

Retraso Mental y genética



Dra. Teresa Aravena Cerda

Especialista en genética clínica

INTA, Universidad de Chile

Hospital Clínico de la Universidad de Chile

Clínica INDISA

Prevalencia

RDSM o DI: 1 a 3 %

Leve 7-10 veces más frecuente que severo

Hombres : Mujeres

1.9:1

DSM-IV:

3% RM leve

0,4% RM moderado

0,1% RM severo

1,14% de los niños en colegios de
EE.UU cumplen criterios para RM

Etiología no precisada 30-50%

- 27 veces > riesgo DI con malformaciones SNC
- 1150 síndromes asociados a DI

Definiciones

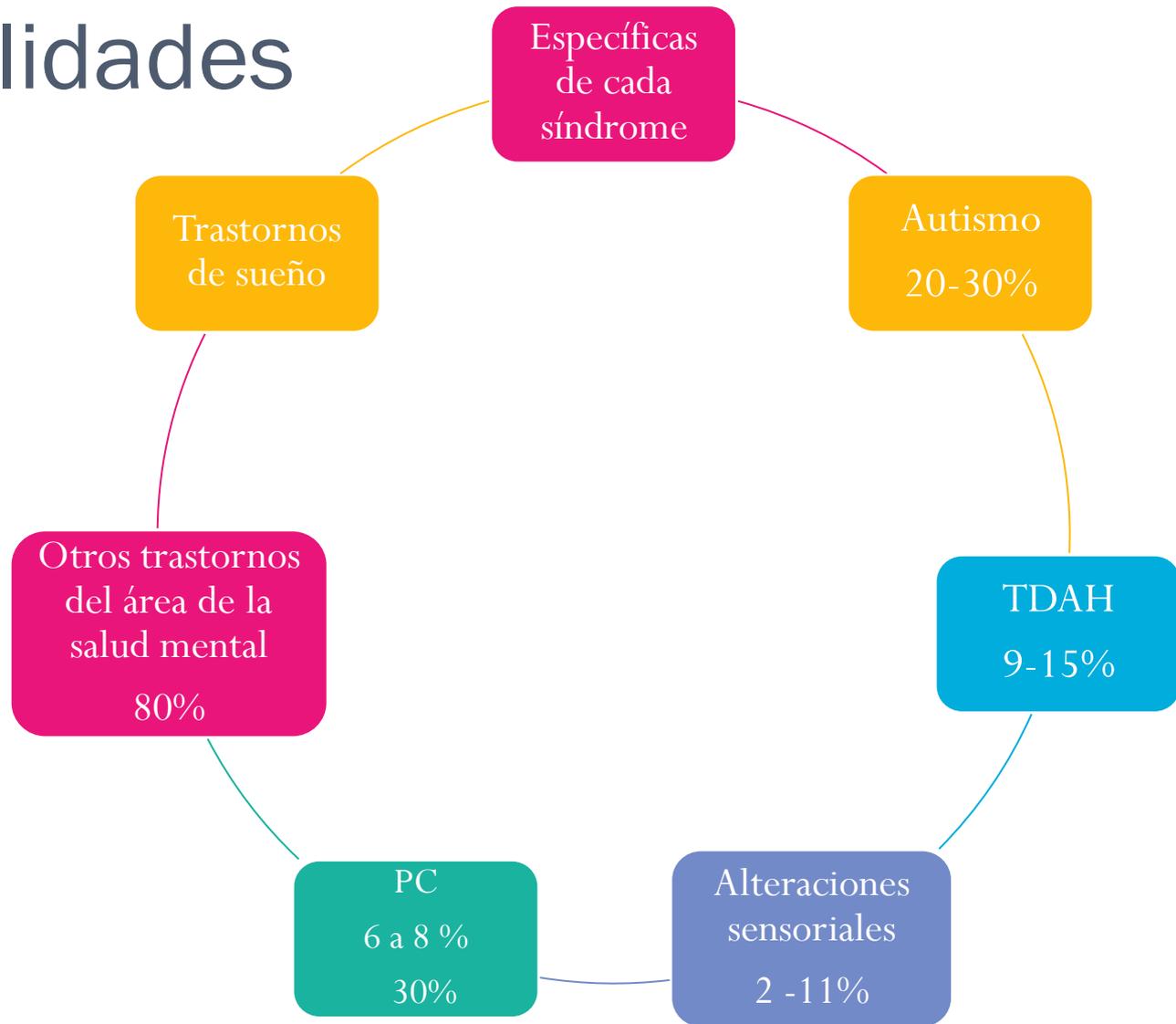
- DSM-IV
 - 3 condiciones coexistentes
 - Rendimiento intelectual significativamente bajo el promedio
 - Déficits o dificultades en el funcionamiento adaptativo
 - Se hace evidente antes de los 18 años

CI menor a 70

Como resultado presentan alteraciones en 2 o más de estos aspectos:

- Independencia
- Habilidades académicas
- Habilidades sociales
- Comunicación
- Salud
- Ocupación

Comorbilidades



¿Porqué mi paciente tiene RM?



Clinical Genetic Evaluation of the Child With Mental Retardation or Developmental Delays. John B. Moeschler, MD, Michael Shevell, MD, and the Committee on Genetics

- Schaefer y Bodensteiner:

“...un diagnóstico específico es aquel que puede ser transformado en información clínica útil para la familia, incluyendo otorgar información acerca del pronóstico, riesgo de recurrencia y manejo disponible...”

Consultas frecuentes de los padres...

- ¿Cuál es la causa del RM de mi hijo?
- ¿Cómo pasó esto?
- ¿Hay complicaciones médicas?
- ¿Qué podemos esperar en el futuro?
- ¿Hay tratamiento?
- ¿Puede pasarle a otros hijos nuestros?
- ¿Se puede prevenir?
- ¿Hay otros familiares en riesgo?
- ¿Cómo puedo aprender más?
- ¿Dónde puedo buscar apoyo?



Enfrentamiento del paciente con RM



- Historia Clínica
- Historia Familiar
- Examen Dismorfológico
- Examen Neurológico
- Cariograma
- FISH para rearrreglos subteloméricos
- Test molecular para X Frágil
- Microarray
- TAC o RNM
- Estudio para enfermedades metabólicas

Evaluación clínica del paciente

- Historia prenatal
- Historia neonatal
- Evolución del crecimiento
- Desarrollo sicomotor
- Historia educacional y sociocultural
- Antecedentes mórbidos

- Estudios realizados previamente
- Compromiso de otros órganos
- Evaluación del DSM en < 6 años y CI en > 6 años
- Fenotipo conductual del paciente

Enfrentamiento del paciente con RM



- Historia Clínica
- Historia Familiar
- Examen Dismorfológico
- Examen Neurológico
- Cariograma
- FISH para rearrreglos subteloméricos
- Test molecular para X Frágil
- Microarray
- TAC o RNM
- Estudio para enfermedades metabólicas

Enfrentamiento del paciente con RM



- Historia Clínica
- Historia Familiar
- Examen Físico detallado
- Examen Neurológico
- Cariograma
- FISH para rearrreglos subteloméricos
- Test molecular para X Frágil
- Microarray
- TAC o RNM
- Estudio para enfermedades metabólicas

Examen Físico

- 281 niños, se les hizo diagnóstico etiológico a 150 (54%)
 - 1/3 de los diagnósticos fue solo por historia y examen
 - 1/3 historia y examen aportó claves para el diagnóstico
 - 1/3 solo con examen de laboratorio
 - Examen físico contribuyó al diagnóstico en un 79% y fue fundamental en un 62%
- 46% niños con retraso mental de causa desconocida
 - 42% de niños con RM tenían 3 o más malformaciones menores

Enfrentamiento del paciente con RM



- Historia Clínica
- Historia Familiar
- Examen Dismorfológico
- Examen Neurológico
- Estudios citogenéticos
- FISH para rearrreglos subteloméricos
- Test molecular para X Frágil
- Microarray
- TAC o RNM
- Estudio para enfermedades metabólicas

Estudios citogenéticos

- Convencional: detecta anomalías en los cromosomas de 5Mb
- Alta resolución: (700-850 bandas), detecta hasta 3Mb.

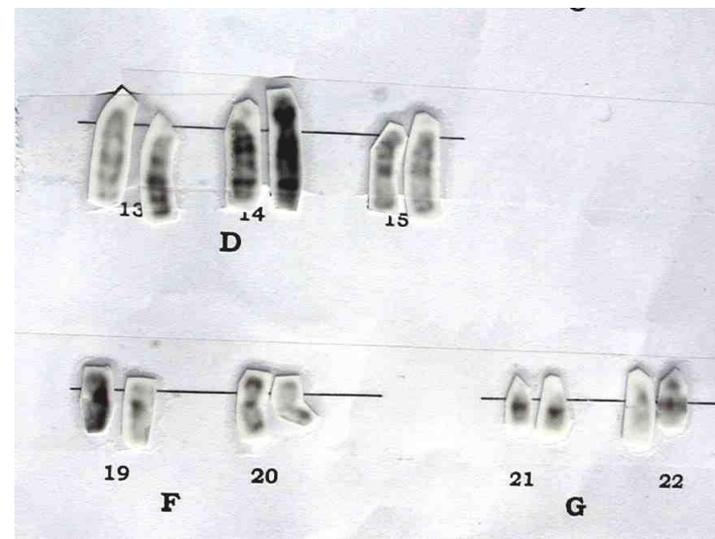
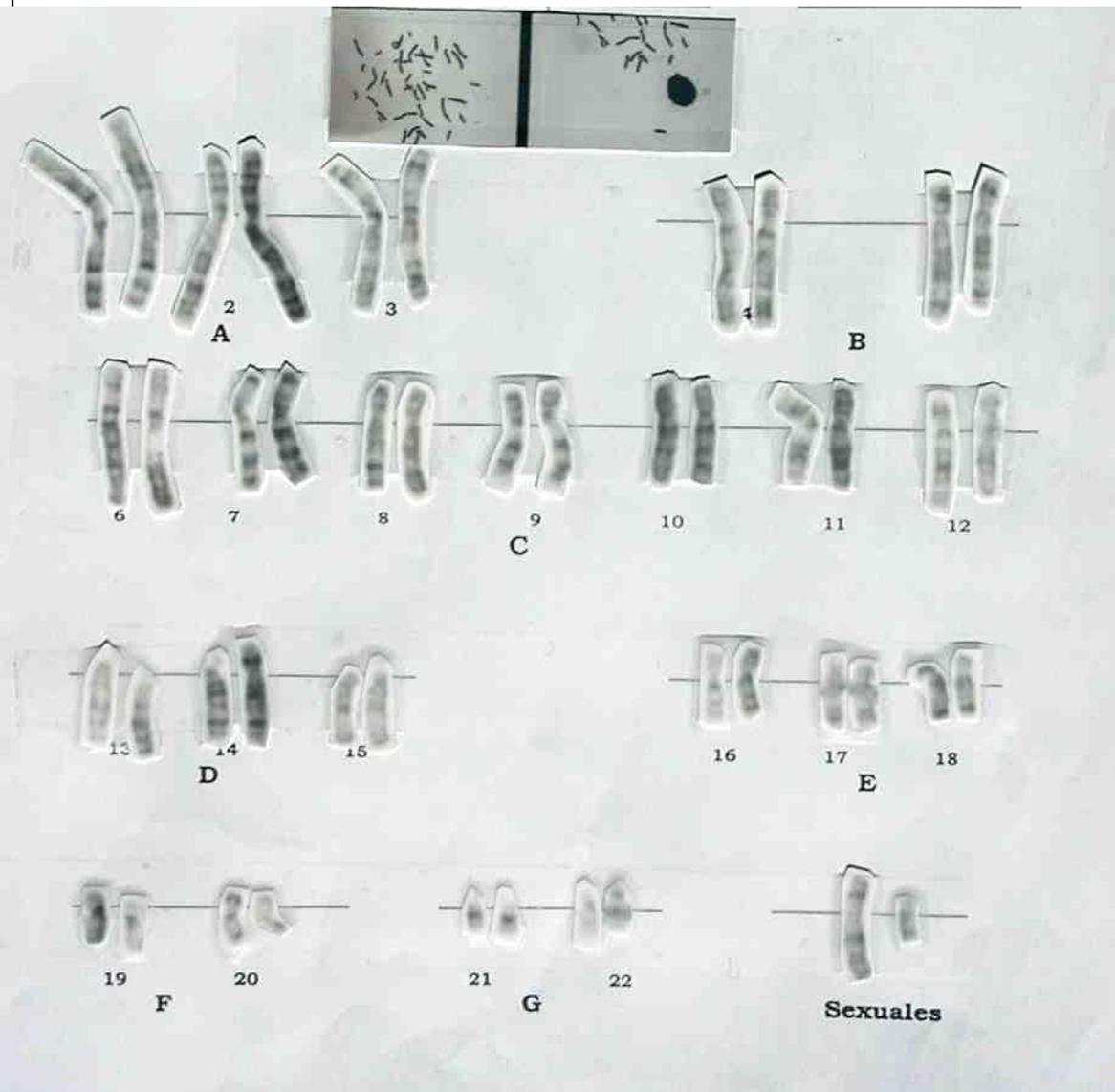


Cariograma

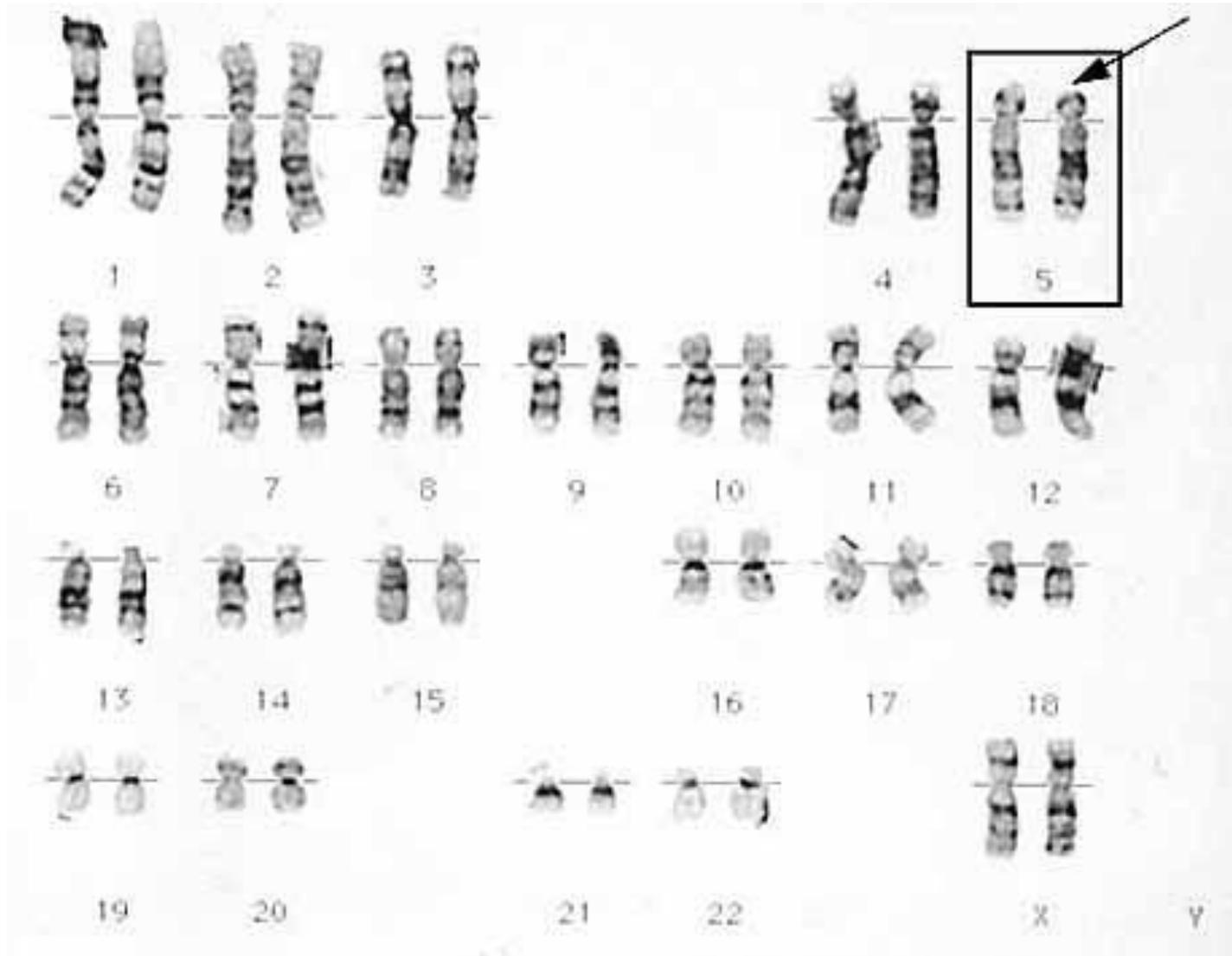
TABLE II. Selected Well-Known Chromosomal Abnormalities/Syndromes Associated With MR

Trisomy 21/Down syndrome	
Fragile X syndrome	
Unbalanced translocations	
Duplications	
Deletions (interstitial, terminal)	
Extra structurally abnormal chromosomes (markers)	
Diploid/triploid mosaicism ^a	
Submicroscopic aberrations at breakpoints in apparently balanced rearrangements	
Subtelomere rearrangements	
Cryptic deletions	
del(1)(p36.3)	Monosomy 1p
del(4)(p16)	Wolf-Hirschhorn
del(5)(p15)	Cri du chat
del(7)(q11.23q11.23)	William syndrome
del(8)(q24.1q24.1)	Langer-Giedion syndrome
del(11)(p13p13)	WAGR ^b syndrome
del(15)(q11q13)pat	Prader-Willi syndrome
del(15)(q11q13)mat	Angelman syndrome
del(16)(p13.3)	Rubinstein-Taybi syndrome
del(17)(p11.2p11.2)	Smith-Magenis syndrome
del(17)(p13.3)	Miller-Dieker syndrome
del(20)(p11.23p11.23)	Alagille syndrome
del(22)(q11.2q11.2)	VCF ^b /DiGeorge
Uniparental disomy	
UPD(14)mat	IUGR ^b , developmental delay, precocious puberty, short stature, small hands and feet
UPD(14)pat	Polyhydramnios, facial anomalies, severe neurologic involvement, skeletal anomalies and growth retardation
UPD(15)mat	Prader-Willi syndrome
UPD(15)pat	Angelman syndrome

Translocación Robertsoniana 14;21



Delección 5p S. Cri du Chat



Estudios citogenéticos

Cariograma



En todo niño cuya causa de RM es desconocido

Frecuencia reportada de anomalías cromosómicas: 9 y 36%

10% pacientes en promedio (rango 2 al 50%)

Anormalidades cromosómicas estarían presentes en todos los rangos de RM y en ambos géneros

Síndromes de microdelección

- Síndrome de delección 22q11.2 (Velocardiofacial)
- Síndrome de Williams
- Síndrome de Angelman
- Síndrome de Smith-Magenis
- Síndrome de Miller-Dieker

Test de metilación



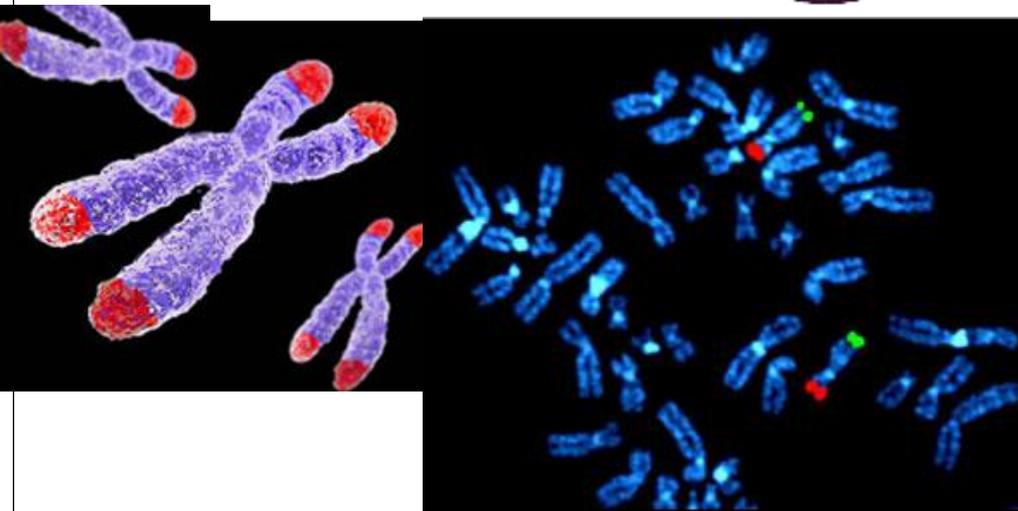
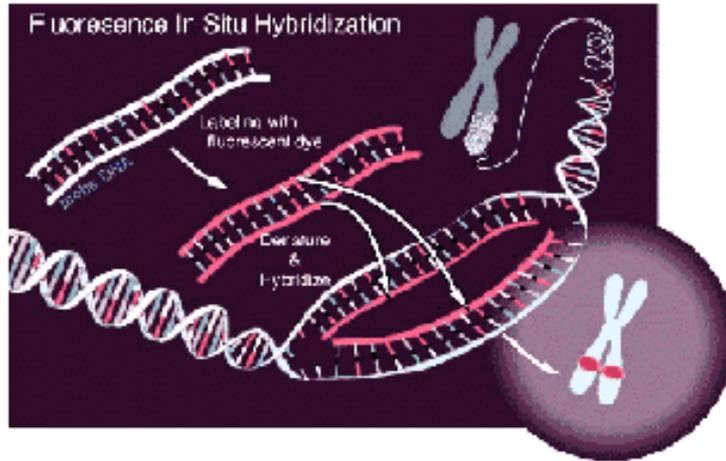
Enfrentamiento del paciente con RM



- Historia Clínica
- Historia Familiar
- Examen Dismorfológico
- Examen Neurológico
- Cariograma
- FISH para rearrreglos subteloméricos
- Test molecular para X Frágil
- Microarray
- TAC o RNM
- Estudio para enfermedades metabólicas

Estudios citogenéticos

FISH para Rearreglos Subteloméricos



- Segundos en frecuencia después del Síndrome de Down
- Deleciones crípticas no detectados por cariotograma habitual
- Deleciones de mayor tamaño, en general producen síndromes característicos como por ej: cri-du-chat
- 7,4% de niños con RM moderado a severo, con cariotograma normal.
- 0,5% de los RM menores
- Puede haber variaciones familiares benignas, aunque poco frecuentes

Enfrentamiento del paciente con RM



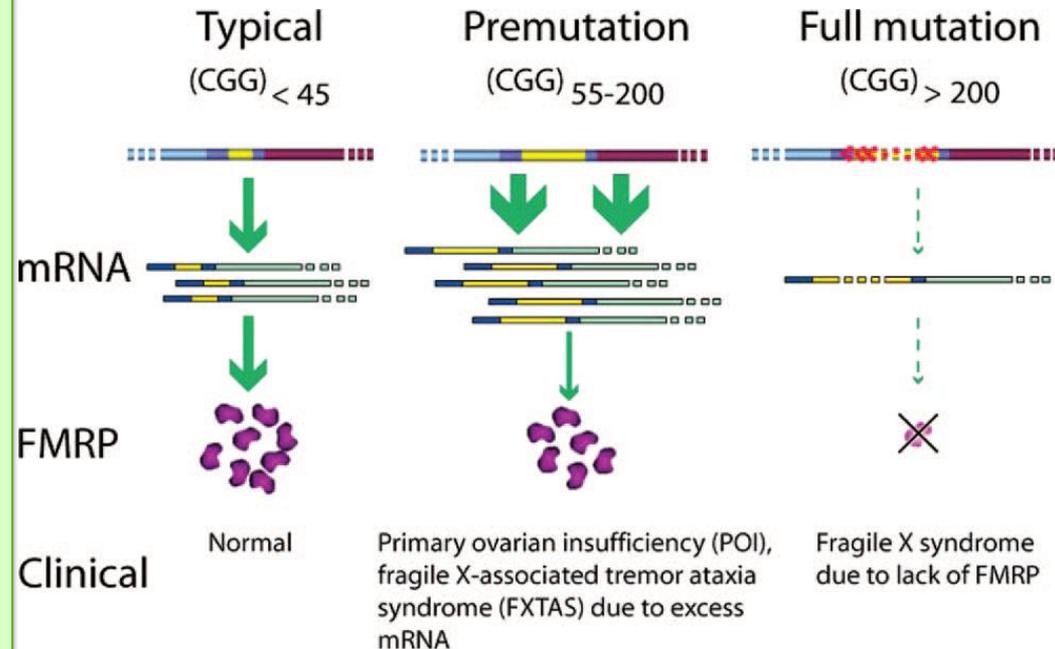
- Historia Clínica
- Historia Familiar
- Examen Dismorfológico
- Examen Neurológico
- Cariograma
- FISH para ~~rearrreglos~~ subteloméricos
- Test molecular para X Frágil
- Microarray
- TAC o RNM
- Estudio para enfermedades metabólicas

X Frágil

- El Síndrome de X Frágil es la causa más frecuente de discapacidad intelectual heredada
- Es la segunda enfermedad genética más común en varones después del Síndrome de Down.
- Frecuencia SXF: 1 de cada 4.000 varones y 1 en 8.000 mujeres
- Es la causa conocida más frecuente de autismo (3-6%)
- Comportamiento con rasgos autistas (20-30%)

Síndrome X frágil

- Expansión anómala del trinucleótido **CGG** en el gen FMR1 (Xq23.7)
- Hay ausencia de **proteína FMRP**, abundante en las neuronas
- <1% deleciones del gen
- Diagnóstico: **Southern Blot** o **PCR**
- Casi la mitad de retardo mental ligado a x corresponden a SXF
- Premutación: 1 en 250 mujeres y 1 en 800 varones
- FMRP: transporte y regulación de proteínas en sinapsis y dendritas, formando patrones subcelulares y temporales durante el desarrollo



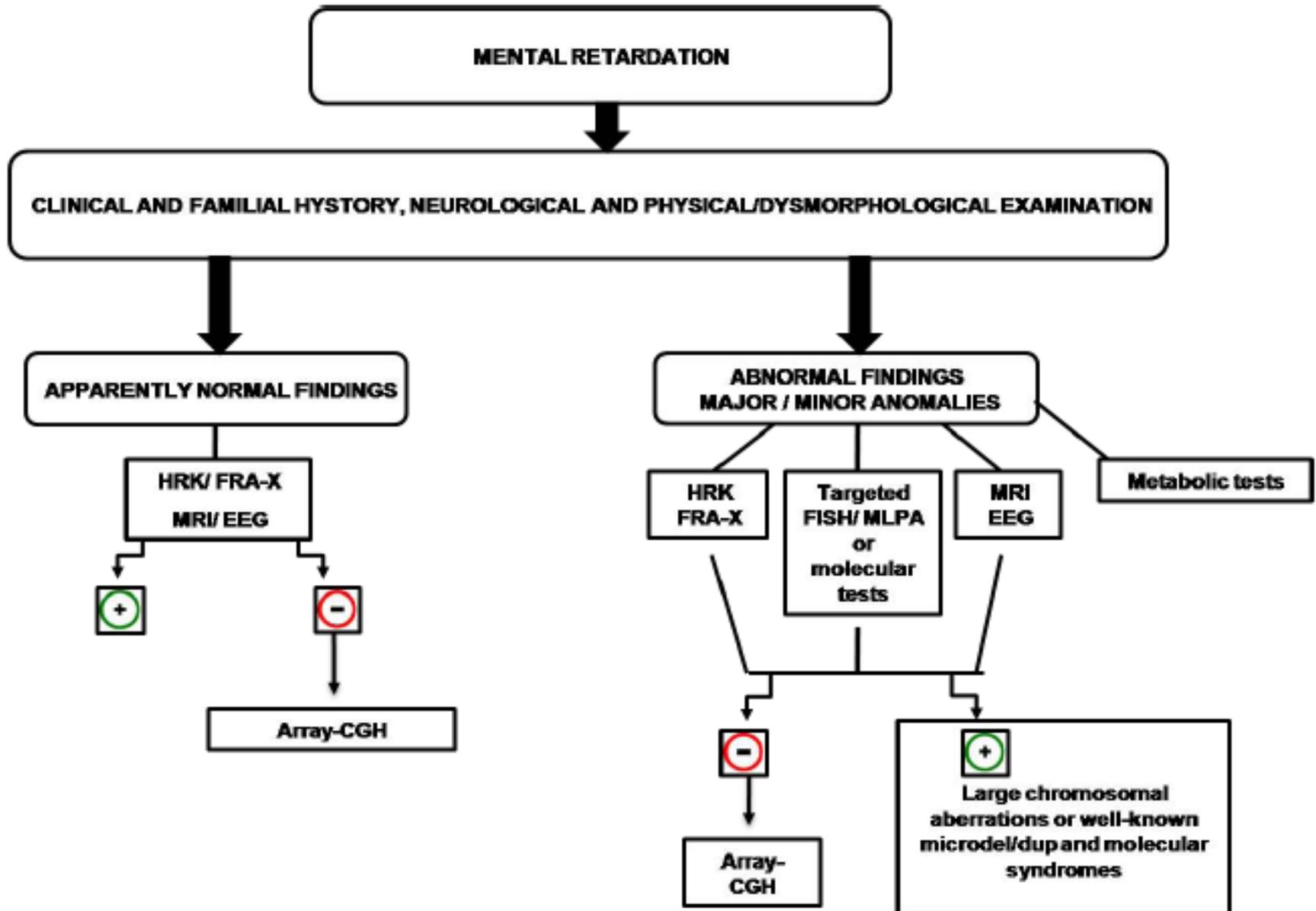


Figure 1 Diagnostic algorithm proposed for unexplained MR cases of suspected genetic origin. Array-CGH = array-Comparative Genome Hybridization; FISH: Fluorescent *In Situ* Hybridization; Fra-X: Fragile x syndrome molecular analysis; HRK: high-resolution karyotype; microdel/dup: microdeletion/microduplication; MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification.

Enfrentamiento del paciente con RM



- Historia Clínica
- Historia Familiar
- Examen Dismorfológico
- Examen Neurológico
- Cariograma
- FISH para rearrreglos subteloméricos
- Test molecular para X Frágil
- **Microarray**
- TAC o RNM
- Estudio para enfermedades metabólicas

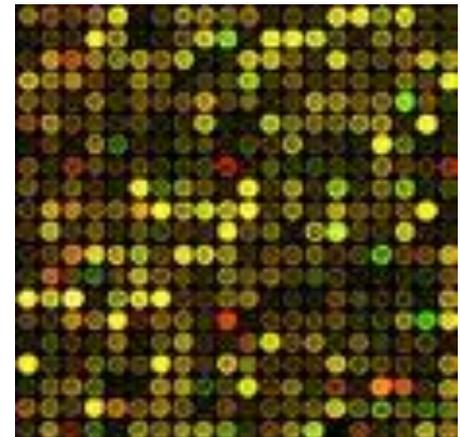
Microarray de hibridación genómica comparada (aCGH)

Permite al clínico e investigador testear hipótesis a nivel genómico a una resolución nunca antes vista.

Aun no disponibles Chile, alto costo.

Cariograma: Tasa de diagnóstico 3.7-9.5% (1)

Microarray: aumenta la tasa de diagnóstico a 15-20%



Array CGH: The Complete Process

Step 1

Patient DNA Control DNA

Step 2

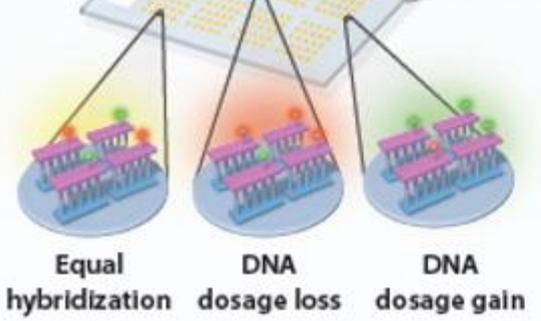
Step 3

Step 4

HYBRIDIZATION

Step 5

Step 6

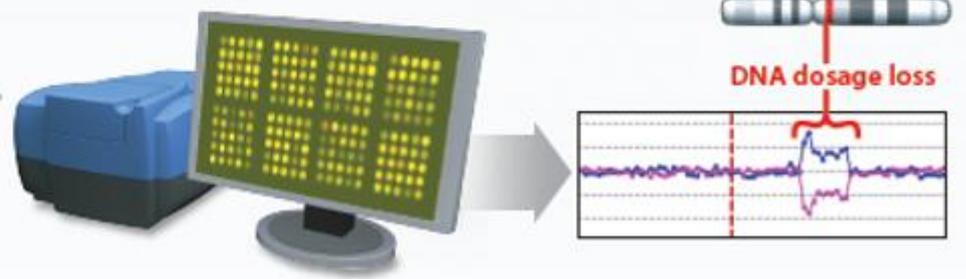


Steps 1-3 Patient and control DNA are labeled with fluorescent dyes and applied to the microarray.

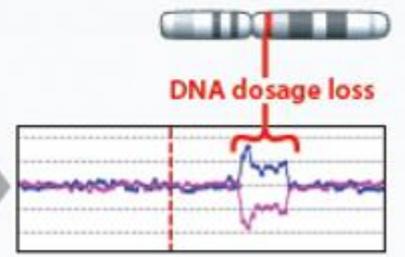
Step 4 Patient and control DNA compete to attach, or hybridize, to the microarray.

Step 5 The microarray scanner measures the fluorescent signals.

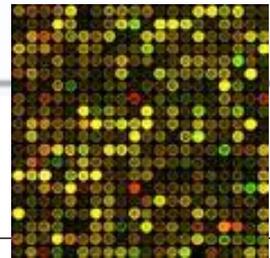
Step 6 Computer software analyzes the data and generates a plot.



COMPUTER SOFTWARE



**DATA PLOT
(Chromosome 7)**



Theisen, A. (2008) Microarray-based comparative genomic hybridization (aCGH). Nature Education

Síndromes de microduplicación / microdelección emergentes

- Síndrome de microdelección 1p36, se detecta con FISH subtelomérico o con a-CGH
- Síndrome de microdelección 2q23.1
- Síndrome de microdelección 2q37
- Síndrome de microduplicación 7q11.3

- Síndrome de microdelección 15q13.3
- Síndrome de microdelección 16p11.2
- Síndrome de deleción 17q21.31
- Microduplicación 22q11.2

“Idiopathic” mental retardation and new chromosomal abnormalities.
Italian Journal of Pediatrics, 2010, 36:17

Enfrentamiento del paciente con RM



- Historia Clínica
- Historia Familiar
- Examen Dismorfológico
- Examen Neurológico
- Cariograma
- FISH para rearrreglos subteloméricos
- Test molecular para X Frágil
- Microarray
- TAC o RNM
- Estudio para enfermedades metabólicas

El número de genes involucrados, sugieren que el fenotipo del RM es el resultado de una vía final común, de una suma de procesos celulares anormales.

Nuestro próximo desafío es el de proveer a las familias estudios de menor costo, más específicos y desarrollar modelos de estudio para encontrar blancos terapéuticos para las discapacidades mentales en el futuro.



Gracias...

Bases de datos en Internet

- PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- GeneTest: <http://www.geneclinics.org>
- EuroGenetest: <http://www.eurogenetest.org>
- Orphanet: <http://www.orpha.net>
- Base de datos OMIM:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
- Organización Nacional de Enfermedades Raras:
<http://www.rarediseases.org>