

Variantes en el número de copias y consanguinidad parental elevada en neonatos de altura con anomalías congénitas en Perú

Copy number variation and parental consanguinity elevated in newborns of high altitude with major congenital anomalies in Perú

Variações do Número de Cópias e consangüinidade parental elevada em recém-nascidos de grande altitude com principais anomalias congênitas no Peru

Hugo Hernán Abarca-Barriga^{1,2,3,4}, Félix Chavesta Velásquez^{2,5}, Claudia Barletta-Carrillo^{2,6}, Abel Paucarmayta Tacuri³, Margaret Bazán Hurtado³, Tania Vásquez Loarte⁷, Luis Ordoñez Rondón, Marco Ordoñez Linares^{3,8}, Andrea Rondon Abuhadba^{3,9}.

Los cambios en el ADN de una persona (genoma) pueden ser de varios tipos; entre ellos existen unos denominados variantes en el número de copias que no se pueden observar al microscopio óptico y se producen por exceso o por falta de material genético. Estos cambios en el genoma y los matrimonios entre parientes se han asociado a defectos de diferentes órganos o sistemas que en la mayoría se observan al nacimiento.

Conceptos clave:

Que se sabe del tema:

La causa de anomalías congénitas en recién nacidos peruanos aún se desconoce, y más aún si nacen en regiones de Perú que carecen de tecnologías de diagnóstico genético.

Que se aporta con el trabajo:

En Cusco se observó que el 70% de los recién nacidos con anomalías congénitas tenían un resultado anormal en el análisis cromosómico por micromatrices, y de estos, en el 48,3% de los casos, los padres eran consanguíneos. Por lo que es de suma importancia, dar a conocer que las uniones consanguíneas son muy frecuentes en nuestro medio, y que el evitar este tipo de práctica podría disminuir el número de neonatos con anomalías congénitas.

Resumen:

Introducción. Las anomalías congénitas se pueden ocasionar por variantes en el número de copias o variantes homocigotas heredadas de padres consanguíneos. **Objetivo.** Determinar las variantes en el número de copias y el grado de consanguinidad parental en neonatos con: síndromes malformativos o una anomalía congénita mayor asociado a dismorfia facial o hipotonía. **Material y métodos.** Se realizó el análisis cromosómico por micromatrices a 60 neonatos con anomalías congénitas evaluados en los Hospitales Antonio Lorena y Regional de Cusco. **Resultados.** Del total de pacientes estudiados (n=60), el 70% (n=42) tuvo un resultado anómalo; de los cuales en el 14,2% (n=6) de los recién nacidos se encontraron variantes en el número de copias patogénicas o probablemente patogénicas en relación con las anomalías congénitas descritas. En el 48,3% (n=29) de los recién nacidos se encontró regiones de homocigosidad mayores a 0,5% (coeficiente de endogamia superior a 1/64). Por otro lado, entre las CNVs halladas, encontramos cinco variantes de patogenicidad desconocida que no se han descrito anteriormente y podrían estar relacionadas con el fenotipo clínico observado. **Conclusiones.** Nuestra tasa de detección de las variantes en el número de copias está en relación con los reportes internacionales previos. Sin embargo, el porcentaje de endogamia se encuentra por encima de lo reportado previamente en otras regiones de Sudamérica. Este es el primer reporte en el Perú, y es pionero en Latinoamérica al utilizar el análisis cromosómico por micromatrices en esta cohorte específica de pacientes.

Palabras clave: análisis por micromatrices; variaciones en el número de copias de ADN; recién nacido; anomalías congénitas; consanguinidad.

Abstract:

Introduction. Congenital abnormalities could be caused by copy number variation or homozygous variants inherited of parental consanguineous. **Purpose.** To show copy number variants and regions of homozygosity in neonates with malformative syndrome or one congenital anomaly major associated to facial dysmorphism or hypotonia. **Methodology.** Performed chromosomal microarray analysis (CGH/SNP) to 60 neonates with congenital anomalies born in Hospital Antonio Lorena and Hospital Regional Cusco. **Results.** 70% of the newborns had an abnormal test (n=42); 48,3% (n=29) patients had with regions of homozygosity above to 0,5% (endogamy coefficient up to 1/64). Pathogenic or likely pathogenic copy number variations with or without region of homozygosity were present in 14,2% (n=6) newborns with congenital abnormalities. We founded five patients with uncertain pathogenic copy number variations that have not been described previously and might correlate with phenotype. **Conclusion.** We founded a similar frequency of CNV in newborns with congenital abnormalities compared to previous reports. Nonetheless, parental consanguinity was increased compared to other countries of South America. This is the first report in Peru that showed to CMA as a useful diagnostic method in patients with congenital abnormalities and is pioneer in relation to other countries in Latinoamerica.

Keywords: microarray analysis; DNA copy number variation, infant, newborn; congenital abnormalities; consanguinity.

Resumo:

Introdução. As anomalias congênitas podem ser causadas por variantes do número de cópias ou variantes homocigóticas herdadas de pais consanguíneos. **Objetivo.** Determinar as variantes no número de cópias e no grau de consanguinidade parental em neonatos com síndromes de malformação ou uma anomalia congênita importante associada a dismorfia facial ou hipotonia. **Material e métodos.** A análise cromossômica por microarrays foi realizada em 60 neonatos com anomalias congênitas avaliados nos Hospitais Antonio Lorena e Regional de Cusco. **Resultados.** Do total de pacientes estudados, foi encontrado resultado anormal em 70%, com variações no número de cópias patogênicas ou provavelmente patogênicas associadas ou não a regiões de homocigosidade relacionadas a anomalias congênitas descritas, foi encontrado em 14,2% dos os recém-nascidos e que em 48,3% havi regiões de homocigose maior que 0,5% (coeficiente de endogamia maior que 1/64). Por outro lado, encontramos cinco variantes no número de cópias de patogenicidade desconhecida que não foram descritas anteriormente e podem estar relacionadas ao fenotipo.

Palavras-chave: análise em microarranjos; variações do número de cópias de DNA; recém-nascido; anomalias congênitas; consanguinidade.

1- Instituto de Investigación de Ciencias Biomédicas. Universidad Ricardo Palma; Lima-Perú.

2- Servicio de Genética y Errores Innatos del Metabolismo. Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña; Lima-Perú.

3- Escuela de Medicina Humana. Universidad Nacional de San Antonio Abad de Cusco; Cusco-Perú.

4-E-mail de contacto: hugo.abarca@urp.edu.pe. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0276-2557>

5- ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4441-9167>

6- ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9982-5368>

7- ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8361-7668>

8- ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7550-5842>

9- ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2927-3515>

Recibido: 2021-07-27 Aceptado: 2021-10-28

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n2.34538>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba

INTRODUCCIÓN

Reportes mundiales estiman que el 1-3% de los recién nacidos presentan una anomalía congénita mayor⁽¹⁾, lo cual está en relación con informes previos en Perú, con valores que fluctúan entre 1,32-2,7%⁽²⁾. Se ha descrito que la altitud es un factor de riesgo de algunos defectos congénitos como defectos cardíacos congénitos, anomalías anorrectales y fisura palatina^(3,4). La Organización Mundial de la Salud (OMS-OPS) (2015), estima que en América, las anomalías congénitas son la segunda causa de muerte en infantes desde los 28 días de vida hasta menores de cinco años, luego de prematuridad, asfixia y sepsis⁽¹⁾. A la fecha, según la tecnología en los estudios moleculares, se ha observado que la etiología genética de las anomalías congénitas corresponden a un 68%, donde el estudio exómico encuentra variantes genéticas relacionadas a la condición en un 51%⁽⁵⁾, observándose que las variantes en el número de copias ocurren en el 6-17%⁽⁵⁻⁷⁾. La consanguinidad parental declarada en neonatos con anomalías congénitas es muy variable según las poblaciones estudiadas siendo entre el 1,21-7%^(8,9). Sin embargo la consanguinidad parental no declarada se observa aproximadamente en el 3,46% de pacientes con retraso del desarrollo psicomotor⁽¹⁰⁾.

En Perú, los servicios de genética se concentran en la capital, Lima, haciendo por lo tanto difícil el acceso a pacientes con anomalías congénitas que nacen en otras regiones del territorio peruano; a diferencia de otros países de Latinoamérica o Europa donde la distribución es menos desigual. Este panorama se agrava por la escasa implementación de nuevas tecnologías en el diagnóstico genético y una deficiente red de servicios de telemedicina, provocando así la ausencia de programas de base poblacional, políticas explícitas para la prevención y asistencia de los defectos o anomalías congénitas⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Específicamente en la asistencia a través de telemedicina se pudo observar que el 66% de los síndromes pueden ser filiados (un 70% de ellos por los rasgos clínicos y un 30% por confirmación genética) y el restante 34% no es posible converger en ningún síndrome conocido⁽¹⁵⁾.

El análisis cromosómico por micromatrices o CMA (del inglés *chromosomal microarray analysis*) permite detectar variantes en el número de copias o CNVs (del inglés *copy number variation*) las cuales se definen como segmentos de ADN igual o mayor a 1 Kpb; además también tiene la posibilidad de poder describir regiones en homocigosidad o ROH (*Regions of homozygosity*), el cual se utiliza para evaluar disomías uniparentales y consanguinidad parental⁽¹⁰⁾.

El propósito de este reporte fue evaluar al CMA, como una herramienta diagnóstica, para explorar la tasa de recién nacidos con variantes en el número de copias patológicas o probablemente patológicas y determinar el coeficiente de consanguinidad basado en regiones de homocigosidad en neonatos en una altitud de 3 399 m.s.n.m. (Cusco) con más de dos anomalías congénitas mayores o una anomalía congénita mayor asociada con dismorfia facial o hipotonía.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo fue de tipo descriptivo y transversal, preservando la privacidad y confidencialidad de los datos clínicos y genómicos de los sujetos de investigación y sus respectivas familias, de acuerdo con los lineamientos de las buenas prácticas clínicas y de ética. Previamente se administró un consentimiento informado a los padres para poder obtener los datos clínicos y la muestra de sangre, el cual contó además con el correspondiente asesoramiento genético pre y posprueba.

La muestra se calculó según la fórmula $n = \frac{N(z^2)(p)(q)}{(E)^2 + (z^2)(p)(q)}$, donde $p=3\%$, $N=20\ 024$ (nacimientos en la Región Cusco), $E=4\%$ y $z=97\%$, determinando que $n=86$. Ajustando

la muestra se revisaron los datos consignados en las historias clínicas de 87 pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos de síndrome malformativo (dos o más anomalías congénitas mayores) o una anomalía mayor asociada a hipotonía o dismorfia facial que nacieron en los Hospitales Regional y Hospital Antonio Lorena de Cusco entre diciembre de 2017 y noviembre del 2018. Ambos hospitales están ubicados a 3 399 m.s.n.m y son centros de referencia regional que pertenecen al Ministerio de Salud y atienden al 83,1% de la población regional. Se realizaron evaluaciones clínicas a través de una teleconsulta con el Instituto Nacional de Salud del Niño (Lima), y se excluyó a 27 neonatos con diagnóstico clínico de padecer una enfermedad monogénica o de una aneuploidía.

Para la recopilación de datos clínicos (antropometría, antecedentes, anomalías congénitas) y demográficos del paciente y su familia (edad, sexo, lugar de procedencia) se utilizó un cuestionario estructurado, codificando y encriptando los datos de identificación de los pacientes. Este cuestionario, nos sirvió para excluir a aquellos pacientes que tuvieron el antecedente materno de exposición a algún teratógeno.

El análisis cromosómico por micromatrices se realizó con una muestra de sangre periférica, de la cual se extrajo el ADN genómico (250ng), el cual fue amplificado, etiquetado e hibridado usando el protocolo *GeneChipCytoScan 750K Array (Affymetrix, USA)* de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La prueba incluye 550 000 marcadores no polimórficos y 200 436 marcadores SNP (del inglés *single nucleotide polymorphism*). Las micromatrices fueron escaneadas y luego analizadas mediante el programa informático *Chromosome Analysis Suite (ChAS) (Affymetrix, USA)* utilizando el genoma de referencia GRCh37. Las ganancias o pérdidas son consideradas cuando comprometen al menos 50/25 marcadores respectivamente. Las regiones de homocigosidad (ROH) comprometen una longitud de al menos 5 Mb (*Thermo Fisher Sc Inc, 2017*).

Las variantes en el número de copias o CNVs fueron comparadas con las bases de datos genómicas: *Database of Chromosomal Imbalance, Phenotype in Humans using Ensemble Resources* (DECIPHER) (www.deciphergenomics.org) y de *University of California, Santa Cruz (UCSC)* (www.genome.ucsc.edu). Las CNVs encontradas se clasificaron en patológicas, probablemente patológicas, de significado incierto, probablemente benignas y benignas⁽¹⁶⁾. Los resultados del CMA se clasificaron como resultados anómalos si el análisis demostraba CNVs patológicas o probablemente patológicas; o aquellos que presentaban al menos una región cromosómica con un ROH mayor a 10 Mpb o si el total de ROHs de las regiones autosómicas era mayor a 0,5%⁽¹⁰⁾. Por lo tanto, se determinó la frecuencia de los resultados anómalos del CMA y la frecuencia de las anomalías congénitas y se comparó con estudios previos. El análisis estadístico se realizó sobre las de frecuencias y porcentajes, mediante el cálculo de *Chi cuadrado* y OR (*odds ratio*) utilizando el programa de Microsoft Excel®.

RESULTADOS

Desde diciembre de 2017 hasta noviembre de 2018, el número de nacimientos en la ciudad de Cusco fue de aproximadamente diez mil, cuyas atenciones se realizaron principalmente en el Hospital Antonio Lorena (3 195 recién nacidos vivos -RNV-), Hospital Regional de Cusco (4 218 RNV)

El número de pacientes con anomalías congénitas (AC) que presentaron los criterios de inclusión fueron de 87 (11,7/ 1 000 RNV), y se excluyó a 27 recién nacidos para realizar el CMA porque tenían diagnóstico clínico de una aneuploidía ($n=19$) o una enfermedad monogénica ($n=8$) (Figura 1). Las tres anomalías congénitas más frecuentes fue: defecto cardíaco ($n=32$; 53%), atresia ano-rectal ($n=5$; 8,3%) y fisura palatina ($n=5$; 8,3%) (Tabla 1).

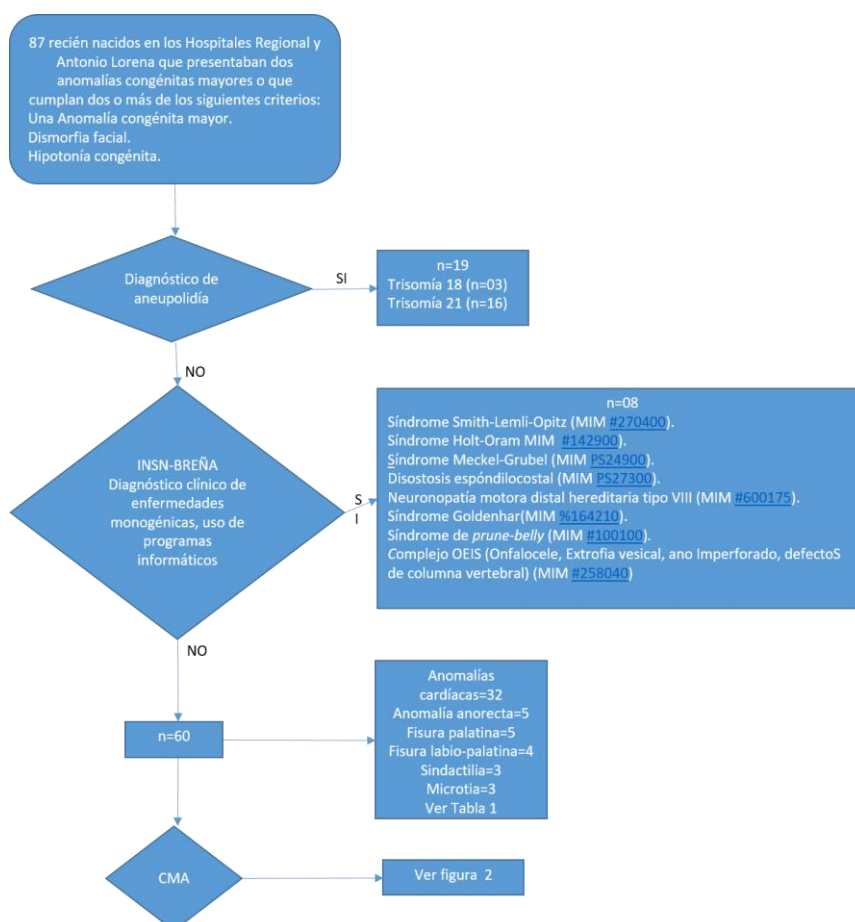


Figura N° 1.Criterios de inclusión y exclusión de recién nacidos con anomalías congénitas que se les realizó el análisis cromosómico por micromatrices.

Tabla N° 1: Comparación de la prevalencia de anomalías congénitas en relación con otras investigaciones realizadas en altura.

Anomalia congénita	Abarca et al. 2021		Castilla et al. (1999) Chun et al. (2018)		p (Chi cuadrado)
	Número de pacientes	Incidenia 1/10 000*	Incidenia 1/10 000	Mayor incidencia de AC en el presente estudio	
Malformación cardíaca	32	43,14	22,60	+	0,026187
Malformación ano-rectal	5	6,74	3,50	+	0,560926
Fisura palatina	5	6,74	1,80	+	0,260813
Fisura labio-palatina	4	5,39	16,90	+	0,00011
Sindactilia	3	4,04	1,50	-	0,552175
Microtia	3	4,04	9,70	+	0,05314
Hipertrofia congénita de pílora	2	2,70	--	-	
Polidactilia postaxial	2	2,70	8,30	-	0,013284
Hernia diafragmática	2	2,70	0,30	-	0,45382
Criptorquidia	2	2,70	--	-	
Microcefalia	2	2,70	0,70	-	0,577934
Trastornos de diferenciación sexual	1	1,35	0,60	-	0,857282
Atresia duodenal	1	1,35	0,50	-	0,820444
Atresia esofágica	1	1,35	2,00	-	0,889629
Braquidactilia	1	1,35	--	-	
Holoprosencefalia	1	1,35	1,00	-	0,967211
Fístula traqueo-esofágica	1	1,35	--	-	
Hipospadias	1	1,35	1,60	+	0,982687
Malformación arterio-venosa	1	1,35	--	-	
Onfalocele	1	1,35	0,60	-	0,857282
Ventriculomegalia	1	1,35	1,50	-	0,993669
Tumor intracardíaco	1	1,35	--	-	
Leucocoria	1	1,35		-	
Artrogriposis	1	1,35	0,00	-	0,60649
TOTAL	75	10,11			

AC: Anomalías congénitas, +: Mayor incidencia de AC en la altura, *= Normalización a 10 000 RNV, -: La frecuencia de malformaciones cardíacas disminuye a 28 si eliminamos a los neonatos con CNVs patogénicas o probablemente patogénicas con un valor de p mayor a 0,05.

La edad gestacional media fue de 37,21 semanas; el promedio del peso, la talla y perímetro cefálico al nacer fue de 2 738,9 g; 46,47 cm y 32,5 cm respectivamente. El 55,8% fueron de sexo femenino. La mediana de la edad materna y la edad paterna fue de 29 años (RIC=10) y 32,5 años (RIC=9,25), respectivamente. Por otro lado, observamos que en los recién nacidos sin anomalías congénitas la mediana de edad materna fue de 29 años (RIC=9) y la edad paterna fue de 32,5 años (RIC=12). En aquellos pacientes con variantes patológicas, la mediana de la edad materna y paterna fue de 31 (RIC=29) y 29 (RIC=22) años. En relación con factores de riesgo según la edad parental, se encontró que la edad paterna mayor a 35 años tiene mayor riesgo de aparición de anomalías

congénitas (OR=2,82; IC=1,15-6,98; 95%), contrariamente, la edad materna mayor a 35 años no muestra riesgo significativo (OR=0,88; IC=0,38-2,09; 95%).

En 17 familias se declaró consanguinidad parental, no definiendo el coeficiente de endogamia (F) o grado de parentesco.

En relación con el CMA, el número de muestras analizadas fue de 60, de los cuales en 42 neonatos encontramos resultados anómalos, definidos como CNVs patológicas o probablemente patológicas, ROH mayor a 0,5% en los cromosomas autosómicos o ROH mayor a 10 Mb en un cromosoma (Figura 2).

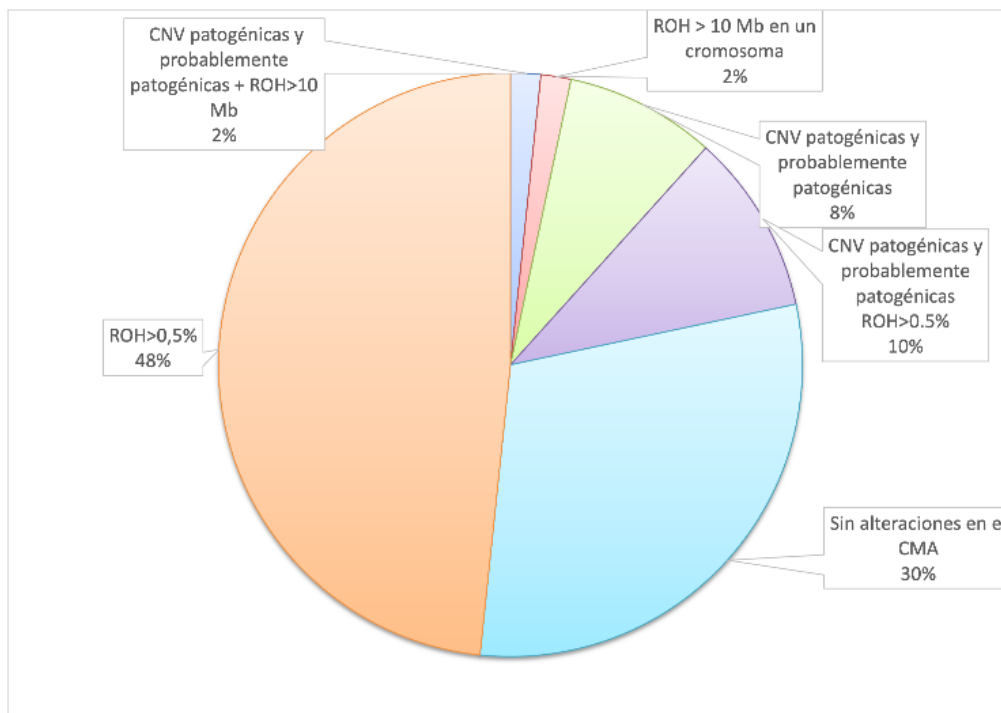


Figura N° 2. Proporciones de neonatos con anomalías congénitas con CNV patológicas o probablemente patológicas, ROH mayor a 0,5% o un segmento cromosómico con un ROH mayor a 10 Mb. ROH=Regiones de homocigosidad. CMA=análisis cromosómico por micromatrices.

El porcentaje de las regiones con homocigosidad (ROH) tuvo una mediana de 0,63% (min=0 y max=25,9%). El número de personas con ROH mayor a 0,5% fue de 35 pacientes, dos de los cuales tenían un coeficiente de endogamia (F) de ¼ (grado de relación de primer grado), dos recién nacidos tenían un F de 1/32 (relación de cuarto grado) y 31 mostraron un F de 1/64 (relación de quinto grado).

Los pacientes con uno o más cromosomas con ROH mayor a 10 Mb en un cromosoma que podría interpretarse como una posible disomía uniparental (DUP) fueron 9 (13,64%), de los cuales en 8 pacientes se encontró en el cromosoma X, y en un paciente en el cromosoma 2 y 3. Es importante resaltar que además de observar estas posibles DUP, en ocho de ellos el ROH fue mayor a 0,5%.

El número total de CNVs de cualquiera de las clases fue de 159, con un tamaño que tenía una media de 193 kb (entre 15 y 77 878

Kb). Las CNVs benignas y probablemente benignas fueron 30, y las clasificadas de significado incierto fueron de 106, de los cuales siete podrían ser reclasificadas como probablemente patológicas, ya sea por su tamaño o contenido génico (Tabla 3).

En relación con las CNVs patológicas o probablemente patológicas se encontró en 12 pacientes (20%) (Tabla 2), de los cuales en 8 (14,2%) de los neonatos se correlacionó con las anomalías congénitas descritas, y cuatro fueron hallazgos incidentales que no se relacionaron al fenotipo.

Tabla N° 2: Correlación genotipo-fenotipo de las CNV patogénicas o probablemente patogénicas en neonatos malformados en Cusco.

Paciente	Región cromosómica	Tipo de CNV	Coordenadas	Tamaño (kb)	Número de genes	Gen relacionado al fenotipo	Anomalías congénitas	Correlación genotipo y las anomalías congénitas	Nombre del síndrome o fenotipo relacionado a CNV	Referencias
PC01	22q11.21	Deleción	18648855_21800471	3512	135	<i>TBX2</i>	Comunicación interauricular, persistencia del ducto arterioso, dismorfia facial	Si	Síndrome de deleción 22q11	Botto et al, 2003, MIM #192430, 188400
PC08	15q11.2	Deleción	22770421_23082237	312	4	ND	Atresia duodenal, dismorfia facial	Parcialmente	Síndrome de deleción 15q11.2	MIM #615656
PC40	3p14.1p13	Deleción	68307856_73802468	5495	29	<i>FOXP1</i>	Dismorfia facial, hipotonía, desviación cubital de manos, comunicación interauricular, criptorquidia bilateral	Si	Relacionado con el gen <i>FOXP1</i>	Molin et al. 2012, MIM #613670
	14q12	Deleción	27,854,926-28,110,602	256	3	ND			Talla baja, retraso del desarrollo psicomotor	DECIPHER ID=331444, 331090, 331645
PC09	1q21.1q21.2	Deleción	145608113_147830830	2223	68	<i>GJA8, GJA5</i>	Dismorfia facial, comunicación interauricular, atresia tricuspídea, sindactilia 3-4 orjejos, politelia	Si	Síndrome de deleción 1q21.1	MIM #612474, Mefford et al. 2008
	6q21	Duplicación	106534878_106942362	407	7	ND		--	Tallabaja	DECIPHER ID=331054
PC18	8p23.3p23.2	Deleción	158,048-5,631,607	5474	30	<i>CSMD1</i>	Polidactilia, cardiopatía congénita no definida	Si	NL	Shi et al. 2017
	2p25.3p25.2	Duplicación	12,770-36,509,934	36497	386	<i>SOX11</i>				Sperry et al. 2016
PC33	9p24.2	Deleción	3758472_4022149	264	2	<i>GLIS3</i>	Malformaciones arterio-venosas en miembro inferior derecho	Si	NL	Fu et al. 2018, Rurale et al. 2018
PC62	6p25.3	Duplicación	116917853_117229065	583	6			Si	NL	
	10q25.3	Deleción	1102037_1685477	311	5	<i>ATRNLI*</i>	Insuficiencia tricuspídea severa, estenosis pulmonar severa, persistencia de ductus arterioso			Stark et al. 2017; Jang et al. 2019
PC73	1q22	Deleción	155016052_155213224	197	19	ND	Hernia diafragmática	Si	NL	Sonmez et al. 2017
HALLAZGOS INCIDENTALES										
PC013	4p15.33	Deleción	11,890,111_12,223,535	333	0	Ninguno	Fisuralabio-palatina, leucocoria	No	Obesidad	DECIPHER ID=331105
PC16	1q44	Duplicación	245153417_245692262	539	6	ND		No		
	1q44	Duplicación	246,175,844-246,601,947	426	4	ND	Fisuralabio-palatina	No	Trastorno del espectroautista	DECIPHER ID=294893
PC67	3p25.2	Duplicación	12626587_12811743	185	3	ND	Atresia esofágica, microtia	No	Retraso del desarrollo psicomotor	nssv13642807 y Decipher #332401
PC88	17p12	Deleción	14083054_15482833	1400	15	<i>PMP22</i>	Agenesia de falanges distales de 1° y 5° dedos y orjejos	No	Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión	MIM #162500

ND: No disponible. NL: No listado en programas curados como OMIM. * Asociado en pacientes con CNVs en pérdida

DISCUSIÓN

La tasa de RN con síndrome malformativo o la presencia de dos o más anomalías congénitas mayores en Cusco es de 11,7/1 000 RNV, mientras que reportes previos en Perú mostraron la frecuencia de una o más anomalías congénitas entre 13,5-27,14/ 1 000 RNV⁽¹⁾.

Con relación a la edad parental, se ha encontrado que la edad del padre mayor a 35 años tiene un alto riesgo de anomalías congénitas, afirmando estudios previos.

En el 14% de los casos excluidos de CMA, se realizó el diagnóstico clínico de enfermedades monogénicas a través de la data clínica, fotografías y el uso de programas informáticos (*Face2gene*, *Phenomizer*, *OMIM*), demostrando la importancia de implementar un sistema más eficiente de telegenética en entornos de recursos bajos o centralizados, tal como se reportó en otros estudios (14-16%)^(15,17-18). Además, las pruebas diagnósticas moleculares son de suma importancia para poder tener un mejor y oportuno diagnóstico, los cuales podrían ser manejados a través de un sistema de referencias de muestras a laboratorios de genética⁽⁵⁾.

En este estudio se encontró que el 70% de los neonatos analizados tenían un resultado anómalo en el CMA, aunque el 50% de los pacientes tenían un ROHs mayor a 0,5% o un ROH en un cromosoma mayor a 10 Mb, que estarían relacionadas a condiciones recesivas autosómicas o por disomías uniparentales, respectivamente; indicándonos que este hallazgo podría tener una relación causal de las anomalías congénitas, no obstante es necesario la utilización de otras pruebas diagnósticas, como los estudios de metilación y de secuenciación masiva⁽⁵⁾. Por ejemplo, en un paciente se observó una probable disomía uniparental en dos regiones: en el cromosoma 1 (q43-q44) y en el cromosoma 3 (p23-p14.3); las cuales podrían estar asociadas a una patología recesiva autosómica o alteraciones en la impronta (Gen *RAB1B*). En este mismo sentido, la unión consanguínea no declarada con un coeficiente de endogamia (F) mayor a 1/32 fue de 6,66%, el cual se encuentra por encima de lo reportado previamente en Brasil de 3,46%, indicando la un mayor grado de endogamia⁽¹⁰⁾.

El 14,3% de RN con síndrome malformativo presentan CNV patogénica o probablemente patogénica con una correlación directa genotipo-fenotipo (tabla 2), esta frecuencia se encuentra dentro del rango reportado previamente (6-17%)⁽⁵⁻⁷⁾. Dentro de estas CNVs, las que son recurrentes o que están codificadas en OMIM, se encuentra el síndrome de delección del 22q11.2 (MIM a [#192430](#) y [#188400](#)), teniendo una incidencia en Cusco de 1/7 418 RNV, el cual estaría por encima de lo reportado previamente (1/3 000-6 000 RNV)⁽¹⁹⁾. Otra CNV recurrente que encontramos en este grupo de pacientes es el síndrome de delección 1q21.1 (MIM [#612474](#)) con una frecuencia de 1,2%, el cual se ubicaría muy superior al 0,013% de reportes previos del grupo de RNV con AC, o incluso si comparamos con el grupo de pacientes con AC asociado a trastornos del neurodesarrollo (0,5%)⁽²⁰⁾. En este mismo sentido, otra CNV clasificada es el síndrome de delección del 15q11.2 (MIM

[#615656](#)); sin embargo, en este paciente la correlación genotipo-fenotipo es parcial (dismorfia facial), no asociándose en estudios previos la presencia de atresia duodenal. Y por último, hubo un recién nacido con una delección intersticial del brazo corto del cromosoma 3, habiéndose reportado en la literatura alrededor de 16 casos⁽²¹⁾; ésta delección compromete al gen *FOXP1* que provoca el síndrome discapacidad intelectual con trastorno del lenguaje con o sin características de TEA (MIM [#613670](#)).

Además, hemos encontrado otras variantes (Tabla 2), como la presencia rara y simultánea, no descrita previamente de dos CNVs, una en ganancia en 2p25.3-p22.3 y la otra en pérdida en 8p23.3-p23.2, planteando que el fenotipo observado se debería, entre otras, a la duplicación del gen *SOX11* y a la delección del gen *CSMD1*⁽²²⁻²³⁾. Otra combinación poco frecuente de dos CNVs es la ganancia en 6p25.3 y la pérdida en 10q25, donde el fenotipo observado se debería parcialmente a la delección parcial del gen *ATRNL1* el cual está relacionado a discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista, y dismorfias craneofaciales^(24,25). Otra CNV no descrita previamente es la delección intersticial del cromosoma 9 (p24.2), reportándose que las delecciones del *GLIS3* provoca hipotiroidismo congénito y además que este gen está involucrado en el desarrollo embrionario y función de muchos órganos^(26,27). Es importante, resaltar que estas CNVs no sólo se relacionan a las AC, sino que también se asocian a otras características clínicas de aparición posterior como discapacidad intelectual, microcefalia y epilepsia⁽²⁸⁾ o la posibilidad de presentar la enfermedad renal quística medular tipo 1 (MIM [#174000](#)), tal como se observó en el paciente que tenía una delección intersticial de 1q22.

Hemos detectado CNVs que no se correlacionaron con las anomalías congénitas descritas (hallazgos incidentales), cuyos portadores presentarían condiciones como retraso del desarrollo psicomotor, trastorno del espectro autista, obesidad y neuropatía hereditaria con riesgo a parálisis por presión (MIM [#162500](#))^(29,30). Si bien en este grupo de pacientes tendríamos que ampliar con otras pruebas genómicas con la finalidad de buscar la etiología de las AC, estos resultados nos ayudan a realizar diagnósticos oportunos para poder manejarlos adecuadamente.

Finalmente, en siete pacientes (tabla 3) se encontró CNVs de significado incierto que podríamos reclasificarlas a probablemente patogénicas por el tamaño mayor a 500 kb o por contener más de 10 genes que podrían ser sensibles a dosis (haploinsuficiencia y triplosensibilidad). Dos de estas CNVs contienen genes con un coeficiente de haploinsuficiencia menor al 10% o un coeficiente LOEUF (del inglés *Loss of function observed/expected upper bound fraction*) menor a 0,268. Es así, que solo el gen *TCC28* ha sido involucrado a fisura palatina^(31,32), mientras que el gen *ZZZ3* no tiene una relación causal con alguna entidad. Las otras cinco CNVs contienen genes que se desconoce si tienen efecto de dosis (www.dosage.clinicalgenome.org).

Tabla N° 3: Variantes en el número de copias de patogenicidad desconocida reclasificadas como probablemente patogénicas.

Cromosoma	Tamaño (kb)	Nomenclatura de CMA	Número de genes	Genes patogénicos o probablemente patogénicos	LOEUF	H (%)	Función
1p34.2	458	arr[hg19] 1p34.2(43,503,517-43,961,033)x3	16	<i>MPL</i>		--	Receptor de la trombopoyetina que actúa como regulador de la megacariopoyesis y la producción plaquetaria
				<i>SZT2</i>			Parte del complejo KICSTOR que actúa como sensor de la vía TORC1
1p36.21	761	arr[hg19] 1p36.21(13,170,656-13,932,007)x3	9	<i>WNT7A</i>		--	Desarrollo de miembros, genitales internos, endotelio vascular del SNC
1p31.1	108	arr[hg19] 1p31.1(78,108,972-78,216,987)x1	3	<i>ZZZ3</i>	0,18	5,68	Modificacionespostraducciónenhistonas
4q24	1.023	arr[hg19] 4q24(103,752,836-104,776,049)x3	13	<i>CISD2</i>			Regulador de autofagia.
				<i>CENPE</i>			Captura y unión del huso al cinetocoro
				<i>TACR3</i>			Receptor del neuropéptidotaquicina
8p21.3	1.285	arr[hg19] 8p21.3(19,181,933-20,466,541)x3	14	<i>LPL</i>			Hidrólisis de triglicéridos y VLDL
				<i>LZST1</i>		--	Crecimientocelular
				<i>ATP6V1B2</i>			Acidificación de compartimentosintracelulares
14q32.12	742	arr[hg19] 14q32.12(92,106,413-92,848,001)x3	11	<i>FBLN5</i>			Ensamblaje del poímero elastina (ELN). Promueve la interacción de microfibrillas y ELN
				<i>TRIP11</i>		--	Unión al dominio de unión al ligando del receptor tiroideo (THRB)
				<i>ATXN3</i>			Enzima deubiquitinante envuelta en la homeostasis proteica, regulación del citoesqueleto y miogénesis
22q12.2	324	arr[hg19] 22q12.1(28,751,664-29,076,146)x1	3	<i>SLC24A4</i>			Transporta Ca y K intercambiando con Na
				<i>TTC28</i>	0,17	18,66	Condensación de los microtúbulos de la zona media del huso

H: Coeficiente de haploinsuficiencia, LOEUF: *Loss of functionobserved/expectedupperboundfraction* (Fracción de límite superior observada/esperada de pérdida de función)

Se ha planteado en estudios previos que la altura es un factor de riesgo en la aparición de anomalías congénitas^(3,4); sin embargo, la mayoría de anomalías congénitas tienen frecuencias similares a lo reportado como la malformación ano-rectal, fisura palatina, microtia y las hipospadias. Aparentemente las malformaciones cardíacas tienen una mayor frecuencia en el Cusco si comparamos con las poblaciones de altura, lo cual nos indicaría que existirían otros factores ambientales o genéticos que estaría mostrando esta mayor frecuencia, no obstante, al eliminar aquellos neonatos con CNV patogénicas o probablemente patogénicas la incidencia es muy similar a lo observado en neonatos de altura. Por otro lado, encontramos una frecuencia menor con relación a los recién nacidos de altura de la fisura labio-palatina y la polidactilia postaxial, estando por lo tanto con una incidencia similar a nivel del mar (Tabla 1).

No se pudo realizar el CMA a los padres porque ninguno presentaba AC alguna, por lo que se asumiría que la mayoría de las CNVs fueron *de novo*, sin embargo, hubiese sido útil para

determinar y clasificar las CNV de significado incierto o proveer datos acerca de la penetrancia.

CONCLUSIÓN

El presente estudio, resalta la importancia de determinar la etiología de las anomalías congénitas con el uso de pruebas moleculares como el CMA, el cual nos sirve para poder predecir el tipo de herencia y el pronóstico para un manejo adecuado. Es así, que en el 48% de los casos se demostró una consanguinidad parental no declarada, indicándonos que probablemente la etiología de las anomalías congénitas en este grupo de pacientes sea debida a entidades recesivas autosómicas, para lo cual es necesario ampliar los estudios con la secuenciación masiva (exómico o genómico) o el CMA con un mayor número de marcadores.

Las CNVs patogénicas o probablemente patogénicas, que tuvieron relación genotipo-fenotipo, fueron de 14,2%, el cual está dentro del rango descrito en estudios anteriores.

El poder plantear el diagnóstico clínico de pacientes con alguna condición monogénica no provocada por CNVs, nos muestra la importancia de implementar servicios con médicos-genetistas o en todo caso desarrollar y/o aprovechar la teleconsulta ya disponibles en nuestro territorio. Finalmente, recomendamos la implementación de tecnologías de detección de variantes en otros hospitales donde cuentan con servicios de genética, lo que permitiría que los costos de estas pruebas y el tiempo diagnóstico se reduzcan en beneficio de los niños con alteraciones congénitas.

Agradecimientos:

A los padres de los pacientes que permitieron la recolección de los datos personales.

A la Dra. Carmen Ayuso quien ha revisado con aportaciones críticas al presente trabajo.

A la Dra. Anahí Venero Nuñez, por su contribución valiosa en la sintaxis del manuscrito.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad del trabajo es exclusivamente de quienes colaboraron en la elaboración del mismo.

Conflicto de interés:

Ninguno.

Fuentes de apoyo:

La presente investigación se realizó con el financiamiento de la Universidad Nacional de San Antonio Abad de Cusco.

Originalidad:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Contribución de los autores:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

Autorización:

Se solicitó consentimiento informado a los padres

BIBLIOGRAFÍA

1. Pan American Health Organization. World Health Organization. *Congenital anomalies are the second-leading cause of death in children under 5 in the Americas*. PAHO; 2015. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10487%3A2015-anomalias-congenitas-segunda-causa-muerte-ninos-menores-5-anos-americas&catid=740%3Apress-releases&Itemid=1926&lang=en

2. Abarca-Barriga, H. *Perfil epidemiológico de las anomalías genéticas y congénitas en el servicio de citogenética y citopatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen*. [tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2007

3. Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campaña H. *Altitude as a risk factor for congenital anomalies*. *Am J Med Genet*. 1999 Sep 3;86(1):9-14. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990903)86:1<9::aid-ajmg3>3.0.co;2-x.

4. Chun H, Yue Y, Wang Y, Dawa Z, Zhen P, La Q, Zong Y, Qu Y, Mu D. *High prevalence of congenital heart disease at high altitudes in Tibet*. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 May;26(7):756-759. doi: 10.1177/2047487318812502.

5. Mone F, Quinlan-Jones E, Ewer AK, Kilby MD. *Exome sequencing in the assessment of congenital malformations in the fetus and neonate*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019 Jul;104(4):F452-F456. doi: 10.1136/archdischild-2018-316352.

6. EmyDorfman L, Leite JC, Giugliani R, Riegel M. *Microarray-based comparative genomic hybridization analysis in neonates with congenital anomalies: detection of chromosomal imbalances*. *J Pediatr (Rio J)*. 2015 Jan-Feb;91(1):59-67. doi: 10.1016/j.jpmed.2014.05.007.

7. Dias AT, Zanardo ÉA, Dutra RL, Piazzon FB, Novo-Filho GM, Montenegro MM, Nascimento AM, Rocha M, Madia FA, Costa TV, Milani C, Schultz R, Gonçalves FT, Fridman C, Yamamoto GL, Bertola DR, Kim CA, Kulikowski LD. *Post-mortem cytogenomic investigations in patients with congenital malformations*. *ExpMolPathol*. 2016 Aug;101(1):116-23. doi: 10.1016/j.yexmp.2016.07.003

8. Stoll C, Alembik Y, Roth MP, Dott B. *Parental consanguinity as a cause for increased incidence of births defects in a study of 238,942 consecutive births*. *Ann Genet*. 1999;42(3):133-9.

9. Mosayebi Z, Movahedian AH. *Pattern of congenital malformations in consanguineous versus nonconsanguineous marriages in Kashan, Islamic Republic of Iran*. *East Mediterr Health J*. 2007 Jul-Aug;13(4):868-75

10. Fan YS, Ouyang X, Peng J, Sacharow S, Tekin M, Barbooth D, Bodamer O, Yusupov R, Navarrete C, Heller AH, Pena SDJ. *Frequent detection of parental consanguinity in children with developmental disorders by a combined CGH and SNP microarray*. *MolCytogenet*. 2013 Sep 20;6(1):38. doi: 10.1186/1755-8166-6-38.

11. Kofman-Alfaro S, Penchaszadeh VB. *Community genetic services in Latin America and regional network of medical genetics. Recommendations of a World Health Organization consultation*. *Community Genet*. 2004;7(2-3):157-9. doi: 10.1159/000080789.

12. Penchaszadeh VB. *Genetic services in Latin America*. *Community Genet*. 2004;7(2-3):65-9. doi: 10.1159/000080773.

13. Castillo Taucher S, Pardo R, Del Campo M, Pérez-Jurado L. *Preliminary results of a website on genetic consultations and a program of online education in clinical genetics in Chile-0230*. 11th International Congress of Human Genetics. 2006.

14. Guio H, Poterico JA, Levano KS, Cornejo-Olivas M, Mazzetti P, Manassero-Morales G, Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vásquez E, Dueñas-Roque M, Piscocoya A, Fujita R, Sanchez C, Casavilca-Zambrano S, Jaramillo-Valverde L, Sullcahuaman-Allende Y, Iglesias-Pedraz JM, Abarca-Barriga H. *Genetics and genomics in Peru: Clinical and research perspective*. *Mol Genet Genomic Med*. 2018 Nov;6(6):873-886. doi: 10.1002/mgg3.533.

15. Martí Herrero M. *Enfoque clínico del niño con dismorfias. Utilidad de un portal de telegenética*. *Canar Pediatría* 2004;28(2-3):189-94. Disponible en: https://scptfe.com/wp-content/uploads/2020/10/28-2-3-DISMORFIAS_MartiHerrero.pdf.

16. Carreira IM, Ferreira SI, Matoso E, Pires LM, Ferrão J, Jardim A, Mascarenhas A, Pinto M, Lavoura N, Pais C, Paiva P, Simões L, Caramelo F, Ramos L, Venâncio M, Ramos F, Beleza A, Sá J, Saraiva J, de Melo JB. *Copy number variants prioritization after array-CGH analysis - a cohort of 1000 patients*. *Mol Cytogenet*. 2015 Dec30;8:103. doi: 10.1186/s13039-015-0202-z.

17. Stalker HJ, Wilson R, McCune H, Gonzalez J, Moffett M, Zori RT. *Telegenetic medicine: improved access to services in an underserved area*. *J Telemed Telecare* 2006;12(4):182-5. doi: 10.1258/13576330677488762.

18. Kubendran S, Sivamurthy S, Schaefer GB. *A novel approach in pediatric telegenetic services: geneticist, pediatrician and genetic counselor team*. *Genet Med*. 2017 Nov;19(11):1260-1267. doi: 10.1038/gim.2017.45.

19. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, Merritt RK, O'Leary LA, Wong LY, Elixson EM, Mahle WT, Campbell RM. *A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype,*

incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*. 2003 Jul;112(1 Pt 1):101-7. doi: 10.1542/peds.112.1.101.

20. Mefford HC, Sharp AJ, Baker C, Itsara A, Jiang Z, Buysse K, Huang S, Maloney VK, Crolla JA, Baralle D, Collins A, Mercer C, Norga K, de Ravel T, Devriendt K, Bongers EM, de Leeuw N, Reardon W, Gimelli S, Bena F, Hennekam RC, Male A, Gaunt L, Clayton-Smith J, Simonic I, Park SM, Mehta SG, Nik-Zainal S, Woods CG, Firth HV, Parkin G, Fichera M, Reitano S, Lo Giudice M, Li KE, Casuga I, Broomer A, Conrad B, Schwerzmann M, Räber L, Gallati S, Striano P, Coppola A, Tolmie JL, Tobias ES, Lilley C, Armengol L, Spysschaert Y, Verloo P, De Coene A, Goossens L, Mortier G, Speleman F, van Binsbergen E, Nelen MR, Hochstenbach R, Poot M, Gallagher L, Gill M, McClellan J, King MC, Regan R, Skinner C, Stevenson RE, Antonarakis SE, Chen C, Estivill X, Menten B, Gimelli G, Gribble S, Schwartz S, Sutcliffe JS, Walsh T, Knight SJ, Sebat J, Romano C, Schwartz CE, Veltman JA, de Vries BB, Vermeesch JR, Barber JC, Willatt L, Tassabehji M, Eichler EE. Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 16;359(16):1685-99. doi: 10.1056/NEJMoa0805384.

21. Abarca-Barriga HH, Trubnykova M, Chavesta-Velásquez F, Barletta-Carrillo C, Ordoñez-Linares M, Rondón-Abuhadba A. Peruvian Newborn Male with 3p13 Deletion Syndrome Encompassing the FOXP1 Gene: Review of the Literature. *J Pediatr Genet*. 2020 Dec;9(4):270-278. doi: 10.1055/s-0039-3402048.

22. Sperry ED, Schuette JL, van Ravenswaaij-Arts CM, Green GE, Martin DM. Duplication 2p25 in a child with clinical features of CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016 May;170A(5):1148-54. doi: 10.1002/ajmg.a.37592.

23. Shi S, Lin S, Chen B, Zhou Y. Isolated chromosome 8p23.2-pter deletion: Novel evidence for developmental delay, intellectual disability, microcephaly and neurobehavioral disorders. *Mol Med Rep*. 2017 Nov;16(5):6837-6845. doi: 10.3892/mmr.2017.7438.

24. Stark Z, Bruno DL, Mountford H, Lockhart PJ, Amor DJ. De novo 325 kb microdeletion in chromosome band 10q25.3 including ATRNL1 in a boy with cognitive impairment, autism and dysmorphic features. *Eur J Med Genet*. 2010 Sep-Oct;53(5):337-9. doi: 10.1016/j.ejmg.2010.07.009.

25. Jang W, Kim Y, Han E, Park J, Chae H, Kwon A, Choi H, Kim J, Son JO, Lee SJ, Hong BY, Jang DH, Han JY, Lee JH, Kim SY, Lee IG, Sung IK, Moon Y, Kim M, Park JH. Chromosomal Microarray Analysis as a First-Tier Clinical Diagnostic Test in Patients With Developmental Delay/Intellectual Disability, Autism Spectrum Disorders, and Multiple Congenital Anomalies: A Prospective Multicenter Study in Korea. *Ann LabMed*. 2019 May;39(3):299-310. doi: 10.3343/alm.2019.39.3.299.

26. Fu C, Luo S, Long X, Li Y, She S, Hu X, Mo M, Wang Z, Chen Y, He C, Su J, Zhang Y, Lin F, Xie B, Li Q, Chen S. Mutation screening of the GLIS3 gene in a cohort of 592 Chinese patients with congenital hypothyroidism. *ClinChimActa*. 2018 Jan;476:38-43. doi: 10.1016/j.cca.2017.11.011.

27. Rurale G, Persani L, Marelli F. GLIS3 and Thyroid: A Pleiotropic Candidate Gene for Congenital Hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Nov 29;9:730. doi: 10.3389/fendo.2018.00730.

28. Sonmez FM, Uctepe E, Aktas D, Alikasifoglu M. Microdeletion of chromosome 1q21.3 in fraternal twins is associated with mental retardation, microcephaly, and epilepsy. *Intractable Rare Dis Res*. 2017 Feb;6(1):61-64. doi: 10.5582/irdr.2016.01075.

29. Johns Hopkins University. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. 1966-2022. Disponible en: <http://www.omim.org/>

30. Chrestian N. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1392/>.

31. Conte F, Oti M, Dixon J, Carels CE, Rubini M, Zhou H. Systematic analysis of copy number variants of a large cohort of orofacial cleft patients identifies candidate genes for orofacial clefts. *Hum Genet*. 2016 Jan;135(1):41-59. doi: 10.1007/s00439-015-1606-x.

32. Davidson TB, Sanchez-Lara PA, Randolph LM, Krieger MD, Wu SQ, Panigrahy A, Shimada H, Erdreich-Epstein A. Microdeletion del(22)(q12.2) encompassing the facial development-associated gene, MN1 (meningioma 1) in a child with Pierre-Robin sequence (including

cleft palate) and neurofibromatosis 2 (NF2): a case report and review of the literature. *BMC Med Genet*. 2012 Mar 22;13:19. doi: 10.1186/1471-2350-13-19.