

Diagnóstico genético molecular en varones con Discapacidad Intelectual e historia familiar: 25 años de historia

Ibarluzea, Nekane¹; Martínez-Bouzas, Cristina^{1,2,3}; Maortua, Hiart^{1,2,3}; De la Hoz, Ana Belén^{1,3}; López-Aríztegui, María-Asun^{1,2,3}; García-Naveda, Laura^{1,2,3}; Llano-Rivas, Isabel^{1,2,3}; Gener, Blanca^{1,2,3}; García-Barcina, María⁴; Botella, María-Pilar⁵; Ocio, Intzane⁵; Zubillaga P⁶; Múgica I⁶; Tejada, María-Isabel^{1,2,3}.

¹Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces, Barakaldo, Bizkaia
²Servicio de Genética, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bizkaia
³Grupo clínico vinculado (GCV04) del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid
⁴Unidad de Genética, Hospital Universitario Basurto, Bilbao
⁵Servicio de Pediatría (Neuropediatría), Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz
⁶Fundación Uliazpi, Gipuzkoa.



INTRODUCCIÓN:

El descubrimiento del gen *FMR1* (1991) supuso un hito en el diagnóstico genético molecular de la Discapacidad Intelectual (DI). Desde entonces numerosas herramientas moleculares han mejorado su diagnóstico, como el MLPA, los arrays-CGH, etc.. Recientemente, gracias a la secuenciación masiva el número de casos con DI de origen genético diagnosticados ha crecido exponencialmente. La DI es prevalente (1-3%) y muy heterogénea, estimándose que un 25-50% de los pacientes tienen un origen genético, y que un 10% tienen su origen en el cromosoma X (XLID). Esto explica la mayor proporción de varones con DI (1.4:1).

OBJETIVOS:

- 1) Averiguar la contribución de la historia familiar de DI entre los pacientes varones que llegan para diagnosticar el Síndrome del X Frágil (SXF) y entre ellos, los posibles ligados al X (XL).
- 2) Revisar los diagnósticos obtenidos y calcular su frecuencia.
- 3) Reportar las diferentes mutaciones halladas.

RESULTADOS:

- 1) El 12% de los pacientes (230/1909) tiene historia familiar de DI
- 2) Entre ellos, el 40,43% de los varones parece presentar herencia ligada al X
- 3) El 26% de los casos con historia familiar han sido diagnosticados



MATERIAL Y MÉTODOS:

Se ha realizado una revisión exhaustiva de los protocolos clínicos de todos los pacientes varones cuyas muestras llegaron al laboratorio para el estudio del gen *FMR1* durante 25 años (1991-2015). **En total 1909 pacientes.**

INDICACIONES PARA EL ESTUDIO DEL GEN *FMR1*

- 1- Cariotipo normal
- 2- No presentar ningún síndrome identificable
- 3- Sin dismorfología o dismorfología sutil

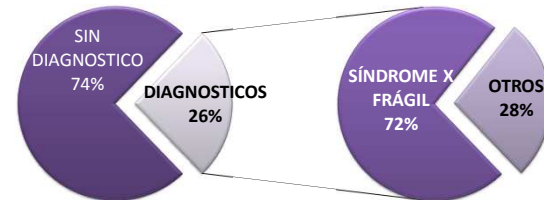


Figura 3. Porcentaje de casos diagnosticados en los pacientes con historia familiar y su relación con el SXF.

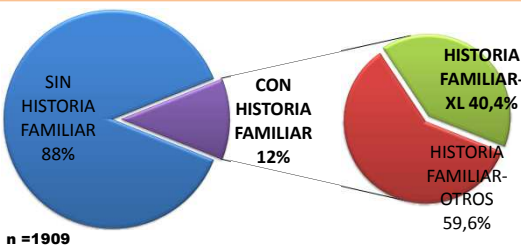


Figura 1. Clasificación de los casos. Se ha tomado como herencia ligada al X cuando al menos hay 2 afectos emparentados vía materna como puede ser 1) hermano con distinto padre 2) primo hijo de hermana madre y/o 3) tío materno., etc. Y además, todos los pacientes que resultaron tener SXF.

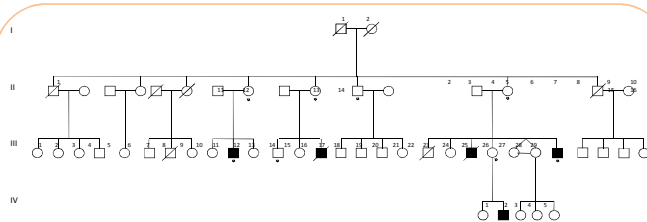


Figura 2. Ejemplo de árbol familiar de una familia que presenta herencia ligada al X.

Tabla 1. Casos no SXF diagnosticados.

	Ligada al X		Autosómico	
	Gen	Variante	Gen	Variante
Anomalías de tripletes	AFF2	>200 repeticiones CGG		
CNV	HUWE1	dup(X)(p11)		der(6)t(5;6)(qter;qter)
	MECP2	dup(X)(q28ter)		der(3)t(3;8)(pter;qter)
	RPS6KA3	dup(X)(p22.12)		der(3)t(3;5)(p26;q35)
	MECP2	dup(X)(q28ter)		dup(1)(pter)
	OPHN1	c.169-?_239?del		
SNV	IL1RAPL1	c.178-?_249?del		
	UPF3B	c.118C>T /p.Gln40*	AGA	c. 631G>A /p.Trp168*
	SYP	c.829_832delGACT /p.Asp277fs*29	KRAS	c.40G>A/p.Val14Ile
			NLGN1	c.74 T>A/p.Leu25*

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra:

- 1) La necesidad de estudios retrospectivos para valorar el porcentaje de diagnóstico
- 2) La importancia de la historia familiar en la DI, y en la XLID en concreto
- 3) La importancia de aplicar las diversas herramientas moleculares disponibles para llegar a un diagnóstico