



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

TESIS DOCTORAL

Título
aCGH en la consulta de neuropediatría: significado clínico e implicación pronóstica
Autor/es
Cristina Toledo Gotor
Director/es
Yolanda Ruiz del Prado, María Luisa Poch Olivé y Elena Domínguez Garrido
Facultad
Facultad de Ciencia y Tecnología
Titulación
Departamento
Agricultura y Alimentación
Curso Académico
2023-2024



aCGH en la consulta de neuropediatría: significado clínico e implicación pronóstica, tesis doctoral de Cristina Toledo Gotor, dirigida por Yolanda Ruiz del Prado, María Luisa Poch Olivé y Elena Domínguez Garrido (publicada por la Universidad de La Rioja), se difunde bajo una Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported.

Permisos que vayan más allá de lo cubierto por esta licencia pueden solicitarse a los titulares del copyright.



**UNIVERSIDAD
DE LA RIOJA**

TESIS DOCTORAL 2024

Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas y
Biotecnológicas

**aCGH EN LA CONSULTA DE NEUROPEDIATRÍA:
SIGNIFICADO CLÍNICO E IMPLICACIÓN
PRONÓSTICA**

Cristina Toledo Gotor

Directoras:

Dra. M^a Yolanda Ruiz del Prado

Dra. M^a Luisa Poch Olivé

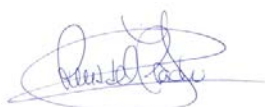
Dra. Elena Domínguez Garrido

D^a. M^a Yolanda Ruiz del Prado, doctora en Medicina por la Universidad de Zaragoza,
D^a. M^a Luisa Poch Olivé, doctora en Medicina por la Universidad de Navarra y
D^a. Elena Domínguez Garrido, doctora en Bioquímica y Biología Molecular y Celular
por la Universidad de Zaragoza

CERTIFICAN QUE

D^a Cristina Toledo Gotor, licenciada en Medicina por la Universidad de Zaragoza,
ha realizado el proyecto de tesis doctoral titulado **“aCGH EN LA CONSULTA DE
NEUROPEDIATRÍA: SIGNIFICADO CLÍNICO E IMPLICACIÓN PRONÓSTICA”** bajo
su dirección y que reúne los requisitos oportunos en base a la normativa vigente para
ser presentado en la Universidad de La Rioja, y defendido ante el tribunal
correspondiente para la obtención del grado de doctor.

Logroño, 24 de junio de 2024



Fdo. M^a Yolanda Ruiz del Prado



Fdo. M^a Luisa Poch Olivé



Fdo. Elena Domínguez Garrido

“No basta con examinar, hay que contemplar: impregnemos de emoción y simpatía las cosas observadas, hagámoslas nuestras, tanto por el corazón como por la inteligencia. Solo así nos entregarán su secreto”.

D. Santiago Ramón y Cajal

AGRADECIMIENTOS

A mis directoras de tesis, Yolanda y Marisa, por el tiempo que han dedicado a este trabajo.

A Elena, entusiasta, perseverante y trabajadora incansable a partes iguales, capaz de contagiar ese espíritu a todo el que tiene la suerte de cruzarse en su camino.

A mi maestro, mentor y amigo, ideólogo de este trabajo y referente para mí a la hora de aprender la ciencia de la neurología infantil.

Al que me enseñó la medicina que no viene en los libros y la pediatría “*del fonendoscopio y del palito*”, espero que la esencia de tus enseñanzas me acompañe siempre en mi ejercicio profesional.

A las amigas que me trajo la medicina, que son lo mejor que esta profesión ha podido regalarme. A mi inseparable compañera en la Facultad de Medicina de Zaragoza, junto a la que me convertí en médico y de quien aprendí la bondad. A mi *compi*, con la que tantos ratos pasé en el Hospital San Pedro, junto a la que me convertí en pediatra y de quien aprendí la constancia. A la mejor casualidad que me deparó el Centro de Salud Puerta de Arnedo, junto a la que me convertí en estatutaria y de quien aprendí a ver siempre el lado bueno de las cosas.

A mis padres y hermana, apoyo incondicional y espejo en el que siempre he querido mirarme. Gracias por ser y por estar. No me faltéis nunca.

A mi marido y a mi hijo, por cambiar mi mundo y hacerlo aún mejor. Gracias por ser mi motor cada día para convertirme en mejor madre y mejor mujer.

Y, por último, gracias a mis añorados pacientes de la consulta de neuropediatría y a sus familias, gracias por colaborar altruistamente con este proyecto y por confiar en mí vuestro bien máspreciado.

A todos vosotros, GRACIAS.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	ix
ÍNDICE DE TABLAS	xiii
ABREVIATURAS	xvii
RESUMEN	xxi
ABSTRACT	xxv
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1 Generalidades	3
1.2 Trastornos del neurodesarrollo.....	5
1.3 Historia reciente del diagnóstico genético	20
1.4 Aplicaciones del aCGH en la medicina actual	34
1.5 Nomenclatura en el aCGH	37
1.6 Herramientas de consulta online.....	39
1.7 Recomendaciones para elaborar un informe.....	41
1.8 Recomendaciones clínicas	43
2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	47
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	51
3.1 Objetivo principal.....	51
3.2 Objetivos secundarios	52
4. MATERIAL Y MÉTODOS	55
4.1 Diseño del estudio	55
4.2 Población de referencia y de estudio.....	56
4.3 Criterios de inclusión y exclusión	56
4.4 Procedimiento de estudio	57
4.5 Consideraciones éticas	58
4.6 Limitaciones del estudio	59

5. RESULTADOS.....	63
CNVs patogénicas.....	69
CROMOSOMA 1	70
CROMOSOMA 3.....	72
CROMOSOMA 7.....	73
CROMOSOMA 8.....	74
CROMOSOMA 10.....	75
CROMOSOMA 15.....	76
CROMOSOMA 16.....	77
CROMOSOMA 17.....	81
CROMOSOMA 18.....	84
CROMOSOMA 22.....	84
CROMOSOMA X.....	85
Reclasificación de las variantes patogénicas.....	86
CNVs de significado incierto (VOUS).....	88
CROMOSOMA 1	90
CROMOSOMA 2.....	93
CROMOSOMA 3.....	98
CROMOSOMA 4.....	99
CROMOSOMA 6.....	101
CROMOSOMA 8.....	102
CROMOSOMA 10.....	105
CROMOSOMA 11.....	109
CROMOSOMA 12.....	109
CROMOSOMA 13.....	110
CROMOSOMA 14.....	111
CROMOSOMA 15.....	112
CROMOSOMA 16.....	113
CROMOSOMA 17.....	114
CROMOSOMA 20.....	115
CROMOSOMA X.....	115
CROMOSOMA Y.....	121
Reclasificación de las variantes de significado incierto.....	122
CNVs benignas.....	124
CROMOSOMA 1	125
CROMOSOMA 2.....	126
CROMOSOMA 3.....	127
CROMOSOMA 4.....	128
CROMOSOMA 5.....	131
CROMOSOMA 6.....	132

CROMOSOMA 7	133
CROMOSOMA 8	135
CROMOSOMA 10	136
CROMOSOMA 11	137
CROMOSOMA 13	137
CROMOSOMA 14	138
CROMOSOMA 15	139
CROMOSOMA 16	139
CROMOSOMA 18	140
CROMOSOMA 20	140
CROMOSOMA 22	142
CROMOSOMA X	142
CROMOSOMA Y	149
Reclasificación de las variantes benignas	151
Aneuploidías	152
Síndrome de Turner	153
Síndrome 47, XYY	154
Síndrome de Klinefelter	155
Síndrome 48, XYY	156
6. DISCUSIÓN	159
7. CONCLUSIONES	169
8. BIBLIOGRAFÍA	173
9. ANEXOS	185
Anexo 1. Documento informativo para las familias	185
Anexo 2. Consentimiento informado	188
Anexo 3. Dictamen favorable del Comité de Ética con Medicamentos de La Rioja	190
Anexo 4. Publicaciones científicas	192
<i>Póster en la XLIII Reunión Anual SENEP 2021</i>	<i>192</i>
<i>Comunicación oral en la XLIV Reunión Anual SENEP 2022</i>	<i>193</i>
<i>Póster en la XLV Reunión Anual SENEP 2023</i>	<i>194</i>
<i>Comunicación oral en la XLVI Reunión Anual SENEP 2024</i>	<i>195</i>
<i>Artículo en la revista Molecular Genetics & Genomic Medicine</i>	<i>196</i>
<i>Capítulos en el libro Manual de Neurología Infantil (3ªed)</i>	<i>197</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Comorbilidad en pacientes diagnosticados de TDAH.....	6
Figura 2. Fenotipos característicos de síndromes dismórficos de base genética.	9
Figura 3. Fenotipos característicos de síndromes dismórficos de causa ambiental.	10
Figura 4. Diagrama temporal de los hitos en el diagnóstico genético	21
Figura 5. Representación esquemática de un cariotipo.	23
Figura 6. Representación esquemática de la técnica FISH.	24
Figura 7. Representación esquemática de la técnica MLPA.	26
Figura 8. Representación esquemática de la técnica NGS.	27
Figura 9. Representación esquemática de los dos principales tipos de microarrays.	30
Figura 10. Algoritmo de tamaño muestral	63
Figura 11. Distribución por sexos	64
Figura 12. Distribución por etnias	65
Figura 13. Distribución por edad	65
Figura 14. Distribución por tipo de embarazo	66
Figura 15. Distribución según la subespecialidad pediátrica solicitante.....	67
Figura 16. Motivos de consulta.....	67
Figura 17. Resultado de aCGH	68

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Niveles de discapacidad intelectual	12
Tabla 2. Características de las diferentes técnicas de diagnóstico genético.....	33
Tabla 3. Características demográficas de la muestra.	64
Tabla 4. Descripción de las parejas de hermanos incluidas en el estudio.	66
Tabla 5. Variantes inicialmente clasificadas como patogénicas y sus reclasificaciones..	87
Tabla 6. Hallazgos VOUS que no se consideraron relevantes según la clínica	88
Tabla 7. Variantes inicialmente consideradas VOUS que fueron reclasificadas.....	123

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

aCGH	<i>array</i> de hibridación genómica comparativa
ACGS	Association for Clinical Genomic Science (Asociación de Ciencia Genómica Clínica)
ASGH	American Society of Human Genetics (Sociedad Estadounidense de Genética Humana)
BAC	Bacterial Artificial Chromosome (cromosoma artificial bacteriano)
BSGM	British Society for Genetic Medicine (Sociedad Británica de Genética Médica)
CES	Clinical Exome Sequencing (exoma clínico)
CEImLAR	Comité de Ética de Investigación con medicamentos de La Rioja
CI	Cociente intelectual
CNV	Copy Number Variation (variante del número de copias)
CGH	Comparative Genomic Hybridization (hibridación genómica comparativa)
CIE-11	Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS (11ª edición)
DE	Desviación Estándar
DECIPHER	Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources
DI	Discapacidad intelectual
DNA	Deoxyribonucleic acid (ácido desoxirribonucleico)
DS	Down syndrome (síndrome de Down)
DSM-5-TR	Manual Estadístico y Descriptivo de los Trastornos Mentales (5ª edición)
EEG	Electroencefalograma
EMQN	European Molecular Quality Network
FISH	Fluorescence in situ hybridization (hibridación fluorescente in situ)
FIV	Fecundación <i>in vitro</i>
FXS	Fragile X syndrome (síndrome X frágil)
HGNC	HUGO Gene Nomenclature Committee
HPO	Human Phenotype Ontology (catálogo internacional de fenotipos)

HUSP	Hospital Universitario San Pedro
INE	Instituto Nacional de Estadística
ISCA	International Standard Cytogenomic Array
ISCN	International System of Chromosome Nomenclature
Kb	Kilobase
Mb	Megabase
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MS-MLPA	Methylation-Specific MLPA
NGS	Next Generation Sequencing
OMS	Organización Mundial de la Salud
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
ORL	Otorrinolaringología
pb	Pares de bases
PCR	Polimerase chain reaction (reacción en cadena de la polimerasa)
RGD	Retraso global del desarrollo
RM	Resonancia magnética
RVU	Reflujo vesicoureteral
SMS	Smith-Magenis syndrome (síndrome de Smith-Magenis)
SENEP	Sociedad Española de Neuropediatría
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Single nucleotide polymorphism (polimorfismo de nucleótido único)
TA	Trastorno específico del aprendizaje
TDAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TEA	Trastorno del espectro autista
TEL	Trastorno específico del lenguaje
TND	Trastorno del neurodesarrollo
USMIJ	Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil
VOUS	Variant of uncertain significance (variante de significado incierto)
WBS	Williams - Beuren syndrome (síndrome de Williams - Beuren)
WES	Whole exome sequencing (secuenciación de exoma completo)
WGS	Whole genome sequencing (secuenciación de genoma completo)

RESUMEN

RESUMEN

Antecedentes: el aCGH es un método de estudio molecular que detecta alteraciones cromosómicas o variaciones del número de copias. En el ámbito de la neuropsiquiatría, el aCGH se ha establecido como una herramienta diagnóstica de primer nivel para investigar las bases genéticas de los trastornos del neurodesarrollo. El objetivo de este trabajo consistió en la creación de una base de datos derivados del análisis aCGH, con el fin de permitir comparaciones sistemáticas con estudios previos y facilitar evaluaciones periódicas de su relevancia clínica.

Pacientes y método: se llevó a cabo un estudio retrospectivo descriptivo que analizó los resultados obtenidos en el aCGH solicitados a pacientes de la consulta de neuropsiquiatría en un centro hospitalario de segundo nivel, durante el período comprendido entre noviembre de 2016 y marzo de 2020. Se examinaron un total de 365 estudios de aCGH. Posteriormente, se procedió a cotejar las variantes genómicas identificadas con la información disponible en repositorios y bases de datos pertinentes, con el objetivo de elaborar una base de datos propia con las variantes encontradas y evaluar posibles cambios en su significación clínica a lo largo del tiempo.

Resultados: los motivos de estudio más frecuentes fueron el retraso del lenguaje (38,36%), trastornos del espectro autista (27,95%) y las dificultades del aprendizaje (18,08%). El 74% de los análisis tuvo un resultado normal. En el 5,48% se encontraron CNVs catalogadas inicialmente como patogénicas. Tras este estudio, 4 fueron reclasificadas (3 benignas y 1 VOUS). En el 10,4% de los estudios se encontraron variantes con significado incierto, la mayoría de las cuales fueron reclasificadas posteriormente, resultando en un total de 10 pacientes con VOUS (2,7%) al final del análisis. Respecto a las variantes benignas, estas estuvieron presentes en el 10,68% de los casos, mientras que aneuploidías se detectaron en el 1,64%. No se realizaron reclasificaciones en estos subgrupos.

Palabras clave: aCGH, genética, neurodesarrollo, trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual, retraso global del desarrollo.

ABSTRACT

ABSTRACT

Background: aCGH is a molecular method utilized for detecting chromosomal alterations or copy number variations. aCGH has emerged as a premier diagnostic tool for investigating the genetic underpinnings of neurodevelopmental disorders. The aim of this study was to construct a database derived from aCGH analysis, facilitating systematic comparisons with prior studies and enabling periodic evaluations of its clinical relevance.

Patients and methods: a descriptive retrospective study was conducted to analyze the results obtained from aCGH analyses requested for patients at a second-level hospital neuropediatric clinic, spanning from November 2016 to March 2020. A total of 365 aCGH studies were reviewed. Subsequently, genomic variants identified were cross-referenced with information available in relevant repositories and databases, aiming to construct a dedicated database comprising the identified variants. This database served the purpose of evaluating potential changes in their clinical significance over the study period.

Results: the most prevalent reasons for study were language delay (38.36%), autism spectrum disorders (27.95%), and learning difficulties (18.08%). Normal results were obtained in 74% of analyses. Pathogenic CNVs were initially detected in 5.48% of cases, of which 4 were reclassified after further examination (3 as benign and 1 as a VOUS). Uncertain significance variants were found in 10.4% of studies, with the majority being reclassified subsequently, resulting in a total of 10 patients with VOUS (2.7%) by the study's conclusion. Benign variants were present in 10.68% of cases, while aneuploidies were detected in 1.64%. No reclassifications were performed in these subgroups.

Keywords: aCGH, genetics, neurodevelopment, autism spectrum disorder, intellectual disability, global developmental delay.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades

La demanda asistencial en las consultas de neuropediatría en nuestro país está experimentando un aumento progresivo en los últimos años, en parte debido a la mejor tipificación de síndromes causales de enfermedades neurológicas (gracias a la mejora y a la aparición de nuevos sistemas y técnicas diagnósticos) y en parte también a los cambios y avances sociales que condicionan nuevas demandas asistenciales por parte de las familias.

La gran diversidad y complejidad de la patología neurológica en la infancia, así como la preocupación que la sospecha de esta genera en las familias hace que las consultas especializadas de neuropediatría sean unas de las más demandadas en los servicios de pediatría de nuestro país. Según la memoria anual de nuestro servicio, en el año 2020 el Hospital Universitario San Pedro (HUSP), hospital de referencia para una población infantil (de 0 a 14 años) de 45.296 niños, las consultas de neuropediatría fueron las más demandadas de entre todas las subespecialidades pediátricas, suponiendo el 35% de las primeras consultas y el 52% de todas las consultas sucesivas del servicio.

En el caso de la neurología infantil, llama la atención la gran diversidad asistencial que puede llegar a abarcar, ya que incluye un amplio espectro de patologías tales como cefaleas, alteraciones del tono muscular, trastornos del movimiento, trastornos del neurodesarrollo (TND) o dificultades del aprendizaje, entre otras. Aunque la prevalencia de los motivos de consulta en neuropediatría en España no ha sido extensamente estudiada, se reconoce que los TND, que incluyen trastornos del espectro autista (TEA), discapacidad intelectual (DI), retraso global del desarrollo (RGD) y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) entre otros, constituyen la razón principal de derivación a las unidades especializadas en esta disciplina. La elevada demanda de atención de los pacientes con TND puede atribuirse en parte a la labor de detección realizada en los entornos educativos, donde se identifican dificultades del aprendizaje y trastornos de conducta que a menudo son indicativos de TND. En consecuencia, los

estudiantes/pacientes son derivados a servicios de salud con el propósito de investigar la etiología de las dificultades observadas, establecer diagnósticos precisos y facilitar el acceso a las intervenciones terapéuticas adecuadas, así como garantizar un seguimiento continuo y una adecuada adaptación funcional. [1,2]

Es importante reseñar que dentro de los TND se engloba una sintomatología que abarca deficiencias cognitivas y conductuales, disfunciones ejecutivas y dificultades en la interacción social. Estos síntomas pueden coexistir en un mismo paciente o variar en su intensidad y repercusión a lo largo de su evolución clínica. Por consiguiente, la distinción entre los distintos TND suele ser difícil durante la consulta habitual, siendo más una división teórica que una guía útil en la práctica clínica diaria. [1-4]

1.2 Trastornos del neurodesarrollo

1.2.1 Definición

Los TND constituyen un grupo amplio de patologías que tienen como nexo común la alteración de funciones cerebrales superiores. Estas funciones están vinculadas a la maduración del sistema nervioso central (SNC) en un proceso conocido como neurodesarrollo que se inicia en la primera infancia. Es por ello que este grupo de trastornos se caracteriza por tener un inicio precoz, en general durante el periodo infantil, dando lugar a déficits en las diferentes áreas evolutivas como son la cognición, la interacción social, la comunicación verbal y no verbal, el desarrollo emocional y el aprendizaje a nivel escolar o académico. [5]

Estas deficiencias interfieren negativamente en el funcionamiento diario de los pacientes afectos, pero lo hacen de distinta manera en función del momento evolutivo de cada uno de ellos y del medio natural en el que se desenvuelven. El sistema nervioso interactúa de modo constante con el entorno y lo hace de una manera bidireccional, de manera que es posible ir adquiriendo y perfeccionando múltiples competencias que nos permitan adaptarnos al medio en un momento dado. Cuando las capacidades de adaptación quedan por debajo de lo que se ha considerado como estadísticamente normal es el momento en el que se determina que tiene lugar un TND, capaz de condicionar una adaptación deficiente y una disfunción del individuo en el medio en el que debe desarrollarse. [5,6]

El término TND está incluido en las últimas ediciones del Manual Estadístico y Descriptivo de los Trastornos Mentales (DSM-5-TR) del año 2013 [7] y en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) del año 2018 [8] y pese a que los criterios puedan diferir según las diferentes fuentes consultadas pueden extraerse algunas características comunes que definen estos trastornos:

- Origen en una etapa temprana del desarrollo: niñez, infancia o adolescencia.
- Dificultades no progresivas, de curso evolutivo crónico.

- Afectación del funcionamiento intelectual que conlleva una afectación de la conducta adaptativa al medio en el que se desarrolla el individuo.
- Elevada necesidad y consumo de recursos económicos, personales y de tiempo.

Dos características fundamentales definen de manera particular a los TND: por un lado, las manifestaciones que los caracterizan no son específicas, de hecho, pueden estar presentes en pacientes considerados como “*normotípicos*”. Esto ocurre por ejemplo en el caso de la conducta impulsiva presente en pacientes diagnosticados de TDAH. Esta conducta puede ser considerada una “*forma de ser*” sin implicar necesariamente un trastorno o disfunción en otro individuo. Los límites entre normalidad y trastorno son muy difusos e imprecisos, y van a depender en gran medida del entorno en el que se desarrolla un individuo y de la disfuncionalidad que provocan en él. [9]

La otra característica frecuente en los TND es la alta tasa de comorbilidad (bien entre ellos o bien asociados a otro tipo de trastornos) [figura 1]. En la mayor parte de las ocasiones el reto diagnóstico no se basa en discernir si es uno u otro trastorno el que se encuentra presente en un paciente, sino en poder demostrar que son dos o más trastornos los que se hacen patentes en un mismo paciente y que interaccionan entre ellos para dar lugar a una personalidad y un funcionamiento social y conductual específico y prácticamente único en cada individuo. [5]

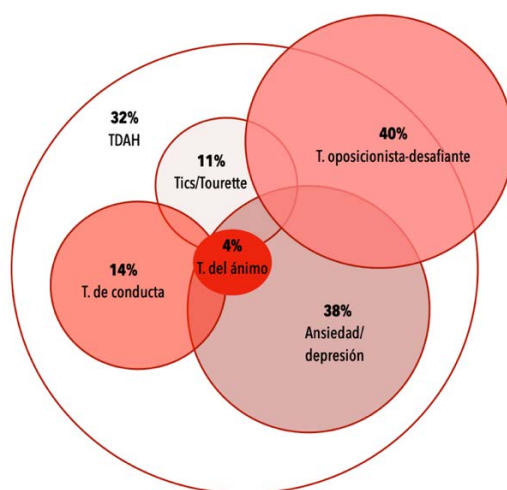


Figura 1. Comorbilidad en pacientes diagnosticados de TDAH.

Modificada de “Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers”. Jensen PS *et al.* J Dev Behav Pediatr. 2001 Feb;22(1):60-73.

Cada vez es más aceptada la visión de los TND como un espectro continuo de síntomas y no como entidades delimitadas e independientes entre sí, debido a que se presentan habitualmente de manera comórbida en un mismo individuo y a que la sintomatología característica de ellos se podría definir más bien como un *continuum* de síntomas, que supone un denominador común entre muchos de ellos. De esta manera, y a modo de ejemplo, se podría considerar que un trastorno específico del lenguaje (TEL) severo podría diferenciarse poco de un TEA a nivel funcional del individuo, especialmente en los primeros años de neurodesarrollo. En ambos casos habrá dificultad en las relaciones sociales, aunque quizás sea difícil determinar si esta se debe a una comprensión lingüística deficitaria (característica típica del TEL) o bien esta dificultad sea debida a un déficit en la comprensión social (propio del TEA).

El hecho de que la sintomatología propia de los TND se observe en un grado variable y continuo en la población general y además existan grados de gravedad sintomática dentro de los pacientes diagnosticados, convierte en un auténtico reto diagnóstico el poder determinar en qué punto se coloca el umbral dentro del *continuum* que supone patogenicidad. Esta decisión aparentemente arbitraria no puede ser considerada algo baladí, en la medida en la que un diagnóstico cerrado supondrá la posible apertura de oportunidades durante el seguimiento clínico y permitirá brindar ayudas a nivel escolar, social o económico a pacientes y familias. Es por esto que los esfuerzos en neuropsiquiatría y psiquiatría infanto-juvenil se centran desde no hace poco tiempo en tratar de delimitar al máximo en la medida de lo posible este grupo de entidades.

De ahí que en los últimos años se prefiera el concepto dinámico de TND, de tal manera que una serie de síntomas que a menudo se presentan de manera comórbida y que evolucionan en el tiempo en un mismo paciente, quedan englobados en un mismo trastorno, y dan lugar a repercusiones y consecuencias variables en los diferentes ámbitos en los que se desarrolla cada paciente en un momento dado. Esta influencia del ambiente y el propio carácter evolutivo de los TND hacen que sobre la propia carga genética del individuo (heredada de sus progenitores o *de novo*) que determina la susceptibilidad individual a sufrir una alteración del neurodesarrollo actúen factores ambientales y epigenéticos en los distintos momentos evolutivos. [10]

En primer lugar, a nivel prenatal, además de la carga genética del individuo pueden tener lugar interrupciones o alteraciones durante el embarazo que afecten al neurodesarrollo posterior (como es el caso de consumo de tóxicos por parte de la madre, infecciones

intrauterinas, deficiencias nutricionales o enfermedades maternas, eventos hipóxico-isquémicos periparto, ...).

Y, en segundo lugar, a nivel postnatal, la susceptibilidad individual a padecer este tipo de trastornos puede verse también influenciada por cambios epigenéticos o ambientales, como es el caso de las infecciones o traumatismos del SNC, maltrato infantil, desnutrición, situaciones de escaso estímulo afectivo (nivel socioeconómico bajo, institucionalización...)

Por consiguiente, en líneas generales no se puede afirmar que los TND, aunque genéticamente determinados, puedan responder al modelo clásico de gen-enfermedad. En primer lugar, porque rara vez se trata de trastornos monogénicos, debido a que los procesos a los que afecta (capacidad intelectual, funciones ejecutivas, relaciones sociales, aprendizaje...) son lo suficientemente complejos como para estar condicionados por un conjunto de genes que interactúan entre sí, pero también por la influencia que ejercen el ambiente y la epigenética sobre este modelo causal poligénico. [5,10]

1.2.2 Etiología y etiopatogenia

Por lo general, se acepta un origen neurobiológico común a todos los trastornos que quedan englobados dentro de los TND, aunque con ciertas diferencias entre las distintas entidades, lo que provoca una amplia heterogenicidad clínica. No ha sido posible determinar a día de hoy la existencia de un biomarcador que pueda ayudar en el diagnóstico y clasificación de este tipo de trastornos. Esto no implica necesariamente que no sea cierta la teoría de que todos ellos puedan tener un origen neurobiológico común, pero sí dificulta su diagnóstico y la determinación fiable de un pronóstico a medio-largo plazo, situación que conlleva gran nivel de ansiedad en las familias y en los profesionales sanitarios que atienden a este grupo de pacientes.

Atendiendo a la causa primera de la génesis del trastorno se podría hacer una división según: 1) si se conoce un origen genético claramente definido e identificado; 2) si se sospecha una base ambiental o extrínseca; o 3) si la etiología permanece desconocida tras llevar a cabo el estudio diagnóstico pertinente.

1.2.2.1 TND DE BASE GENÉTICA

En este grupo se incluyen aquellos trastornos genéticamente determinados, con una herencia conocida, que cursan con dificultades a nivel social e intelectual que podrían ser incluidos dentro del espectro de las alteraciones del neurodesarrollo.

Son ejemplos de ello síndromes como el síndrome de Down (DS), X-frágil (FXS), Smith-Magenis (SMS) o Williams (WS), de herencia ampliamente conocida y estudiada, con un fenotipo físico y conductual característico y diferencial. [Figura 2]



Figura 2. Fenotipos característicos de síndromes dismórficos de base genética.

1A: S. Down. 1B: S. X frágil. 1C: S. Smith-Magenis. 1D: S. Williams. Imágenes tomadas de Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 7th Edition (ISBN 978-1-4557-3811-3)

1.2.2.2 TND ASOCIADOS A CAUSAS AMBIENTALES

Dentro de este grupo se incluyen una serie de trastornos derivados de factores externos al individuo, que determinan o condicionan la aparición de un TND. Cabe destacar no obstante que, aunque la influencia de la causa ambiental es indudable en la génesis de este subgrupo de trastornos, la susceptibilidad individual juega también un papel clave, en la medida en la que ante una misma exposición ambiental la intensidad del trastorno presenta variabilidad interindividual.

Dependiendo del tipo de factor externo que influye en el desarrollo del trastorno se podrían dividir en:

- **Exposición a tóxicos:** dentro de esta categoría, los trastornos del espectro alcohólico-fetal son el subgrupo más estudiado, aunque hay otros también ampliamente conocidos como la embriopatía por consumo de ácido valproico durante el embarazo. [Figura 3]



Figura 3. Fenotipos característicos de síndromes dismórficos de causa ambiental.
2A: S. alcohólico-fetal. 2B: S. valproico-fetal. Imágenes tomadas de Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 7th Edition (ISBN 978-1-4557-3811-3)

- **Infecciones congénitas:** son aquellas que un feto adquiere durante la gestación o el parto a través de la transmisión de agentes infecciosos de la madre al feto. Es frecuente encontrar referencias en la literatura a este grupo de enfermedades mediante el acrónimo TORCH que se refiere a toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus (CMV), virus del herpes simple (HSV) y otras como el virus de la varicela-zoster (VVZ), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o la sífilis.
- **Privación de estímulos:** se refiere a la falta de exposición a experiencias sensoriales y sociales necesarias para un desarrollo saludable. Puede deberse a negligencia en el cuidado, abuso infantil, institucionalización u otros factores.

1.2.2.3 TND DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA

Este grupo supone a día de hoy el mayor reto para neuropediatras, psiquiatras y genetistas, debido a que incluye gran cantidad de entidades a las que se les presupone una probable base genética, que permanece a día de hoy desconocida.

El hecho de que los diferentes TND se presenten de forma conjunta en muchos pacientes, siendo difícil establecer los límites de cada uno de ellos hace pensar que todos ellos comparten mecanismos moleculares, genéticos y causales comunes.

1.2.3 Tipos

1.2.3.1 **Discapacidad intelectual y retraso global del desarrollo**

La DI (también denominada trastorno del desarrollo intelectual), queda determinada por la presencia de limitaciones funcionales a nivel social, conceptual y práctico, dependiendo en gran medida del entorno en el que se desarrolle el individuo. Las habilidades a nivel social incluyen entre otras aquellas de relación interpersonal o la capacidad para cumplir normas y leyes. A nivel conceptual, se incluyen las habilidades cognitivas y académicas que suelen aprenderse en los entornos académicos y que sirven para el manejo cotidiano. Por último, en el nivel práctico, se agrupan las habilidades de la vida diaria para el cuidado personal (alimentación, vestido, aseo, ...), las tareas domésticas, el control del dinero, el uso del transporte público o las habilidades laborales. [11]

Se ha aceptado el acuerdo de que las dificultades a estos niveles han de aparecer antes de los 18 años y que no son (por norma general) progresivas, sino que poseen un carácter estable en su evolución a lo largo de la vida del individuo. Este término se ha adoptado en lugar del utilizado previamente en clasificaciones como el DSM-IV, que hacía referencia al *retraso mental*. La transición a la terminología de discapacidad intelectual refleja una comprensión más actualizada y sensible hacia las capacidades y necesidades de las personas afectadas. [7,11]

Mención aparte merecen los pacientes menores de 5 años, grupo para el que se reserva el término RGD en el caso de que no cumplan los hitos acordes a su edad cronológica en las distintas áreas del desarrollo psicomotor (lenguaje y comunicación, capacidad motora y/o interacción social). Es esencial destacar que la predicción de la gravedad y las implicaciones futuras en este grupo de pacientes es poco fiable. No todos los niños diagnosticados con RGD en la primera infancia evolucionarán hacia una DI y puede resultar difícil identificarlos en las primeras evaluaciones diagnósticas. Es por esto que el RGD debe ser reevaluado con el tiempo; puede tratarse de una condición transitoria, especialmente tras una adecuada intervención terapéutica y en los casos de menor gravedad. [11]

Históricamente se ha tendido a definir la DI según el resultado de pruebas psicométricas o test de inteligencia previamente validados y estandarizados para una población determinada. En nuestro país el test más comúnmente utilizado es la escala WISC (escala de inteligencia de Weschler para niños) que arroja una puntuación numérica del nivel de cociente intelectual (CI). [Tabla 1]

De esta manera se considera que si el CI está a más de 2 DE (desviación estándar) de la media (lo que equivaldría a un CI < 70) el individuo presenta una discapacidad intelectual. De forma esquemática se podrían hacer además subdivisiones en función de la gravedad y repercusión de la discapacidad: DI leve (CI 50-70), DI moderada (CI 35-50), DI grave (CI 20-35) o DI profunda (CI < 20). Además, en relación al CI se puede establecer el diagnóstico de CI límite (o inteligencia límite) en el caso de aquellos individuos cuyo CI se sitúa alrededor de 70-85, y cuyo funcionamiento social va a depender en gran medida de las exigencias de su entorno y del soporte familiar y social del que dispongan. [6,12]

Nivel de discapacidad	Cociente intelectual
Inteligencia límite	70-85
DI leve	50-70
DI moderada	35-50
DI grave	20-35
DI profunda	<20

Tabla 1. Niveles de discapacidad intelectual

No obstante, se considera que el CI no es un instrumento que valore bien las dificultades cotidianas por lo que es preferible evaluar el nivel de DI se acuerdo a las habilidades adaptativas aprendidas por las personas para funcionar en la vida diaria. Esta escala de gravedad de DI según habilidades viene reflejada en la quinta edición del DSM-5-TR. [7,11]

Es difícil conocer con exactitud cuál es la prevalencia de la DI y el RGD en la medida en la que las diferentes definiciones o criterios diagnósticos utilizados pueden hacer variar estas cifras. En la población general, se calcula que la prevalencia de DI se encuentra alrededor del 1,5% aumentando según otros estudios hasta el 3%. La prevalencia del RGD por su parte también se estima que oscila entre 1-3%. [3,4,13]

Las causas subyacentes de estos trastornos, frecuentemente consideradas de origen genético, han sido objeto de estudio durante mucho tiempo, aunque su identificación precisa ha sido difícil hasta el momento. Sin embargo, el rápido avance de las pruebas de diagnóstico genético está facilitando cada vez más la identificación de etiologías de base genética que podrían explicar este tipo de trastornos. [12]

1.2.3.2 Trastorno del espectro autista

Fue en el año 1943 cuando Leo Kanner publicó su artículo *“Alteraciones autistas del contacto afectivo”* en el que describía las características que presentaban 11 niños, cuyo comportamiento adaptativo era en cierta medida diferente a lo descrito hasta la fecha. Él mismo afirma en su artículo: *“Desde 1938 me ha llamado la atención una condición que difiere de forma tan marcada y única de algo que ya esté descrito, que cada caso merece -y yo eso espero va a recibir- una detallada consideración acerca de sus fascinantes peculiaridades”*. [14]

A pesar del significativo interés suscitado por el autismo desde los primeros trabajos de Kanner, es evidente que, tal y como él mismo predijo, ha habido avances limitados en la comprensión de sus causas y prácticamente ningún progreso en su tratamiento. [15]

En la descripción inicial que hizo Kanner de estos pacientes se hacía énfasis en tres características que son consideradas a día de hoy los síntomas nucleares del autismo:

- Dificultades en la relación social.
- Alteración de la comunicación y del lenguaje.
- Variedad de intereses muy restringida y monótona.

No obstante, cabe destacar que pese a que la DSM-5-TR describe síntomas similares a los descritos inicialmente por Kanner y estos se pueden presentar desde etapas tempranas del desarrollo, las disfunciones presentes en el individuo en ocasiones no se manifiestan hasta que las demandas sociales exceden su propia capacidad (y por lo tanto las dificultades no son patentes hasta etapas más avanzadas del desarrollo). Así, han quedado obsoletos ya los criterios temporales anteriormente necesarios en clasificaciones como la DSM-IV en la que la sintomatología compatible con TEA debía hacerse presente antes de un límite de edad específico. [7]

Otra novedad propia de la DSM-5-TR es el hecho de que se recomienda estratificar el TEA en grados, según la gravedad de la sintomatología. Esta graduación va desde el nivel 1 (fenotipo más leve) al 3 (el más severo), aunque la clasificación puede variar con el tiempo incluso en un mismo individuo según la repercusión y disfuncionalidad en un contexto determinado. [16]

De la misma manera que ocurre con otros TND, es difícil establecer la prevalencia del TEA, debido a diferentes criterios de selección y diferencias poblacionales en los estudios llevados a cabo. No obstante, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente 1 de cada 160 niños manifiesta síntomas que son compatibles con el diagnóstico de TEA, representando cerca del 1% de la población infantil. Esta condición presenta una prevalencia significativamente mayor en individuos de sexo masculino en comparación con el sexo femenino, siendo aproximadamente cuatro veces más frecuente en varones que en mujeres. El espectro clínico del TEA abarca una amplia gama de niveles de funcionalidad, que se correlacionan con las capacidades cognitivas y verbales de cada individuo afectado. [17]

La diferencia entre sexos, el riesgo de recurrencia en hermanos de pacientes afectados y la alta tasa de concordancia en gemelos monocigóticos hace sospechar

un posible origen genético común en este tipo de trastornos, que permanece aún a día de hoy desconocido. [15]

Es de especial importancia a nivel clínico y práctico la elevada prevalencia del TEA comórbido, bien con TND o con otro tipo de patologías neurológicas como es el caso de la epilepsia (5-45%) o el FXS (10-15%). [16]

Los pacientes afectados de TEA suelen mostrar capacidades cognitivas desiguales, incluso en los casos con CI normal. Es habitual que obtengan puntuaciones elevadas en tareas mecánicas, visoespaciales o de percepción, mientras que presentan un rendimiento inferior en tareas que requieren razonamiento, interpretación, integración o abstracción. La concurrencia de TEA y DI es frecuente, observándose que entre el 25 y el 30 % de los niños con DI presentan sintomatología compatible con TEA. En el caso de la DI sindrómica, este porcentaje se incrementa hasta un 47 %. [18]

Además, es común la asociación del TEA con trastornos del sueño (hasta en el 80 % de los casos), trastornos de ansiedad (entre el 40 y el 55 %) o TDAH (entre el 30 y el 50 %). [18]

Estas elevadas tasas de comorbilidad hacen patente la complejidad clínica del TEA y resalta la importancia de una evaluación integral y un enfoque terapéutico multidisciplinario en la atención de individuos con esta condición. [16]

1.2.3.3 Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

El TDAH es un TND caracterizado por un patrón persistente de inatención y exceso de actividad motriz para la edad madurativa del sujeto, que se puede acompañar además de un escaso control de la impulsividad. Esto conlleva un impacto negativo en la actividad social, académica y/o laboral del niño, adolescente o adulto. Bajo el término de TDAH se engloban todas aquellas disfunciones ejecutivas que dan lugar a sintomatología de inatención y conductas impulsivas o hipercinéticas. [6,19]

De la misma manera que ocurre con otros TND, las características que definen al TDAH son en realidad un consenso de expertos que pretende delimitar un determinado fenotipo cognitivo-conductual, que puede ser heterogéneo pero que es fácilmente reconocible e identificable, al que se le presupone una base fisiopatológica, genética y neurofuncional común. Este trastorno pretende explicar desde el punto de vista neurocognitivo porqué personas inatentas, despistadas o impulsivas son poco eficientes en aquellas tareas que requieren capacidades organizativas, no respondiendo adecuadamente a las exigencias o adaptabilidad del entorno escolar y/o laboral. Conviene recordar que estos síntomas no son anormales o infrecuentes en la población general, pero es su frecuencia e intensidad y por tanto la repercusión en la funcionalidad del individuo, lo que hace que sean consideradas como patológicas.

Su elevada prevalencia y repercusión social actual pueden hacer pensar que es un trastorno de reciente definición, no obstante, constan registros médicos de pacientes en el siglo XVIII, definidos por Sir Alexander Crichton como pacientes con "*inquietud mental*". Posteriormente, ha sido variada la terminología médica utilizada para referirse a este tipo de dificultades: daño o disfunción cerebral mínima, discapacidad del aprendizaje y de la conducta, hiperactividad, reacción hiperkinética de la infancia, ...

Actualmente se admite para un adecuado diagnóstico según la DSM-5-TR, la necesidad de la presencia de síntomas persistentes de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfieran significativamente con el funcionamiento o el desarrollo del individuo. Los síntomas deben estar presentes antes de los 12 años de edad, se han de mantener a lo largo del tiempo (deben persistir al menos durante 6 meses) y deben hacerse patentes en dos o más entornos (por ejemplo: en casa, en la escuela, en las actividades extraescolares, en el trabajo ...). La sintomatología observada debe interferir significativamente con el funcionamiento social, académico o laboral del individuo para que esta sintomatología sea considerada realmente un trastorno y no simplemente una "forma de ser" propia del individuo. [20]

Es característica también la persistencia de los síntomas a lo largo del tiempo, aunque puedan cambiar sus características y repercusión individual según el momento evolutivo. La sintomatología suele disminuir con la edad, pero en buena parte de los casos sigue manifestándose en la edad adulta (especialmente persistentes son las dificultades en cuanto al autocontrol conductual y la organización/planificación). [19]

La DSM-5-TR incluye también especificadores para el tipo de presentación del TDAH. Se puede precisar un predominio de síntomas de inatención, de sintomatología de hiperactividad-impulsividad o bien una combinación de estos. Además, la DSM-5-TR establece grados de severidad del TDAH, los cuales se determinan según la cantidad de síntomas presentes y el impacto funcional que estos síntomas tienen en la vida diaria del individuo. Estos criterios permiten una clasificación más precisa y detallada del trastorno, lo que facilita su diagnóstico y tratamiento adecuado. [20]

Las tasas de prevalencia del TDAH varían (del mismo modo que ocurre en otros TND) en función del criterio diagnóstico utilizado, cuál es la fuente de la información que determina si se cumplen los criterios diagnósticos (madre, padre, profesores, niño, ...), influencias culturales y ambientales o la franja de edad estudiada. Según un meta-análisis realizado en España que incluía a más de 13.000 sujetos, la prevalencia se sitúa en nuestro país en torno al 6,8%. [2]

Respecto a la distribución por sexos, parece ser más frecuente en el varón, aunque en la mujer puede ser un trastorno infradiagnosticado debido a que las niñas tienen menos problemas comportamentales, lo que conlleva una menor tasa de consulta y a su vez, un potencial infradiagnóstico. [2,6]

La comorbilidad, al igual que se describe en otros TND no es una excepción, sino más bien la norma (alrededor del 50%), sobre todo en el adolescente. En este grupo etario, la asociación con trastornos psiquiátricos como la ansiedad, la depresión y el consumo de sustancias es predominante. [Figura 1]

1.2.2.4 Trastornos específicos del aprendizaje

Bajo esta denominación de trastornos específicos del aprendizaje (TA) se engloban una serie de dificultades que se manifiestan esencialmente en el entorno escolar, aunque en ocasiones no es hasta la edad adulta cuando estos son identificados. Se identifican dentro de los TA condiciones que dificultan la adquisición de aptitudes académicas (dificultad en la lectoescritura y en la comprensión de textos y enunciados, mal manejo de las reglas ortográficas, deficiente dominio del cálculo matemático, ...) lo que llega a suponer un obstáculo en el adecuado rendimiento académico en un individuo al que se le supone una capacidad intelectual normal y que lleva a cabo las conductas con un esfuerzo y ejecución lo suficientemente eficientes. Es importante realizar un adecuado diagnóstico diferencial con los *problemas del aprendizaje*, en la medida en la que estos últimos no tienen un origen biológico ni son inherentes al individuo, si no que podrían ser explicados por factores extrínsecos dependientes más bien del propio sistema educativo o del entorno familiar y/o social. [9]

Las cifras de prevalencia de los TA varían según estudios y poblaciones analizadas, aunque en términos generales es la dislexia (trastorno específico de la lectura) el más prevalente, abarcando entre un 5-20% de la población general. [1]

Una vez más, como característica propia de los TND, es frecuente su asociación con otros trastornos comórbidos. Es de especial importancia su asociación (por frecuencia y repercusión a nivel funcional) con el TDAH, considerado como entidad diferenciada en muchas clasificaciones, aunque si bien es cierto que podría ser considerado un TA más. Mención aparte merece la comorbilidad con trastornos del ánimo derivados del fracaso escolar resultante, así como el mayor riesgo de exclusión social o pertenencia a un estatus socio-económico menor del esperado debido a la no detección y tratamiento de este tipo de dificultades académicas. [6,19]

Los TND suponen el subgrupo de patologías predominante en las consultas de neuropsiquiatría, dada su alta incidencia y su significativa repercusión funcional. A día de hoy, constituyen un desafío tanto en términos de diagnóstico como de tratamiento, dado que las definiciones conceptuales no siempre resultan inequívocas y existe una considerable proporción de casos en los que la etiología permanece aún desconocida.

Sin embargo, parece plausible en un futuro cercano, la resolución de la incógnita etiológica mediante el empleo de diversas pruebas de diagnóstico genético. Los estudios genéticos están adquiriendo una importancia creciente como una herramienta de primera línea en el algoritmo diagnóstico de la práctica clínica habitual. De esta manera, están posibilitando la identificación de las causas subyacentes de muchos de estos trastornos que, hasta hace poco, permanecían sin una caracterización completa.

1.3 Historia reciente del diagnóstico genético

El avance de las nuevas técnicas de diagnóstico genético está siendo exponencial en los últimos años, lo que nos sitúa ante un panorama en continuo cambio que abre horizontes cada vez más amplios en el diagnóstico etiológico de síndromes genéticos antes desconocidos. [Figura 4]

Podemos remontarnos al inicio del pasado siglo XX para comenzar a desglosar la evolución de las diferentes técnicas de diagnóstico genético. Fue entonces cuando Theodor Boveri estableció la importancia de los cromosomas en la transmisión de los rasgos genéticos. Posteriormente, durante la década de 1910, Boveri acuñó el término "*cariotipo*" para describir la disposición cromosómica en las células y ya en la década de 1950, James Watson y Francis Crick revelaron la estructura del DNA (ácido desoxirribonucleico), cimentando las bases de la genética molecular.

El desarrollo de la técnica de Southern blot en la década de 1970 por Edwin Southern permitió la detección específica de secuencias de DNA. En los años 80, Kary Mullis introdujo la PCR (reacción en cadena de la polimerasa), una técnica que amplifica regiones específicas del DNA para su análisis. A partir de la década de los 90, se comenzó a llevar a cabo el Proyecto del Genoma Humano y el Consorcio Internacional de Secuenciación del Genoma Humano de manera que se pudo completar el primer borrador del genoma humano en 2001.

Posteriormente, en 2005, la introducción de las técnicas de hibridación genómica comparativa (CGH) revolucionaron el diagnóstico de anomalías cromosómicas y enfermedades genéticas.

Actualmente, los avances en técnicas de Next Generation Sequencing (NGS) facilitan la secuenciación rápida y a gran escala de genomas completos, impulsando aún más nuestra comprensión de la genética humana.

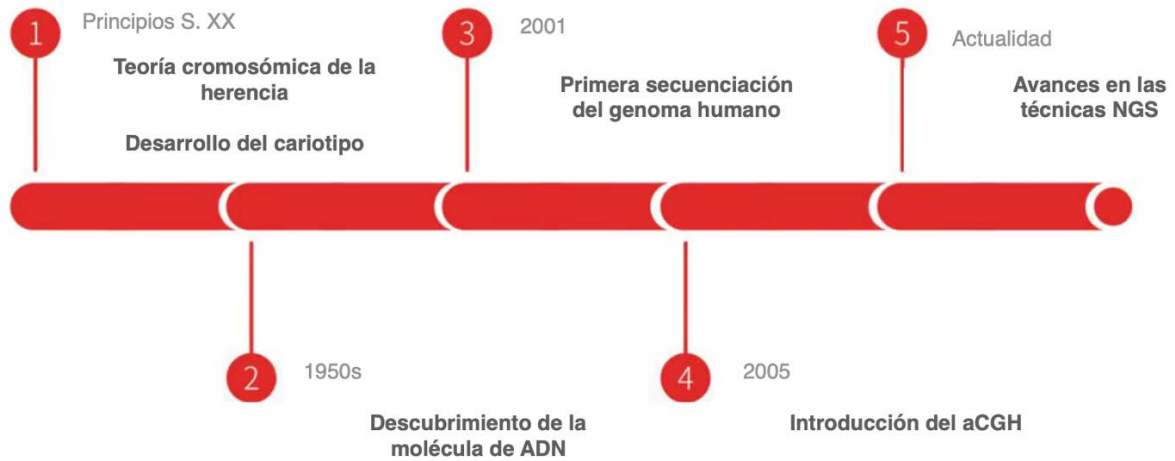


Figura 4. Diagrama temporal de los hitos en el diagnóstico genético

Fuente: elaboración propia.

Así, ha ido cambiando paulatinamente la tradicional perspectiva de gen-enfermedad. Los sistemas de análisis genético masivo permiten ahora en un solo test investigar el estado de miles de genes, aunque no dispongamos de una sospecha inicial clara. Lejos queda la estrategia de buscar un gen concreto afectado a partir de un determinado fenotipo. Ahora es la relación entre miles de genes y el comportamiento entre ellos lo que es susceptible de ser estudiado en cada paciente. De esta manera es posible obtener un conjunto de datos que correlaciona las características fenotípicas de un individuo (rasgos físicos y comportamentales) con su genotipo (conjunto de dotación génica). [21]

Este progreso técnico ha hecho posible que los estudios genéticos formen una parte cada vez más fundamental en la práctica clínica habitual. Actualmente constituyen una herramienta clave en el diagnóstico de patologías habituales en la consulta de neuropediatría como son el RGD, la DI, los TA, las anomalías congénitas o el TEA.

1.3.1

CARIOTIPO

Se trata de una técnica fundamental en el ámbito de la citogenética, empleada para la determinación del número de cromosomas en células durante la etapa de metafase. Este proceso implica el ordenamiento de los cromosomas según un estándar internacional, basado en el tamaño relativo de los pares de cromosomas homólogos y la posición de sus centrómeros.

El número normal de cromosomas se estableció en 46 gracias a los estudios de Tijo y Levan y su implementación en la práctica clínica fue desarrollada por Moorehead, mediante una técnica inicialmente aplicada a leucocitos de sangre periférica. Así, a finales de la década de 1950, tras el descubrimiento de la dotación genómica humana y la asociación de diferentes aneuploidías con fenotipos específicos, el cariotipo se introdujo como una herramienta más en el diagnóstico etiológico de la DI (anteriormente denominada retraso mental) o de defectos congénitos. [22,23]

Inicialmente se llevaron a cabo técnicas de tinción que podían detectar grupos enteros de cromosomas. Se realizaba el análisis de los cromosomas en metafase, obteniendo imágenes de los cromosomas teñidos con bandas claras y oscuras (mediante reactivo Giemsa). Esta técnica era capaz de detectar anomalías cromosómicas numéricas, como trisomías (siendo las más frecuentes las de los pares 21, 13 y 18) o monosomías como la 45, XO (síndrome de Turner) y anomalías estructurales como deleciones y duplicaciones amplias, translocaciones desbalanceadas...

No obstante, el grado de precisión de la técnica aumentó en la década de 1970 con la introducción de las técnicas de bandeo gracias a grupos de trabajo como los de Caspersson T *et al.* o Drets ME *et al.* Mediante estas técnicas de bandeo se analizan cromosomas en prometafase permitiendo la detección de cromosomas de manera individual y posibilitando la identificación de múltiples síndromes asociados con desequilibrios cromosómicos. De esta manera sería posible detectar duplicaciones y deleciones que podrían haber pasado desapercibidas con la técnica inicial. [24,25]

El cariotipo [figura 5] es capaz de detectar grandes anomalías y translocaciones cromosómicas a lo largo de todo el genoma, aunque presenta una serie de limitaciones inherentes a la propia técnica:

- Habitualmente son necesarios entre 4 y 10 días para cultivar las células, visualizar los cromosomas y realizar el análisis. En el caso de las muestras fetales, pueden ser necesarias hasta 2-3 semanas de cultivo celular.
- La resolución de un cariotipo está limitada a 5-10 Mb dependiendo de la localización de la alteración encontrada. No permite detectar alteraciones de número de copia o estructurales de menor tamaño.
- La calidad de la preparación cromosómica y la habilidad y experiencia del citogenetista condiciona la posibilidad de encontrar e interpretar alteraciones en la muestra estudiada.
- Requiere personal técnico cualificado, capaz de realizar una tinción Giemsa para el bandeado cromosómico y su posterior análisis, lo que puede aumentar los costes en material y recursos humanos del laboratorio.

Una vez finalizado el análisis, se debe emitir un informe en el que se describa la alteración cromosómica detectada, destacando su importancia clínica si es posible encontrar una asociación fenotípica en la literatura publicada hasta la fecha. De lo contrario, es preciso informar que la anomalía tiene un significado desconocido en el momento actual.

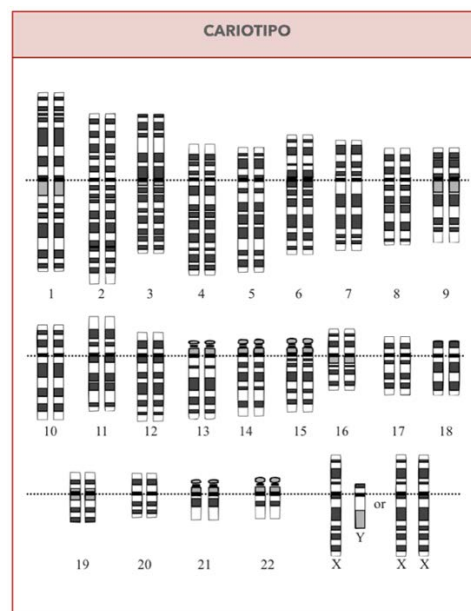


Figura 5. Representación esquemática de un cariotipo.

Fuente: modificada de imagen procedente de Human Genome Project. Courtesy: National Human Genome Research Institute.

1.3.2

FISH

La técnica FISH (hibridación fluorescente in situ) [figura 6], fue descrita por primera vez en 1969 por el grupo de investigación de Gall JG y Pardue ML. Esta técnica se basa en el marcaje con fluorescencia de un fragmento de DNA (denominado sonda) complementario a la región de interés. De esta manera permite el marcaje de cromosomas, detectando una secuencia específica de DNA en los cromosomas de la muestra analizada. Se han descrito desde entonces modificaciones de la técnica original que permiten la detección y localización de ácidos nucleicos dentro de los tejidos de una variedad de organismos diferentes. La técnica puede aplicarse tanto en interfase como en metafase. El estudio de núcleos con cromosomas en interfase se lleva a cabo en los casos en los que se requieren resultados de pruebas rápidas, por ejemplo, para detectar la trisomía 21, para la identificación de cromosomas sexuales en un recién nacido o para la detección de aneuploidías. El estudio de cromosomas en metafase se lleva a cabo para la detección de reordenamientos equilibrados. [24,26,27]

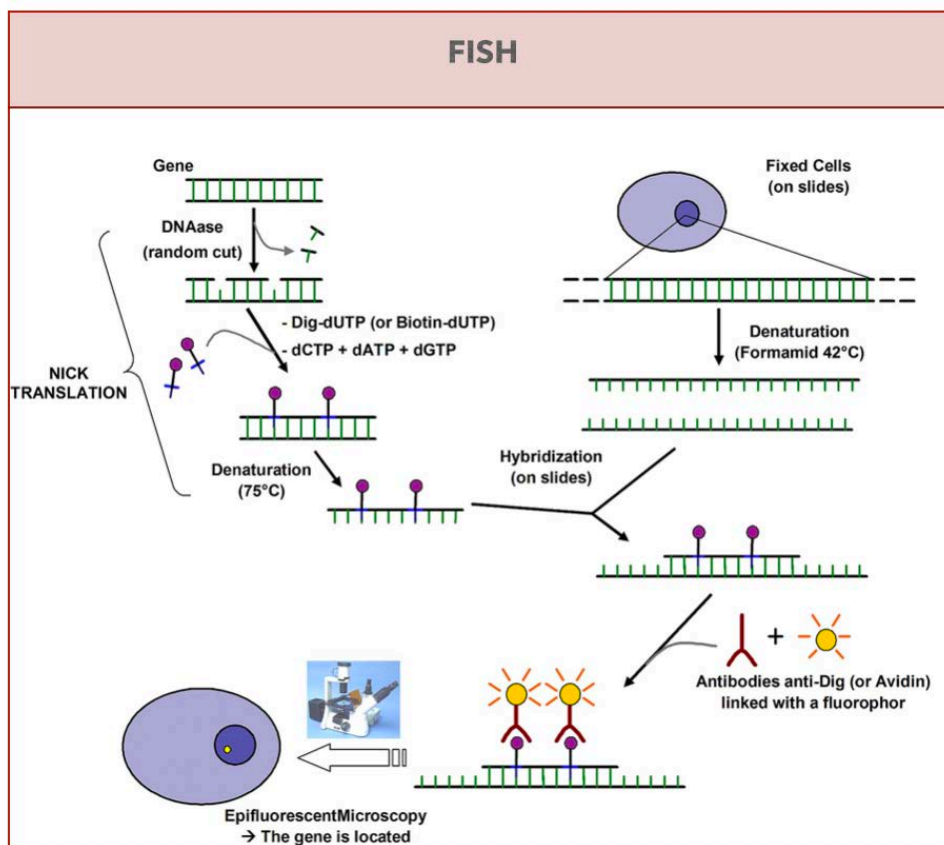


Figura 6. Representación esquemática de la técnica FISH.

Fuente: modificada de MrMatze - Own work, CC BY-SA 3.0.

Sin embargo, el FISH no sustituye por completo un análisis citogenético, ya que solo es capaz de proporcionar información en función de la sonda utilizada, con las limitaciones que esto conlleva.

Antes de solicitar un estudio mediante esta técnica es preciso que exista una sospecha clínica, de tal manera que sea posible seleccionar previamente las sondas específicas de los *locus* a estudiar. Un ejemplo de ello sería el diagnóstico del WBS, causado por una deleción heterocigota en el cromosoma 7q11.23 y cuyos pacientes presentan un fenotipo conductual y rasgos físicos característicos. Ante su sospecha clínica, para el diagnóstico genético se puede recurrir a una sonda del gen de la elastina (*ELN*), localizado en la región comúnmente delecionada en este síndrome. [26,28]

1.3.3 MLPA

El MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) [figura 7], desarrollado por MRC-Holland en el año 2002, es un procedimiento diseñado a partir de la técnica de PCR para la detección de cambios en el número de copias (deleciones o duplicaciones). Se trata de una técnica semicuantitativa que se emplea para el análisis de variantes en el número de copias de segmentos de DNA, los cuales suelen tener una longitud mínima de 1 Kb y presentan una variabilidad en el número de copias en comparación con un genoma de referencia. [29]

El MLPA ofrece la capacidad de detectar variantes de número de copias (CNVs) hasta en 40 o 50 *loci* de manera simultánea. La principal ventaja del MLPA radica en la posibilidad de estudiar varias regiones a la vez en un tiempo de respuesta bajo (entre 2 y 3 días) con un bajo coste. Sin embargo, es importante tener en cuenta que una limitación significativa del MLPA es su incapacidad para identificar mosaicismos o reordenamientos balanceados. [24]

Su aplicación clínica ha sido fundamental en el diagnóstico genético de trastornos como la atrofia muscular espinal (gen *SMN1*), la distrofia muscular de Duchenne (gen *DMD*) o la enfermedad de Charcot Marie Tooth (gen *PMP22*), entre otros. [30]

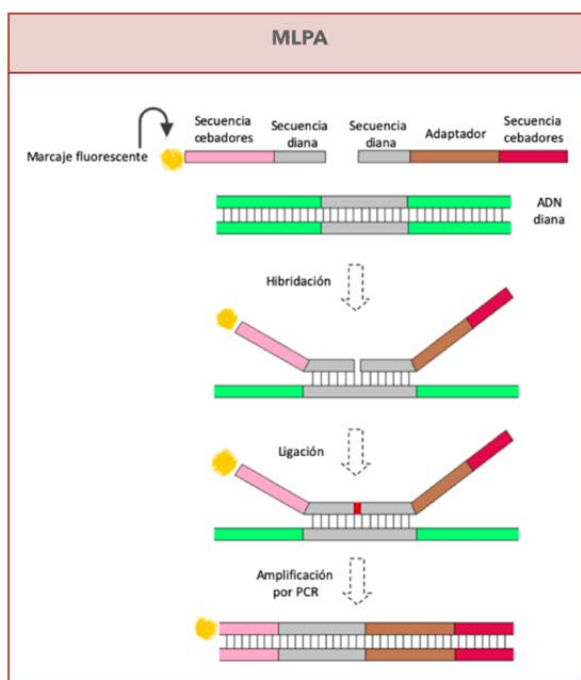


Figura 7. Representación esquemática de la técnica MLPA.

Fuente: modificada de BQUB13-Ecarmona; "Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0".

La MS-MLPA (*Methylation-Specific MLPA*), es una modificación técnica del MLPA mediante la cual se puede estudiar si existen cambios en el estado de metilación del DNA. Esto resulta de utilidad en el estudio de enfermedades por errores de impronta como el S. Prader-Willi y S. Angelman, S. Beckwith- Wiedemann, S. Silver- Russell...[26]

1.3.4 NGS

La NGS o secuenciación de segunda generación (la primera generación se refiere a la secuenciación Sanger) es un tipo de secuenciación masiva de alto rendimiento que permite obtener información de cientos de miles de moléculas de DNA en un solo ensayo. [Figura 8]

Se puede estudiar el genoma completo (Whole Genome Sequencing o WGS), el exoma o paneles de genes relacionados con determinadas patologías, según cuál sea la sospecha diagnóstica. En el caso de los paneles de genes, se estudian un número limitado de genes o regiones de genes consideradas críticas, asociadas a una patología determinada. [28,31]

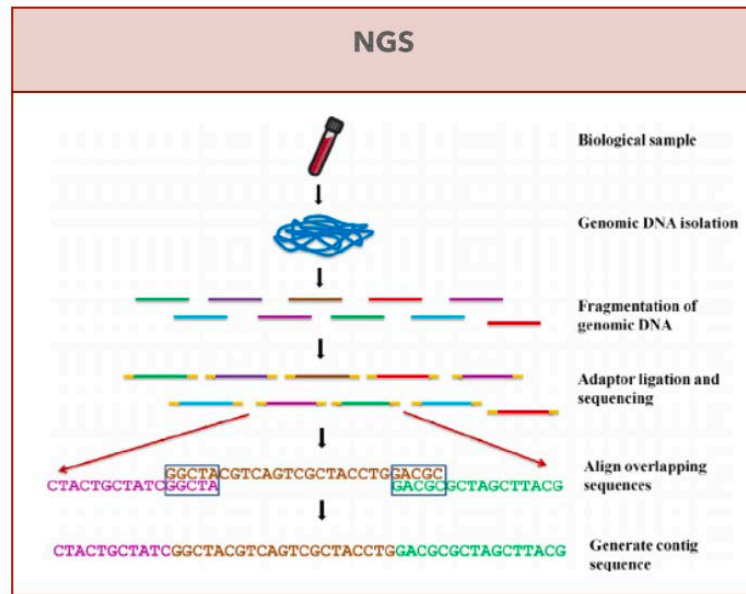


Figura 8. Representación esquemática de la técnica NGS.

Fuente: modificada de Ranjan, K., Minakshi, P., & Prasad, G. (2016). Application of Molecular and Serological Diagnostics in Veterinary Parasitology. *The Journal of Advances in Parasitology*, 2(4), 80-99.

La secuenciación del exoma completo (Whole Exome Sequencing o WES) es un tipo de secuenciación dirigida a las regiones codificantes del genoma (exones) en la que se analiza aproximadamente entre el 1-2% del genoma humano, incluyendo casi 20.000 genes y cubriendo prácticamente el 85% de las variantes que causan enfermedades hereditarias, conocidas a día de hoy. [28,31]

Por otra parte, el exoma clínico (Clinical Exome Sequencing o CES) delimita la zona de estudio todavía más, a aproximadamente 5.000 genes que se considera que pueden tener relevancia clínica, con las limitaciones que ello puede conllevar. [32]

1.3.5

CGH

Fue en el año 1992 cuando científicos de la Universidad de California dieron a conocer una novedosa técnica de genética molecular mediante la cual era posible comparar dos fragmentos de DNA detectando variaciones de material genético entre ellos. La denominaron hibridación genética comparativa o CGH (por sus siglas en inglés: comparative genomic hybridization). [33]

Desarrollaron una técnica de citogenética molecular mediante la cual comparaban DNA de células tumorales frente al DNA de células sanas, identificando de esta manera regiones con ganancia o pérdida de material genético. La hibridación del DNA tumoral se llevaba a cabo mediante una tinción con isotiocianato de fluoresceína (fluorocromo verde) y la del DNA de referencia mediante una tinción con anti-digoxigenina (de color rojo). Al mezclar ambos fragmentos de DNA (pertenecientes a cromosomas en metafase) en cantidades equimolares, estos compiten por hibridar en los mismos lugares cromosómicos. Si el DNA problema no presenta variaciones en el número de copia, al mezclarse ambos fragmentos de DNA en una misma cantidad, el resultado final serán cromosomas marcados en amarillo (misma proporción de ambos colores, verde + rojo = amarillo). No obstante, si el DNA problema presenta una pérdida de material genético en una determinada zona, la hibridación de la misma resultaría teñida en rojo (más cantidad de material genético control, marcado con fluorocromo rojo). Al contrario ocurriría en los casos de ganancia de material genético en la muestra problema, en los que se observaría tinción verde (mayor proporción de DNA problema). Esta técnica fue empleada en primer lugar en el estudio de tumores sólidos, y permitía por primera vez testar de manera simultánea miles de *locus* genéticos en una muestra única. [33]

No obstante, la sensibilidad de la prueba era en ese momento todavía baja, ya que no era posible detectar inversiones o inserciones balanceadas en las que no hubiese cambios en la dosis génica total. Tampoco era posible analizar muestras en las que coexistiesen poblaciones celulares con diferente composición genómica (mosaicos). En estos casos, para poder detectar los cambios, una de las subpoblaciones debía suponer al menos el 25-30% del total de la muestra. Si el porcentaje fuese menor, no se distinguirían ambas poblaciones si no que se obtendría un valor medio de las ganancias y pérdidas del material genético de la muestra total. Por último, la principal limitación de esta técnica estaba condicionada por la resolución de la misma, incapaz de detectar variaciones de tamaño menor a 20 Mb, debido a que la muestra utilizada era material genético en forma de

cromosomas en metafase. La solución a la problemática de la baja resolución de la técnica que implicaba una baja sensibilidad para la detección en los casos de mutaciones de menor tamaño llegó con la incorporación de la tecnología genómica a los laboratorios de citogenética molecular. Los llamados *microarrays* o *microchips* que permitían realizar la hibridación competitiva de muestra problema y muestra control en fragmentos genéticos de tamaño mucho menor que el de los cromosomas. Estos fragmentos de menor tamaño (denominados *sondas*) son ampliamente conocidos y se sabe con exactitud cuál es su secuencia y sus coordenadas dentro del genoma humano, lo que permitía aumentar la resolución de esta tecnología hasta miles de veces la resolución obtenida por un cariotipo convencional. [21]

De esta manera, se distinguen dos tipos de microarrays: CGH [figura 9A] y SNP (single nucleotide polymorphism) [figura 9B]. El CGH compara la cantidad de DNA marcado con fluorescencia de una muestra del paciente que está unida a secuencias de DNA conocidas con la cantidad de DNA de una muestra de control sana que se une a las mismas secuencias de DNA. Este tipo abarca la longitud de todos los cromosomas. Sin embargo, el SNP recurre a *locus* en el genoma donde dos alelos diferentes están presentes en la población general. Los dos alelos diferentes están marcados con fluorescencia diferencial e hibridados con el DNA del paciente. La fluorescencia total y la proporción de fluorescencia de los dos tintes diferentes permiten el análisis de homocigosidad y heterocigosidad, así como su identificación.

En la [figura 9A] se representa la técnica de CGH array. Se compara el DNA del paciente con el DNA de control utilizando dos etiquetas fluorescentes diferentes. Los fragmentos de DNA del paciente y del control se hibridan con una matriz que contiene secuencias de DNA de oligonucleótidos de genes de todo el genoma humano. Cada posición en la matriz se correlaciona con una parte diferente del genoma. La intensidad relativa de las etiquetas indica cambios en el número de copias. Cuando solo está presente la etiqueta roja (DNA de control), indica una ausencia de DNA del paciente y, por lo tanto, una eliminación (estrellas rojas). Si hay más DNA de paciente que de control, la etiqueta del paciente está sobrerrepresentada (círculos verdes) e indica duplicación. Cuando no hay cambios en el número de copias, debe haber cantidades iguales de DNA etiquetado de control y de paciente (indicado con círculos azules).

En la [figura 9B] se representa un array SNP, que contiene pequeños fragmentos de DNA del genoma humano donde se sabe que hay múltiples alelos. Cada alelo está representado en la matriz y cada posición en la matriz corresponde a un *locus* genético. El DNA del paciente se hibrida con la matriz. En este caso, los pacientes que tienen el alelo A en un *locus* específico se unirán al alelo A en la matriz. Si el paciente es homocigoto, la muestra se unirá solo a A o B (AA o BB). Sin embargo, si es heterocigoto, la muestra se hibridará con A y B (AB). Los cambios en el número de copias están determinados por la intensidad relativa del DNA unido en cada alelo con una disminución relativa de las eliminaciones (barra roja) y un aumento de las duplicaciones (barra verde).

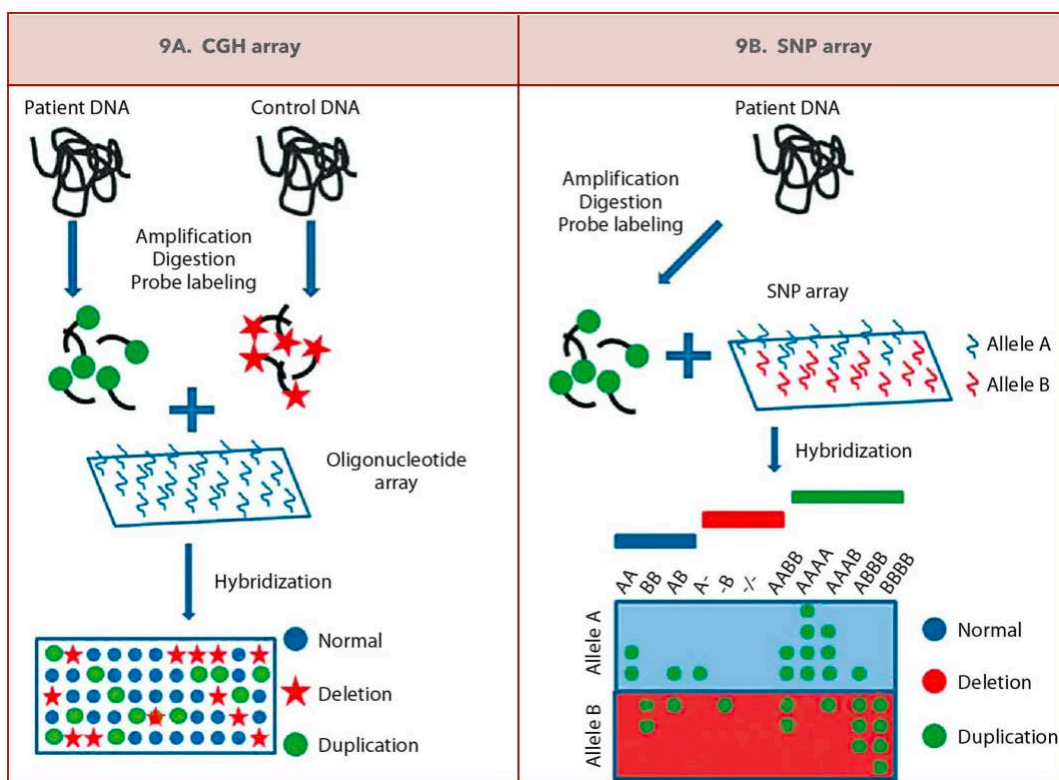


Figura 9. Representación esquemática de los dos principales tipos de microarrays.

Fuente: "Genetic testing for intellectual disability: a role in diagnostic evaluation".

Contemporary Pediatrics, 2013. [34]

En 1998 Pinkel *et al.* implementaron una nueva técnica a la que denominaron *array* CGH (*array* de hibridación genómica comparativa o aCGH), basada en la utilización de sondas que permitían la detección de mutaciones de menor tamaño en casos de cáncer de mama. Pronto aparecieron otras publicaciones científicas en las que se demostraba que esta técnica tenía más utilidades clínicas. [35]

En el año 2002, Veltman *et al.* utilizaron la técnica aCGH en regiones subteloméricas de muestras de DNA de 20 pacientes citogenéticamente seleccionados. En 18 pacientes se habían detectado reordenamientos cromosómicos microscópicos que implicaban al menos una región subtelomérica y en los dos restantes se había detectado una delección intersticial. En todos ellos se confirmaron las anomalías detectadas mediante cariotipo y FISH. Posteriormente se analizó de forma ciega de nuevo mediante aCGH con una sola reacción de hibridación con 77 sondas subteloméricas. Mediante este estudio fue posible demostrar que el aCGH era capaz de examinar todas las regiones subteloméricas de la dotación cromosómica humana con una única hibridación. Las anomalías teloméricas se detectaron correctamente en todos los pacientes con deleciones y duplicaciones teloméricas identificadas previamente y se pudo establecer el diagnóstico citogenético de 5 alteraciones más. Ya preveían los autores en este estudio que el impacto del aCGH sobre el proceso diagnóstico y el asesoramiento genético de pacientes con DI sería *“fundamental en un futuro cercano”* ya que iba a permitir el análisis genómico de un gran número de copias con una resolución sin precedentes, haciendo posible la identificación de genes causantes de enfermedad incluso sin tener una sospecha sindrómica clara antes de la realización de la prueba. [36]

Dos años más tarde, el grupo de Schoumans *et al.* utilizó el aCGH en 10 pacientes con alteraciones cromosómicas crípticas ya diagnosticadas con FISH para confirmar la fiabilidad de la técnica a la hora de detectar desequilibrios de pequeño tamaño. Siete de los pacientes portaban reordenamientos subteloméricos, uno de ellos una delección intersticial y dos casos de síndromes de microdelección (S. Di George y SMS). Entre los 10 pacientes del estudio presentaban un total de 16 alteraciones de tamaños comprendidos entre 1,3 y 20,5 Mb, distribuidos en 15 regiones cromosómicas diferentes. La alteración de menor tamaño detectada con esta técnica fue de 8,7 Mb. Tras su trabajo concluían que el aCGH era una técnica fiable a la hora de detectar desequilibrios genómicos a lo largo de todo el genoma. No obstante, destacaban como principal limitación una resolución relativamente baja (5-10 Mb), en función de la región cromosómica afectada. Destacaban su utilidad para el mapeo de todo el genoma en busca de alteraciones, facilitando la correlación fenotipo-genotipo, por lo que postulaban esta técnica como fundamental en el diagnóstico en años venideros. [37]

En el año 2005 la compañía Agilent Technologies desarrolló el primer aCGH comercial de oligonucleótidos, que conseguía llevar a cabo una cobertura completa del genoma con 44.000 sondas y una resolución media de 45 Kb. [38]

Esto supuso que aquella técnica que se había iniciado como un procedimiento artesanal se convirtiese en una producción tecnológica, protocolizada y estandarizada, con criterios de calidad validados internacionalmente. A partir de este momento se comenzó a utilizar esta técnica especialmente en las áreas de estudio genético posnatal (en el diagnóstico de pacientes con retraso mental y/o psicomotor, dismorfias...) y para tratar de caracterizar una sospecha de síndrome genético no detectable mediante el cariotipo convencional. [38,39]

Una de las principales ventajas que aportó el aCGH frente al tradicional cariotipo fue el hecho de no ser necesarias células vivas para llevar a cabo cultivos de poblaciones celulares, ya que el análisis genético se hace a partir de DNA proveniente de cualquier tipo de muestra (sangre periférica, saliva, tejidos sólidos, líquido amniótico, ...) no siendo necesario que las células estén en continua división celular, como sí ocurría en el cariotipo. Además, los requerimientos técnicos y las reacciones del ensayo pueden ser automatizadas y su análisis se puede llevar a cabo mediante programas informáticos, lo que permite minimizar los sesgos interobservador presentes en otro tipo de técnicas como el cariotipo convencional. Otra gran ventaja que ofrece esta técnica es el factor tiempo. Se estima que entre 48-72 horas después de la entrada de una muestra se puede tener finalizado el informe de resultados. El análisis genómico de alta resolución tiene además el potencial de identificar alteraciones muy pequeñas (25-75 pb) que pueden contener solo unos pocos genes y ofrece una nueva oportunidad para el descubrimiento de la función de cada uno de los genes implicados. [21]

La [tabla 2] presenta una comparación detallada las técnicas descritas, destacando sus respectivas ventajas y limitaciones para guiar la selección adecuada en función de las necesidades clínicas y los recursos disponibles.

Prueba genética	Resolución	Mutaciones puntuales	Ganancias o pérdidas	Disomía uniparental	Reordenamientos balanceados	Coste estimado
Cariotipo	5-10 Mb	-	+	-	+	150 €
FISH	Según tamaño de sonda	-	+	-	+	250-500€
MLPA	10-50 zonas específicas	+/-	+	-	-	100-200€
Secuenciación por Sanger	-	+	-	-	-	Variable
SNP array	-	+/-	+	+	-	300-800€
aCGH	50-100 Kb	-	+	-	-	500-1000€
WES	Zonas codificantes	+	+	+	-	1500 €
WGS	pb	+	+	-	+/-	> 2.500€

Tabla 2. Características de las diferentes técnicas de diagnóstico genético.

Fuente: "Nuevas metodologías en el estudio de enfermedades genéticas y sus indicaciones".

M.G. Palacios-Verdú y L.A. Pérez-Jurado. *Pediatr Integral* 2014; XVIII (8): 515-528 [26]

1.4 Aplicaciones del aCGH en la medicina actual

La práctica de aCGH se ha establecido como opción diagnóstica de primera línea en los casos de pacientes con DI o patología no filiada sin una sospecha sindrómica clara. La capacidad diagnóstica de los microarrays radica en la posibilidad de analizar el número de copias del genoma al completo. Se calcula que la probabilidad de dar con un diagnóstico certero aumenta al menos un 10% al recurrir al aCGH en los casos con dismorfias o TND con cariotipo normal. [40]

El análisis cromosómico convencional o cariotipo ha sido tradicionalmente una herramienta esencial en genética clínica. El cariotipo es una técnica económica y fiable, considerada tradicionalmente el *gold standard* del diagnóstico citogenético, especialmente en el campo del diagnóstico genético prenatal. Tanto es así que el aCGH no ha podido reemplazar por completo todas las aplicaciones que aportaba el cariotipo. Es posible mediante aCGH detectar duplicaciones, deleciones o alteraciones numéricas no poliploides que antes eran diagnosticadas mediante cariotipo, pero esta técnica no es capaz de diagnosticar todas aquellas alteraciones que no conlleven variaciones en el número de copias como ocurre en el caso de translocaciones o inversiones cromosómicas balanceadas, en las que los reordenamientos de material genético no implican pérdida o ganancia de material. Tampoco es posible mediante aCGH detectar poliploidías, ya que estas suponen cambios globales de material genético, indetectables con el sistema de sondas. No obstante, hay que tener en cuenta que el cariotipo es una prueba diagnóstica no dirigida, es decir, no va encaminado a detectar alteraciones en un gen o cromosoma concretos, si no que analiza de forma global el genoma, detectando reordenamientos de grandes regiones. Para que un reordenamiento sea detectado mediante cariotipo es preciso que estén implicadas grandes regiones del genoma o *citobandas* (aproximadamente regiones de entre 3 y 5 Mb). Es por esto que el aCGH es mucho más eficaz a la hora de detectar alteraciones de menor tamaño, con ganancias o pérdidas de material genético. [21,31]

Las primeras recomendaciones de utilización del aCGH y su normalización como prueba diagnóstica de primera línea se recogieron en un documento de consenso estadounidense, publicado en el año 2010 gracias al trabajo de un grupo de expertos que conformaban el International Standard Cytogenomic Array (ISCA) Consortium. [41]

Este documento tenía como objetivo fundamental tratar de unificar los criterios para solicitar como prueba diagnóstica de primer nivel un aCGH. En el momento de su publicación, las evidencias científicas disponibles acerca de la utilidad del aCGH en diagnóstico prenatal, hematología u otras formas de cáncer eran todavía escasas, por lo que las recomendaciones de aplicación del aCGH en este documento se centran únicamente en pacientes con problemas del neurodesarrollo (RGD, DI, TEA, ...), quedando otras posibles aplicaciones pendientes de ser revisadas.

En 2016 Bowdin *et al.* propusieron unas recomendaciones para la integración de la genética en la práctica clínica. En esta revisión, se plantea un algoritmo para ayudar a decidir las pruebas complementarias adecuadas según cada caso. Se recomienda, para una mejor sistematización de la descripción fenotípica, recurrir a clasificaciones estandarizadas del tipo *Human Phenotype Ontology* (HPO). [42]

Los principios generales que guían el algoritmo son:

- Cuando el fenotipo del paciente sea específico de una afección genética conocida para la que existen paneles genéticos dirigidos, se debe dar prioridad a dicho panel. Por ejemplo, en el caso de trastornos del espectro de Noonan, rashopatías, etc.
- El análisis de aCGH debe considerarse antes de la realización de exoma cuando el fenotipo no sea específico para una condición genética conocida y/o cuando la historia familiar no sea sugestiva de un trastorno de herencia autosómica recesiva o ligada al sexo.
- Se recurrirá en primer lugar a exoma cuando se trate de familias en las que exista consanguinidad.

Con el aumento de aCGH llevados a cabo en la práctica clínica diaria han aumentado también progresivamente las CNVs halladas. Y es precisamente su interpretación el principal reto a día de hoy para genetistas y clínicos. No todas las variantes detectadas serán clínicamente relevantes, algunas podrán ser encontradas con una frecuencia tal en la población general que serán consideradas variantes de la normalidad. [40]

Aunque nuestro conocimiento actual sobre las implicaciones clínicas de las CNVs más frecuentes está lejos de ser completo, es poco probable que las CNVs que se encuentran con frecuencia en los controles normales estén directamente relacionadas con la patogenia de la enfermedad estudiada. No obstante, tampoco se sabe a ciencia cierta cuál pudiera ser su implicación o influencia en la diferente expresión de los genes patogénicos responsables de un determinado fenotipo. Solo una minoría de las CNVs ha sido validada y a menudo es difícil determinar el tamaño de una región genómica afectada por la CNV especialmente cuando se han utilizado microarrays de baja resolución (como ocurre en el caso de microarrays más antiguos). Con la progresiva mejora de las técnicas, CNVs de menor tamaño son descubiertas cada vez, lo que supone un aumento exponencial de las referencias de estas en las bases de datos. Esto conlleva en ocasiones cierto solapamiento entre hallazgos encontrados en diferentes momentos (distintas resoluciones técnicas y sensibilidades diagnósticas). [31]

Además de las mejoras técnicas y el aumento de la resolución, resulta también fundamental para el estudio de la posible patogenia de una CNV el llevar a cabo un estudio de progenitores, de manera que si la CNV a estudio ha sido heredada de un progenitor en principio asintomático será poco probable la patogenia de la misma. No obstante, las muestras parentales no siempre son necesarias para establecer la importancia clínica de una CNV. Por ejemplo, en el caso de la DI, las CNV pueden considerarse patogénicas cuando se superponen con regiones genómicas causantes de síndromes bien definidos, descritas ya previamente en bases de datos como la Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). En estos casos, la región afectada incluirá el gen patogénico ya conocido y el fenotipo coincidirá (al menos en parte) con lo descrito en la literatura previa. Puede ocurrir también que la variante no haya aparecido *de novo* si no que sea heredada de uno de los progenitores en principio sano, en cuyo caso se explicará su patogenia por un probable mosaicismo en el progenitor, expresividad variable o penetrancia incompleta del gen afecto. [40]

1.5 Nomenclatura en el aCGH

El sistema ISCN (International System of Chromosome Nomenclature) es una publicación periódica editada por un grupo de expertos según la cual se rigen las normas de nomenclatura en citogenética humana.

Remonta sus inicios al año 1960, durante el congreso de citogenética de Denver, momento en el que se propuso ordenar los cromosomas de acuerdo con su longitud, numerando los pares del 1 al 23. El informe de esta reunión, "*A proposed standard system of nomenclature on human mitotic chromosomes*" sentó las bases para las recomendaciones posteriores que han ido surgiendo en el campo de la citogenética, con variaciones muy sutiles pese a la rápida evolución de este campo en los últimos años.

Tres años después, durante el congreso de Londres de 1963, se decidió clasificar los cromosomas tal y como había propuesto Patau años antes en 7 grupos (nombrados con las letras A-G) según su longitud y la posición del centrómero.

El siguiente cambio significativo en la historia de la nomenclatura en citogenética tuvo lugar durante el congreso de Chicago en 1966, momento en el cual se propuso un sistema estándar de nomenclatura de los cromosomas humanos y sus anomalías, sistema que, en esencia, ha resistido el paso del tiempo y es utilizado todavía a día de hoy.

En 1968 se publican (Caspersson *et al.*) las primeras imágenes de cromosomas con bandas (GTG) y en 1970 imágenes del cariotipo completo. Durante la conferencia de París de 1971 se propuso numerar los cromosomas humanos por pares, del 1 al 22 en orden decreciente de longitud, más dos cromosomas sexuales (XX o XY).

Es en 1976 cuando se crea el Comité Permanente para la Nomenclatura de la Citogenética Humana (durante el 5º Congreso Internacional de Genética Humana de Ciudad de México) y desde ese momento el ISCN publica periódicamente recomendaciones para la nomenclatura en citogenética. La más reciente actualización corresponde a la del año 2020. [43,44]

En el caso concreto de los arrays, recientemente se modificó su nomenclatura, de tal manera que ya no es necesario incluir el tipo de array (BAC, cósmido, fósido, oligonucleótido...etc) en la fórmula, aunque sí se recomienda que se incluya esta información en el informe. Se admiten a día de hoy dos maneras de nombrar las alteraciones encontradas mediante array: bien incluyendo los nucleótidos anormales y los normales que bordean el reordenamiento; o bien de forma abreviada, incluyendo solo los nucleótidos anormales.

1.6 Herramientas de consulta online

La base de datos DECIPHER (por sus siglas en inglés: Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources) y su proyecto colaborativo se iniciaron en Inglaterra en el año 2004, con la intención de constituir una herramienta útil en el diagnóstico e interpretación de los análisis de aCGH. [28]

El acrónimo DECIPHER fue seleccionado por su significado en inglés, el cual denota el proceso de descifrar o decodificar. Los participantes colaboradores tenían la capacidad de aportar información detallada sobre el fenotipo y genotipo de sus pacientes en áreas del proyecto que garantizaban la privacidad y seguridad de los datos. Utilizando herramientas bioinformáticas especializadas, se permitía a médicos e investigadores interpretar de manera exhaustiva esta información genómica. Tras obtener el consentimiento informado correspondiente, se habilitaba el acceso a los datos a través del buscador del genoma Ensembl®, facilitando así la identificación de pacientes con CNVs. Este enfoque dio inicio a una red de colaboración a escala global entre genetistas, lo que contribuyó significativamente a la aceleración en la identificación de nuevos síndromes y al avance en la comprensión de la función de los genes identificados. [45]

DECIPHER se ha convertido a día de hoy en un sistema dinámico y en permanente actualización, de tal manera que en cada búsqueda es capaz de aportar los datos más recientes con respecto al contenido genético consultado. Cada aportación de genes y sus características se revisan y actualizan continuamente. Además, se establece un vínculo con otras bases de datos como HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC), OMIM, PubMed, GeneReviews, Ensembl genes, ... de esta manera se puede acceder a los datos relacionados con la funcionalidad de cada gen además de acceder a las publicaciones científicas publicadas al respecto. Actualmente el acceso a su base de datos es libre para el público general, aunque está protegido de forma segura con contraseña el acceso cuando se quiere subir o modificar la información relativa a los pacientes previamente depositados en la base de datos.

La base de datos DECIPHER incorpora además una representación gráfica de la región cromosómica afectada, de manera que es posible identificar qué genes están incluidos en dicha región. También es posible analizar la superposición con alteraciones previamente descritas por otros colaboradores e incorporar o comparar datos del fenotipo de los pacientes registrados.

Mediante esta herramienta se pretende incrementar los conocimientos acerca de microdeleciones o duplicaciones cromosómicas, mejorar la atención médica y el consejo genético a pacientes afectados y sus descendientes y facilitar la investigación en el estudio de los genes que afectan al desarrollo humano y de la salud. [21]

1.7 Recomendaciones para elaborar un informe

La EMQN (European Molecular Quality Network) establece pautas detalladas sobre el contenido y formato de los informes generados a partir de la técnica de aCGH, que deben incluir:

- o **Datos demográficos del paciente:** nombre y apellidos, fecha de nacimiento y sexo.
- o **Motivo de solicitud del estudio.**
- o **Datos del profesional de referencia:** identificación y filiación institucional.
- o **Datos de la muestra:** fecha de recepción, tipo de muestra y cantidad utilizada.
- o **Datos de la técnica:** tipo de array utilizado, plataforma utilizada, densidad del array, lote del array y técnica de marcaje.
- o **Software empleado para el análisis de datos.**
- o **Resultado:** variantes patogénicas, polimorfismos, variantes de significado incierto, variantes benignas, posibles genes OMIM afectados, ...
- o **Interpretación de resultados:** evaluación de la normalidad, patogenicidad o inconsistencia de los hallazgos, así como recomendaciones sobre la necesidad de repetir o ampliar el estudio, y sugerencias para investigar a otros posibles familiares afectados.

La interpretación del significado de las CNVs encontradas suele clasificarse en tres categorías principales:

1. **PATOGÉNICA:** se asigna esta interpretación en casos de síndromes bien definidos, variantes *de novo* (que no están presentes en ninguno de los progenitores) y cambios de gran tamaño que se sabe que están asociados con enfermedades.
2. **VOUS o VUS** (variant of uncertain significance): esta categoría se utiliza para variantes cuyo impacto clínico no está claro debido a la falta de información suficiente sobre su asociación con enfermedades o su efecto funcional.

3. **BENIGNA:** se aplica esta interpretación cuando la CNV se hereda de un progenitor sano y no se ha asociado previamente con ninguna enfermedad.

El rendimiento diagnóstico de la prueba se define como el número de pacientes con variantes anormales encontradas dividido por el número total de pacientes analizados. Este indicador proporciona información sobre la eficacia de la prueba para detectar variantes genéticas relevantes en la población estudiada. [41]

Los centros de investigación y laboratorios comerciales han optado en su mayoría por el uso de aCGH basados en oligonucleótidos o SNP, cuya principal ventaja es su flexibilidad a la hora de la selección de la sonda, lo que permite una mayor personalización del contenido de la prueba. Es preciso buscar un equilibrio entre sensibilidad y especificidad a la hora de elegir las características del test. La sensibilidad viene determinada fundamentalmente por la cobertura de la sonda y su resolución, además de por el espaciamiento de las sondas genómicas seleccionadas para el aCGH. Se considera que para que el aCGH sea capaz de detectar reordenamientos genómicos clínicamente significativos con una resolución más elevada que la que consigue un cariotipo convencional debería detectar desequilibrios menores de 5 Mb. Actualmente las plataformas de aCGH disponibles están diseñadas para ser capaces de detectar reordenamientos de entre 100-250 Kb y de hasta 20-50 Kb en el caso de regiones críticas en las que ya se han descrito alteraciones previamente (*regiones blanco*). Este nivel de resolución es hasta 10 veces superior que el que ofrece el cariotipo convencional, lo que supone una capacidad de la prueba de ser un *screening* fiable para identificar síndromes ya conocidos de microduplicación o microdelección. No obstante, hay que tener en cuenta que el aCGH no será capaz de detectar reordenamientos equilibrados (sin ganancia o pérdida de material), alteraciones que sí es capaz de detectar el cariotipo convencional. Es por esto que la sensibilidad clínica del aCGH también dependerá de la proporción de reordenamientos cromosómicos aparentemente equilibrados y potencialmente patogénicos (translocaciones en las que se haya perdido o ganado material cromosómico, no detectable en el cariotipo convencional pero sí en el aCGH), y en el porcentaje de mosaicismo de la muestra.

1.8 Recomendaciones clínicas

En el consenso para la implementación de los arrays en genética clínica se recogen las recomendaciones generales en relación a la aplicabilidad clínica del aCGH. Las pautas se centran en varios aspectos cruciales para garantizar el uso adecuado y efectivo de esta técnica en el ámbito de la genética clínica.

Estas directrices proporcionan un marco orientativo para la integración efectiva del aCGH en la práctica clínica, con el objetivo de mejorar el diagnóstico, manejo y asesoramiento genético de los pacientes con condiciones genéticas. [21]

Entre las principales recomendaciones se incluyen:

1. En el caso de pacientes afectados de DI, RGD, TEA y/o anomalías congénitas múltiples ninguna plataforma es mejor que otra. Si la densidad los cubre adecuadamente, pueden utilizarse aCGH de BAC, oligonucleótidos o SNP con buen grado de resolución.
2. Con el objetivo de aportar al menos la misma resolución que el cariotipo convencional, los aCGH deben tener una cobertura uniforme en todo el genoma para detectar áreas de desequilibrio de al menos 5 Mb, aunque se recomienda una resolución de hasta 400 Kb en determinadas regiones.
3. Puesto que el rendimiento diagnóstico del aCGH es mayor que el del cariotipo convencional, debe estar disponible como primera opción de laboratorio en el caso de pacientes con DI, RGD, TEA y/o anomalías congénitas múltiples. Además, el coste de la prueba está disminuyendo progresivamente, por lo que es cada vez más clara su indicación como prueba de primer nivel, ya que puede complementar e incluso anticipar al cariotipo con el fin de minimizar la pérdida de oportunidades de llegar al diagnóstico del paciente.
4. En el caso de medicina prenatal, podrán aplicarse aCGH orientados a regiones conocidas de patologías bien definidas. Esto permite incrementar la detección de reordenamientos genómicos fetales. Se trata de una prueba coste efectiva, además de bien aceptada por las gestantes. Es preciso asesorar previamente a la

pareja e informar sobre los alcances, limitaciones, beneficios y utilidades de los estudios de aCGH en medicina prenatal. Se recomienda contar con una comunicación fluida entre laboratorios y clínicos solicitantes, para poder coordinar consultas de asesoramiento genético previas y posteriores a la solicitud del estudio genético.

5. Los estudios de aCGH deberán ser solicitados e interpretados por profesionales sanitarios capaces de transmitir la información al paciente y/o a su familia, completando un correcto asesoramiento genético.
6. Los aCGH deberían ser informados por citogenetistas, genetistas moleculares o genetistas clínicos con entrenamiento suficiente en genética humana. Los aCGH deberán ser informados siguiendo las recomendaciones internacionales del ISCN más actualizadas. Los genetistas deben registrar los resultados del aCGH (genotipo y fenotipo) en una base de datos adecuada para facilitar el intercambio de información. En el registro de estos pacientes en las bases de datos nacionales o internacionales deberá atenderse la legislación vigente sobre protección de datos personales y cualquier normativa nacional o internacional al respecto.
7. Los informes de aCGH deben contener un conjunto de datos actualizados y una interpretación clínica de los resultados, con los genes OMIM afectados e información actualizada comparada con las bases de datos de CNV existentes.
8. La información relativa a los aCGH de pacientes con fenotipos específicos debiera volcarse en las bases de datos internacionales, con el fin de ampliar la información disponible y participar en la descripción de nuevas patologías de reordenamiento genómico, incrementar la información disponible y el conocimiento genómico en general. Esta información deberá recogerse salvaguardando todos los criterios éticos, legales y administrativos vigentes y que marquen las comisiones o comités específicos de cada administración o institución.

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Desde la primera publicación en la que se hacía referencia a la técnica de hibridación genómica comparativa hasta la actualidad, el aumento del potencial diagnóstico del aCGH ha sido exponencial, de forma que se ha convertido de manera inevitable en una herramienta clave en el diagnóstico de un gran número de patologías en un amplio espectro de áreas clínicas. [33]

Se considera que el aCGH ha tenido y sigue teniendo una importancia clínica significativa en el campo de la neuropediatría. Actualmente, se considera una prueba diagnóstica fundamental en la evaluación de DI, TA y TEA. Esta técnica ha permitido una mejor comprensión de las bases genéticas de estas condiciones y ha facilitado la identificación de variantes genéticas relevantes para el diagnóstico y manejo clínico de los pacientes. [21]

El mayor uso del aCGH ha resultado en un aumento en el número de casos estudiados y en la cantidad de resultados obtenidos. Sin embargo, es importante destacar que este aumento no siempre se traduce automáticamente en nuevos diagnósticos, a menos que se realice una actualización y reevaluación periódica de los datos obtenidos. Esto resulta esencial para mantener la relevancia clínica de los hallazgos genéticos, ya que el significado de estos puede evolucionar con el tiempo a medida que se publica nueva evidencia científica.

Un diagnóstico etiológico preciso proporciona la base para ofrecer tratamientos específicos y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Además, permite a las familias acceder a recursos socio-sanitarios y grupos de apoyo, así como recibir asesoramiento genético para la planificación familiar futura.

Hasta la fecha, no se han establecido intervalos de tiempo estandarizados para llevar a cabo la revisión de los datos obtenidos mediante aCGH. Esto significa que el período para realizar esta revisión queda a criterio de cada laboratorio responsable del análisis genético. Como resultado, existe una gran disparidad en los protocolos utilizados (o la ausencia de ellos) en diferentes centros hospitalarios. Esta falta de estandarización puede generar inconsistencias en la interpretación de los resultados y en la actualización de la información genética relevante para el diagnóstico clínico.

Por lo tanto, es fundamental que los laboratorios y centros hospitalarios desarrollen protocolos claros y actualizados para la revisión periódica de los datos genéticos, con el fin de garantizar la precisión y relevancia de los hallazgos en la práctica clínica.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La Sociedad Americana de Genética Humana (ASHG), en su consenso de 2010 respaldado por investigaciones realizadas por el ISCA, estableció que el aCGH debe ser considerado como el primer escalón diagnóstico en individuos con sospecha de DI, RGD o anomalías congénitas. El cariotipo convencional se reservará para aquellos pacientes con indicios de síndromes con fenotipo característico, antecedentes familiares de abortos múltiples o familias con reordenamientos cromosómicos. [41]

El incremento en la solicitud de análisis de aCGH en los últimos años ha generado una acumulación de datos, los cuales no siempre son adecuadamente evaluados ni reevaluados con el paso del tiempo. Esta situación puede generar una falsa sensación de seguridad al obtener resultados que se consideran "normales", sin una comparación con la literatura más actualizada, lo que puede resultar en casos sin un diagnóstico completo.

3.1 *Objetivo principal*

Analizar los hallazgos obtenidos en los aCGH solicitados en la consulta de neuropediatría del HUSP y elaborar con ellos una base de datos.

Esta base de datos se concibe con la finalidad de facilitar su comparación y actualización periódica con repositorios internacionales, a medida que se documenten nuevos conocimientos sobre las implicaciones de las variantes genéticas identificadas.

3.2 *Objetivos secundarios*

1. Reevaluar los casos recogidos durante el período de estudio, con el fin de determinar si las CNVs encontradas justifican o no su clínica y contemplar posibles cambios de significación de las mismas con el paso del tiempo según lo publicado.
2. Determinar la necesidad de completar la búsqueda etiológica de los casos estudiados si se determina que los hallazgos en el aCGH solicitado no explican la clínica de los pacientes.
3. Estudiar la incidencia de los diferentes TND evaluados en la consulta de neuropediatría, así como determinar la prevalencia de los casos previamente diagnosticados y controlados durante el periodo de estudio.
4. Revisar y optimizar el protocolo de evaluación clínica del paciente con sospecha de TND aplicado en las consultas especializadas de neuropediatría del HUSP.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 *Diseño del estudio*

Se diseñó un estudio retrospectivo descriptivo de los resultados obtenidos en el aCGH solicitado en pacientes en edad pediátrica en el HUSP, entre noviembre de 2016 y marzo de 2020.

Todos los resultados obtenidos habían sido clasificados según la literatura publicada hasta la fecha del análisis en resultado **normal** (no se detectan variaciones en el número de copias), **variante benigna** (la CNV reportada ya había sido previamente descrita como no causante de patología), **de significado incierto** (se encuentran CNVs que no habían sido previamente reportadas asociadas a la clínica del paciente) o **patogénica** (la variante encontrada determina un diagnóstico etiológico reportado previamente como síndrome de duplicación/delección o bien es potencialmente patológica porque la zona afectada contiene genes que se han asociado a patología).

La labor descriptiva y analítica de este trabajo consistió en llevar a cabo una reevaluación de las variantes encontradas mediante la búsqueda en diversos repositorios y bases de datos indexadas de bibliografía como ClinVar, PubMed o DECIPHER. De esta manera, se comprobaba si su significación había podido sufrir cambios con el paso de los años. La reclasificación del significado inicial de las variantes estudiadas podía estar motivada por la publicación de nuevos conocimientos sobre la variante (o de la asociación gen-enfermedad); por una solicitud de estudio en un miembro de la familia (estudio de segregación de la variante encontrada), como resultado de pruebas diagnósticas adicionales solicitadas al caso índice o debido a la evolución del fenotipo del paciente de manera que se cuestionase el diagnóstico de sospecha inicial.

Debido a que no existen protocolos estandarizados en nuestro país para llevar a cabo este proceso de reevaluación, ni se disponía de un protocolo de actuación propio en la unidad de neuropediatria del HUSP, se siguieron las directrices sugeridas por la *Association for Clinical Genomic Science* (ACGS) y por la *British Society for Genetic Medicine* (BSGM). [46]

4.2 Población de referencia y de estudio

El HUSP, ubicado en la ciudad de Logroño, es el centro de referencia en la Comunidad Autónoma de La Rioja. Atiende a una población de 324.226 personas, de las cuales 54.278 se encuentran en edad de atención pediátrica (menores de 14 años) según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) de 2023.

Se revisaron inicialmente todos los estudios de aCGH realizados durante el periodo de estudio, aunque fueron los casos derivados desde neuropediatría (que constituyen la mayor parte de la muestra) los que fueron reestudiados con la bibliografía más actual.

Los datos se obtuvieron gracias a la base de datos del servicio de laboratorio del HUSP y a la historia clínica informatizada en Selene®.

4.3 Criterios de inclusión y exclusión

Se revisaron todas las muestras de aCGH que habían sido enviadas al servicio de laboratorio del HUSP.

Se excluyeron del estudio:

1. Muestras que no pertenecían a pacientes pediátricos (salvo aquellos análisis de pacientes adultos enviados como parte del estudio de segregación de CNVs encontradas en pacientes pediátricos).
2. Muestras procedentes de pacientes que aun estando en edad pediátrica, solo fueron estudiados como parte de un estudio familiar, no como caso índice.

No hubo otros criterios de exclusión, salvo que la familia no estuviese de acuerdo en participar en el estudio.

4.4 Procedimiento de estudio

Una vez obtenido el consentimiento informado de las familias de los pacientes se procedió a una recogida de datos de carácter demográfico y asistencial.

- o **Variables demográficas:** sexo, etnia, fecha de nacimiento, tipo de embarazo, edad en el momento del estudio.
- o **Servicio peticionario y motivo de petición:** TEA, epilepsia, retraso en la adquisición de ítems del desarrollo psicomotor, dificultades del aprendizaje, DI, RGD, fenotipo característico, ...
- o **Resultado del aCGH:** normal o CNV encontrada con su interpretación correspondiente. Tamaño de la CNV, ganancia o pérdida de material genético, número de genes incluidos, realización de estudio de segregación de las variables encontradas, heredabilidad...
- o **Laboratorio responsable del análisis:** laboratorio externo o laboratorio de HUSP.

Definición de las variables utilizadas:

- Sexo: variable cualitativa dicotómica (varón/mujer).
- Edad: variable cuantitativa continua expresada en años completos. Obtenida a partir de las variables fecha de estudio menos fecha de nacimiento.
- Etnia: variable cualitativa nominal (caucásico, asiático, hindú, gitano, afroamericano, amerindio, árabe o mestizo).
- Tipo de embarazo: variable cualitativa nominal. Espontáneo, FIV (fecundación *in vitro*) con gametos de progenitores, FIV con donación de gametos o adopción.
- Resultado del aCGH: variable cualitativa nominal. aCGH normal, CNV patológica, CNV significado incierto o CNV benigna.
- Tamaño de la CNV: variable cuantitativa continua.
- Número de genes incluidos: variable cuantitativa discreta.
- Ganancia o pérdida de material genético: variable cualitativa dicotómica.
- Tipo de herencia: variable cualitativa nominal (*de novo*, materna o paterna).

Como estudio complementario, también se recogieron datos acerca del análisis (si se había solicitado) para descartar el FXS.

La doctoranda participó en el diseño del estudio y en la interpretación y revisión de los datos. La extracción de las muestras fue llevada a cabo por el personal de enfermería del hospital de día del servicio de pediatría y el procesado de las muestras por parte del laboratorio de citogenética del HUSP, siguiendo el procedimiento habitual.

El análisis de aCGH se realizó en sangre periférica con la plataforma comercial de SurePrint G3 Human CGH ISCA v2 Microarray 8x60k de Agilent Technologies y previamente (estudios solicitados antes de enero de 2018) mediante el kit qChipPost.

4.5 *Consideraciones éticas*

El estudio se llevó a cabo cumpliendo las normas de buena práctica clínica y las recomendaciones deontológicas de la Declaración de Helsinki (59ª Asamblea General, Seúl, Corea del Sur, octubre 2008). [47,48]

El consentimiento informado [anexo 2] para la investigación y publicación de los resultados se obtuvo de todos los pacientes y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación con medicamentos de La Rioja (CEImLAR), Ref. CEImLAR P.I 373 [anexo 3].

En cuanto a la confidencialidad de los datos obtenidos, se hizo conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

4.6 *Limitaciones del estudio*

La principal limitación de este estudio radica en su diseño retrospectivo, con los posibles sesgos y errores inherentes que ello conlleva. Los datos fueron recopilados de la base de datos del servicio de laboratorio del HUSP y posteriormente se complementaron mediante la historia clínica informatizada en Selene®.

Para mitigar el sesgo de participación, se evitó reclutar pacientes específicamente para el estudio y se solicitó su consentimiento informado para el uso de sus datos. Además, se realizó una búsqueda activa de información complementaria relevante durante las consultas programadas de seguimiento clínico en neuropediatría.

A pesar de estos esfuerzos, es importante reconocer que el diseño retrospectivo del estudio puede limitar la interpretación de los resultados y la generalización de los hallazgos. Se recomienda considerar estas limitaciones al interpretar los resultados y al planificar futuras investigaciones en este campo.

Cabe destacar que este estudio carece de un grupo de control. Es cierto que los pacientes en estudio por sospecha de TND suelen estar expuestos a diversas intervenciones médicas como derivaciones a especialistas, estudios de imagen o pruebas de laboratorio. El diseño retrospectivo de nuestro estudio limita su capacidad para demostrar que tales intervenciones hubiesen sido diferentes en función del resultado obtenido tras el estudio genético.

Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con un diagnóstico definitivo después del aCGH, según se refleja en sus notas clínicas, no se sospechaba un diagnóstico específico previamente. Por lo tanto, parece poco probable que las intervenciones realizadas después del diagnóstico certero se hubieran llevado a cabo de otra manera. Además, sería difícil obtener un grupo de control adecuado debido a la heterogeneidad de las condiciones identificadas en este estudio.

Es importante tener en cuenta las limitaciones inherentes a la técnica de aCGH. Como se mencionó anteriormente, esta técnica no es capaz de detectar reordenamientos o inserciones balanceadas, inversiones, poliploidías o niveles bajos de mosaicismos

(inferiores al 25%). Además, la capacidad de detectar duplicaciones o deleciones depende del nivel de resolución de la técnica utilizada.

En el caso de la muestra estudiada, se llevaron a cabo análisis por parte de dos laboratorios diferentes, utilizando dos kits distintos dependiendo del momento de la solicitud: qChipPost (muestras extraídas antes de 2018) y SurePrint G3 Human CGH ISCA v2 Microarray, 8x60k de Agilent Technologies. Ambos kits tienen una resolución de 60 Kb, lo que hace que los datos sean comparables *a priori*. Sin embargo, es preciso considerar las diferencias potenciales en la sensibilidad y especificidad de cada kit y en los procedimientos de análisis utilizados por cada laboratorio.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

El período de investigación se extendió desde noviembre de 2016 hasta marzo de 2020.

Durante este tiempo se documentaron un total de 459 casos de los cuales, 19 (4,14%) correspondían a casos índice de pacientes adultos y 75 casos (16,34%) a estudios familiares de pacientes pediátricos.

Finalmente se analizaron 365 aCGH de pacientes pediátricos, de edades comprendidas entre los 0 y los 15 años, suponiendo un 79,52% de las muestras totales. [Figura 10]

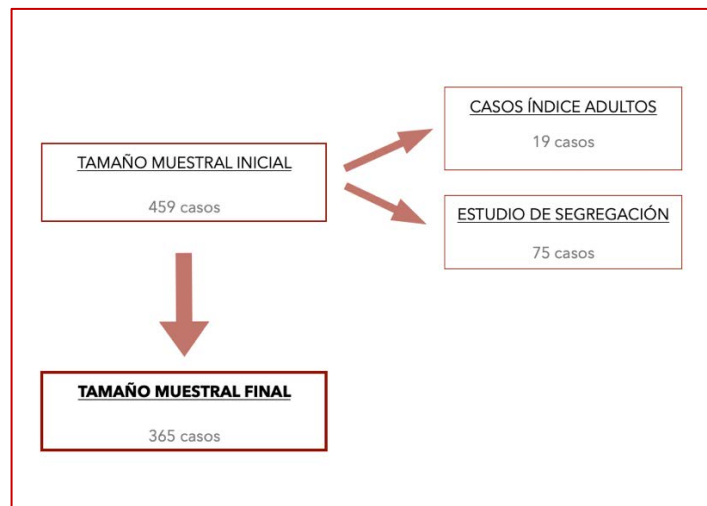


Figura 10. Algoritmo de tamaño muestral

Las características demográficas de la muestra como sexo, etnia, edad o tipo de embarazo, así como el motivo por el cual se solicitó el estudio genético y cuál fue la subespecialidad pediátrica responsable de la solicitud se describen a continuación.

SEXO	Varón	257	70,41 %
	Mujer	108	29,59 %
ETNIA	Caucásico	265	72,60 %
	Árabe	39	10,68 %
	Amerindio	29	7,95 %
	Gitano	16	4,38 %
	Hindú	9	2,47 %
	Afroamericano	3	0,82 %
	Mestizo	3	0,82 %
	Asiático	1	0,27 %
EDAD	Lactantes	15	4,11 %
	Preescolares	195	53,42 %
	Escolares	121	33,15 %
	Adolescentes	34	9,32 %
TIPO DE EMBARAZO	Espontáneo	353	96,71 %
	FIV ¹	5	1,37 %
	FIV ²	4	1,10 %
	FIV ³	1	0,27 %
	Adopción	2	0,55 %

Tabla 3. Características demográficas de la muestra.

Preescolares: de 1-5 años. Escolares: de 6 a 11 años. Adolescentes: de 12 a 15 años. FIV¹: gametos de los progenitores. FIV²: ovodonación. FIV³: donación de espermia.

Respecto a la distribución por sexos, 257 pacientes (70,41%) fueron varones y 108 (29,59%) fueron mujeres, mostrando diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p < 0,001$ obtenido mediante la prueba de chi-cuadrado con un grado de libertad igual a 1. [Figura 11]

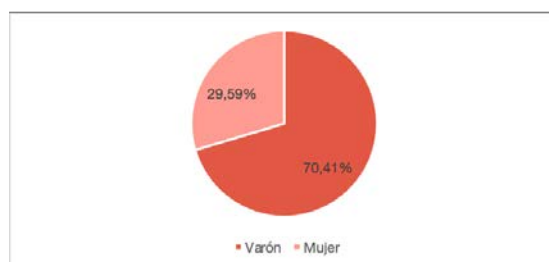


Figura 11. Distribución por sexos

En la [figura 12] se muestra la distribución de la población según su etnia. La más frecuente fue la caucásica (265 pacientes; 72,6%), seguida de árabe (39 pacientes; 10,68%), amerindia (29 pacientes; 7,95%), gitana (16 pacientes; 4,38%) e hindú (9 pacientes; 2,47%). También se recogieron 3 pacientes afroamericanos, 3 mestizos (progenitores de etnias diferentes) y 1 paciente asiático, que representaron \approx 1% de la muestra.

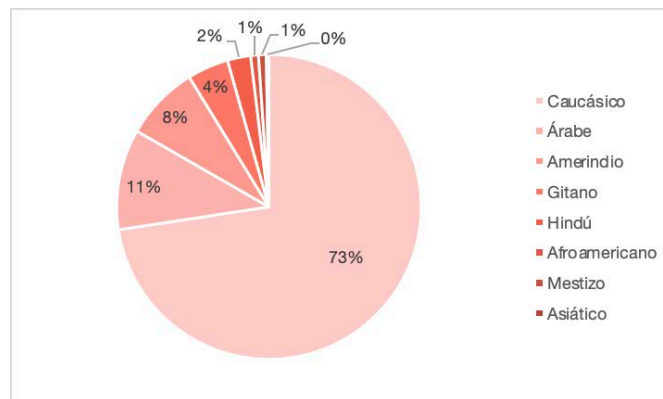


Figura 12. Distribución por etnias

La distribución por edades, comprendidas entre los 0 y los 15 años se muestra en la [figura 13]. Del total de la muestra de 365 pacientes, 15 (4,11%) tenían menos de 1 año de vida. El grupo más numeroso, 195 pacientes, fue el de preescolares (1-5 años), constituyendo el 53,42% de la muestra. Los 121 pacientes pertenecientes al grupo de escolares (6-11 años) supuso el 33,15%. Por último, 34 pacientes (9,32%) fueron adolescentes (12-15 años).

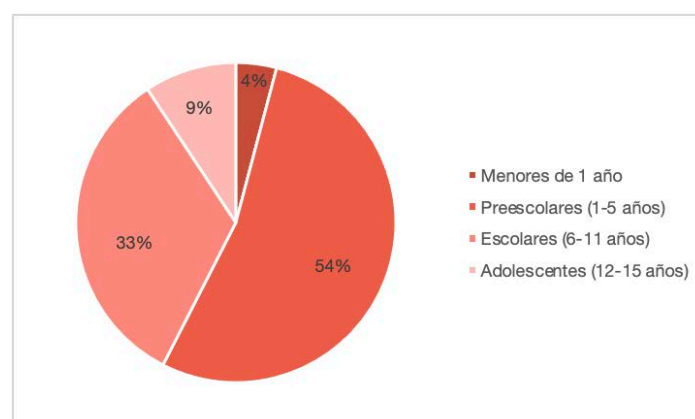


Figura 13. Distribución por edad

Como se observa en la [figura 14] el 96,71% de los casos fueron fruto de un embarazo espontáneo (353 pacientes), siendo 5 casos embarazos tras FIV con gametos de progenitores, 4 FIV con ovodonación y 1 caso tras FIV con donación de esperma. No se registró ningún caso de FIV con donación de ambos gametos. Dos pacientes fueron adoptados, careciendo por tanto de información genética y clínica de los progenitores biológicos.

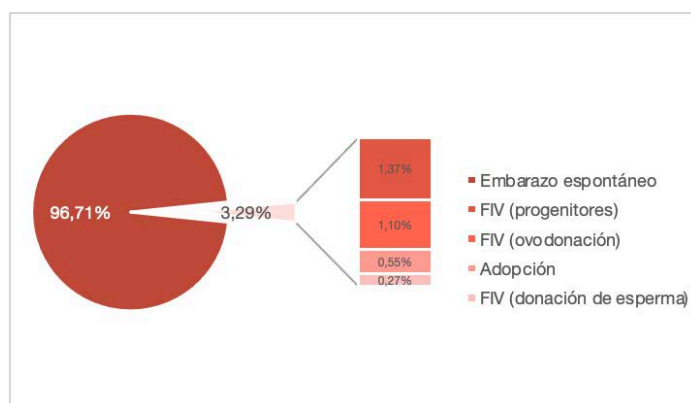


Figura 14. Distribución por tipo de embarazo

Por último, se incluyeron 6 parejas de hermanos. De este subgrupo, 2 individuos ya no se encontraban en edad pediátrica en el momento del estudio por lo que se excluyeron del análisis (uno de ellos afecto de DI y otro, de 16 años y sin patología, se estudió como parte del estudio de segregación de un paciente afecto de retraso del lenguaje en el que se había detectado una VOUS en el cromosoma X). En el caso de las otras 4 parejas restantes, ambos hermanos presentaban clínica que motivó la petición de aCGH. Se describen sus características a en la [tabla 4].

	SEXO	RAZA	EDAD	MOTIVO DE PETICIÓN	RESULTADO
PAREJA 1	Varón	Amerindio	14	Discapacidad intelectual	arr[GRCh37] 1p36.33 (1201623_1609568)x1 arr[GRCh37] 14q21.2 (45633823_46669990)x3
	Varón	Amerindio	28	Estudio familiar. Discapacidad intelectual	arr[GRCh37] 1p36.33 (1201623_1609568)x1 arr[GRCh37] 14q21.2 (45633823_46669990)x3
PAREJA 2	Varón	Caucásico	2	Retraso del lenguaje	arr[GRCh 37] Xq28(152004701_152165208)x2
	Varón	Caucásico	16	Estudio familiar	NORMAL
PAREJA 3	Mujer	Caucásico	13	Dificultades del aprendizaje. Discapacidad intelectual	arr[GRCh37] 11q25(134124127_134555550)x3
	Varón	Caucásico	10	Discapacidad intelectual	arr[GRCh37] 11q25(134124127_134555550)x3
PAREJA 4	Varón	Gitano	1	Trastorno del espectro autista	NORMAL
	Varón	Gitano	2	Retraso global del desarrollo. Epilepsia	NORMAL
PAREJA 5	Varón	Caucásico	3	Trastorno del espectro autista	arr[GRCh37] 10q23.1(84298588_84377893)x1 arr[GRCh37] 22q11.23q12.1(25695469_25903543)x1
	Varón	Caucásico	3	Trastorno del espectro autista	arr[GRCh37] 10q23.1(84298588_84377893)x1 arr[GRCh37] 22q11.23q12.1(25695469_25903543)x1 arr[GRCh37] 5q13.2(69238677_70587018)x1
PAREJA 6	Varón	Árabe	10	Retraso global del desarrollo	NORMAL
	Varón	Árabe	6	Retraso global del desarrollo	NORMAL

Tabla 4. Descripción de las parejas de hermanos incluidas en el estudio.

En relación a la subespecialidad encargada de solicitar el estudio, la mayoría de los pacientes provenían de las consultas de neuropediatría como servicio de referencia, abarcando el 95,89% de los casos (350 pacientes), aunque también se registraron casos desde otras subespecialidades pediátricas como neonatología (9 casos), endocrinología (3 casos), cardiología (2 casos) o digestivo (1 caso). [Figura 15].

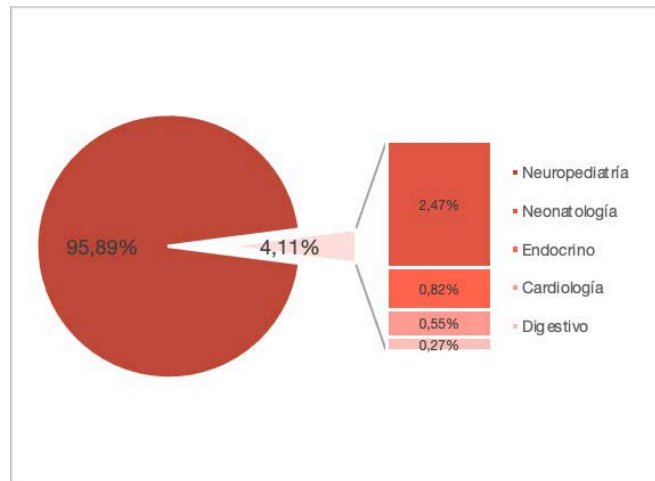


Figura 15. Distribución según la subespecialidad pediátrica solicitante

Además, en cuanto a los motivos por los cuales se solicitó el estudio etiológico los más frecuentes fueron el retraso del lenguaje (140 casos; 38,36%), los trastornos del espectro autista (102 casos; 27,95%) y las dificultades del aprendizaje (66 casos; 18,08%), como se describe en la [figura 16].

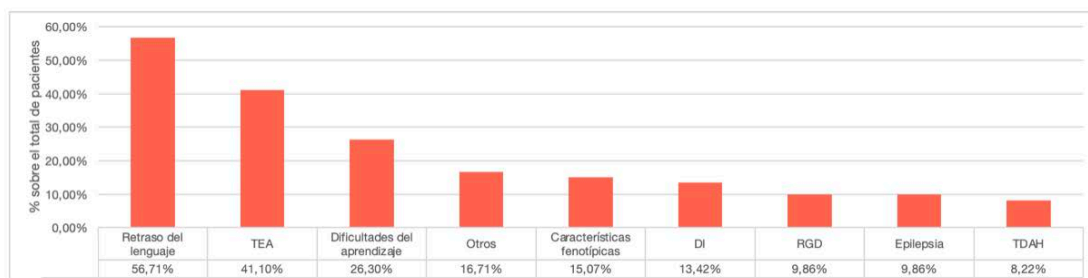


Figura 16. Motivos de consulta

Algunos de los pacientes presentaban más de un signo guía que motivó el estudio etiológico. Por ejemplo, de los 140 pacientes con retraso del lenguaje, 73 lo presentaban como único síntoma y 34 asociaban además dificultades en la comunicación e interacción social que podían ser englobadas en los trastornos del espectro autista, suponiendo el 24,29% del total de los pacientes con retraso del lenguaje.

En el caso de los pacientes afectados de TEA (102 pacientes), 54 de ellos no presentaban más clínica asociada, mientras que la comorbilidad más frecuente fue el retraso del lenguaje (descrito como problemática asociada en 34 pacientes, representando el 33,33% del total de pacientes afectados de TEA). Otra comorbilidad asociada fue descrita de manera anecdótica.

En la [figura 17] se muestran los resultados de los análisis de aCGH. En el 74% de los casos el resultado fue normal. Respecto al número de CNVs encontradas en cada paciente, el 19% de los pacientes presentaba una variante, el 5% dos variantes y el 1% tres variantes.

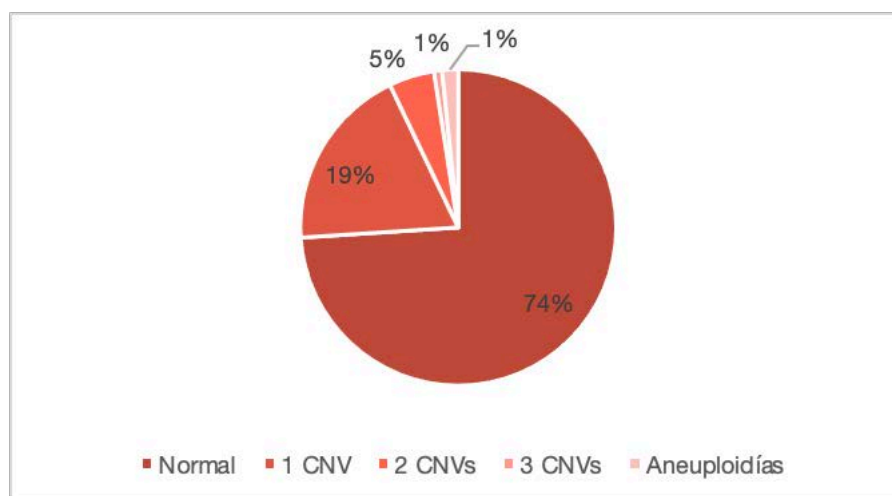


Figura 17. Resultado de aCGH

Las CNVs encontradas fueron clasificadas según su significado clínico y la evidencia científica en el momento del análisis en benignas, patogénicas o VOUS.

Además, en algunos pacientes se detectaron variaciones en el número total de cromosomas (aneuploidías). Este grupo será comentado de manera independiente.

Se pasa a detallar a continuación cada uno de estos grupos.

CNVs patogénicas

En 20 pacientes (5,48%) de los 365 de la muestra se detectaron variantes clasificadas como patogénicas según la literatura científica disponible en el momento del análisis.

Un total de 11 pacientes (55%) fueron varones y 9 (45%) fueron mujeres.

Respecto a la distribución por etnias, se incluyeron: 16 pacientes caucásicos (80%), 2 pacientes árabes (10%) y 2 pacientes amerindios (10%).

En cuanto a la distribución por edad, el grupo más numeroso fue el de preescolares de entre 1 y 5 años, llegando a suponer el 50% de los pacientes portadores de CNVs patogénicas. Hubo 6 pacientes (30%) de entre 6 y 11 años, 3 pacientes (15%) de entre 12 y 15 años y 1 paciente menor de 1 año (5%).

En la distribución en cuanto a los cromosomas afectados llama la atención que 5 de las variantes se encontraron en el cromosoma 16, suponiendo el 25% de la muestra. También fueron frecuentes en el cromosoma 17 (3 CNVs, 15%). Hubo 2 variantes en los cromosomas 1, 15 y X y se encontró 1 variante en los cromosomas 3, 7,8, 10, 18 y 22. No se detectaron alteraciones en los cromosomas 2, 4, 6, 9, 11, 12, 13, 14, 19, 20, 21 e Y.

Respecto a la alteración detectada, 11 de los casos fueron CNVs por ganancia de material genético y 9 de ellos por pérdida.

En 6 de los pacientes de este grupo no se completó el estudio de segregación de las variantes encontradas. Tampoco se realizó el estudio en la paciente **#AR200**, debido a que se trataba de una paciente adoptada y no se disponía de datos prenatales ni acceso a sus progenitores biológicos. De los restantes 13 casos en los que sí se llevó a cabo el estudio familiar, se determinó que en 8 de ellos la variante había aparecido *de novo* en el paciente mientras que en 5 de ellos la variante había sido heredada (4 de herencia materna y 1 paterna).

Se detallan a continuación los diagnósticos obtenidos en este grupo de pacientes:

CROMOSOMA 1

#AR028

Paciente mujer, caucásica, en seguimiento en neuropediatría por sospecha de TEA, a la que se le solicitó aCGH a la edad de 2 años. Antecedente personal de prematuridad extrema (26+ 1 semanas de edad gestacional) por rotura prematura de membranas.

Se encontró una duplicación *de novo* de aproximadamente 2 Mb de tamaño: **arr[GRCh37] 1q21.1q21.2(145788863_147824207)x3**, reportada como probablemente patogénica, causante del **síndrome de duplicación 1q21.1** (OMIM 612475). Esta duplicación altera la dosis de al menos 15 genes, algunos de ellos descritos en OMIM asociados a patología.

La sintomatología descrita en este síndrome incluye macrocefalia, frente prominente, hipertelorismo, hipoplasia del cuerpo caloso y vermis cerebelar, retraso mental moderado, dificultades de aprendizaje, autismo y esquizofrenia. Se describe en este síndrome una penetrancia incompleta, lo que explica que este fenotipo no fuese descrito en nuestra paciente.

En esta paciente no se solicitó estudio de segregación de la variante encontrada.

En la actualidad con 9 años, la paciente está escolarizada en régimen de educación especial y presenta una importante problemática de comunicación e interacción social. También se reportan dificultades a nivel conductual, con el control de impulsos y con la alimentación. Se encuentra en seguimiento en otorrinolaringología (ORL) por hipoacusia bilateral y en nefrología por reflujo vesicoureteral (RVU), aunque no ha presentado infecciones de orina de repetición.

#AR209

Paciente varón, caucásico, sintomatología compatible con TEA, lo que motivó la petición del aCGH a la edad de 3 años.

Se encontró una variante catalogada como probablemente patogénica en el cromosoma 1 de aproximadamente 2 Mb de tamaño, que altera la dosis de al menos 29 genes: **arr[GRCh37] 1q21.1-q21.2(146507518_148545520)x3**, que podría ser causante del **síndrome de duplicación 1q21.1** (OMIM 612475), cuyas características fenotípicas se habían descrito en el paciente (macrocefalia, frente ancha, hipertelorismo; sintomatología TEA) por lo que podría justificar su clínica. No obstante, al realizar el estudio en sus progenitores, se comprobó que este hallazgo había sido heredado de su madre, que no presentaba sintomatología, por lo que se cuestionó la patogenicidad de dicho hallazgo.

Además, en este paciente se detectó también una CNV catalogada inicialmente como VOUS en el cromosoma 15, **arr[GRCh37] 15q11.2(22765628_23300287)x1** (**síndrome de Burnside-Butler**), que se consideró finalmente como causante de la clínica ya que explicaba mejor el fenotipo y había aparecido *de novo* en el paciente.

Por lo tanto, pese a que la CNV encontrada en el cromosoma 1 fue clasificada inicialmente como patogénica, **tras la revisión del caso** con motivo de este estudio **se decidió reclasificar su significado a VOUS** al haber sido esta heredada de la madre asintomática y al haber encontrado una CNV patogénica que explicaba de forma más completa el fenotipo reportado en el paciente

Actualmente tiene 8 años y está escolarizado colegio de educación especial desde los 6 años. Presenta importante problemática a nivel comunicativo, no dice más de 4-5 palabras y solo las utiliza de manera unidireccional cuando necesita algo. Entiende español y rumano, que son los idiomas que se utilizan habitualmente en el ambiente familiar. No hay dificultades a nivel conductual. Ya ha logrado control de esfínteres. No ha presentado episodios de crisis epilépticas.

CROMOSOMA 3

#AR054

Paciente varón, caucásico, en seguimiento por retraso en la adquisición de ítems motores, motivo por el cual se solicitó RM cerebral a los 10 meses de vida (tras la primera valoración en neuropediatría) en la que se detectó agenesia subtotal del cuerpo caloso. Presentaba además un fenotipo característico con hipertelorismo y frente ancha y abombada. Se solicita estudio genético con 13 meses de vida.

Se describe el hallazgo **arr[GRCh37] 3q13.13q13.31(109520989_116691114)x1**, de un tamaño cercano a 7,1 Mb. Esta variante fue catalogada como patogénica, causante del **síndrome de microdelección 3q13.31** (OMIM 615433).

Hay descritos en la literatura casos con fenotipo variable: retraso del desarrollo, retraso del lenguaje, sobrecrecimiento postnatal, hipotonía, hipoplasia de genitales masculinos, malformaciones esqueléticas y del SNC (agenesia del cuerpo caloso) y rasgos dismórficos (filtrum corto, labios y frente prominentes, hipertelorismo y paladar alto y arqueado...)

Se determinó que la variante estudiada era *de novo* en el caso índice.

Actualmente el paciente tiene 7 años y continúa seguimiento en neuropediatría. Los rasgos faciales no son tan llamativos como lo eran al diagnóstico y motóricamente ha mejorado su capacidad. Presenta un leve retraso del lenguaje, aunque está escolarizado en régimen ordinario con un adecuado rendimiento escolar. Debido a la sintomatología de inatención se inició tratamiento con dosis bajas de metilfenidato de liberación retardada a la edad de 5 años y medio, con buena respuesta hasta el momento sin presentar efectos secundarios reseñables.

CROMOSOMA 7

#AR226

Mujer caucásica de 4 años en el momento del estudio. En seguimiento por retraso del lenguaje y cardiopatía congénita (estenosis de ramas pulmonares).

Se encontró la variante **arr[GRCh37] 7q11.23(72766313_74133332)x1**, que fue catalogada como patogénica, causante del **síndrome de Williams-Beuren** (ORPHA:904, OMIM 194050). Esta deleción de tamaño aproximado 1,37 Mb, altera la estructura de al menos 27 genes entre los que se incluye el gen de la elastina (*ELN*).

El síndrome de Williams-Beuren es un trastorno del desarrollo que suele ir acompañado de malformaciones cardíacas, siendo la estenosis valvular supraaórtica la más común, aunque también pueden presentarse estenosis de la arteria pulmonar. Además, los pacientes afectados muestran unos rasgos faciales característicos, que incluyen un puente nasal aplanado con una punta bulbosa, boca grande con labio inferior ancho y evertido, mejillas rellenas, edema periorbitario, epicantus y, a menudo, iris estrellado.

Además de estas características físicas, los pacientes afectados por este síndrome exhiben un perfil cognitivo y conductual específico. Se distinguen por un marcado comportamiento hipersocial y un notable talento musical. Esta singular conducta ha sido ocasionalmente denominada como "*cocktail party personality*", en alusión a su capacidad para sobresalir en entornos sociales.

Este síndrome presenta herencia autosómica dominante, aunque la mayoría son casos *de novo*, siendo los padres no afectados y el riesgo de recurrencia bajo (< 1%). Los individuos afectados presentan un riesgo del 50% de transmitir la deleción a su descendencia. En nuestro caso se estudió la variante en el padre, quien no era portador. No se pudo estudiar a la madre por problemática psiquiátrica, aunque no parecía presentar fenotipo compatible con el síndrome como presenta el caso índice, por lo que se supuso que esta variante se había presentado *de novo*, en la paciente.

Es importante destacar que se ha publicado en la literatura la posible comorbilidad del síndrome de Williams-Beuren con patología psiquiátrica. Por lo tanto, resulta

especialmente interesante que se hubiera podido llevar a cabo el estudio familiar completo en este contexto. [49]

En la actualidad la paciente tiene 9 años, y continúa seguimiento en neuropsiquiatría. La evolución global está siendo positiva y solo precisa ayudas a nivel extraescolar (refuerzo académico en algunas materias), no en el propio centro escolar, donde se encuentra cursando 4º de primaria con un rendimiento adecuado.

CROMOSOMA 8

#AR102

Lactante de 11 meses, mujer, de etnia árabe. Se solicita estudio por microcefalia y retraso del desarrollo psicomotor.

El hallazgo de `arr[GRCh37] 8q22.2(100190557_100396502)x0` fue catalogado como patogénico, al causar una deleción homocigota de aproximadamente 205 Kb en 8q22.2 que altera la estructura del gen mórbido *VPS13B*, cuyas mutaciones o deleciones homocigotas están relacionadas con el **síndrome de Cohen** (OMIM 216550).

Se trata de un trastorno autosómico recesivo con un espectro fenotípico variable que se caracteriza por presentar hipotonía de inicio temprano y retraso psicomotor, fallo de medro, microcefalia, discapacidad intelectual no progresiva de grado variable, retraso del lenguaje, comportamiento sociable, distrofia de retina y coroides progresiva, miopía de aparición temprana, cifosis y escoliosis, obesidad troncular, hiperlaxitud articular y neutropenia intermitente.

Actualmente tiene 7 años, aunque discontinuó seguimiento a los 15 meses de edad, por lo que se desconoce su evolución posterior. En ese momento, conseguía desplazamiento autónomo mediante gateo, sin haber conseguido marcha autónoma. Todavía no presentaba lenguaje verbal, aunque la interacción social en el área no verbal era adecuada. Debido a que no se continuó el seguimiento tampoco se pudo llevar a cabo estudio de segregación de la variante encontrada.

CROMOSOMA 10

#AR301

Paciente mujer, caucásica, en seguimiento por RGD con fenotipo peculiar (sinofridia, ojos hundidos, nariz bulbosa con puente nasal deprimido, rotación de pabellones auriculares, diastema y protrusión lingual). Se le solicita aCGH a los 3 años de vida por este motivo.

Se reporta la variante `arr[GRCh37] 10p12.1p11.23(27727630_30222261)x1`, catalogada como probablemente patogénica en el contexto del **síndrome de DeSanto-Shinawi** (OMIM 616708), causado por mutaciones heterocigotas en el gen *WAC* del cromosoma 10p11.

Este síndrome se caracteriza por un RGD, que abarca tanto el desarrollo físico como el cognitivo y el psicosocial. Además, los pacientes afectados presentan rasgos dismórficos faciales característicos, que incluyen una frente ancha, un puente nasal hundido y una punta nasal bulbosa, entre otros. [50]

El estudio de segregación de la variante demostró que esta era *de novo* en la paciente.

Actualmente continúa seguimiento en neuropediatría, tiene 8 años y está escolarizada en régimen ordinario en colegio rural (aula con pocos alumnos) y con apoyos a nivel educativo (logopedia y pedagogía terapéutica). Motrizmente ha ido mejorando, aunque sigue presentando caídas frecuentes y se autolimita algunas actividades que le suponen dificultad. Presenta algunas conductas obsesivas (beber agua) y tiene dificultades en el control de impulsos, lo que genera conflictos tanto en casa como en el ambiente escolar. Se intentó tratamiento con metilfenidato con escaso efecto a nivel conductual por lo que recientemente se ha iniciado tratamiento con guanfacina.

CROMOSOMA 15

#AR073

Paciente varón, árabe. Se solicita estudio mediante aCGH por retraso del lenguaje a los 3 años de edad.

El estudio reveló la presencia de una microduplicación *de novo* de aproximadamente 6,2 Mb: **arr[GRCh37] 15q11.2q13.1(22648438_28941302)x3**, esta duplicación altera la dosis de un centenar de genes entre los que destacan los genes mórbidos *NIPA1*, *NDN*, *SNRPN* y *UBE3A*. Fue reportada como patogénica, causante del **síndrome de duplicación 15q11q13** (OMIM 608636).

Este síndrome se ha descrito previamente en la literatura asociado a fenotipos variables que incluyen retraso del desarrollo (principalmente en el área del lenguaje), DI, TEA, dificultades de la coordinación motora, hipotonía y convulsiones entre otras manifestaciones. Cabe destacar que dado que la región 15q11.2q13 está improntada, se han reportado repercusiones fenotípicas distintas en función del origen parental de esta ganancia de material. Se ha descrito que la mayoría de los individuos portadores de duplicaciones en esta región de origen paterno no presentan manifestaciones clínicas, mientras que en el caso de herencia de origen materno es prácticamente constante la presencia de expresividad clínica.

Actualmente tiene 10 años, persisten las dificultades en el lenguaje y del aprendizaje, especialmente en el aprendizaje de conceptos abstractos. Tiene adecuada intención comunicativa, emplea el lenguaje, pero con muchas omisiones, sustituciones y dislalias, aunque consigue hacerse entender. Conductualmente persisten las rabietas y los pensamientos rumiantes. Debido a sus problemas atencionales se hizo prueba terapéutica con metilfenidato, cuyo efecto no fue suficiente y se intentó también tratamiento con lisdexanfetamina que hubo que suspender por efecto paradójico de excitación. Actualmente se ha intentado iniciar tratamiento con guanfacina, aunque todavía el efecto no ha podido ser evaluado.

#AR266

Mujer caucásica, a la que se le solicita estudio mediante aCGH por retraso del lenguaje y alteración conductual a la edad de 7 años.

Se detecta una microduplicación *de novo* de aproximadamente 5,9 Mb en la misma región que el paciente anterior: **arr[GRCh37] 15q11.2-q13.1(22765628_28691460)x3**. Esta duplicación en el cromosoma 15 altera la estructura o la dosis de más de 100 genes, entre los que se incluyen varios genes mórbidos: *UBE3A*, *GABRB3*, *HERC2*, *MAGEL2*, *SNRPN*, *NON*, *NIPA1*, *MKRN3* y *OCA2*, y se considera causante del **síndrome de duplicación 15q11q13** (OMIM 608636).

Actualmente tiene 11 años y sus mayores dificultades residen en las conductas disruptivas y agresivas que presenta en el centro escolar (escolarizada en régimen de educación especial). Presenta alto nivel de impulsividad y de oposición y desafío también en el ambiente familiar. En seguimiento en Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil (USMIJ), actualmente en tratamiento con lisdexanfetamina y aripipazol, con mejoría parcial a nivel comportamental desde su inicio.

CROMOSOMA 16

#AR016

Paciente varón, caucásico, al que se le solicitó estudio genético con 8 años de edad por retraso del lenguaje, trastorno conductual con rasgos de impulsividad y trastorno del sueño.

Se detecta la variante **arr[GRCh37] 16p11.2(29656684_30190568)x1**, clasificada como probablemente patogénica. Esta deleción intersticial de aproximadamente 534 Kb en la banda 16p11.2 altera la dosis de un microRNA y más de 20 genes y ha sido descrita previamente en la literatura asociada al **síndrome de microdeleción 16p11.2** (OMIM 611913).

Este síndrome está descrito con una penetrancia incompleta y un fenotipo variable que incluye RGD, DI, TEA no sindrómico, dismorfismo no específico y epilepsia. La mayoría de las deleciones reportadas en la bibliografía aparecen *de novo* (65 %), siendo algunas de ellas heredadas (principalmente por vía materna, 35 %).

No se dispone de estudio de segregación de la variante y actualmente por edad (16 años) ya no continúa seguimiento en neuropsiquiatría.

A día de hoy persisten dificultades aprendizaje (aunque está en escolarizado en régimen ordinario con apoyos en 4º ESO). No ha vuelto a presentar crisis desde hace 8 años y el último EEG en 2014 fue normal. Se encuentra en seguimiento en neurología, urología por enuresis en tratamiento con desmopresina, en oftalmología por miopía y en rehabilitación por escoliosis leve.

#AR066

Se trata de una paciente mujer caucásica. En seguimiento por RGD. A la edad de 5 años se solicitó estudio genético.

La variante detectada fue **arr[GRCh37] 16p13.11p12.3(15492307_18669711)x1**, clasificada como probablemente patogénica. Esta microdelección de aproximadamente 3,17 Mb se sitúa en el brazo corto del cromosoma 16 y altera la estructura de diversos genes, algunos descritos en OMIM asociados a patología. Especial importancia tienen dos de los genes incluidos en el intervalo afectado: *NDE1* (nudE nuclear distribution gene E homolog 1) y *NTAN1* (N-terminal asparagine amidase), que han sido propuestos como candidatos para el fenotipo neurocognitivo que presentan estos pacientes.

Deleciones a este nivel se han descrito en la bibliografía como **síndrome de microdelección 16p13.11** (ORPHA:261236), en pacientes con RGD, TEA, microcefalia, epilepsia, talla baja, dismorfia facial y trastorno de la conducta, entre otras manifestaciones clínicas. Se han reportado casos con penetrancia incompleta y/o expresividad variable.

Esta variante había sido previamente identificada en un hermano mayor, sin haberse llegado a realizar el estudio de progenitores (se desconoce el motivo). En el hermano se había descrito también RGD y fenotipo característico: retraso del crecimiento,

microcefalia, fosas nasales antevertidas, filtrum largo y epicantus (fenotipo no descrito en el caso **#AR066**). El hermano no está incluido en nuestra muestra porque el estudio se había solicitado años antes. Estuvo en seguimiento en neuropsiquiatría y en USMIJ durante su infancia, aunque actualmente se maneja exclusivamente en salud mental ya que persisten dificultades en el manejo conductual y control de impulsos. Recibe tratamiento con risperidona y metilfenidato.

Actualmente la paciente **#AR066** tiene 10 años, está escolarizada en régimen ordinario con apoyos a nivel extraescolar y extracurriculares (logopedia). Ha perdido el seguimiento en neuropsiquiatría por incomparecencia.

#AR200

Paciente mujer, amerindia, adoptada, por lo que se desconocen antecedentes familiares. Se le solicitó estudio etiológico de las dificultades del aprendizaje que presentaba a través de aCGH a los 9 años de edad.

Se halló una deleción: **arr[GRCh37] 16p13.11(15048751_16194578)x1**, catalogada como patogénica, en relación con el **síndrome de microdeleción de 16p13.11** (ORPHA:261236). Este síndrome ya ha sido descrito en la exposición del caso **#AR066**.

La paciente actualmente tiene 14 años, aunque se desconoce evolución porque discontinuó seguimiento en neuropsiquiatría en 2018. Consta escolarización en régimen ordinario con apoyos, con muchas dificultades para cumplir los objetivos académicos.

Los fenotipos descritos no coinciden en los casos **#AR066** y **#AR200**, lo que probablemente sea justificable por la expresividad variable descrita en el síndrome.

#AR179

Paciente mujer, caucásica, en seguimiento por dificultades del aprendizaje en contexto de TDAH y CI límite, a la que se le solicitó un aCGH con la edad de 12 años.

Se reporta como hallazgo probablemente patogénico una duplicación en el cromosoma 16, de tamaño aproximado 1,67 Mb: **arr[GRCh37] 16p13.11(14910205_16586915)x3**. Esta duplicación altera la estructura de al menos 45 genes de referencia y da lugar al **síndrome de microduplicación 16p13.11** (ORPHA:261243), descrito en casos de duplicaciones en heterocigosis en esta región, de tamaño variable. Los rasgos clínicos del síndrome son variables: trastornos del comportamiento (TDAH, TEA, agresividad...), RGD, defectos cardíacos congénitos y anomalías esqueléticas (hipermovilidad, craneosinostosis y/o polidactilia). Hay casos publicados en la literatura en los que las microduplicaciones aparecen *de novo* o se heredan de padres levemente afectados o completamente asintomáticos, sugiriendo que dicha microduplicación tiene penetrancia incompleta y expresividad variable. Los genes *NDE1* y *NTAN1*, incluidos en la región duplicada, pueden contribuir al fenotipo neurocognitivo.

Tras el estudio de segregación de la variante se determinó que nuestra paciente había heredado la variante de su madre, en la que no se habían apreciado estas características fenotípicas, probablemente debido a la penetrancia incompleta y expresividad variable descritas en este síndrome.

En la actualidad esta paciente ya no continúa seguimiento en neuropediatría por edad, aunque sí lo hace en la USMIJ. Además de las dificultades del aprendizaje que motivaron el inicio del estudio etiológico, a día de hoy presenta disregulación emocional y trastornos comportamentales.

#AR370

Se trata de un paciente varón, caucásico, al que se le solicitó con 2 años de edad un análisis aCGH por retraso del lenguaje y rasgos de conducta dentro del espectro autista. Había sido diagnosticado además de enfermedad de Hirschsprung.

Se encontró el hallazgo de **arr[GRCh37] 16p12.2(21837492_22407931)x1**, que fue catalogado como probablemente patogénico, de tamaño aproximado 0,57 Mb y que incluye los genes *NPIP4*, *UQCRC2*, *PDZD9*, *C16orf52*, *VWA3A*, *SDR42E2*, *EEF2K*, *POLR3E* y *CDE2*. Se ha propuesto esta región como un *locus* de susceptibilidad de fenotipos neuropsiquiátricos y del neurodesarrollo. No obstante, esta delección se ha visto también en población sin clínica y muchas veces es heredada. [51–54]

Esta delección en el cromosoma 16, en la banda cromosómica 16p12.2, presenta penetrancia incompleta y un amplio espectro de fenotipos asociados incluyendo RGD, DI moderada o severa, retraso del lenguaje, anomalías psiquiátricas y del comportamiento, rasgos dismórficos sin un claro patrón, defectos congénitos cardíacos, anomalías del sueño y epilepsia.

En este caso, tras el estudio de segregación de la variante se determinó que esta había sido heredada de su madre, sin fenotipo reportado. Sí referían antecedente de retraso del lenguaje leve en un hermano de la madre, aunque no había sido estudiado por este motivo.

Actualmente tiene 5 años de edad, pero ha discontinuado el seguimiento en neuropediatria desde 2021. Según los últimos datos registrados en su historia clínica, la evolución a nivel del desarrollo psicomotor no estaba siendo satisfactoria, presentaba conductas compatibles con TEA y alteraciones del comportamiento especialmente relacionadas con la alimentación (ansiedad por la comida, aumento exagerado de peso, coprofagia...).

CROMOSOMA 17

#AR259

Paciente mujer, caucásica, en seguimiento en neuropediatria por retraso en la adquisición de ítems motores a la que se le solicitó un estudio de aCGH por este motivo a los 2 años de edad.

Se detectó la variante **arr[GRCh37] 17p11.2(16782546_20219464)x3**, previamente descrita como patogénica, asociada a **síndrome de Potocki-Lupski** (OMIM 610883, ORPHA:1713). Este síndrome se caracteriza por hipotonía y dificultades para la alimentación que se hacen patentes durante los primeros meses de vida. Además, cursa con retraso del crecimiento, retraso del lenguaje que puede llevar asociada DI de leve a moderada, trastornos del sueño y trastornos neuropsiquiátricos (problemas de comportamiento, ansiedad, TDAH, TEA, trastorno bipolar...). Es frecuente su asociación

con anomalías cardiovasculares estructurales (dilatación de la raíz aórtica, válvula aórtica bicomisural, defectos septales...).

Tras el estudio de segregación no se detectó la variante en los progenitores por lo que fue clasificada como variante *de novo* en la paciente.

Actualmente tiene 7 años y está escolarizada en régimen ordinario con apoyos. Evoluciona de manera lenta pero favorable. Ha conseguido control de esfínteres. El lenguaje continúa progresando y su interacción con los pares es adecuada. Ha ampliado mucho la dieta y no presenta episodios de atragantamiento. Tampoco se ha descrito hasta el momento clínica a nivel cardiovascular.

#AR269

Paciente varón, caucásico, en estudio por dificultades del aprendizaje en contexto de déficit atencional y en dificultades en áreas verbales. Presentó durante la primera infancia hipoacusia leve de transmisión, que se corrigió tras intervención quirúrgica. No presentaba rasgos dismórficos.

En el aCGH solicitado a los 8 años de vida, se detecta la variante **arr[GRCh37]17q12(34856055_36248918)x3**, descrita como probablemente patogénica en el contexto del **síndrome de Microduplicación 17q12** (ORPHA:261272, OMIM 614526). Pese a que este síndrome tiene expresividad fenotípica variable y penetrancia incompleta, hay pacientes reportados con RGD, DI moderada o severa, retraso del lenguaje o alteraciones del comportamiento dentro del espectro autista. También hay descritos casos que presentan convulsiones, microcefalia, defectos visuales (estrabismo, astigmatismo, ambliopía, cataratas, coloboma y microftalmia), rasgos dismórficos no específicos, hipotonía, anomalías cardíacas y renales o esquizofrenia.

Se determinó que la variante que presentaba nuestro paciente había sido heredada de la madre, quien no presentaba clínica relacionada.

Actualmente tiene 13 años y la evolución cognitiva ha sido buena, especialmente en el área del lenguaje y de la comunicación. Las mayores dificultades las presenta en la

atención mantenida y otras funciones ejecutivas. Recibe apoyo en el colegio y refuerzo extraescolar.

Pese a que esta CNV encontrada en el cromosoma 17 fue clasificada inicialmente como patogénica, **tras la revisión del caso con motivo de este estudio se decidió reclasificar su significado a benigna** al haber sido esta heredada de la madre asintomática y al haber presentado el paciente una evolución clínica satisfactoria.

#AR313

Paciente varón, caucásico, en estudio por RGD más llamativo en áreas del lenguaje e hipoacusia neurosensorial bilateral. Se solicitó estudio etiológico mediante aCGH a los 3 años de vida.

Se detectó la variante **arr[GRCh37] 17q12(34611352_36248918)x3**, que corresponde, como en el caso anterior al **síndrome de Microduplicación 17q12** (ORPHA:261272, OMIM 614526).

En este caso la variante fue heredada del padre, también asintomático.

Actualmente tiene 8 años, se encuentra escolarizado en régimen ordinario con apoyos en el centro escolar y a nivel extraescolar. Ha mejorado en las áreas del lenguaje y comunicación social. No presenta dificultades a nivel motor. Persiste enuresis primaria monosintomática.

De la misma manera que en el caso **#AR269**, pese a que esta CNV encontrada en el cromosoma 17 fue clasificada inicialmente como patogénica, **tras la revisión del caso con motivo de este estudio se decidió reclasificar su significado a benigna** al haber sido esta heredada del padre asintomático y al haber presentado el paciente una evolución clínica favorable.

CROMOSOMA 18

#AR150

Paciente varón, caucásico, 12 años en el momento en el que se solicita estudio de aCGH por TDAH. Se refería también asma episódica, coartación aórtica y criptorquidia.

Se detectó una duplicación en el brazo largo del cromosoma 18: **arr[GRCh37] 18q11.1q11.2 (18542074_21263659)x3**, catalogada como probablemente patogénica.

No se dispone de estudio de segregación de la variante en este caso.

Actualmente tiene 18 años, ya dado de alta en neuropediatría por edad. Persisten las dificultades en el área del lenguaje, lo que condiciona las dificultades en el aprendizaje, agravadas también por la sintomatología de TDAH. Continúa controles periódicos en cardiología y neumología por la cardiopatía congénita y el asma episódica, aunque no presenta clínica ni limitaciones por estos motivos.

CROMOSOMA 22

#AR270

Paciente varón, amerindio, 9 años en el momento de estudio por dificultades del aprendizaje. Se reportaba además cardiopatía congénita (tetralogía de Fallot).

Se encontró una sola dosis de la región 22q11.21, de tamaño aproximado 2,61 Mb: **arr[GRCh37] 22q11.21(18894835_21505417)x1**, que fue catalogada como patogénica, causante del **síndrome de Di George o síndrome velocardiofacial** (ORPHA:567, OMIM 188400 y OMIM 192430). La delección altera la dosis de más de 70 genes, entre los que se incluye el gen mórbido *TBX1*, cuya haploinsuficiencia es responsable de la mayoría de las malformaciones físicas asociadas a dicho síndrome.

En el caso de este paciente no se llevó a cabo el estudio de segregación de la variante encontrada.

Actualmente el paciente se encuentra en seguimiento por parte de endocrinología, cardiología, oftalmología y neuropediatría. La problemática principal es a nivel conductual, por lo que está pendiente de valoración en la USMIJ.

CROMOSOMA X

#AR019

Se trata de un paciente varón, caucásico, de 15 años en el momento del estudio de aCGH solicitado por epilepsia mioclónica sensible a estímulos visuales.

Se detectó una duplicación de aproximadamente 7 Mb de la banda cromosómica Xp22: **arr[GRCh37] Xp22.2p22.11(14919614_21918624)x2**. Por el tamaño y la cantidad de genes potencialmente afectados (más de 40) se catalogó esta variante como patogénica.

Entre los genes potencialmente afectados, destaca la presencia de los genes mórbidos *CDKL5* (OMIM 300203 e ISCA-14810) y *RPS6KA3* (OMIM 300075 e ISCA-36806), cuya hemicigosidad se ha relacionado con la encefalopatía epiléptica tipo 2 (OMIM 300672), así como con el síndrome de Coffin-Lowry (OMIM 303600), respectivamente. En cambio, las duplicaciones de estos genes se han asociado con DI de grado variable, alteraciones del comportamiento (TEA y/o TDAH) y macrocefalia.

Actualmente por edad, ya no es paciente de neuropediatría y la epilepsia mioclónica se controla desde las consultas de neurología. Recibe tratamiento con ácido valproico con aceptable control y tolerancia. Presenta crisis diarias, cortas y autolimitadas, que no le interfieren en sus actividades diarias, con respuesta fotoparoxística. Está escolarizado en un colegio de educación especial, con importante retraso cognitivo (no es capaz de leer ni escribir). Presenta además problemática motora importante que le impide realizar ciertas actividades de la vida diaria de manera autónoma, por lo que necesita supervisión constante de sus padres.

#AR034

Varón de 6 años, caucásico, en seguimiento por rasgos comportamentales dentro del espectro autista.

Se detecta **arr[GRCh37] Xq25(122865222_123056125)x2**. Duplicaciones en esta región se han asociado al **síndrome de microduplicación Xq25**, relacionado con RGD, alteraciones en el habla, DI, trastorno del comportamiento y dismorfias faciales características como eversión palpebral inferior, epicantus, cejas delgadas y/o arqueadas, aplanamiento malar o labios con vermillion grueso.

Solo se pudo llevar a cabo estudio de segregación de la variante en la madre ya que no se pudo localizar al padre. La variante encontrada la portaba también ella, pero no había mostrado sintomatología compatible con lo descrito en el síndrome.

Actualmente tiene 12 años, se encuentra escolarizado en régimen ordinario con apoyos y los resultados académicos obtenidos son adecuados. La evolución clínica descrita hasta su alta en consultas de neuropediatría fue favorable.

A pesar de que esta CNV encontrada en el cromosoma X fue clasificada inicialmente como patogénica, **tras la revisión del caso con motivo de este estudio se decidió reclasificar su significado a benigna** al haber sido esta heredada de la madre asintomática y al haber presentado el paciente una evolución clínica satisfactoria.

Reclasificación de las variantes patogénicas

Tras la realización de este estudio, 4 variantes de las consideradas inicialmente patogénicas fueron reclasificadas. Una de ellas pasó a considerarse VOUS (cromosoma 1) y tres de ellas pasaron a ser consideradas benignas (en los cromosomas 17 y X) tal y como se puede ver en la [tabla 5].

ID	SEXO	EDAD (años)	RAZA	HALLAZGO	SIGNIFICADO	DIAGNÓSTICO INICIAL	RECLASIFICACIÓN	DIAGNÓSTICO FINAL
CROMOSOMA 1								
1	AR028	M	2	Caucásico	arr[GRC37] 1q21.1q21.2(14578863_147824207)x3	Probable patogénica	Sdr. Microduplicación distal 1q21.1	Sdr. Microduplicación distal 1q21.1
2	AR209	V	3	Caucásico	arr[GRC37] 1q21.1q21.2(146507518_148545520)x3 arr[GRC37] 15q11.2(22765628_23300287)x1	Probable patogénica VOUS	Síndrome de duplicación 1q21.1 S. Burnside-Butler	VOUS Patogénica S. Burnside-Butler
CROMOSOMA 3								
3	AR054	V	1	Caucásico	arr[GRC37] 3q13.13q13.31(109520989_116691114)x1	Patogénica	Síndrome de microdelección 3q13.31	Síndrome de microdelección 3q13.31
CROMOSOMA 7								
4	AR226	M	4	Caucásico	arr[GRC37] 7q11.23(72766313_74133332)x1 arr[GRC37] Xq11.2(63165344_63563664)x3	Patogénica VOUS	S. Williams Beuren	S. Williams Beuren
CROMOSOMA 8								
5	AR102	M	0	Árabe	arr[GRC37] 8q22.2(100190557_100396502)x0	Patogénica	S. de Cohen	S. de Cohen
CROMOSOMA 10								
6	AR501	M	3	Caucásico	arr[GRC37] 10p12.1p11.23(27277630_30222261)x1 arr[GRC37] 5q11.1q11.2(49584189_50777859)x3	Patogénica VOUS	Síndrome de DeSanto-Shinawi	Síndrome de DeSanto-Shinawi
CROMOSOMA 15								
7	AR073	V	3	Árabe	arr[GRC37] 15q11.2q13.1(22648438_28941302)x3	Patogénica	S. Duplicación 15q11q13	S. Duplicación 15q11q13
8	AR266	M	7	Caucásico	arr[GRC37] 15q11.2q13.1(22765628_28691460)x3	Patogénica	S. Duplicación 15q11q13	S. Duplicación 15q11q13
CROMOSOMA 16								
9	AR016	V	8	Caucásico	arr[GRC37] 16p11.2(29656684_30190568)x1	Probable patogénica	S. Microdelección 16p11.2	S. Microdelección 16p11.2
10	AR066	M	5	Caucásico	arr[GRC37] 16p13.11p12.3(15492307_18669711)x1 arr[GRC37] 16p13.11(14910205_16586915)x3	Probable patogénica Patogénica	S. Microdelección 16p13.11	S. Microdelección 16p13.11
11	AR179	M	12	Caucásico	arr[GRC37] 20p13(275774_748964)x1 arr[GRC37] 22q11.2(22336268_22556733)x1	VOUS Benigna		
12	AR200	M	9	Amerindio	arr[GRC37] 16p13.11(15048751_16194578)x1	Patogénica	S. Microdelección 16p13.11	S. Microdelección 16p13.11
13	AR370	V	2	Caucásico	arr[GRC37] 16p12.2(21837492_22407931)x1	Probable patogénica		
CROMOSOMA 17								
14	AR259	M	2	Caucásico	arr[GRC37] 17p11.2(16782546_20219464)x3 arr[GRC37] 16q23.1(77845150_78797490)x3	Patogénica VOUS	S. Potocki-Lupski	S. Potocki-Lupski
15	AR269	V	8	Caucásico	arr[GRC37] 17q12(34856055_36248918)x3	Probable patogénica	S. Microduplicación 17q12	Benigna
16	AR313	V	3	Amerindio	arr[GRC37] 17q12(34611352_36248918)x3	Probable patogénica	S. Microduplicación 17q12	Benigna
CROMOSOMA 18								
17	AR150	V	12	Caucásico	arr[GRC37] 18q11.1q11.2(18542074_21263659)x3	Probable patogénica		
CROMOSOMA 22								
18	AR270	V	9	Amerindio	arr[GRC37] 22q11.2(18894835_21505417)x1	Patogénica	S. Di George	S. Di George
CROMOSOMA X								
19	AR019	V	15	Caucásico	arr[GRC37] Xp22.2p22.1(14919614_21918624)x2	Patogénica		
20	AR034	V	6	Caucásico	arr[GRC37] Xq25(122865222_123056125)x2	Probable patogénica	S. Microduplicación Xq25	Benigna

Tabla 5. Variantes inicialmente clasificadas como patogénicas y sus reclasificaciones

CNVs de significado incierto (VOUS)

En 43 pacientes de la muestra se detectaron variantes clasificadas inicialmente como variantes de significado incierto según la literatura científica disponible en el momento del análisis, lo que supone el 11,78% del total de la muestra analizada.

De estos 43 pacientes, 27 (62,79%) fueron varones y 16 (37,21%) fueron mujeres.

Un total de 34 pacientes (79,07%) eran caucásicos; 4 amerindios (9,3%); 2 afroamericanos (4,65%), 2 árabes (4,65%) y 1 paciente mestizo (madre caucásica y padre amerindio). No hubo ningún paciente de etnia gitana, hindú o asiática.

Respecto a la distribución por edad, el grupo más numeroso fue el de preescolares de entre 1 y 5 años, llegando al 62,79% de los pacientes en los que se encontró una variante catalogada como VOUS (27 pacientes). Hubo 8 pacientes (18,6%) tanto en el grupo de entre 6 y 11 años como en el de 12 y 15 años. No se registraron pacientes menores de 1 año.

Dentro de este grupo se descartaron 5 pacientes dado que presentaban otros hallazgos que justificaban su clínica por lo que la variante inicialmente catalogada como VOUS no parecía ser la que explicase el fenotipo, careciendo por tanto de importancia clínica. [Tabla 6]. Cuatro de ellos han sido descritos en el apartado de CNVs patogénicas y corresponden a los pacientes **#AR301** (S. DeSanto-Shinawi), **#AR259** (S. Potocki-Lupski), **#AR179** (S. de microduplicación 16p13.11) y **#AR226** (S. Williams-Beuren). Además, el paciente **#AR074** fue diagnosticado de S. 47XYY y se describe en el apartado de aneuploidías.

ID	SEXO	EDAD	RAZA	HALLAZGO	SIGNIFICADO	DIAGNÓSTICO
CROMOSOMA 4						
1	AR074	V	14	Caucásico	arr(X)x1,(Y)x2 arr[GRCh37] 4p26.3 (519053_683874)x3	PATOGÉNICA VOUS Síndrome 47XYY (ORPHA 8)
CROMOSOMA 5						
2	AR301	M	3	Caucásico	arr[GRCh37] 10p12.1p11.23(27727630_30222261)x1 arr[GRCh37] 5q11.1q11.2(49584189_50777859)x3	PATOGÉNICA VOUS Síndrome de DeSanto-Shinawi (OMIM 616708)
CROMOSOMA 16						
3	AR259	M	2	Caucásico	arr[GRCh37] 17p11.2(16782546_20219464)x3 arr[GRCh37] 16q23.1(77845150_78797490)x3	PATOGÉNICA VOUS Potocki-Lupski
CROMOSOMA 20						
4	AR179	M	12	Caucásico	arr[GRCh37] 16p13.11(14910205_16586915)x3 arr[GRCh37] 20p13(275774_748964)x1 arr[GRCh37] 22q11.22(22336268_22556733)x1	PATOGÉNICA VOUS BENIGNA Síndrome de microduplicación 16p13.11 (ORPHA 261243)
CROMOSOMA X						
5	AR226	M	4	Caucásico	arr[GRCh37] 7q11.23(72766313_74133332)x1 arr[GRCh37] Xq11.2 (63165344_63563664)x3	PATOGÉNICA VOUS Síndrome de Williams-Beuren

Tabla 6. Hallazgos VOUS que no se consideraron relevantes según la clínica

En consecuencia, de los 43 pacientes inicialmente identificados como portadores de VOUS, se analizaron finalmente 38 individuos. De este grupo, 3 de ellos presentaban 2 variantes catalogadas como VOUS, lo que resultó en el análisis de un total de 41 CNVs de significado incierto.

En cuanto a la alteración detectada, 25 de los casos fueron CNVs por ganancia de material y 16 por pérdida.

En cuanto a la localización de la CNV, el cromosoma en el que se encontraron mayor número de hallazgos fue el X (7 CNVs, 17% del total). A continuación, por orden de frecuencia, se encontraron CNVs en el cromosoma 2 (6 CNVs, 14,63%), cromosoma 10 (5 CNVs, 12,2%) y en los cromosomas 1 y 8 (3 CNVs, 7,32% en cada uno de ellos). Llama la atención el hecho de que todos los pacientes que presentaron 1 CNV en el cromosoma 1 portaban otra CNV catalogada como VOUS en algún otro cromosoma.

En 24 casos se realizó el estudio de segregación de las variantes encontradas, determinándose que 7 de ellas habían aparecido *de novo* en el paciente estudiado, 11 eran de herencia materna, 5 de herencia paterna y 1 de los casos se trataba de una delección que ambos progenitores portaban, siendo estos heterocigotos y asintomáticos.

Se detallan a continuación los casos clínicos de este grupo de pacientes:

CROMOSOMA 1

#AR022

Paciente varón, amerindio, de 14 años de edad. En seguimiento en neuropediatría por dificultades del aprendizaje, motivo por el cual se solicita el estudio mediante aCGH.

Se caracterizó una deleción subtelomérica de aproximadamente 395 Kb en la banda cromosómica 1p36.33: **arr[GRCh37] 1p36.33 (1201623_1609568)x1**. En esta región se sitúan los genes mórbidos *DVL1* (OMIM 601365) y *ATAD3A* (OMIM 612316). Mutaciones en el gen *DVL1* se relacionan con el **síndrome de Robinow** (OMIM 616331), que se manifiesta típicamente con acortamiento de extremidades y anomalías en cabeza, cara y genitales externos. Por su parte, mutaciones en el gen *ATAD3A* causan el **síndrome Harel-Yoon** (OMIM 617813), una enfermedad mitocondrial caracterizada por RGD, hipotonía, DI, atrofia óptica, neuropatía axonal, miocardiopatía hipertrófica, acidosis láctica y un aumento de la excreción de intermediarios del ciclo de Krebs.

Conviene destacar que las deleciones terminales en 1p (de mayor tamaño a la identificada en el presente caso) se han descrito previamente en la literatura asociadas al **síndrome de microdeleción 1p36** (OMIM 607872), que se caracteriza por un fenotipo específico que incluye RGD, DI e hipotonía, y ocasionalmente, convulsiones, defectos cardiacos, microcefalia, defectos de audición y anomalías en las extremidades. Este fenotipo no estaba descrito en nuestro paciente, por lo que este síndrome no parecía explicar la clínica que motivó el estudio.

Este paciente presentaba además una duplicación en el cromosoma 14, variante catalogada inicialmente también como VOUS.

Ambas alteraciones fueron detectadas en un hermano del paciente de 28 años de edad, afecto de DI, (debido a la edad, el hermano no se incluyó en la muestra del presente estudio). El hallazgo de ambas alteraciones en la muestra de los dos hermanos sugiere que se trata de variantes probablemente heredadas, aunque no se completó el estudio de segregación de las CNVs encontradas.

Actualmente tiene 21 años, discontinuó seguimiento en neuropediatría por edad y en estos momentos no consta contacto alguno con los servicios de salud.

Después de la reevaluación del caso durante este estudio, **ambas variantes identificadas en el paciente han sido reclasificadas como benignas**, dado que no parecen dar cuenta plenamente de la sintomatología clínica observada ni de las dificultades de aprendizaje, que de hecho, habían mostrado una mejoría con el transcurso del tiempo. Además, las bases de datos consultadas durante el proceso de reevaluación han reasignado su significado como no patogénicas.

#AR076

Paciente varón, africano, en seguimiento por retraso del lenguaje y labilidad emocional, por lo que se solicita un estudio de aCGH a la edad de 5 años.

En este paciente se encontró una duplicación de aproximadamente 406 Kb: **arr[GRCh37] 1q21.1(145398509_145804738)x3**. Esta variante altera la dosis de más de 15 genes y coincide con la microduplicación proximal de la banda 1q21.1 (reordenamiento recurrente flanqueado por las duplicaciones BP2-BP3). Cabe destacar que esta microduplicación se había reportado previamente en la literatura en pacientes con fenotipos variables: DI, RGD, rasgos dismórficos y trastornos de comportamiento, siendo comúnmente heredada de progenitores *a priori* no afectos. Paralelamente estas mismas microduplicaciones proximales de 1q21.1 se habían identificado también en población general. Por lo que su patogenicidad era controvertida en el momento del primer análisis.

No se llevó a cabo estudio de segregación de la variante encontrada.

Este paciente discontinuó seguimiento en consultas, aunque el retraso del lenguaje había mejorado, siendo atribuido a un problema madurativo autolimitado. La madre del paciente presentaba una DI sin filiar, aunque no llegó a ser estudiada.

#AR363

Mujer amerindia, en seguimiento en neuropediatría por dificultades del aprendizaje en contexto de una DI. A la edad de 7 años se le solicitó estudio etiológico mediante un estudio de aCGH.

Se detectó tras el análisis una deleción en el cromosoma 1 aproximadamente 1,29 Mb de tamaño: **arr[GRCh37] 1q43q44(242703697_243994293)x1**. Esta CNV podría alterar la estructura de varios genes, entre los que se encuentran: *CEP170*, *SDCCAG8* y *AKT3*. Esta deleción solapa parcialmente con una región crítica de 2 Mb, relacionada con el **síndrome de deleción 1q43q44**, que se caracteriza por DI, lenguaje limitado o ausente y características faciales variables (cara redondeada, frente prominente, puente nasal ancho, hipertelorismo, epicantus y orejas de implantación baja). También puede cursar con hipotonía, microcefalia, retraso del crecimiento, agenesia del cuerpo calloso y convulsiones. La penetrancia es incompleta y la expresividad variable. Este fenotipo no estaba descrito en la paciente, por lo que no se determinó la patogenicidad de la CNV encontrada en ese momento.

Tras el estudio de segregación de la variante se concluyó que esta había aparecido *de novo* en la paciente.

Actualmente la paciente tiene 11 años y las dificultades a nivel escolar siguen siendo patentes, con un desfase curricular de 2 años. Recibe apoyos a nivel del centro escolar y de forma extraescolar. Presenta incontinencia diurna y enureis primaria. No presenta dificultades a nivel motor ni alteraciones de conducta. Tampoco se describe microcefalia ni otros rasgos característicos del síndrome en su fenotipo. Está en seguimiento en oftalmología por estrabismo y astigmatismo.

Tras la reevaluación del hallazgo se consideró que esta variante es una CNV **probablemente patogénica**. En la segunda revisión de las bases de datos no se encontró ningún caso como el descrito en la paciente. No obstante, debido a que la evolución clínica no ha sido favorable y dado que solapa parcialmente con la región afectada en el **síndrome de deleción 1q43q44** consideramos que sería interesante realizar un estudio de WES con análisis posterior de las CNVs encontradas para poder determinar con más detalle cuáles son los genes implicados en esta paciente. En cualquiera de los casos, en la bibliografía actual consultada se describen pacientes diagnosticados de este síndrome

con gran variabilidad fenotípica. Esta variabilidad es debida en parte a las variaciones en el tamaño de la región delecionada, afectando en cada caso a un número de genes determinado. [55]

CROMOSOMA 2

#AR060

Varón amerindio en seguimiento en neuropediatría por retraso del lenguaje, motivo por el cual se solicita un estudio etiológico a los 3 años de edad.

Se informa del hallazgo de **arr[GRCh37] 2q22.3(148186210_148692057)x3**, duplicación de aproximadamente 506 Kb que incluye al gen *ACVR2A*. Esta CNV podría alterar también la estructura del gen *ORC4L* (OMIM 603056), cuya pérdida de función se asocia al **síndrome Meider-Gorlin 2** (OMIM 613800) con herencia autosómica recesiva.

Cabe destacar que debido a la distribución de sondas del array utilizado no sería descartable que la variante identificada pudiera alterar adicionalmente la estructura del gen mórbido *MBD5* (OMIM 611472) relacionado con manifestaciones clínicas como DI, hipotonía, retraso motor, retraso del lenguaje o rasgos autistas, entre otras.

No se dispone de estudio de segregación de la variante por la pérdida de seguimiento del caso.

Actualmente el paciente tiene 9 años, aunque se desconoce su evolución debido a que discontinuó seguimiento a los 4 años de edad. En ese momento las dificultades en el lenguaje y las dificultades en el aprendizaje eran muy patentes.

#AR085

Paciente mujer, árabe, en seguimiento en neuropediatría por epilepsia, retraso del lenguaje y dificultades en la interacción social compatibles con TEA, motivos por los que se solicita un estudio etiológico a los 6 años de edad.

Se describe el hallazgo de una duplicación de aproximadamente 593 Kb en el brazo largo del cromosoma 2: **arr[GRCh37] 2q31.2q31.3(180165636_180759360)x3**. Esta CNV podría alterar la dosis del gen *ZNF385B* (no asociado a patología según lo descrito en la literatura en el momento del análisis).

Se llevó a cabo además un estudio mediante NGS de los exones y zonas intrónicas flanqueantes de genes implicados en crisis febriles plus (*SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*, *GABRG2*, *PCDH19* y *SCN9A*), más los genes *CDKL5* y *MECP2* (Rett y variantes), *EFHC1* y *GABRA1* (epilepsia mioclónica juvenil), *TBC1D24* (epilepsia mioclónica infantil), y los genes adicionales relacionados *STXBP1* y *GABRD*. También se completó el estudio de Angelman secuenciando el gen *UBE3A*. No se encontraron variantes que explicasen el fenotipo reportado en la paciente.

A los de 10 años, debido a la persistencia de la clínica (epilepsia generalizada, trastorno de conducta, déficit cognitivo, signos piramidales en miembros inferiores y atrofia de vermis) se solicitó un estudio de secuenciación de exoma en el cual se detectó la presencia de la variante de significado incierto **c.727C>T (p.Leu243Phe)** en el gen *WWOX* (NM_016373.4).

Posteriormente se llevó a cabo una secuenciación de Sanger para validar el hallazgo y realizar el estudio de segregación. Se determinó que ambos padres eran portadores asintomáticos de la variante encontrada.

Variantes patogénicas en el gen *WWOX* se asocian al fenotipo de **encefalopatía epiléptica tipo 28** (OMIM 616211), con herencia autosómica recesiva. Esta entidad clínica se caracteriza por la presencia de epilepsia refractaria que debuta los primeros meses de vida, hipotonía axial severa y alteración severa del desarrollo psicomotor. La variante se detectó en homocigosis en la paciente y en heterocigosis en sus progenitores (ambos portadores), lo que explica la clínica de la paciente.

Actualmente la paciente tiene 12 años y mantiene seguimiento en neuropediatría. En el fenotipo descrito llaman la atención los ojos almendrados con un discreto hipertelorismo. Mantiene tendencia a marcha con apoyo equino y signos piramidales en miembros inferiores con hiperreflexia y espasticidad. Permanece en seguimiento por parte de rehabilitación infantil por este motivo. Se encuentra en tratamiento con ácido valproico, aunque persiste frecuente actividad epileptiforme multifocal con morfología de puntas y punta-onda lenta, más acusada en regiones temporales y frontales derechas. No ha presentado crisis clínicas recientemente. Respecto al fenotipo conductual, presenta conductas disruptivas tanto en casa como en el centro escolar, donde la evolución es muy lenta pese a los refuerzos académicos que recibe.

Tras el hallazgo con la técnica de NGS y el diagnóstico de encefalopatía epiléptica tipo 28 la CNV clasificada inicialmente como VOUS fue reclasificada como benigna.

#AR106

Paciente mujer, caucásica, en seguimiento en neuropediatría por RGD. Se solicitó un estudio etiológico a los 13 años de edad.

Se describe el hallazgo de una duplicación de aproximadamente 5 Kb de la banda cromosómica 2q24.3: **arr[GRCh37] 2q24.3(166858003_166863336)x3**. Esta CNV podría alterar la estructura de un gen de referencia asociado a diversos trastornos convulsivos de herencia autosómica dominante (gen *SCN1A*).

Se llevó a cabo el estudio de segregación de la variante y se determinó que ninguno de los progenitores era portador, por lo que se clasificó el hallazgo como una CNV *de novo* en la paciente.

Actualmente ya no mantiene seguimiento en neuropediatría por edad. No se llevaron a cabo más pruebas complementarias, la familia rehusó realización de EEG. Hasta que fue dada de alta en neuropediatría no había presentado clínica relacionada con trastornos convulsivos.

#AR231

Varón caucásico en seguimiento en neuropediatría por dificultades en el aprendizaje, motivo por el cual se le solicita un estudio de aCGH a los 5 años de edad.

Se encontró una deleción en homocigosis de la región 2q37.3 de tamaño aproximado 0,15 Mb: **arr[GRCh37] 2q37.3(242856588_243007359)x0**. La región delecionada no incluía genes de referencia según el conocimiento en ese momento. En las bases de datos consultadas se describían casos de deleciones en heterocigosis, clasificadas como variantes benignas. Sin embargo, la deleción en homocigosis de este caso, podría tener implicaciones diferentes, motivo por el que se consideró VOUS.

Tras llevar a cabo el estudio de segregación de la variante se determinó que ambos progenitores presentaban la deleción en heterocigosis, con lo que el caso índice habría heredado una copia con deleción 2q37.3 de cada progenitor.

Actualmente el paciente está escolarizado en 5º de educación primaria sin apoyos específicos y las dificultades del aprendizaje parecen ser menos patentes que lo que se describió al inicio del seguimiento en consultas de neuropediatría por lo que fue dado de alta a los 7 años y medio.

Tras la reevaluación de este paciente la CNV encontrada **se reclasificó a benigna** debido a la buena evolución clínica que ha presentado el paciente.

#AR336

Paciente mujer, caucásica, en seguimiento por retraso del lenguaje y dificultades en el aprendizaje, a la que se solicita un estudio aCGH a la edad de 6 años. Presentaba además trastorno de la coordinación, trastorno del procesamiento auditivo e hipoacusia neurosensorial.

Tras el análisis se detectó **arr[GRCh37] 2q13(111442130_113065779)x1**. Esta deleción en el cromosoma 2, de tamaño aproximado 1,623 Mb, altera la estructura de al menos 8 genes OMIM: *ACOXL*, *BCL2L11*, *ANAPC1*, *MERTK*, *TMEM87B*, *FBLN7*, *ZC3H8* y *ZC3H6*.

El estudio de segregación de la variante determinó que se trataba de una CNV de herencia materna.

Actualmente la paciente tiene 11 años, persisten dificultades importantes a nivel de la coordinación y del lenguaje, para lo que recibe apoyos tanto dentro del centro escolar como fuera de él. Precisa seguimiento también en ORL por hipoacusia neurosensorial bilateral.

Tras reevaluar la CNV se consideró que esta no justificaba la clínica que presenta la paciente y además, el hecho de ser heredada de su madre, quien era asintomática hace pensar que se trate de una CNV **probablemente benigna**.

#AR451

Paciente mujer, amerindia. A la edad de 7 años se solicita un estudio etiológico mediante aCGH por las dificultades del aprendizaje (TEL) y en el área motora que presentaba la paciente.

Se informa del hallazgo de una duplicación en el brazo corto del cromosoma 2 de aproximadamente 0,8 Mb de tamaño: **arr[GRCh37] 2p12(77347741_78186542)x3**. Esta CNV puede alterar la estructura del gen *LRRTM*. En la literatura disponible en el momento del análisis se encontraron casos con la misma duplicación y con clínica similar, clasificados como VOUS, aunque también se había descrito la misma duplicación en población sin patología.

No se llevó a cabo estudio de segregación de la variante encontrada debido a la buena evolución clínica.

Actualmente tiene 11 años y ha sido diagnosticada de TDAH. Por el momento recibe apoyos en el centro escolar y no ha sido preciso iniciar tratamiento farmacológico.

Tras la reevaluación de la variante y debido a la buena evolución clínica se ha considerado que esta será **probablemente benigna**.

CROMOSOMA 3

#AR017

Paciente varón, caucásico, de 2 años de edad en el momento en el que se solicita un estudio etiológico por retraso del lenguaje y dificultades en la interacción social.

Se detecta la variante **arr[GRCh37] 3p12.2(81730558_83304541)x3**, duplicación de aproximadamente 1,6 Mb. Esta CNV no solapa exactamente con CNVs descritas en población general, pero podría alterar la estructura del gen *GBE1* (OMIM 607839) cuyas mutaciones se han asociado a un trastorno recesivo de almacenamiento de glucógeno (glucogenosis tipo IV, OMIM 232500), clínica que no presentaba nuestro paciente.

En este caso no se llevó a cabo un estudio de segregación de la variante ni ulteriores estudios etiológicos.

Actualmente tiene 9 años, el perfil comportamental parece encuadrar ahora mejor en un TEA y presenta importantes dificultades a nivel social. Está en seguimiento también por parte de la USMIJ.

#AR157

Paciente varón, caucásico, de 5 años de edad. En seguimiento en neuropediatría por TEA y rasgos de inatención, motivos por los cuales se solicita estudio etiológico mediante aCGH.

Se encontró la variante: **arr[GRCh37] 3q29(197317044_197735279)x3**, duplicación de tamaño aproximado 0,418 Mb, que altera la estructura de al menos 8 genes de referencia (*KIAA0226, FYTDD1, LRCH3, IQCG, RPL35A, LMLN*). No había descritos en la literatura en el momento del primer análisis casos como el índice, por lo que la variante encontrada fue clasificada como de significado incierto.

Realizado el estudio de segregación de la variante encontrada se determinó que esta había sido heredada del padre. Aunque de intensidad algo menor que lo reportado en el caso índice, el padre también refería dificultades en la interacción social.

Actualmente el paciente tiene 11 años y se encuentra en seguimiento por parte de neuropediatría y de la USMIJ. Está escolarizado en régimen ordinario, aunque precisa muchos apoyos a nivel escolar y fuera del centro escolar, especialmente en el área del lenguaje y de la interacción social. Conductualmente por el momento está controlado con pautas, sin necesidad de tratamiento farmacológico.

Tras la reevaluación del caso, se ha decidido mantener esta CNV como VOUS, ya que, pese a no coincidir de manera exacta con ningún caso descrito en las bases de datos consultadas a día de hoy, la región afectada se solapa parcialmente con la afectada en el **síndrome de microduplicación 3q29** en el que se ha descrito clínica compatible con el espectro autista tal y como se describía en nuestro paciente. Además, el hecho de que la variante haya sido heredada del padre, quien también presentaba clínica (aunque más leve) también apoya la posible patogenicidad de la esta CNV. [56]

CROMOSOMA 4

#AR272

Paciente varón, caucásico, en seguimiento por crisis epilépticas. Se realizó un estudio de aCGH a la edad de 3 años.

Se detectó una duplicación en el brazo largo del cromosoma 4 de aproximadamente 1,12 Mb de tamaño: **arr[GRCh37] 4q28.3(138062769_139183686)x3**. Esta CNV puede alterar la estructura de al menos dos genes OMIM (*PCDH18* y *SLC7A11*). En las bases de datos consultadas no se encontraron otros casos con duplicaciones similares, por lo que la variante se clasificó como VOUS.

Se determinó tras el estudio de segregación de la variante que la CNV encontrada en el paciente había sido heredada de su madre, asintomática.

Se llevó a cabo también un estudio mediante MLPA para descartar síndrome de Angelman y panel NGS para estudio de síndrome de Dravet y crisis febriles plus, ambos resultaron negativos.

Actualmente tiene 8 años, aunque ha discontinuado el seguimiento en neuropediatría. En su última visita no recibía tratamiento farmacológico y según consta en su historia clínica presentó la última crisis clínica hace 4 años.

Esta variante fue reclasificada como benigna debido a la buena evolución del paciente y al hecho de que había sido heredada de su madre, quien no había mostrado sintomatología similar.

#AR345

Paciente mujer, caucásica. En seguimiento en neuropediatría por epilepsia. Presenta además dificultades en el aprendizaje. A la edad de 8 años se le solicitó un estudio de aCGH.

Se reporta el hallazgo de una duplicación de tamaño aproximado de 3,06 Mb en el cromosoma 4: **arr[GRCh37] 4q13.1q13.2(66201930_69266567)x3**. Esta CNV puede alterar la estructura de varios genes OMIM (*EPHA5*, *CENPC*, *STAP1*, *UBA6*, *GNRHR*, *TMPRSS*, *YTHDC1*).

Tras llevar a cabo el estudio de segregación de la variante encontrada se determinó que esta había sido heredada de su madre, asintomática.

Actualmente tiene 13 años, aunque se desconoce la evolución ya que se perdió seguimiento por cambio de domicilio.

Pese a que no se puede asegurar ya que se desconoce la evolución clínica, el hecho de ser una CNV de herencia materna siendo la madre asintomática llevó a **reclasificar la variante como benigna**.

#AR397

Paciente varón, mestizo (madre caucásica y padre amerindio) al que se solicita a los 3 años de edad un estudio mediante aCGH por retraso del lenguaje y conducta compatible con TEA.

Se detecta una duplicación de un tamaño aproximado de 1,4 Mb: **arr[GRCh37]4q35.2(188511040_189914227)x3**.

Esta variante había sido heredada de su padre, quien no refería dificultades similares a las de su hijo.

Actualmente tiene 7 años y se encuentra en seguimiento por parte de neuropediatría y USMIJ. El perfil comportamental está claramente dentro del espectro autista, aunque ha ido mejorando en el lenguaje y socialización. Está escolarizado en régimen ordinario con apoyos y recibe también estimulación fuera del centro escolar.

Esta variable fue reclasificada como benigna, dado que se heredó del progenitor paterno, quien carecía de manifestaciones clínicas asociadas. Sin embargo, dada la trayectoria evolutiva del paciente y la persistencia de sintomatología compatible con TEA, sería preciso continuar la búsqueda etiológica.

CROMOSOMA 6

#AR422

Paciente varón, caucásico. En seguimiento por retraso del lenguaje y dificultades en la interacción social encuadradas dentro del espectro autista. Se le solicitó un estudio etiológico mediante aCGH a la edad de 5 años.

Se reporta el hallazgo de una deleción de aproximadamente 5,86 Mb de tamaño en el brazo largo del cromosoma 6: **arr[GRCh37]6q22.31(119121600_124989788)x1**. Esta CNV puede alterar la estructura de al menos 10 genes OMIM. En las bases de datos consultadas en un primer momento, se encontraron casos con clínica similar y deleciones

parcialmente solapantes con el caso índice, muchas de ellas clasificadas como VOUS, aunque otras habían sido clasificadas como patogénicas. Finalmente se decidió que en el caso de nuestro paciente su significación clínica era incierta.

Tras llevar a cabo el estudio de segregación de la variante encontrada se determinó que esta había aparecido *de novo* en el caso índice.

Actualmente tiene 9 años. La evolución a nivel del lenguaje y de la interacción social ha sido favorable. Por el momento no presenta alteraciones conductuales y académicamente está cumpliendo los objetivos, por lo que no continúa seguimiento en neuropediatría.

Debido a la buena evolución clínica del paciente **la variante fue reclasificada como benigna**, a pesar de tratarse de una CNV que había aparecido *de novo*.

CROMOSOMA 8

#AR076

Paciente varón, africano, en seguimiento por retraso del lenguaje y labilidad emocional, por lo que se solicita un estudio de aCGH a la edad de 5 años.

En este paciente se detecta una VOUS en el cromosoma 1 (descrito previamente) y otra duplicación también catalogada como VOUS, de aproximadamente 116 Kb: **arr[GRCh37]8p22(18504191_18620265)x3**. Esta CNV podría alterar la estructura del gen *PSD3*, aunque no había descrita morbilidad en el momento del primer análisis.

Debido a la evolución, esta CNV fue finalmente **reclasificada como benigna** ya que no explicaba la clínica que había presentado el paciente en los primeros años de su infancia.

#AR121

Paciente varón, caucásico. En seguimiento en consultas de neuropediatría por dificultades del aprendizaje en contexto de CI límite. Se solicita el estudio de aCGH a la edad de 12 años.

Se detectó una deleción en el brazo largo del cromosoma 8, de aproximadamente 110 Kb: **arr[GRCh37] 8q24.3(140596981_140697165)x1**. Esta CNV puede afectar al gen *KCNK9*, el cual está sujeto a impronta, solo se expresa el alelo recibido de la madre, por lo cual mutaciones heredadas del padre no tendrían clínica, pero sí la tendrían las heredadas de la madre. Se han descrito mutaciones en este gen asociadas al **síndrome Birk- Barel** (ORPHA:166108, OMIM 612292) que se caracteriza por hipotonía central congénita con debilidad persistente y generalizada, dificultades severas en la alimentación y retraso del desarrollo motor e intelectual.

En el síndrome de Birk-Barel, el 80% de los casos son heredados de la madre (quien puede no tener clínica si su mutación es de origen paterno) y el 20 % restante son casos *de novo*. Se describieron inicialmente mutaciones puntuales por ganancia de función como causantes de esta patología (en nuestro caso se trataba de una deleción, cuya patogenicidad no había sido demostrada hasta ese momento).

Se llevó a cabo el estudio de segregación de la variante encontrada, y se determinó que esta había sido heredada de su madre, quien era asintomática para el fenotipo reportado en su hijo.

Revisando la historia del caso índice, no había descritas dificultades en la alimentación ni retraso motor. Actualmente ya no continúa seguimiento en neuropediatría por edad y tampoco en la USMIJ, a donde fue derivado tras el alta en neuropediatría para manejo de la conducta por escasa colaboración familiar.

#AR148

Mujer caucásica, de 5 años de edad en el momento del estudio mediante aCGH por RGD.

Se encontró una duplicación en el cromosoma 8, de tamaño aproximado 2,9 Mb, que altera la estructura de al menos 25 genes de referencia: **arr[GRCh37]8p11.21p11.1(40580099_43541986)x3**. Previamente, en el estudio de cariotipo convencional se había visto la presencia de un cromosoma marcador extra en el 90% de las metafases analizadas. La duplicación encontrada por aCGH en 8p11.21-p11.1(región pericentromérica del cromosoma 8) es compatible con que el marcador hallado incluya el material genético de dicha duplicación. En las bases de datos consultadas en ese momento se encontraron otros casos con duplicaciones parcialmente solapantes con este caso, aunque no iguales, que también manifestaban RGD.

Se llevó a cabo el estudio de segregación de la variante, no identificándose esta en ninguno de los progenitores, por lo que se consideró que había aparecido *de novo* en la paciente.

Actualmente la paciente tiene 11 años y continúa seguimiento por dificultades en el aprendizaje, inatención y conductas impulsivas. Respecto al fenotipo se describen orejas de implantación algo baja y raíz del pelo anterior. Se inició tratamiento con guanfacina con importante mejoría a nivel conductual. Está escolarizada en un centro de educación especial. No se han llevado a cabo más estudios etiológicos.

Esta variante tras ser reevaluada fue reclasificada como patogénica. Son varios los artículos publicados a día de hoy en los que se describen casos de pacientes con RGD y la presencia de un cromosoma marcador del cromosoma 8. [57]

CROMOSOMA 10

#AR165 y #AR166

Pareja de hermanos, fruto de un embarazo espontáneo, gemelar, bicorial y biamniótico. Caucásicos. Ambos en seguimiento por trastorno comportamental dentro del espectro del autismo, por lo que se les solicita aCGH a la edad de 3 años.

En ambos se detecta una CNV que es catalogada como variante de significado incierto: **arr[GRCh37] 10q23.1(84298588_84377893)x1**, deleción de tamaño aproximado 79 Kb que altera la estructura del gen *NRG3*. Sin embargo, no se encontró evidencia de que la deleción de este gen causase patología.

Ambos presentaban además una CNV benigna en el cromosoma 22 y el caso **#AR166** presentaba también una CNV benigna en el cromosoma 5.

Tras el estudio de segregación de las variantes encontradas se determinó que la CNV en el cromosoma 10 catalogada como VOUS detectada en ambos hermanos era heredada de su madre, asintomática. También era de herencia materna la variante benigna en el cromosoma 22. Se determinó que la variante benigna en el cromosoma 5 detectada solo en uno de los hermanos era *de novo* en este paciente.

Ahora tienen 8 años, se encuentran escolarizados en régimen de escolarización ordinaria con apoyos. Ambos están teniendo una evolución satisfactoria, aunque persisten las dificultades en el área del lenguaje, compatibles con un TEL.

Debido a la evolución clínica y al hecho de que la variante fuese heredada de su madre quien era asintomática, **se decidió reclasificar la variante a benigna**.

#AR192

Paciente mujer, afroamericana, en seguimiento en neuropediatría y rehabilitación por el antecedente de prematuridad extrema (24 semanas de edad gestacional). Se le solicitó un estudio de aCGH por estancamiento en la adquisición de ítems del desarrollo

psicomotor que no parecía ser solo atribuible a su prematuridad ni a los problemas derivados de esta (hemorragia intraventricular grado III-IV y leucomalacia periventricular de predominio derecho).

Se reporta el hallazgo de una deleción de tamaño aproximado 1,9 Mb, en la banda cromosómica 10q26.2, que podría alterar la estructura de al menos 8 genes de referencia (*ADAM12*, *C10orf90*, *DOCK1*, *FAM196A*, *NPS*, *FOX12*, *CLRN3*, *PTPRE*): **arr[GRCh37]10q26.2(127848557_129791103)x1**.

Actualmente tiene 6 años. Porta un sistema de derivación ventrículo-peritoneal debido a una hemorragia cerebral en período neonatal que condicionó una hidrocefalia posterior. A los 2 años, debido a un fallo del sistema de drenaje, tuvo lugar una infección del SNC, lo que motivó ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, con una adecuada recuperación neurológica posterior. A día de hoy presenta alteración de la marcha (diplejía espástica) con inestabilidad, temblor intencional y dismetría. No precisa ortesis. Presenta también episodios de nistagmo intermitente y endotropía en ambos ojos. Ha iniciado escolarización en un centro de educación especial, aunque es difícil evaluar su nivel de aprendizaje por su escasa comunicación verbal. Fenotípicamente llama la atención una microcefalia con PC 46,5 cm (-3,5 DE) sin otros rasgos dismórficos llamativos.

Hasta el momento no se ha llevado a cabo estudio de segregación de la variante encontrada, pero **reevaluando el caso** con motivo de este estudio y teniendo en cuenta el fenotipo descrito, el genotipo y la evolución clínica de la paciente, consideramos que **puede ser reclasificada como probablemente patogénica**.

Llevar a cabo un estudio de segregación de la variante encontrada nos permitiría reclasificarla definitivamente. Si se determinase que la CNV apareció *de novo* en la paciente se trataría de una variante patogénica mientras que si fuera heredada de los progenitores no afectados se podría considerar benigna. [58]

#AR248

Paciente varón, caucásico, que inicia seguimiento en neuropediatría por retraso en el área del lenguaje y comportamiento que se podría englobar dentro del espectro autista. Se le solicita un estudio etiológico mediante aCGH a la edad de 3 años.

Se describe el hallazgo de una deleción en el brazo largo del cromosoma 10 de aproximadamente 0,351 Mb de tamaño: **arr[GRCh37] 10q21.1(56545205_56896351)x1**.

Esta deleción puede alterar la estructura de 3 genes de referencia: *MTRNR2L5*, *ZWINT* y *PCDH15*. En el caso de este último gen, se pierde en la deleción el exón 1 del gen y parte del intrón 1. El exón 1 está en 5' UTR y no se traduce a proteína. *PCDH15* está relacionado con sordera y con el **síndrome de USHER tipo 1** (autosómico recesivo), pero para tener causalidad clínica se necesitaría además una segunda mutación (harían falta otras técnicas para buscar mutaciones en los genes implicados). No obstante, dado que no se había descrito en el paciente clínica de hipoacusia se determinó que probablemente fuera portador heterocigoto de la deleción encontrada en el cromosoma 10, siendo por tanto, un hallazgo casual.

No se llevó a cabo estudio de segregación de la variante.

Actualmente se hace seguimiento clínico anual en las consultas de neuropediatría y la clínica que presenta es compatible con un TEA con TDAH comórbido en tratamiento con metilfenidato. Está escolarizado en régimen ordinario con apoyos (3º de educación primaria, 8 años) y su rendimiento académico y social es aceptable. Además, fue diagnosticado en 2018 de celiaquía por lo que lleva una dieta exenta de gluten y seguimiento reglado en consultas de digestivo.

Tras reevaluar el caso clínico y la variante encontrada, se puede reclasificar como CNV **benigna** ya que no explicaría la clínica del paciente. Para continuar el estudio etiológico, en la última revisión en neuropediatría se solicitó exoma en trío que todavía está pendiente de resultados.

#AR417

Paciente varón, caucásico. Seguimiento inicial por retraso del lenguaje, aunque evolutivamente se comenzaron a objetivar dificultades en la interacción social dentro del espectro autista y dificultades cognitivas. A los 3 años se le solicitó un estudio etiológico mediante aCGH.

Se informa del hallazgo de una duplicación de aproximadamente 202 Kb en la banda cromosómica terminal 10p15.3: **arr[hg18] 10p15.3(238464_441013)x3**. Esta CNV podría alterar la estructura del gen *DIP2C* y del gen *ZMYND11*. Las mutaciones monoalélicas de este último se han descrito asociadas a déficit intelectual.

Solo se pudo realizar estudio a la madre, quien no portaba la duplicación descrita en su hijo.

Actualmente tiene 12 años y mantiene seguimiento en neuropsiquiatría. Se encuentra escolarizado en escuela ordinaria, aunque precisa importantes apoyos y presenta grandes dificultades de interacción social, motivo por el cual se ha remitido recientemente a USMIJ donde se ha diagnosticado de TEA y CI límite.

Debido a que no ha sido posible estudiar al padre y a que la duplicación detectada en el paciente incluye un gen relacionado con DI **se ha decidido mantener esta CNV como VOUS**.

CROMOSOMA 11

#AR058 y #AR059

Pareja de hermanos, caucásicos. **#AR058** es una paciente mujer, de 13 años en el momento del estudio en seguimiento por DI, conducta hiperactiva y dificultades en el área del lenguaje. Su hermano, el paciente **#AR059**, de 11 años presentaba una clínica similar.

En ambos se encontró la variante **arr[GRCh37] 11q25(134124127_134555550)x3**, duplicación de aproximadamente 431 Kb de la banda cromosómica 11q25 que altera la dosis de varios genes, a destacar el gen mórbido *ACAD8* (OMIM 604773) cuyas mutaciones se han asociado al **déficit de isobutiril-CoA deshidrogenasa** (OMIM 611283), de herencia autosómica recesiva. No obstante, los reordenamientos de este gen no se han asociado a patología.

El hecho de que ambos hermanos sean portadores de la misma variante hace pensar que la variante es heredada, aunque no se dispone de estudio de segregación de las variantes encontradas y los progenitores son en principio asintomáticos para el fenotipo reportado.

Actualmente, ninguno de los dos pacientes continúa seguimiento en neuropediatría por edad (20 y 18 años). Ambos presentan importante problemática social y conductual que está siendo atendida por parte de servicios sociales y psiquiatría.

CROMOSOMA 12

#AR003

Paciente varón, caucásico, en seguimiento por retraso en la adquisición del lenguaje y dificultades en la interacción social englobadas dentro del TEA.

Se solicita un estudio a los 4 años de edad, obteniéndose el hallazgo de una deleción intersticial de aproximadamente 73 Kb en la banda cromosómica 12p13.33, que solapa parcialmente con CNVs polimórficas y altera la dosis de al menos 3 genes de referencia: arr[GRCh37] 12p13.33(786564_1518132)x1.

Uno de los genes afectados es el gen *ERC1* (OMIM 607127), cuya haploinsuficiencia se ha propuesto como posible responsable del **síndrome de deleción 12p**, relacionado con trastornos del neurodesarrollo y del espectro autista, así como apraxia del lenguaje. [59]

Adicionalmente, entre los genes delecionados destaca la presencia del gen mórbido *WNK1* (OMIM 605232), cuyas mutaciones heterocigotas se han relacionado con **pseudohipoaldosteronismo tipo IIC** (OMIM 614492), fenotipo no reportado en nuestro paciente.

En el caso de este paciente, se llevó a cabo el estudio de segregación de la variante encontrada y esta había aparecido *de novo*.

Actualmente continúa seguimiento en neuropediatría, tiene 11 años y está escolarizado en régimen ordinario con apoyos específicos. Presenta sintomatología de hipercinesia e inatención que ha mejorado con dosis bajas de metilfenidato. También se ha notado evolutivamente cierta mejoría en su interacción social.

Los casos previamente descritos en la literatura, la clínica y la evolución del paciente nos orientan a **reclasificar esta variante como patogénica**, ya que parece que el **síndrome de deleción 12p** explicaría el fenotipo reportado en este paciente. [59]

CROMOSOMA 13

#AR078

Paciente varón, caucásico, al que se le solicita un estudio de aCGH a la edad de 9 años por TEL y dificultades del aprendizaje.

Se detectó una duplicación de aproximadamente 243 Kb en la banda cromosómica 13q34: **arr[GRCh37] 13q34(111360317_111603577)x3**. Esta CNV podría alterar la dosis de varios genes de referencia (*CARS2*, *ING1*, *LINC00436*, *ANKRD10*) ninguno de ellos asociados con fenotipos como el que manifiesta el caso índice.

Tras el estudio de segregación de la variante se determina que esta es heredada del padre, quien no presenta las dificultades reportadas en su hijo.

Actualmente tiene 16 años, por lo que ya no se encuentra en seguimiento en neuropediatría. No obstante, el TEL y el TDAH (en tratamiento con metilfenidato) mejoraron parcialmente según lo descrito en su historia clínica. Se encuentra escolarizado en régimen de escolarización ordinaria con apoyos.

Tras reevaluar el caso, teniendo en cuenta la evolución clínica y el hecho de que la variante había sido heredada de su padre, quien era asintomático, **se decidió reclasificar la variante a benigna**.

CROMOSOMA 14

#AR022

Paciente varón, amerindio, de 14 años de edad. En seguimiento en neuropediatría por dificultades del aprendizaje, motivo por el cual se solicita el estudio.

Se obtiene el hallazgo de una duplicación de aproximadamente 972 Kb de la banda cromosómica 14q21.2: **arr[GRCh37] 14q21.2 (45633823_46669990)x3**. Este hallazgo podría alterar la dosis del gen *C14orf106* (también conocido como *MJSJ8BP1*), así como la estructura del gen *FANCM* (OMIM 609644), no relacionados aparentemente con el fenotipo reportado en el caso.

Este paciente presentaba además una delección en el cromosoma 1, variante catalogada inicialmente también como VOUS.

Actualmente tiene 21 años, discontinuó seguimiento en neuropediatría y actualmente no tiene contacto alguno con los servicios de salud.

Después de la reevaluación del caso durante este estudio, ambas variantes identificadas en el paciente han sido reclasificadas como benignas, dado que no parecen dar cuenta plenamente de la sintomatología clínica observada ni de las dificultades de aprendizaje, las cuales, además, han mostrado una mejoría con el transcurso del tiempo. Asimismo, las bases de datos consultadas han reasignado su clasificación como no patogénicas.

CROMOSOMA 15

#AR209

Paciente varón, caucásico, sintomatología compatible con TEA, lo que motivó la petición del aCGH a la edad de 3 años.

Se encontró una deleción catalogada como VOUS en el cromosoma 15 de aproximadamente 0,5 Mb: **arr[GRCh37] 15q11.2(22765628_23300287)x1**. Está descrita la deleción de la región del cromosoma 15 (22803838_23092697), como el síndrome de microdeleción BP1-BP2 en 15q11.2 (o **síndrome de Burnside-Butler**, OMIM 615656). Los hallazgos más comúnmente encontrados en este síndrome son: disfunción neurológica, retraso del desarrollo y del lenguaje y también retraso motor. Parece tener penetrancia incompleta y expresividad variable. No obstante, se consideró dudosa la patogenicidad de la variante del cromosoma 15 en este caso, por lo que se catalogó inicialmente como VOUS.

Además, en este paciente se detectó también una CNV catalogada inicialmente como patogénica en el cromosoma 1, **arr[GRCh37] 1q21.1-q21.2(146507518_148545520)x3**, que podría ser causante del **síndrome de duplicación 1q21.1** (OMIM 612475).

Se llevó a cabo el estudio de las variantes encontradas y se determinó que la CNV hallada en el cromosoma 15 había aparecido *de novo* en el paciente, mientras que la CNV del cromosoma 1 era de herencia materna.

Actualmente tiene 8 años, está escolarizado en régimen de educación especial desde los 6 años. Presenta importante problemática a nivel comunicativo, no dice más de 4-5 palabras y solo las utiliza de manera unidireccional cuando necesita algo. Entiende español y rumano, que son los idiomas que se utilizan habitualmente en el ambiente familiar. No hay dificultades a nivel conductual. Ya ha logrado control de esfínteres. No ha presentado episodios de crisis epilépticas.

Tras reevaluar el caso se reclasificaron las dos CNVs detectadas en este paciente. Por un lado, la encontrada en el cromosoma 1 que había sido catalogada como patogénica fue reclasificada como VOUS (ya descrito previamente, ver en el apartado de CNVs consideradas inicialmente como patogénicas, cromosoma 1). La CNV hallada en el cromosoma 15 que inicialmente fue considerada VOUS, tras este estudio se reclasificó a patogénica, causante del síndrome de Burnside-Butler, que explica la clínica que presentaba el paciente.

CROMOSOMA 16

#AR113

Paciente varón, caucásico, de 6 años de edad. En seguimiento en neuropediatría por retraso en la adquisición del lenguaje y dificultades del aprendizaje, motivos por los cuales se solicita el estudio.

Se reporta el hallazgo de una delección en el brazo corto del cromosoma 16: **arr[GRCh37]16p13.3(6836910_7008383)x1**. Esta delección coincide con la región en la que se encuentra el gen *RBFox1* aunque no se había relacionado con clínica similar a la descrita en nuestro paciente en el momento del primer análisis.

No se llevó a cabo el estudio de segregación de la variante encontrada.

Actualmente tiene 12 años, continúa en seguimiento en neuropediatría por las dificultades a nivel escolar, a las que se les ha añadido problemática conductual: impulsividad, tics motores simples y trastorno del sueño. Se derivó a USMIJ y está en estudio por un posible síndrome de Gilles de la Tourette. Se ha iniciado tratamiento

farmacológico con guanfacina para la sintomatología de inatención y alimemazina para el trastorno del sueño. Está escolarizado en régimen especial con apoyos, y la evolución académica está siendo adecuada.

Tras reevaluar el caso, teniendo en cuenta la evolución clínica, se ha decidido mantener la variante como VOUS.

CROMOSOMA 17

#AR211

Paciente mujer, caucásica. En seguimiento en neuropediatría por dificultades en el aprendizaje, motivo por el cual se solicita un estudio de aCGH a la edad de 13 años.

Se reporta el hallazgo de una duplicación de aproximadamente 0,123 Mb en el brazo corto del cromosoma 17: **arr[GRCh37] 17p11.2(21164398_21287474)x3**. En esta región se encuentran los genes *MAP2K3* y *KCNJ12*, no relacionados con la clínica descrita en la paciente.

No se llevó a cabo estudio de segregación de la variante encontrada.

Actualmente 18 años, por lo que ya no es paciente de neuropediatría, y tampoco ha precisado seguimiento posterior en otros servicios de salud.

Debido a la evolución clínica se decidió reclasificar esta variante como benigna.

CROMOSOMA 20

#AR014

Varón de 4 años, caucásico, en seguimiento por rasgos comportamentales dentro del espectro autista.

Se detectó la variante **arr[GRCh37] 20q13.33(60550361_61159060)x3**, duplicación de aproximadamente 608 Kb que podría alterar la estructura de más de una decena de genes de referencia, ninguno de ellos mórbido según la literatura disponible en el momento del análisis.

Se llevó a cabo el estudio de segregación de la variante y se determinó que esta había sido heredada de la madre, quien no presentaba clínica.

Actualmente tiene 11 años y se encuentra escolarizado en régimen ordinario, aunque repitió un curso en la etapa de educación infantil. Recibe apoyos de pedagogía terapéutica y logopedia. A nivel escolar el rendimiento es aceptable. A nivel social, persisten ciertas dificultades, aunque menos patentes que cuando se solicitó el estudio inicialmente, motivo por el cual se le dio de alta en neuropediatría y no ha vuelto a precisar seguimiento.

Debido a la buena evolución clínica y al hecho de que la variante había sido heredada de la madre, quien era asintomática para el fenotipo reportado, se decidió reclasificar esta variante a benigna.

CROMOSOMA X

#AR427

Paciente varón, caucásico, en seguimiento por TEA, a quien se solicita un estudio etiológico a los 4 años de edad.

Se reporta el hallazgo de una duplicación de aproximadamente 187 Kb de la banda cromosómica Xq28, que podría alterar el gen de referencia *MAGEA1* o los genes *PNM6B* y *PNMA6D*: **arr[GRCh37] Xq28(152351507_152539010)x2**. No obstante, no se encontraron en ese momento casos descritos en la literatura con una clínica similar a la del paciente, por lo que se categorizó la variante encontrada como VOUS.

Se llevó a cabo el estudio de segregación y se determinó que la variante encontrada en el caso índice era heredada de su madre, sana. No obstante, hay que tener en cuenta que el hallazgo de CNVs situadas en el cromosoma X en varones heredadas de madres sin fenotipo es una situación controvertida, ya que la posible patogenicidad de la alteración no está clara, debido a diversos factores, especialmente a patrones de inactivación selectiva del cromosoma X en mujeres.

Actualmente tiene 12 años, se encuentra escolarizado en régimen ordinario con apoyos puntuales, con lo que consigue un adecuado rendimiento escolar. A nivel social está bien integrado, aunque persisten ciertas manías y obsesiones que no le limitan su interacción con otros.

Tras la reevaluación del caso con motivo de este estudio se decidió **reclasificar esta variante a benigna** debido a la evolución clínica favorable que ha presentado el paciente.

#AR425

Paciente varón, caucásico, de 2 años de edad. En seguimiento en neuropediatría por retraso del lenguaje, motivo por el cual se solicita el estudio etiológico mediante aCGH.

Se reporta el hallazgo de la variante **arr[GRCh37] Xq28(152004701_152165208)x2**, duplicación de aproximadamente 160 Kb en el brazo largo del cromosoma X y que podría alterar la estructura del gen *MAGEA1* (melanoma antigen family A1). No se encontraron en ese momento casos descritos en la literatura con una clínica similar a la del paciente, por lo que se clasificó la variante encontrada como VOUS.

Al llevar a cabo el estudio de segregación de la variante encontrada se determinó que esta era de herencia materna, portándola también un tío materno. Tío y madre eran asintomáticos para el fenotipo descrito en el caso índice.

Actualmente tiene 10 años y continúa en seguimiento en neuropediatría. Presenta fundamentalmente disfunción de funciones ejecutivas, escasa flexibilidad cognitiva y dificultades en la planificación y programación de tareas. Se encuentra escolarizado en régimen ordinario con apoyos, con una evolución académica favorable.

Debido a la herencia de la variante, siendo los otros miembros de la familia portadores asintomáticos y debido a la evolución favorable **se reclasificó esta CNV como benigna**.

#AR181

Paciente varón, caucásico, de 2 años de edad. En seguimiento en neuropediatría por retraso del lenguaje, motivo por el que se solicitó el estudio etiológico mediante aCGH.

Se reporta el hallazgo: **arr[GRCh37] Xq28(151897029_152351566)x2**, duplicación de tamaño aproximado 0,45 Mb, que altera la estructura de al menos 13 genes de referencia, y que fue catalogada como variante de significado incierto.

No se llevó a cabo el estudio de segregación de la variante encontrada.

Actualmente tiene 8 años, se encuentra en escolarización ordinaria con algunos apoyos a nivel escolar. Continúa seguimiento por TND. Son especialmente llamativas sus dificultades en el área del lenguaje. La evolución es aceptable, habla más y tiene más amplitud de vocabulario que además es capaz de utilizar funcionalmente. Ha mejorado su rendimiento escolar desde el inicio del tratamiento farmacológico (metilfenidato a dosis bajas). La motricidad global también ha mejorado.

Tras reevaluar el caso, teniendo en cuenta la evolución clínica, **se ha decidido mantener la variante como VOUS**.

#AR249

Paciente mujer, caucásica, en seguimiento en neuropediatría por DI, motivo por el cual se solicita estudio etiológico mediante aCGH a la edad de 12 años.

Se reporta el hallazgo de una delección de tamaño aproximado 0,036 Mb en el brazo corto del cromosoma X: **arr[GRCh37] Xp22.31(8586341_8622583)x1**. Esta delección podría alterar la estructura gen *ANOS1* (también llamado *KAL1*), en concreto se deleciona el exón 3 del gen y parte de los intrones flanqueantes. El gen *KAL1* está relacionado con el **síndrome de Kallmann** (ORPHA:478), que se asocia con hipogonadismo hipogonadotrofo y anosmia. Esta patología, cuando la causa son alteraciones en el gen *KAL1*, afecta fundamentalmente a varones (herencia recesiva ligada al X), siendo las mujeres portadoras asintomáticas. Se puede determinar por tanto que la paciente es portadora de la delección en heterocigosis de parte del gen *KAL1*.

En el momento del primer análisis no había descrita asociación de esta variante con la clínica de DI que se reportaba en la paciente, motivo por el cual se catalogó esta variante como de significado incierto.

No se llevó a cabo estudio de segregación de la variante encontrada.

Actualmente tiene 17 años, se encuentra escolarizada en colegio ordinario, aunque presenta muchas dificultades y necesidad de gran apoyo académico. Repitió dos cursos en la etapa de educación primaria. Ha discontinuado seguimiento tanto en neuropediatria como en la USMIJ.

Aunque la evolución clínica hasta que se perdió seguimiento no estaba siendo del todo satisfactoria, **esta CNV no explica su clínica, motivo por el que se decidió reclasificar la variante como benigna**. Cabe destacar que sería conveniente brindar a esta paciente un adecuado consejo genético si desea tener descendencia en su vida adulta debido a la implicación del gen *KAL1*.

#AR251

Paciente varón, caucásico, de 2 años de edad. En seguimiento en neuropediatria por retraso del lenguaje y dificultades en la interacción social que podrían ser englobadas dentro del autismo, motivos por los que se solicita el estudio de aCGH.

Se reporta el hallazgo de una duplicación de aproximadamente 0,476 Mb de tamaño: **arr[GRCh37] Xp22.33(60701_537016) o Yp11.32(10701_487016)x3**. Esta CNV puede

alterar la estructura de al menos 4 genes: *PLCXD1*, *GTPBP6*, *PPP2R3B* y *SHOX*. Esta duplicación de material no se encontró descrita en las bases de datos consultadas, pero sí otras CNVs que solapan con ella clasificadas como VOUS probablemente benignas.

Se llevó a cabo el estudio de segregación de la variante encontrada y se determinó que esta había sido heredada de la madre, aunque no se describía clínica similar a la del caso índice.

Actualmente tiene 7 años, la evolución del lenguaje fue muy satisfactoria y también mejoró la interacción social por lo que fue dado de alta en neuropsiquiatría a los 5 años de edad.

Debido a la herencia materna de la CNV y a la evolución clínica favorable, **reevaluando el caso, se reclasificó la variante como benigna.**

#AR304

Paciente varón de etnia árabe al que se le solicita un estudio de aCGH a la edad de 3 años por retraso del lenguaje y dificultades en la interacción social que podrían ser englobadas dentro del TEA.

Se informa del hallazgo de una duplicación en el brazo largo del cromosoma X de aproximadamente 0,556 Mb de tamaño: **arr[GRCh37] Xq27.1(138727793_139283477)x2**. Esta variante puede alterar la estructura los genes OMIM (*MCF2*, *CXorf66* y *ATP11C*).

La CNV había sido heredada de su madre, quien no presenta las dificultades descritas en su hijo.

Actualmente tiene 7 años, están descritas en su historia clínica dificultades a nivel escolar, aunque se desconoce cuál ha sido la evolución porque ha discontinuado seguimiento en neuropsiquiatría.

Pese a que se desconoce cuál es la situación actual del paciente, **al reevaluar esta variante** se determinó que pudiera ser **probablemente patogénica**. Se basó esta decisión en que la variante ha sido previamente descrita en DECIPHER asociada a pacientes con

DI. El hecho de que sea heredada de la madre sana nos hace plantearnos la posibilidad de una inactivación del cromosoma X, que no ocurriría en el paciente. Por estos motivos, hubiera sido interesante poder filiar la etiología de las dificultades que presentaba el paciente.

#AR363

Mujer de etnia amerindia, en seguimiento en neuropediatría por dificultades del aprendizaje en contexto de una DI. A la edad de 7 años se le solicitó estudio etiológico a través de aCGH.

Se detectó una CNV en el cromosoma 1 clasificada inicialmente como VOUS (ya desarrollada previamente). También se reportó una deleción de tamaño aproximado 58 Kb, en la banda cromosómica Xp22.31: **arr[GRCh37] Xp22.31(7092309_7150531)x1**. Esta deleción puede alterar la estructura del gen *STS*. La deleción completa del gen *STS* en varones puede asociarse a ictiosis ligada al X.

Esta variante había sido heredada del padre, quien también la portaba y era asintomático para el fenotipo reportado en el caso índice.

Actualmente la paciente tiene 11 años y las dificultades a nivel escolar siguen siendo patentes, con un desfase curricular de 2 años. Recibe apoyos a nivel del centro escolar y de forma extraescolar. Presenta incontinencia diurna y enureis primaria. No presenta dificultades a nivel motor ni alteraciones de conducta.

Reevaluando el caso se reclasificó como patogénica la CNV encontrada en el cromosoma 1. **La deleción en el cromosoma X fue reclasificada a benigna**, por su pequeño tamaño, el hecho de haber sido heredada del padre asintomático y por no explicar la clínica que presentaba la paciente.

CROMOSOMA Y

#AR202

Paciente varón, caucásico, en seguimiento por TEA, al que se le solicita un estudio etiológico al año de edad.

Se detecta una deleción en el cromosoma Y, de tamaño aproximado 1 Mb, en la banda cromosómica Yq11.223: arr[GRCh37] Yq11.223(24371478_25383954)x0. Esta deleción puede alterar la estructura de al menos 20 genes. En las bases de datos consultadas en ese momento se encontraron otros casos con deleciones parcialmente solapantes con el caso índice, aunque no iguales, y clasificadas en la literatura como de significado incierto.

Se llevó a cabo el estudio de segregación de la CNV encontrada y se determinó que esta había aparecido *de novo* en nuestro paciente.

Actualmente tiene 7 años. La evolución del lenguaje está siendo favorable. Se encuentra en régimen de escolarización ordinaria con apoyos. Socialmente está bien integrado con sus coetáneos.

Debido a la buena evolución se decidió reclasificar esta variante como benigna.

#AR359

Paciente varón, caucásico, en seguimiento por retraso del lenguaje y alteración conductual, al que se le solicitó estudio etiológico a la edad de 5 años.

Se informa del hallazgo de una duplicación en el cromosoma Y, de tamaño aproximado 1,05 Mb, en la banda cromosómica Yq11.223-11. 23: arr[GRCh37] Yq11.223-q11.23(25296950_26344878)x2. Esta CNV podría alterar la estructura de al menos 3 genes OMIM (*DAZ1*, *DAZ2* y *CDY1B*), aunque no había reportada en la literatura científica datos de pacientes con sintomatología similar y hallazgos en esta región en el momento del primer análisis.

Tras llevar a cabo el estudio de segregación de la variante se determinó que esta había sido heredada de su padre, quien era asintomático.

Actualmente tiene 9 años y la evolución clínica ha sido favorable. Lleva un régimen de escolarización ordinaria con apoyos. Ha sido dado de alta en neuropediatría por buena evolución, aunque sí está en seguimiento en la USMIJ para manejo de conducta, sin precisar por el momento tratamiento farmacológico.

Debido a la buena evolución clínica se decidió reclasificar esta variante como benigna.

Reclasificación de las variantes de significado incierto

Como se describe en la [tabla 7], tras la realización de este estudio, del total de las 41 variantes que inicialmente habían sido consideradas como de significación incierta fueron reclasificadas 31. La mayoría de ellas (25) fueron reclasificadas a benignas y 6 a patogénicas.

Finalmente, tras la reevaluación de casos quedaron 10 variantes sin reclasificar, no pudiendo determinar en estos casos la significación de los hallazgos encontrados. Se trata de las variantes encontradas en los casos #AR076, #AR060, #AR106, #AR157, #AR121, #AR417, #AR058 y #AR059 (misma CNV, pacientes hermanos), #AR113 y #AR181.

ID	SEJO	EDAD (años)	RAZA	HALLAZGO	SIGNIFICADO	DIAGNÓSTICO INICIAL	RECLASIFICACIÓN	DIAGNÓSTICO FINAL
1	AR022	V	14	Amerindio	arr(GRCh37)149633(1201623_1609569)x1 arr(GRCh37)149212(16533823_4669993)x3	CROMOSOMA 1 VOUS	Benigna	Benigna
2	AR963	M	7	Amerindio	arr(GRCh37)104944(24270897_24994293)x1 arr(GRCh37)102231(170923097_150511)x1	VOUS CROMOSOMA 2	Patogénica Benigna	Patogénica Benigna
3	AR085	M	6	Árabe	arr(GRCh37)149312(80165636_180759360)x3	VOUS	Benigna	Encefalopatía epiléptica tipo 28 (OMIM: 616211)
4	AR231	V	5	Caucásico	arr(GRCh37)149373(242856588_243007359)x0	VOUS	Benigna	
5	AR936	M	6	Caucásico	arr(GRCh37)149313(111442130_113065779)x1	VOUS	Benigna	
6	AR451	M	7	Amerindio	arr(GRCh37)149127(734741_78186542)x3	VOUS	Benigna	
7	AR017	V	2	Caucásico	arr(GRCh37)149127(81730558_83304541)x3	VOUS	Benigna	
8	AR272	V	3	Caucásico	arr(GRCh37)149283(138062769_139183686)x3	VOUS	Benigna	
9	AR945	M	8	Caucásico	arr(GRCh37)149133(16620190_69266567)x3 arr(GRCh37)149251(109911782_110903290)x1	VOUS Probablemente benigna	Benigna	Benigna
10	AR937	V	9	Mestizo	arr(GRCh37)149353(1188511040_189914272)x3	VOUS	Benigna	
11	AR422	V	5	Caucásico	arr(GRCh37)149223(119121600_124989788)x1 arr(GRCh37)159261(80383999_90971106)x1	VOUS Probablemente benigna	Benigna	Benigna
12	AR076	V	5	Africano	arr(GRCh37)149211(146598509_145604738)x3	VOUS	Benigna	
13	AR148	M	5	Caucásico	arr(GRCh37)149223(18504391_18620265)x3 arr(GRCh37)160112(1100580099_495419866)x3	VOUS CROMOSOMA 8	Patogénica	Patogénica
14	AR165	V	3	Caucásico	arr(GRCh37)149223(184298588_84377893)x1 arr(GRCh37)1241123412(125695469_25903543)x1	VOUS Probablemente benigna	Benigna	Benigna
15	AR166	V	3	Caucásico	arr(GRCh37)149223(184298588_84377893)x1 arr(GRCh37)1241123412(125695469_25903543)x1	VOUS Probablemente benigna	Benigna	Benigna
16	AR192	M	1	Africano	arr(GRCh37)149266(212784857_129731103)x1	VOUS	Probablemente patogénica	
17	AR248	V	3	Caucásico	arr(GRCh37)149211(166545205_56896351)x1	VOUS	Benigna	
18	AR003	V	4	Caucásico	arr(GRCh37)149133(31786564_15318132)x1	VOUS	Patogénica	
19	AR078	V	9	Caucásico	arr(GRCh37)149440(111869317_111603577)x3	VOUS	Benigna	
20	AR022	V	14	Amerindio	arr(GRCh37)149633(1201623_1609569)x1	VOUS	Benigna	Benigna
21	AR209	V	3	Caucásico	arr(GRCh37)149212(16583823_4669990)x3 arr(GRCh37)149211(212765628_23900287)x1	VOUS CROMOSOMA 15 PATOGÉNICA S. duplicación 1q21.1 S. Burnside-Butler	Benigna	Benigna
22	AR211	M	13	Caucásico	arr(GRCh37)179112(21164988_21287474)x3	VOUS	Benigna	
23	AR014	V	4	Caucásico	arr(GRCh37)149133(16050361_61159060)x3 arr(GRCh37)149211(33472922_33572934)x2	VOUS BENIGNA	Benigna	Benigna
24	AR427	V	4	Caucásico	arr(GRCh37)149223(18504391_18620265)x1	Probablemente benigna	Benigna	
25	AR425	V	2	Caucásico	arr(GRCh37)149223(18504391_18620265)x1 arr(GRCh37)149223(18504391_18620265)x2	VOUS	Benigna	Benigna
26	AR249	M	12	Caucásico	arr(GRCh37)149223(18504391_18620265)x1	VOUS	Benigna	Portadora heterocigota para el S. Kallman
27	AR251	V	2	Caucásico	arr(GRCh37)149223(18504391_18620265)x1 arr(GRCh37)149223(18504391_18620265)x2	VOUS Probablemente benigna	Benigna	Benigna
28	AR904	V	3	Árabe	arr(GRCh37)149223(18504391_18620265)x1	VOUS	Probablemente patogénica	
29	AR963	M	7	Amerindio	arr(GRCh37)104944(24270897_24994293)x1 arr(GRCh37)102231(170923097_150511)x1	VOUS CROMOSOMA Y	Patogénica	Benigna
30	AR022	V	1	Caucásico	arr(GRCh37)149223(18504391_18620265)x0	VOUS	Benigna	
31	AR959	V	5	Caucásico	arr(GRCh37)149112(3125296950_26344878)x2	VOUS	Benigna	

Tabla 7. Variantes inicialmente consideradas VOUS que fueron reclasificadas.

CNVs benignas

En 39 pacientes de la muestra estudiada se detectaron variantes catalogadas inicialmente como benignas o probablemente benignas según la literatura científica disponible en el momento del primer análisis, lo que supone un 10,68% del total de la muestra analizada.

Un total de 27 pacientes (69,23%) fueron varones y 12 (30,77%) fueron mujeres.

Hubo 27 pacientes (69,23%) caucásicos; 5 pacientes (12,82%) amerindios; 3 pacientes (7,69%) de etnia gitana; 2 (5,13%) árabes, 1 paciente (2,56%) afroamericano y 1 paciente (2,56%) hindú. No se registró ningún paciente asiático o mestizo.

Respecto a la distribución por edad, el grupo más numeroso fue el de preescolares de entre 1 y 5 años, llegando a suponer el 69,23% de los pacientes en los que se encontró una variante catalogada como benigna (27 pacientes). Hubo 8 pacientes (20,51%) de entre 6 y 11 años y 4 pacientes (10,26%) entre 12 y 15 años. No se registraron pacientes menores de 1 año en el grupo de pacientes con CNVs benignas.

Dentro de este grupo se descartaron 2 pacientes dado que presentaban otros hallazgos que justificaban su clínica. Se trata del caso **#AR133**, diagnosticado de FXS y el **#AR179** que portaba una variante patogénica (ya comentado previamente).

De los 37 pacientes finalmente incluidos en este subgrupo, 26 de ellos tenían una CNV catalogada como benigna como único hallazgo detectado tras el análisis. Los 11 restantes presentaron más de un hallazgo: 6 presentaron además de la variante benigna una CNV catalogada como VOUS, 3 pacientes portaban dos CNVs benignas, 1 paciente tres benignas y en 1 paciente se reportaron dos CNVs benignas y una VOUS según los informes iniciales. En total se analizaron, por tanto, 43 variantes benignas.

Respecto a la alteración detectada, 23 de los casos fueron CNVs por ganancia de material y 20 por pérdida.

En cuanto a la localización de la CNV, el cromosoma en el que se encontraron mayor número de hallazgos fue el X (12 CNVs, 27,91% del total). El segundo cromosoma con más número de CNVs encontradas fue el cromosoma 4 (5 CNVs, 11,63%).

Se llevó a cabo estudio de segregación de la variante encontrada en 7 de los pacientes portadores de CNVs benignas: 1 de los casos portaba una variante patogénica, motivo por el que se solicitó el estudio familiar, 5 portaban una variante de significado incierto y 1 de los pacientes fue estudiado a raíz del presente estudio, por el posible antecedente en el padre del caso índice, aunque finalmente se consideró que la variante encontrada había aparecido *de novo*.

Se detallan a continuación los casos pertenecientes a este grupo de pacientes:

CROMOSOMA 1

#AR206

Paciente varón, amerindio, en seguimiento por retraso del lenguaje, motivo por el que se le solicita un estudio de aCGH a la edad de 3 años.

Se informa del hallazgo de una duplicación en el brazo corto del cromosoma 1, de aproximadamente 450 Kb de tamaño: **arr[GRCh37] 1p13.2(113305787_113759080)x3**. Esta CNV podría alterar la estructura de los genes *SLC16A1* y *LRIG2*, aunque en las bases de datos consultadas en el momento del análisis había descritos casos con duplicaciones que solapan con este caso en población sana. Es por esto por lo que la CNV fue considerada una variante benigna.

Actualmente tiene 9 años. Fue intervenido de amigdaloadenoidectomía con 4 años de edad, tras lo que se constató importante mejoría del lenguaje y la evolución fue posteriormente adecuada, por lo que ya no continúa seguimiento en neuropediatría.

#AR284

Paciente varón, amerindio, de 23 meses de edad, en estudio por retraso del desarrollo psicomotor y rasgos dentro del espectro autista, motivos por los que se solicita un estudio mediante aCGH.

Se informa del hallazgo de una duplicación en el brazo corto del cromosoma 1, de aproximadamente 235 Kb de tamaño: **arr[GRCh37] 1p31.1(70773163_71010119)x3**. En esta región se conocen 2 genes de referencia: *HHLA3* y *CTH*.

Actualmente tiene 6 años, está escolarizado en régimen de escolarización ordinaria, aunque precisa apoyos educativos. La evolución de la adquisición es lenta y presenta retraso en la adquisición de otros ítems del desarrollo psicomotor (todavía no control de esfínteres). Debido al perfil comportamental compatible con TEA ha sido recientemente derivado a USMIJ, está todavía pendiente de valoración.

Tras una reevaluación del caso en el contexto de este estudio, debido a la evolución clínica, se ha concluido que es necesario **ampliar el análisis etiológico** y se ha propuesto la realización de un **exoma clínico** (todavía no ha sido solicitado).

CROMOSOMA 2

#AR251

Paciente varón, caucásico, de 2 años de edad. En seguimiento en neuropediatría por retraso del lenguaje y dificultades en la interacción social que podrían ser englobadas dentro del autismo, motivos por los que se solicitó el estudio etiológico mediante aCGH.

Se informa del hallazgo de una CNV inicialmente catalogada de VOUS que fue reclasificada a benigna en el cromosoma X (ya comentada) y de una duplicación en el brazo largo del cromosoma 2, de aproximadamente 390 Kb de tamaño: **arr[GRCh37] 2q21.1(130928976_131317673)x3**. Esta CNV podría alterar la estructura de al menos 8 genes de referencia (*SMPD4*, *MZT2B*, *TUBA3E*, *CCDC115*, *IMP4*, *PTPN18*, *POTEI*, *CFC1B*),

aunque de acuerdo a lo consultado en las bases de datos en el momento del primer análisis, se catalogó la variante como probablemente benigna.

Actualmente tiene 7 años, la evolución del lenguaje fue muy satisfactoria y también mejoró la interacción social por lo que fue dado de alta en neuropsiquiatría a los 5 años de edad.

CROMOSOMA 3

#AR168

Varón de etnia gitana, en seguimiento por TEA, motivo por el que se le solicita un estudio de aCGH a la edad de 4 años.

Se describe el hallazgo de una deleción en el brazo corto del cromosoma 3 de aproximadamente 18 Kb: $\text{arr}[\text{GRCh37}] \text{3p26.3}(270649_289053)\times 1$. Se informó de casos similares descritos en la literatura consultada en ese momento catalogados como posiblemente benignos.

Actualmente tiene 10 años, continúa seguimiento en neuropsiquiatría, está escolarizado en aula ordinaria, aunque precisa apoyos curriculares y ha sido diagnosticado de TDAH, por lo que ha iniciado tratamiento con metilfenidato. Ha mejorado en su expresividad e interrelación social.

#AR276

Paciente varón, amerindio, en seguimiento por retraso en la adquisición del lenguaje, motivo por el que se solicita un estudio de aCGH a la edad de 23 meses.

Se informa del hallazgo de una duplicación en el brazo corto del cromosoma 3, de aproximadamente 200 Kb de tamaño: $\text{arr}[\text{GRCh37}] \text{3p25.2}(12633308_12833915)\times 3$. En esta región se conocían 2 genes de referencia en ese momento (*RAF1* y *TMEM40*), pero no

parecía que ninguno de ellos pudiera estar relacionado con el fenotipo reportado en el paciente según las bases consultadas.

En este paciente se detectaron 2 CNVs más, también reportadas como benignas, en los cromosomas 14 e Y (se comentarán más adelante). No se llevó a cabo estudio de segregación de las variantes por considerarse todas ellas benignas.

Actualmente tiene 6 años, persisten las importantes dificultades a nivel de interacción social y en el lenguaje, aunque ha mejorado conductualmente en el autocontrol y en el control de esfínteres. Ha mejorado también en la reciprocidad y empatía, aunque llama la atención su conducta ritual y sus intereses restringidos. Cumple criterios de diagnóstico de TEA. Escolarizado en régimen ordinario con apoyos dentro y fuera del centro escolar.

Tras una reevaluación del caso en el contexto de este estudio, debido a la evolución clínica, se ha concluido que es necesario **ampliar el análisis etiológico** y se ha propuesto la realización de un **exoma clínico** (todavía no ha sido solicitado).

CROMOSOMA 4

#AR233

Varón de etnia gitana, en seguimiento por sospecha de TEA y retraso del lenguaje, motivos por los que se solicita un estudio de aCGH a los 3 años de edad.

Se informa del hallazgo de una delección en heterocigosis de tamaño 0,745 Mb en el cromosoma 4q35.2: **arr[GRCh37] 4q35.2(188405163_189149917)x1**. Esta CNV podría alterar la estructura de los genes *ZFP24*, *TRIML2* y *TRIML1*, aunque según lo descrito en las bases consultadas en ese momento, la variante encontrada podría clasificarse como probablemente benigna.

Actualmente el paciente tiene 8 años y presenta un perfil TEA. Recibe apoyos en el centro escolar y fuera de él, con lo que ha mejorado a nivel del lenguaje, aunque la

interacción social con otros es escasa. Desde hace 2 años ha discontinuado el seguimiento en neuropsiquiatría por lo que no se ha podido continuar la búsqueda etiológica.

No obstante, debido a la evolución clínica parece prudente **recomendar la realización de un exoma si el paciente retoma el contacto con los servicios de salud.**

#AR238

Paciente varón, caucásico, en seguimiento en neuropsiquiatría por retraso del lenguaje, motivo por el que a la edad de 23 meses se solicita estudio aCGH.

Se observa una delección de una región del cromosoma 4q35.2 de 0,3 Mb de tamaño: **arr[GRCh37] 4q35.2(188511040_188811059)x1**, registrada en las bases de datos consultadas como una variante presente en población sana, por lo que se clasificó la variante como probablemente benigna.

Actualmente el paciente tiene 7 años y el lenguaje evoluciona favorablemente, por lo que no se han continuado los estudios etiológicos.

#AR303

Paciente mujer, amerindia, hija de padres consanguíneos (primos terceros), en estudio por retraso del lenguaje, por lo que se solicita aCGH a los 21 meses de edad.

Se informa del hallazgo de una delección en el brazo largo del cromosoma 4, de aproximadamente 237 Kb de tamaño: **arr[GRCh37] 4q28.3(134943236_135180169)x1**, que podría afectar a la estructura del gen *PABPC4L*, no habiéndose descrito hasta la fecha del primer análisis relación con el fenotipo reportado en la paciente.

Actualmente tiene 5 años y cumple criterios clínicos de TEA, importante alteración del comportamiento y trastorno del sueño. La madre de la paciente presentó un retraso expresivo del lenguaje, que precisó logopedia hasta los 8 años, pero carece de sintomatología compatible con TEA. Un tío materno está diagnosticado de esquizofrenia y también tenía el antecedente de retraso del lenguaje en la infancia.

Por el momento no se han realizado más estudios, aunque **parece prudente recomendar continuar el estudio etiológico** debido a la mala evolución clínica que presenta la paciente.

#AR345

Paciente mujer, caucásica. En seguimiento en neuropediatría por epilepsia. Presenta además dificultades en el aprendizaje. A la edad de 8 años se le solicitó un estudio de aCGH.

Se reporta el hallazgo de una duplicación cromosoma 4 catalogada inicialmente como VOUS que fue finalmente reclasificada a benigna (ya comentado en el apartado correspondiente). Además presentaba una deleción de tamaño aproximado de 3,91 Mb en el cromosoma 4: **arr[GRCh37] 4q25(109911782_110303290)x1**. Esta CNV puede alterar la estructura del gen *COL25A1*, que no parecía estar relacionado con la clínica reportada en la paciente, motivo por lo que se consideró que la CNV hallada era benigna.

Tras llevar a cabo el estudio de segregación de las variantes encontradas se determinó que la variante benigna había sido heredada de su padre, quien era asintomático para el fenotipo descrito.

Actualmente tiene 13 años, aunque se desconoce la evolución ya que se perdió seguimiento por cambio de domicilio.

#AR450

Varón de 3 años, caucásico, en seguimiento por retraso del lenguaje, motivo por el cual se solicita un estudio de aCGH.

Se informa de la presencia de tres dosis de la región 4q35.1 de 520 Kb de tamaño aproximado: **arr[GRCh37] 4q35.1(186500683_187021353)x3**. Se han descrito variantes similares en población sana, pese a que podrían alterar la estructura de los genes *SORBS2* y *TLR3*. Se catalogó esta variante como probablemente benigna.

Actualmente tiene 7 años y continúa seguimiento en neuropediatría. La evolución del lenguaje y de la interacción social ha sido buena. Fue valorado por la USMIJ y se descartó TEA, parece que sus dificultades se encuadran mejor dentro de un diagnóstico de TEL. A nivel escolar, llama la atención la problemática a nivel atencional, motivo por el cual continúa en seguimiento clínico, aunque por el momento no se ha iniciado tratamiento farmacológico.

CROMOSOMA 5

#AR166

Varón caucásico, fruto de un embarazo espontáneo, gemelar, bicorial y biamniótico. En seguimiento junto con su hermano por trastorno comportamental dentro del espectro del autismo, por lo que se les solicita a ambos aCGH a la edad de 3 años.

Se informa de la presencia de una CNV en el brazo largo del cromosoma 5: **arr[GRCh37]5q13.2(69238677_70587018)x1**, descrita en las bases de datos consultadas como benigna. Se reportaron además otros hallazgos: ambos hermanos portaban una CNV benigna en el cromosoma 22 (ver más adelante) y otra catalogada como VOUS en el cromosoma 10 (ya descrita, finalmente reclasificada a benigna).

Tras el estudio de segregación de las variantes encontradas se determinó que la variante benigna presente solo en uno de los hermanos era *de novo* en este paciente.

Ahora tienen 8 años, se encuentran escolarizados en régimen de escolarización ordinaria con apoyos. Ambos están teniendo una evolución satisfactoria, aunque persisten las dificultades en el área del lenguaje, compatibles con TEL.

#AR170

Paciente varón, caucásico, en seguimiento en neuropediatría por retraso del lenguaje en contexto de un RGD. Se solicita estudio aCGH a la edad de 6 años.

Se informó del hallazgo de dos variantes benignas, una en el cromosoma X (ver en el apartado correspondiente) y una duplicación en el brazo largo del cromosoma 5 de tamaño aproximado 0,63 Mb: **arr[GRCh37] 5q35.1(170412575_171047462)x3**. Esta CNV altera la estructura de varios genes de referencia: *TLX3*, *NPM1* y *FGF18*. Estos genes no parecen estar relacionados con el fenotipo reportado y en las bases de datos consultadas en el momento del análisis se encontraron otros casos con duplicaciones parcialmente solapantes con el caso índice, siendo clasificada por tanto la CNV encontrada como benigna.

Actualmente tiene 11 años, pero discontinuó seguimiento hace 5 por cambio de domicilio, momento en el que la evolución parecía estar siendo adecuada.

CROMOSOMA 6

#AR261

Paciente varón, caucásico, de 2 años de edad. En estudio por retraso del lenguaje y sospecha de RGD.

Se informa del hallazgo de dos duplicaciones, una en el cromosoma 7 (ver en el apartado correspondiente) y otra duplicación en el cromosoma 6, de aproximadamente 400 Kb de tamaño: **arr[GRCh37] 6q26(162654091_163050403)x3**. Alteraciones en esta región podrían alterar la estructura del gen *PARK2*, aunque no había descrita patología relacionada con el fenotipo reportado en el paciente cuando se consultaron las bases de datos por primera vez, por lo que se catalogó esta variante como benigna.

Actualmente tiene 7 años y mantiene el seguimiento por parte de neuropsiquiatría. Está escolarizado en régimen de escolarización ordinaria con apoyos psicopedagógicos a nivel escolar y extracurricular. Llama la atención su patrón de intereses restringidos y sus dificultades en la interacción social, compatibles con un perfil TEA. Preciso seguimiento en rehabilitación infantil por retraso motor leve que ya se ha solventado.

Hasta el momento no se ha llevado a cabo estudio de segregación de las variantes encontradas al haber sido ambas consideradas benignas. No obstante, **reevaluando el caso** con motivo de este estudio y teniendo en cuenta el fenotipo descrito, el genotipo y la evolución clínica del paciente, **consideramos que la CNV del cromosoma 6 debiera ser estudiada de nuevo. Publicaciones recientes relacionan el gen PARK2 (cuyo locus se encuentra en esta región) con sintomatología dentro del espectro autista.** [60]

CROMOSOMA 7

#AR222

Paciente mujer, caucásica, en seguimiento en neuropediatría por epilepsia y dificultades en el aprendizaje, motivos por los que se solicita un estudio etiológico mediante aCGH a los 11 años de edad.

Se reporta el hallazgo de una duplicación en el brazo corto del cromosoma 7, de aproximadamente 638 Kb de tamaño: **arr[GRCh37] 7p22.1-p21.3(6950748_7589226)x3**. Pese a que esta CNV podría alterar la estructura de los genes *C1GALT1* y *COL28A1*, no parece que ninguno de ellos pudiera explicar el fenotipo reportado en la paciente, motivo por el que esta variante fue considerada benigna.

Actualmente tiene 17 años, discontinuó seguimiento hace 3 años en neuropediatría por edad y tampoco lo ha retomado en neurología. En el último control persistía actividad epileptiforme central y centro-temporal bilateral por lo que estaba en tratamiento con clobazam.

#AR261

Paciente varón, caucásico, de 2 años de edad. En estudio por retraso del lenguaje y sospecha de RGD.

Se informa del hallazgo de dos duplicaciones, una en el cromosoma 6 (ya comentada) y otra duplicación en el brazo largo del cromosoma 7, de aproximadamente 790 Kb de

tamaño: **arr[GRCh37] 7q21.3(97015772_97808528)x3**. Alteraciones en esta región podrían alterar la estructura los genes *TAC1*, *ASNS*, *OCM2* y *LMTK2*, aunque no había descrita patología relacionada con el fenotipo reportado en este paciente en el momento del primer análisis, por lo que catalogó esta variante como benigna.

Actualmente tiene 7 años y mantiene seguimiento en neuropsiquiatría. Está escolarizado en régimen ordinario con apoyos psicopedagógicos a nivel escolar y extracurricular. Llama la atención su patrón de intereses restringidos y sus dificultades en la interacción social, compatibles con un perfil TEA. Preciso seguimiento en rehabilitación infantil por retraso motor leve que ya se ha solventado.

#AR283

Paciente mujer, caucásica, a la que se solicita un estudio de aCGH a la edad de 5 años por dificultades a nivel motor y en el desarrollo del lenguaje.

Se informa del hallazgo de una duplicación en el brazo largo del cromosoma 7, de aproximadamente 360 Kb: **arr[GRCh37] 7q11.22q11.23(72041404_72401145)x3**. En esta región hay descritos dos genes de referencia: *TYW1B* y *POM121*, pero ninguno de ellos parece tener relación con el fenotipo reportado, por lo que la variante encontrada fue catalogada como benigna.

Actualmente tiene 9 años y continúa seguimiento en neuropsiquiatría por retraso en el desarrollo motor y del lenguaje expresivo así como por una conducta con rasgos de impulsividad, todo ello con mejoría progresiva. También tiene controles periódicos en oftalmología y en rehabilitación por alteración de la marcha.

CROMOSOMA 8

#AR114

Paciente de 1 año y 9 meses de edad, varón caucásico, en estudio por retraso psicomotor, fenotipo peculiar (frente abombada, hipertelorismo, microretrognatia y orejas de implantación baja) y sospecha de TEA, motivo por el que se le solicita el estudio etiológico mediante aCGH.

Se informa del hallazgo de una deleción de aproximadamente 87 Kb en la banda cromosómica 8p23.1: **arr[GRCh37] 8p23.1 (9121825_9209166)x1**. Esta CNV no coincide exactamente con CNVs polimórficas, aunque altera la dosis de un *ncRNA*. No obstante, parecía poco probable la implicación de esta variante en el fenotipo del caso índice, por lo que esta CNV se clasificó como posiblemente benigna.

Actualmente tiene 8 años, persisten dificultades a nivel del lenguaje y en la interacción social. Asocia además un trastorno del sueño en tratamiento con risperidona con mejoría parcial.

Debido a la persistencia de la clínica, creemos conveniente la necesidad de continuar con el estudio etiológico de su fenotipo.

#AR294

Varón afroamericano que presenta retraso del lenguaje y antecedente de estatus epiléptico en contexto febril, por lo que se solicita aCGH a los 4 años de edad.

Se informa de una deleción en el brazo largo del cromosoma 8 de aproximadamente 417 Kb de tamaño: **arr[GRCh37] 8q24.21(129381645_129799258)x1**. No se encontraron genes de referencia en la región afecta, por lo que esta variante fue considerada como probablemente benigna.

Actualmente tiene 8 años, ya no mantiene seguimiento en neuropediatría, pero sí lo hace en la USMIJ por problemática a nivel comportamental y sintomatología compatible

con TEA con TDAH comórbido. Se encuentra escolarizado en un colegio de educación especial y recibe tratamiento con lisdexanfetamina. No se volvieron a objetivar crisis clínicas y las pruebas complementarias realizadas (EEG y RM) fueron normales.

CROMOSOMA 10

#AR406

Varón de 2 años, en seguimiento en neuropediatría por retraso del lenguaje y comportamiento compatible con TEA, motivo por el que se solicita estudio etiológico de sus dificultades mediante aCGH.

Se informa del hallazgo de una deleción en el brazo largo del cromosoma 10, de aproximadamente 430 Kb: $\text{arr}[\text{GRCh37}] 10\text{q}23.1(87395299_87825601)\times 1$. Esta CNV fue informada inicialmente como probablemente benigna.

Reevaluando el caso con motivo de este estudio se comprobó que a este nivel podía haber alteraciones de la estructura del gen *GRID1*, descrito en la literatura como asociado a esquizofrenia, TEA, depresión o trastorno bipolar. [61]

Por este motivo **se solicitó estudio de segregación** (solo se estudió al padre, quien tenía antecedentes de retraso del lenguaje madurativo en la infancia), el estudio en la madre no se realizó por negativa de la misma a realizarlo. **No se ha podido reclasificar la variante detectada, pero a la vista de la revisión bibliográfica realizada sería de gran valor el estudio de la madre.**

Actualmente tiene 6 años, está escolarizado en aula TEA y recibe apoyos a nivel curricular y fuera del centro escolar. Persisten importantes dificultades en la interacción social. Impresiona de alta capacidad intelectual, aunque no se han llevado a cabo pruebas psicométricas por el momento. No presenta problemática a nivel conductual motivo por el cual por el momento no ha sido necesaria la valoración en la USMIJ.

CROMOSOMA 11

#AR379

Paciente, varón, amerindio, en estudio por retraso del lenguaje y macrocefalia, motivos por los que se solicita aCGH a la edad de 4 años.

Se informa del hallazgo de una duplicación en el brazo corto del cromosoma 11, de un tamaño aproximado de 252 Kb: **arr[GRCh37] 11p14.3(22158921_22411095)x3**. Esta CNV podría alterar la estructura de los genes *ANO5* y *SCL17A6*, que no parecían estar relacionados con el fenotipo reportado por lo que se catalogó de variante benigna.

Actualmente tiene 9 años. Escolarizado en régimen ordinario con apoyos y adecuada evolución académica. Persiste macrocefalia, motivo por el que se realizó RM cerebral como parte del estudio inicial, que fue normal. Se encuentra en seguimiento en la USMIJ por clínica ansioso-depresiva y distimia.

CROMOSOMA 13

#AR044

Paciente mujer, caucásica. En seguimiento en neuropediatría por dificultades del aprendizaje y retraso motor. A la edad de 8 años se le solicitó un estudio etiológico de sus dificultades mediante aCGH.

Se identifica una deleción de aproximadamente 113 Kb en la banda cromosómica 13q31.1: **arr[GRCh 37] 13q31.1(82607073_82720220)x1**. Esta CNV no coincide exactamente con CNVs polimórficas y no altera *a priori* la dosis de ningún gen de referencia ni elementos reguladores conocidos, por lo que se clasificó como variante posiblemente benigna.

Actualmente 14 años, fue dada de alta hace 5 años en neuropediatría por buena evolución. Escolarizada en régimen ordinario con apoyos. A nivel motor no se describieron nuevas dificultades.

CROMOSOMA 14

#AR276

Paciente varón, amerindio, en seguimiento por retraso en la adquisición del lenguaje, motivo por el que se solicita un estudio de aCGH a la edad de 23 meses.

Se informa del hallazgo de una deleción en el brazo largo del cromosoma 14, de aproximadamente 100 Kb de tamaño: **arr[GRCh37] 14q11.2(20608216_20709704)x1**. En esta región se conocen varios genes de referencia: *OR4N5*, *OR11G2*, *OR11H6* y *OR11H7*, todos ellos pertenecientes a la "*olfactory receptor family*". No parece que ninguno de ellos pudiera estar relacionado con el fenotipo reportado en el paciente.

En este caso se detectaron 2 CNVs más, también reportadas como benignas, en los cromosomas 3 e Y. No se llevó a cabo estudio de segregación de las variantes por considerarse benignas.

Actualmente tiene 6 años, persisten las importantes dificultades a nivel de interacción social y en el lenguaje, aunque ha mejorado a nivel conductual especialmente en el autocontrol y control de esfínteres. Ha mejorado también en la reciprocidad y empatía, aunque llama la atención su conducta ritual y sus intereses restringidos. Cumple criterios de diagnóstico de TEA. Se encuentra escolarizado en régimen ordinario con apoyos dentro y fuera del centro escolar.

Tras la reevaluación del caso, debido a la evolución clínica, se ha concluido que es necesario **ampliar el análisis etiológico** y se ha propuesto la realización de un **exoma clínico** (todavía no ha sido solicitado).

CROMOSOMA 15

#AR422

Paciente varón, caucásico. En seguimiento por retraso del lenguaje y sospecha de TEA. Se solicitó un estudio etiológico mediante aCGH a la edad de 5 años.

Se informa del hallazgo de una deleción en el brazo largo del cromosoma 15 de aproximadamente 590 Kb: **arr[GRCh37] 15q26.1(90383999_90971106)x1**. Esta variante fue catalogada como benigna, aunque podía alterar la estructura de varios genes de referencia: *AP3S2*, *C15orf38*, *ZNF710*, *IDH2*, *SEMA4B*, *CIB1*, *GDPGP1*, *ZNF774* y *IQGAP1*.

Se informó también de la presencia de una CNV catalogada como de significado incierto en el cromosoma 6 (ya comentada, tras este estudio ha sido reclasificada a benigna), motivo por el que se solicitó el estudio de segregación de las variantes encontradas. Se determinó que la CNV probablemente benigna del cromosoma 15 había sido heredada de la madre, quien también la portaba y era asintomática.

Actualmente tiene 9 años y hace 2 fue dado de alta en neuropediatría por su buena evolución.

CROMOSOMA 16

#AR333

Paciente mujer, caucásica, en seguimiento en endocrinología pediátrica, a la que se solicitó un estudio de aCGH por talla baja idiopática con características fenotípicas compatibles con alteración del gen *SHOX*: paladar alto, cúbito valgo y complexión atlética.

Se reporta el hallazgo de una duplicación en el brazo largo del cromosoma 16 de aproximadamente 670 Kb: **arr[GRCh37] 16q21(65760856_66432463)x3**, que podría alterar la estructura del gen *CDH5*, aunque se catalogó de benigna al no haber referencias de casos similares en la literatura. Se complementó el estudio con análisis del gen *SHOX* mediante MLPA y Sanger no detectándose variantes patogénicas en dicho gen.

Actualmente tiene 14 años, aunque ha discontinuado ya seguimiento en endocrinología pediátrica.

CROMOSOMA 18

#AR180

Paciente varón, hindú, en seguimiento por dificultades del aprendizaje, motivo por el que se le solicita un estudio de aCGH a la edad de 6 años.

Se informa del hallazgo de una deleción en el brazo largo del cromosoma 18, de aproximadamente 10 Kb de tamaño: **arr[GRCh37] 18q21.1(44558188_44568886)x1**. Esta CNV podría alterar la estructura de los genes *TCEB3B* y *KATNAL2*, aunque no parecía que pudiera explicar el fenotipo reportado, por lo que se consideró posiblemente benigna.

Ahora tiene 12 años, aunque se desconoce evolución ya que discontinuó seguimiento hace 5 años por cambio de domicilio.

CROMOSOMA 20

#AR219

Paciente varón, caucásico, en estudio por dificultades en el aprendizaje, motivo por el que se solicita un estudio de aCGH a la edad de 12 años.

Se informa de una delección en el brazo largo del cromosoma 20, de aproximadamente 620 Kb de tamaño: **arr[GRCh37] 20q13.13(46487348_47108469)x1**. Esta CNV no parecía alterar ningún gen de referencia conocido en el momento del análisis, motivo por el cual fue catalogada como variante probablemente benigna.

El paciente ahora tiene 17 años por lo que ya fue dado de alta en neuropediatría por edad y realiza el seguimiento en la USMIJ. Se trabajan especialmente las habilidades sociales, principal problema en este momento. Presenta ideas obsesivoideas y conductas repetitivas (manías) que también se intentan modular. Se encuentra escolarizado en régimen ordinario con apoyos académicos.

#AR319

Paciente varón, de etnia árabe en estudio por epilepsia idiopática, dificultades en el aprendizaje y comportamiento dentro de un perfil TEA. Se solicita aCGH a la edad de 7 años.

Se informa del hallazgo de una duplicación en el brazo largo del cromosoma 18 de aproximadamente 438 Kb de tamaño: **arr[GRCh37] 18q22.3(71904549_72343451)x3**. En esta región se localizan varios genes: *CYB51*, *C18orf63*, *FAM69C*, *CNDP2*, *CNDP1* y *ZNF407*, aunque en el momento del análisis no había datos que relacionasen ninguno de ellos con el fenotipo reportado en el paciente, motivo por el cual se catalogó de CNV benigna.

Se continuó el estudio etiológico mediante mediante la técnica de MLPA, descartándose también síndrome de Angelman y Prader Willi.

Actualmente tiene 11 años y continúa en seguimiento por epilepsia refractaria en tratamiento con ácido valproico y lamotrigina. Presenta importantes dificultades en el ámbito escolar, tanto académicamente como a nivel social.

Tras la reevaluación del caso en el contexto de este estudio, se ha objetivado que es necesario **ampliar el análisis etiológico mediante exoma clínico** (todavía pendiente de llevar a cabo).

CROMOSOMA 22

#AR165 y #AR166

Pareja de hermanos, fruto de un embarazo espontáneo, gemelar, bicorial y biamniótico. Caucásicos. Ambos en seguimiento por TEA, por lo que se les solicita aCGH a la edad de 3 años.

En ambos se detecta una CNV en el cromosoma 22: **arr[GRCh37]22q11.23q12.1(25695469_25903543)x1**, que solapa con otras CNVs ya descritas previamente en la literatura y catalogadas como benignas. Los dos presentaban además una CNV catalogada como VOUS en el cromosoma 10 (ya explicada previamente y reclasificada tras este estudio finalmente como benigna) y el caso **#AR166** presentaba también otra CNV benigna en el cromosoma 5 (ver en el apartado correspondiente).

Tras el estudio de segregación de las variantes encontradas se determinó que la CNV benigna que portaban ambos hermanos había sido heredada de su madre, quien era asintomática para el fenotipo reportado.

Ahora tienen 8 años, se encuentran escolarizados en régimen de escolarización ordinaria con apoyos. Ambos están teniendo una evolución satisfactoria, aunque persisten las dificultades en el área del lenguaje, compatibles con TEL.

CROMOSOMA X

#AR427

Paciente varón, caucásico, en seguimiento por TEA, al que se solicita un estudio etiológico mediante aCGH a los 4 años de edad.

Se identifica una deleción de aproximadamente 38 Kb en la región pseudoautosómica 1 de los cromosomas sexuales: **arr[GRCh37] Xp22.33(781071_819225)x1**. Esta CNV no altera *a priori* la dosis de ningún gen de referencia, pese a localizarse en un segmento *downstream* del gen de referencia *SHOX*. Había descritos en la literatura en el momento del análisis pacientes con deleciones muy similares a las del caso índice y fenotipos variables, que habían sido clasificadas como posiblemente benignas.

Debido a que el paciente portaba también una variante catalogada inicialmente como VOUS en Xq28 (ver apartado correspondiente, finalmente fue reclasificada a benigna), se solicitó un estudio de segregación de las variantes encontradas. Se determinó que ambas variantes habían sido heredadas de su madre, quien era asintomática para el fenotipo reportado en el caso índice.

Actualmente tiene 12 años, se encuentra escolarizado en régimen ordinario con apoyos, con lo que consigue un adecuado rendimiento escolar. A nivel social está bien integrado, aunque persisten ciertas manías y obsesiones que no le limitan su interacción con otros.

#AR014

Varón de 4 años, caucásico, en seguimiento por rasgos comportamentales compatibles con TEA.

Se informa de la presencia de una duplicación de aproximadamente 145 Kb en la banda cromosómica Xp21.1: **arr[GRCh37]Xp21.1(33427922_33572934)x2**. Esta CNV no contiene genes de referencia ni elementos reguladores identificables, pese a contener un segmento adyacente al gen *DMD*, por lo que se considera que es una variante posiblemente benigna.

En este paciente fue descrita una CNV catalogada como VOUS en el cromosoma 20 (ver apartado correspondiente, finalmente fue reclasificada a benigna) cuya herencia tras realizar el estudio de segregación se determinó que era materna. No se llevó a cabo el estudio de la variante del cromosoma X al considerarse benigna, por lo que se desconoce su herencia.

Actualmente tiene 11 años, se encuentra escolarizado en régimen ordinario, aunque repitió un curso en la etapa de educación infantil. Recibe apoyos de pedagogía terapéutica y logopedia. A nivel escolar el rendimiento es aceptable. A nivel social, persisten ciertas dificultades, aunque menos llamativas que cuando se solicitó el estudio inicialmente, motivo por el cual se le dio de alta en neuropediatría y no ha vuelto a precisar seguimiento.

#AR053

Paciente de 14 años, varón caucásico. En seguimiento en neuropediatría por TEA y DI. Presenta además un fenotipo característico: hiperlaxitud articular, alteración visual y facies alargada con orejas largas normo implantadas. Se solicita estudio etiológico de su fenotipo mediante aCGH.

Se reporta el hallazgo: **arr[GRCh 37] Xp22.33 o Yp11.32(1321581_1352939 o 1271581_1302939)x3**, se trata de una duplicación en la región pseudoautosómica 1 de los cromosomas sexuales (PAR 1) de aproximadamente 31 Kb que no coincide con CNVs polimórficas y que podría alterar la estructura de un gen de referencia (*CRLF2*). No obstante, parecía poco probable la implicación de esta variante en el fenotipo objetivado en el caso índice, por lo que, a tenor de los conocimientos disponibles en ese momento, se clasificó como variante posiblemente benigna.

Actualmente tiene 21 años, ya fue dado de alta en neuropediatría por edad, aunque tampoco consta seguimiento posterior en neurología. Se encuentra escolarizado en régimen de educación especial. Parece pertinente continuar estudio etiológico de la clínica del paciente mediante la realización de un exoma.

#AR070

Paciente mujer, caucásica, en seguimiento en neuropediatría por dificultades en el aprendizaje y torpeza motora, motivos por los que se solicita un estudio etiológico mediante aCGH a la edad de 7 años.

Se identifica una duplicación de aproximadamente 47 Kb de la región pseudoautosómica 1 de los cromosomas sexuales (PAR1): **arr[GRCh37] Xp22.33(1729895_1776987)x3**. Esta no coincide exactamente con CNVs polimórficas previamente descritas en población general y no parece solaparse con ningún gen de referencia según los conocimientos disponibles en el momento del análisis. Es por esto que parecía poco probable su implicación en el fenotipo del caso índice, por lo que esta alteración se clasificó como posiblemente benigna.

Actualmente tiene 14 años, continúa seguimiento en neuropediatría por las dificultades del aprendizaje (TDAH y TEL) cuya sintomatología ha mejorado tras el inicio de metilfenidato a dosis bajas.

#AR170

Paciente varón, caucásico, en seguimiento en neuropediatría por retraso del lenguaje en contexto de un RGD. Se solicita estudio aCGH a la edad de 6 años.

Se encontró una dosis de la región pseudoautosómica Xp22.33/Yp11.32, de 0,75 Mb: **arr[GRCh37] Xp22.33 o Yp11.32 (1341967_2057036 o 291967_2007036)x1**. Esta CNV incluye los genes *CSF2RA*, *IL3RA*, *SLC25A6*, *ASMTL*, *P2RY8*, *AKAP17* y *ASMT*. No se encontraron otros casos similares en la bibliografía consultada en el momento del primer análisis. También se encontró una variante en el cromosoma 5 que fue catalogada como benigna (ver apartado correspondiente).

Actualmente tiene 11 años, pero discontinuó seguimiento hace 5 años por cambio de domicilio, momento en el que la evolución parecía estar siendo adecuada.

#AR187

Varón caucásico en estudio por epilepsia y TEA, se solicita aCGH a los 3 años de edad.

Se informa del hallazgo de una dosis de la región pseudoautosómica Xp22.33/Yp11.32, de aproximadamente 215 Kb de tamaño: **arr[GRCh37] Xp22.33 (324281_539263)x1 o Yp11.32 (274281_489263)x1**. Esta CNV podría alterar la estructura del gen *PPP2R3B*,

aunque se describían casos similares en la literatura consultada en el momento del análisis que habían sido catalogados como variantes benignas.

Actualmente tiene 11 años, la epilepsia ha evolucionado de forma satisfactoria, en tratamiento con levetiracetam con normalización del EEG. A nivel escolar la evolución es lenta, precisa apoyos psicopedagógicos y persisten las dificultades a nivel de interacción social, motivo por el cual está en seguimiento en la USMIJ. **Parece prudente recomendar en este momento la ampliación del estudio etiológico mediante la realización de exoma.**

#AR250

Mujer caucásica, en seguimiento en neuropediatría por dificultades en el aprendizaje, motivo por el que a la edad de 12 años se solicita estudio etiológico mediante aCGH.

Se informa del hallazgo de una duplicación en el brazo corto del cromosoma X, de aproximadamente 1,6 Mb de tamaño: **arr[GRCh37] Xp22.31(6488721_8097511)x3**. Esta CNV que podría alterar la estructura de los genes *HDHD1*, *PNPLA4*, *STS* y *VCX*, fue catalogada como benigna según lo descrito en la literatura consultada en el momento del análisis.

Actualmente tiene 16 años y fue dada de alta en neuropediatría por adecuada evolución a nivel escolar.

#AR285

Mujer de 5 años, caucásica. En seguimiento por retraso del lenguaje, motivo por el que se solicita un estudio de aCGH.

Se informa del hallazgo de una duplicación en el brazo corto del cromosoma X, de aproximadamente 1 Kb de tamaño: **arr[GRCh37] Xp11.23(48335149_48336154)x3**, reportada como probablemente benigna, pese a que hallazgos en esta región pueden alterar la estructura del gen *FTSJ1* (OMIM 309549) relacionado con el retraso mental no específico ligado al X.

Actualmente la paciente tiene 10 años, persisten las dificultades en actividades motoras gruesas, aunque no presenta dificultad en motricidad fina. No presenta alteraciones del comportamiento y el CI es normal (103).

#AR324

Mujer caucásica de 3 años de edad, en estudio por retraso del lenguaje, motivo por el que se solicita aCGH.

Se informa del hallazgo de una duplicación en el brazo corto del cromosoma X de aproximadamente 200 Kb: **arr[GRCh37] Xp22.33(169796_371536)x3**. CNVs en esta región podrían alterar la estructura de al menos 3 genes de referencia: *PLCXD1*, *GTPBP6* y *PPP2R3B*, sin que se hubiese descrito en la literatura consultada en ese momento que ninguno de ellos pudiera ser responsable del fenotipo reportado en esta paciente.

Actualmente tiene 8 años. Se encuentra escolarizada en régimen ordinario con apoyos en el centro escolar y a nivel extracurricular. El perfil conductual actual parece ser compatible con un TEL asociado a dificultades de expresión emocional, ambos con mejoría paulatina.

#AR412

Paciente varón, de etnia gitana. No consta historia de consanguinidad referida. En seguimiento en neuropediatría por retraso en la adquisición de ítems motores. Preciso intervención quirúrgica en periodo neonatal por atresia de esófago, con adecuada evolución posterior. Presenta una facies tosca con pelo áspero, prominencia frontal y bitemporal, hipertelorismo, epicantus, pabellones auriculares pequeños de implantación baja ligeramente despegados y dedos de manos y pies cortos. Asocia hipoacusia neurosensorial. Se solicitó un estudio etiológico mediante aCGH a los 20 meses de edad.

Se informó del hallazgo de 2 variantes en la región pseudoautosómica del cromosoma X o Y: **arr[GRCh37] Xp22.33(291285_344249) o Yp11.32(241285_294249)x3** y **arr[GRCh37] Xp22.33(486941_537016) o Yp11.32(436941_487016)x3**. Ambas con un tamaño aproximado de 50 Kb. La primera de ellas podría alterar la estructura del gen *PPP2R3B* y no se conocían genes en la región afectada en la segunda de las variantes

encontradas. Ambas duplicaciones aparecían descritas en bases de datos de variantes normales, por lo que fueron catalogadas de probablemente benignas.

Se completó el estudio a los 2 años y medio de vida mediante un exoma clínico en trío a raíz de este estudio. Se detectó la variante patológica **c.1831G>A** en el **gen *NDST1*** (NM_001543.5) en **homocigosis**. Esta variante, localizada en el exón 9, modifica la proteína codificada al sustituir el aminoácido glicina por serina (p.Gly611Ser). Este cambio de aminoácido está localizado en el dominio sulfotransferasa de la secuencia de la proteína codificada. Se encuentra descrita en la base de datos de patogenicidad ClinVar (161412) y HGMD (CM1410273) clasificada en ambas como patogénica. Su frecuencia poblacional es extremadamente baja. Variantes patogénicas en el gen *NDST1* están asociadas al fenotipo de **Retraso mental autosómico recesivo tipo 46 (OMIM 616116)**. Este síndrome debuta en la infancia temprana y se caracteriza por retraso del crecimiento, hipotonía retraso mental y psicomotor, afectación del lenguaje y manifestaciones psiquiátricas (trastorno del sueño, agresión y agitación).

Además, también se detectó una variante probablemente patogénica **c.1426C>T** en el **gen *TBC1D8B*** (NM_017752.3) en **hemicigosis** (heredada de su madre). Se trata de una variante localizada en el exón 9, que introduce un codón de parada, dando lugar a una proteína truncada que carece de los últimos 645 aminoácidos. Debido a la naturaleza de la variante (proteína truncada que carece de la mayor parte de la secuencia aminoacídica), se clasificó la variante como probablemente patológica. El gen *TBC1D8B* se encuentra en el cromosoma X y variantes patológicas en este gen da lugar al fenotipo de **Síndrome nefrótico tipo 20 (OMIM 301028) en hombres hemicigotos**. Esta entidad clínica se caracteriza por la aparición de síndrome nefrótico esteroide-resistente y proteinuria en la primera década de vida. La progresión de la enfermedad es ampliamente variable: algunos pacientes mantienen una función renal normal mientras que otros progresan a enfermedad renal terminal en la infancia. Las mujeres portadoras como su madre, suelen ser asintomáticas o presentar proteinuria.

Actualmente tiene 5 años. Ha iniciado escolarización con apoyos escolares y fisioterapia infantil. A nivel motor consiguió deambulación con 3 años y medio, pero necesita todavía apoyos (andador). Va evolucionando en el lenguaje y su relación social con otros niños es adecuada. No ha presentado problemática a nivel nefrológico.

#AR458

Varón árabe de 3 años al que se le solicita estudio de aCGH por dificultades en el aprendizaje.

Se informa del hallazgo de una duplicación de aproximadamente 120 Kb de tamaño: **arr[GRCh37] Xp22.33(169796_291329) o Yp11.32(119796_241329)x3**. Esta CNV podría alterar los genes *PLCXD1*, *GTPBP6* y *PPP2R3B*, aunque no había descrita asociación de estos genes con el fenotipo reportado en el paciente, por lo que se catalogó la variante como probablemente benigna.

Actualmente tiene 7 años. Escolarizado en régimen ordinario con importantes dificultades en el área del lenguaje (especialmente dificultades de expresión, no tanto en comprensión) y en el desarrollo motor fino. **Tras la revisión del caso, se ha llegado a la conclusión de que sería conveniente ampliar el estudio etiológico mediante un exoma.**

CROMOSOMA Y

#AR007

Paciente varón, caucásico, en seguimiento por TEA y trastorno del movimiento (tics motores) al que se solicita un estudio etiológico a los 4 años de edad.

Se detecta una nulisomía de aproximadamente 154 Kb en la banda cromosómica Yq11.221: **arr[GRCh37] Yq11.221(16133108_16287170)x0**. Esta CNV solapa parcialmente con duplicaciones segmentarias y altera la dosis de al menos dos genes de referencia, que se expresan únicamente en células germinales masculinas (*VCY* y *VCYIB*). Debido a que era poco probable su implicación en el fenotipo del caso índice, esta CNV fue clasificada como variante posiblemente benigna.

Actualmente tiene 11 años, perdió seguimiento tanto en neuropediatría como en USMIJ hace 3 años por lo que se desconoce evolución posterior.

#AR276

Paciente varón, amerindio, en seguimiento por retraso en la adquisición del lenguaje, motivo por el que se solicita un estudio de aCGH a la edad de 23 meses.

Se informa del hallazgo de una duplicación en el brazo largo del cromosoma Y, de 2,2 Mb de tamaño: **arr[GRCh37] Yq11.221_q11.222(19209160_21464684)x3**. En esta región se conocen varios genes de referencia (*CDY2B*, *CDY2A*, *HSFY1* y *HSFY2*), aunque no parecía que ninguno de ellos pudiera estar relacionado con el fenotipo reportado en el paciente.

En este paciente se detectaron 2 CNVs más, también reportadas como benignas, en los cromosomas 3 y 14. No se llevó a cabo estudio de segregación de las variantes por considerarse benignas.

Actualmente tiene 6 años, persisten las importantes dificultades a nivel de interacción social y en el lenguaje, aunque ha mejorado a nivel conductual especialmente en el autocontrol y control de esfínteres. Ha mejorado también en la reciprocidad y empatía, aunque llama la atención su conducta ritual y sus intereses restringidos. Cumple criterios de diagnóstico de TEA. Escolarizado en régimen ordinario con apoyos dentro y fuera del centro escolar.

Tras una reevaluación del caso en el contexto de este estudio, debido a la evolución clínica, se ha concluido que es necesario **ampliar el análisis etiológico** y se ha propuesto la realización de un **exoma clínico** (todavía no ha sido solicitado).

Reclasificación de las variantes benignas

En resumen, después de llevar a cabo este estudio, ninguna de las 43 variantes catalogadas inicialmente como benignas experimentó una reclasificación.

No obstante, tras llevar a cabo las reevaluaciones de los casos se propuso la realización de exoma clínico en 9 de los pacientes que portaban CNVs benignas. Por el momento solo se ha obtenido el resultado en el caso **#AR412** resultando en un diagnóstico definitivo.

También tras la reevaluación de los casos se ha sugerido estudio de segregación en 2 de los casos con CNVs benignas.

Aneuploidías

En 6 pacientes de la muestra se detectaron variantes en el número total de cromosomas (aneuploidías) a través del estudio de aCGH, lo que supone el 1,64% del total de los pacientes analizados y el 6,32% del total de los hallazgos encontrados.

De este grupo, 5 pacientes (83,33%) fueron varones y 1 paciente (16,67%) fue mujer.

Respecto a la distribución por etnias, 4 pacientes (66,67%) eran caucásicos, 1 era amerindio y otro de etnia gitana, suponiendo 16,67% cada uno de ellos dentro del total de los pacientes con aneuploidías.

En cuanto a la distribución por edad, el grupo más numeroso fue el de preescolares de entre 1 y 5 años, llegando a suponer el 50% de los pacientes (3 casos). Hubo 1 paciente (16,67%) en cada uno de los demás grupos etarios representados en la muestra.

En el paciente **#AR074** se detectó además de la aneuploidía una CNV que inicialmente se catalogó como variante de significado incierto, pero a la que no se dio importancia patogénica posterior dado que la aneuploidía ya explicaba la clínica que presentaba el paciente. En el resto de los casos de este subgrupo la aneuploidía fue el único hallazgo encontrado tras llevar a cabo el aCGH.

Se describen a continuación los síndromes diagnosticados, detallando las características de cada caso:

Síndrome de Turner

Paciente #AR063, mujer caucásica en estudio por talla baja en las consultas de endocrino pediátrico y en neuropediatría por retraso del lenguaje y motor.

Inicialmente se solicitó un cariotipo convencional en el que de las 100 metafases analizadas se observó: 80 % de metafases con fórmula 45,X0, y 20 % de metafases con un cromosoma marcador (fórmula cromosómica 45,X[48]/46,X,+mar[13]). Tras este hallazgo se solicitó un estudio aCGH con 4 años de edad, que confirmaba el diagnóstico de síndrome de Turner: $\text{arr}(X)x1$.

Actualmente tiene 11 años, continúa seguimiento en endocrinología infantil (recibe tratamiento con hormona de crecimiento) y en neuropediatría por dificultades del aprendizaje en el contexto de TDAH que ha mejorado parcialmente con tratamiento con guanfacina.

El síndrome de Turner (ORPHA:881) es una condición caracterizada por la presencia de una monosomía parcial o completa del cromosoma X en pacientes de sexo femenino. Se estima una incidencia aproximada de 25-50 por cada 100.000 mujeres. En la mayoría de los casos, se observa la presencia de mosaicismo con una línea celular que contiene únicamente un cromosoma X (45,X) o una anomalía en el cromosoma X o Y, como deleciones, isocromosomas X o cromosomas dicéntricos. Se ha observado que en un 70% de los casos la etiología de esta condición es atribuible a una no disyunción durante la meiosis paterna. Es importante destacar que la monosomía del cromosoma X es responsable de menos de la mitad de los casos diagnosticados. [62]

Se caracteriza por talla baja (presente en todos los casos) que suele ser el motivo de consulta inicial en estas pacientes y motivo por el cual se inicia el estudio etiológico y disgenesia gonadal (insuficiencia ovárica de inicio variable en función de la anomalía cromosómica).

Síndrome 47, XYY

Paciente **#AR074**, varón caucásico al cual se le solicitó un estudio de aCGH a los 14 años como parte del estudio etiológico de TEA. Además del diagnóstico genético final de **síndrome 47, XYY** se reportó una CNV catalogada como VOUS, a la que finalmente no se le dio importancia patogénica ya que el síndrome 47, XYY explicaba el fenotipo reportado.

Actualmente tiene 20 años, por lo que fue dado de alta en neuropediatría por edad, aunque mantiene seguimiento en la USMIJ debido a que presenta un importante componente ansioso y recibe tratamiento con aripiprazol y diazepam.

Paciente **#AR104**, varón, amerindio, en seguimiento en neuropediatría por retraso del lenguaje. Presenta un fenotipo característico: epicantus, nariz aguileña y pseudoestrabismo. Se le solicita un estudio etiológico de sus dificultades a la edad de 3 años mediante aCGH, tras lo que se diagnostica de **síndrome 47, XYY**.

Actualmente tiene 9 años y continúa seguimiento en neuropediatría. Persisten dislalias en su lenguaje, aunque ha mejorado mucho tanto su expresión como su interacción social.

Paciente **#AR436**, varón de etnia gitana al que se le solicita estudio aCGH a la edad de 2 años por retraso del lenguaje, tras lo que se diagnostica de **síndrome 47, XYY**.

Actualmente tiene 6 años, se encuentra en seguimiento en neuropediatría, con importante mejoría a nivel del lenguaje. No presenta sintomatología conductual relevante.

El síndrome 47, XYY (ORPHA:8) se trata de una dotación extra del cromosoma Y en pacientes varones, causada por la no disyunción durante la fase II de la meiosis o durante la fase de mitosis postcigótica. Aunque se cree que esta aneuploidía está infradiagnosticada, se estima una prevalencia de 1:1.000 varones. El fenotipo es variable, aunque en general, cursa con una talla superior a la media (estos pacientes portan 3 copias del gen SHOX, cuyo *locus* se encuentra en la región pseudoautosómica de los cromosomas sexuales). También son frecuentes otras características fenotípicas como macrocefalia, macroorquidismo, hipotonía, dismorfias faciales (leve hipertelorismo y orejas de implantación baja) u otras características comportamentales como retraso del lenguaje, TDAH y/o sintomatología TEA. [63]

Síndrome de Klinefelter

Paciente #AR419, varón caucásico. Se solicitó un estudio etiológico en período neonatal por una hipotonía llamativa desde el nacimiento. Tras el estudio de aCGH se determinó que su cariotipo molecular era $\text{arr}(\text{X})\text{x}2,(\text{Y})\text{x}1$ o 47, XXY.

Actualmente tiene 3 años y medio y su desarrollo psicomotor está siendo adecuado. Recibe apoyos en el centro escolar con fisioterapia y logopedia.

El síndrome de Klinefelter se caracteriza por la presencia de al menos un cromosoma X supernumerario (el 80% de los pacientes presentarán un cariotipo 47, XXY), aunque también puede darse en pacientes mosaico o con otros cariotipos (48, XXXY o 49, XXXXY). Es el trastorno más frecuente de los cromosomas sexuales en varones, afectando a 1/660. Además, se considera que es la causa más frecuente de fallo testicular primario e infertilidad masculina. [64]

Entre sus manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentran el hipogonadismo hipergonadotropo, testes pequeños o ginecomastia. Además, es frecuente que estos pacientes presenten dificultades en el aprendizaje. No obstante, hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes son asintomáticos o muestran escasos signos típicos.

Síndrome 48, XXYY

Paciente #AR456, varón caucásico en seguimiento en neuropediatría por dificultades en el aprendizaje, motivo por el cual se solicitó un estudio etiológico a los 6 años de edad.

A través del estudio de aCGH se determinó que su cariotipo molecular era $arr(X,Y)x2$

En la actualidad el paciente tiene 10 años y está en seguimiento tanto en neuropediatría como en endocrinología pediátrica. Está escolarizado en régimen ordinario, aunque precisa apoyos académicos y presenta un desfase curricular de aproximadamente 2 cursos escolares. Recibe tratamiento farmacológico con guanfacina. No ha sido valorado hasta el momento en la USMIJ.

El síndrome 48, XXYY (ORPHA:10) es una anomalía poco frecuente del número de cromosomas sexuales caracterizada por la presencia de un cromosoma X e Y adicional en varones. Se calcula que su prevalencia es aproximadamente de 1:18,000-40,000 varones nacidos. [65]

Clínicamente se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones físicas como son la talla alta, hipertelorismo, epicantus, clinodactilia, pies planos, hiperlaxitud articular, ... Es frecuente también la existencia de testículos disfuncionales asociados a infertilidad y/o producción insuficiente de testosterona, así como progresivo deterioro cognitivo, afectivo y del funcionamiento social asociados en ocasiones a retraso generalizado del desarrollo. [65]

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

La evidencia sugiere que al menos el 30% de los trastornos del neurodesarrollo tienen una etiología genética subyacente. Las guías de práctica clínica internacionales más actuales para el diagnóstico etiológico de los trastornos del neurodesarrollo en la infancia datan del año 2010. A pesar de que existe bibliografía más reciente sobre el tema, estas pautas no han sido actualizadas desde entonces. [31,41]

Dada esta brecha temporal entre los avances en la investigación y la actualización de las directrices de práctica clínica, es común que en nuestro país, así como en otros, se continúe recomendando la realización de aCGH como prueba de primer nivel en pacientes que están siendo estudiados por retraso global del desarrollo, discapacidad intelectual o trastornos del espectro autista. Además, es frecuente la recomendación de despistaje del síndrome X frágil (a excepción de niñas con sintomatología dentro del espectro del autismo y un cociente intelectual normal). [11,12,16,18,31]

No obstante, es preciso tener en cuenta el creciente número de publicaciones en la literatura que abogan por la implementación de la secuenciación genómica mediante exomas clínicos como enfoque de primer nivel para la evaluación diagnóstica de sintomatología compatible con trastornos del neurodesarrollo. Esta tecnología permite un análisis más exhaustivo y simultáneo de múltiples genes asociados con los trastornos del neurodesarrollo, lo que puede aumentar la tasa de detección de causas genéticas y proporcionar una información clínica valiosa para la orientación del tratamiento y del manejo de estos pacientes. [66-72]

Pese a que se ha observado un potencial aumento en el rendimiento diagnóstico mediante la aplicación del exoma clínico, es importante tener en cuenta que el rendimiento del aCGH en el diagnóstico de los trastornos del neurodesarrollo se sitúa aproximadamente según lo publicado en el rango del 15 al 20%. Estas cifras coinciden con las obtenidas tras nuestro estudio, el cual inicialmente situó la tasa diagnóstica (resultados patogénicos que incluyen también aneuploidías y resultados con variantes de significado incierto) en el 17,52% de los casos estudiados. No obstante, es importante destacar que en nuestro estudio, la tasa diagnóstica final se redujo al 10,34% gracias a la reclasificación de las variantes encontradas. Pese a que esta cifra pudiera interpretarse como una disminución de la tasa diagnóstica, refleja en realidad una reducción significativa de los casos con variantes de significado incierto, que inicialmente se

situaban en el 10,4% y se lograron disminuir al 2,7% tras este trabajo. Estudios como los de Coulter *et al.* afirman que un diagnóstico molecular mediante aCGH puede cambiar el manejo clínico en alrededor del 55% de los pacientes que obtienen un resultado positivo (considerándose resultado positivo aquel con resultado patogénico o con significado incierto). [67,73–76]

En nuestra muestra, no obstante, no fue medida la variable “*cambio en el manejo clínico*” debido a la ausencia de grupo control y a la heterogeneidad de la muestra. Esta limitación dificulta la cuantificación precisa de los cambios en la actitud terapéutica y/o diagnóstica tras los hallazgos del aCGH. Por tanto, es necesario interpretar los resultados con cautela y considerar rigurosamente los factores contextuales al evaluar el impacto clínico de los diagnósticos moleculares en el manejo de pacientes con trastornos del neurodesarrollo. Es evidente que en muchos casos, obtener un diagnóstico definitivo permitió a los pacientes y sus familias acceder a más recursos sanitarios, educativos y sociales; pero estos cambios no fueron analizados específicamente. Futuras investigaciones con un diseño metodológico más robusto y una evaluación detallada de las consecuencias clínicas del aCGH podrían proporcionar una comprensión más completa de su utilidad en este contexto clínico específico.

Es indudable que hay ciertas limitaciones inherentes a la técnica como la interpretación de la patogenicidad de las variantes en el número de copia o la incapacidad del aCGH para detectar reordenamientos equilibrados (translocaciones, inversiones) o mosaicismos de bajo nivel. Sin embargo, se considera que estas anomalías representan una proporción muy reducida de las alteraciones genéticas clínicamente relevantes, lo que atenuaría su impacto en la práctica clínica. [28]

Por el contrario, es fundamental destacar las principales ventajas de la técnica de aCGH, las cuales incluyen su elevada tasa de detección y su eficacia diagnóstica, como se ha demostrado en diversos estudios a lo largo de la última década. A pesar de las limitaciones mencionadas, el aCGH continúa siendo una herramienta de gran utilidad en la evaluación diagnóstica de los trastornos del neurodesarrollo y otras condiciones de etiología genética, ofreciendo una perspectiva integral sobre las alteraciones genómicas subyacentes en los pacientes evaluados. [41,77–79]

En el presente estudio, el análisis de la mayor parte de las muestras se llevó a cabo utilizando un microarray de oligonucleótidos de hibridación genómica comparada de aproximadamente 60.000 sondas distribuidas a lo largo de todo el genoma (SurePrint G3 Human CGH ISCA v2 Microarray, 8x60k) de Agilent Technologies. La resolución de este array utilizado permite descartar con una elevada probabilidad la existencia de ganancias y/o pérdidas de material de pequeño tamaño (aproximadamente 25 Kb) en regiones de reordenamiento recurrente y regiones subteloméricas y de tamaño considerable (aproximadamente 300 Kb) en el resto de regiones del genoma interrogadas por el array.

Indudablemente, la resolución del array utilizado condiciona el rendimiento diagnóstico de la muestra, factor que hay que tener en cuenta cuando se comparan diferentes estudios publicados. También es preciso tener en cuenta que el hecho de elegir microarrays de mayor resolución puede conllevar el aumento de detección de variantes de significado incierto. Se considera que los microarrays de 60k tienen sondas concentradas en genes clínicamente relevantes, que cubren más de 245 síndromes genéticos reconocidos y más de 980 regiones genéticas de importancia funcional en el desarrollo humano, lo que permite la detección de variantes en el número de copia más pequeñas dentro de regiones asociadas a enfermedades, minimizando al mismo tiempo el número de variantes de significado incierto.

Tras la realización de este estudio de diseño retrospectivo, se han obtenido resultados que han ido en consonancia con otros trabajos publicados previamente sobre el rendimiento diagnóstico del aCGH. [74,75,77,78,80]

No obstante, pese a que los resultados de este trabajo reflejen coherencia con la literatura existente, un enfoque prospectivo en futuros estudios permitiría una evaluación más objetiva del rendimiento diagnóstico del aCGH en comparación con otras herramientas diagnósticas para la toma de decisiones clínicas en el manejo de estos pacientes e implicaría por tanto una mayor validez científica. [69-72]

La tasa de detección inicial de anomalías patogénicas detectada en este estudio mediante el aCGH fue del 7,12%, un resultado que se encuentra dentro del rango reportado previamente en la literatura científica consultada. [75,78,80]

Al finalizar este trabajo y gracias a la reclasificación de las variantes estudiadas que se llevó a cabo, la tasa diagnóstica final supuso el 7,64%. La variabilidad en las tasas de diagnóstico entre diferentes estudios puede ser atribuible a las distintas indicaciones utilizadas en la selección de la muestra. Por ejemplo, el grupo de Shen *et al.* reportó una tasa diagnóstica del 7,6%, mientras que el de Aradhya *et al.* encontró una tasa del 35%. Ambos estudios utilizaron una resolución similar para analizar el genoma (35 Kb), pero difirieron en la selección de la muestra poblacional estudiada: el primer estudio incluyó a pacientes con fenotipos poco definidos, mientras que el segundo seleccionó pacientes con fenotipos altamente sugestivos de trastornos de etiología genética, lo que a todas luces fue decisivo a la hora de incrementar la tasa diagnóstica final. [81,82]

Es frecuente encontrar que los registros con tasas de detección más altas tienen lugar en cohortes seleccionadas de pacientes con características clínicas específicas (mayor gravedad, fenotipo característico, malformaciones congénitas...). [66,80]

En nuestro caso, la cohorte de pacientes es muy heterogénea, debido a que el período de recogida de datos abarcó desde noviembre de 2016 hasta marzo de 2020 (40 meses de estudio) y a la variabilidad de los profesionales que atendieron a los niños con sospecha de trastorno del neurodesarrollo durante este tiempo (3 neuropediatras diferentes durante este período). Estos dos factores han podido condicionar a lo largo de este estudio retrospectivo la selección de pacientes a los que se les ofrecía un estudio etiológico, debido a que las guías de práctica clínica han ido sufriendo modificaciones con el tiempo y pueden ser además objeto de interpretación individual, siendo el criterio último del profesional el que prima a la hora de solicitar este tipo de pruebas complementarias.

Es por esto que el porcentaje de hallazgos clínicamente significativos en estudios de aCGH en población pediátrica con sospecha de trastornos del neurodesarrollo depende de diversos factores como son: la selección de la población de estudio, los criterios de inclusión, la resolución de la plataforma de aCGH utilizada u otros factores metodológicos. También cabe destacar que el concepto de "*hallazgo patogénico*" puede variar según el estudio ya que en ocasiones puede incluir no solo deleciones o duplicaciones claramente asociadas con enfermedades conocidas, sino también variantes de significado incierto que requerirían una evaluación más extensa para determinar su relevancia clínica.

El cromosoma con mayor frecuencia de hallazgos en nuestra muestra fue el cromosoma X, lo cual es congruente con investigaciones previas. [83-85]

Otras regiones frecuentemente vinculadas con trastornos del neurodesarrollo en estudios previos se localizan en los cromosomas 1, 4, 15, 16 y 22 los cuales también estuvieron representados en nuestra muestra. [83,85-89]

Sin embargo, los hallazgos en el cromosoma 17, que constituyeron el 15% de los hallazgos patogénicos en nuestro estudio, no han sido reportados como tan frecuentes en la literatura consultada. Estas discrepancias pueden atribuirse a diferencias en los criterios de selección de las cohortes estudiadas.

Respecto al tipo de variante encontrada, dependiendo de si el hallazgo encontrado consistía en una pérdida de material (delección) o si por el contrario se detectaba una ganancia (duplicación), y de forma similar a lo descrito en estudios publicados con anterioridad, como el trabajo de Xiang *et al.* o el de Chong *et al.*, se detectaron porcentajes similares de ambos subgrupos. [90,91]

Entre los casos con estudio de segregación disponible, en la mayoría (61,5%) se determinó que las variantes patogénicas habían aparecido *de novo* en los pacientes a estudio. El porcentaje de heredabilidad en las variantes detectadas en estudios de aCGH en pacientes con trastornos del neurodesarrollo varía de nuevo en los diversos estudios publicados según la población estudiada, los criterios de inclusión, la resolución de la plataforma de aCGH utilizada y otros factores metodológicos. No obstante, en líneas generales las variantes *de novo* son más comunes que las variantes heredadas. Esta alta proporción de variantes *de novo* podría atribuirse a la preponderancia de trastornos del neurodesarrollo de etiología genética originados por mutaciones que surgen espontáneamente durante la gametogénesis, tanto en óvulos como en espermatozoides, que darán origen al individuo afectado. Sin embargo, la evaluación de una posible correlación entre las variantes patogénicas *de novo* y la edad de los progenitores no fue factible en nuestro estudio debido a la falta de registro de esta variable en las historias clínicas consultadas. Parece prudente recomendar el estudio de la variable "edad de los progenitores" en futuras investigaciones en este área. [92-94]

La realización del estudio de segregación de las variantes debe ser una prioridad dentro del proceso diagnóstico, como destacan en su trabajo Lee *et al.* dado que los resultados obtenidos son fundamentales para establecer la relevancia las mismas y para poder ofrecer un adecuado consejo genético a los pacientes y a sus familias. [77]

Tras la reevaluación de las variantes encontradas, se reclasificaron 35 variantes, tal y como se ha expuesto en el apartado de resultados. Son varios los estudios que recomiendan que si el análisis de aCGH no resulta en un diagnóstico certero y persiste la clínica por la que se inició el estudio etiológico en primer lugar, ha de considerarse la reevaluación por parte de un genetista clínico para un reanálisis periódico (cada 1-3 años) de los datos, dado que existe evidencia de que hacerlo podría aumentar el rendimiento del diagnóstico molecular en un 10-16% sin un aumento significativo de los costes, aumentando la eficiencia global de las pruebas diagnósticas realizadas. [95-97]

La identificación de variantes de significado incierto conlleva una incertidumbre para los pacientes implicados y para su entorno familiar que no debe ser desdeñada ni minusvalorada. En este contexto, la reevaluación periódica de estas variantes puede ser crucial para otorgar un significado definitivo a dichas anomalías genéticas, así como para orientar la toma de decisiones clínicas. Esta reevaluación periódica ofrece la oportunidad de clarificar el panorama clínico y genético, permitiendo dos resultados fundamentales: en primer lugar, la posibilidad de establecer un diagnóstico definitivo, proporcionando así un cierre a la incertidumbre diagnóstica que enfrentan las familias; y en segundo lugar, la consideración de ampliar el estudio etiológico en casos donde, a pesar de que la variante se determine como benigna, persistan los síntomas clínicos que motivaron la realización del estudio genético inicial.

En nuestro estudio, se examinaron un total de 104 variantes en el número de copia, de las cuales solo el 10% mantuvo su clasificación como variante de significado incierto después de la reevaluación llevada a cabo. Este dato supone una reducción significativa de la proporción de variantes de significado incierto inicial, que se situaba al inicio del estudio en el 40%. Esta sistemática de reevaluación periódica no solo es esencial para proporcionar una atención médica de calidad y una orientación adecuada a las familias afectadas, sino que también contribuye a la optimización de los recursos sanitarios al evitar investigaciones innecesarias o intervenciones clínicas incorrectas. Es por esto que la práctica de la reevaluación periódica de las variantes encontradas emerge como una estrategia fundamental dentro del manejo de los pacientes con sospecha de trastorno

del neurodesarrollo, con implicaciones directas en la mejora del proceso diagnóstico y terapéutico, así como en la optimización de los recursos temporales y económicos.

Por último, es relevante resaltar que, en nuestra muestra inicial de 459 casos, que incluía tanto pacientes adultos como estudios familiares de segregación, se solicitó el estudio de la fragilidad del cromosoma X en 276 casos (correspondiente al 60% de las muestras). Tras estos análisis se identificó un paciente pediátrico con resultado positivo para el síndrome X frágil (**#AR133**) y una mujer adulta de 39 años con un fenotipo clínicamente compatible y una sospecha clínica inicial.

Históricamente, el síndrome X frágil ha sido considerado la causa hereditaria más frecuente de discapacidad intelectual, motivo por el cual su estudio formaba parte de las pruebas diagnósticas de primer nivel en la evaluación de pacientes con este perfil clínico. Sin embargo, investigaciones recientes han cuestionado la pertinencia de incluir su detección en este nivel primario diagnóstico, argumentando una sobreestimación de su prevalencia, que ahora se estima en alrededor del 1% de todos los casos de discapacidad intelectual. [11]

La evidencia más reciente aboga por trasladar la prueba diagnóstica del síndrome X frágil a un nivel diagnóstico secundario en ausencia de una sólida sospecha clínica (características fenotípicas compatibles o antecedentes familiares relevantes). No obstante, esta reubicación diagnóstica puede implicar una pérdida potencial de diagnósticos en casos de pacientes con manifestaciones clínicas más sutiles de síndrome X frágil, especialmente en entornos clínicos menos familiarizados con su espectro fenotípico y otros trastornos relacionados con el gen FMR1. [66,98-100]

A tenor de lo anteriormente expuesto y a partir de los resultados obtenidos en este estudio, se propone la implementación de un nuevo protocolo de actuación para los casos con sospecha diagnóstica inicial de trastorno del neurodesarrollo en las consultas de neuropediatría del Hospital Universitario San Pedro. Se recomienda el desarrollo de una base de datos dinámica que incluya a todos los pacientes en seguimiento por esta sospecha, incorporando (cuando estén disponibles) los resultados de las pruebas genéticas solicitadas. En aquellos casos en los que las variantes identificadas no expliquen completamente el fenotipo físico y conductual del paciente, se sugiere una reevaluación del caso clínico y de los hallazgos encontrados con una periodicidad máxima de dos años, o cada vez que se observe un cambio significativo en la evolución clínica del

caso índice. Este enfoque tiene como objetivo por un lado incrementar la rentabilidad diagnóstica de las pruebas complementarias solicitadas y también mejorar el seguimiento, diagnóstico y tratamiento de los pacientes en las consultas de neuropediatría, contribuyendo además al avance de la neuropediatría y la genética clínica aplicada a los trastornos del neurodesarrollo.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. La tasa diagnóstica inicial en pacientes con sospecha de trastornos del neurodesarrollo a quienes se les solicitó un estudio etiológico mediante aCGH fue del 7,12%. Tras la reevaluación de los casos, esta cifra se incrementó ligeramente, alcanzando el 7,67% de los casos estudiados. Esto supuso un incremento del rendimiento diagnóstico de la técnica de aCGH del 0,5%, sin que esto implicara la necesidad de realizar pruebas complementarias adicionales, por lo que no supuso un coste económico añadido. La existencia de bases de datos y protocolos que garanticen la revisión periódica de los resultados posibilita una mejora en el rendimiento diagnóstico de los estudios genéticos llevados a cabo.

2. La reevaluación de los casos también posibilitó una disminución de la tasa de resultados con significado incierto en nuestra muestra. Estas variantes, que inicialmente se detectaron en el 10,4% de los pacientes con sospecha de trastorno del neurodesarrollo a quienes se les solicitó estudio etiológico mediante aCGH, se redujeron al 2,7% tras concluir este estudio.

3. En 10 de los pacientes estudiados se concluyó que era necesario continuar el estudio etiológico mediante la solicitud de un exoma clínico. Se espera que la realización de estos estudios incremente la tasa diagnóstica global en la muestra estudiada.

4. El cromosoma en el que con mayor frecuencia se detectaron variantes en el número de copias fue el cromosoma X.

5. En los casos en los que se efectuó un estudio de segregación de las variantes encontradas, se determinó que el 36% del total de las variantes habían aparecido *de novo* en los casos índice. Sin embargo, en el subgrupo de individuos portadores de variantes patogénicas este porcentaje de variantes *de novo* se elevó hasta el 61,5% de los casos.

6. Se llevó a cabo el análisis de fragilidad del cromosoma X en un total de 276 pacientes, lo que representa el 60% de la muestra inicial que incluía tanto a pacientes pediátricos como adultos. Se identificaron únicamente dos individuos afectados por esta condición, uno en edad pediátrica y otra paciente adulta.

7. La aplicación del aCGH es una herramienta de diagnóstico genético consolidada para la detección de variaciones del número de copias relacionadas estrechamente con la etiopatogenia de diversos trastornos del neurodesarrollo.

8. Debido a que no se dispone en la actualidad de un consenso uniforme en cuanto al algoritmo diagnóstico de los trastornos del neurodesarrollo, su abordaje debe adaptarse a las circunstancias específicas de cada caso. El análisis cromosómico mediante la técnica de aCGH constituye una prueba de primer nivel en el estudio de los pacientes afectados de retraso global del desarrollo, discapacidad intelectual y trastorno del espectro autista. Su estudio debe ser ofertado como parte de la evaluación diagnóstica inicial a todos los individuos que carecen de un diagnóstico etiológico establecido.

9. Aunque es indudable que un diagnóstico molecular definitivo facilita el asesoramiento genético a los pacientes y sus familias, ya que es posible ofrecer información detallada sobre comorbilidades, opciones de tratamiento y pronóstico, es crucial proporcionar asesoramiento genético también a pacientes con resultados genéticos negativos con el fin de informar sobre el riesgo de recurrencias y explorar posibles factores genéticos no detectados. Este enfoque holístico y proactivo garantiza una atención integral y personalizada para los pacientes y sus familias, facilitando una toma de decisiones informada y mejorando su calidad de vida a largo plazo.

10. La adecuada interpretación de los resultados derivados del aCGH y la reducción de la incertidumbre en los hallazgos requieren el acceso a bases de datos públicas y una estrecha colaboración entre profesionales clínicos y genetistas. Esta sinergia multidisciplinar permite una evaluación integral de los datos, promoviendo una comprensión más completa de las variantes genéticas y optimizando así la precisión en los diagnósticos genéticos en el ámbito de la neuropediatría.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Blanco-Lago R, García-Ron A, Granizo-Martínez JJ, Ruibal JL. Current situation of the demand for health care in neuropaediatrics. Characteristics of consultations and comparison with other paediatric specialties. *Rev Neurol* 2014;59:392–8. <https://doi.org/10.33588/rn.5909.2014236>.
- [2] Catalá-López F, Peiró S, Ridaó M, Sanfélix-Gimeno G, Gènova-Maleras R, Catalá MA. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry* 2012;12. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-168>.
- [3] Roeleveld N, Epidemiologist S, Ziethuis GA. The prevalence of mental retardation: A critical review of recent literature. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:125–32. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07395.x>.
- [4] Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disability: A meta-analysis of population-based studies. *Res Dev Disabil* 2011;32:419–36. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.12.018>.
- [5] Artigas-Pallarés J. Trastornos del neurodesarrollo. Conceptos básicos. En: Artigas-Pallarés J, Narbona J, editores. *Trastornos del Neurodesarrollo*, Barcelona: Viguera; 2011, p. 5–15.
- [6] Fernández-Jaén A, López-Martín S, Albert J, Fernández-Mayoralas D, Fernández-Perrone A, Calleja-Pérez B, et al. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad: perspectiva desde el neurodesarrollo. *Rev Neurol* 2017;64:101–4.
- [7] American Psychiatric Association, editor. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5ª. Arlington, VA.: 2013.
- [8] Reed GM, First MB, Kogan CS, Hyman SE, Gureje O, Gaebel W, et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry* 2019;18:3–19. <https://doi.org/10.1002/wps.20611>.
- [9] Fiuza Asorey M, Fernández M. *Dificultades de aprendizaje y trastornos del desarrollo*. Madrid: Ediciones Pirámide; 2014.
- [10] Amado-Puentes A, Reparaz-Andrade A, del Campo-García A, Blanco-Barca MÓ, Salgado-Barreira Á, del Campo-Pérez V, et al. Neurodevelopmental Disorders and Array-Based Comparative Genomic Hybridization: Sensitivity and Specificity using a Criteria Checklist for Genetic Test Performance. *Neuropediatrics* 2019;50:164–9. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1685216>.

- [11] Lorenzo Ruiz M, Cazorla Calleja M, Guillén Onandía I. Discapacidad intelectual y retraso global del desarrollo. Clasificación y etiología. En: Verdú Pérez A, García Pérez A, Arriola Pereda G, Martínez Menéndez B, Aguilera Albesa S, de Castro de Castro P, editores. Manual de neurología infantil. 3ª ed, Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2024, p. 405–12.
- [12] Campo Barasoain A, Hernández Fabián A, Pérez Villena A, Toledo Gotor C, Fernández Perrone A. Discapacidad intelectual. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2022:51–64.
- [13] Shevell MI, Majnemer A, Morin I. Etiologic yield of cerebral palsy: A contemporary case series. *Pediatr Neurol* 2003;28:352–9. [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(03\)00006-7](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(03)00006-7).
- [14] Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 1943;2:217–50.
- [15] Artigas-Pallarés J. Trastornos del espectro autista. En: Artigas-Pallarés J, Narbona J, editores. Trastornos del Neurodesarrollo, Barcelona: Viguera; 2011, p. 309–57.
- [16] Martín Del Valle F, García Pérez A, Losada Del Pozo R. Trastornos del espectro del autismo. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2022:75–83.
- [17] Artigas-Pallares J, Paula I. El autismo 70 años después de Leo Kanner y Hans Asperger. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2012;32:567–87. <https://doi.org/10.4321/s0211-57352012000300008>.
- [18] Martínez Cayuelas E. Trastornos del espectro autista. En: Verdú Pérez A, García Pérez A, Arriola Pereda A, Martínez Menéndez B, Aguilera Albesa S, de Castro de Castro P, editores. Manual de neurología infantil. 3ª ed, Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2024, p. 472–82.
- [19] Artigas-Pallarés J. Trastorno de déficit de atención/hiperactividad. En: Artigas-Pallarés J, Narbona J, editores. Trastornos del Neurodesarrollo, Barcelona: Viguera; 2011, p. 365–408.
- [20] García Pérez A, Ríos Mendoza V, Martínez Granero M. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. En: Verdú Pérez A, García Pérez A, Arriola Pereda G, Martínez Menéndez B, Aguilera Albesa S, de Castro de Castro P, editores. Manual de neurología infantil. 3ª ed, Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2024, p. 427–40.
- [21] Cigudosa JC, Lapunzina P. Consenso para la implementación de los arrays [CGH y SNP-arrays] en la genética clínica. 1ª Ed. Madrid: Instituto Roche; 2012.
- [22] Kirby T. The history of Thomas Cook, from tours for teetotallers to boozy packages in Spain. *The Telegraph* [Internet]. 2019. <https://www.telegraph.co.uk/travel/tours/history-of-thomas-cook/> (consultado el 23 de abril de 2024).

- [23] Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungerford DA. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 1960;20:613–6. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(60\)90138-5](https://doi.org/10.1016/0014-4827(60)90138-5).
- [24] Vermeesch JR, Fiegler H, de Leeuw N, Szuhai K, Schoumans J, Ciccone R, et al. Guidelines for molecular karyotyping in constitutional genetic diagnosis. *European Journal of Human Genetics* 2007;15:1105–14. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201896>.
- [25] Caspersson T, Lindsten J, Lomakka G, Moller A, Zech L. The use of fluorescence techniques for the recognition of mammalian chromosomes and chromosome regions. *Int Rev Exp Pathol* 1972;11:1–72.
- [26] Palacios-Verdú M.G, Pérez-Jurado L.A. Nuevas metodologías en el estudio de enfermedades genéticas y sus indicaciones. *Pediatr Integral* 2014;XVIII (8):515–28.
- [27] Pardue ML, Gall JG. Molecular hybridization of radioactive DNA to the DNA of cytological preparations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1969;64:600–4. <https://doi.org/10.1073/pnas.64.2.600>.
- [28] Toledo Gotor C, García Oguiza A, Domínguez Garrido E. Estudios genéticos. Fundamentos y técnicas. En: Verdú Pérez A, García Pérez A, Arriola Pereda G, Martínez Menéndez B, Aguilera Albesa S, de Castro de Castro P, editores. *Manual de neurología infantil*. 3ª ed, Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2024, p. 118–25.
- [29] Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002;30:e57. <https://doi.org/10.1093/NAR/GNF056>.
- [30] Stuppia L, Antonucci I, Palka G, Gatta V. Use of the MLPA Assay in the Molecular Diagnosis of Gene Copy Number Alterations in Human Genetic Diseases. *Int J Mol Sci* 2012;13:3245. <https://doi.org/10.3390/IJMS13033245>.
- [31] Toledo Gotor C, García Oguiza A, Domínguez Garrido E. Estudios genéticos. Indicaciones en neurología infantil. En: Verdú Pérez A, García Pérez A, Arriola Pereda G, Martínez Menéndez B, Aguilera Albesa S, de Castro de Castro P, editores. *Manual de neurología infantil*. 3ª ed, Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2024, p. 126–32.
- [32] Jauk F. Next-Generation Sequencing (NGS): basic concepts and applications. Número Extraordinario XXIV Congreso Argentino de Hematología 2019.
- [33] Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, et al. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* (1979) 1992;258:818–21. <https://doi.org/10.1126/science.1359641>.

- [34] Habela CW, Hamosh A. Genetic testing for intellectual disability: A role in diagnostic evaluation. *Contemp Pediatr* 2013;30:21–30.
- [35] Pinkel D, Seagraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, et al. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet* 1998;20:207–11. <https://doi.org/10.1038/2524>.
- [36] Veltman JA, Schoenmakers EFPM, Eussen BH, Janssen I, Merks G, van Cleef B, et al. High-throughput analysis of subtelomeric chromosome rearrangements by use of array-based comparative genomic hybridization. *Am J Hum Genet* 2002;70:1269–76. <https://doi.org/10.1086/340426>.
- [37] Schoumans J, Anderlid B-M, Blennow E. The performance of CGH array for the detection of cryptic constitutional chromosome imbalances. *J Med Genet* 2004;41:198–202. <https://doi.org/10.1136/jmg.2003.013920>.
- [38] Barrett MT, Scheffer A, Ben-Dor A, Sampas N, Lipson D, Kincaid R, et al. Comparative genomic hybridization using oligonucleotide microarrays and total genomic DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:17765–70. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407979101>.
- [39] Lu X, Shaw CA, Patel A, Li J, Cooper ML, Wells WR, et al. Clinical implementation of chromosomal microarray analysis: Summary of 2513 postnatal cases. *PLoS One* 2007;2. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000327>.
- [40] Koolen DA, Pfundt R, de Leeuw N, Hehir-Kwa JY, Nillesen WM, Neefs I, et al. Genomic microarrays in mental retardation: A practical workflow for diagnostic applications. *Hum Mutat* 2009;30:283–92. <https://doi.org/10.1002/humu.20883>.
- [41] Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;86:749–64. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.04.006>.
- [42] Bowdin S, Gilbert A, Bedoukian E, Carew C, Adam MP, Belmont J, et al. Recommendations for the integration of genomics into clinical practice. *Genetics in Medicine* 2016;18:1075–84. <https://doi.org/10.1038/GIM.2016.17>.
- [43] McGowan-Jordan J, Hastings R, Moore S. *ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature*. S.Karger AG; 2020. <https://doi.org/10.1159/ISBN.978-3-318-06867-2>.
- [44] Caspersson T, Farber S, Foley GE, Kudynowski J, Modest EJ, Simonsson E, et al. Chemical differentiation along metaphase chromosomes. *Exp Cell Res* 1968;49:219–22. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(68\)90538-7](https://doi.org/10.1016/0014-4827(68)90538-7).

- [45] Firth H, Richards S, Bevan A, Clayton S, Corpas M, Rajan D, et al. DECIPHER: Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources. *Am J Hum Genet* 2009;84:524–33. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.03.010>.
- [46] Ellard S, Baple EL, Callaway A, Berry I, Forrester N, Turnbull C, et al. ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2020 Recommendations ratified by ACGS Quality Subcommittee on 4 th 2020. <https://doi.org/10.1101/531210>.
- [47] ICH harmonised guideline integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2) ICH Consensus Guideline - ICH GCP 2016. <https://ichgcp.net/es> (accessed September 27, 2021).
- [48] Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos – WMA – The World Medical Association n.d. <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/> (consultado el 27 de septiembre de 2021).
- [49] Kennedy JC, Kaye DL, Laurie MD, Sadler S. Psychiatric Diagnoses in Patients with Williams Syndrome and Their Families. *Jefferson Journal of Psychiatry* 2006;20:4. <https://doi.org/https://doi.org/10.29046/JJP.020.1.003>.
- [50] Toledo-Gotor C, García-Muro C, García-Oguiza A, Poch-Olivé ML, Ruiz-del Prado MY, Domínguez-Garrido E. Phenotypic comparison of patients affected with DeSanto-Shinawi syndrome: Point mutations in WAC gene versus a 10p12.1 microdeletion including WAC. *Mol Genet Genomic Med* 2022;10. <https://doi.org/10.1002/MGG3.1910>.
- [51] Ali NH, Khalaf SK, Al-Asadi JN, Abed AH. Maternal antineuronal antibodies and risk of childhood autism spectrum disorders: A case-control study. *J Chin Med Assoc* 2016;79:661–4. <https://doi.org/10.1016/J.JCMA.2016.08.003>.
- [52] Beretta S, Gritti L, Verpelli C, Sala C. Eukaryotic Elongation Factor 2 Kinase a Pharmacological Target to Regulate Protein Translation Dysfunction in Neurological Diseases. *Neuroscience* 2020;445:42–9. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2020.02.015>.
- [53] Ponzoni L, Sala C, Verpelli C, Sala M, Braida D. Different attentional dysfunctions in eEF2K^{-/-}, IL1RAPL1^{-/-} and SHANK3 Δ 11^{-/-} mice. *Genes Brain Behav* 2019;18:e12563. <https://doi.org/10.1111/GBB.12563>.

- [54] Kanduri C, Kantojärvi K, Salo PM, Vanhala R, Buck G, Blancher C, et al. The landscape of copy number variations in Finnish families with autism spectrum disorders. *Autism Res* 2016;9:9–16. <https://doi.org/10.1002/AUR.1502>.
- [55] Khadija B, Rjiba K, Dimassi S, Dahleb W, Kammoun M, Hannechi H, et al. Clinical and molecular characterization of 1q43q44 deletion and corpus callosum malformations: 2 new cases and literature review. *Mol Cytogenet* 2022;15. <https://doi.org/10.1186/S13039-022-00620-2>.
- [56] Reis F, Pereira C, Laureano M, Cartaxo T. An Unusual Psychiatric Presentation of the 3q29 Microduplication Syndrome. *Cureus* 2020;12. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.7203>.
- [57] Liehr T, Claussen U, Starke H. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans. *Cytogenet Genome Res* 2004;107:55–67. <https://doi.org/10.1159/000079572>.
- [58] Laudier B, Epiais T, Pâris A, Menuet A, Briault S, Ozsancak C, et al. Molecular and clinical analyses with neuropsychological assessment of a case of del(10)(q26.2qter) without intellectual disability: Genomic and transcriptomic combined approach and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2016;170:1806–12. <https://doi.org/10.1002/AJMG.A.37677>.
- [59] Silva IMW, Rosenfeld J, Antoniuk SA, Raskin S, Sotomaior VS. A 1.5Mb terminal deletion of 12p associated with autism spectrum disorder. *Gene* 2014;542:83–6. <https://doi.org/10.1016/J.GENE.2014.02.058>.
- [60] Barone R, Cirnigliaro L, Saccuzzo L, Valdese S, Pettinato F, Prato A, et al. PARK2 microdeletion in a multiplex family with autism spectrum disorder. *Int J Dev Neurosci* 2023;83:121–31. <https://doi.org/10.1002/JDN.10246>.
- [61] Nakamoto C, Kawamura M, Nakatsukasa E, Natsume R, Takao K, Watanabe M, et al. GluD1 knockout mice with a pure C57BL/6N background show impaired fear memory, social interaction, and enhanced depressive-like behavior. *PLoS One* 2020;15. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0229288>.
- [62] Coral Barreda Bonis A, González Casado I. Síndrome de Turner. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019;1:267–83.
- [63] Berglund A, Stochholm K, Gravholt CH. Morbidity in 47,XYY syndrome: a nationwide epidemiological study of hospital diagnoses and medication use. *Genet Med* 2020;22:1542–51. <https://doi.org/10.1038/S41436-020-0837-Y>.
- [64] López-Siguero JP. Manejo del paciente con síndrome de Klinefelter. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014;5. <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Apr.229>.

- [65] Blumling AA, Martyn K, Talboy A, Close S. Rare sex chromosome variation 48,XXYY: An integrative review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020;184:386–403. <https://doi.org/10.1002/AJMG.C.31789>.
- [66] Martinez-Granero F, Blanco-Kelly F, Sanchez-Jimeno C, Avila-Fernandez A, Arteche A, Bustamante-Aragones A, et al. Comparison of the diagnostic yield of aCGH and genome-wide sequencing across different neurodevelopmental disorders. *NPJ Genom Med* 2021;6. <https://doi.org/10.1038/S41525-021-00188-7>.
- [67] Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, Chung WK, et al. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med* 2019;21:2413–21. <https://doi.org/10.1038/S41436-019-0554-6>.
- [68] Clark MM, Stark Z, Farnaes L, Tan TY, White SM, Dimmock D, et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genom Med* 2018;3. <https://doi.org/10.1038/S41525-018-0053-8>.
- [69] Vrijenhoek T, Middelburg EM, Monroe GR, van Gassen KLI, Geenen JW, Hövels AM, et al. Whole-exome sequencing in intellectual disability; cost before and after a diagnosis. *Eur J Hum Genet* 2018;26:1566–71. <https://doi.org/10.1038/S41431-018-0203-6>.
- [70] Lindstrand A, Eisfeldt J, Pettersson M, Carvalho CMB, Kvarnung M, Grigelioniene G, et al. From cytogenetics to cytogenomics: whole-genome sequencing as a first-line test comprehensively captures the diverse spectrum of disease-causing genetic variation underlying intellectual disability. *Genome Med* 2019;11. <https://doi.org/10.1186/S13073-019-0675-1>.
- [71] Geisheker MR, Heymann G, Wang T, Coe BP, Turner TN, Stessman HAF, et al. Hotspots of missense mutation identify neurodevelopmental disorder genes and functional domains. *Nat Neurosci* 2017;20:1043–51. <https://doi.org/10.1038/NN.4589>.
- [72] Thevenon J, Duffourd Y, Masurel-Paulet A, Lefebvre M, Feillet F, El Chehadeh-Djebbar S, et al. Diagnostic odyssey in severe neurodevelopmental disorders: toward clinical whole-exome sequencing as a first-line diagnostic test. *Clin Genet* 2016;89:700–7. <https://doi.org/10.1111/CGE.12732>.
- [73] Henderson LB, Applegate CD, Wohler E, Sheridan MB, Hoover-Fong J, Batista DAS. The impact of chromosomal microarray on clinical management: a retrospective analysis. *Genet Med* 2014;16:657–64. <https://doi.org/10.1038/GIM.2014.18>.

- [74] Riggs ER, Wain KE, Riethmaier D, Smith-Packard B, Faucett WA, Hoppman N, et al. Chromosomal microarray impacts clinical management. *Clin Genet* 2014;85:147–53. <https://doi.org/10.1111/CGE.12107>.
- [75] Ellison JW, Ravnán JB, Rosenfeld JA, Morton SA, Neill NJ, Williams MS, et al. Clinical utility of chromosomal microarray analysis. *Pediatrics* 2012;130. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2012-0568>.
- [76] Coulter ME, Miller DT, Harris DJ, Hawley P, Picker J, Roberts AE, et al. Chromosomal microarray testing influences medical management. *Genet Med* 2011;13:770–6. <https://doi.org/10.1097/GIM.0B013E31821DD54A>.
- [77] Lee JS, Hwang H, Kim SY, Kim KJ, Choi JS, Woo MJ, et al. Chromosomal Microarray With Clinical Diagnostic Utility in Children With Developmental Delay or Intellectual Disability. *Ann Lab Med* 2018;38:473–80. <https://doi.org/10.3343/ALM.2018.38.5.473>.
- [78] Trakadis Y, Shevell M. Microarray as a first genetic test in global developmental delay: a cost-effectiveness analysis. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:994–9. <https://doi.org/10.1111/J.1469-8749.2011.04080.X>.
- [79] Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med* 2011;13:680–5. <https://doi.org/10.1097/GIM.0B013E3182217A3A>.
- [80] Castells-Sarret N, Cueto-González AM, Borregan M, López-Grondona F, Miró R, Tizzano E, et al. Comparative genomic hybridisation as a first option in genetic diagnosis: 1,000 cases and a cost-benefit analysis. *An Pediatr (Engl Ed)* 2018;89:3–11. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.07.011>.
- [81] Shen Y, Irons M, Miller DT, Sau WC, Lip V, Sheng X, et al. Development of a focused oligonucleotide-array comparative genomic hybridization chip for clinical diagnosis of genomic imbalance. *Clin Chem* 2007;53:2051–9. <https://doi.org/10.1373/CLINCHEM.2007.090290>.
- [82] Aradhya S, Manning MA, Splendore A, Cherry AM. Whole-genome array-CGH identifies novel contiguous gene deletions and duplications associated with developmental delay, mental retardation, and dysmorphic features. *Am J Med Genet A* 2007;143A:1431–41. <https://doi.org/10.1002/AJMG.A.31773>.
- [83] Wolfe K, Strydom A, Morrogh D, Carter J, Cutajar P, Eyeoyibo M, et al. Chromosomal microarray testing in adults with intellectual disability presenting with comorbid psychiatric disorders. *Eur J Hum Genet* 2016;25:66–72. <https://doi.org/10.1038/EJHG.2016.107>.


- [84] Lin Q, Liang C, Du B, Li L, Li H, Mai X, et al. Prenatal detection and molecular cytogenetic characterization of Xp deletion and Xq duplication: a case report and literature review. *BMC Med Genomics* 2024;17. <https://doi.org/10.1186/S12920-024-01824-8>.
- [85] Genovese A, Butler MG. The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations. *Genes (Basel)* 2023;14. <https://doi.org/10.3390/GENES14030677>.
- [86] Leitaõ F, Grangeia A, Pinto J, Passas A, Dória S. Clinical Findings on Chromosome 1 Copy Number Variations. *Neuropediatrics* 2022;53. <https://doi.org/10.1055/S-0042-1754162>.
- [87] Verbesselt J, Walsh LK, Mitchel MW, Taylor CM, Finucane BM, Breckpot J, et al. Association of behavioural and social-communicative profiles in children with 16p11.2 copy number variants: a multi-site study. *J Intellect Disabil Res* 2024. <https://doi.org/10.1111/JIR.13141>.
- [88] Squarcione C, Torti MC, Di Fabio F, Biondi M. 22q11 deletion syndrome: a review of the neuropsychiatric features and their neurobiological basis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:1873. <https://doi.org/10.2147/NDT.S52188>.
- [89] Budisteanu M, Papuc SM, Streata I, Cucu M, Pirvu A, Serban-Sosoi S, et al. The Phenotypic Spectrum of 15q13.3 Region Duplications: Report of 5 Patients. *Genes (Basel)* 2021;12. <https://doi.org/10.3390/GENES12071025>.
- [90] Xiang B, Zhu H, Shen Y, Miller DT, Lu K, Hu X, et al. Genome-wide oligonucleotide array comparative genomic hybridization for etiological diagnosis of mental retardation: a multicenter experience of 1499 clinical cases. *J Mol Diagn* 2010;12:204–12. <https://doi.org/10.2353/JMOLDX.2010.090115>.
- [91] Chong WWS, Lo IFM, Lam STS, Wang CC, Luk HM, Leung TY, et al. Performance of chromosomal microarray for patients with intellectual disabilities/developmental delay, autism, and multiple congenital anomalies in a Chinese cohort. *Mol Cytogenet* 2014;7. <https://doi.org/10.1186/1755-8166-7-34>.
- [92] Buizer-Voskamp JE, Blauw HM, Boks MPM, Van Eijk KR, Veldink JH, Hennekam EAM, et al. Increased paternal age and the influence on burden of genomic copy number variation in the general population. *Hum Genet* 2013;132:443–50. <https://doi.org/10.1007/S00439-012-1261-4>.
- [93] Roselló M, Martínez F, Monfort S, Mayo S, Oltra S, Orellana C. Phenotype profiling of patients with intellectual disability and copy number variations. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18:558–66. <https://doi.org/10.1016/J.EJPN.2014.04.010>.
- [94] Shoukier M, Klein N, Auber B, Wickert J, Schröder J, Zoll B, et al. Array CGH in patients with developmental delay or intellectual disability: are there phenotypic

- clues to pathogenic copy number variants? *Clin Genet* 2013;83:53–65. <https://doi.org/10.1111/J.1399-0004.2012.01850.X>.
- [95] Salmon LB, Orenstein N, Markus-Bustani K, Ruhrman-Shahar N, Kilim Y, Magal N, et al. Improved diagnostics by exome sequencing following raw data reevaluation by clinical geneticists involved in the medical care of the individuals tested. *Genet Med* 2019;21:1443–51. <https://doi.org/10.1038/S41436-018-0343-7>.
- [96] Al-Nabhani M, Al-Rashdi S, Al-Murshedi F, Al-Kindi A, Al-Thihli K, Al-Saegh A, et al. Reanalysis of exome sequencing data of intellectual disability samples: Yields and benefits. *Clin Genet* 2018;94:495–501. <https://doi.org/10.1111/CGE.13438>.
- [97] Wenger AM, Guturu H, Bernstein JA, Bejerano G. Systematic reanalysis of clinical exome data yields additional diagnoses: implications for providers. *Genet Med* 2017;19:209–14. <https://doi.org/10.1038/GIM.2016.88>.
- [98] Borch LA, Parboosingh J, Thomas MA, Veale P. Re-evaluating the first-tier status of fragile X testing in neurodevelopmental disorders. *Genet Med* 2020;22:1036–9. <https://doi.org/10.1038/S41436-020-0773-X>.
- [99] Monaghan KG, Lyon E, Spector EB. ACMG Standards and Guidelines for fragile X testing: a revision to the disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2013;15:575–86. <https://doi.org/10.1038/GIM.2013.61>.
- [100] Weinstein V, Tanpaiboon P, Chapman KA, Mew NA, Hofherr S. Do the data really support ordering fragile X testing as a first-tier test without clinical features? *Genetics in Medicine* 2017;19:1317. <https://doi.org/10.1038/GIM.2017.64>.

ANEXOS

9. ANEXOS

Anexo 1. Documento informativo para las familias

 <p>Gobierno de La Rioja www.larioja.org</p> <p>Rioja Salud SERVICIO RIOJANO DE SALUD</p>	<p>Consentimiento Informado para la participación en un estudio de investigación.</p> <p>DOCUMENTACIÓN PARA EL PACIENTE</p>
--	--

TÍTULO DEL PROYECTO:

“Aportación del array-CGH en pacientes con discapacidad intelectual o retraso global del desarrollo en la consulta de neuropediatría del Hospital San Pedro de Logroño”

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Cristina Toledo Gotor

1. DESCRIPCIÓN GENERAL

Desde la Sección de Neuropediatría del Hospital San Pedro se está realizando un estudio de investigación entre los pacientes a los que se les ha realizado un estudio genético (array-CGH), entre los que se encuentra su hijo.

Actualmente el retraso global del desarrollo es un motivo frecuente de consulta, y aunque en muchos casos se cree que detrás puede haber una causa genética, ésta no se llega a detectar en más de la mitad de los casos. No obstante, los avances en el campo de la genética están siendo muy significativos en los últimos años, por lo que cada vez son más las causas identificables.

El diagnóstico etiológico es importante tanto para los profesionales como para las familias, ya que nos permite prever la evolución y patologías asociadas que pueden presentar estos pacientes. Además, esta información es de utilidad para establecer un posible riesgo de recurrencia y ofrecer a las familias que así lo deseen un adecuado asesoramiento genético.

2. PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Mediante este estudio que le presentamos se accederá (si usted así lo consiente) a los datos registrados en la historia clínica de su hijo para así poder conocer el motivo de la petición y el resultado de la misma.

Posteriormente estos datos serán incorporados de manera anónima a una base de datos en la que se incluirán todos los pacientes del estudio y se procederá a la comparación de los resultados con otras bases de datos de carácter internacional, con el fin de encontrar posibles resultados similares en otros pacientes. De esta manera se pretende aumentar el rendimiento de los estudios genéticos actuales y futuros y así beneficiar tanto a su hijo como a otros niños.

3. PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Para poder participar en el estudio sería necesaria la obtención de la muestra sanguínea para su análisis genético, tal y como estaba previsto y como le han explicado en la consulta de Neuropediatría. La extracción de sangre no conlleva más molestias que un pinchazo en una vena del brazo. Ocasionalmente se pueden producir pequeños hematomas o inflamaciones cutáneas leves que suelen remitir en pocos días.

4. BENEFICIO Y ATENCIÓN MÉDICA

Su participación en el estudio no conlleva ningún beneficio personal. En cualquier caso, los datos recogidos en el mismo podrán derivar en un mayor conocimiento de su enfermedad o condición objeto de estudio.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria: si decide no participar su hijo recibirá todos los cuidados médicos que pudiera necesitar y su relación con los equipos médicos que le atienden no se verá afectada.

5. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación con medicamentos de La Rioja con fecha de aprobación 7 de febrero de 2020 (Ref. *CEImLAR PI-373*).

6. TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y CONFIDENCIALIDAD

Se solicita su consentimiento para la utilización de los datos de su hijo para el desarrollo de este proyecto de investigación. Tanto los datos personales (edad, sexo, raza), como los datos de salud o la muestra para investigación, se recogerán empleando un procedimiento de codificación. Solo el investigador podrá relacionar estos datos con los de su hijo, siendo responsable de custodiar el documento de consentimiento.

La información será procesada durante el análisis de los datos obtenidos y aparecerá en los informes y/o memorias del proyecto, aunque en ningún caso será posible identificar a su hijo, asegurando en todo momento el cumplimiento de la *Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal*. En observancia a esta ley le informamos que los datos de carácter personal recogidos en este estudio pasarán a formar parte de un fichero automatizado que reúne las medidas de seguridad de nivel alto. Asimismo, los resultados de esta investigación podrán publicarse en revistas científicas o presentarse en sesiones clínicas, pero siempre garantizando el completo anonimato.

Se le garantiza que en ningún caso saldrá del centro dato alguno que le identifique personalmente. Se garantiza también el respeto a la calidad de los proyectos de investigación biomédica y el respeto a la dignidad de las personas durante su consecución, en cumplimiento de la *Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica*, y la *Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica*.

7. ALMACENAMIENTO DE LA MUESTRA Y CESIÓN A OTRAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN

Con la firma del consentimiento anexo, usted autoriza al investigador a procesar los datos sobre la salud o condición física o psíquica de su hijo, cuando éstos puedan ser relevantes para los fines de la investigación. El responsable de la investigación custodiará el documento de consentimiento informado por usted firmado, así como los datos clínicos asociados a su hijo, empleando un procedimiento de disociación, para garantizar la protección de su identidad.

Se manejarán los datos conforme a la *Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre Protección de Datos de Carácter Personal*. Asimismo se dará cumplimiento a los requerimientos de la *Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica*, y la *Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica*.

7.1. ACCESO A LAS MUESTRAS Y/O LA INFORMACIÓN

Usted tiene derecho a conocer los datos genéticos clínicamente relevantes que se obtengan a partir del estudio, siempre que así lo desee y lo solicite. El comité ético externo decidirá en qué casos será imprescindible que se le envíe la información de manera individualizada siempre que usted lo haya autorizado. La información que se obtenga podría ser relevante también para sus familiares. Si fuera este el caso, es decisión personal suya informar a dichos familiares *-algo que nosotros le aconsejamos-* con el fin de que, si ellos lo desean, puedan ser estudiados y valorar así cuál es su riesgo personal y sus opciones de salud en un futuro.

7.2. PERSONAS DE CONTACTO

Para mayor información sobre sus derechos como participante en la investigación puede contactar, si así lo desea, con:

CRISTINA TOLEDO GOTOR
941 298 000 (Ext. 81131)
e-mail: ctoledo@riojasalud.es

7.3. REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Puede revocar en cualquier momento su participación sin necesidad de dar explicaciones, sin que ello represente para usted ni para su hijo ningún inconveniente y sin perder el derecho a recibir la atención médica necesaria para su estado de salud. No se procederá a recoger nuevos datos después del abandono del estudio.

Los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición puede ejercerlos ante el clínico que le informa: *CRISTINA TOLEDO GOTOR*.

Anexo 2. Consentimiento informado

Nombre del participante: _____

Formulario de consentimiento informado para la inclusión en la base de datos del estudio

Yo _____ doy mi consentimiento o de la persona de la que soy representante legal (MI HIJO / MI FAMILIAR) para realizar el siguiente estudio:

“Aportación del array-CGH en pacientes con discapacidad intelectual o retraso global del desarrollo en la consulta de neuropediatría del Hospital San Pedro de Logroño”

1. Al firmar este formulario de consentimiento confirmo que he sido informado de forma oral acerca de los posibles resultados y consecuencias del estudio.
2. Estoy de acuerdo con la siguiente política de divulgación:
 - a. Se dará a conocer cada cambio o mutación relacionado con estudio solicitado.
 - b. En el caso de encontrar un cambio o mutación que no esté relacionado con el estudio solicitado (hallazgo incidental), un comité independiente de especialistas analizará si el hallazgo incidental tiene una relevancia directa o no para mi salud y/o la salud de la persona de la que soy representante legal.
3. Entiendo que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento.
4. Confirmando que mis preguntas se han respondido satisfactoriamente.

Firma y Fecha:

Declaración de la persona que informa y recoge el consentimiento:

Confirmando que al participante se le ha dado la oportunidad de hacer preguntas acerca del estudio, y que han sido contestadas correctamente y lo mejor que he podido. Confirmando que el participante no ha sido obligado a dar su consentimiento y que el consentimiento ha sido dado libremente y voluntariamente. Se ha proporcionado una copia de este consentimiento al participante.

Persona que informa y recoge el consentimiento: Cristina Toledo Gotor

Firma y Fecha:



Formulario de consentimiento informado para la publicación de la información personal en una revista científica

Yo _____ doy mi consentimiento para que:

- Datos clínicos
- Imágenes y fotografías

sobre (MI HIJO / MI FAMILIAR) aparezcan en una revista científica y publicaciones asociadas.

Entiendo que:

1. La información se publicará sin mi nombre adjunto y se hará todo lo posible para garantizar mi anonimato. Sin embargo, el anonimato completo no se puede garantizar.
2. La información podrá ser publicada en una revista de distribución mundial. Las revistas irán destinadas principalmente a médicos, aunque podrán ser vistas por otra gente.
3. Puedo revocar mi consentimiento en cualquier momento previo a la publicación.
4. Confirмо que mis preguntas se han respondido satisfactoriamente.

Firma y Fecha:

Declaración de la persona que informa y recoge el consentimiento:

Confirмо que al participante se le ha dado la oportunidad de hacer preguntas acerca del estudio, y que han sido contestadas correctamente y lo mejor que he podido. Confirмо que el participante no ha sido obligado a dar su consentimiento y que el consentimiento ha sido dado libremente y voluntariamente. Se ha proporcionado una copia de este consentimiento al participante.

Persona que informa y recoge el consentimiento: Cristina Toledo Gotor

Firma y Fecha:



Anexo 3. Dictamen favorable del Comité de Ética con Medicamentos de La Rioja

Gobierno de La Rioja
www.larioja.org



Fundación Rioja Salud
Entrada N.º.....
- 7 FEB. 2020
Salida N.º..... 8

Comité de Ética de Investigación con medicamentos de La Rioja (CEImLAR)

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE LA RIOJA

D. Eduardo Mirpuri Merino
Presidente del Comité de Ética de Investigación con medicamentos de La Rioja

CERTIFICA

Una vez evaluado el proyecto de investigación:

Título:


"Aportación del array-CGH en pacientes con discapacidad intelectual o retraso global del desarrollo en la consulta de neuropediatría del Hospital San Pedro de Logroño" (Ref. CEImLAR P.I. 373)

que se va a llevar a cabo en el Servicio de Pediatría del Hospital San Pedro por **Cristina Toledo Gotor** como investigador principal.

El Comité de Ética de Investigación con medicamentos de La Rioja (CEImLAR), en reunión ordinaria del 31 de Enero de 2020 y tras recibir respuesta conforme a las ACLARACIONES solicitadas, **APRUEBA** su realización*.

Lo que firmo en Logroño a 7 de Febrero de 2020

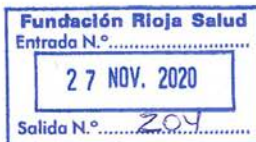
Firmado:


Presidente del CEImLAR

*Con objeto de cumplir la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, prestando especial atención a la Disposición adicional decimoséptima de Tratamientos de datos de salud, este dictamen de aprobación queda condicionado a la evaluación de impacto de protección de datos que se realizará en mayor brevedad posible por este Comité.

Edificio CIBIR Piqueras 98 - 3ª Planta - 26006 - Logroño - La Rioja
Tel.: 941 278855 Ext 89867 - Fax.: 941 278 887 - secretaria.ceic@riojasalud.es

Gobierno de La Rioja
www.larioja.org



Comité de Ética de Investigación con
medicamentos de La Rioja (CEImLAR)

**DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA CON MEDICAMENTOS
DE LA RIOJA para modificación de protocolo de estudios de
investigación**

D. Eduardo Mirpuri Merino
Presidente del Comité de Ética de Investigación con medicamentos de La Rioja

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor relativa a la modificación perteneciente al estudio:

Título:

"Aportación del array-CGH en pacientes con discapacidad intelectual o retraso global del desarrollo en la consulta de neuropediatría del Hospital San Pedro de Logroño"
(Ref. CEImLAR P.I. 373)

Enmienda relevante, sobre cambio de título y cambio en los objetivos.

Nuevo título:

"aCGH en la consulta de neuropediatría: significado clínico e implicación pronóstica" (Ref. CEImLAR P.I. 373)

que se lleva a cabo en el Servicio de Pediatría del Hospital San Pedro por la Dra. Cristina Toledo Gotor como investigador principal.

emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización de la modificación al estudio en los centros pertinentes.

Lo que firmo en Logroño a 27 de noviembre de 2020

Firmado:

El Presidente del CEImLAR

Edificio CIBIR Piqueras 98 - 3ª Planta . 26006 · Logroño · La Rioja ·
Tel.: 941 278855 Ext 89867 · Fax.: 941 278 887 · secretaria.ceic@larioja.org

Anexo 4. Publicaciones científicas

Póster en la XLIII Reunión Anual SENEP 2021



P-042

CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN

El Comité Organizador de la Reunión certifica que
el trabajo aceptado como Póster titulado:

**ACGH EN LA CONSULTA DE NEUROPEDIATRÍA ¿CUÁL ES SU
RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO?**

de los autores:

**Cristina Toledo Gotor, Cristina García Muro, Myriam Salvá Arteaga, M^a
Luisa Poch Olivé, M^a Yolanda Ruiz Del Prado, Cristina Fuertes Rodrigo,
Alberto García Oguiza, Rosa Carolina Narvaiza Martínez, Elena
Domínguez Garrido**

Ha sido presentado en la **XLIII REUNIÓN ANUAL DE LA
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**
celebrada en modalidad virtual del 10 al 15 de mayo de 2021.

En Madrid, a 15 de mayo de 2021.

Dr. Ignacio Málaga Diéguez
Presidente de la SENEP

Prof. Emilio Fernández Álvarez
Presidente del Comité Organizador



O-20

CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN

El Comité Organizador de la Reunión certifica que el trabajo aceptado como Presentación Oral titulado:

RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL EXOMA EN TRÍO EN NEUROPEDIATRÍA EN UN HOSPITAL SECUNDARIO

de los autores:

Cristina Toledo Gotor, Cristina García Muro, Myriam Salvá Arteaga, Alberto García Oguiza, M^a Luisa Poch Olivé, Nerea Ortega Unanue, Sara Fernández Landázuri, Samuel Martín Rodríguez, Iván Bernardo González, Elena Domínguez Garrido

Ha sido presentado en la **XLIV REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA** celebrada en Benidorm del 26 al 28 de mayo de 2022, y para que así conste a todos los efectos se expide el siguiente **CERTIFICADO**

En Benidorm a 28 de mayo de 2022

Dra. Ana Camacho
Presidenta de la SENEP

Dr. Francisco Carratalá
Presidente del Comité Organizador

Comunicaciones de la Reunión publicadas con ISBN 978-84-09-41422-2



P-099

CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN

El Comité Organizador de la Reunión certifica que el trabajo aceptado como Póster sin defensa titulado:

DESANTO-SHINAWI: COMPARACIÓN FENOTÍPICA ENTRE MUTACIONES PUNTUALES Y MICRODELECIÓN 10P12.1 INCLUYENDO GEN WAC

de los autores:

Cristina Toledo Gotor, Alberto García Oguiza, M^a Luisa Poch Olivé, M^a Yolanda Ruiz Del Prado, Elena Domínguez Garrido

Ha sido presentado en la **XLV REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA** celebrada en Pamplona, del 18 al 20 de mayo de 2023, y para que así conste a todos los efectos se expide el siguiente CERTIFICADO.

En Pamplona a 20 de mayo de 2023.

Dra. Ana Camacho
Presidenta de la SENEP

Dra. Rocío Sánchez-Carpintero Abad
Presidenta del Comité Organizador

Comunicaciones de la Reunión publicadas con ISBN 978-84-09-51337-6



O-050

CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN

El Comité Organizador de la Reunión certifica que el trabajo aceptado como **Comunicación Oral** titulado:

REVISIÓN DE LA RENTABILIDAD DEL EXOMA EN LAS PATOLOGÍAS NEUROPEDIÁTRICAS ATENDIDAS EN NUESTRO CENTRO

de los autores:

Nerea Senosiain Ibero, Myriam Salvá Arteaga, Inés Roncero Sánchez-Cano, Ana Fernández Marín, Julio Alberto Vázquez Gómez, Ingrid Royo Sesma, Paula Alquezar Yus, Diego Viguera Elías, Cristina Toledo Gotor, Samuel Martín Rodríguez

Ha sido presentado en la **XLVI REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA** celebrada en Valladolid, del 23 al 25 de mayo de 2024, y para que así conste a todos los efectos se expide el siguiente **CERTIFICADO**.

En Valladolid a 25 de mayo de 2024.

Dra. Rocío Sánchez-Carpintero Abad
Presidenta de la SENEP

Ramon Cancho Candela
Presidente del Comité Organizador

CLINICAL REPORT

Phenotypic comparison of patients affected with DeSanto-Shinawi syndrome: Point mutations in *WAC* gene versus a 10p12.1 microdeletion including *WAC*

Cristina Toledo-Gotor¹ | Cristina García-Muro² | Alberto García-Oguiza³ |
M^a. Luisa Poch-Olivé¹ | M^a. Yolanda Ruiz-del Prado² | Elena Domínguez-Garrido⁴

¹Pediatric Neurology Unit, Department of Pediatrics, San Pedro Hospital, Logroño, Spain

²Department of Pediatrics, San Pedro Hospital, Logroño, Spain

³Pediatric Neurology Unit, Department of Pediatrics, Txagorritxu Hospital, Vitoria, Spain

⁴Molecular Diagnostic Unit, Rioja Salud Foundation, Logroño, Spain

Correspondence

Cristina Toledo-Gotor, Pediatric Neurology Unit, Department of Pediatrics, San Pedro Hospital, Logroño, Spain.
Email: ctoledo@riojasalud.es

Funding information

All authors states that there were no specific financial interests, relationship, and affiliations relevant to the subject of the manuscript.

Abstract

Introduction: DeSanto-Shinawi syndrome is a rare neurodevelopmental disorder caused by loss-of-function variants of *WAC*, located on chromosome 10p12.1. This syndrome is characterized by dysmorphic facial features, intellectual disability, and behavioral problems.

Case report: In this case report, we present a new deletion case and summarize the clinical data of previously reported individuals, comparing the similarities and differences between cases caused by point mutations versus those which are caused by deletions in the 10p region.

Conclusion: Some differential features could facilitate the diagnostic suspicion guiding the optimal diagnostic tests that should be requested in each case scenario.

KEYWORDS

10p deletion, array CGH, DeSanto-Shinawi syndrome, global developmental delay, *WAC*

1 | INTRODUCTION

DeSanto-Shinawi syndrome (DESSH, OMIM #616708) was first described by de Santo et al. (2015). It is a rare neurodevelopmental disorder characterized by global developmental delay, behavioral abnormalities beginning in early childhood, and characteristic dysmorphic facial features.

It is caused by loss-of-function variants of *WAC* (OMIM #615049), located on chromosome 10p12.1. It encodes WW domain-containing adaptor with coiled-coil region (*WAC*), a nuclear protein that regulates histone H2B

ubiquitination through interaction with RNF20/40, chromatin organization and ultimately gene transcription and cell cycle checkpoint activation in response to genotoxic stress (Alawadhi et al., 2021; de Santo et al., 2015). The protein encoded by this gene plays a vital role in gene transcription, microtubule development, autophagy, and Golgi apparatus function (Alsahlawi et al., 2020).

To our knowledge, an extensive clinical description has been reported in the literature for only 25 cases of point mutations (Alsahlawi et al., 2020; de Santo et al., 2015; Leonardi et al., 2020; Lugtenberg et al., 2016; Uehara et al., 2018; Vanegas et al., 2018; Zhang et al., 2019). Before

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2022 The Authors. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* published by Wiley Periodicals LLC.

A. Verdú • A. García • G. Arriola
B. Martínez • S. Aguilera • P. de Castro

Manual de Neurología Infantil

3.ª EDICIÓN



Avalado científicamente por:



EDITORIAL MEDICA
panamericana

Los editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los poseedores del copyright del material fuente utilizado. Si inadvertidamente hubieran omitido alguno, con gusto harán los arreglos necesarios en la primera oportunidad que se les presente para tal fin.

Gracias por comprar el original. Este libro es el fruto del esfuerzo de profesionales que, con su dedicación en el arte y la ciencia de curar o enseñar, han encontrado tiempo para escribir esta obra.

Respetar la propiedad intelectual es evitar reproducir, descargar, distribuir o compartir estos contenidos a través de cualquier medio sin el permiso del autor y del editor.

Las ciencias de la salud están en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que ésta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o de cambios en las ciencias de la salud, ni los autores, ni la editorial o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto (aprobado en cada país) de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con relación a fármacos nuevos o de uso infrecuente.

2ª edición, 2014

3ª edición, mayo 2024



Visite nuestra página web:

<http://www.medicapanamericana.com>

ARGENTINA

Maipú, 1300, piso 3 (C1006ACT)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54-11) 5031-6919
e-mail: cinfo@medicapanamericana.com

COLOMBIA

Carrera 7a A N° 69-19 - Bogotá DC- Colombia.
Tel.: (57-1) 235-4068 / Fax: (57-1) 345-0019
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.co

ESPAÑA

Sauceda, 10, 5ª planta - 28050 Madrid, España Tel.:
(34-91) 131-78-00 / Fax: (34-91) 457-09-19
e-mail: info@medicapanamericana.es

MÉXICO

Av. Miguel de Cervantes Saavedra, n.º 233, piso 8,
oficina 801 Col. Granada, Alcaldía Miguel Hidalgo
C.P. 11520 Ciudad de México, México
Tel.: (52-55) 5250-0664
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.mx

ISBN: 978-84-1106-100-1 (Versión impresa + Versión digital)

ISBN: 978-84-1106-101-8 (Versión digital)



TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS. Este libro o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de Editorial Médica Panamericana, S. A. Queda expresamente prohibida la extracción, el almacenamiento y la puesta a disposición de los usuarios de todo o parte del contenido de la presente obra a los efectos de minería de textos y datos de conformidad con el Real Decreto Ley 24/2021 de 2 de noviembre y legislación complementaria. Queda expresamente prohibido el ejercicio del derecho de transformación y la realización de obras derivadas sobre la presente obra, en todo o en parte, mediante el uso de programas de inteligencia artificial sin el permiso expreso de los titulares de derechos.

© 2025, EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S. A.

C/ Sauceda 10, 5.ª planta - 28050 Madrid, España

Depósito Legal: M-6047-2024

Impreso en España

Estudios genéticos. Fundamentos y técnicas

12

C. Toledo Gotor, A. García Oguiza y E. Domínguez Garrido

CONCEPTOS GENERALES DE GENÉTICA HUMANA

El avance en el campo de la genética de los últimos años ha permitido ampliar el conocimiento y entender muchas de las enfermedades que afectan al ser humano. Actualmente se sabe que la relación entre el fenotipo y el genotipo no es tan sencilla como se pensaba, tanto por la complejidad del genoma como por sus mecanismos de regulación.

La identificación de los genes responsables de enfermedades hereditarias se realiza no solo con el fin de conocer el mecanismo fisiopatológico, sino también para determinar la herramienta diagnóstica más adecuada e investigar posibles fármacos para su tratamiento.

Tipos de enfermedades genéticas

Las enfermedades genéticas son aquellas en las que hay implicado un componente hereditario o genético. Se pueden clasificar de la siguiente forma:

- **Enfermedades cromosómicas.** Debidas a alteraciones en el número o estructura de los cromosomas. Ejemplos: síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21), síndrome de *cri du chat* (deleción 5p).
- **Enfermedades génicas.** Causadas por variantes patogénicas en uno o varios genes con diferentes patrones de transmisión. Se clasifican en:
 - Monogénicas. Mutación en un gen con patrón de herencia mendeliano. Ejemplos: fibrosis quística, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.
 - Complejas o multifactoriales. Componente genético con interacción de factores ambientales. Ejemplos: HTA, diabetes *mellitus* tipo 2.
 - Herencia no mendeliana. Es el caso de mutaciones mitocondriales, disomía uniparental, *imprinting*, mosaicismos.

Patrones de herencia de enfermedades genéticas

Para establecer el patrón de herencia, el primer paso es conocer la historia familiar del paciente y realizar un árbol genealógico que incluya al menos dos generaciones para establecer los individuos sanos

Estudios genéticos. Indicaciones en neurología infantil

13

C. Toledo Gotor, A. García Oguiza y E. Domínguez Garrido

INTRODUCCIÓN

Los avances recientes en genética clínica han modificado la práctica médica asistencial. Son de especial importancia en el campo de la pediatría, ya que durante la edad infantil debutan gran parte de las enfermedades genéticas. Además, la demanda social de tener un diagnóstico de certeza para afinar el pronóstico y la posibilidad de ofrecer un mejor consejo genético y potenciales diagnósticos prenatales obliga al neuropediatra a actualizar permanentemente sus conocimientos en este campo, que experimenta una renovación en contenidos casi diaria.

IMPACTO CLÍNICO

- **Descubrimiento de genes.** La identificación de nuevos genes ha permitido establecer la causa de trastornos ya conocidos, cuya base molecular hasta el momento no había sido dilucidada, así como la descripción de gran cantidad de entidades genéticas nuevas. Muchos de los diagnósticos que solo se podían perfilar clínicamente hoy pueden tener una confirmación definitiva. Esta posibilidad ha disminuido la necesidad de emplear baterías de pruebas complementarias que en muchas ocasiones no aseguraban un diagnóstico definitivo, encarecían el proceso y no estaban exentas de yatrogenia.
- **Diagnóstico prenatal.** Especial importancia cobran los avances en el diagnóstico prenatal, fundamentalmente gracias al estudio prenatal no invasivo, que permite diagnosticar enfermedades genéticas del feto en una muestra de sangre materna, o el diagnóstico genético preimplantacional, que posibilita la selección de embriones libres de un trastorno ya conocido en la familia.
- **Práctica asistencial.** El aumento del conocimiento de las patologías de base genética y la mayor disponibilidad de herramientas destinadas a su diagnóstico suponen un gran impacto clínico: mayor número de consultas que requieren asesoramiento concreto sobre pruebas genéticas a realizar o sobre el riesgo de padecer y/o transmitir enfermedades genéticas.