input type="checkbox"/> Hipoplásico <input type="checkbox"/> Prominente <input type="checkbox"/>	
3. PABELLONES AURICULARES	<u>DERECHO</u> Normal <input type="checkbox"/> Tamaño: Macrotia <input type="checkbox"/> Microtia <input type="checkbox"/> Forma: Arrugada <input type="checkbox"/> Ahuecada <input type="checkbox"/> Protruida <input type="checkbox"/> Puntiajada <input type="checkbox"/> <u>IZQUIERDO</u> Normal <input type="checkbox"/> Tamaño: Macrotia <input type="checkbox"/> Microtia <input type="checkbox"/> Forma: Arrugada <input type="checkbox"/> Ahuecada <input type="checkbox"/> Protruida <input type="checkbox"/> Puntiajada <input type="checkbox"/>		<u>DERECHO</u> Normal <input type="checkbox"/> Implantación: Límite <input type="checkbox"/> Baja <input type="checkbox"/> Rotación Posterior <input type="checkbox"/>  <u>IZQUIERDO</u> Normal <input type="checkbox"/>  Implantación: Límite <input type="checkbox"/> Baja <input type="checkbox"/> Rotación Posterior <input type="checkbox"/>	
	<u>DERECHO</u> Normal <input type="checkbox"/> <u>Estructuras:</u> <u>Hélix:</u> Hendido <input type="checkbox"/> Plegado <input type="checkbox"/> Arrugado Porción superior cuadrangular <input type="checkbox"/> Porción superior en punta <input type="checkbox"/> Poco desarrollado <input type="checkbox"/> Raíz del hélix ausente <input type="checkbox"/> Raíz del hélix conectada al anti hélix <input type="checkbox"/> Raíz del hélix horizontal <input type="checkbox"/> Raíz del hélix prominente <input type="checkbox"/> Tubérculo de Darwin <input type="checkbox"/> Muesca de Darwin <input type="checkbox"/> Fositas posteriores <input type="checkbox"/> <u>Anti-hélix:</u> Protrusión Anti hélix <input type="checkbox"/> Ausencia Anti hélix <input type="checkbox"/> cresta supernumeraria anti hélix <input type="checkbox"/> Anti hélix angulado <input type="checkbox"/> <u>Trago:</u> Ausente <input type="checkbox"/> Bífido <input type="checkbox"/> Duplicado <input type="checkbox"/> Prominente <input type="checkbox"/> Subdesarrollado <input type="checkbox"/> <u>Antitrago:</u> Ausente <input type="checkbox"/> Bífido <input type="checkbox"/> Evertido <input type="checkbox"/> Prominente <input type="checkbox"/> Subdesarrollado <input type="checkbox"/>			

	<p><u>Concha:</u> Cresta extra <input type="checkbox"/></p> <p><u>Lóbulo</u> Presencia pliegue anterior <input type="checkbox"/> Pegado <input type="checkbox"/> Hendido <input type="checkbox"/> Elevado <input type="checkbox"/> Largo <input type="checkbox"/> Pequeño <input type="checkbox"/></p> <p><u>Observaciones:</u> Fositas auriculares <input type="checkbox"/> Fositas Pre auriculares <input type="checkbox"/> Ectopia pre tragal <input type="checkbox"/> Apéndice pre auricular <input type="checkbox"/> Apéndice pos auricular <input type="checkbox"/></p> <p><u>IZQUIERDO</u> Normal <input type="checkbox"/></p> <p><u>Estructuras:</u> <u>Hélix:</u> Hendido <input type="checkbox"/> Plegado <input type="checkbox"/> Arrugado Porción superior cuadrangular <input type="checkbox"/> Porción superior en punta <input type="checkbox"/> Poco desarrollado <input type="checkbox"/> Raíz del hélix ausente <input type="checkbox"/> Raíz del hélix conectada al anti hélix <input type="checkbox"/> Raíz del hélix horizontal <input type="checkbox"/> Raíz del hélix prominente <input type="checkbox"/> Tubérculo de Darwin <input type="checkbox"/> Muesca de Darwin <input type="checkbox"/> Fositas posteriores <input type="checkbox"/></p> <p><u>Antihélix:</u> Protrusión Anti hélix <input type="checkbox"/> Ausencia Anti hélix <input type="checkbox"/> cresta supernumeraria anti hélix <input type="checkbox"/> Anti hélix angulado <input type="checkbox"/></p> <p><u>Trago:</u> Ausente <input type="checkbox"/> Bífido <input type="checkbox"/> Duplicado <input type="checkbox"/> Prominente <input type="checkbox"/> Subdesarrollado <input type="checkbox"/></p> <p><u>Antitrago:</u> Ausente <input type="checkbox"/> Bífido <input type="checkbox"/> Evertido <input type="checkbox"/> Prominente <input type="checkbox"/> Subdesarrollado <input type="checkbox"/></p> <p><u>Concha:</u> Cresta extra <input type="checkbox"/></p> <p><u>Lóbulo</u> Presencia pliegue anterior <input type="checkbox"/> Pegado <input type="checkbox"/> Hendido <input type="checkbox"/> Elevado <input type="checkbox"/> Largo <input type="checkbox"/> Pequeño <input type="checkbox"/></p> <p><u>Observaciones:</u> Fositas auriculares <input type="checkbox"/> Fositas Pre auriculares <input type="checkbox"/> Ectopia pre tragal <input type="checkbox"/> Apéndice pre auricular <input type="checkbox"/> Apéndice pos auricular <input type="checkbox"/></p>	
4. OJOS	<p><u>DERECHO</u> Normal <input type="checkbox"/></p> <p>Forma: Hundidos <input type="checkbox"/> Almendrados <input type="checkbox"/> Proptosis <input type="checkbox"/></p> <p>Distancias: Intercantal Interna: Interpupilar (IP): Intercantal Externa: Ciclopía <input type="checkbox"/> Hipotelorismo <input type="checkbox"/> Telecanto <input type="checkbox"/></p> <p>Hipertelorismo <input type="checkbox"/></p> <p><u>IZQUIERDO</u> Normal <input type="checkbox"/></p> <p>Forma: Hundidos <input type="checkbox"/> Almendrados <input type="checkbox"/> Proptosis <input type="checkbox"/></p> <p>Distancias: Intercantal Interna: Interpupilar (IP): Intercantal Externa: Ciclopía <input type="checkbox"/> Hipotelorismo <input type="checkbox"/> Telecanto <input type="checkbox"/></p> <p>Hipertelorismo <input type="checkbox"/></p> <p>Anexos: Normales <input type="checkbox"/></p> <p>Cejas: Anchas <input type="checkbox"/> Arqueadas <input type="checkbox"/> horizontales <input type="checkbox"/> Escasas <input type="checkbox"/> Pobladas <input type="checkbox"/></p> <p>Sinofris <input type="checkbox"/></p> <p>Pestañas: Largas <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Esparcidas <input type="checkbox"/></p>	<p><u>DERECHO</u> Normal <input type="checkbox"/></p> <p><u>Borde palpebral:</u> Ectropion <input type="checkbox"/> Entropion <input type="checkbox"/> Epiblefaron <input type="checkbox"/> Epicanto <input type="checkbox"/></p> <p><u>Fisuras palpebrales:</u> Oblicuas hacia arriba <input type="checkbox"/> Oblicuas hacia abajo <input type="checkbox"/> Larga <input type="checkbox"/> Corta <input type="checkbox"/> Recta <input type="checkbox"/></p> <p><u>IZQUIERDO</u> Normal <input type="checkbox"/></p> <p><u>Borde palpebral:</u> Ectropion <input type="checkbox"/> Entropion <input type="checkbox"/> Epiblefaron <input type="checkbox"/> Epicanto <input type="checkbox"/></p> <p><u>Fisuras palpebrales:</u> Oblicuas hacia arriba <input type="checkbox"/> Oblicuas hacia abajo <input type="checkbox"/> Larga <input type="checkbox"/> Corta <input type="checkbox"/> Recta <input type="checkbox"/></p> <p><u>DERECHO</u> Normal <input type="checkbox"/></p> <p>Arco supra orbitario prominente <input type="checkbox"/> Arco supraorbitario subdesarrollado <input type="checkbox"/></p> <p>Párpado: Anquilloblefaron <input type="checkbox"/> Blefarochalasis <input type="checkbox"/> Blefarofimosis <input type="checkbox"/></p> <p>Criptoftalmos <input type="checkbox"/> Lagofthalmos <input type="checkbox"/> Ptosis <input type="checkbox"/></p> <p><u>IZQUIERDO</u> Normal <input type="checkbox"/></p>



		Arco supra orbitario prominente <input type="checkbox"/> Arco supraorbitario subdesarrollado <input type="checkbox"/> <u>Párpado:</u> anquilloblefaron <input type="checkbox"/> Blefarochalasis <input type="checkbox"/> Blefarofimosis <input type="checkbox"/> Criptoftalmos <input type="checkbox"/> Lagofthalmos <input type="checkbox"/> Ptoxis <input type="checkbox"/> <u>Otros:</u> Estrabismo <input type="checkbox"/> Nistagmus <input type="checkbox"/> Manchas de Brushfield <input type="checkbox"/>
5. NARIZ	<u>Tamaño:</u> Normal <input type="checkbox"/> Grande <input type="checkbox"/> Pequeña <input type="checkbox"/> <u>Forma:</u> Normal <input type="checkbox"/> Bífida <input type="checkbox"/> Bullosa <input type="checkbox"/> Larga <input type="checkbox"/> Estrecha <input type="checkbox"/> Prominente <input type="checkbox"/> Corta <input type="checkbox"/> Ancha <input type="checkbox"/> <u>Alas Nasaes:</u> Normales <input type="checkbox"/> Hendida <input type="checkbox"/> Subdesarrollada <input type="checkbox"/> <u>Columella:</u> Normal <input type="checkbox"/> Ancha <input type="checkbox"/> Colgante <input type="checkbox"/> Inserción baja <input type="checkbox"/> Corta <input type="checkbox"/> <u>Cartílago nasal:</u> Normal <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Dorso nasal cóncava <input type="checkbox"/> Dorso nasal convexa <input type="checkbox"/> Dorso nasal Deprimida <input type="checkbox"/> Dorso nasal estrecha <input type="checkbox"/> Dorso nasal ancha <input type="checkbox"/> Punta nasal bífida <input type="checkbox"/> punta nasal ancha <input type="checkbox"/> Punta nasal Deprimida <input type="checkbox"/> Punta nasal Estrecha <input type="checkbox"/> Punta nasal desviada <input type="checkbox"/> Punta nasal Sobresaliente <input type="checkbox"/>	
	<u>Puente nasal:</u> Normal <input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Ancho <input type="checkbox"/> Estrecho <input type="checkbox"/> Prominente <input type="checkbox"/>	<u>Narinas:</u> Normales <input type="checkbox"/> Antevertidas <input type="checkbox"/> Largas <input type="checkbox"/> Estrechas <input type="checkbox"/> única <input type="checkbox"/> Supernumeraria <input type="checkbox"/>
6. FILTRUM	Normal <input type="checkbox"/> Ancho <input type="checkbox"/> Profundo <input type="checkbox"/> Largo <input type="checkbox"/> Corto <input type="checkbox"/> Estrecho <input type="checkbox"/> Liso <input type="checkbox"/> Tienda de campaña <input type="checkbox"/>	
7. BOCA	<u>Forma:</u> Normal <input type="checkbox"/> Estrecha <input type="checkbox"/> Ancha <input type="checkbox"/> <u>Frenillo:</u> Normal <input type="checkbox"/> Frenillo accesorio <input type="checkbox"/> Frenillo corto <input type="checkbox"/>	<u>Labios:</u> Normales <input type="checkbox"/> Ausencia arco de cupido <input type="checkbox"/> Arco de cupido pronunciado <input type="checkbox"/> Pecas <input type="checkbox"/> Fosetas labio inferior <input type="checkbox"/> <u>Surco nasolabial</u> prominente <input type="checkbox"/> surco nasolabial subdesarrollado <input type="checkbox"/> Labio inferior evertido <input type="checkbox"/> labio inferior grueso <input type="checkbox"/> Labio inferior delgado <input type="checkbox"/> Labio superior evertido <input type="checkbox"/> labio superior en forma de tienda de campaña <input type="checkbox"/> labio superior grueso <input type="checkbox"/> labio superior delgado <input type="checkbox"/>
	<u>Lengua:</u> Normal <input type="checkbox"/> Bífida <input type="checkbox"/> Agrietada <input type="checkbox"/> Larga <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Lobulada <input type="checkbox"/> Pequeña <input type="checkbox"/> Protruida <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Lisa <input type="checkbox"/>	<u>Paladar:</u> Normal <input type="checkbox"/> Corto <input type="checkbox"/> Estrecho <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Prominencia surcos palatinos <input type="checkbox"/> Arqueado <input type="checkbox"/> <u>Úvula:</u> Normal <input type="checkbox"/> Úvula bífida <input type="checkbox"/> Úvula Ausente <input type="checkbox"/> Hendida <input type="checkbox"/> Larga <input type="checkbox"/> Ancha <input type="checkbox"/> Estrecha <input type="checkbox"/> Corta <input type="checkbox"/>
	<u>Dentición:</u> Normal <input type="checkbox"/> Apiñamiento dental <input type="checkbox"/> Diastema <input type="checkbox"/> Fusionados <input type="checkbox"/> Cónicos <input type="checkbox"/> Sobre crecimiento gingival <input type="checkbox"/> Macrodoncia <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Microdoncia <input type="checkbox"/> Oligodontia <input type="checkbox"/> Mordida abierta <input type="checkbox"/>	<u>Comisura labial:</u> Normal <input type="checkbox"/> Presencia de fosita <input type="checkbox"/> Orientadas Hacia abajo <input type="checkbox"/> Orientadas hacia arriba <input type="checkbox"/>
8. MAXILAR INFERIOR	Normal <input type="checkbox"/> Ancha <input type="checkbox"/> Estrecha <input type="checkbox"/> Hendida <input type="checkbox"/> Micrognatia <input type="checkbox"/> Prognatismo <input type="checkbox"/> Retrognatia <input type="checkbox"/>	
9. CUELLO	<u>Normal</u> <input type="checkbox"/> Ancho <input type="checkbox"/> Largo <input type="checkbox"/> Corto <input type="checkbox"/> Alado <input type="checkbox"/> Piel redundante <input type="checkbox"/>	

10. TÓRAX	<u>Forma:</u> Normal <input type="checkbox"/> Asimétrico <input type="checkbox"/> Tonel <input type="checkbox"/> Pectus carinatum <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Pectus excavatum <input type="checkbox"/> Corto <input type="checkbox"/> Estrecho <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Embudo <input type="checkbox"/>	<u>Esternón:</u> Normal <input type="checkbox"/> Corto <input type="checkbox"/> Apéndice xifoides bífido <input type="checkbox"/>
	<u>Distancia Intermamilar:</u> Teletelia <input type="checkbox"/> <u>Tanner:</u> <u>DERECHA</u> Normal <input type="checkbox"/> <u>Mama:</u> Ausente <input type="checkbox"/> Asimétrica <input type="checkbox"/> Politelia <input type="checkbox"/> Ginecomastia <input type="checkbox"/> <u>IZQUIERDA</u> Normal <input type="checkbox"/> <u>Mama:</u> Ausente <input type="checkbox"/> Asimétrica <input type="checkbox"/> Politelia <input type="checkbox"/> Ginecomastia <input type="checkbox"/> <u>Pezones:</u> <u>DERECHO</u> Normal <input type="checkbox"/> Hipoplásico <input type="checkbox"/> Invertido <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Supernumerario <input type="checkbox"/> Ancho <input type="checkbox"/> Asimétrico <input type="checkbox"/> <u>IZQUIERDO</u> Normal <input type="checkbox"/> Hipoplásico <input type="checkbox"/> Invertido <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Supernumerario <input type="checkbox"/> Ancho <input type="checkbox"/> Asimétrico <input type="checkbox"/> Obs:	
11. CARDIOPULMONAR	Normal <input type="checkbox"/> Soplo Cardíaco <input type="checkbox"/> Otros:	
12. ABDOMEN	Normal <input type="checkbox"/> <u>Forma:</u> Globoso <input type="checkbox"/> Excavado <input type="checkbox"/> Presencia <input type="checkbox"/> Presencia Hernia Umbilical <input type="checkbox"/> Diástasis de músculos abdominales <input type="checkbox"/> Otros:	
13. GENITALES EXTERNOS	<u>Tanner:</u>	<u>Prader:</u>
	<u>HOMBRE</u> Normal <input type="checkbox"/> Dimensiones Pene: Micropene <input type="checkbox"/> Epispadia <input type="checkbox"/> Hipospadia <input type="checkbox"/> Criptorquidia unilateral derecha <input type="checkbox"/> Criptorquidia Unilateral izquierda <input type="checkbox"/> Aumento tamaño testicular <input type="checkbox"/> Otros:	<u>MUJER</u> Normal <input type="checkbox"/> Clítoris pronunciado <input type="checkbox"/> Labios fusionados <input type="checkbox"/> Otros:
14. DORSO Y COLUMNA	Escoliosis:	Obs:
15. MIEMBROS SUPERIORES	Cintura escapular:	<u>DERECHO:</u> Normal <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Acromelia <input type="checkbox"/> Mesomelia <input type="checkbox"/> Rizomelia <input type="checkbox"/> Asimetría <input type="checkbox"/> Hipertrofia muscular <input type="checkbox"/> <u>IZQUIERDO:</u> Normal <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Acromelia <input type="checkbox"/> Mesomelia <input type="checkbox"/> Rizomelia <input type="checkbox"/> Asimetría <input type="checkbox"/> Hipertrofia muscular <input type="checkbox"/>
	<u>Antebrazos:</u> Normales <input type="checkbox"/> Ausencia radial derecha <input type="checkbox"/> Ausencia radial izquierda <input type="checkbox"/>	<u>DERECHA</u> Normal <input type="checkbox"/> <u>Manos:</u> Ausente <input type="checkbox"/> Ancha <input type="checkbox"/> Grande <input type="checkbox"/> Pequeña <input type="checkbox"/> Cerrada <input type="checkbox"/> Hipoplasia hipotenar <input type="checkbox"/> Hipoplasia Tenar <input type="checkbox"/> Desviación radial <input type="checkbox"/> Desviación cubital <input type="checkbox"/>

		<u>IZQUIERDA Normal</u> <u>Manos:</u> Ausente <input type="checkbox"/> Ancha <input type="checkbox"/> Grande <input type="checkbox"/> Pequeña <input type="checkbox"/> Cerrada <input type="checkbox"/> Hipoplasia hipotenar <input type="checkbox"/> Hipoplasia Tenar <input type="checkbox"/> Desviación radial <input type="checkbox"/> Desviación cubital <input type="checkbox"/>
	<u>Dedos:</u> <u>MANO DERECHA Normal</u> Delgados <input type="checkbox"/> Gruesos <input type="checkbox"/> Anchos <input type="checkbox"/> Estrechos <input type="checkbox"/> Aracnodactilia <input type="checkbox"/> Braquidactilia <input type="checkbox"/> Camptodactilia <input type="checkbox"/> Clinodactilia <input type="checkbox"/> Macrodactilia <input type="checkbox"/> Sobreposición de los dedos <input type="checkbox"/> Polidactilia preaxial <input type="checkbox"/> Polidactilia mesoaxial <input type="checkbox"/> Polidactilia posaxial <input type="checkbox"/> Desviación radial <input type="checkbox"/> Desviación cubital <input type="checkbox"/> Sindactilia <input type="checkbox"/>  <u>MANO IZQUIERDA Normal</u> Delgados <input type="checkbox"/> Gruesos <input type="checkbox"/> Anchos <input type="checkbox"/> Estrechos <input type="checkbox"/> Aracnodactilia <input type="checkbox"/> Braquidactilia <input type="checkbox"/> Camptodactilia <input type="checkbox"/> Clinodactilia <input type="checkbox"/> Macrodactilia <input type="checkbox"/> Sobreposición de los dedos <input type="checkbox"/> Polidactilia preaxial <input type="checkbox"/> Polidactilia mesoaxial <input type="checkbox"/> Polidactilia posaxial <input type="checkbox"/> Desviación radial <input type="checkbox"/> Desviación cubital <input type="checkbox"/> Sindactilia <input type="checkbox"/>	<u>Pliegues aberrantes</u> DERECHA Pliegue único en el 5º dedo de mano <input type="checkbox"/> Pliegue único transverso mano <input type="checkbox"/> Pliegues Profundos <input type="checkbox"/> IZQUIERDA Pliegue único en el 5º dedo de mano <input type="checkbox"/> Pliegue único transverso mano <input type="checkbox"/> Pliegues Profundos <input type="checkbox"/>
	Fuerza Muscular (Escala Daniels) /5	Otros:
16. MIEMBROS INFERIORES	Cintura pélvica:	<u>DERECHO: Normal</u> Acromelia <input type="checkbox"/> Mesomelia <input type="checkbox"/> Rizomelia <input type="checkbox"/> Asimetría <input type="checkbox"/> Hipertrofia muscular <input type="checkbox"/> <u>IZQUIERDO:</u> Acromelia <input type="checkbox"/> Mesomelia <input type="checkbox"/> Rizomelia <input type="checkbox"/> Asimetría <input type="checkbox"/> Hipertrofia muscular <input type="checkbox"/>
	<u>Piernas:</u> Normales <input type="checkbox"/> Hipertrofia muscular <input type="checkbox"/>	<u>Pie Derecho:</u> Normal <input type="checkbox"/> Varo <input type="checkbox"/> Valgo <input type="checkbox"/> Largo <input type="checkbox"/> Estrecho <input type="checkbox"/> Pequeño <input type="checkbox"/> Plano <input type="checkbox"/> <u>Pie Izquierdo:</u> Normal <input type="checkbox"/> Varo <input type="checkbox"/> Valgo <input type="checkbox"/> Largo <input type="checkbox"/> Estrecho <input type="checkbox"/> Pequeño <input type="checkbox"/> Plano <input type="checkbox"/>
	<u>DEDOS PIE DERECHO:</u> Normales <input type="checkbox"/> Anchos <input type="checkbox"/> corto <input type="checkbox"/> Sindactilia <input type="checkbox"/> Largos <input type="checkbox"/> camptodactilia <input type="checkbox"/> Polidactilia preaxial <input type="checkbox"/> Polidactilia mesoaxial <input type="checkbox"/> Polidactilia posaxial <input type="checkbox"/> Hállux desviado <input type="checkbox"/> <u>DEDOS PIE IZQUIERDO:</u> Normales <input type="checkbox"/> Anchos <input type="checkbox"/> corto <input type="checkbox"/> Sindactilia <input type="checkbox"/> Largos <input type="checkbox"/> camptodactilia <input type="checkbox"/> Polidactilia <input type="checkbox"/>	<u>Pliegues aberrantes</u> Surco entre el hallux y el 2º dedo derechos <input type="checkbox"/> Surco entre el hallux y el 2º dedo izquierdos <input type="checkbox"/>

	preaxial <input type="checkbox"/> Polidactilia mesoaxial <input type="checkbox"/> Polidactilia posaxial <input type="checkbox"/> Hállux desviado <input type="checkbox"/>	
	Fuerza Muscular (Escala Daniels) /5	Otros:
	Hiperlaxitud articular (Beigton)/10:	
17. PIEL Y ANEXOS	Hiperpigmentación:	Hipopigmentación:
	<u>Textura:</u> Normal <input type="checkbox"/> Cutis laxa <input type="checkbox"/> Marmorata <input type="checkbox"/> hipohidrótica <input type="checkbox"/> hiperhidrótica <input type="checkbox"/> seca <input type="checkbox"/> hiperelástica <input type="checkbox"/> hiperqueratósica <input type="checkbox"/>	Otros: Normal <input type="checkbox"/> <u>UÑAS MANO DERECHA:</u> Anchas <input type="checkbox"/> Bífidas <input type="checkbox"/> Convexas <input type="checkbox"/> Cóncavas <input type="checkbox"/> coloración anormal <input type="checkbox"/> con fositas <input type="checkbox"/> hipoplásicas <input type="checkbox"/> Cortas <input type="checkbox"/> Gruesas <input type="checkbox"/> Delgadas <input type="checkbox"/> <u>UÑAS MANO IZQUIERDA:</u> Anchas <input type="checkbox"/> Bífida <input type="checkbox"/> Convexa <input type="checkbox"/> Cóncavas <input type="checkbox"/> coloración anormal <input type="checkbox"/> con fositas <input type="checkbox"/> hipoplásicas <input type="checkbox"/> Cortas <input type="checkbox"/> Gruesas <input type="checkbox"/> Delgadas <input type="checkbox"/> <u>UÑAS PIE DERECHO:</u> Anchas <input type="checkbox"/> Bífidas <input type="checkbox"/> Convexas <input type="checkbox"/> Cóncavas <input type="checkbox"/> coloración anormal <input type="checkbox"/> con fositas <input type="checkbox"/> hipoplásicas <input type="checkbox"/> Cortas <input type="checkbox"/> Gruesas <input type="checkbox"/> Delgadas <input type="checkbox"/> <u>UÑAS PIE IZQUIERDO:</u> Anchas <input type="checkbox"/> Bífida <input type="checkbox"/> Convexa <input type="checkbox"/> Cóncavas <input type="checkbox"/> coloración anormal <input type="checkbox"/> con fositas <input type="checkbox"/> hipoplásicas <input type="checkbox"/> Cortas <input type="checkbox"/> Gruesas <input type="checkbox"/> Delgadas <input type="checkbox"/>
18. SISTEMA NERVIOSO	<u>Marcha:</u> Normal <input type="checkbox"/>	<u>Tono:</u> Hipotonía <input type="checkbox"/> Hipertonía <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/>
	<u>Reflejos:</u> Aumentados <input type="checkbox"/> Disminuidos <input type="checkbox"/> Normales <input type="checkbox"/>	Obs:
19. OTROS		

**ANEXO 3. HOJA DE REGISTRO FINAL**

Código	F	M	CI	Grado DI	Diagnóstico Presuntivo	Citogenética	FISH	Diagnóstico Final
DI 1		10		DI Grave	Sx. Dismórfico en estudio/ Pb. "X" Frágil	46, XY [16]/47, XY, + mar [4]		Discapacidad Intelectual más Cromosoma marcador
DI 2	6		55	DI Moderada	Sx. Down no típico/Talla Baja Proporcionada/ Displasia ósea tipo Mucopolisacaridosis a dc.	46, XX [20]		Displasia ósea en estudio
DI 3	10		54	DI Moderada	Sx. Down	47, XX, +21 [20]		Sx. Down
DI 4		12	50	DI Moderada	Sx. "X" Frágil	46, XY [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 8		9		DI Moderada	Sx. Down	47, XY, +21 [20]		Sx. Down
DI 9	8		64	DI Leve	Sx. Velocardiofacial	46, XX [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 10	13		60	DI Leve	Sx. Marfanoide	46, XX [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 11		13	52 %	DI Moderada	Sx. "X" Frágil vs. Sx. Angelman	46, XY [20]	46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP)×2[178/200]/46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP-)[22/200]	Sx. Angelman en mosaico
DI 12		9	50 %	DI Moderada	Sx. "X" Frágil vs. Sx. Angelman	46, XY [20]	46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP)×2[174/200]/46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP-)[26/200].	Sx. Angelman en mosaico
DI 13		18	68 %	DI Moderada	Sx. "X" Frágil vs Sx. Angelman	46, XY [17]/46, XY, inv (13) (q13q21-33) [3]		Discapacidad Intelectual Síndrómica con Rearreglo cromosómico estructural en mosaico
DI 14	9		44 %	DI Moderada	Sx. "X" Frágil vs Sx. Angelman	46, XX [16]/46, XX, inv (13) (q13q21-33) [4]		Discapacidad Intelectual Síndrómica con Rearreglo cromosómico estructural en mosaico
DI 15	7		60	DI Leve	Sx. "X" Frágil vs Sx. Angelman	46, XX [15]/46, XX, inv (13) (q13q21-33) [5]		Discapacidad Intelectual Síndrómica con Rearreglo cromosómico estructural en mosaico

DI 16		8		DI Moderada	Sx. Velocardiofacial vs. Delección 4p-	46, XY, t(1;5) (p32-36;q31-35) [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica con Translocación balanceada
DI 17		5		DI leve	Sx. Adams Oliver	46, XY [20]		Sx. Adams Oliver
DI 18		9	40 %	DI Leve	Sx. Subtelomérico	47, XXY [20]		Sx. Klinefelter
DI 19		8		DI Leve	Sx. "X" Frágil	46, XY [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 21	11			DI Moderada	Sx. Sotos vs Sx. Subtelomérico	46, XX [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 22		10	60 %	DI Moderada	Sx. Dismórfico en estudio	46, XY [15]/46, XY, del (5) (p15) [5]	46, XY. nuc ish 5p15.2 (D5S23, D5S721)×2[160/200]/46, XY. nuc ish del (5) (p15.2) (D5S23-, D5S721-)[40/200]	Sx. Cri Du Chat en mosaico
DI 23	7		56 %	DI Moderada	Sx. Cri du Chat	46, XX [10]/46, XX, del (5) (p15) [10]	46, XX. nuc ish 5p15.2 (D5S23, D5S721)×2[100/200]/46, XX. nuc ish del (5) (p15.2) (D5S23-, D5S721-)[100/200].	Sx. Cri Du Chat en mosaico
DI 24		5		DI Leve	Sx. Dismórfico en estudio	46, XY [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 25	6		70 %	DI Moderada	Sx. Microdelección vs. Subtelomérico	No acude a retoma		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 26		6	43 %	DI Leve	Sx. Joubert con características orofaciodigital	46, XY [20]		Sx. Joubert con características orofaciodigital
DI 27		6		DI Moderada	Sx. Dismórfico en estudio	46, XY [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 28		10		DI Grave	Sx. Dismórfico en estudio	46, XY [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 29		11		DI Moderada	Sx. Conelia de Lange	46, XY [20]		Sx. Conelia de Lange
DI 30		9		DI Grave	Sx. "x" Frágil vs Cromosomopatía	46, XY [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 31		6		DI Grave	Microcefalia Vera	46, XY [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 32		7		DI Grave	Complejo Polimalformativo	46, XY [20]		Complejo Polimalformativo
DI 33		9		DI Moderada	Sx. Down	47, XY, +21 [20]		Sx. Down
DI 34		7		DI Grave	TEA Esencial	46, XX [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica

DI 35		8		DI Grave	Cromosomopatía Pb. Trisomía 18	46, XY [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 36	8			DI Grave	Cromosomopatía Pb. Down no típico vs. S. Alcohólico Fetal	46, XX [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 37		6		DI Grave	TEA Esencial	46, XY [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 38	7			DI Moderada	Sx. Down	47, XX, +21 [20]		Sx. Down
DI 39		5		DI Grave	Microcefalia Vera	46, XY [14]/46, XY, del (12) (p13) [6]		Discapacidad Intelectual Síndrómica con deleción telómerica en mosaico
DI 40		1 1		DI Grave	Microcefalia Vera	47, XY, +marc [20]		Discapacidad Intelectual más Cromosoma marcador
DI 41		1 3		DI Moderada	Microcefalia Vera vs Sx. "X" Frágil	46, XY [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 42		1 7		DI Moderada	Sx. Smith Magenis	46, XY [20]		Clínicamente compatible con Sx. Smith Magenis
DI 43		1 0		DI Leve	Sx. Dismórfico	46, XY [2]/46, XY, dup (13) (q34) [18]		Discapacidad Intelectual Síndrómica con duplicación telómerica en mosaico
DI 44		1 4		DI Leve	Sx. "X" Frágil	46, XY [12]/46, XY, dup (13) (q34) [8]		Discapacidad Intelectual Síndrómica con duplicación telómerica en mosaico
DI 45		1 1		DI Moderada	Sx. Dismórfico	46, XY [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 46		1 8		DI Grave	Microcefalia Vera	46, XY [14]/46, XY, del (5) (p15) [6]	46, XY. nuc ish 5p15.2 (D5S23, D5S721)×2[175/200]/46, XY. nuc ish del (5) (p15.2) (D5S23-, D5S721-)[25/200].	Sx. Cri Du Chat en mosaico
DI 47		1 3		DI Leve	Sx. Subtelomérico	46, XY [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 48		9		DI Profundo	Sx. Moebius vs Sx. Cri du Chat vs Sx. Wolf Hirschhorn	46, XY [20]	46, XY. nuc ish 4p16.3 (WHS)×2[180/200]/46, XY. nuc ish del (4) (p16.3) (WHS-)[20/200].	Sx. Wolf Hirschhorn en mosaico

DI 49		17		DI Grave	Sx. Angelman	46, XY [20]		Clínicamente compatible con Sx. Mowat-Wilson
DI 50	10			DI Grave	Microcefalia en estudio	46, XX [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 51	9			DI Moderada	Sx. Dismórfico en estudio	46, XX [15]/46, XX, inv (13) (q13q21-33) [5]		Discapacidad Intelectual Síndrómica con Rearreglo cromosómico estructural en mosaico
DI 52	10		71	DI Leve	Sx. Dismórfico en estudio	No acude a retoma		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 53		12	74 %	DI Leve	Sx. "X" Frágil	46, XY [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 54		11		DI Leve	Sx. Microdelección vs. Microduplicación	46, XY [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 55		8		DI Moderada	TEA Esencial vs. DI Ambiental	46, XY [18]/46, XY, del (4) (p16) [2]	46, XY. nuc ish 4p16.3 (WHS)×2[176/200]/46, XY. nuc ish del (4) (p16.3) (WHS-)[24/200].	Sx. Wolf Hirschhorn en mosaico
DI 56		7		DI Leve	Sx. Dismórfico en estudio	46, XY [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 57		9		DI Leve	Sx. "X" Frágil	46, XY [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica
DI 58		11		DI Moderada	Sx. "X" Frágil	46, XY, dup(12)(q24)		Discapacidad Intelectual Síndrómica con duplicación telomérica
DI 59		14		DI Grave	Sx. "X" Frágil	46, XY [20]	46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP)×2[178/200]/46, XY. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP-)[22/200]	Sx. Angelman en mosaico
DI 60		18		DI Grave	Sx. Smith Magenis	No se pudo tomar muestra		Clínicamente compatible con Sx. Smith Magenis
DI 61		8		DI Grave	Sx. Subtelomérico	46, XX [12]/46, XX, del (12) (p13) [8]		Discapacidad Intelectual Síndrómica con delección telomérica en mosaico
DI 62	12			DI Grave	Sx. Rett	46, XX [20]		Sx. Rett
DI 63	12			DI Moderada	Sx. Dismórfico en estudio	46, XX, del (5) (q35) [20]		Discapacidad Intelectual Síndrómica con Delección telomérica



DI 64	1 3			DI Grave	Sx. Angelman	46, XX [20]	46, XX. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP) $\times$ 2[50/200]/46, XX. nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP-)[150/200]	Sx. Angelman en mosaico
DI 65	1 8			DI Moderada	Sx. Smith Magenis	46, XX [20]		Discapacidad Intelectual Síndrónica
DI 66	1 5			DI Grave	Enanismo Diastrófico	46, XX [20]		Clínicamente compatible con Enanismo Diastrófico
DI 67	1 5			DI Moderada	DI ambiental	46, XX [13]/46, XX, inv (13) (q13q21-33) [7]		Discapacidad Intelectual Síndrónica con Rearreglo cromosómico estructural en mosaico
DI 68	1 6			DI Moderada	Sx. Dismórfico en estudio	46, XX [12]/46, XX, del (12) (p13) [8]		Discapacidad Intelectual Síndrónica con Delección telómerica en mosaico
DI 69	1 6			DI Moderada	Sx. "X" Frágil	46, XX [20]		Discapacidad Intelectual Síndrónica
DI 70		5		DI Leve	Sx. Subtelomérico vs. Metabolopatía	46, XY [20]		Discapacidad Intelectual Síndrónica
DI 71		6	41 %	DI Leve	TEA Esencial	46, XY [20]		Discapacidad Intelectual Síndrónica
DI 72		8	50 %	DI Moderada	Sx. Subtelomérico	46, XY [14]/46, XY, del (12) (p13) [6]		Discapacidad Intelectual Síndrónica con Delección telómerica en mosaico
DI 73		1 2	30 %	DI Leve	Sx. Williams	46, XY [20]		Discapacidad Intelectual Síndrónica

**ANEXO 4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

<b>Objetivo Especifico</b>	<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual de Variable</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Categorías de Variable</b>	<b>Instrumento</b>
<p><i>Identificar los individuos con Discapacidad Intelectual de probable etiología genética y no genética a través de revisión de Historias Clínicas del IDAI y la aplicación de la historia Clínica Genética discriminando si es o no sindrómica.</i></p>	Individuos con DI.	Personas que tienen limitación significativa en el funcionamiento intelectual (razonamiento, aprendizaje y resolución de problemas) y en la conducta adaptativa, que abarca una serie de habilidades sociales y prácticas con un inicio antes de los 18 años de edad.	Según determinación DI por la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños -IV (WISC-IV).	-Cuantitativa -Dependiente	- Leve -Moderada -Grave -Profunda	Historia Clínica.
	Sexo	Conjunto de características del ser humano por las que se distingue entre individuos masculino y femenino.	Según características fenotípicas observadas en el paciente	-Cualitativa dicotómica - Independiente	-Masculino -Femenino	Historia Clínica Genética
<p><i>Clasificar la frecuencia de Discapacidad Intelectual debida a cromosopatías y probables trastornos monogénicos en la población de estudio</i></p>	Cromosopatías	Alteraciones cromosómicas de estructura o numéricas.	Según características fenotípicas que sean compatibles con alguna cromosopatía	-Cualitativa dicotómica - Independiente	-Estructurales -Numéricas	Examen Clínico

<i>a través de Examen Clínico.</i>	Trastornos monogénicos	Las mutaciones en los genes individuales que pueden causar una variedad de condiciones clínicas asociadas con la DI.	Según características fenotípicas que sean compatibles con algún trastorno monogénico.	-Cualitativa - Independiente	-Herencia mendeliana -Herencia Compleja	Examen Clínico
	Grupo etéreo	Personas que tienen la misma edad.	Según edad como carácter diferencial.	-Cuantitativa - Independiente	Grupos de: 5-9 10-14 15-19	Historia Clínica Genética
	Dismorfias	Anomalía en la forma de alguna parte del cuerpo.	Según fenotipo de la persona	-Cualitativa - Independiente	Fenotipo	Historia Clínica Genética
<i>Establecer la frecuencia de Rearreglos cromosómicos crípticos a través de citogenética clásica y molecular</i>	Rearreglos cromosómicos crípticos	Reestructuraciones submicroscópicas en regiones subteloméricas e intersticiales.	Según alteraciones cromosómicas evidentes a través de técnicas de citogenética clásica y molecular	- Cualitativa - Independiente	-Balanceadas -No Balanceadas	-Cariotipo de Sangre Periférica (SP). -Hibridación Fluorescente <i>In Situ</i> (FISH)
<i>Establecer la frecuencia de Discapacidad Intelectual de pacientes internos y de consulta externa del IDAI</i>	Paciente Interno	Persona que padece físicamente y que, por lo tanto, se encuentra bajo atención médica de forma permanente en un determinado lugar.	Según condición de registro institucional.	-Cualitativa - Independiente	Interno	Historia Clínica Genética
	Paciente externo	Persona que padece físicamente y que, por lo tanto, se encuentra bajo atención médica de forma ambulatoria.	Según condición de registro institucional.	-Cualitativa - Independiente	Externo	Historia Clínica Genética

<i>Identificar la frecuencia de presentación de las alteraciones en las medidas antropométricas y Retraso del Desarrollo Psicomotor</i>	Medidas antropométricas	Proporciones y medidas del cuerpo humano	Según mediciones por segmentos corporales	-Cuantitativa - Independiente	-Talla -Peso -Perímetro Cefálico	Historia Clínica Genética
	Retraso Desarrollo Psicomotor	Hitos del desarrollo que los niños no adquieren dentro de una determinada edad	Según hitos del desarrollo.	-Cualitativa - Independiente	-Levantar la cabeza -Sentarse -Caminar -Hablar, etc	Historia Clínica Genética

## ANEXO N° 5 AVAL ÉTICO



### AVAL

A quien corresponda:


La Comisión de Ética de la Investigación del Comité Nacional de Bioética (CEI-CNB), tiene a bien informar que fue presentado a la CEI-CNB, para su revisión y aval ético el proyecto **DETERMINACIÓN DE FRECUENCIA DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL DE ETIOLOGÍA GENÉTICA DEBIDA A REARREGLOS SUBTELOMÉRICOS MEDIANTE TÉCNICAS DE CITOGENÉTICA MOLECULAR (HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE IN SITU - FISH) EN PACIENTES DE 5 A 18 AÑOS DEL INSTITUTO DEPARTAMENTAL DE ADAPTACIÓN INFANTIL (IDAI) DE LA PAZ, EN LAS GESTIONES 2015 -2016** por el Instituto de Genética, Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés, y cuyo responsable es la Dra. Valeria Aillón López, en calidad de tesisista.

El Comité de Ética de la Investigación ha revisado la propuesta y realizó observaciones, sugirió ciertas modificaciones.

Las observaciones indicadas fueron subsanadas por el investigador responsable del proyecto y han sido consideradas pertinentes por la Comisión.

Por tanto se tiene a bien certificar que el proyecto: **DETERMINACIÓN DE FRECUENCIA DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL DE ETIOLOGÍA GENÉTICA DEBIDA A REARREGLOS SUBTELOMÉRICOS MEDIANTE TÉCNICAS DE CITOGENÉTICA MOLECULAR (HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE IN SITU - FISH) EN PACIENTES DE 5 A 18 AÑOS DEL INSTITUTO DEPARTAMENTAL DE ADAPTACIÓN INFANTIL (IDAI) DE LA PAZ, EN LAS GESTIONES 2015 -2016** cumple con todos los requisitos éticos, por lo que los miembros de la CEI-CNB le otorgan el respectivo AVAL ÉTICO para la prosecución en su ejecución.

Atentamente

  
Dra. INGRID GABY MELGAREJO POMAR  
COORDINADOR

La Paz, diciembre 8/12/ 2015

c.c. Arch.

## ANEXO N°6. HOJA DE INFORMACIÓN AL SUJETO DE INVESTIGACIÓN O PARTICIPANTE

Estimado (a) padre, madre o tutor del niño (a):

Queremos informarle que el Instituto de Genética, de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés (UMSA), en colaboración con el IDAI, llevarán a cabo un trabajo de investigación a través de tesis de Maestría, el cual titula: **“DETERMINACIÓN DE LA FRECUENCIA DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL DE ETIOLOGÍA GENÉTICA DEBIDA A REARREGLOS SUBTELOMÉRICOS MEDIANTE TÉCNICAS DE CITOGENÉTICA MOLECULAR (HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE *IN SITU* - FISH) EN PACIENTES DE 5 A 18 AÑOS DEL INSTITUTO DEPARTAMENTAL DE ADAPTACIÓN INFANTIL (IDAI) DE LA PAZ, EN LAS GESTIONES 2015-2016”** y el que estará a cargo de la Dra. Valeria Aillón López y, que tiene como objetivo principal la determinación de la frecuencia de Discapacidad Intelectual de origen genético en pacientes del IDAI, para brindar un mejor manejo clínico y prevención de esta patología.

Como usted tiene a su cargo un niño(a) con Discapacidad Intelectual, es que vamos a informarle lo que queremos hacer en este proyecto:

- 1) Se iniciará el trabajo con la revisión de las historias clínicas, previa autorización del Instituto IDAI, para obtener una mejor información y determinar así el probable origen genético como causa de la Discapacidad Intelectual(DI) de su niño (a).
- 2) Se contará con personal de la Institución del IDAI (médicos y/o enfermeras de turno) para colaborar en el momento del examen clínico y toma de muestra de su niño (a) el que se realizará en el consultorio médico de pediatría. En caso de no poder realizarse el proceso mencionado en este lugar, se realizará en el consultorio médico del Instituto de Genética de la facultad de Medicina, con ayuda del personal de salud de la institución.
- 3) Se procederá a una video-grabación en el momento del examen clínico y toma de muestra para constancia del respeto a la integridad de su niño (a) a ser evaluado, previo consentimiento suyo como padre, madre o tutor/a de su niño (a).
- 4) Se tomarán fotografías de su niño (a) con las normas éticas que resguarden su identidad, para respaldar la revisión clínica y así obtener una mejor información y contribuir en la determinación del posible origen o causa de la Discapacidad Intelectual (DI) de su niño (a) previo consentimiento suyo como padre, madre o tutor/a de su niño (a).
- 5) Se requiere que la información proporcionada en la historia clínica realizada de su niño(a) sea lo más exacta posible para contar con un panorama completo y así realizar una adecuada interpretación de las muestras. Sobre la base de la información obtenida se procederá a la detección de la Discapacidad Intelectual (DI) de su niño (a)

enfermedad que podría ser heredada o no (genética o no), al mismo tiempo se determinará si la Discapacidad Intelectual (DI) está relacionada o no con algunas enfermedades conocidas. Con esta información se procederá a determinar si su niño (a) necesita un estudio genético, previa explicación y firma de un documento (consentimiento informado) que se lo daremos a conocer más adelante.

6) Pasos para el análisis de las muestras:

Para la realización del presente estudio necesitamos tomar a su niño (a) una muestra de sangre (5 ml) por pinchazo en la vena de uno de sus brazos, para pruebas de genética. El tiempo estimado del procedimiento de toma de sangre es de 3 a 5 min.

Debido a que el estudio genético que realizaremos estudia por una parte a las células de la sangre se requiere de una muestra de sangre de aproximadamente 5ml debido a que en el 2% de los casos la muestra puede contaminarse o no tener crecimiento de las células, en cuyo caso se debe volver a realizar el estudio con toda la cantidad de la muestra y aun así, si no tenemos resultados, posiblemente necesitemos tomarle nuevamente la muestra en caso de no obtener crecimiento de las células para confirmar nuestros resultados, previa autorización suya y asentimiento voluntario de su niño(a).

Las muestras de las células de la sangre de su niño(a), solo serán utilizadas para realizar las pruebas de genética de este proyecto. El manejo de la información que se recoja, será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Todas las muestras obtenidas en el laboratorio tendrán un número de identificación y por lo tanto, serán anónimas.

La participación de su niño(a) en el estudio no lleva ningún riesgo, excepto que en el momento de la toma de muestra de sangre, pueda molestarle un poco el pinchazo. Dentro de uno de los beneficios del estudio, es que el diagnóstico etiológico de causa genética de la Discapacidad Intelectual (DI) resulta ser muy importante, pues podría modificar su esquema de tratamiento, y rehabilitación, apoyando a una mejor participación de su niño(a) en la sociedad, pero principalmente conseguir un mejor y mayor entendimiento por parte de su familia.

La participación de su niño(a) en este estudio es estrictamente voluntaria, igualmente puede negarse a que su niño(a) participe o retirarlo del proyecto en cualquier momento sin que esto lo perjudique de ninguna manera en su atención en el Instituto IDAI.

El presente estudio será totalmente gratuito para su niño (a), de igual forma no se le pagará dinero por participar del mismo.

Los resultados serán entregados en el Instituto De Adaptación Infantil (IDAI) al finalizar la investigación, aproximadamente en el mes de julio de 2016, para contar con el tiempo adecuado para el análisis y procedimiento de las muestras de sangre. La responsable de la entrega de resultados y asesoramiento genético será la Dra. Valeria Aillón López en

conjunto con un(a) Genetista clínico del Instituto de Genética de la Facultad de Medicina UMSA y los médicos responsables del IDAI.

La presente Hoja de Información y el Consentimiento Informado serán explicados detalladamente por el Dr. Roberto Velasco

Lo invitamos cordialmente a participar del proyecto, informándole además, que el mismo fue aprobado por el Comité Nacional de Ética.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento, antes y durante su participación en él, a las siguientes personas:

-Dra. Valeria Aillón López, cel. 72870750, of. 2 229613, Avenida Saavedra No. 2246, Instituto de Genética, Facultad. Medicina piso 9.

- Dra. Erika Lafuente, cel. 77560941, of. 2 229613, Avenida Saavedra No. 2246, Instituto de Genética, Facultad. Medicina piso 9.

- Dra. Ana Rada Tarifa, cel. 72002705. of. 2 229613, Avenida Saavedra No. 2246, Instituto de Genética, Facultad. Medicina piso 9.

**Dra. Valeria Aillón López**  
**INVESTIGADOR PRINCIPAL**

La Paz,..... de.....de 2015



## ANEXO N° 7. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo.....con CI:.....después de leer la Hoja de Información y haber sido informado por el Dr. Roberto Velasco, y contar con la suficiente información estoy enterado del proyecto de investigación: **DETERMINACIÓN DE LA FRECUENCIA DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL DE ETIOLOGÍA GENÉTICA DEBIDA A REARREGLOS SUBTELOMÉRICOS MEDIANTE TÉCNICAS DE CITOGENÉTICA MOLECULAR (HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE *IN SITU* - FISH) EN PACIENTES DE 5 A 18 AÑOS DEL INSTITUTO DEPARTAMENTAL DE ADAPTACIÓN INFANTIL (IDAI) DE LA PAZ, EN LAS GESTIONES 2015-2016**, que se realizará en el IDAI y de forma conjunta con el Instituto de Genética, de la facultad de Medicina de la UMSA, a través de tesis de Maestría y el que estará a cargo de la Dra. Valeria Aillón López

### **Me han explicado y respondido a las dudas que tenía, y estoy enterado acerca de que:**

1. Este estudio cuenta con aprobación de un Comité de Ética.
2. La exactitud en la interpretación de los estudios requiere que la historia médica familiar realizada a mi niño (a) sea lo más exacta posible.
3. Los estudios son específicos para la Discapacidad Intelectual (DI) de origen genético y no reflejan otros aspectos de la salud o bienestar de mi niño (a).
4. Existen posibles riesgos con la participación de mi niño (a) en el estudio, como es el caso de la molestia del pinchazo en la toma de muestra de sangre; así como los beneficios, dirigidos a poder determinar la Discapacidad Intelectual de mi niño(a) para poder ayudar en su rehabilitación y mejorar su manejo clínico.
5. Los resultados de las pruebas me serán entregados en el Instituto De Adaptación Infantil (IDAI) al finalizar la investigación, aproximadamente en el mes de julio de 2016, por la Dra. Valeria Aillón López en conjunto con un Genetista clínico del Instituto de Genética y los médicos responsables del IDAI y, que en caso de que sean positivas me explicarán sus consecuencias a futuro. Estos resultados son confidenciales y no se entregarán a otras personas sin mi consentimiento.
6. Las muestras de las células de la sangre de mi niño(a), solo serán utilizadas para realizar las pruebas de genética de este proyecto.
7. Las pruebas genéticas son complejas en su ejecución y están sujetas a una actualización permanente, por tanto, para confirmar un resultado, o en caso de que necesiten otra muestra de sangre de mi niño(a) durante la investigación, me llamarán

para solicitarla y solo se tomará la muestra previa autorización mía y asentimiento de mi niño (a).

8. La participación de mi niño(a) es voluntaria, por lo que puedo negarme a que mi niño(a) participe o puedo retirar el consentimiento de participación de mi niño(a) posteriormente, sin que esto afecte su asistencia al IDAI.
9. No pagaré ni me pagarán dinero por la participación de mi niño(a) en el estudio.

Por tanto:

10. Autorizo voluntariamente la participación de mi niño (a) en el presente estudio:

SI ( )            NO ( )

11. Las muestras de las células de la sangre de mi niño(a), serán utilizadas para realizar las pruebas de genética de este proyecto.

SI ( )            NO ( )

12. Autorizo que en el momento de tomar la muestra de sangre de mi niño(a) se filmará el procedimiento para garantizar la integridad de mi niño(a):

SI ( )            NO ( )

13. Autorizo que se saquen fotos de mi niño(a) en el momento del examen clínico para ayudar en el diagnóstico genético:

SI ( )            NO ( )

14. Autorizo a que se utilice el resultado de la investigación en el futuro, para cualquier información derivada que pueda ser útil en el diagnóstico, asesoramiento genético o planificación familiar, relacionada a Discapacidad Intelectual (DI):

SI ( )            NO ( )

Por tanto Yo, \_\_\_\_\_, con C.I. \_\_\_\_\_ autorizo la participación de:

\_\_\_\_\_

(Parentesco, Nombre de la paciente)

Para realizar las pruebas de genética con el objetivo de tratar de precisar la causa de la Discapacidad Intelectual de mi niño(a) y recibir asesoramiento genético por especialistas del Instituto de Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés.

Nombre (padre, madre o tutor): \_\_\_\_\_

Firma (padre, madre o tutor): \_\_\_\_\_

Nombre y Firma del Testigo (Opcional):  
\_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Lugar: IDAI/ Instituto de Genética (La Paz)

Investigador Principal: Expliqué al paciente la información antes expuesta y respondí todas sus preguntas.

Nombre Investigadora:

**Dra. Valeria Aillón López**  
**CI: 7487006 Ch**

## ANEXO 8. DESCRIPCIÓN DE LOS HALLAZGOS CLÍNICOS Y CITOGENÉTICOS DE LOS PACIENTES CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL

### Síndromes Subteloméricos

#### Síndrome de Cri du Chat

##### DI 22

Paciente producto de tercera gestación. Nacido a término por parto eutócico con peso de 3400gr y talla 48cm. Llanto tardío, requirió oxigenoterapia por cianosis. Ictericia neonatal en fototerapia 1 semana. Sin exposición a teratógenos. Antecedentes Maternos. G. 3 P.3 C. 0 A.0 Madre presentó sangrado transvaginal en el primer y segundo trimestre. Antecedentes Personales Patológicos. TEA con deterioro del lenguaje/RDPSM. Antecedentes Familiares. Línea paterna: Abuelo internado en psiquiátrico por conducta violenta. Abuela presenta alteración de la conducta. Tía con Displasia de cadera. Hermana nacida muerta. Datos a la anamnesis. Presenta conducta agresiva ocasionalmente.

Examen Dismorfológico (Figs.5) Talla. 137 cm (p. <50th). Peso. 33 kg (p. 50-75 th) PC. 52 cm (p. 50<sup>th</sup>). Protrusión antihélix y lóbulo cuadrangular bilateral. Ojos almendrados con fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, cejas pobladas, escleras con nevus azules. Nariz pequeña. Filtrum plano. Tórax con petus excavatum. Teletelia, mama izquierda asimétrica. *Criterios De Vries*. Score 2 puntos.

Exámenes complementarios. 1) Cariotipo (Fig. 6). 46, XY [15]/46, XY, del (5) (p15) [5] 2) Hibridación Fluorescente *In Situ* (Fig.7).46, XY. nuc ish 5p15.2 (D5S23, D5S721)×2[160/200]/46, XY. nuc ish del (5) (p15.2) (D5S23-, D5S721-)[40/200] 3) Estudio molecular para X-Frágil (*FMRI*) negativo



Fig.5 Vista de Perfil

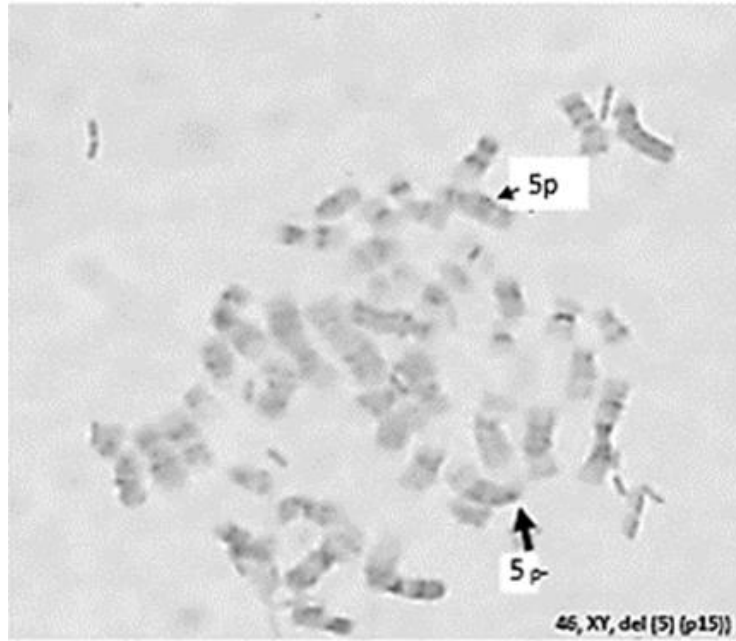


Fig. 6 Cariotipo con deleción 5p

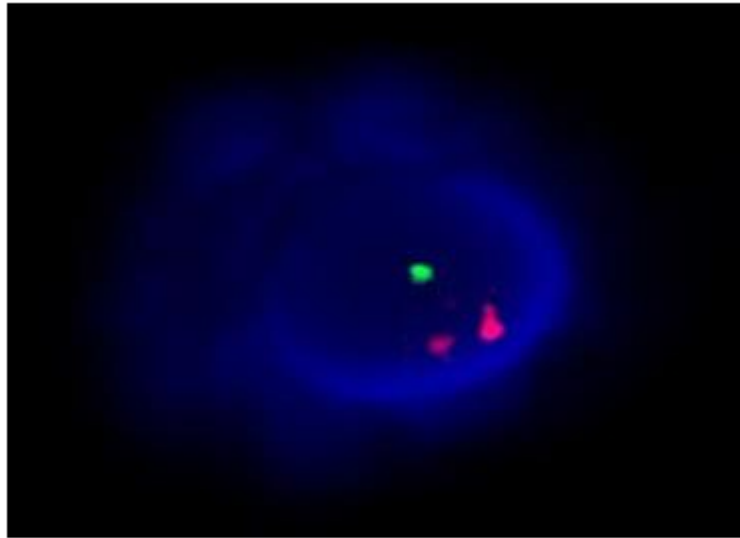


Fig. 7 Hibridación Fluorescente In Situ con Deleción 5p

## DI 23

Producto de cuarta gestación. Nacido a término por cesárea (meconio, ausencia latidos fetales) con peso de 2 500gr y talla 46 cm. Llanto tardío. Ictericia neonatal en fototerapia 1 semana. Sin exposición a teratógenos. Antecedentes Maternos. G. 4 P.2 C.2 A.0 Madre durante la gestación tuvo amenaza de parto el 2º trimestre. Antecedentes Personales Patológicos. El paciente fue diagnosticado de: TEA con deterioro del lenguaje/RDPSM/Convulsiones desde los 3 años (Epilepsia)/Intolerancia lactosa/Alergia cítricos/PCI tipo disquinético.Antecedentes Familiares. Línea materna: Abuela cardiópata con marcapaso.

Examen Dismorfológico (Fig.8, 9, 10) Talla. 114 cm (p. 10<sup>th</sup>). Peso. 20 kg (p. <25<sup>th</sup>) PC. 49 cm (p. <2DE). Microcefalia. Pinzamiento bifrontal. Frente huidiza. Implantación baja anterior. Orejas arrugadas con protrusión antihélix y lóbulo pequeño bilateral. Ojos con fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, cejas pobladas. Nariz pequeña. Boca ancha con apiñamiento dental. Manchas hiperpigmentadas en región dorsal y cuadrante inferior abdomen. Marcha anormal. *Criterios De Vries*. Score 3 puntos. Exámenes Complementarios: Cariotipo. 46, XX [10]/46, XX,del(5)(p15) [10]. (Fig. 11).Hibridación Fluorescente *In Situ*. 46, XX. Nuc ish 5p15.2 (D5S23, D5S721)×2[100/200]/46, XX. Nuc ish del (5) (p15.2) (D5S23-, D5S721-)[100/200]. (Fig.12). EEG: Actividad irritativa lesional parieto-occipital derecho.



Fig. 8 Vista Frontal



Fig. 9 Vista Perfil Izquierdo

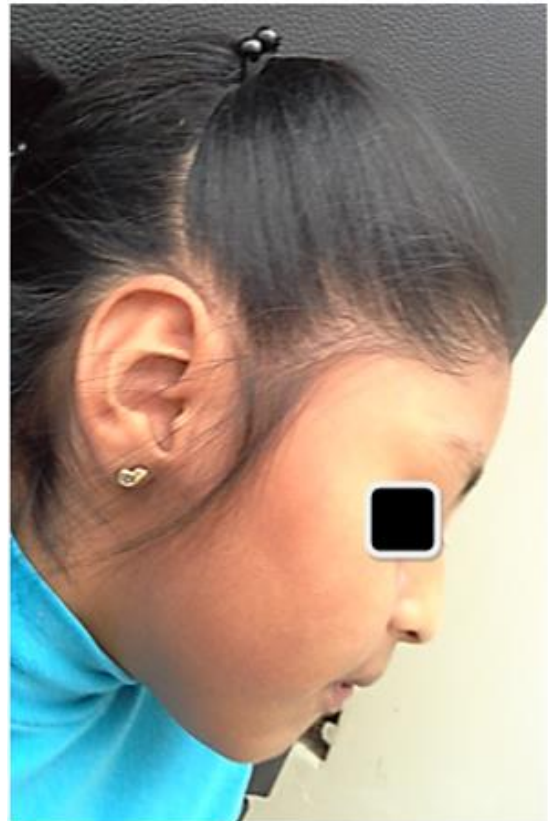


Fig. 10 Vista Perfil Derecho

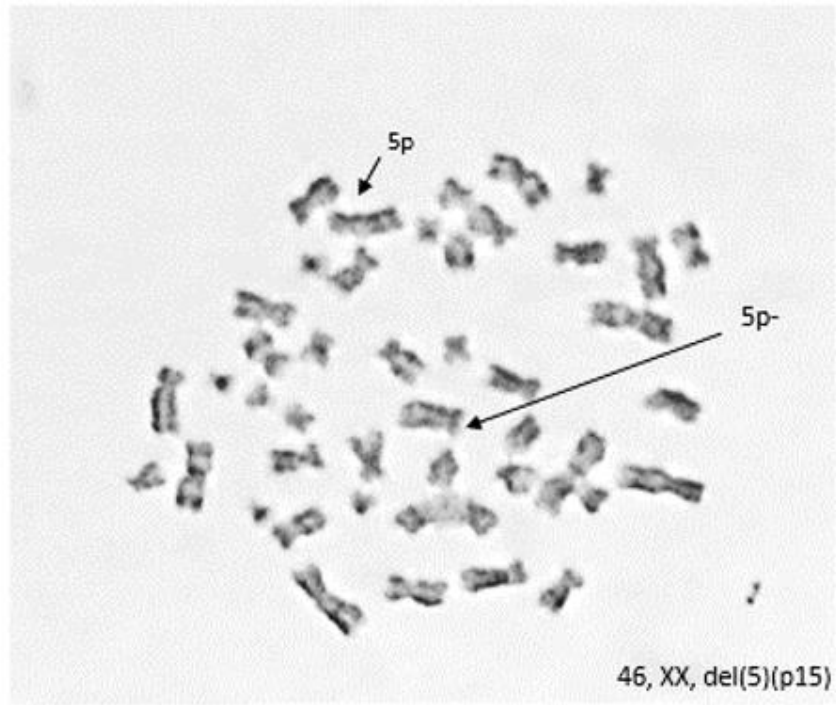


Fig. 11 Cariotipo con deleción 5p

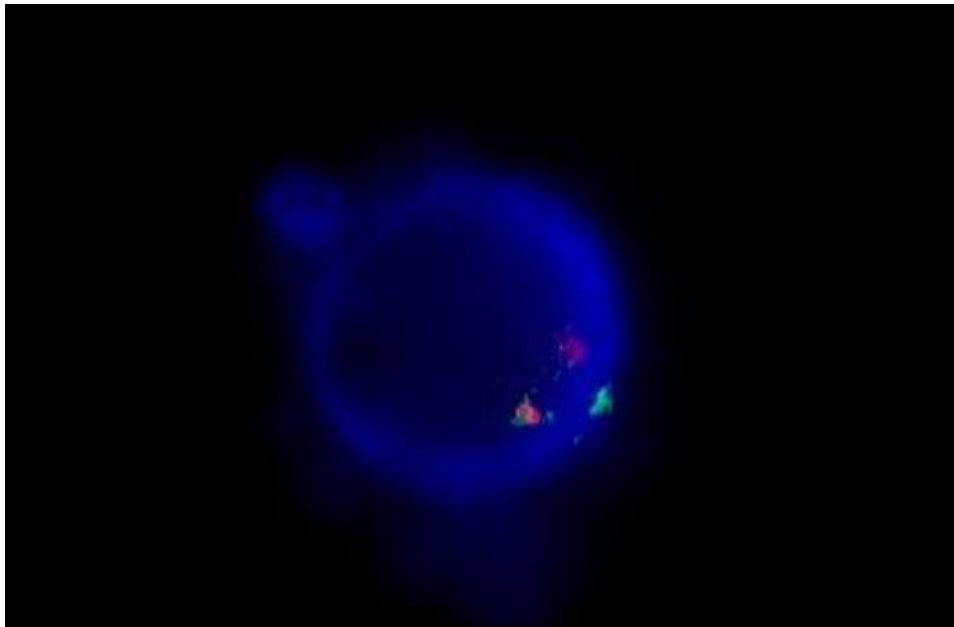


Fig. 12 Hibridación Fluorescente *In Situ* con deleción 5p



## DI 46

Paciente Interno se desconocen datos perinatólogicos, gestación materna y antecedentes familiares. Antecedentes Personales Patológicos. El paciente fue diagnosticado de: Epilepsia

Examen dismorfológico (figs. 13, 14).

Talla. 150 cm (p. <3<sup>rd</sup>). Peso. 42.900 kg (p. <3<sup>rd</sup>) PC. 50 cm (p. <2DE). Microcefalia. Implantación límite de pabellones auriculares con protrusión Antihélix, antitrago subdesarrollado y cresta extra en concha bilateral. Cejas horizontales. Nariz grande. Labio inferior grueso. Micrognatia. No habla. *Criterios De Vries*. Score 4 puntos.

Exámenes Complementarios. Cariotipo. 46, XY [14]/46, XY, del (5) (p15) [6] (Fig. 15). Hibridación Fluorescente *In Situ*. 46, XY. Nuc ish 5p15.2 (D5S23, D5S721)×2[175/200]/46, XY. Nuc ish del (5) (p15.2) (D5S23-, D5S721-)[25/200]. (Fig. 16)



Fig. 13 Vista Frontal



Fig. 14 Vista de Perfil

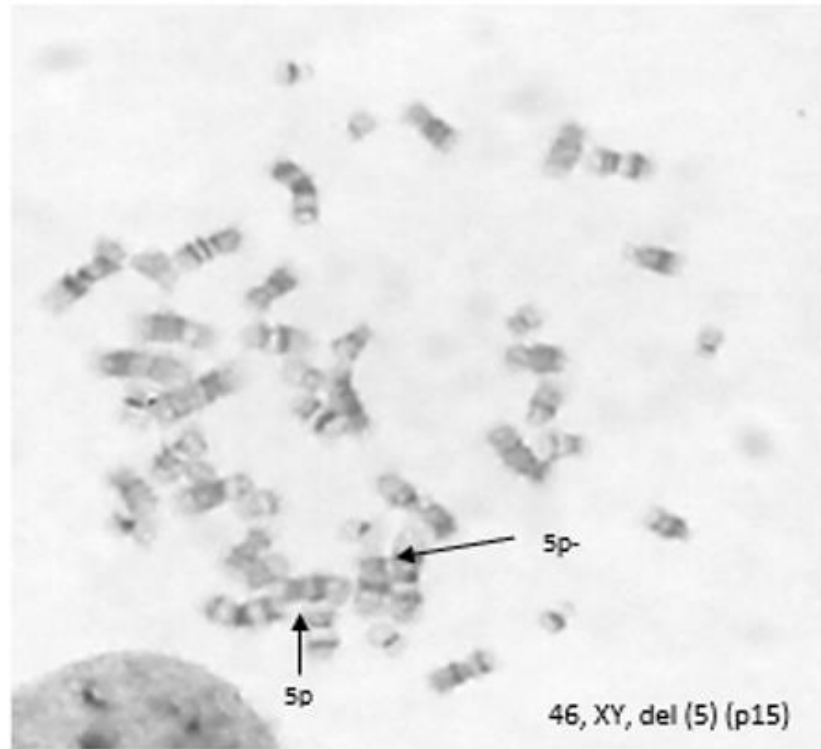


Fig. 15 Cariotipo con deleción 5p

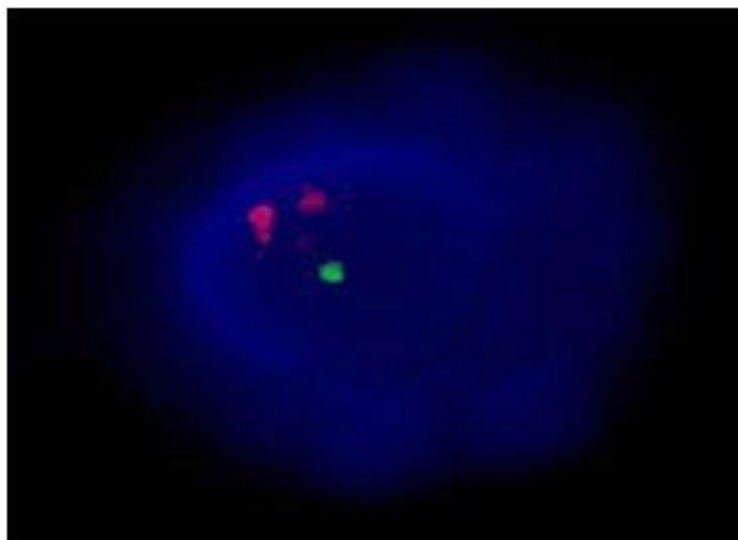


Fig. 16 Hibridación Fluorescente In Situ con deleción 5p

## Síndrome de Wolf-Hirschhorn

### DI 48

Paciente Interno se desconocen datos perinatólogicos, gestación materna y antecedentes familiares. Antecedentes Personales Patológicos. El paciente fue diagnosticado de: Epilepsia 2ria a meningitis. /Displasia Congénita de Cadera/PCI/DI profunda/Microcefalia/RDPSM.

Examen Dismorfológico (Fig. 17, 18). Talla. 130 cm. (p. <50<sup>th</sup>) Peso. 28,700 kg (p.50<sup>th</sup>) PC 49 cm (p. <2DE). Microcefalia. Facies redondeada con aspecto a yelmo de casco de guerrero griego. Implantación capilar alta anterior, frente ancha, mejillas llenas. Pabellón auricular derecho pequeño y de implantación baja con hélix plegado, porción superior cuadrangular, protrusión antitrago subdesarrollado, lóbulo pequeño. Pabellón auricular izquierdo con hélix plegado, porción superior cuadrangular, trago y antitrago subdesarrollados, lóbulo pequeño. Ojos hundidos con fisuras palpebrales rectas. Nariz grande estrechas. Filtrum corto. Comisuras labiales hacia abajo. Diastema dentario. Micrognatia. Cuello ancho. Miembros Inferiores con hipotrofia muscular. Hipotonía, reflejos disminuídos. No camina No habla. *Criterios De Vries*. Score 4 puntos

Exámenes Complementarios. Cariotipo. 46, XY [20] (Fig. 19) Resultado Hibridación Fluorescente *In-Situ*.46, XY. Nuc ish 4p16.3 (WHS)×2[180/200]/46, XY. Nuc ish del (4) (p16.3) (WHS-)[20/200].(Fig.20)



Fig. 17 Vista Frontal



Fig. 18 Vista Perfil



Fig. 19 Cariotipo de Varón Normal

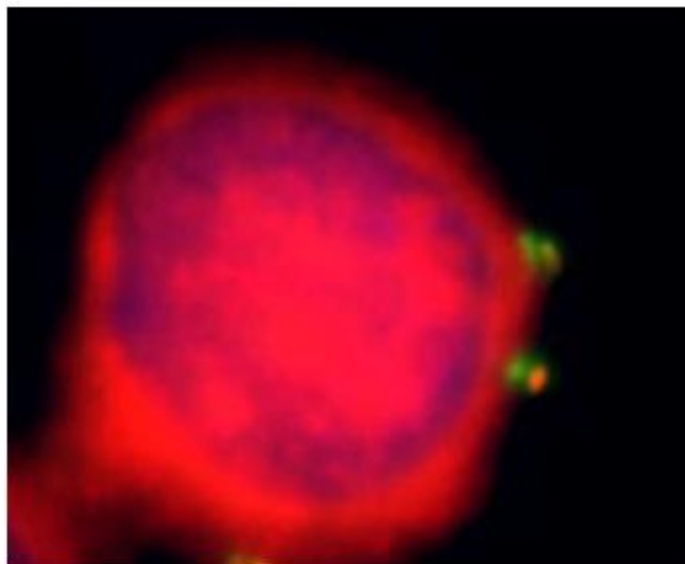


Fig. 20 Hibridación Fluorescente In Situ con delección 4p16.3

## DI 55

Antecedentes perinatólogicos. Producto de primera gestación. Nacido a término por cesárea (debido a cuadro convulsivo). Se desconocen datos de peso, talla y PC. Llanto tardío, requirió oxigenoterapia, fue llevado a incubadora. Sin exposición a teratógenos. Antecedentes Maternos. G. 1 C. 1 A.0 Madre con epilepsia en tratamiento, el cual dejó años antes de la concepción. Antecedentes Personales Patológicos. El paciente fue diagnosticado de: Displasia Congénita de Cadera corregido con arnez/TEA/TDAH. Antecedentes Familiares. Madre con epilepsia desde los 7 años en tratamiento, el cual dejó años antes de la concepción. Datos a la Anamnesis. Presentaba actos repetitivos como hojear libros y golpes de cabeza continuamente.

Examen Dismorfológico (Fig.21).Talla. 117.5 cm. (p. <5<sup>th</sup>) Peso. 23kg (p.25<sup>th</sup>) PC 46.5 cm (p. <2DE). Microcefalia. Implantación capilar alta anterior. Pabellón auricular derecho con implantación baja y lóbulo largo. Pabellón auricular izquierdo con lóbulo largo. Comisuras labiales hacia abajo. No habla. Hiperactivo (mirada evitativa). *Criterios De Vries.* Score 4 puntos

Exámenes Complementarios. Cariotipo (fig.22). 46, XY [18]/46, XY, del (4) (p16) [2]. Hibridación Fluorescente *In Situ* (Fig.23). 46, XY. Nuc ish 4p16.3 (WHS)×2[176/200]/46, XY. Nuc ish del (4) (p16.3) (WHS-)[24/200].



Fig. 21 Vista Perfil

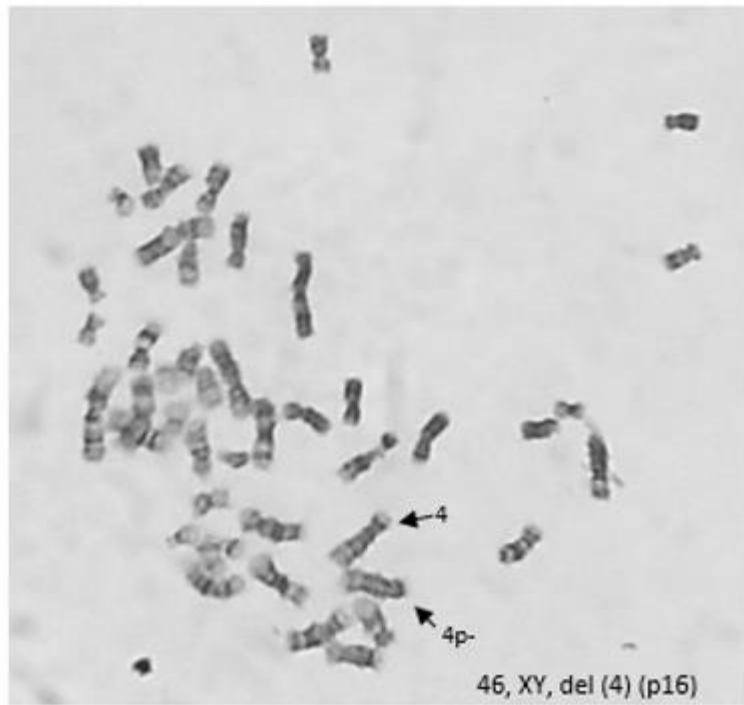


Fig. 22 Cariotipo de varón con deleción 4p

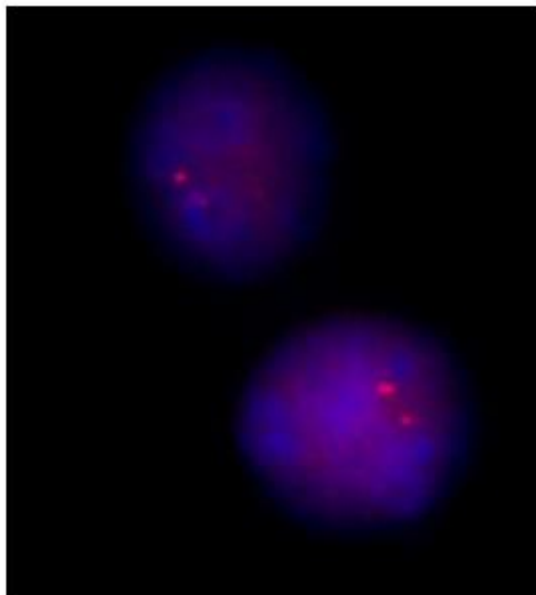


Fig. 23 Hibridación Fluorescente *In Situ* con deleción 4p16.3

## Síndromes Intersticiales

### Síndrome de Angelman

#### DI 59

Paciente Interno se desconocen datos perinatólogicos, gestación materna y antecedentes familiares. Antecedentes Personales Patológicos. El paciente fue diagnosticado de: Criptorquidia bilateral/ DI Grave

Examen Dismorfológico (Fig. 24). Talla. 150 cm. (p. 5<sup>th</sup>) Peso. 52 kg (p. 75<sup>th</sup>) PC. 48 cm (p. <2DE). Microcefalia. Pómulo prominente, mejillas hundidas. Pabellones auriculares con implantación baja bilateral, protrusión antihelix, trago prominente, antitrigo subdesarrollado, lóbulo pequeño bilateral. Ojos con fisuras palpebrales cortas y rectas, epicanto bilateral, cejas horizontales, blefarofimosis bilateral. Dorso nasal convexo, Puente nasal prominente. Filtrum corto. Boca entreabierta, labio superior Delgado, diastema dental. Manos con dedos delgados y clinodactilia del 5to dedo bilateral. *Criterios De Vries*. Score 4 puntos.

Exámenes Complementarios. Cariotipo. 46, XY [20]. Hibridación Fluorescente *In Situ*. 46, XY. Nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP)×2[178/200]/46, XY. Nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP-)[22/200]



Fig. 24 Vista de Perfil

## DI 64

Paciente Interno se desconocen datos perinatólogicos, gestación materna y antecedentes familiares. Antecedentes Personales Patológicos. El paciente fue diagnosticado de: DI Grave/ PCI tipo doble hemiparesia a predominio derecho

Examen Dismorfológico (Fig. 25). Talla. 140 cm. (p. <3<sup>rd</sup>) Peso. 32,200 kg (p. <3<sup>rd</sup>) PC. 50 cm (p. <2DE). Microcefalia. Redondeada. Mejillas llenas. Lóbulo de pabellón auricular pequeño bilateral. Epicanto bilateral. Nariz grande, punta nasal ancha. Filtrum liso. Surco nasolabial prominente. Marcha de marioneta. Hipotónica. No habla. Personalidad amigable. *Criterios De Vries*. Score 4 puntos.

Exámenes complementarios. Cariotipo. 46, XX [20]. Hibridación Fluorescente *In Situ*.

46, XX. Nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP)×2[50/200]/46, XX. Nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP-)[150/200]



Fig. 25 Vista Frontal



## DI 11

Antecedentes perinatólogicos. Peso de 3800 gr. Nacido a-término por cesárea (preeclampsia). Llanto inmediato, sin otras interurrencias. Sin exposición a teratógenos. Antecedentes maternos. G.2 P.0 C.2 A.0. Madre presentó sangrado vaginal escaso el segundo trimestre. Datos anamnesis. Padre refiere que paciente presenta rendimiento lento, socializa con mucha facilidad. Antecedentes personales patológicos. El paciente fue diagnosticado de:-Convulsión post hipertermia a los 5 años. Antecedentes familiares. Madre medicada con carbamazepina en adolescencia por conducta agresiva./ Hermano con DI.

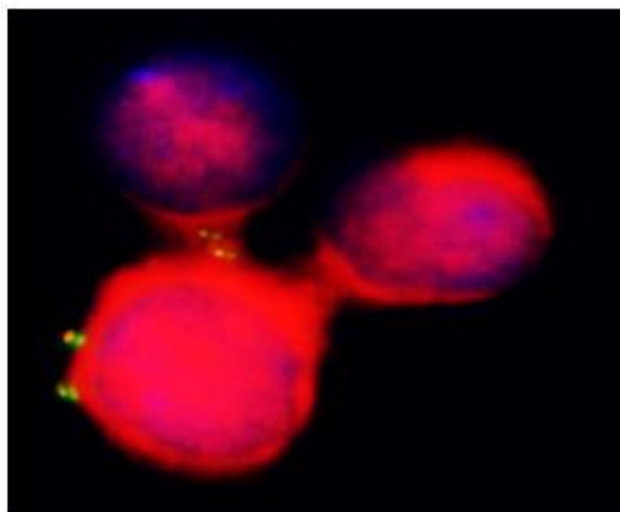
Examen Dismorfológico (Fig. 26). Talla. 161 cm. (p. <90<sup>th</sup>) Peso. 60 kg (p. <90<sup>th</sup>) PC. 57.5 cm (p.>2DE). Macrocefalia. Facies larga. Frente prominente. Implantación capilar alta anterior. Orejas ahuecadas, implantación derecha baja, izquierda límite, trago subdesarrollado bilateral. Fisuras palpebrales rectas, cejas pobladas y rectas. Nariz grande y prominente con punta nasal sobresaliente. Filtrum ancho y largo. Mordida abierta. Micrognatia. Tórax con pectus carinatum. Hállux desviado bilateral, 5to dedo de ambos pies con desvío medial, uñas de pies encarnados. Piel y cabellos claros. Conducta sociable. *Criteria De Vries.* Score 5 puntos.

Exámenes Complementarios. Cariotipo. 46, XY [20]. Hibridación fluorescente *In Situ* (Fig.27).

46, XY. Nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP)×2[178/200]/46, XY. Nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP-)[22/200]



Fig. 26 Vista Frontal



**Fig. 27 Hibridación Fluorescente *In Situ* con delección 15q11.2**

## **DI 12**

Antecedentes Perinatológicos. Peso de 1800 gr. Nacido pre-término por cesárea (gemelar). Llanto tardío, con cianosis, requirió oxígeno, no refieren reanimación. Internado 1 mes. Ictericia neonatal para lo cual recibió fototerapia. Sin exposición a teratógenos. Antecedentes Maternos. G.2 P.0 C.2 A.0. Madre presentó pre-eclampsia el tercer trimestre. Datos Anamnesis. Padre refiere que paciente presenta rendimiento lento, no socializa con mucha facilidad. Antecedentes Personales Patológicos. El paciente fue diagnosticado de:-Intervenido quirúrgicamente por hernia inguinal/-Alteración de la conducta/ RDPM. Antecedentes Familiares. Madre medicada con carbamazepina en adolescencia por conducta agresiva./ Hermano con DI

Examen Dismorfológico (Fig. 28). Talla. 144.5 cm. (p. <97<sup>th</sup>) Peso. 45 kg (p. <97<sup>th</sup>) PC. 56 cm (p.>2DE). Macrocefalia. Facies larga. Frente ancha. Pabellón auricular derecho ahuecado con porción superior de hélix cuadrangular, protrusión antihélix, lóbulo pequeño. Pabellón auricular izquierdo plegado con hélix plegado, protrusión antihélix y lóbulo pequeño. Fisuras palpebrales rectas, cejas anchas y escasas. Mordida abierta, diastema dental. Tórax con Pectus carinatum. Presencia cicatriz en región inguinal izquierda. En pies hállux desviado bilateral y dedos largos con uñas cortas bilateral. Piel y cabellos claros. Conducta sociable. *Criterios De Vries.* Score 7 puntos.

Exámenes Complementarios. Cariotipo. 46, XY [20]. Hibridación Fluorescente *In Situ* (Fig.29),46, XY. Nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP)×2[174/200]/46, XY. Nuc ish del (15) (q11.2) (SNRP-)[26/200].



Fig. 28 Vista Frontal

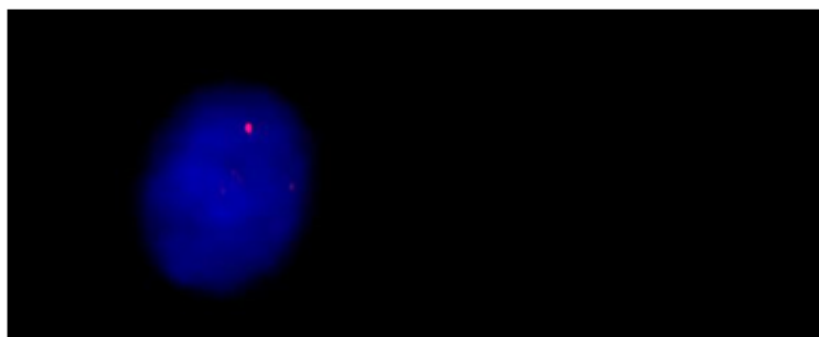


Fig. 29 Hibridación Fluorescente *In Situ* con delección 15q11.2

## Otros Hallazgos

### DELECIÓN 5q

#### DI 63

Paciente Interno se desconocen datos perinatólogicos, gestación materna y antecedentes familiares. Antecedentes Personales Patológicos. El paciente fue diagnosticado de: Discapacidad Intelectual Moderada/ Esclerosis Tuberosa/ Epilepsia en tratamiento.

Examen Dismorfológico (fig.30). Talla. 142 cm. (p. 10<sup>th</sup>) Peso. 35,700 kg (p. <25<sup>th</sup>) PC. 54 cm (p. 50). Pinzamiento bifrontal. Frente prominente y ancha, mejillas llenas. Pabellones auriculares pequeños, porción superior cuadrangular, trago y antitrago subdesarrollado y lóbulo pequeño bilateral. Fisuras palpebrales rectas, epicanto bilateral, cejas escasas, blefarofimosis. Puente nasal ancho y punta nasal ancha. Filtrum profundo. Boca ancha y entreabierta. Labios gruesos. Micrognatía. Piel con eczema. *Criterios De Vries.* Score 3 puntos.

Exámenes Complementarios. Cariotipo (fig.31). 46, XX, del (5) (q35) [20]. Hibridación Fluorescente *In Situ* (Fig. 32): 46, XY.nuc ish (5) (q35.3) (DD5S2907) ×2[200/200]



Fig. 30 Vista Frontal



Fig. 31 Cariotipo de mujer con deleción 5q

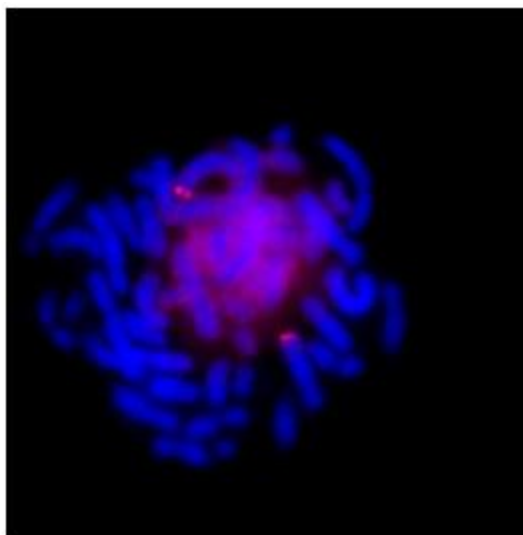


Fig. 32 Hibridación Fluorescente *In Situ* 5q35.3

## DUPLICACIÓN 13q

### DI 43

Paciente Interno se desconocen datos perinatólogicos, gestación materna y antecedentes familiares. Antecedentes Personales Patológicos. El paciente fue diagnosticado de: - Psicosis Infantil/RDPSM.

Examen dismorfológico. Talla. 142 cm. (p. <75<sup>th</sup>) Peso. 51.600kg (p. >97<sup>th</sup>) PC 55.5 cm (p. 50<sup>th</sup>). Braquicefalia. Facies plana, frente prominente. Implantación capilar alta anterior. Pabellón auricular derecho con hélix plegado; protrusión Antihélix, lóbulo pegado y pequeño bilateral. Puente nasal bajo. Filtrum largo. Labio superior delgado. Cuello corto. *Criterios De Vries.* Score 2 puntos.

Exámenes complementarios. Cariotipo (fig.33). 46, XY [2]/46, XY, dup (13) (q34) [18]

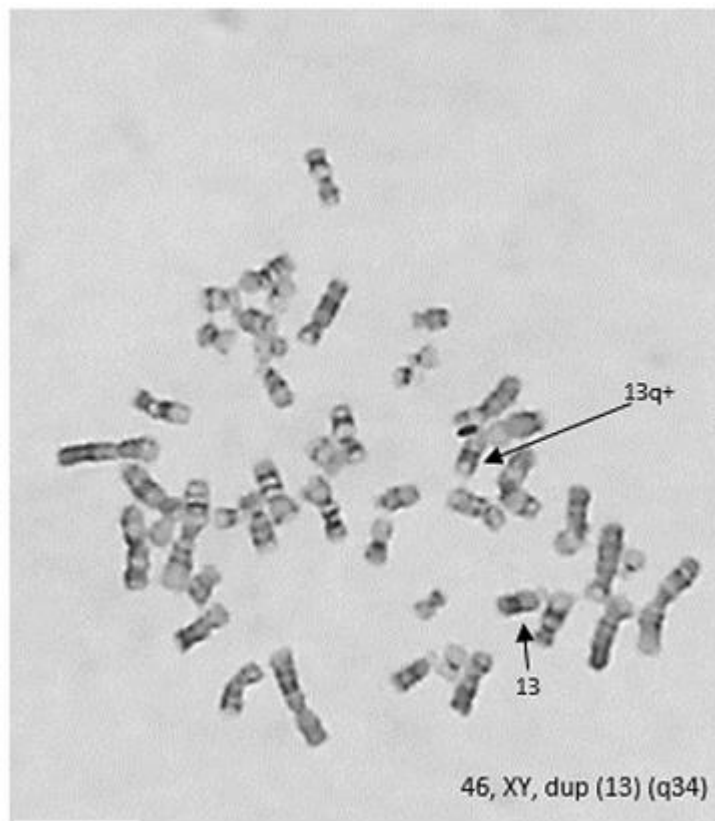


Fig. 33 Cariotipo de varón con duplicación 13q

#### DI 44

Paciente Interno se desconocen datos perinatólogicos, gestación materna y antecedentes familiares. Antecedentes Personales Patológicos. El paciente fue diagnosticado de: - TDAH.

Examen dismorfológico (fig. 34). Talla. 163 cm. (p. <50<sup>th</sup>) Peso. 53kg (p. <75<sup>th</sup>) PC.51 cm (p. <2DE). Microcefalia. Facies larga. Implantación capilar alta anterior. Pabellones auriculares grandes, izquierdo con implantación límite; hélix con porción superior cuadrangular y poco desarrollado, trago subdesarrollado bilateral. Ojos con fisuras palpebrales rectas, cejas pobladas. Nariz grande y prominente. Micrognatia. *Criterios De Vries.* Score 3 puntos.

Exámenes complementarios. Estudio molecular para X-Frágil (*FMRI*) negativo. Cariotipo. 46, XY [12]/46, XY, dup (13) (q34) [8]



Fig. 34 Vista de Perfil

## Delección 12p

### DI 68

Paciente Interno se desconocen datos perinatólogicos, gestación materna y antecedentes familiares. Antecedentes Personales Patológicos. El paciente fue diagnosticado de: DI Moderada/ PCI tipo hemiparesia espástica derecha/Epilepsia en tratamiento/- Leucopenia.

Examen Dismorfológico. Talla. 155 cm. (p. 25<sup>th</sup>) Peso. 54,500 kg (p. <50<sup>th</sup>) PC. 52 cm (p. <2DE). Microcefalia. Facies redondeada. Pabellones auriculares con protrusión Antihélix y lóbulo pequeño bilateral. Fisuras palpebrales cortas, cejas horizontales. Filtrum profundo. Boca entreabierta. Micrognatia. Cuello corto. *Criterios De Vries*. Score 3 puntos.

Exámenes Complementarios. Cariotipo (fig. 35). 46, XX [12]/46, XX, del (12) (p13) [8]



Fig. 35 Cariotipo de mujer con deleción 12p

### DI 39

Paciente Interno se desconocen datos perinatólogicos, gestación materna y antecedentes familiares. Antecedentes Personales Patológicos. El paciente fue diagnosticado de: RGD/ Epilepsia/ Microcefalia/PCI tipo hemiparesia espástica doble/RDPSM.

Examen dismorfológico.Talla. 93 cm. (p. <3<sup>rd</sup>) Peso. 9,800 kg (p. <3<sup>rd</sup>) PC. 47 cm (p. <2DE). Microcefalia. Fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, cejas pobladas. Puente nasal alto. Filtrum profundo. En miembros superiores sinostosis radiocubital. Miembros inferiores con hipotrofia muscular. No camina. Hipotónico. No habla. *Criterios De Vries.* Score 4 puntos.

Exámenes Complementarios. Cariotipo. 46, XY [14]/46, XY, del (12) (p13) [6]



## **DI 61**

Paciente Interno se desconocen datos perinatólogicos, gestación materna y antecedentes familiares. Antecedentes Personales Patológicos. El paciente fue diagnosticado de: Discapacidad Intelectual.

Examen dismorfológico. Talla. 118 cm. (p. 5<sup>th</sup>) Peso. 25,800 kg (p. 50<sup>th</sup>) PC. 48 cm (p. <2DE). Microcefalia. Facies redondeada. Pabellones auriculares de implantación límite, protrusión Antihélix y lóbulo pequeño bilateral. Fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba. Estrabismo. Filtrum corto. Micrognatia. *Criterios De Vries*. Score 4 puntos.

Exámenes Complementarios. Cariotipo. 46, XX [12]/46, XX, del (12) (p13) [8]

## **DI 72**

Antecedentes Perinatólogicos. Parto eutócico a término. Llanto tardío, estuvo internado en incubadora, recibió fototerapia como tratamiento de ictericia neonatal. Sin exposición a teratógenos. Antecedentes Maternos. G.5 P. 3 C. 0 A. 2. Antecedentes Personales Patológicos. El paciente fue diagnosticado de:Epilepsia/ RGD/ TDAH/RDPSM. Antecedentes Familiares. Línea paterna. Tío con Epilepsia/ Línea materna. Dos tías fallecidas desconocen causa.Datos De La Anamnesis. El paciente se encuentra en terapias con fonoaudiología y psicomotricidad.

Examen Dismorfológico.Talla. 125 cm. (p. < 50<sup>rd</sup>) Peso. 27 kg (p. < 75<sup>rd</sup>) PC. 55 cm (p. 50th). Tercio medio facila retruído. Pabellones auriculares puntiagudos, porción superior de hélix en punta, lóbulo largo. Ojos almendrados con fisuras palpebrales cortas, cejas arqueadas y pobladas. Narinas estrechas. Labio superior delgado. Paladar estrecho, diastema dental. Tórax en forma de tonel. Esoliosis dorsolumbar. En pies hállux deaviado bilateral, suro e ntre el haállux y el 2ºdedo bilateral. Piernas con secuela de alergia a picadura insecto. No habla, emite sonidos. *Criterios De Vries*. Score 2 puntos.

Exámenes Complementarios. Cariotipo. 46, XY [14]/46, XY, del (12) (p13) [6]

## Duplicación 12q

### DI 58

Antecedentes Perinatológicos. Parto eutócico pre- término. Peso. 2700gr, Talla 57cm, PC.34cm. Sin exposición a teratógenos. Antecedentes Personales Patológicos. El paciente fue diagnosticado de: TEA/ retraso del lenguaje/RDPSM. Antecedentes Familiares. Sin relevancia.

Examen Dismorfológico (fig.36). Talla.152cm (p. <90th) Peso. 35 kg (p<50<sup>th</sup>) PC. 52cm (p. 50<sup>th</sup>). Facies corta, frente estrecha, implantación capilar baja anterior, pabellones auriculares con implantación baja bilateral, protrusión Antihélix bilateral, trago prominente; fisuras palpebrales rectas, epicanto bilateral, ptosis palpebral bilateral. Nariz grande y prominente, puente nasal prominente. Filtrum corto, labio superior grueso, diastema. Genitales con presencia de testículos aumentados de tamaño ligeramente.

Exámenes complementarios. Tac de cerebro con atrofia cortical del lóbulo frontal derecho. EEG con lesión irritativa ttemporo-occipital derecho. Cariotipo (fig.37). 46, XY, dup(12)(q24)



Fig. 36 Vista frontal

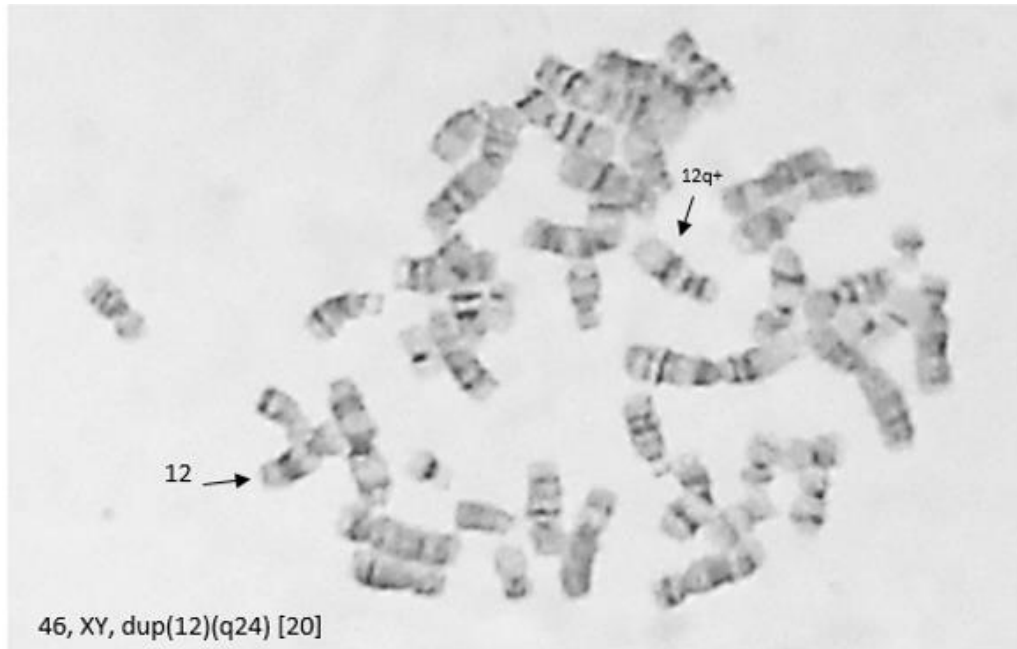


Fig. 37 Cariotipo de varón con duplicación 12q

## Translocación

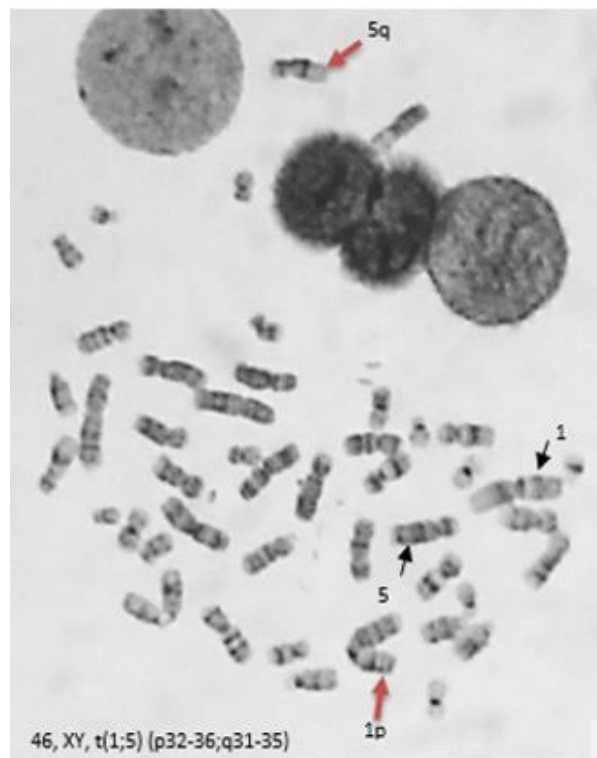


Fig. 38 Cariotipo de varón con translocación 1;5

## Inversión paracéntrica

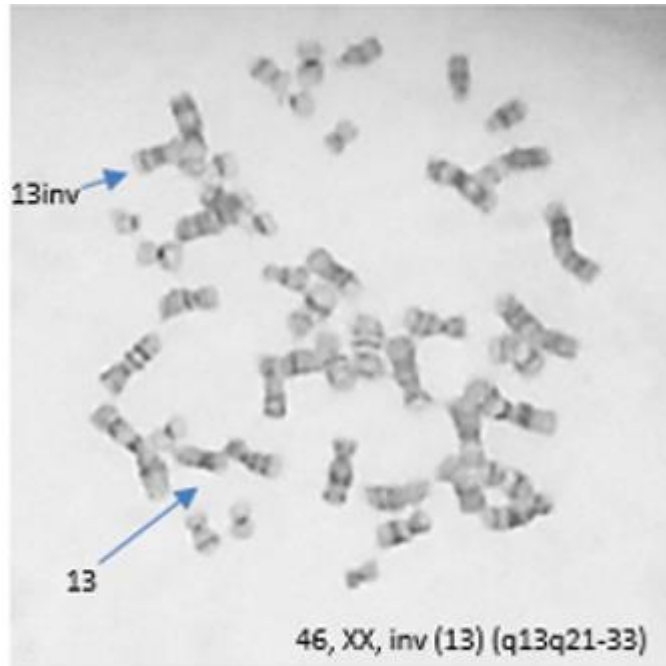


Fig. 39 Cariotipo de mujer con inversión paracéntrica del cromosoma 13

## Cromosoma Marcador

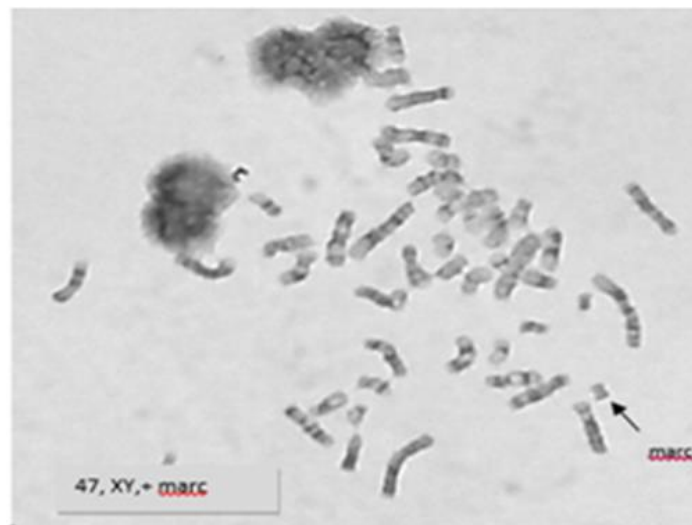
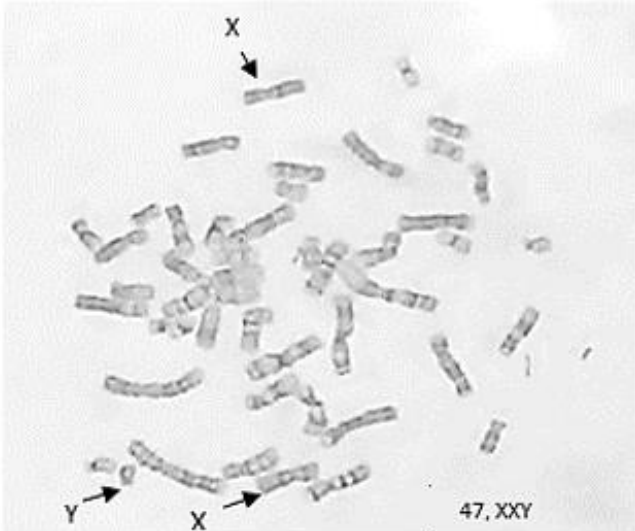


Fig. 40 Cariotipo de varón más cromosoma

**Síndrome de Klinefelter**



**Fig. 41** Cariotipo de varón con Sx. Klinefelter

**Síndrome de Mowat-Wilson**



**Fig. 42** Vista frontal

