TESIS DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
2016
23

Victoria Caballero Pérez

# Características clínicas, antropométricas y morfológicas de niños afectos de discapacidad intelectual/retraso global del desarrollo en estudio mediante la tecnología array-CGH

Departamento
Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es
Miramar Gallart, María Dolores
López Pisón, Javier

http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis

ISSN 2254-7606

Prensas de la Universidad Universidad Zaragoza

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Universidad Zaragoza
1542

Tesis Doctoral

# CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y MORFOLÓGICAS DE NIÑOS AFECTOS DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL/ RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO EN ESTUDIO MEDIANTE LA TECNOLOGIA ARRAY-CGH

Autor
Victoria Caballero Pérez

Director/es
Miramar Gallart, María Dolores
López Pisón, javier

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Pediatría, Radiología y Medicina Física

2015

Repositorio de la Universidad de Zaragoza – Zaguan http://zaguan.unizar.es

Departamento de
Pediatría, Radiología
y Medicina Física
Universidad Zaragoza

# CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y MORFOLÓGICAS DE NIÑOS AFECTOS DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL/ RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO EN ESTUDIO MEDIANTE LA TECNOLOGÍA ARRAYCGH

TESIS DOCTORAL

VICTORIA CABALLERO PÉREZ

MAYO 2015

Don Javier López Pisón Profesor del Departamento de Pediatría, Medicina y Radiología Física de la Universidad de Zaragoza y Doña María Dolores Miramar Gallart Facultativo Especialista del Servicio de Bioquímica Clínica, Sección Genética Clínica, del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

CERTIFICAN

que Doña Victoria Caballero Pérez, Licenciada en Medicina y Cirugía y especialista en Pediatría, ha realizado bajo su dirección y en el Departamento de Pediatría, Medicina y Radiología Física de la Universidad de Zaragoza el trabajo **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y MORFOLÓGICAS DE NIÑOS AFECTOS DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL/ RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO EN ESTUDIO MEDIANTE LA TECNOLOGIA ARRAYCGH**, que se recoge en este proyecto y memoria para optar al grado de Doctora por la Universidad de Zaragoza.

Y para que conste de acuerdo con la legislación vigente, firman este certificado

Zaragoza, a 12 de mayo de 2015

Dr. Javier López Pisón

Dra. Mª Dolores Miramar Gallart

“El secreto para llegar es muy sencillo,

se reduce a dos palabras: trabajo y perseverancia”.

Santiago Ramón y Cajal

Agradecimientos,

A la Dra. Dolores Miramar y al Dr. Javier López Pisón, por su orientación, constancia y dedicación en la dirección de esta Tesis.

Al Servicio de Pediatría del Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza, a todos los que compartieron generosamente sus conocimientos conmigo y sembraron en mí la necesidad de ser una buena pediatra.

Al personal del Servicio de Pediatría del Hospital Obispo Polanco, que es para mí un segundo hogar.

A mis padres Concha y Luciano, por contribuir a mi felicidad día a día, por todos los valores que me han aportado y porque el orgullo en sus ojos al mirarme es uno de los motores de mi vida.

A mi amor Raúl, por ser un excelente compañero de viaje, por haberme dado el empujoncito que necesitaba tantas veces para crecer y porque juntos, todo es mejor.

A mi amigo Alejandro, por ser mi tercer director de Tesis y demostrarme que con constancia, paciencia y humildad todo se alcanza.

A mi amigo Enrique, mi gemelo, por regalarme tantos buenos momentos desde los 5 años.

A Claudia, Carolina, Marta y Lorena, por sus sonrisas y abrazos incondicionales.

A Anabel y Hugo, por su valentía al demostrar al mundo “qué bonita la vida”.

A todos los niños que forman parte de este estudio y sus familias, por su generosidad conmigo y con la ciencia.

| Índice de abreviaturas | |
|---|---|
| ArrayCGH | Array de hibridación genómica comparada |
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| ADNmt | Ácido desoxirribonucleico mitocondrial |
| ADNn | Ácido desoxirribonucleico nuclear |
| BAC | Cromosoma artificial bacteriano |
| CDGs | Alteraciones en la glicosilación proteica |
| CI | Cociente intelectual |
| CNV | Variación en el número de copias |
| DCF | Rasgo dismórfico craneofacial |
| DE | Desviación estándar |
| del | Deleción |
| DI | Discapacidad Intelectual |
| DSM | Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales |
| dup | Duplicación |
| ECM | Errores congénitos del metabolismo |
| EEG | Electroencefalograma |
| EMH | Enfermedad metabólica hereditaria |
| FISH | Hibridación fluorescente in situ |
| GMFM | Gross Motor Function Measure |
| HFDI | Historia familiar de discapacidad intelectual |
| IC | Intervalo de confianza |
| IMC | Índice de masa corporal |
| ISCN | International System for Human Cytogenetics |
| IVE | Interrupción voluntaria del embarazo |
| mat | Herencia materna |
| Mb | Megabases |
| MLPA | Amplificación dependiente de ligasa de múltiples sondas |
| MM | Malformación mayor |
| NC | No conocido |
| NS | No significativo |
| OR | Odds Ratio |
| pat | Herencia paterna |
| PC | Perímetro cefálico |
| PAT | Potenciales tronculares acústicos |
| PEG | Pequeño para la edad gestacional |
| RGD | Retraso global del desarrollo |
| RM | Resonancia magnética |
| RN | Recién nacido |
| SEGO | Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia |
| S | Sano |
| SNC | Sistema nervioso central |
| SNP | Polimorfismos de nucleótido único |
| TAC | Tomografía Axial Computerizada |
| UV/vis | Ultravioleta visible (espectroscopia) |

# ÍNDICE

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN.....19
1.1 DEFINICIÓN.....19
1.2 PREVALENCIA.....20
1.3 ETIOLOGÍA.....20
1.4 APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA.....24
1.4.1 Anamnesis.....26
1.4.2 Examen físico.....27
1.4.3 Exploración neurológica.....28
1.4.4 Estudios de neuroimagen.....28
1.4.5 Estudios metabólicos.....29
1.4.6 Estudios genéticos.....30
1.4.6.1 Limitaciones de los estudio genéticos.....31
1.4.6.2 Evaluación citogenética con técnicas de bandeo G. Cariotipo.....32
1.4.6.3 Evaluación citogenética con técnicas de bandeo G de alta resolución.....32
1.4.6.4 Estudios de deleciones subteloméricas.....33
1.4.6.5 Hibridación genética comparada (CGH) o microarray.....35
1.4.6.6 Estudio molecular del Síndrome de X frágil.....37
1.4.6.7 Discapacidad intelectual ligada al cromosoma X.....38
1.4.6.8 Otros exámenes genéticos.....38
2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....43
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....47
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....47
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....47
4. MATERIAL Y MÉTODO.....51
4.1 POBLACIÓN A ESTUDIO.....51
4.2 METODOLOGÍA.....52
4.3 HIBRIDACIÓN GENÓMICA COMPARADA.....54
4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....58
4.4.1 Análisis descriptivo.....59
4.4.2 Análisis analítico.....59
4.4.3 Tamaño muestral.....60
5. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....63

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....67
7. RESULTADOS DEL ESTUDIO.....71
7.1 RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ANÁLISIS DE LAS PRINCIPALES VARIABLES DE ESTUDIO.....72
7.2 RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA CATEGORIZANDO LA VARIABLE PRINCIPAL EN RESULTADOS PATOLÓGICOS, DUDOSOS Y NORMALES.....81
7.3 RESULTADOS DEL CÁLCULO DE LAS ODDS RATIO DE LAS VARIABLES SIGNIFICATIVAS MEDIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA.....82
7.4 RESULTADOS MÁS RELEVANTES DEL ESTUDIO COMPARANDO LOS CASOS EN LOS QUE SE HAN ENCONTRADO VARIANTES DEL NÚMERO DE COPIAS PATOLÓGICAS/DUDOSAS FRENTE A LOS CASOS CON PRUEBA DE ARRAY NO ALTERADA.....83
7.5 DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS GENÉTICOS Y COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍTISCAS GENÉTICAS DE LOS TEST CON RESULTADO DUDOSO Y PATOLÓGICO.....84
7.6 PREDICCIONES CON EL MODELO.....86
7.7 CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LOS CASOS CON VARIANTES DEL NÚMERO DE COPIA PATOLÓGICAS.....92
7.8 CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LOS CASOS CON VARIANTES DEL NÚMERO DE COPIA DE SIGNIFICADO INCIERTO.....93
7.9 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS PERINATALES, CLÍNICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y GENÉTICAS DE LOS CASOS CON CNV PATOLÓGICAS.....94
7.10 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS PERINATALES, CLÍNICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y GENÉTICAS DE LOS CASOS CON CNV DUDOSAS.....116
8. DISCUSIÓN.....129
8.1 CORRELACIONES FENOTIPO-GENOTIPO.....129
8.2 CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS.....139
8.3 PERTINENCIA DE LA REALIZACIÓN DEL ARRAY-CGH.....143
8.4 DISCUSIÓN PORMENORIZADA DE LOS CASOS CON RESULTADO DEL ARRAYCGH PATOLÓGICO.....145
8.5 DISCUSIÓN PORMENORIZADA DE LOS CASOS CON RESULTADO DEL ARRAYCGH DUDOSO.....175
9. CONCLUSIONES.....187

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....191
11. ANEXOS.....219
11.1 ANEXO 1. VARIABLES DE ESTUDIO.....219
11.2 ANEXO 2. CARTA INFORMATIVA LOS PADRES.....223
11.3 ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....224
11.4 ANEXO 4. PRINCIPALES SÍNDROMES DIAGNOSTICADOS CON LA TÉCNICA ARRAYCGH.....225
11.5 ANEXO 5. INFORME DICTAMEN FAVORABLE COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN.....227
11.6 ANEXO 6. IMÁGENES ARRAYS CON RESULTADO PATOLÓGICO.....228
11.7 ANEXO 7. IMÁGENES ARRAYS CON RESULTADO DUDOSO.....253

# 1. INTRODUCCIÓN

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 DEFINICIÓN

La discapacidad intelectual (DI) es una alteración relativamente frecuente que se pone de manifiesto desde la infancia. Es una patología de importante trascendencia clínica y social ya que produce un notable impacto en la vida de un individuo, su familia y la sociedad.

La última definición propuesta por la Asociación Estadounidense de Psiquiatría en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales (DSM-5) así como la de la Asociación Americana de discapacidad intelectual y del desarrollo se sintetiza en lo siguiente: La discapacidad intelectual se caracteriza por limitaciones significativas tanto en el funcionamiento intelectual como en el adaptativo, expresado en habilidades adaptativas conceptuales, sociales y prácticas. Esta discapacidad se origina con anterioridad a los 18 años. Con este término se intenta reemplazar al previo retraso mental. Para los niños menores de 5 años se usa el término retraso global del desarrollo (RGD) en aquellos que no cumplen los hitos esperados para su edad en las múltiples áreas de desarrollo motor e intelectual. La predicción de la severidad en su evolución es poco fiable ya que no todos los niños diagnosticados de RGD cumplirán criterios de DI a medida que crezcan[1,2].

Tradicionalmente, la valoración del grado de discapacidad intelectual se ha realizado mediante la aplicación de test de inteligencia estandarizados y validados para cada población. Según estos test, se considera DI cuando el cociente intelectual (CI) está por lo menos en 2 desviaciones estándar por debajo de la media poblacional (CI < 70). De forma esquemática la DI se clasifica en leve (entre 50 y 70 de CI), moderado (entre 35 y 50 de CI), grave (entre 20 y 35) y el profundo (por debajo de 20)[3]. Actualmente, los expertos consideran que para determinar el grado de DI deben tenerse en cuenta otros factores como la capacidad adaptativa en amplias áreas de acción, tales como cuidados personales, desenvolvimiento en la vida diaria (uso del teléfono, dinero, transporte público, etc.) e interacción social. Así como la valoración

del soporte necesario para mejorar las habilidades de los individuos. Siempre se deberá tener en cuenta la edad, las experiencias previas y el ambiente que rodea al sujeto.

## 1.2 PREVALENCIA

La prevalencia precisa de la DI y/o del RGD no se conoce exactamente, pero la Organización Mundial de la Salud estima que en las poblaciones industrializadas afecta aproximadamente entre el 1 y el 3% de la población. La prevalencia de la DI grave es muy inferior a la del leve (0,4% frente al 2,5-3%), pero sus causas parecen estar mucho mejor definidas. En la DI leve, los condicionantes familiares, socioculturales y biomédicos resultan mucho más frecuentes[4,5].

## 1.3 ETIOLOGÍA

Las causas de DI/RGD son muy variadas y con los métodos diagnósticos disponibles actualmente es posible establecer la etiología en el 30-50% de los casos. Entre estos, una parte son debidos a causas secundarias como las que se enumeran a continuación[6-7]:

DISRUPTIVAS

Prenatales:

Malnutrición proteica y vitamínica durante la gestación.

Prematuridad, por sus complicaciones.

Exposición a teratógenos: alcohol, misoprostol, anticonvulsionantes, etc.

Enfermedades maternas: diabetes, lupus, hipertensión materna...

Gemelaridad: transfusión feto-fetal.

Infecciones durante el embarazo: toxoplasmosis, citomegalovirus...

Agentes físicos como la radiación excesiva.

Perinatales:

Complicaciones obstétricas o neonatales como lesiones cerebrales secundarias a hipoxia-isquemia.

Hipoglucemia sostenida.

Traumatismos.

Hipotermia.

Infecciones.

Hemorragias.

Posnatales:

Desnutrición grave.

Deprivación emocional.

Infecciones, traumatismos, enfermedades vasculares e intoxicaciones que afectan al sistema nervioso central (SNC).

GENÉTICAS-DISRUPTIVAS

Los Errores innatos del metabolismo, los síndromes neurocutáneos y (al menos en parte) los tumores cerebrales son causas de DI/RGD de origen genético y a su vez de causa variable malformativa, disruptiva prenatal y disruptiva postnatal.

El resto de casos con etiología conocida se considera que tienen un origen genético (cromosómico, monogénico o multifactorial):

GENÉTICAS (prenatales)

Anomalías cromosómicas:

Detectables con técnicas de bandeo G (cariotipo convencional) y alta resolución.

- Anomalías numéricas: como trisomía 21, 13, 18 o monosomías como el síndrome de Turner.
- Anomalías estructurales: deleciones, duplicaciones, anillos cromosómicos, translocaciones desbalanceadas.

No detectables por técnicas de bandeo G y alta resolución.

- Microdeleciones o microduplicaciones de cualquier cromosoma.
- Deleciones subteloméricas.
- Síndromes de genes contiguos.

Enfermedades de etiología genética compleja:

En los síndromes de Prader Willi y de Angelman pueden intervenir más de un mecanismo genético, como por ejemplo: Deleción intersticial del cromosoma 15q, disomía uniparental, mutación por imprinting, o mutación en el gen UBE3A.

Otros síndromes presentan gran heterogenicidad genética ya que pueden ser causados por mutaciones en varios genes que presentan funciones diversas en vías biológicas comunes. Algunos de estos síndromes son el de Noonan, Cornelia de Lange y Rubinstein-Taby.

Enfermedades monogénicas:

A día de hoy existen alrededor de 1532 enfermedades monogénicas que se acompañan de discapacidad intelectual (con herencia dominante, recesiva y ligadas al X) aunque esta cifra está aumentando de forma exponencial debido a los avances en el campo de la genética. Se incluyen aquí enfermedades metabólicas, neurodegenerativas, algunas asociadas a anomalías estructurales del SNC, etc.

Enfermedades mitocondriales:

Alteraciones del ADN mitocondrial (ADNmt):

- Deleciones únicas (habitualmente esporádicas)
- Duplicaciones o duplicaciones/deleciones (herencia materna)
- Mutaciones puntuales (herencia materna).

Alteraciones del ADN nuclear (ADNn):

- Alteraciones de los genes que codifican proteínas mitocondriales.
- Alteraciones en la importación de proteínas mitocondriales.
- Alteraciones en la comunicación intergenómica.
- Deleciones múltiples de ADNmt.
- Depleción de ADNmt.

Las causas más frecuentes identificadas dentro del campo de la genética son las mutaciones puntuales en genes conocidos y las alteraciones genéticas cromosómicas (microdeleciones/ microduplicaciones). Éstas últimas se observan en una mayor proporción en los sujetos afectos de DI severa y con un fenotipo malformativo. No obstante, cada vez se identifican más anomalías cromosómicas en pacientes con DI/RGD y fenotipo dismórfico mínimo[8].

La proporción de casos que se consideran de causa exógena, frente a los que se consideran de causa endógena no está bien definida en la literatura médica. Así encontramos una gran variedad tanto en el porcentaje de casos que se consideran de causa exógena (desde el 18,6% al 44,5%), como en el porcentaje de casos que se consideran de causa genética, encontrando frecuencias desde el 17,4% al 47,1% según estudios consultados[9].

El resto de casos (más del 50%) no se encuentra un diagnóstico etiológico que se traduzca en información útil para los profesionales y la familia sobre el pronóstico, el riesgo de recurrencia, las terapias disponibles, etc.

Aunque la existencia de un diagnóstico causal, no implica una terapia curativa en la mayoría de los casos, supone un alivio emocional duradero para los padres y aumenta la sensación de control sobre la situación[10]. Además la principal limitación de la ausencia de diagnóstico se encuentra en no poder realizar un consejo genético eficiente e impide la detección de portadores así como el diagnóstico prenatal en familias que tienen uno o más miembros afectados de DI/RGD[8].

El desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico genético ha aportado un mayor número de diagnósticos, lo que hace presuponer una etiología genética para aquellos casos con DI/RGD en los que todavía no tenemos una causa establecida, que todavía no somos capaces de diagnosticar.

El avance de las técnicas moleculares en la última década en el estudio de los cromosomas ha permitido un avance espectacular en el campo de la citogenética clínica[8]. Añadido a la rapidez con la que el proyecto Genoma Humano aporta información sobre nuevas mutaciones en genes responsables de la aparición de esta discapacidad, hace que pensemos en un futuro prometedor para este reto diagnóstico.

## 1.4 APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

El proceso asistencial más frecuente del neuropediatra empieza con un motivo de consulta, a partir del cual trata de establecer un diagnóstico que puede tener hasta cuatro diferentes niveles:

1. Ubicación topográfica del problema: Encefalopatía (que a su vez puede ser con afectación exclusiva cerebral o asociada a cerebelo, línea media…). Debe plantearse siempre la posible afectación vías visuales y auditivas; mielopatía; trastorno de la unidad neuromuscular

(afectación de asta anterior, nervio periférico (axonal o mielínica), unión neuromuscular o músculo.

2. Localización temporal del origen del problema: problemas prenatales (genéticamente determinados o disruptivos), perinatales o postnatales (accidente, infección…). Algunos problemas no tienen una localización temporal concreta: algunos casos de determinadas enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) y síndromes neurocutáneos asocian alteraciones del sistema nervioso central que ya empiezan intraútero.

3. Diagnóstico funcional: problemas motores por disfunciones a cualquier nivel del sistema nervioso central, problemas cognitivos y comportamentales y epilepsia por disfunciones encefálicas y problemas sensoriales (visión o audición) que obedecen a encefalopatías o a trastornos de los órganos de la vista o de la audición. Los diagnósticos funcionales "mayores" más frecuentes son parálisis cerebral infantil, discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista, y epilepsia. Otros trastornos funcionales incluyen el trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad y los trastornos del aprendizaje. Todos ellos son consecuencia de encefalopatías, pero pueden obedecer a diferentes etiologías tanto prenatales como perinatales como postnatales. Un problema motor puro puede deberse tanto a una encefalopatía, como a un trastorno de la médula espinal o de la unidad neuromuscular. Una encefalopatía puede manifestarse por alteraciones aisladas o asociadas motoras, cognitivas, comportamentales o sensoriales (déficit visual o hipoacusia). El déficit visual y la hipoacusia pueden deberse exclusivamente a alteraciones de los órganos de los sentidos, que a su vez pueden asociarse a encefalopatía o a alteraciones a otros niveles del sistema nervioso.

4. Diagnóstico etiológico. Es el que permite cerrar el proceso diagnóstico, valorar las posibilidades terapéuticas, establecer un pronóstico y un riesgo de repetición en la familia. Los avances en el ámbito terapéutico y de prevención y diagnóstico prenatal se acompañan de una creciente demanda de diagnóstico precoz.

Con frecuencia no es posible identificar todos estos niveles de diagnóstico. Además los problemas muestran grados diversos de severidad, pueden estar aislados o asociados varios de ellos, y son evolutivos, y las repercusiones pueden ser permanentes o transitorias.

La formación, la maduración y el funcionamiento del cerebro son procesos largos y de enorme complejidad, por lo que son muchos los factores que intervienen tanto en el desarrollo normal del mismo, como cuando se producen alteraciones en este proceso. Como hemos visto en el anterior apartado, las causas que producen DI/RGD son múltiples. Todo ello ocasiona que intentar establecer un protocolo diagnóstico en pacientes que presentan DI/RGD sea algo complejo y requiera una adaptación continuada por parte de los profesionales a las nuevas técnicas de estudios metabólicos, citogenéticos, moleculares aplicados a la citogenética y a las enfermedades monogénicas, que hagan posible identificar la etiología de numerosos DI/RGD que previamente no se identificaban[6].

Las estrategias diagnósticas deben atenerse al principio de justicia y deben aplicarse en todos los casos que estén indicadas. Dichas estrategias no excluyen en muchos casos el planteamiento individualizado de cada paciente[11,12].

La Academia Americana de Neurología, el Colegio Americano de Genética y el Comité de Genética de la Academia Americana de Pediatría han trazado una serie de recomendaciones, así como algoritmos diagnósticos que ayuden en la difícil labor de llegar a un diagnóstico etiológico en los casos de DI/RGD[4,9,13]. No obstante, el rápido avance de las técnicas de citogenética molecular y secuenciación génica han provocado que algunas de las recomendaciones previas queden obsoletas.

### 1.4.1 Anamnesis

Para realizar una buena aproximación diagnóstica, la historia clínica es fundamental. Los diversos factores que es importante registrar se enumeran a continuación:

Antecedentes familiares: Edad parental, etnia, abortos espontáneos, muertes neonatales, consanguinidad entre los progenitores y predecesores, enfermedades familiares y realización de árbol genealógico que incluya al menos tres generaciones centrándose en los casos de DI/RGD, trastornos psiquiátricos o del espectro autista, retrasos en el desarrollo, malformaciones... La historia familiar puede ayudarnos con el diagnóstico, sobre todo en los casos en los que otros miembros están afectados. Especialmente cuando encontremos un varón afectado, con otros varones afectados en su familia lo que sugiere una alteración genética ligada al cromosoma X.

Antecedentes personales: Un cuidadoso interrogatorio es indispensable para rastrear causas exógenas de DI/RGD como es la exposición a tóxicos y teratógenos, infecciones pre-peri o postnatales, episodios de descompensación metabólica… Pautas de crecimiento intraútero y posnatal, edad gestacional al nacimiento, puntuación obtenida en el test de Apgar, necesidad de cuidados en Unidades Neonatales. Añadido al estudio de la adquisición de pautas motoras, del lenguaje, del comienzo de los síntomas, lo que ayuda a determinar si las pautas de desarrollo siempre fueron más lentas o si involucionaron, lo que puede orientar al diagnóstico. Así como la existencia de otras patologías acompañantes como la epilepsia o alteraciones en el sistema cardiovascular, genitourinario, etc.

### 1.4.2 Examen físico

Es importante el conocimiento de la evolución del perímetro cefálico. Las microcefalias y macrocefalias, ya sean congénitas o adquiridas pueden ayudar a definir la etiología. También es necesaria una valoración pormenorizada de las alteraciones morfológicas menores del paciente (dismorfología). Numerosos estudios hablan de que la gestáltica del paciente (primera impresión a partir de su aspecto), realizada por un médico experto, unido a una buena valoración de la historia familiar sientan las bases del diagnóstico etiológico, que posteriormente habrá de confirmar con los exámenes adecuados[3,14-19].

Como se describe posteriormente, la realización de determinados estudios genéticos ulteriores, basándose en las alteraciones morfológicas encontradas, así como en la historia clínica (historia familiar, crecimiento uterino retardado…) se obtiene un mayor rendimiento que

en los casos en los que se llevan a cabo en forma de cribado a toda la población afecta de DI/RGD. Resultados similares se han obtenido en la realización de estudios metabólicos a partir de características físicas como la presencia de hepatoesplenomegalia o cataratas, la consaguinidad de los progenitores o la presencia de descompensaciones metabólicas[4,20].

### 1.4.3 Exploración neurológica

Además del examen dismorfológico, la exploración neurológica es considerada esencial en la evaluación de cada niño afecto de DI/RGD. En una revisión sistemática de la literatura del año 2005 (Karnebeek et al[20]) concluyen que en el 42,9% de los pacientes con DI/RGD, presentan anormalidades neurológicas como paraparesia espástica, debilidad muscular, microcefalia, etc.

Algunos autores incluyen en esta categoría la realización del EEG. En general, la mayoría de los autores recomiendan su realización en caso de presentar crisis epilépticas y no de forma sistemática[21].

### 1.4.4 Estudios de neuroimagen

La realización de Tomografía Axial Computerizada (TAC) cerebral de forma indiscriminada ha demostrado un bajo rendimiento en el diagnóstico del DI/RGD, encontrándose frecuentemente atrofia cerebral lo cuál no contribuye a clarificar la causa. La resonancia magnética (RM) cerebral presenta mayor sensibilidad que la TAC y se encuentran anormalidades en un 30% de los pacientes[4]. Sin embargo, estos hallazgos conducen a un diagnóstico etiológico en un 0-3,9% de los pacientes estudiados[19].

Por otra parte, el valor de un resultado negativo no ha sido estudiado. Además, la realización de RM en niños menores de 6 años requiere sedación o anestesia. Aunque supone un bajo riesgo para el paciente, es necesario tenerlo en cuenta a la hora de indicar esta técnica[20].

La conclusión que extrae Moeschler[9] en la revisión de varios estudios es que aunque la RM es una técnica útil en el diagnóstico de la DI/RGD, no es un estudio obligatorio en toda DI/RGD, sino que habría que reservarlo para aquellos pacientes en los que coexisten otras alteraciones como macro o microcefalia, malformaciones, alteraciones motoras o focalidades neurológicas.

### 1.4.5 Estudios metabólicos

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son una causa rara de DI/RGD, particularmente si no existen otros signos o síntomas sugestivos de una alteración metabólica. Sin embargo, en muchos casos, el efecto de un diagnóstico precoz y su consecuente tratamiento produce un cambio radical en el pronóstico neurológico. Según la literatura médica el rendimiento de realizar un screening metabólico en niños afectos de DI/RGD se encuentra entre el 0,2% y el 4,6% dependiendo de si existen indicadores clínicos compatibles con una enfermedad concreta. Por ejemplo, el estudio de la sialotransferrina, cuyas alteraciones indican una alteración de la glicosilación proteica (CDGs) tiene un rendimiento del 1,4% y el del estudio de la síntesis de creatina y de las alteraciones de los transportadores celulares es del 2,8%[17]. Existe gran controversia relacionada con la realización de estos test diagnósticos de forma sistemática. Hay estudios en los que consideran que no está indicada la realización de los mismos ya que consideran que la rentabilidad observada es baja[13,22]. Otros autores concluyen que la realización de este tipo de estudios no debe realizarse como primer paso diagnóstico, pero en ausencia de otras alteraciones que nos orienten hacia la etiología, el rendimiento es suficiente para llevarlos a cabo[17].

Los estudios metabólicos incluyen el estudio de aminoácidos en la sangre y orina, ácidos orgánicos en la orina, sialotransferrinas en sangre, lactato y amonio en la sangre, gasometría arterial o capilar y el estudio de la función tiroidea[4].

La mayoría de los autores están de acuerdo en realizar estudios metabólicos cuando se encuentran los siguientes signos, síntomas y alteraciones de laboratorio que se consideran sugestivos de enfermedad metabólica: Fallo de medro, episodios recurrentes de descompensación metabólica inexplicados, ataxia, pérdida de habilidades motoras adquiridas,

hipotonía, fenotipo tosco, anormalidades oculares (cataratas, oftalmoplejia, anomalías retinianas…), episodios de somnolencia o coma, diferenciación sexual anormal, aracnodactilia, hepatoesplenomegalia, acidosis metabólica/láctica, hiperuricemia, hiperamoniemia, hipocolesterolemia, anomalías estructurales del pelo, sordera, alteraciones óseas y anormalidades cutáneas[13].

La aplicación de la Espectrometría de Masas en Tandem al cribado neonatal permite realizar múltiples análisis a partir de única muestra de sangre que se toma a partir de las 48 horas de vida. Este cribado ampliado permite diagnosticar ECM de forma precoz, evitando la realización de test ulteriores innecesarios y la administración del soporte dietético y tratamiento adecuado en caso de que este sea posible, desde una edad temprana[23,24].

El cribado Neonatal ampliado mediante la espectrometría de masas en tándem se lleva a cabo en Aragón desde septiembre de 2009 y cada año se aplica a unos 15000 recién nacidos.

### 1.4.6 Estudios genéticos

Los avances en las técnicas genetico-moleculares han permitido en los últimos años profundizar más allá de los datos que nos proporcionan las técnicas citogenéticas convencionales (cariotipo y cariotipo de alta resolución) y han posibilitado la detección de anomalías cromosómicas subteloméricas y reordenamientos intersticiales crípticos. Así, técnicas como la hibridación genética comparada (ArrayCGH) permite la detección de microdeleciones y microduplicaciones a lo largo de todo el genoma. Del mismo modo, asistimos a un avance importante en el reconocimiento de genes concretos cuya alteración es responsable de DI/RGD siendo particularmente importante la identificación de múltiples genes en el cromosoma X, relacionados tanto con DI/RGD sindrómico como no sindrómico. En esta identificación cobran relevancia los estudios de secuenciación y los de asociación mediante single nucleotide polymorphisms (SNP)[18].

#### 1.4.6.1 Limitaciones de los estudio genéticos.

El descubrimiento continuo de nuevos genes y técnicas de diagnóstico citogenético con implicaciones en el campo de la neuropediatría nos sitúa ante un panorama realmente atractivo, con un espectro de perspectivas y limitaciones que poco a poco hemos de ir dilucidando.

Los estudios genéticos se han introducido paulatinamente en nuestra práctica habitual y constituyen una herramienta imprescindible para el diagnóstico de muchas alteraciones relacionadas con la DI/RGD. Sin embargo, es necesario saber que la gran heterogeneidad genética y la influencia de otras secciones del genoma en la expresividad del gen a estudio, hacen que la sensibilidad de muchos estudios genéticos no sea elevada y nos encontremos con un número de falsos negativos nada desdeñable. La especificidad también se ve alterada negativamente porque el genoma humano incluye múltiples variaciones en el número de copias (CNV) que abarcan un 12% del genoma. Aunque la mayoría se asumen como benignas, no se conocen sus implicaciones definitivas en muchas de ellas. Se estima que cada persona porta al menos tres CNV de tamaño considerable. A medida que avanza la genética el número de CNV que contribuyen en la patogénesis de enfermedades continúa creciendo.

La interpretación de muchas pruebas genéticas puede resultar compleja por diferentes motivos:

- El efecto de una mutación concreta puede verse modificado por otros genes y por el ambiente.
- Diferentes cambios en el mismo gen pueden asociarse a consecuencias diferentes.
- La existencia de alelos grises o intermedios (por ejemplo, en casos de amplificación) puede causar la enfermedad únicamente en una proporción indeterminada de casos.

- Otros genes, factores ambientales, o la edad y el sexo pueden influir en la penetrancia, de forma que dos individuos con la misma alteración génica pueden tener una expresión clínica totalmente diferente.

- Un individuo con una mutación patógena reconocida puede resultar asintomático.

Por último, los test genéticos conllevan un trabajo arduo y costoso. La selección de pruebas genéticas en un determinado paciente debe seguir a un proceso de reflexión minucioso que evite su utilización indiscriminada[26].

A continuación se exponen las principales técnicas genéticas que se desarrollan actualmente:

1.4.6.2 Evaluación citogenética con técnicas de bandeo G. Cariotipo

Analiza cromosomas en metafase. Permite observar los cromosomas en bandas claras y oscuras, con lo que se puede diferenciar los distintos pares de cromosomas. Detecta anomalías cromosómicas numéricas, como trisomías (la del par 21, del 13,18, etc.), monosomías (la más frecuente el síndrome de Turner) y anomalías estructurales como deleciones y duplicaciones amplias, translocaciones desbalanceadas… Es una técnica sencilla y económica, su gran inconveniente es que no detecta segmentos estructurales anómalos pequeños[6].

1.4.6.3 Evaluación citogenética con técnicas de bandeo G de alta resolución

Analiza cromosomas en prometafase. En este estudio pueden detectarse duplicaciones y deleciones que pueden pasar desapercibidas con la técnica anterior. Es económico pero depende del ojo experimentado del citogenetista.

Numerosos estudios concluyen en que esta técnica debe realizarse de rutina en la aproximación diagnóstica a la DI/RGD ya que se encuentran resultados positivos en un 2,93 a 11,6% de los pacientes con una media de 3,7% y porque en 4 de cada 10 pacientes no existían alteraciones dismorfológicas asociadas[4, 13, 27].

En una revisión de 15 artículos en los que esta técnica se aplica a un total de 6601 personas afectas de DI/RGD, se encontraron alteraciones cromosómicas en un total de 7,2% de los varones frente a un 5,6% de mujeres. La conclusión que se extrae es que hay que llevar a cabo esta técnica de forma sistemática independientemente del sexo, ya que aunque existe un predominio de resultados positivos en varones, la diferencia no es lo suficientemente amplia[18].

En esta misma revisión se describe que las alteraciones encontradas en el número de autosomas es mucho mayor que en los cromosomas sexuales, 6,5 frente a 0,4% y que presentan un grado de retraso mental más severo los individuos con alteraciones numéricas en los autosomas. Estos hallazgos pueden explicarse porque en los criterios de selección no se han excluido las pacientes afectos de síndrome de Down[18].

#### 1.4.6.4 Estudios de deleciones subteloméricas

Las regiones subteloméricas de los cromosomas contienen alta concentración de genes funcionantes. Aproximadamente la mitad de las anomalías estructurales de los cromosomas incluyen al telómero. En la última década se ha constatado que los reordenamientos cromosómicos submicroscópicos que afectan a los telómeros, explican un alto porcentaje de los DI/RGD sin filiar o criptogénicos. En éstos previamente se había realizado un cariotipo que había resultado normal.

Recientemente, técnicas de hibridación fluorescente in situ (FISH), han sido utilizadas para examinar las regiones subteloméricas buscando anomalías que se consideran causantes de la DI/RGD. Se describen porcentajes muy variables en la detección de anormalidades subteloméricas del 6,5-7,4% en niños con DI moderada-grave y del 0,5-10,3% en los individuos con DI leve[28-31]. Estas grandes discrepancias dependen de la forma de selección de los pacientes a estudiar. De Vries et al[32] propusieron una serie de características que deben cumplir los pacientes para ser seleccionados para esta técnica. Se trata de una checklist de 5 items diseñada para incrementar el rendimiento del estudio, que es la siguiente:

- Historia familiar de discapacidad intelectual.

- Restricción del crecimiento prenatal.
- Pobre crecimiento o sobrecrecimiento postnatal.
- Dos o más dismorfias faciales.
- Una o más dismorfias no faciales y /o anomalías congénitas.

Consideran que hay que realizar la técnica a aquellos que cumplan 3 o más de las características anteriormente citadas, de forma que los autores concluyen que el 20% de los casos que se analizan podrían ser excluidos, sin perder ningún caso de alteración subtelomérica.

Este mismo autor ha intentado establecer un fenotipo cromosómico en los pacientes afectos de DI/RGD que sugiera una alteración subtelomérica determinada. En estos pacientes, la realización de la técnica de FISH en un subtelómero determinado permitiría un ahorro económico importante. Son síndromes bien definidos causantes de DI/RGD secundarios a una deleción subtelomérica la monosomía 1p36, el síndrome de Wolf-Hirschhorn (4p-) y el síndrome de cri-du-chat (5p-). No obstante, la mayor parte de los pacientes afectos de deleciones subteloméricas no presentan un fenotipo característico, por lo que son necesarios técnicas más extensas y costosas[35]. Hasta la fecha la alteración más frecuente encontrada es la microdeleción 1p36 (1 de cada 5000 recién nacidos)[34-36].

Las regiones subteloméricas también pueden estudiarse con otras técnicas como son la MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). El rendimiento de esta técnica también aumenta en aquellos casos en los que se selecciona a los pacientes en función de la checklist propuesta por De Vries[35] y se obtienen resultados similares a los obtenidos con la técnica de FISH. La hibridación genética comparada no solo permite detectar anomalías subteloméricas, sino alteraciones también a nivel de zonas intersticiales, por lo que dada su importancia se comenta en el apartado siguiente.

1.4.6.5 Hibridación genética comparada (CGH) o microarray

Esta reciente técnica permite, mediante el uso de microchips (microarrays), la exploración simultánea de múltiples áreas del genoma o cromosomas. Consiste en comparar zonas específicas de ADN de dos diferentes genomas: del paciente y de un testigo (control) conocido. Las muestras son hibridadas en el microchip y la detección de la señal fluorescente es efectuada por medio de un detector (scanner) automático. Los datos obtenidos se analizan luego con un programa especial.

Esta técnica tiene una gran ventaja que es permitir chequear simultáneamente múltiples locus, cientos o miles, en una sola muestra de sangre; e incluye regiones pericentroméricas y subteloméricas, y detecta microdesbalances, como deleciones y/ duplicaciones, deleciones de cierto tamaño en genes y translocaciones desbalanceadas, con un alto grado de sensibilidad próxima al 100%, pero la especificidad es menor por falsos positivos, debido a las variantes polimórficas[36,37].

De esta forma se detectan tanto alteraciones subteloméricas, como alteraciones intersticiales como en el síndrome velocardiofacial/DiGeorge (del 22q11.2), síndrome de Williams (del7q11.23), WARG (del11p13), síndrome Smith-Magenis (del17p11.2), etc.

Una vez encontrada una alteración deberá confirmarse la misma mediante FISH con una sonda específicamente dirigida a ese defecto y se deberá estudiar a los padres para excluir un reordenamiento parental balanceado o polimorfismos familiares. Por otro lado, hay que tener en cuenta que arrayCGH no detecta reordenamientos balanceados en secuencias repetidas, inversiones, inserciones balanceadas, poliploidias, niveles bajos de mosaicismos (<20-25%), mutaciones puntuales o duplicaciones/deleciones indetectables por el nivel de resolución de la técnica.

Con respecto a su rendimiento también encontramos una amplia variedad de datos en la literatura médica. En una reciente revisión publicada en Neurology, en la que se analizó está técnica aplicada en 27 estudios a un total de 6.559 pacientes afectos de DI/RGD el resultado

fue diagnóstico en un 7,8% de los casos. Un mayor rendimiento de 10,2 % fue encontrado en los 18 estudios (1.524 pacientes) en los que los pacientes eran descritos como sindrómicos (dismorfias faciales, anomalías congénitas o síntomas neurológicos)[21]. Continuando con esta idea, un rendimiento inferior de 6,4% se describió en un estudio en el que los 94 pacientes fueron descritos como no sindrómicos[38].

En los dos últimos años se han publicado varios estudios en revistas de genética de primer nivel en los que concluyen que la realización de la prueba ArrayCGH debe considerarse de primera línea en aquellos pacientes con una DI/RGD inexplicado y presencia de malformaciones congénitas[39,41]. Las características que han encontrado más frecuentemente asociadas a la detección de un número anormal de copias que justifican la patología son las malformaciones congénitas (principalmente cardiacas), la microcefalia primaria y el fallo de medro[40].

Se han publicado varios estudios en los que en los que se compara el rendimiento de las diferentes técnicas diagnósticas genéticas. Miller et al[41] realizaron una revisión de 33 estudios que abarcaban 21698 pacientes y concluyeron que mientras el cariotipo de alta resolución tenía un rendimiento del 3% (excluyendo el síndrome de Down), la técnica ArrayCGH tenía un rendimiento del 19% en pacientes no seleccionados. En otro estudio realizado en 94 pacientes afectos de DI/RGD, en los que se compara el rendimiento de la técnica de FISH con los microarray, se encontraron anormalidades en 9 sujetos. De ellos en 6 se encontraron alteraciones únicamente en el microarray. En ese mismo estudio, al realizar la técnica de arrayCGH a 424 pacientes, encontraron que el 12 % presentaban CNV patológicas, de las cuáles la mayoría eran intersticiales[42].

Esta técnica también ha empezado a aplicarse en fetos que presentan al menos una malformación mayor detectada por ultrasonografía y que presentan un cariotipo normal. En el último año se han publicado estudios en los que se detectan alteraciones cromosómicas que justifiquen las características clínicas y morfológicas del feto hasta en el 8,2% de los casos[43]. No obstante, la existencia de CNV no patogénicas o con una probabilidad variable de serlo, obliga a

establecer unos protocolos que ayuden a interpretar los resultados para poder dar el mejor consejo genético pos-test[44].

En el anexo 1 se describen los desbalances cromosómicos asociados a patología que presentan un nivel de detección relevante mediante la técnica de los microarrays.

1.4.6.6 Estudio molecular del Síndrome de X frágil

El síndrome X frágil se considera la causa de retraso mental heredada más frecuente. El gen FMR1 en el cromosoma Xq27.3 contiene entre 5 y 40 repeticiones consecutivas del trinucleótido CGG. Cuando hay entre 40 y 200 repeticiones, se considera una premutación inestable, que puede expandirse durante la meiosis y transmitirse a la descendencia. Más de 200 ó 250 repeticiones se asocian a las alteraciones fenotípicas, discapacidad intelectual y trastornos sociales descritos en este síndrome. Se considera que el ratio entre varones y mujeres es algo superior a 2:1.

Las últimas revisiones publicadas hablan de un prevalencia de un 2% en los pacientes con discapacidad intelectual, considerando ambos sexos. En aquellos que presentan una DI más severa la proporción que se encuentra es mayor 4,1%, comparando con aquellos que presentan DI leve que se aproxima al 1%. Cuando se aplican criterios de selección en estos pacientes, como los 7 propuestos por de Vries et al[45] aumenta el porcentaje de diagnósticos hasta 7,6%. Otros estudios han propuesto sus criterios de selección con resultados similares o incluso mayores (9,7-55%)[21]. Generalmente en todos ellos se incluye el sexo masculino, antecedentes familiares de DI y ausencia de microcefalia[45-50].

El Colegio Estadounidense de Genética Médica recomienda realizar el estudio molecular en todo niño (ambos sexos) con DI inexplicable que presenten antecedentes familiares de DI, algún rasgo físico o conductual reconocido en esta enfermedad y ausencia de otras anomalías fenotípicas mayores[13].

1.4.6.7 Discapacidad intelectual ligada al cromosoma X

La mayor frecuencia de DI en varones es indicativa de la relevancia del cromosoma X, a través de la disfunción de genes implicados en las funciones cognitivas en la contribución etiológica de la DI sindrómica y no sindrómica. Hasta la fecha se han identificado 215 entidades responsables de DI ligada al cromosoma X[51].

1.4.6.8 Otros exámenes genéticos

En ocasiones los pacientes pueden presentar unas características que sugieran enfermedades concretas que se asocien a alteraciones genéticas determinadas. En ese caso, el genetista o neuropediatra puede solicitar directamente los test genéticos que lo confirmen o descarten. Para ello es necesario el conocimiento de los síndromes, así como de los mecanismos genéticos que puedan originarlo. En el caso del síndrome de Angelman y el Prader Willi, la etiología puede ser atribuible a uno de los siguientes mecanismos: deleción intersticial del cromosoma 15q, disomía uniparental, mutación por imprinting, o mutación en el gen UBE3A. Conociendo estos mecanismos, no sólo se obtiene un resultado etiológico, sino la información necesaria para realizar un consejo genético adecuado[4].

Los estudios moleculares para investigación de enfermedades monogénicas se solicitan cuando se sospechan a partir de los antecedentes familiares, la dismorfología y las características del cuadro clínico. Ejemplos de patologías génicas que se pueden diagnosticar molecularmente son la enfermedad de Steinert, síndrome de Rett, síndrome de Rubinstein Taybi, síndrome de Coffin-Lowry, etc.

Mención especial requieren los estudios del gen MeCP2. Mutaciones en el mismo se asocian a la enfermedad de Rett. Se trata de un trastorno de herencia ligada al X dominante que afecta predominantemente a mujeres. La prevalencia encontrada en la literatura médica en pacientes afectos de DI moderada-severa de ambos sexos oscila entre 0.4-1.5%[21]. Sin embargo, las duplicaciones de este gen se asocian a DI severa y afectan principalmente a varones.

La identificación de la mutación en un trastorno monogénico permite además de cerrar el proceso diagnóstico, reforzar el asesoramiento genético, identificar a los portadores y afectos en la familia y brindar la posibilidad de diagnóstico prenatal e implantacional en futuros casos[6].

# 2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

# 2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La DI/RGD es en nuestra sociedad la discapacidad más frecuente afectando al 1-3% de la población. A pesar del gran número de estudios que existen, muchas de las causas que la originan aún se desconocen. Actualmente, muchos de estos estudios ponen de manifiesto la gran relevancia que tienen las alteraciones cromosómicas subteloméricas e intersticiales en la etiología de la DI/RGD.

La hibridación genómica comparada permite evaluar pequeñas pérdidas y ganancias de material genético con una elevada resolución, tanto a nivel subtelomérico como intersticial. Cada vez más autores consideran que es la técnica de elección y la primera que debe aplicarse en el estudio de los pacientes afectos de DI/RGD.

De Vries[32] determinó que la selección de los pacientes en función de criterios antropométricos, morfológicos y dismorfológicos y en función de su historia prenatal y familiar, aumenta el rendimiento de otras técnicas genéticas como la hibridación in situ fluorescente (FISH) aplicada al estudio de los telómeros. Una selección adecuada de pacientes para la realización de la técnica ArrayCGH podría aumentar el rendimiento de esta prueba diagnóstica.

Hasta la fecha, en la población española solamente se ha realizado un estudio que trate de establecer correlaciones fenotipo genotipo que ayuden a seleccionar a los candidatos ideales para realizar la técnica de ArrayCGH[52].

Dado la elevada resolución de la técnica ArrayCGH aplicada al análisis tanto de las alteraciones cromosómicas subteloméricas como pericentroméricas, consideramos necesario la realización de estudios que nos ayuden a aumentar el rendimiento de esta técnica en nuestro medio. Por otra parte, se están desarrollando sistemas de secuenciación masiva del genoma que se aplicarán al estudio de la DI en un futuro inmediato, por lo que es necesario establecer criterios clínicos que nos ayuden a guiar nuestros estudios de forma individualizada y a optimizar el uso de los recursos sanitarios.

# 3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

# 3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

## 3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar las características clínicas, antropométricas y morfológicas de los pacientes afectos de DI/RGD a los que se les ha realizado la técnica genética ArrayCGH en nuestro medio y valorar las alteraciones encontradas en los casos con resultado diagnóstico etiológico.

## 3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir de forma pormenorizada las características clínicas, antropométricas y morfológicas de cada uno de los pacientes con resultado diagnóstico y de significado incierto.

2. Estudiar la concordancia entre las características encontradas y las descritas previamente en la literatura científica en pacientes afectos de DI/RGD con resultado patológico.

3. Analizar qué características clínicas, antropométricas y morfológicas están asociadas a obtener un resultado diagnóstico etiológico en la prueba de ArrayCGH en nuestro medio.

4. Calcular las probabilidades de presentar una alteración cromosómica detectada por ArrayCGH en función de las características clínicas, antropométricas y morfológicas más relevantes.

5. Adaptar el protocolo de estudio de DI/RGD del servicio del Neuropediatría del Hospital Infantil Miguel Servet a los resultados obtenidos en este estudio y a la literatura científica vigente.

# 4. MATERIAL Y MÉTODO

# 4. MATERIAL Y MÉTODO

## 4.1. POBLACIÓN A ESTUDIO

La población a estudio está formada por todos los niños afectos de DI/RGD sin diagnóstico etiológico establecido que han sido valorados por la Unidad de Neuropediatría del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, centro de referencia de Aragón, La Rioja y Soria, durante los últimos veinte años y a los que se les ha realizado la técnica de análisis cromosómico ArrayCGH.

Se diagnosticó de RGD a aquellos pacientes que con una edad inferior a 5 años presentaban una alteración en el neurodesarrollo en dos o más áreas según la escala de desarrollo Denver o Llevant. Asimismo, se diagnosticó de DI a aquellos pacientes que una edad igual o superior a 5 años disponían de un estudio de cociente intelectual < 70. En aquellos casos que no se disponía de un estudio neuropsicológico, la discapacidad intelectual se definió en función del tipo de escolarización: educación especial o con adaptación curricular significativa[58].

La técnica arrayCGH se ha realizado en aquellos pacientes afectos de DI/RGD en los que se ha descartado previamente:

- Enfermedad neurológica por patología cerebral adquirida: encefalopatía hipóxico-isquémica, parálisis cerebral infantil, infección del SNC, traumatismo craneoencefálico grave, evidencia demostrable o retrospectiva de daño cerebral pre/peri/postnatal de origen infeccioso o tóxico.

- Síndrome genético con afectación del Sistema Nervioso Central: cromosomopatías, X-frágil, síndromes neurocutáneos y síndromes de causa genética establecida…

- Encefalopatías metabólicas: errores innatos del metabolismo intermediario y otras enfermedades de depósito.

– Privación emocional, afectiva, ambiental y sensorial (excepcional en nuestro medio).

Los pacientes se han obtenido de la Base de Datos de neuropediatría en la que se incluyen todos los pacientes valorados en dicha unidad desde su inicio el 15-05-90 hasta el 1-12-2011[54-58].

En la Base de datos de neuropediatría a fecha 1-12-11 había 15407 pacientes, de los cuales tenían establecido el diagnóstico funcional de RGD/DI 1831 niños y 741 han sido controlados en los últimos 2 años (desde 31-12-2009); de ellos 541 no tenían diagnóstico etiológico previo a los estudios de arrayCGH.

La muestra inicial la constituyeron un total de 140 niños a los que se les ha realizado la técnica de arrayCGH y se había recibido el resultado antes de 1-12-11.

## 4.2. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo y analítico prospectivo de las características fenotípicas (craneofaciales y somáticas), antropométricas (peso, talla, perímetro cefálico al nacimiento y en el momento de la exploración) y clínicas (prematuridad, epilepsia…) que presentaban los pacientes afectos de DI/RGD a los que se les había realizado la prueba de diagnóstico genético arrayCGH y su relación con el resultado de la misma.

Para ello, se procedió a citar a los pacientes que aceptaron participar en el estudio a un nuevo control llevado a cabo por el investigador principal. A todos los pacientes se les había realizado previamente la prueba arrayCGH siendo el resultado desconocido para el investigador. En la cita se realizó una anamnesis detallada de sus antecedentes familiares, pre y perinatales, así como condiciones clínicas pasadas y actuales. Se anotaron sus características antropométricas del periodo neonatal revisando la cartilla de nacimiento y se llevaron a cabo las mismas medidas antropométricas en el momento actual. Se calcularon las desviaciones estándar de todas las medidas antropométricas teniendo en cuenta la edad y el sexo con las tablas de la Fundación Orbegozo del año 2009. Se definió pequeño para la edad gestacional a aquellos casos con un peso o longitud inferior a menos 2 desviaciones estándar (DE), mientras

que para definir macrosoma se usaron los estándares de la SEGO (sociedad española de ginecología y obstetricia) que determinan un percentil de corte superior a 90. Se consideró microcefalia cuando el perímetro cefálico se encontraba por debajo de 2 DE y microcefalia severa cuando se encontraba por debajo de 3 DE.

Posteriormente se procedió a realizar un estudio pormenorizados de las características dismorfológicas craneofaciales y somáticas, así como la investigación de presencia de malformaciones mayores del sistema nervioso central, sistema musculoesquelético, aparato genitourinario, sistema cardiovascular y digestivo. Todo ello constituyó las variables del estudio que quedan detalladas en el Anexo 1.

El 15 de Abril de 2012 se envió una carta al domicilio de estos pacientes en la que se informó de las características del estudio y posteriormente se contactó telefónicamente con ellos para acordar la fecha y hora de la cita. La carta queda recogida en el Anexo 2.

En la conversación telefónica se amplió la información sobre el estudio y se insistió en la voluntariedad del mismo. Se recordó a las familias que el investigador principal no conocía el resultado del test genético realizado a su hijo y éste no debía ser desvelado durante la entrevista clínica. Se reseñó la necesidad de que el niño acudiese acompañado de uno de los progenitores que conociese su historia médica a la cita y que era preferible traer la cartilla sanitaria del niño al nacimiento para poder constatar la edad gestacional y los datos antropométricos neonatales de forma objetiva.

Se realizaron un mínimo de 3 llamadas en días no consecutivos y en diferente horario a todos los pacientes presentes en la lista y se dejó un mensaje de voz en aquellos que sus dispositivos telefónicos lo permitiese con un número de contacto y una breve explicación del estudio.

En la cita presencial, se pidió a uno de los progenitores que firmasen el consentimiento informado para participar en el estudio. El consentimiento informado queda recogido en el Anexo 3.

Los datos se registraron respetando el anonimato del paciente, siendo únicamente conocidos por el investigador principal.

Una vez recogida la información sobre las variables en una base de datos con formato SPSS 16, se procedió a revisar la historia clínica del paciente para completar los datos sobre su curso clínico y las pruebas realizadas (estudios metabólicos, neuroimagen, potenciales tronculares evocados, electroencefalograma y otros estudios genéticos).

Por último se revisó el informe del ArrayCGH de cada paciente y de los miembros de la familia a los que se les había realizado si había sido preciso y se clasificó a los pacientes en función del resultado del mismo en patológico, negativo o dudoso.

Patológico: La alteración encontrada determina un diagnóstico etiológico de su DI/RGD reportado previamente como síndrome de deleción/duplicación o bien es potencialmente patológico ya que la zona afectada contiene genes que se han asociado a patología.

Negativo: No se han encontrado alteraciones que justifiquen la DI/RGD.

Dudoso: Se encuentran alteraciones cromosómicas que no han sido descritas previamente asociadas a DI/RGD ni como variantes de la normalidad, en la mayor parte de los casos heredaras de un progenitor no afectado.

## 4.3. HIBRIDACIÓN GENÓMICA COMPARADA

Para el estudio genético se informó a los padres sobre el contenido del estudio a realizar en la consulta de Genética y se obtuvo el consentimiento informado para el estudio genético en sus hijos. En los casos en que fue necesario el estudio en los progenitores también firmaron el consentimiento informado para su estudio. Los consentimientos informados se incluyeron en las historias clínicas respectivas.

El estudio genético se realizó a partir de ADN extraído de linfocitos de sangre periférica, mediante el sistema de extracción automatizado EZ1 (Qiagen). Las muestras se remitieron para

su estudio mediante hibridación genómica comparada sobre array a dos laboratorios: Qgenomics (Barcelona) y Genycell Biotech.

El análisis array CGH consta de los siguientes pasos:

La cantidad y calidad del ADN de la muestra comprueba mediante espectrofotometría UV/Vis (Nanodrop)

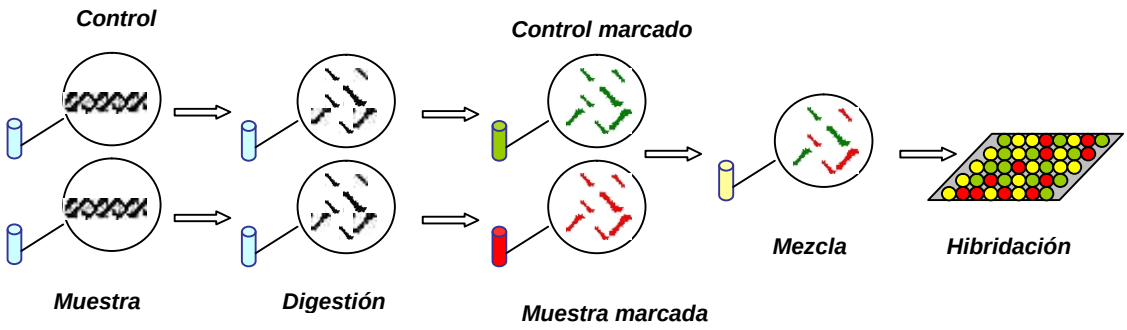
La integridad del ADN se comprueba mediante electroforesis en gel de agarosa y tinción por SybrGreen (fluorescencia).

Digestión del ADN genómico (1µg) con las endunucleasas de restricción AluI y RsaI (5U). 2h a 37ºC. Tras la digestión las enzimas se inactivan incubando la mezcla a 65ºC durante 20 minutos.

Marcaje del ADN: Se procede al marcaje de la muestra y del ADN de referencia con los fluorocromos cyanine-3 (verde, λex=550nm; λem=570nm) y cyanine 5-dUTP (rojo, λex=649nm; λem=670nm). Se comprueba la calidad del marcaje y se purifican las muestras.

Hibridación con las sondas: hibridación de la mezcla sobre un microarray. En este caso contiene aproximadamente 60.000 sondas oligonucleotídicas, qChip Post (8x60K) (QGenomics) y Cytochip 60K (BlueGnome-Genycell), repartidas por todo el genoma, con mayor cobertura en regiones pericentroméricas, subteloméricas e implicadas en trastornos genómicos recurrentes. Tª: 65ºC en horno rotatorio durante 40 horas.

Escaneado del microarray. Tras la hibridación y lavados, se procede al escaneado del chip y a la obtención de la imagen del chip, que es procesada y analizada utilizando un software específico, en este caso, Genomic Workbench 5.0 de Agilent (QGenomics) y BlueFuse Software (BlueGnome-Genycell).




El análisis de realiza mediante un software específico. Cuantifica el cambio en la señal de intensidad de cada sonda y obtenemos un valor relativo de cambio de intensidad de señal en escala 2-logarítmica: (log2ratio), en números que oscilan normalmente entre -4 y 4.

En este caso la interpretación de las alteraciones se realizó mediante el mismo software utilizando los siguientes parámetros: window = 0.1Mb; Algoritmo ADM2 ≥ 6.5; abs(log2ratio) ≥ 0;25; probes ≥ 3 .

Las CNV encontradas se contrastan con las descritas en las bases de datos como polimorfismos de la población general. Si se trata de una variante de la normalidad no se prosigue con el estudio, considerándose un resultado negativo. Una vez encontrada una alteración potencialmente patogénica se comprueba si hay alteraciones genéticas similares previamente descritas, en bases de datos como ECARUCA Y DECIPHER y se investigan las posibles implicaciones clínicas de estas alteraciones detectadas en relación con los genes que se ven afectados. Además, en estos casos, el resultado obtenido por ArrayCGH requiere una validación por otro método diferente, que puede ser MLPA, FISH o análisis de microsatélites.

Para la técnica FISH se requiere la realización de un cultivo celular de linfocitos de sangre periférica. El cultivo celular se realizó mediante el protocolo de Euroclone S.P.A. modificado para el cultivo, sincronización celular y sacrificio de linfocitos en sangre periférica. La hibridación in situ fluorescente se llevó a cabo según las instrucciones del fabricante. Para la técnica FISH se trató una muestra cromosómica preparada en una porta con 10 µl de solución de hibridación formada por 7 µl de tampón (Vysis, Abbott), 2 µl de agua desionizada estéril y 1 µl de la sonda

específica (Vysis, Abott). En los casos combinados de dos sondas se añadieron 0,5 µl de cada una.

Se utilizaron las sondas LSI (Vysis, Abbott), XCP, teloméricas (Vysis®) o específicas para la región a estudiar (obtenidas a partir de BACs). Los portas se incubaron durante toda la noche en un baño termostatizado equilibrado (Hybrite, Vysis) a 37 ◦C. Tras la incubación se realizaron dos lavados, dos minutos a 73 ◦C con solución de lavado 0,4X SSC/0.3% NP-40 pH 7,0-7,5 y un minuto con solución de lavado 2X SSC/0,1% NP-40 pH 7,0-7,5 a temperatura ambiente. Como marcador de fluorescencia se utilizó DAPI, 10 µl para cada zona de hibridación y se visualizó en un microscopio de fluorescencia Nikon Eclipse 90i a los 30 minutos, analizando 50 metafases en cada caso. El análisis se realizó con el software Ikaros karyotyping system v.5.3 (Metasystems, GMBH, Alemania).

Cuando la alteración encontrada se considera patológica y causante de DI el estudio se amplía a los padres para determinar si se trata de una alteración de novo o heredada. Para ello hay que tener también en cuenta la posibilidad de una traslocación balanceada en un progenitor. En caso de ser de novo, según las alteraciones similares descritas en las bases de datos o en la literatura, se valora si la alteración es posiblemente patogénica, aunque hay que considerar que un 1% de CNVs polimórficas ocurren de novo en la población normal. Se consideran casos dudosos, aquellos en los que la alteración encontrada no está descrita en las bases de datos como causantes de DI, ni como variante de la normalidad. En el caso de que la alteración encontrada esté presente en uno de los progenitores, puede tratarse o bien de una variante polimórfica poco conocida o bien de una alteración patogénica con expresividad variable, como está descrito para algunas alteraciones genéticas en la literatura. En los casos de varones afectos en los que la alteración encontrada es de significado incierto y está localizada en el cromosoma X y además la madre es portadora, se recurre a un estudio de cosegregación en la familia para identificar si hay varones sanos en la familia portadores de esta alteración. Esto permite clasificar en algunos casos alteraciones no descritas previamente como CNVs polimórficas.

Las principales bases genéticas donde se pueden encontrar datos que nos han ayudado en la interpretación de las CNV encontradas en nuestra muestra son los siguientes:

Database of Genomic Variants (DGV) que es una base de datos de consulta on-line en la que se incluyen CNV benignas extraídas de población sana. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar

International Standard Cytogenomic Array Consortium database (ISCA) que constituye una base de datos de receinte aparición que incluye CNV patogénicas, benignas y de significado incierto. https://www.iscaconsortium.org/

Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensemble Resources (DECIPHER) que es una base de datos interactiva que incorpora numerosas herramientas para interpretar los hallazgos encontrados en nuestros pacientes. https://decipher.sanger.ac.uk/

European Cytogeneticists Association Register of Unbalanced Chromosome Aberrations (ECARUCA) es una base de datos europea interactiva donde se encuentran todo tipo de desequilibrios cromosómicos. http://umcecaruca01.extern.umcn.nl:8080/ecaruca/ecaruca.jsp

Online Mendelian Inherited in men (OMIM) que constituye una base on line de acceso libre donde se describen más de 12000 desórdenes genéticos así como sus correlaciones genotipo fenotipo. http://www.omim.org/

La realización de la técnica de ArrayCGH tiene un coste aproximado de 400 euros. El coste se incrementa cuando se encuentra un resultado alterado al ser necesaria su validación y el análisis en los progenitores.

Los principales síndromes y enfermedades que consideramos que pueden ser detectados con esta técnica con un porcentaje de detección reseñable se detallan en el anexo 4.

## 4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con los datos obtenidos, se desarrolló un análisis estadístico descriptivo y analítico:

### 4.4.1. Análisis descriptivo

Se calcularon la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría para cada variable cualitativa (presencia de familiares afectos de DI/RGD en las 3 últimas generaciones, pequeño para la edad gestacional, sexo, presencia de epilepsia, presencia de características dismorfológicas…).

Las variables estudiadas cuantitativas (edad, perímetro cefálico, talla, peso, índice de masa corporal…) fueron exploradas con la prueba de conformidad de Kolmogorov – Smirnov (prueba de bondad de ajuste a una distribución normal) y de Shapiro-Wilk. Se estudió la homogenicidad de varianzas mediante la prueba de Levene Se calcularon indicadores de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o percentiles).

### 4.4.2. Análisis analítico

La asociación entre los factores estudiados y el resultado del la prueba ArrayCGH se investigó mediante pruebas de contraste de hipótesis, con comparación de proporciones cuando ambas variables eran cualitativas (chi cuadrado para variables que siguen la normalidad y prueba exacta de Fisher cuando no la siguen) y comparaciones de medias cuando una de ellas sea cuantitativa (t de Student, ANOVA, y si no siguen distribución normal el test de la U de Mann-Whitney o el de Kruskall-Wallis).

Se completó el análisis con la construcción de modelos de regresión logística binaria, tomando como variable dependiente los resultados de la prueba ArrayCGH e independientes aquellas que presentaran diferencias estadísticamente significativas en los contrastes anteriores. Se realizaron predicciones con el modelo sobre las probabilidades de presentar un test patológico en función de las características del paciente presentadas pre-prueba.

Se evaluó la validez del modelo mediante la prueba de bondad de ajuste de R cuadrado de Nagelkerke.

El análisis se realizará tomando como nivel de significación $p<0,05$.

El paquete estadístico utilizado fue el PASW Statistics.

### 4.4.3. Tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se basa en la estimación de una proporción. Considerando estudios previos se estima que entre el 10 y 20 % de los pacientes con DI/RGD tendrán el ArrayCGH alterado, con una precisión entorno al 7%, un nivel de confianza del 95%, por lo que será necesaria una muestra inicial de 140 pacientes[18].

# 5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

# 5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki (59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008)[59], las Normas de Buena Práctica Clínica[60] y cumpliendo la legislación vigente y la normativa legal vigente española que regula la investigación clínica en humanos (Real Decreto 223/2004 sobre ensayos clínicos[61] y Ley 14/2007 de Investigación Biomédica)[62]. Los datos serán protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación, considerando la información generada en este ensayo como estrictamente confidencial, permitiéndose, sin embargo, su inspección por las Autoridades Sanitarias. Así mismo se cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón y el visto bueno de la Comisión de Investigación del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (Anexo 5).

# 6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

# 6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Clasificación del grado de discapacidad intelectual.

Como se ha comentado con anterioridad, no se ha podido clasificar en todos los casos el grado de DI según los criterios del DSM-V en leve (CI 50-70), moderado (CI 35-50) y grave (CI inferior a 35). Por este motivo no se realizarán asociaciones entre el grado de DI y el resultado del ArrayCGH.

Limitaciones de la técnica.

El test de ArrayCGH no detecta reordenamientos balanceados en secuencias repetidas, inversiones, inserciones balanceadas, poliploidias, niveles bajos de mosaicismos (<20-25%), mutaciones puntuales o duplicaciones/deleciones indetectables por el nivel de resolución de la técnica.

El test genético ha sido realizado por dos laboratorios diferentes, ambos con un nivel de resolución de 60 K. Las sondas se distribuyen según el diseño comercial de cada empresa, lo que puede generar cierta heterogenicidad a la hora de comparar el rendimiento.

Base de datos de los pacientes seleccionados.

Con respecto a la base de datos de Neuropediatría resaltar que cuenta con una gran cantidad de variables y registros lo que aumenta las probabilidades de sesgo dada la dificultad de su manejo. En este sentido, cabe destacar que la base de datos se encuentra en continua evolución, adaptándose a los avances científicos, con introducción de nuevos exámenes complementarios, motivos de consulta o incluso diagnósticos. Y como consecuencia de esta evolución, siempre que se introduce alguna modificación en estos campos, se realiza una actualización de todos los registros introducidos hasta esa fecha, teniendo en cuenta ese nuevo parámetro.

Selección de pacientes.

Otra limitación a tener en cuenta es que la selección de los pacientes que se llevó a cabo para realizar la prueba se basó en decisiones llevadas a cabo por el Neuropediatra en base a criterios clínicos. Inicialmente se tendió a ser más restrictivo, seleccionando a aquellos pacientes que presentaban un mayor número de características dismorfológicas faciales, retraso mental en más miembros de la familia, malformaciones mayores, etc. Posteriormente, a medida que se conocía mejor la técnica y dado el número de pacientes en los que se encontraban resultados positivos, se amplió el estudio a pacientes afectos de DI/RGD que no cumplían las características clínicas anteriormente citadas. De esta forma se obtiene una muestra de pacientes no homogénea en cuanto a los criterios de selección.

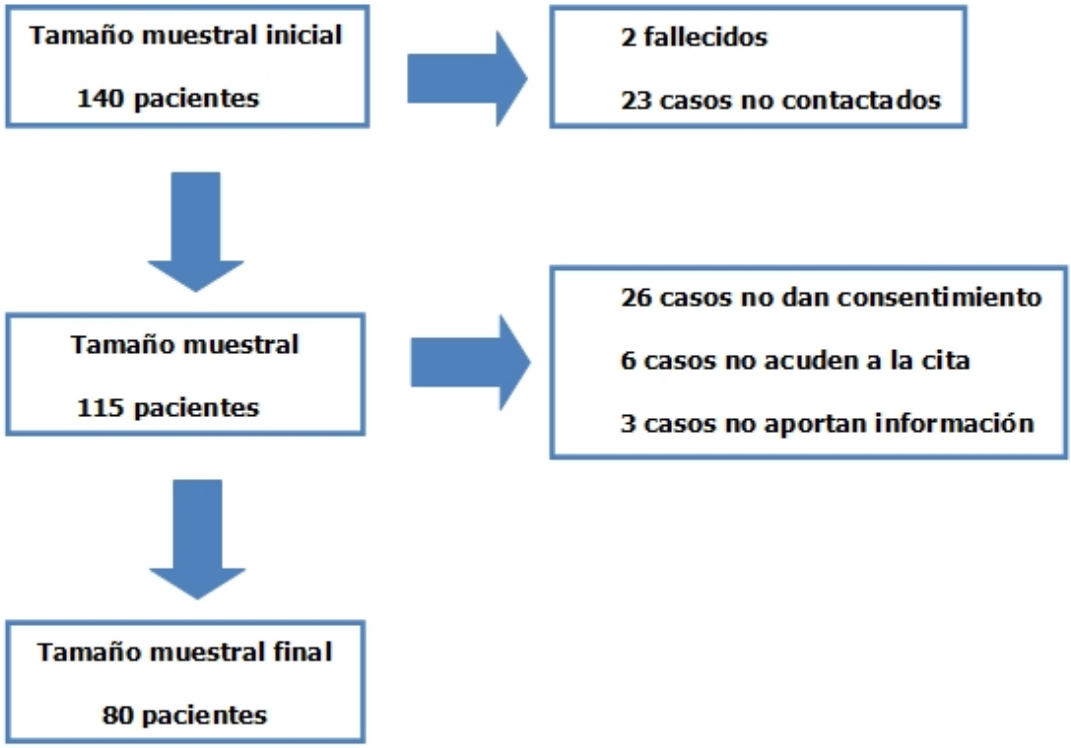
Por último, al tratarse de un estudio voluntario que en ningún caso interfiere con la atención clínica que recibirán estos pacientes en Neuropediatría, el número de pacientes procedentes de Zaragoza (lugar donde se llevaban a cabo las entrevistas) es mayor que de otras partes de la Comunidad Autónoma Aragonesa, La Rioja o Soria.

# 7. RESULTADOS DEL ESTUDIO

# 7. RESULTADOS DEL ESTUDIO

El tamaño muestral necesario según el nivel de confianza y precisión definido fue de 140 pacientes, de los cuales completaron todas las fases del estudio 80. Dos pacientes se excluyeron porque habían fallecido. En 23 casos no se logró contactar con las familias. Veintiséis familias se negaron a participar. En 6 casos se concertó una cita, pero no acudieron y en los tres casos restantes o bien no aportaron suficiente información o bien no estaba suficientemente documentada en la historia clínica para poder completar el estudio.

Figura 1. Algoritmo tamaño muestral final.




Se encontraron alteraciones en el número de copias (desequilibrios cromosómicos) en 32 casos (40%). De éstos, se consideró que el resultado era patológico en 22 probandos (presentan síndromes de duplicación/deleción asociados a patología en la literatura científica y/o el segmento cromosómico alterado incluye genes mórbidos implicados en el desarrollo neurológico y que han aparecido de novo). Se consideró que el resultado de los 10 casos

restantes era de significado incierto (variación del número de copias no detectadas en la población general, que actualmente no han sido definidas como causantes de patología concreta y que en casi todos los casos fueron heredadas de un progenitor sin fenotipo reportado). El rendimiento del test genético fue del 27,5% para la muestra estudiada.

Para llevar a cabo el análisis estadístico se han excluido los casos cuyo resultado del test genético es dudoso y el caso con resultado patológico número 16. Este paciente presenta simultáneamente un síndrome X frágil, por lo que los rasgos dismórficos asociados al mismo podrían actuar como factor de confusión. No obstante, en aquellas variables en las que se ha encontrado un gran peso estadístico o clínico se han realizado comparaciones entre los casos con resultado normal, dudoso y patológico.

Se ha comprobado la normalidad de la distribución de las distintas variables con la prueba de Shapiro-Wilk y la homogenicidad de varianzas mediante la prueba de Levene. Solamente cumplen el supuesto de normalidad las variables: peso, longitud y perímetro cefálico del recién nacido y talla actual. Para el análisis del resto de variables se han utilizado test no paramétricos tal como queda recogido en el apartado de análisis estadístico definido en material y métodos.

## 7.1. RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ANÁLISIS DE LAS PRINCIPALES VARIABLES DE ESTUDIO

Se analizaron las características demográficas, perinatales, antropométricas y clínicas según el resultado del test genético (tabla 1). No se observaron diferencias estadísticamente significativas para la mayoría de las variables en los dos grupos, excepto para los antecedentes familiares de discapacidad intelectual en familiares de hasta tercer grado y en la edad gestacional. La proporción de individuos con antecedentes de DI es el doble en el grupo con resultado genético patológico con respecto a los que presenta una prueba de array normal ($p= 0,043$). Con respecto a la edad gestacional, la media ha sido inferior en el caso en los que se encontró un resultado patológico en el test de ArrayCGH ($p= 0,006$). La proporción de prematuros presentes fue el doble en el grupo que presentó un test genético patológico, aunque este dato no alcanzó significación estadística ($p= 0,202$).

La muestra está formada por 23 mujeres y 46 varones. Del total de resultados patológicos el 66,7% lo constituyen hombres y el 33,3% mujeres. No obstante, tal como queda reflejado en la tabla 1, en el sexo femenino la proporción de resultados patológicos encontrados fue ligeramente superior (p= 0,538). La edad media de los dos grupos de comparación fue muy similar.

Ningún niño fue adoptado, ni se reconoció consanguinidad en los pacientes estudiados. En 4 ocasiones (5,8 %) la fecundación se produjo in vitro. En 2 casos mediante donación de esperma y en 2 sin donación de ningún tipo. No ha habido casos de donación de óvulos. En un 43,5% de los casos se registraron abortos o mortinatos previos, sin existir diferencias significativas entre ambos grupos (p= 0,301). No hubo embarazos gemelares en el grupo que presentó un test genético patológico. Las puntuaciones en el test de Apgar fueron discretamente inferiores en el grupo en el que se detectaron CNV patológicas, sin alcanzarse significación estadística.

Con respecto a la antropometría, la proporción global de microcefalia encontrada en la muestra es de 31,9%. Tanto el perímetro cefálico en el periodo neonatal, como el perímetro cefálico actual es inferior en el grupo con el resultado del test genético patológico, sin alcanzar significación estadística (p>0,05). Se ha considerado que el individuo presenta microcefalia cuando su perímetro cefálico (PC) se encuentra por debajo de menos dos desviaciones estándar y microcefalia severa por debajo de menos tres desviaciones estándar con respecto a la media para su edad y sexo. La proporción de individuos que presentan microcefalia severa es casi el doble en el grupo con test de array alterado. Por su parte la macrocefalia se encuentra en un escaso 2,9% del total de la población estudiada y se detecta una frecuencia superior en el grupo que presenta un test genético no alterado. Un 10,4% fueron pequeños para la edad gestacional y un 5,8% macrosomas con porcentajes similares en los dos grupos de estudio. Con respecto a la talla, peso e índice de masa corporal actual y al nacimiento la muestra se encuentra por debajo de la media para edad y sexo comportándose de forma homogénea en ambos grupos.

La proporción de pacientes afectos de epilepsia a nivel global es de un 23,2% y es superior en los casos con un ArrayCGH normal que en los patológicos (27,1 y 14,3% respectivamente). No se ha alcanzado significación estadística en esta característica clínica ni en la presencia de rasgos autistas.

Tabla 1. Características demográficas, perinatales, antropométricas y clínicas.

| Variable | ArrayCGH normal (n=48) | ArrayCGH patológico (n=21) | P |
|---|---|---|---|
| Sexo (%) | | | |
| Femenino | 68,2 | 31,8 | 0,538[a] |
| Masculino | 70,2 | 29,8 | |
| Edad (media años±DE) | 8,63 (4,27) | 8,18 (3,80) | 0,595[b] |
| HFDI (%) | 8,3 | 19,7 | 0,043*[a] |
| Abortos o mortinatos (%) | 25,2 | 23,7 | 0,301[a] |
| Fecundación in vitro (%) | 6,3 | 4,8 | 0,645[a] |
| Embarazo gemelar (%) | 6,3 | 0 | 0,548[a] |
| Edad gestacional (media sem ±DE) | 38,8 (2,36) | 37,5(2,42) | 0,006*[c] |
| Prematuridad (%) | 12,5 | 23,8 | 0,202[a] |
| Test de Apgar 1 (media ±DE): | 8,33 (1,51) | 8,01 (2,21) | 0,806[c] |
| Test de Apgar 5 (media ±DE): | 9,58 (0,71) | 9,33 (1,35) | 0,974[c] |
| Antropometría DE RN (media ±DE): | | | |
| Peso | -0,49 (1,10) | -0,32 (0,94) | 0,552[b] |
| Longitud | -0,23 (1.17) | -0,31 (1.43) | 0,823[b] |
| Perímetro cefálico | -0,07 (0.94) | -0,16 (0.74) | 0,705[b] |
| Pequeño para edad gestacional (%) | 10,6 | 10 | 0,654[a] |
| Macrosoma (%) | 6,3 | 4,8 | 0,645[a] |
| Microcefalia RN (%) | 2,1 | 5,3 | 0,496[a] |
| Antropometría DE A (media ± DE): | | | |
| Peso | -0,69 (1,47) | - 0,80 (1,33) | 0,832[c] |
| Talla | -1,15 (1,63) | -1,09 (1.39) | 0,880[b] |
| Perímetro cefálico | -0,98 (1,94) | -1,54 (1,78) | 0,251[c] |
| IMC (kg/m²) | 16,9 (4,28) | 17 (4,14) | 0,823[c] |
| Microcefalia (%) | 31,3 | 33,3 | 0,538[a] |
| Microcefalia severa (%) | 16,7 | 28,6 | 0,208[a] |
| Macrocefalia (%) | 4,2 | 0 | 0,481[a] |
| Rasgos autistas (%) | 25 | 33 | 0,332[a] |
| Epilepsia (%) | 27,1 | 14,3 | 0,200[a] |

DE RN: antropometría en el recién nacido expresada en desviaciones estándar referidas a su sexo y edad gestacional; DE A: antropometría actual expresada en desviaciones estándar referidas a su sexo y edad; IMC: índide de masa corporal. * valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: [a]Test de Fisher, [b]Test t de student, [c]U de Mann Whitney; nivel de significación p< 0,05.

La presencia de malformaciones congénitas fue mayor en el grupo que presentó un test de ArrayCGH patológico en general (p= 0,005) y en los distintos subgrupos, excepto a nivel digestivo. El tipo de malformación congénita más frecuentemente encontrada en la muestra analizada fue a nivel del sistema nervioso central en ambos grupos (donde también se han incluido las alteraciones medulares), seguido de las cardiacas y urogenitales pero en este caso sin diferencias significativas entre las dos cohortes (tabla 2).

Tabla 2. Presencia de malformaciones congénitas.

| Variable | ArrayCGH normal (n=48) | ArrayCGH patológico (n=21) | P |
|---|---|---|---|
| Malformaciones mayores (%) | 14,6 | 47,6 | 0,005[a] |
| Tipo de malformación (%) | | | |
| Ninguna | 85,1 | 52,4 | |
| Sistema nervioso central | 8 | 28,6 | <0,001[a] |
| Urogenitales | 6,3 | 9,5 | |
| Óseas | 2,1 | 4,8 | |
| Cardiacas | 4,2 | 9,5 | 0,335[a] |
| Digestivas | 2,1 | 0 | |

Análisis estadístico: [a]Test de Fisher; nivel de significación p< 0,05.

Con respecto al estudio de los rasgos dismorfológicos craneo-faciales se realizaron dos comparaciones: presencia o ausencia de cualquier tipo de alteración en cada categoría (ojos, orejas, mandíbula, etc.) mediante test de Fisher y la comparación de los tipos de alteración encontradas en cada categoría mediante Chi-cuadrado (tabla 3). En aquellas variables que se encontró significación estadística a nivel global, se realizó un test de Fisher en el subtipo en el que se observó una mayor diferencia entre las dos cohortes.

A todos los niveles se encontró una mayor proporción de rasgos dismorfológicos en los individuos que presentaron una test genético patológico con excepción del paladar. De forma específica, las partes en las que se encontraron alteraciones con una mayor prevalencia en el grupo con el test ArrayCGH alterado con nivel significativo (p<0,05), fueron las siguientes: el pelo (p= 0,019) con una mayor proporción de pelo mal implantado, los labios (p< 0,001), con una mayor proporción de labio superior fino (p< 0,001); la boca-filtrum (p< 0,001), destacando la presencia de filtrum largo (p< 0,001) y la mandíbula (p= 0,026), siendo la micrognatia la característica más frecuentemente encontrada rozando la significación estadística (p= 0,065).

No se encontraron diferencias significativas en la morfología cefálica, los pabellones auriculares, la frente, la posición ocular, las pestañas, la nariz y el paladar. Las características más frecuentemente encontradas en el grupo de ArrayCGH patológico en cada uno de estos niveles fueron el occipucio plano; la implantación baja de las orejas, los apéndices preauriculares, la frente amplia, el hipertelorismo, las pestañas largas no familiares, el puente nasal ancho y el paladar ojival. Como dato remarcable, se encontró una mayor proporción de fisura palatina y paladar ojival en el grupo con test genético no patológico.

Tabla 3. Dismorfología craneo-facial.

| Variable | ArrayCGH normal (n=48) | ArrayCGH Patológico (n=21) | P |
|---|---|---|---|
| Alteraciones morfología cabeza (%) | 16,7 | 23,8 | 0,793[a] |
| Sin alteraciones | 83,3 | 76,2 | |
| Escafocefalia | 2,1 | 4,8 | |
| Occipucio plano | 8,3 | 14,3 | |
| Plagiocefalia | 4,2 | 4,8 | |
| Alteraciones en el pelo (%) | 6,3 | 28,6 | 0,019[a] |
| Sin alteraciones | 93,8 | 71,4 | |
| Ralo | 6,3 | 9,5 | |
| Denso | 0 | 4,8 | |
| Implantación baja | 0 | 9,5 | 0,090[a] |
| Rizado no familiar | 0 | 4,8 | |
| Alteraciones en las orejas (%) | 37,5 | 57,1 | 0,187[a] |
| Sin alteraciones | 62,5 | 42,9 | |
| Grandes | 6,3 | 0 | |
| Implantación baja | 20,8 | 38,1 | 0,115[a] |
| Despegadas | 10,4 | 14,3 | |
| Microtia | 0 | 4,8 | |
| Fositas/Apéndices preauriculares (%) | 4,2 | 4,8 | 0,670[a] |
| Apéndice | 2,1 | 4,8 | |
| Fosita | 2,1 | 0 | |
| Alteraciones en la frente (%) | 27,1 | 47,6 | 0,114[a] |
| Sin alteraciones | 72,9 | 52,4 | |
| Prominente | 0 | 4,8 | |
| Amplia | 27,1 | 42,9 | |
| Alteraciones oculares (%) | 64,6 | 66,7 | 0,547[a] |
| Sin alteraciones | 35,4 | 33,3 | |
| Hipertelorismo | 12,5 | 38,1 | |
| Epicantus | 12,5 | 19 | |
| Telecantus | 2,1 | 0 | |
| Exoftalmus | 2,1 | 4,8 | |
| Estrabismo | 33,3 | 4,8 | |
| Otros | 2,1 | 0 | |
| Pestañas largas y pobladas (%) | 20,8 | 28,6 | 0,341[a] |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Alteraciones en la nariz (%) | 4,2 | 19 | 0,065[a] |
| Sin alteraciones | 95,8 | 81 | |
| Puente nasal ancho | 4,2 | 14,3 | |
| Narinas antevertidas | 0 | 4,8 | |
| Alteraciones en los labios (%) | 4,2 | 47,6 | <0,001[a] |
| Sin alteraciones | 95,8 | 52,4 | |
| Labio leporino | 0 | 4,8 | |
| Labio superior fino | 4,2 | 42,9 | <0,001[a] |
| Alteraciones boca-filtrum (%) | 16,7 | 61,9 | <0,001 |
| Sin alteraciones | 83,3 | 38,1 | |
| Largo | 12,5 | 57,1 | <0,001[a] |
| Corto | 4,2 | 4,8 | |
| Alteraciones de la mandíbula (%) | 20,8 | 47,6 | 0,026[a] |
| Sin alteraciones | 79,2 | 52,4 | |
| Micrognatia | 4,2 | 19 | 0,065[a] |
| Retrognatia | 6,3 | 14,3 | |
| Retromicrognatia | 6,3 | 4,8 | |
| Prognatismo | 4,2 | 9,5 | |
| Alteraciones del paladar (%) | 18,8 | 4,2 | 0,123[a] |
| Sin alteraciones | 81,3 | 95,2 | |
| Ojival | 16,7 | 4,8 | |
| Fisura palatina | 2,1 | 0 | |

* valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: [a]Test de Fisher; nivel de significación p< 0,05.

Se categorizó la variable presencia o ausencia de algún rasgo dismórfico facial en tres grupos (ninguna dismorfia facial, de una a tres dismorfias faciales y más de tres dismorfias faciales) (tabla 4) obteniéndose un asociación estadística fuerte de las variables presentar más de tres dismorfias faciales y obtener un resultado patológico en el test de array (p <0,001). La ausencia de alteraciones morfológicas faciales es mayor en el grupo con un resultado no alterado en la prueba genética ArrayCGH (p= 0,045).

Tabla 4. Número de rasgos dismórficos.

| Variable | ArrayCGH normal (n=48) | ArrayCGH patológico (n=21) | P |
|---|---|---|---|
| Ninguna DCF (%) | 25 | 13,6 | 0,045*[a] |
| De una a tres DCF (%) | 43,8 | 18 | 0,002*[a] |
| Más de tres DCF (%) | 31,2 | 68,4 | <0,001*[a] |

DCF: rasgos dismórficos craneofacialesl. * valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: [a]Test Fisher; nivel de significación p< 0,05.

Con respecto a la proporción de alteraciones en torax, abdomen, genitales y extremidades, ésta fue superior en el grupo con test genético patológico a excepción de las alteraciones a

nivel genital (excluyéndose las alteraciones renovesicales). Las diferencias encontradas no fueron significativas (p > 0,05). La alteración que más frecuentemente se repitió en ambos grupos fue la presencia de hernias, tanto umbilicales como inguinales (tabla 5).

Tabla 5. Alteraciones morfológicas en tórax, abdomen, extremidades y genitales.

| Variable | ArrayCGH normal (n=48) | ArrayCGH patológico (n=21) | P |
|---|---|---|---|
| Alteraciones en torax (%) | 6,3 | 9,5 | 0,484[a] |
| Alteraciones en el abdomen (%) | 12,5 | 19 | 0,356[a] |
| Alteraciones genitales (%) | 6,3 | 4,8 | 0,645[a] |
| Alteraciones de las extremidades (%) | | | |
| Superiores | 2,1 | 9,5 | 0,218[a] |
| Inferiores | 6,3 | 9,5 | 0,484[a] |

Análisis estadístico: [a]Test de Fisher; nivel de significación p< 0,05.

La alteración en torax más prevalente en ambos grupos fue el torax excavatum (tabla 6).

Tabla 6. Alteraciones morfológicas en tórax.

| Variable | ArrayCGH normal (n=48) | ArrayCGH patológico (n=21) | P |
|---|---|---|---|
| Alteraciones en tórax (%) | 6,3 | 9,5 | 0,484[a] |
| Sin alteraciones (%) | 93,8 | 90,5 | |
| Excavatum (%) | 4,2 | 4,8 | |
| Mamilas separadas (%) | 2,1 | 0 | |
| Otros (%) | 0 | 4,8 | |

Análisis estadístico: [a]Test de Fisher; nivel de significación p< 0,05.

Se encontró una mayor proporción de hernias umbilicales en el grupo con el resultado del test genético patológico y de hernias inguinales en el grupo del test genético no alterado (p> 0,05).

Tabla 7. Alteraciones morfológicas en abdomen.

| Variable | ArrayCGH normal (n=48) | ArrayCGH patológico (n=21) | P |
|---|---|---|---|
| Alteraciones en el abdomen (%) | 12,5 | 19 | 0,356[a] |
| Sin alteraciones (%) | 87,5 | 81 | |
| Hernia umbilical (%) | 6,3 | 14,3 | |
| Hernia inguinal (%) | 6,3 | 4,8 | |

Análisis estadístico: [a]Test de Fisher; nivel de significación p< 0,05.

A nivel de los genitales la alteración más repetida en el grupo con el resultado del test ArrayCGH patológico fue la criptorquidia y en el grupo con la prueba genética normal fue el hipospadias como puede apreciarse en la tabla 8. No se detectaron alteraciones genitales en las pacientes de sexo femenino.

Tabla 8. Alteraciones morfológicas en los genitales.

| Variable | ArrayCGH normal (n=48) | ArrayCGH patológico (n=21) | P |
|---|---|---|---|
| Alteraciones genitales (%) | 6,3 | 4,8 | 0,645[a] |
| Sin alteraciones (%) | 93,8 | 95,2 | |
| Criptorquidia (%) | 2,1 | 4,8 | |
| Hipospadias (%) | 4,2 | 0 | |

Análisis estadístico: [a]Test de Fisher; nivel de significación p< 0,05.

Se encontraron más alteraciones en los extremidades superiores e inferiores en el grupo con el test genético patológico. Las características más repetidas fue la clinodactilia en el grupo con el test alterado y la polidactilia en el grupo con resultado genético normal. No se alcanzó significación estadística en ninguna categoría (tabla 9).

Tabla 9. Alteraciones morfológicas en las extremidades.

| Variable | ArrayCGH normal (n=48) | ArrayCGH patológico (n=21) | P |
|---|---|---|---|
| Alteraciones de las extremidades (%) | | | |
| Superiores | 2,1 | 9,5 | 0,218[a] |
| Inferiores | 6,3 | 9,5 | 0,484[a] |
| Extremidades superiores (%) | | | |
| Sin alteraciones | 97,9 | 90,5 | |
| Clinodactilia | 0 | 9,5 | |
| Sindactilia | 2,1 | 0 | |
| Polidactilia | 0 | 0 | |
| Braquidactilia | 4,1 | 4,5 | |
| Extremidades inferiores (%) | | | |
| Sin alteraciones | 93,8 | 95,2 | |
| Clinodactilia | 0 | 4,8 | |
| Sindactilia | 0 | 0 | |
| Polidactilia | 6,3 | 0 | |

Análisis estadístico: [a]Test de Fisher; nivel de significación p< 0,05.

En el análisis de la variable tono muscular se observó una mayor proporción de tono alterado en el grupo con test genético patológico rozando la significación estadística (p= 0,057)

con una Odds ratio de 2,5 (IC95%: 0,95-8,33). Se ha detectado un predominio de la hipotonía sobre la hipertonía tanto a nivel axial como periférico, con una distribución similar en ambos grupos de análisis de la hipotonía axial, mientras que la proporción de pacientes con hipotonía periférica fue mayor en el grupo con resultado ArrayCGH patológico (tabla 10).

Tabla 10. Alteraciones del tono muscular axial y periférico

| Variable | ArrayCGH normal (n=48) | ArrayCGH patológico (n=21) | P |
|---|---|---|---|
| Alteración tono muscular (%) | 33,3 | 57,1 | 0,057[a] |
| Tono muscular axial (%) | | | 0,373[a] |
| Normal | 79,2 | 71,4 | |
| Hipotonía | 18,8 | 19 | |
| Hipertonía | 2,1 | 9,5 | |
| Tono muscular periférico (%) | | | 0,098[a] |
| Normal | 66,7 | 42,9 | |
| Hipotonía | 18,8 | 42,9 | 0,038[a] |
| Hipertonía | 14,6 | 14,3 | |

Análisis estadístico: [a]Test de Fisher; nivel de significación p< 0,05.

A continuación se muestra en la tabla 11 las pruebas complementarias realizadas y la presencia de hallazgos patológicos en las mismas. Se encontró una mayor proporción de pacientes con potenciales acústicos y resonancia magnética alterada en el grupo con un resultado patológico en la prueba ArrayCGH (p >0,05). Sin embargo, se encontraron alteraciones leves a nivel metabólico que no justificaban la clínica, con mayor frecuencia en el grupo de ArrayCGH con resultado normal.

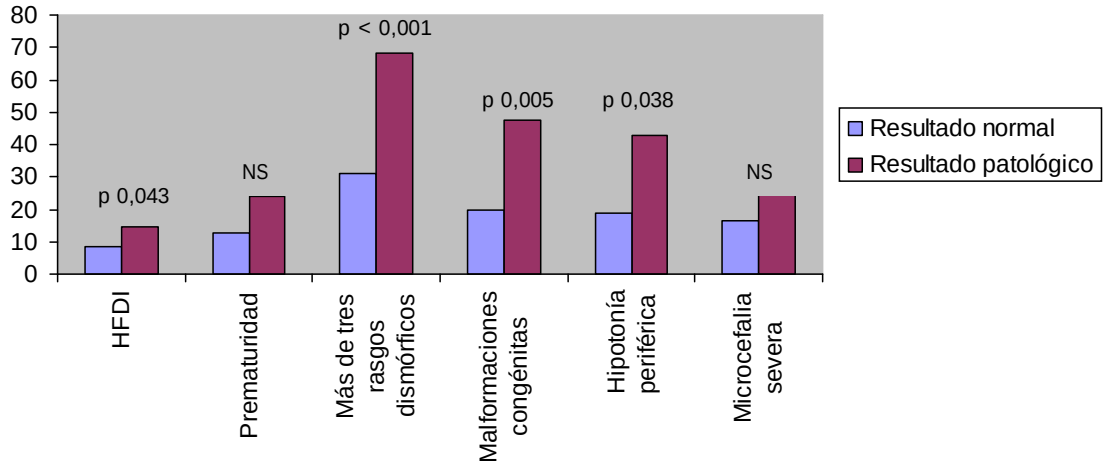
Tabla 11. Pruebas complementarias realizadas.

| Variable | ArrayCGH normal (n=48) | ArrayCGH patológico (n=21) | P |
|---|---|---|---|
| RM realizada (%) | 72,9 | 71,4 | 0,559[a] |
| RM alterada (%) | 14,6 | 24,2 | 0,444[a] |
| PEA realizados (%) | 93,8 | 100 | 0,330[a] |
| PEA alterados (%) | 14,6 | 23,8 | 0,273[a] |
| P. Neurometabólico (%) | 95,8 | 100 | 0,514[a] |
| P. Neurometabólico alterado (%) | 14,6 | 4,8 | 0,297[a] |

RM: resonancia magnética craneal, PEA: potenciales evocados acústico, P: perfil. Análisis estadístico: [a]Test de Fisher; nivel de significación p< 0,05.

En el siguiente gráfico se resumen las principales variables en las que se han encontrado diferencias entre los dos grupos de estudio con el grado de significación estadística si $p < 0,05$.

**Comparación de las principales variables de estudio**




HFDI: Historia familiar de discapacidad intelectual. NS: No significativo.

## 7.2. RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA CATEGORIZANDO LA VARIABLE PRINCIPAL EN RESULTADOS PATOLÓGICOS, DUDOSOS Y NORMALES

En la siguiente tabla se muestra la comparación de las variables de mayor significación estadística, clasificando la variable de estudio en tres grupos (resultado no alterado, dudoso y patológico). En la mayoría de las variables se encontró una mayor proporción de individuos que presentaban la característica estudiada en los resultados patológicos, en segundo lugar en los dudosos y por último en el resultado de la prueba genética no alterado. En la variable no tener ningún rasgo dismórfico y tener entre uno y tres rasgos se observa el efecto contrario, con la mayor proporción de casos en aquellos individuos cuyo resultado del ArrayCGH fue negativo. Como hallazgo llamativo, el grupo en el que se encontró una mayor proporción de individuos

con antecedentes familiares de DI/RGD fue en el que resultados de la prueba genética se consideró dudosa o de significado incierto.

Tabla 12. Comparación de las variables de estudio con significación estadística sin excluir los resultados dudosos.

| Variable | Array-CGH normal (n=48) | Array-CGH dudoso (n=10) | Array-CGH patológico (n=21) | P |
|---|---|---|---|---|
| HFDI (%) | 8,3 | 30 | 19 | 0,035* |
| Malformaciones congénitas (%) | 14,6 | 30 | 47,6 | 0,026* |
| Hipotonía periférica (%) | 18,8 | 10 | 42,9 | 0,039* |
| Ninguna DCF (%) | 25 | 20 | 13,6 | <0,001* |
| De una a tres DCF (%) | 43,8 | 20 | 18 | <0,001* |
| Más de tres DCF (%) | 31,2 | 60 | 68,4 | <0,001* |
| Alteraciones en el pelo (%) | 6,3 | 0 | 28,6 | 0,013* |
| Alteraciones boca-filtrum (%) | 16,7 | 60 | 61,9 | <0,001* |
| Alteraciones en los labios (%) | 4,2 | 30 | 47,6 | <0,001* |
| Alteraciones en la mandíbula (%) | 20,8 | 10 | 47,6 | 0,030* |

HFDI: Historia familiar de discapacidad intelectual. DCF: rasgos dismórficos craneo-faciales. * valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: Test $\chi^2$; nivel de significación p< 0,05.

## 7.3. RESULTADOS DEL CÁLCULO DE LAS ODDS RATIO DE LAS VARIABLES SIGNIFICATIVAS MEDIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA

Al llevar a cabo la regresión logística binaria introduciendo de forma conjunta todas las variables significativas del modelo, se obtuvo una R cuadrado de Nalgerkeke de 0,658. La interpretación es que el modelo ajustado explica el 65,8% de la incertidumbre de los casos.

Con el cálculo de las Odds ratio se obtuvo el aumento del riesgo de tener una prueba de ArrayCGH alterada en función de las características preprueba presentadas. Como ejemplo el probando que tiene antecedentes familiares de discapacidad intelectual, tiene 12,1 veces más de posibilidades de que el resultado del test genético esté alterado que aquel que no los presenta. Si presentan alguna malformación congénita la probabilidad de tener un test de ArrayCGH patológico es 5,33 veces superior que si no la presentasen. La interpretación es la misma para el resto de las variables que se exponen a continuación. Se han excluido de la tabla

las características en las que el intervalo de confianza incluyó el 1. La variable que muestra un nivel de asociación estadística más alta pre-prueba es la presencia de más de tres rasgos dismórficos craneofaciales.

Tabla 13. Resultado de las OR de las variables estadísticamente significativas

| Variable | Odds Ratio | I.C. (95%) | P |
|---|---|---|---|
| HFDI | 12,1 | 3,18 - 45,9 | 0,045* |
| Más de tres DCF | 20,9 | 4,31 – 101,4 | <0,001* |
| Alteraciones en el pelo | 6,0 | 1,33 – 26,9 | 0,020* |
| Alteraciones boca-filtrum | 8,13 | 2,54 – 25,9 | <0,001* |
| Alteraciones en los labios | 20,6 | 3,99 – 109,37 | <0,001* |
| Alteraciones en la mandíbula | 3,45 | 1,15 – 10,42 | 0,028* |
| Hipotonía periférica | 3,25 | 1,05 – 10,04 | 0,035* |
| Malformaciones congénitas | 5,33 | 1,65 – 17,2 | <0,001* |

OR: Odds Ratio. HFDI: Historia familiar de discapacidad intelectual. DCF: rasgos dismórficos craneo-faciales. * valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: regresión logística binaria; nivel de significación p< 0,05.

## 7.4. RESULTADOS MÁS RELEVANTES DEL ESTUDIO COMPARANDO LOS CASOS EN LOS QUE SE HAN ENCONTRADO VARIANTES DEL NÚMERO DE COPIAS PATOLÓGICAS/DUDOSAS FRENTE A LOS CASOS CON PRUEBA DE ARRAY NO ALTERADA

Las variables en las que se obtuvo significación estadística fueron la presencia de antecedentes familiares de DI (p < 0,001) que fue mayor en el grupo en el que se detectó variación en el número de copias. La edad gestacional (p= 0,019), que fue inferior en el caso en los que se encontraron alteraciones en el test de ArrayCGH, pero sin ser significativa la diferencia en la variable prematuridad.

Las partes de la cara en las que se encontraron rasgos dismórficos con una mayor prevalencia en el grupo con el test ArrayCGH alterado con un nivel de p< 0,05, fueron las siguientes: los labios (p< 0,001), con una mayor proporción de labio leporino y labio superior fino (3,1 y 40,6% respectivamente); la boca-filtrum (p< 0,001), tanto en la presencia de filtrum largo como filtrum corto y las orejas (p= 0,045), siendo la implantación baja la característica más frecuentemente encontrada en ambos grupos.

Con respecto a la variable presencia de más de tres rasgos dismórficos la proporción fue mayor en el grupo que se detectaron CNV con un nivel de significación alto ($p < 0.001$). Se calcularon las exponenciales del coeficiente de regresión de la variable categórica número de rasgos dismórficos y se obtuvo que al pasar de no presentar ningún rasgo dismórfico a presentar entre 1 y 3 rasgos dismórficos el riesgo de encontrar alteraciones en el número de copias es 1,6 superior (IC95%: 0,16-15,8). Si se presentan más de tres rasgos dismórficos con respecto a no presentar ninguno el riesgo de que el resultado del test genético esté alterado se multiplica por 13,87 (IC95%: 1,58-121,9). Al extraer los resultados dudosos del análisis este resultado no es reproducible debido a que la mayor proporción de individuos que presentan entre 1 y 3 rasgos dismórficos se encuentra en los casos con CNV dudosas.

Con respecto a la presencia del malformaciones mayores, éstas fueron más prevalentes en el grupo con el test genético alterado ($p<0,05$). Las más frecuentes fueron a nivel del sistema nervioso central seguidas de las renovesicales.

## 7.5. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS GENÉTICOS Y COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍTISCAS GENÉTICAS DE LOS TEST CON RESULTADO DUDOSO Y PATOLÓGICO

Con respecto al tipo de desequilibrio cromosómico, en un 62,5 % de los casos se encontraron deleciones, en un 6,25% translocaciones no balanceadas y en un 31,25% duplicaciones. El tamaño de las deleciones osciló entre 0,06 y 16,5 Mb y el de las duplicaciones entre 0,08 y 2,2 Mb.

En un 51,6 % de los análisis las reestructuraciones cromosómicas se produjeron de novo. En los casos heredados de un progenitor, en 7 casos fue del padre (un individuo afecto, resto sanos) y en 8 de la madre (todas sanas aunque dos de ellas portadoras de una traslocación balanceada). En un caso el estudio a los progenitores todavía no se ha completado.

Como se observa en la siguiente tabla la proporción de deleciones y herencias de novo es superior en el grupo con resultado del test genético patológico, mientras que se observan más

duplicaciones y herencias paternas en el grupo con resultado dudoso. Además en el primer grupo la media del tamaño de los desequilibrios genéticos es mayor, así como el número de genes implicados.

Tabla 14. Comparación de los resultados genéticos patológicos y dudosos en el ArrayCGH.

| Variable | Test ArrayCGH patológico (n=21) | Test ArrayCGH dudoso (n=10) | p |
|---|---|---|---|
| Tipo de desequilibrio (%) | | | |
| Deleción | 73,3 | 30 | 0,018*[a] |
| Duplicación | 22,7 | 70 | |
| Herencia (%) | | | |
| De novo | 72,7 | 0 | <0,001*[a] |
| Padre/madre | 27,3 | 90 | |
| Tamaño de la alteración Mb (media ± DE) | 5,08 (4,81) | 0,68 (0,78) | <0,001*[b] |
| Número de genes implicados (media ± DE) | 33,64 (27,22) | 3,90 (4,41) | <0,001*[b] |

Mb: megabases. DE: desviaciones estándar. * valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: [a]Test de Fisher, [b]U de Mann Whitney; nivel de significación p< 0,05.

## 7.6. PREDICCIONES CON EL MODELO

Las predicciones con el modelo nos permiten calcular las probabilidades de cada individuo de presentar un test genético patológico en función de las características que presente, con respecto a otros individuos de la muestra seleccionada.

| Paciente | RDF | HFDI | Resultado | Probabilidad |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 0 | 1 | 0 | ,00000 |
| 2 | 2 | 1 | 1 | ,90187 |
| 3 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 4 | 2 | 1 | 1 | ,90187 |
| 5 | 2 | 0 | 0 | ,39476 |
| 6 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 7 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 8 | 2 | 0 | 1 | ,39476 |
| 9 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 10 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 11 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 12 | 2 | 0 | 0 | ,39476 |
| 13 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 14 | 2 | 1 | 0 | ,90187 |
| 15 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 16 | 1 | 1 | 0 | ,35981 |
| 17 | 0 | 0 | 0 | ,00000 |
| 18 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 19 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 20 | 2 | 1 | 1 | ,90187 |
| 21 | 2 | 0 | 1 | ,39476 |
| 22 | 2 | 1 | 1 | ,90187 |
| 23 | 1 | 1 | 1 | ,35981 |
| 24 | 0 | 0 | 0 | ,00000 |
| 25 | 1 | 0 | 1 | ,03836 |
| 26 | 2 | 0 | 0 | ,39476 |
| 27 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 28 | 0 | 0 | 0 | ,00000 |
| 29 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 30 | 2 | 0 | 0 | ,39476 |
| 31 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 32 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 33 | 2 | 0 | 0 | ,39476 |
| 34 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 35 | 2 | 1 | 1 | ,90187 |
| 36 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 37 | 0 | 0 | 0 | ,00000 |
| 38 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 39 | 2 | 0 | 1 | ,39476 |
| 40 | 1 | 1 | 0 | ,35981 |
| 41 | 0 | 0 | 0 | ,00000 |
| 42 | 2 | 0 | 1 | ,39476 |
| 43 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 44 | 2 | 0 | 1 | ,39476 |
| 45 | 2 | 0 | 1 | ,39476 |
| 46 | 2 | 0 | 1 | ,39476 |
| 47 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |

| Paciente | RDF | HFDI | Resultado | Probabilidad |
|---|---|---|---|---|
| 48 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 49 | 2 | 1 | 1 | ,90187 |
| 50 | 0 | 0 | 0 | ,00000 |
| 51 | 2 | 1 | 1 | ,90187 |
| 52 | 2 | 0 | 0 | ,39476 |
| 53 | 2 | 1 | 1 | ,90187 |
| 54 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 55 | 2 | 0 | 0 | ,39476 |
| 56 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 57 | 1 | 0 | 0 | ,03836 |
| 58 | 2 | 1 | 1 | ,90187 |
| 59 | 2 | 0 | 0 | ,39476 |
| 60 | 2 | 0 | 0 | ,39476 |
| 61 | 0 | 0 | 0 | ,00000 |
| 62 | 2 | 0 | 0 | ,39476 |
| 63 | 2 | 0 | 0 | ,39476 |
| 64 | 2 | 0 | 0 | ,39476 |
| 65 | 2 | 0 | 1 | ,39476 |
| 66 | 2 | 0 | 0 | ,39476 |
| 67 | 2 | 0 | 0 | ,39476 |
| 68 | 2 | 1 | 1 | ,90187 |
| 69 | 2 | 0 | 1 | ,39476 |

RDF: rasgos dismórficos faciales (0 = ninguno, 1 = entre 1 y 3, 2 = más de tres). HFDI: Historia familiar de discapacidad intelectual ( 0 = no, 1= sí). Resultado del test Array-CGH: (0 = sin alteraciones, 1 = patológico).

Al comparar la probabilidad del individuo 25 = 0,03836 (sin antecedentes familiares de discapacidad intelectual y que presenta entre 1 y 3 rasgos dismórficos con un resultado alterado de la prueba Array-CGH) con respecto al individuo 2 = 0,90187 (con antecedentes familiares de discapacidad intelectual, más de tres rasgos dismórficos faciales y resultado patológico del test Array-CGH) se obtiene que el riesgo de tener el test alterado con las características del individuo 2 con respecto al 25 es 23,5 veces superior. En ausencia de antecedentes familiares de discapacidad intelectual y ningún rasgo dismórfico la probabilidad de obtener un test genético patológico tiende al 0.

| Paciente | RDF | MM | Resultado | Probabilidad |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 0 | 0 | 0 | ,00000 |
| 2 | 2 | 0 | 1 | ,45904 |
| 3 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 4 | 2 | 1 | 1 | ,72000 |
| 5 | 2 | 0 | 0 | ,45904 |
| 6 | 1 | 1 | 0 | ,15999 |
| 7 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 8 | 2 | 1 | 1 | ,72000 |
| 9 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 10 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 11 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 12 | 2 | 0 | 0 | ,45904 |
| 13 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 14 | 2 | 0 | 0 | ,45904 |
| 15 | 1 | 1 | 0 | ,15999 |
| 16 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 17 | 0 | 0 | 0 | ,00000 |
| 18 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 19 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 20 | 2 | 0 | 1 | ,45904 |
| 21 | 2 | 1 | 1 | ,72000 |
| 22 | 2 | 0 | 1 | ,45904 |
| 23 | 1 | 0 | 1 | ,05913 |
| 24 | 0 | 0 | 0 | ,00000 |
| 25 | 1 | 1 | 1 | ,15999 |
| 26 | 2 | 0 | 0 | ,45904 |
| 27 | 1 | 1 | 0 | ,15999 |
| 28 | 0 | 0 | 0 | ,00000 |
| 29 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 30 | 2 | 1 | 0 | ,72000 |
| 31 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 32 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 33 | 2 | 0 | 0 | ,45904 |
| 34 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 35 | 2 | 1 | 1 | ,72000 |
| 36 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 37 | 0 | 0 | 0 | ,00000 |
| 38 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 39 | 2 | 0 | 1 | ,45904 |
| 40 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 41 | 0 | 0 | 0 | ,00000 |
| 42 | 2 | 1 | 1 | ,72000 |
| 43 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 44 | 2 | 0 | 1 | ,45904 |
| 45 | 2 | 1 | 1 | ,72000 |
| 46 | 2 | 0 | 1 | ,45904 |
| 47 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 48 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 49 | 2 | 0 | 1 | ,45904 |
| 50 | 0 | 0 | 0 | ,00000 |
| 51 | 2 | 1 | 1 | ,72000 |
| 52 | 2 | 0 | 0 | ,45904 |
| 53 | 2 | 1 | 1 | ,72000 |
| 54 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 55 | 2 | 0 | 0 | ,45904 |
| 56 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |
| 57 | 1 | 0 | 0 | ,05913 |

| Paciente | RDF | MM | Resultado | Probabilidad |
|---|---|---|---|---|
| 58 | 2 | 1 | 1 | ,72000 |
| 59 | 2 | 1 | 0 | ,72000 |
| 60 | 2 | 0 | 0 | ,45904 |
| 61 | 0 | 0 | 0 | ,00000 |
| 62 | 2 | 0 | 0 | ,45904 |
| 63 | 2 | 1 | 0 | ,72000 |
| 64 | 2 | 0 | 0 | ,45904 |
| 65 | 2 | 0 | 1 | ,45904 |
| 66 | 2 | 0 | 0 | ,45904 |
| 67 | 2 | 1 | 0 | ,72000 |
| 68 | 2 | 0 | 1 | ,45904 |
| 69 | 2 | 0 | 1 | ,45904 |

RDF: rasgos dismórficos faciales (0 = ninguno, 1 = entre 1 y 3, 2 = más de tres). MM: Malformaciones congénitas (0 = no presenta, 1 = sí presenta). Resultado del test Array-CGH: (0 = sin alteraciones, 1 = patológico).

Al comparar la probabilidad del individuo 23 = 0,05913 (que presente entre 1 y 3 rasgos dismórficos faciales, sin malformaciones congéntias y con un resultado alterado de la prueba Array-CGH) con respecto al individuo 4 = 0,72000 (que presenta más de tres rasgos dismórficos faciales, presencia de alguna malformación congénita y resultado patológico del test ArrayCGH) se obtiene que el riesgo de tener el test alterado con las características del individuo 4 con respecto al 23 es 12,17 veces superior. La probabilidad de obtener un test genético patológico en un individuo sin rasgos dismórficos ni malformaciones mayores tiende al 0 en este modelo.

| Paciente | MM | Resultado | Probabilidad |
|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 0 | ,19608 |
| 2 | 1 | 1 | ,19608 |
| 3 | 1 | 0 | ,19608 |
| 4 | 3 | 1 | 1,00000 |
| 5 | 1 | 0 | ,19608 |
| 6 | 2 | 0 | ,40000 |
| 7 | 1 | 0 | ,19608 |
| 8 | 5 | 1 | ,50000 |
| 9 | 1 | 0 | ,19608 |
| 10 | 1 | 0 | ,19608 |
| 11 | 1 | 0 | ,19608 |
| 12 | 1 | 0 | ,19608 |
| 13 | 1 | 0 | ,19608 |
| 14 | 1 | 0 | ,19608 |
| 15 | 6 | 0 | ,00000 |
| 16 | 1 | 0 | ,19608 |
| 17 | 1 | 0 | ,19608 |
| 18 | 1 | 0 | ,19608 |
| 19 | 1 | 0 | ,19608 |
| 20 | 1 | 1 | ,19608 |

| Paciente | MM | Resultado | Probabilidad |
|---|---|---|---|
| 21 | 2 | 1 | ,40000 |
| 22 | 1 | 1 | ,19608 |
| 23 | 1 | 1 | ,19608 |
| 24 | 1 | 0 | ,19608 |
| 25 | 2 | 1 | ,40000 |
| 26 | 1 | 0 | ,19608 |
| 27 | 2 | 0 | ,40000 |
| 28 | 1 | 0 | ,19608 |
| 29 | 1 | 0 | ,19608 |
| 30 | 5 | 0 | ,50000 |
| 31 | 1 | 0 | ,19608 |
| 32 | 1 | 0 | ,19608 |
| 33 | 1 | 0 | ,19608 |
| 34 | 1 | 0 | ,19608 |
| 35 | 3 | 1 | 1,00000 |
| 36 | 1 | 0 | ,19608 |
| 37 | 1 | 0 | ,19608 |
| 38 | 1 | 0 | ,19608 |
| 39 | 5 | 1 | ,50000 |
| 40 | 1 | 0 | ,19608 |
| 41 | 1 | 0 | ,19608 |
| 42 | 4 | 1 | ,50000 |
| 43 | 1 | 0 | ,19608 |
| 44 | 1 | 1 | ,19608 |
| 45 | 3 | 1 | 1,00000 |
| 46 | 1 | 1 | ,19608 |
| 47 | 1 | 0 | ,19608 |
| 48 | 1 | 0 | ,19608 |
| 49 | 1 | 1 | ,19608 |
| 50 | 1 | 0 | ,19608 |
| 51 | 3 | 1 | 1,00000 |
| 52 | 1 | 0 | ,19608 |
| 53 | 3 | 1 | 1,00000 |
| 54 | 1 | 0 | ,19608 |
| 55 | 1 | 0 | ,19608 |
| 56 | 1 | 0 | ,19608 |
| 57 | 1 | 0 | ,19608 |
| 58 | 3 | 1 | 1,00000 |
| 59 | 5 | 0 | ,50000 |
| 60 | 1 | 0 | ,19608 |
| 61 | 1 | 0 | ,19608 |
| 62 | 1 | 0 | ,19608 |
| 63 | 4 | 0 | ,50000 |
| 64 | 1 | 0 | ,19608 |
| 65 | 1 | 1 | ,19608 |
| 66 | 1 | 0 | ,19608 |
| 67 | 2 | 0 | ,40000 |
| 68 | 1 | 1 | ,19608 |
| 69 | 1 | 1 | ,19608 |

MM: malformaciones congénitas (1 = ninguna, 2 = renovesicales, 3 = sistema nervioso, 4 = óseas, 5 = cardiacas, 6 = digestivas). Resultado del test Array-CGH: (0 = sin alteraciones, 1 = patológico).

De esta tabla se deduce que la probabilidad de presentar un Array-CGH alterado es mayor cuando la malformación está a nivel del sistema nervioso central. En segundo lugar se encuentran las malformaciones cardiacas, de forma que el riesgo del individuo 8 = 0,50000 (con malformación cardiaca y test patológico) con respecto a cualquier individuo sin malformacionesl = 0,19608 es 2,55 veces superior.

## 7.7. CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LOS CASOS CON VARIANTES DEL NÚMERO DE COPIA PATOLÓGICAS

Tabla 15. Características genéticas de los casos con CNV patológicas

| Caso | Cromosoma | Nomenclatura ISCN | Del/dup | Tamaño (Mb) | Nº Genes | Herencia | Síndrome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 7<br>15 | 7p22.3p22.1 (178,208-5,337,472) x 1<br>15q26.3 (98,010,522-100,201,137) x 3 | Del +<br>Dup (Tras) | 5,1<br>2,2 | 49<br>19 | Madre (S) | Sobrecrecimiento 15q |
| 2 | 7<br>15 | 7p22.3p22.1 (178,208-5,337,472) x 3<br>15q26.3 (98,010,522-100,201,137) x 1 | Dup +<br>Del (Tras) | 5,1<br>2,2 | 52<br>18 | Madre (S) | - |
| 3 | 5 | 5q12.1q13.2 (60,681,523-72,278,911) x 1 | Del | 11,6 | 54 | De novo | - |
| 4 | 2<br>X | 2q31.2q32.3 (179,356,437-195,896,363) x 1<br>Xq24 (117,798,016-118,563,716) x 3 | Del<br>Dup | 16,5<br>0,77 | 55<br>8 | De novo | - |
| 5 | 17 | 17q12 (31.474.318-33.679.670) x 3 | Dup | 2,2 | 30 | Padre ( DI) | Duplicación 17q12 |
| 6 | 7 | 7q33q36.1 (136,934,609-150,618,500) x 1 | Del | 13,7 | 110 | De novo | - |
| 7 | 15 | 15q21.1q21.2 (45,655,328-48,351,718) x 1 | Del | 2,7 | 24 | De novo | Marfan-like |
| 8 | 12 | 12q21.1q21.31 (72,406,097-81,585,992) x 1 | Del | 9,18 | 30 | De novo | - |
| 9 | 1 | 1q21.1 (144,475,612-146,290,831) x 1 | Del | 1,8 | 22 | De novo | microdeleción distal 1q21.1 |
| 10 | 3 | 3q26.31.q26.32 (173,671,248-178,466,125) x 1 | Del | 4,79 | 8 | De novo | - |
| 11 | 15 | 15q11.215q13.1 (23,191,003-28,535,051) x 1 | Del | 5,34 | 17 | De novo | Angelman |
| 12 | 16 | 16p11.2 (29,581,485-30,098,040) x 1 | Del | 0,52 | 12 | De novo | Microdeleción 16p11.2 |
| 13 | 9 | 9q34.11 (130,412,070-131,456,837) x 1 | Del | 1,04 | 20 | De novo | - |
| 14 | 14 | 14q23.1q23.2 (56,543,064-63,459,672) x 1 | Del | 6,92 | 44 | De novo | - |
| 15 | 1 | 1q21.1 (144,940,640-146,290,972) x 1 | Del | 1,35 | 14 | De novo | X-Frágil/<br>Microdeleción 1q21.1 |
| 16 | 17 | 17p11.2 (16,947,482-20,160,197) x 1 | Del | 3,2 | 56 | De novo | Smith-Magenis |
| 17 | 15 | 15q13.2-q13.3 (28,296,647-30,423,222) x 1 | Del | 2,13 | 12 | De novo | Deleción 15q13.3 |
| 18 | 8 | 8p22p21.1 (17,232,223-28,832,413) x 1<br>8p12 (30,382,687-30,501,049) x 3 | Del<br>Dup | 11,6<br>0,12 | 54<br>1 | De novo<br>De novo | - |
| 19 | 22 | 22q11.21 (19,063,227-19,835,558) x 3 | Dup | 0,77 | 27 | Madre (S) | Duplicación 22q11.2 |
| 20 | X | Xp22.2 (13,405,350-14,204,866) x 2 | Dup | 0,8 | 7 | Madre (S) | - |
| 21 | 12 | 12q21.2 (74,580,278-75,186,064) x 1 | Del | 0,6 | 2 | De novo | - |
| 22 | 15 | 15q11.2 (20,317,022-20,768,926) x 3 | Dup | 0,45 | 4 | Madre (S) | - |

CNV: Variación del número de copias. ISCN: International System for Human Cytogenetics. Del: deleción. Dup: duplicación. Tras: traslocación. DI: discapacidad intelectual. NC: no conocido. (S): Sana.

## 7.8. CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LOS CASOS CON VARIANTES DEL NÚMERO DE COPIA DE SIGNIFICADO INCIERTO

TablA 16. Características genéticas de los niños con CNVs dudosas.

| Caso | Cromosoma | Nomenclatura ISCN | Del/dup | Tamaño (Mb) | Nº Genes | Herencia | Síndrome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | X/Y | Xp22.33/Yp11.31 (2,328,160-2,352,882) x 1 | Del | 0,06 | 1 | Madre (S) | - |
| 2 | X/Y | Xp22.33/Yp11.32 (218,443-307,918) x 3 | Dup | 0,08 | 1 | Padre (S) | - |
| 3 | X/Y | Xp22.33/Yp11.32 (218,443-307,918) x 3 | Dup | 0,08 | 1 | Padre (S) | - |
| 4 | 16 | 16p12.3-p12.2 (20,198,097-20,609,464) x 1 | Del | 0,44 | 7 | Padre (S) | - |
| 5 | 19 | 19q12 (32.627.172-33.517.698) x 3 | Dup | 0,9 | 1 | NC | - |
| 6 | 1 | 1p13.3 (108,133,616-108,541,104) x 3 | Dup | 0,4 | 2 | Madre (S) | - |
| 7 | 8 | 8q21.13 (83,309,213-84,360,901) x 1 | Del | 1 | 2 | Padre (S) | - |
| 8 | X/Y | Xp22.33/Yp11.32 (149.621-597.736) x 3. | Dup | 0,45 | 4 | Padre (S) | - |
| 9 | 4 | 4q12 (57,294,887-57,967,159) x 3 | Dup | 0,672 | 5 | Padre (S) | - |
| 10 | 5 | 5q33.1q33.2 (150,224,039-152,949,209) x 3 | Dup | 0,03 | 15 | Madre (S) | - |

CNV: variación del número de copias. ISCN: International System for Human Cytogenetics. Del: deleción. Dup: duplicación. NC: no conocido. (S): Sano/a.

## 7.9. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS PERINATALES, CLÍNICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y GENÉTICAS DE LOS CASOS CON CNV PATOLÓGICAS

| CASO 1 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Deleción 15q26 (mat)<br>Duplicación 7p22.3p22.1 |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>5,58 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | Primo hermano con retraso en el desarrollo en distintas áreas (Caso 2). |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>-<br>Natural<br>38<br>5/7<br>Microcefalia (PC: -2,64 DE) |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Trastorno de déficit de atención e hiperactividad.<br>No control de esfínteres.<br>Epilepsia: no. |
| Principales características exploración física | Bajo peso ( -2,25 DE),<br>Microcefalia (PC: -4,21 DE). Dolicocefalia.<br>Fenotipo dismórfico: Frente prominente, hipertelorismo, , filtrum largo, retrognatia.<br>Hexadactilia en ambos pies.<br>Estrabismo convergente OD<br>Leve hipotonía de extremidades. Torpeza motora fina. |
| Malformaciones mayores | Cardiaca: Comunicación interauricular amplia. |
| Pruebas complementarias realizadas | RM cerebral, PAT, EEG, perfil metabólico, ecografía abdominal normales |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo materno 46, XY t(7;15) (p22;q26).<br>Cariotipo paciente 46, XY, der(7)(7;15)(p22;q26).<br>ACGH + FISH:<br>7p22.3p22.1 (178,208-5,337,472) x 1.<br>15q26.3 (98,010,522-100,201,137) x 3. |
| Tipo de escolarización | Modalidad integración. |

mat: herencia materna. PC: Perímetro cefálico, DE: desviaciones estándar; RM: resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

| CASO 2 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Deleción 7p22.3p22.1 (mat)<br>Duplicación 15q26 |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>3,16 |
| Abortos/ mortinatos | Hermana fallecida a los 3 meses de vida afecta de transposición de grandes vasos, microcefalia, labio leporino e inmunodeficiencia (padre distinto). 1 embarazo ectópico previo. |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | Primo hermano con retraso generalizado del desarrollo (Caso 1). |
| <u>Características perinatales</u><br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>Polihidramnios<br>Natural<br>39<br>9/10<br>Macrocefalia relativa |
| Principales características clínicas | RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO.<br>Trastorno del lenguaje.<br>Torpeza motora fina.<br>Retraso en el cierre de la fontanela (24 meses)<br>Epilepsia: no. |
| Principales características exploración física | Fenotipo dismórfico: Occipucio plano. Pelo ralo, orejas de implantación baja, frente amplia, labios finos, filtrum largo, micrognatia.<br>Hipotonía leve de extremidades.<br>Hiperlaxitud articular. |
| Malformaciones mayores | Osteoarticular: Intervenido de pie zambo derecho. |
| Pruebas complementarias realizadas | Ecografía cerebral transfontanelar, perfil metabólico, PAT y EEG: sin alteraciones. Ecocardiografía normal. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo materno 46, XY t(7;15) (p22;q26).<br>Cariotipo paciente: 46, XY, der(7)(7;15)(p22;q26).<br>ACGH + FISH:<br>7p22.3p22.1 (178,208-5,337,472) x 3.<br>15q26.3 (98,010,522-100,201,137) x 1. |
| Tipo de escolarización | Modalidad habitual con apoyo de logopeda |
| mat: herencia materna. PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro. | |

| CASO 3 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Deleción 5q12.1q13.2 (de novo) |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>3,66 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>-<br>Natural<br>39<br>9/10<br>Normosómico/céfalo. |
| Principales características clínicas | RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO.<br>Focalizado en el área del lenguaje y motora.<br>No control de esfínteres.<br>Epilepsia: Crisis febriles y crisis de ausencia. |
| Principales características exploración física | Microcefalia (PC:-4,06 DE).<br>Fenotipo dismórfico: Frente amplia, sinefridia, pelo de implantación baja, pestañas largas, orejas despegadas, retrognatia, filtrum largo.<br>Macroglosia.<br>Torax excavatum.<br>Hipertonía de extremidades inferiores.<br>Hernia inguinal bilateral. |
| Malformaciones mayores | - |
| Pruebas complementarias realizadas | Ecografía transfontanelar: discreta asimetría de ventrículos laterales.<br>Perfil neurometabólico, PAT: sin alteraciones.<br>EEG: Actividad polipunta onda generalizada a 3 Hz segundo. |
| Estudios genéticos realizados | ACGH + FISH:<br>5q12.1q13.2 (60,681,523-72,278,911) x 1. |
| Tipo de escolarización | Educación especial. |

PC: Perímetro cefálico, DE: desviaciones estándar; PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

| CASO 4 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Deleción 2q31.2q32.3 (de novo)<br>Trisomía Xq24 |
| Sexo<br>Edad (años) | Mujer<br>9,1 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>-<br>Natural<br>37<br>9/10<br>Normosómica/céfala. |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Trastorno del lenguaje.<br>Trastorno de déficit de atención e hiperactividad.<br>Conductas autoagresivas.<br>Epilepsia: crisis epilépticas parciales de características rolándicas. |
| Principales características exploración física | Macrocefalia relativa (PC: 1,6 DE).<br>Fenotipo dismórfico: Frente amplia, hipertelorismo, epicantus interno, orejas de implantación baja, retrognatia, filtrum largo, labio superior fino. |
| Malformaciones mayores | Cardiaca: Comunicación interauricular amplia que precisó tratamiento quirúrgico. |
| Pruebas complementarias realizadas | RM cerebral: mayor tamaño de hemisferio y ventrículo derecho, con cisura de Silvio y surcos más marcados. Discreto desplazamiento de hemisferio izquierdo a la derecha.<br>Perfil neurometabólico, PAT: sin alteraciones.<br>EEG: controles sucesivos en los que aparecen con ojos cerrados de forma aislada punta-onda de origen paracentral derecho que difunden a estructuras vecinas. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo: 46, XX.<br>Estudio síndrome DiGeorge (FISH): negativo.<br>ACGH + FISH:<br>2q31.2q32.3(179,356,437-195,896,363) x 1.<br>Xq24 (117,798,016-118,563,716) x 3 |
| Tipo de escolarización | Educación especial. |

PC: Perímetro cefálico, DE: desviaciones estándar; RM: resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

| CASO 5 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Duplicación 17q12 (pat) |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>15,1 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | Padre y hermana menor discapacidad intelectual leve. |
| <u>Características perinatales</u><br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>Prematuridad<br>Natural<br>36<br>9/10<br>Normosómico/céfalo |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Epilepsia: no. |
| Principales características exploración física | Rasgos dismórficos: Hipertelorismo, pestañas largas, labio superior fino, filtrum largo. |
| Malformaciones mayores | - |
| Pruebas complementarias realizadas | RM cerebral, PAT, perfil neurometabólico, EEG: sin alteraciones. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo: 46, XY.<br>Se descartó síndrome X-fragil<br>ACGH + FISH:<br>17q12 (31.474.318-33.679.670) x 3 |
| Tipo de escolarización | Educación especial. |
| pat: herencia paterna. RM: resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro. | |

| CASO 6 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Deleción 7q33q36.1 (de novo) |
| Sexo<br>Edad (años) | Mujer<br>14,9 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>Prematuridad<br>Natural<br>33<br>9/9<br>Normosómica/céfala. |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Déficit visual.<br>Trastornos de conducta.<br>Epilepsia: Crisis parciales complejas. |
| Principales características exploración física | Talla baja (-2,56 DE).<br>Rasgos dismórfico: Epicantus y puente nasal ancho.<br>Hipotonía axial y de extremidades. |
| Malformaciones mayores | Labio leporino y fisura palatina bilateral. |
| Pruebas complementarias realizadas | RM cerebral, PAT, perfil neurometabólico, EEG: sin alteraciones.<br>PEV: Disfunción bilateral de la vía visual, más acentuada en la vía visual derecha. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo: 46, XX.<br>ACGH + FISH:<br>7q33q36.1 (136,934,609-150,618,500) x 1. |
| Tipo de escolarización | Educación especial. |
| DE: desviaciones estándar; RM: resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. PEV: potenciales evocados visuales. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro. | |

| CASO 7 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Deleción 15q21.1q21.2 (de novo) |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>7,17 |
| Abortos/ mortinatos | 1 aborto previo. |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>Cesárea urgente rotura uterina<br>Natural<br>37<br>8/9<br>PEG ( Longitud: – 2,26 DE). |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Epilepsia: No. |
| Principales características exploración física | Hábito longilíneo.<br>Rasgos dismórfico: Epicantus, pabellones auriculares despegados, labio superior fino, filtrum largo.<br>Hiperlaxitud articular.<br>Escoliosis. |
| Malformaciones mayores | Criptorquidia bilateral intervenida, pene combo. Herniorrafia umbilical. |
| Pruebas complementarias realizadas | RM cerebral, PAT, perfil neurometabólico, EEG: sin alteraciones. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo: 46, XY.<br>Estudio de síndrome Prader Willy negativo.<br>Estudio de síndrome X frágil negativo.<br>ACGH + FISH:<br>15q21.1q21.2 (45,655,328-48,351,718) x 1. |
| Tipo de escolarización | Educación especial. |

PEG: Pequeño para la edad gestacional, DE: desviaciones estándar; RM: resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

| CASO 8 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Deleción 12q21.1q21.31 (de novo) |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>12 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>-<br>Natural<br>39<br>3 / 5<br>Normosómico/céfalo. |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>TDAH.<br>Epilepsia: No. |
| Principales características exploración física | Microcefalia (PC: - 3,48 DE).<br>Rasgos dismórfico: Dolicocefalia. Orejas de implantación baja, frente amplia, hipertelorismo, pestañas largas, labio fino, filtrum largo.<br>Estrabismo divergente.<br>Hipotonía axial y de extremidades. |
| Malformaciones mayores | Quiste de uraco. |
| Pruebas complementarias realizadas | RM cerebral, PAT, perfil neurometabólico, EEG: sin alteraciones. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo: 46, XY.<br>Estudio de síndrome X frágil negativo.<br>ACGH + FISH:<br>12q21.1q21.31 (72,406,097-81,585,992)x 1. |
| Tipo de escolarización | Modalidad adaptación curricular. |

TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; PC: Perímetro cefálico. DE: desviaciones estándar; RM: resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

| CASO 9 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Deleción 1q21.1 (de novo)<br>OMIM # 612475 |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>3,3 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | No en rama materna. |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>-<br>In Vitro (donación esperma)<br>39<br>9/10<br>Normosómico/céfalo. |
| Principales características clínicas | RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO<br>Trastorno del espectro autista (síndrome de Asperger). Conducta obsesiva con las sumas, lenguaje elaborado, evita contacto social.<br>Epilepsia: No. |
| Principales características exploración física | Sin hallazgos remarcables. |
| Malformaciones mayores | - |
| Pruebas complementarias realizadas | PAT: latencias de ondas V en límites de la normalidad y dejan de recogerse por debajo de 40 dB, perfil neurometabólico, EEG: sin alteraciones. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo: 46, XY.<br>Estudio de síndrome X frágil negativo.<br>ACGH + FISH:<br>1q21.1 (144,475,612-146,290,831) x 1. |
| Tipo de escolarización | No escolarizado. |
| PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro. | |

| CASO 10 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Deleción 3q26.31q26.32 (de novo) |
| Sexo<br>Edad (años) | Mujer<br>9,1 |
| Abortos/ mortinatos | 1 aborto espontáneo.<br>1 IVE por feto afecto de trisomía 21. |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>Cesárea por nalgas.<br>Natural<br>38<br>9/10<br>Normosómica/céfala. |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Epilepsia: No. |
| Principales características exploración física | Peso actual -1,51 DE. Talla -1,43 DE.<br>Rasgos dismórficos: Pabellones auriculares despegados, epicantus, puente nasal ancho, filtrum largo. |
| Malformaciones mayores | - |
| Pruebas complementarias realizadas | RM craneal, PAT, perfil neurometabólico, EEG: sin alteraciones. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo: 46, XX.<br>Estudio de síndrome X frágil negativo.<br>Estudio de delecciones subteloméricas negativo.<br>ACGH + FISH:<br>3q26.31.q26.32 (173,671,248 – 178,466,125) x 1. |
| Tipo de escolarización | Modalidad adaptación curricular. |

IVE: Interrupción voluntaria del embarazo; RM: Resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

| CASO 11 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Deleción 15q11.2q13.1 (de novo)<br>Síndrome de Angelman<br>OMIM # 105830 |
| Sexo<br>Edad (años) | Mujer<br>1,3 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>Prematuridad<br>Natural<br>36<br>9/10<br>Normosómica/céfala. |
| Principales características clínicas | RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO.<br>Epilepsia: No. |
| Principales características exploración física | Bajo peso (-3,23 DE).<br>Baja talla (-1,92 DE).<br>Microcefalia (PC: -3,97 DE).<br>Pelo rubio ralo. Piel y ojos muy claros.<br>Rasgos dismórficos: frente amplia, estrabismo divergente, micrognatia .<br>Hipotonía axial y de extremidades.<br>Hernia umbilical. |
| Malformaciones mayores | - |
| Pruebas complementarias realizadas | Ecografía transfontanelar, PAT, perfil neurometabólico, EEG: sin alteraciones. |
| Estudios genéticos realizados | ACGH:<br>15q11.2q13.1 (23,191,003-28,535,051) x1.<br>FISH para síndrome de Algelman: positivo. |
| Tipo de escolarización | No escolarizada. |

DE: desviaciones estándar, PC: Perímetro cefálico; PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

| CASO 12 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Deleción 16p11.2 (de novo)<br>OMIM # 611913 |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>12,1 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | Hermano diagnosticado de TDAH y bajo rendimiento escolar. |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>-<br>Natural<br>40<br>9/10<br>Normosómico/céfalo. |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Hipoacusia (Portador de dispositivo auditivo osteointegrado).<br>TDAH.<br>Pubertad adelantada.<br>Epilepsia: No. |
| Principales características exploración física | Talla alta (2,28 DE), peso (0,05 DE) y PC (0,73 DE).<br>Rasgos dismórficos: Frente amplia, hipertelorismo, pestañas largas. |
| Malformaciones mayores | Oreja izquierda: Microtia.<br>Renovesicales: Dilatación piélica grado III en riñón derecho. |
| Pruebas complementarias realizadas | RM craneal, perfil neurometabólico y EEG: sin alteraciones.<br>TAC craneal: se observa apelotamiento de cadena de huesecillos de oído medio izquierdo.<br>PAT: respuestas no reproducibles por debajo de 50 dB en ambos oídos. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo: 46, XY.<br>ACGH + FISH:<br>16p11.2 (29,581,485 – 30,098,040) x 1. |
| | Modalidad adaptación curricular. |

DE: desviaciones estándar; RM: Resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

| CASO 13 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Deleción 9q34.11 (de novo) |
| Sexo<br>Edad (años) | Mujer<br>18 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>-<br>Natural<br>38<br>9/10<br>Normosómica/céfala. |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Epilepsia: No. |
| Principales características exploración física | Baja talla (-2,33 DE) y peso (-1,63 DE).<br>Microcefalia (PC: -4,01) DE).<br>Pelo rizado no familiar.<br>Rasgos dismórficos:, orejas de implantación baja, hipertelorismo, filtrum largo, micrognatia, Clinodactilia en 4º dedo de ambas manos.<br>Hipertricosis. |
| Malformaciones mayores | Quistes cerebrales. |
| Pruebas complementarias realizadas | RM craneal: Lesiones ocupantes de espacio de características quísticas con imagen en racimo y con señal correspondiente a líquido cefalorraquídeo en sustancia blanca adyacente al asta frontal izquierda del ventrículo lateral. Lesiones con características mixtas a nivel de sustancia blanca adyacente a atrios ventriculares con pequeñas formaciones quísticas en su espesor del lado izquierdo.<br>PAT, perfil neurometabólico y EEG: sin alteraciones. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo: 46, XX.<br>Estudio genético Esclerosis Tuberosa (TSC1, TSC2): negativo<br>ACGH + FISH:<br>9q34.11 (130,412,070-131,456,837) x 1. |
| Tipo de escolarización | Educación especial. |

IVE: Interrupción voluntaria del embarazo; RM: Resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

| CASO 14 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Deleción 14q23.1q23.2 (de novo) |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>5,67 |
| Abortos/ mortinatos | 1 aborto previo |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>Prematuridad, desprendimiento de placenta<br>Natural<br>30<br>1 / 7<br>Normosómico/céfalo |
| Principales características clínicas | RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO<br>Epilepsia: No. |
| Principales características exploración física | Microcefalia (PC: -4,1 DE).<br>Rasgos dismórficos: Plagiocefalia. Orejas de implantación baja, frenta amplia, epicantus, labios finos, filtrum corto. |
| Malformaciones mayores | Siringomielia<br>Osteoarticulares: Hemivértebras cervicales<br>Bilobulación del diafragma |
| Pruebas complementarias realizadas | RM craneal y cervical: siringomielia desde D5 hasta D12, pendiente de realizar RM lumbosacra. Adelgazamiento de cuerpo calloso, con fosa posterior pequeña, sin descenso de amígdalas cerebelosas.<br>PAT, perfil neurometabólico y EEG: sin alteraciones. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo 46, XY<br>ACGH + FISH:<br>14q23.1q23.2 (56,543,064 – 63,459,672) x 1. |
| Tipo de escolarización | Educación especial. |

PC: Perímetro cefálico, DE: desviaciones estándar; RM: Resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

| CASO 15 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Deleción 1q21.1 (de novo)<br>OMIM # 612474<br>Síndrome X frágil |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>10,3 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | Prematuridad<br>Natural<br>34<br>9/10<br>PEG (peso -3,49 DE, talla -2,78 DE)<br>Microcefalia (PC -2,80 DE) |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>TDAH<br>Epilepsia: No. |
| Principales características exploración física | Microcefalia (PC: -3,02 DE).<br>Rasgos dismórficos: Frente amplia, pabellones auriculares despegados, hipertelorismo, filtrum largo, retromicrognatia.<br>Hernia inguinal bilateral |
| Malformaciones mayores | - |
| Pruebas complementarias realizadas | RM craneal, PAT, perfil neurometabólico y EEG: sin alteraciones. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo: 46, XY<br>Estudio Síndrome X-frágil (2006): negativo. Técnica Southern blot.<br>Estudio Síndrome X-frágil (2012): positivo con más de 250 repeticiones del trinucleótido CGG. Técnica PT-PCR.<br>ACGH + FISH:<br>1q21.1 (144,940,640-146,290,972) x 1. |
| Tipo de escolarización | Educación especial. |

DE: desviaciones estándar, PC: Perímetro cefálico; TDAH: Trastorno déficit atención e hiperactividad, RM: Resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

| CASO 16 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Deleción 17p11.2 (de novo)<br>Síndrome de Smith Magenis<br>OMIM # 182290 |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>6,5 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>Nació en Rumanía (Cesárea por nalgas)<br>Natural<br>39<br>8/10<br>Normosómico/céfalo |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Conductas agresivas.<br>Retraso en el cierre de la fontanela.<br>Astigmatismo severo.<br>Epilepsia: No. |
| Principales características exploración física | Talla baja (-2,43 DE).<br>Rasgos dismórficos: Orejas de implantación baja, hipertelorismo, prognatismo.<br>Braquidactilia.<br>Malposición dental.<br>Hipotonía de extremidades, más las inferiores. |
| Malformaciones mayores | - |
| Pruebas complementarias realizadas | TC craneal: aumento de espacios pericerebrales, discreta dilatación ventricular y megacisterna magna.<br>PAT: respuestas ligeramente retrasadas, especialmente a baja intensidad (30 dB).<br>Perfil neurometabólico y EEG: sin alteraciones. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo: 46, XY<br>ACGH + FISH:<br>17p11.2 (16,947,482-20,160,197) x 1. |
| Tipo de escolarización | Educación especial. |

DE: desviaciones estándar; RM: Resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

| CASO 17 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Deleción 15q13.2q13.3 (de novo) |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>11,3 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>-<br>Natural<br>38<br>9/10<br>Normosómico/céfalo |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Conductas autoagresivas.<br>TDAH<br>Epilepsia: No. |
| Principales características exploración física | Sin hallazgos relevantes. |
| Malformaciones mayores | - |
| Pruebas complementarias realizadas | PAT: alteración en las respuestas por debajo de 40 dB.<br>EEG: actividad eléctrica punta onda cortical temporal izquierda en controles seriados.<br>RM craneal y perfil neurometabólico: sin alteraciones. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo: 46, XY<br>ACGH + FISH:<br>15q13.2q13.3 (28,296,647-30,423,222) x 1. |
| Tipo de escolarización | Educación especial. |
| TDAH: Trastorno déficit atención e hiperactividad, RM: Resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro. | |

| CASO 18 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Deleción 8p22p21.1 (de novo)<br>Duplicación 8p12 |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>8 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | Prematuridad<br>Natural<br>36<br>9/10<br>Normosómico/céfalo |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Epilepsia: No. |
| Principales características exploración física | Rasgos dismórficos: Occipucio plano, orejas de implantación baja, hipertelorismo, narinas antevertidas, filtrum largo.<br>Torax en escudo.<br>Hipertonía de extremidades. |
| Malformaciones mayores | - |
| Pruebas complementarias realizadas | RM craneal: adelgazamiento de cuerpo calloso.<br>PAT: alteración en las respuestas por debajo de 40 dB.<br>Perfil neurometabólico y EEG: sin alteraciones. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo: 46, XY<br>Estudio síndrome X frágil: negativo.<br>Estudio síndrome de Angelman: negativo.<br>Estudio deleciones subteloméricas: negativo.<br>ACGH + FISH:<br>8p22p21.1 (17,232,223-28,832,413) x 1.<br>8p12 (30,382,687-30,501,049) x 3. |
| Tipo de escolarización | Educación especial. |

RM: Resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

| CASO 19 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Duplicación 22q11.21 (mat)<br>OMIM # 608363 |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>12,6 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>-<br>Natural<br>40<br>10/10<br>Normosómico/céfalo |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Epilepsia: Epilepsia generalizada con crisis tónico-clónicas. |
| Principales características exploración física | Sin hallazgos relevantes. |
| Malformaciones mayores | - |
| Pruebas complementarias realizadas | EEG: actividad eléctrica cortical epileptógena en controles seriados.<br>RM cerebral, perfil neurometabólico, PAT: sin alteraciones. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo 46, XY.<br>Estudio síndrome X frágil: negativo.<br>ACGH + FISH:<br>22q11.21 (19,063,227-19,835,558) x 3. |
| Tipo de escolarización | Modalidad adaptación curricular |

mat: herencia materna. RM: Resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

| CASO 20 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Duplicación Xp22.2 (mat) |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>16,3 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| <u>Características perinatales</u><br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>-<br>Natural<br>40<br>9/10<br>Normosómico/céfalo |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Tetraparesia espástico-distónica (PCI distónica).<br>Escala GMFM grado V.<br>Controla esfínteres.<br>Epilepsia: No. Presentó una crisis febril típica. |
| Principales características exploración física | Bajo peso (-2,49 DE).<br>Baja talla (-3,54 DE).<br>Microcefalia (PC: -2,69 DE).<br>Rasgos dismórficos: Frente amplia, labio superior fino con filtrum largo.<br>Hipertonía de extremidades inferiores y superiores, más acusado las inferiores. Clonus aquíleo inagotable.<br>Ataxia de tronco. |
| Malformaciones mayores | Sistema nervioso central |
| Pruebas complementarias realizadas | RM craneal: atrofia cerebelosa y de vermis inferior. Discreta hipomielinización a nivel de sustancia blanca supratentorial posterior.<br>EEG, PAT, perfil neurometabólico (incluído perfil de sialotransferrinas): sin alteraciones. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo: 46, XY<br>Estudio molecular ataxia de Friedrich: negativo.<br>ACGH + FISH:<br>Xp22.2 (13,405,350 – 14,204,866) x 2. |
| Tipo de escolarización | Educación especial. |

mat: herencia materna. GMFM: Gross Motor Function Measure; DE: desviaciones estándar, PC: perímetro cefálico, RM: Resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

| CASO 21 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Deleción 12q21.2 (de novo) |
| Sexo<br>Edad (años) | Mujer<br>17,4 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>-<br>Natural<br>39<br>9/10<br>Normosómica/céfala |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Degeneración bulbar progresiva. Enfermedad de motoneurona.<br>Epilepsia: No |
| Principales características exploración física | Rasgos dismórfico: Frente amplia, hipoplasia malar, paladar ojival. |
| Malformaciones mayores | - |
| Pruebas complementarias realizadas | RM cerebral, PAT y perfil neurometabólico: sin alteraciones.<br>EEG: en región temporal posterior izquierda se observa discreta actividad aguda intermitente más expresiva durante hiperpnea y sin correlación clínica. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo 46, XX.<br>Estudio síndrome X frágil: negativo.<br>Estudio deleciones subteloméricas: negativo.<br>Estudio genético AME y SLC52A3: negativo.<br>ACGH + FISH:<br>12q21.2 (74,580,278-75,186,064) x 1. |
| Tipo de escolarización | Modalidad diversificación. |
| RM: resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro. La enfermedad de motoneurona se inicia a los 18 años, rápidamente progresiva, sin regresión cognitiva más allá del estado basal. | |

| CASO 22 | |
|---|---|
| Diagnóstico | Duplicación 15q11.2 (mat)<br>OMIM # 608636 |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>1,8 |
| Abortos/ mortinatos | 1 aborto previo |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>-<br>Natural<br>40<br>9/10<br>Normosómico/céfalo |
| Principales características clínicas | RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO<br>Hipovisión severa.<br>Epilepsia: No |
| Principales características exploración física | Fenotipo sin alteraciones.<br>Tendencia a la infraversión con movimientos pendulares de barrido incoordinados.<br>Hipotonía axial. |
| Malformaciones mayores | Sistema nervioso central |
| Pruebas complementarias realizadas | RM cerebral: ausencia de septum pellucidum con asta posterior algo dilatada. Cuerpo calloso muy delgado y abombado. Hipoplasia de nervios ópticos.<br>PAT, PEV flash, EEG, perfil neurometabólico: sin alteraciones. |
| Estudios genéticos realizados | ACGH + FISH:<br>15q11.2 (20,317,022-20,768,926) x 3. |
| Tipo de escolarización | No escolarizado. |

mat: herencia materna. RM: resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

## 7.10. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS PERINATALES, CLÍNICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y GENÉTICAS DE LOS CASOS CON CNV DUDOSAS

| CASO 1 | |
|---|---|
| Resultado | Deleción Xp22.33/Yp11.31 (mat) |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>9,3 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>-<br>Natural<br>38<br>9/10<br>PEG (peso -2,74 DE) |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Hipoacusia.<br>Epilepsia: No |
| Principales características exploración física | Macrocefalia relativa (peso y talla percentil 10-25, PC en percentil 89).<br>Rasgos dismórficos: Frente amplia, hipertelorismo, pestañas largas, labio superior fino, filtrum largo, paladar ojival. |
| Malformaciones mayores | Inguino-escrotales: Hernia inguinal bilateral. Criptorquidia.<br>Reno-vesical: Ectasia pielocalicial izquierda. |
| Pruebas complementarias realizadas | RM cerebral, perfil neurometabólico: sin alteraciones.<br>EEG: actividad de fondo enlentecida.<br>PAT: respuestas retrasadas que dejan de percibirse por debajo de 50 dB. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo 46, XY.<br>Estudio síndrome X frágil: negativo.<br>Estudio deleciones subteloméricas: negativo.<br>ACGH + FISH:<br>Xp22.33/Yp11.31 (2,328,160-2,352,882) x 1. |
| Tipo de escolarización | Colegio de Educación especial con programa para niños con deficiencias auditivas. |

mat: herencia materna. DE: desviaciones estándar, PC: Perímetro cefálico; RM: resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

| CASO 2 | |
|---|---|
| Resultado | Duplicación Xp22.33/Yp11.32 (pat) |
| Sexo<br>Edad (años) | Mujer<br>2,2 |
| Abortos/ mortinatos | 1 aborto previo |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | Hermana gemela presenta RGD (caso 3) |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>Embarazo gemelar<br>Natural<br>38<br>9/10<br>Normosómica/céfala |
| Principales características clínicas | RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO.<br>Epilepsia: no. |
| Principales características exploración física | Fenotipo dismórfico: Orejas de implantación baja, frente amplia, pestañas largas, filtrum largo, estrabismo convergente. |
| Malformaciones mayores | - |
| Pruebas complementarias realizadas | RM cerebral: no realizada.<br>Perfil neurometabólico y EEG: sin alteraciones.<br>PAT: no aparecen estímulos inferiores a 50 dB en oído izquierdo. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo 46, XX.<br>Estudio síndrome X frágil: negativo.<br>ACGH + FISH:<br>Xp22.33/Yp11.32 (218,443-307,918) x 3. |
| Tipo de escolarización | No escolarizada. |
| pat: herencia paterna. RGD: Retraso generalizado del desarrollo. PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro. | |

| CASO 3 | |
|---|---|
| Resultado | Duplicación Xp22.33/Yp11.32 (pat) |
| Sexo<br>Edad (años) | Mujer<br>2,2 |
| Abortos/ mortinatos | 1 aborto previo |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | Hermana gemela presenta RGD (caso 2) |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>Embarazo gemelar<br>Natural<br>38<br>9/10<br>Normosómica/céfala |
| Principales características clínicas | RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO.<br>Epilepsia: no. |
| Principales características exploración física | Fenotipo dismórfico: Orejas de implantación baja, frente amplia, pestañas largas, filtrum largo. Estrabismo convergente. |
| Malformaciones mayores | - |
| Pruebas complementarias realizadas | RM cerebral, perfil neurometabólico, PAT y EEG: sin alteraciones. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo 46, XX.<br>Estudio síndrome X frágil: negativo.<br>ACGH + FISH:<br>Xp22.33/Yp11.32 (218,443-307,918) x 3. |
| Tipo de escolarización | No escolarizada. |
| pat: herencia paterna. RGD: Retraso generalizado del desarrollo. PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro. | |

| CASO 4 | |
|---|---|
| Resultado | Deleción 16p12.3p12.2 (pat) |
| Sexo<br>Edad (años) | Mujer<br>13,9 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| <u>Características perinatales</u><br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>-<br>Natural<br>37<br>9/10<br>Normosómica/céfala |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Epilepsia: No. |
| Principales características exploración física | Microcefalia (PC: -2,93 DE).<br>Fenotipo dismórfico: Occipucio plano, pabellones auriculares despegados, labio fino, filtrum corto, microrretrognatia.<br>Mamilas separadas. |
| Malformaciones mayores | Reno-vesicales: Ectasia pielocalicial izquierda por reflujo vesicoureterla izquierdo grado IV. |
| Pruebas complementarias realizadas | RM cerebral, perfil neurometabólico, PAT y EEG: sin alteraciones. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo 46, XX.<br>Estudio síndrome X frágil: negativo.<br>Estudio deleciones subteloméricas: negativo.<br>ACGH + FISH:<br>16p12.3p12.2 (20,198,097-20,609,464) x 1. |
| Tipo de escolarización | Modalidad adaptación curricular. |
| pat: herencia paterna. PC: Perímetro cefálico, DE: desviaciones estándar; RM: resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro. | |

| CASO 5 | |
|---|---|
| Resultado | Duplicación 19q12 (NC) |
| Sexo<br>Edad (años) | Mujer<br>7,2 |
| Abortos/ mortinatos | 1 aborto previo |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | Tío materno afecto de discapacidad intelectual severa de causa no determinada. |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>-<br>Natural<br>39<br>5/8<br>PEG (Longitud -2,07 DE) |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Epilepsia: crisis de ausencia. |
| Principales características exploración física | Microcefalia (PC: -3,64 DE).<br>Rasgos dismórficos: Hipertelorismo y micrognatia.<br>Estrabismo convergente. |
| Malformaciones mayores | - |
| Pruebas complementarias realizadas | RM cerebral y EEG: sin alteraciones.<br>Perfil neurometabólico: leve elevación de homocisteína detectada también en madre, niveles maternos de fenilalanina: normales.<br>PAT: leve disfunción de la vía auditiva bilateral en la transmisión del impulso nervioso. |
| Estudios genéticos realizados | Estudio de distrofia muscular (madre) negativo.<br>Cariotipo 46, XX.<br>Estudio síndrome X frágil: negativo.<br>Estudio deleciones subteloméricas: negativo.<br>ACGH + FISH:<br>19q12 (32.627.172-33.517.698) x 3. |
| Tipo de escolarización | Modalidad adaptación curricular. |

NC: Herencia no conocida. PEG: pequeño para la edad gestacional, RM: resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

| CASO 6 | |
|---|---|
| Resultado | Duplicación 1p13.3 (mat) |
| Sexo<br>Edad (años) | Mujer<br>3,6 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| <u>Características perinatales</u><br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>-<br>Natural<br>41<br>2 / 5<br>PEG (Longitud o -3,22 DE) |
| Principales características clínicas | RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO<br>Parálisis cerebral infantil (GMFCS V)<br>Epilepsia: Epilepsia refractaria. |
| Principales características exploración física | Bajo peso (-2,57 DE). Baja talla (-2,53 DE)<br>Microcefalia (PC -4,33 DE).<br>Rasgos dismórfico: Occipucio plano, pestañas largas, filtrum largo.<br>Hipotonía Cervico-axial.<br>Hipertonía de extremidades. |
| Malformaciones mayores | - |
| Pruebas complementarias realizadas | RM cerebral, PAT y perfil neurometabólico: sin alteraciones.<br>EEG: Actividad de fondo lenta y pobremente diferenciada con asimetría interhemisférica, grafoelementos de morfología punta-onda en regiones frontales de hemisferio derecho. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo 46, XX.<br>Estudio síndrome X frágil: negativo.<br>Estudio síndrome de Angelman: negativo.<br>Estudio Síndrome de Rett (MECP2 y CDKL5): negativo.<br>ACGH + FISH:<br>1p13.3 (108,133,616-108,541,104) x 3. |
| Tipo de escolarización | Educación especial. |

mat: herencia materna. PEG: pequeño para la edad gestacional, DE: desviaciones estándar, PC: perímetro cefálico; RM: resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

| CASO 7 | |
|---|---|
| Resultado | Deleción 8q21.13 (pat) |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>12,2 |
| Abortos/ mortinatos | 1 aborto previo |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>Cesárea por nalgas<br>Natural<br>37<br>9/10<br>Normosómico/céfalo |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Hipoacusia.<br>Epilepsia: No. |
| Principales características exploración física | Bajo peso (-2,46 DE), baja talla (-3,14 DE), PC (-1,92 DE).<br>Portador de audífonos.<br>Estrabismo convergente.<br>Hipotonía axial y de extremidades.<br>Hernia umbilical. |
| Malformaciones mayores | - |
| Pruebas complementarias realizadas | RM cerebral, perfil neurometabólico, y EEG: sin alteraciones.<br>PAT: disfunción de la vía auditiva bilateral. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo 46, XY.<br>Estudio síndrome X frágil: negativo.<br>Estudio distrofia miotónica: negativo.<br>Estudio síndrome de Angelman: negativo.<br>ACGH + FISH:<br>8q21.13 (83.209.213-84.360.901) x 1. |
| Tipo de escolarización | Educación especial. |

pat: herencia paterna. DE: desviaciones estándar, PC: perímetro cefálico; RM: resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

| CASO 8 | |
|---|---|
| Resultado | Duplicación Xp22.33/Yp11.32 (pat) |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>8,1 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | -<br>Natural<br>40<br>9/10<br>Normosómico/céfalo |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Coriorretinitis bilateral congénita.<br>Epilepsia: No |
| Principales características exploración física | Microcefalia (PC -2,46 DE).<br>Rasgos dismórficos: Orejas grandes de implantación baja.<br>Estrabismo convergente.<br>Orquidopexia derecha.<br>Cicatriz sobre escápula derecha tras resección de pilomamixoma. |
| Malformaciones mayores | Osteo-articulares: Pie equino varo congénito. |
| Pruebas complementarias realizadas | RM cerebral, perfil neurometabólico, PAT y EEG: sin alteraciones. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo 46, XY.<br>Estudio síndrome X frágil: negativo.<br>Estudio deleciones subteloméricas: negativo.<br>ACGH + FISH:<br>Xp22.33/Yp11.32 (149.621-597.736) x 3. |
| Tipo de escolarización | Educación especial |

pat: herencia paterna. PC: perímetro cefálico, DE: desviaciones estándar; RM: resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

| CASO 9 | |
|---|---|
| Resultado | Duplicación 4q12 (pat) |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>9,6 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>-<br>Natural<br>41<br>9/10<br>Normosómico/céfalo. |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Trastorno espectro autista<br>Epilepsia: No. |
| Principales características exploración física | Sin hallazgos remarcables salvo orejas grandes. |
| Malformaciones mayores | - |
| Pruebas complementarias realizadas | RM craneal, PAT, perfil neurometabólico, EEG: sin alteraciones. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo: 46, XY.<br>Estudio de síndrome X frágil negativo.<br>ACGH + FISH:<br>4q12 (57,294,887-57,967,159) x 3. |
| Tipo de escolarización | Modalidad adaptación curricular. |
| pat: herencia paterna. RM: Resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro. | |

| CASO 10 | |
|---|---|
| Resultado | Duplicación 5q33.1q33.2 (mat) |
| Sexo<br>Edad (años) | Varón<br>9,7 |
| Abortos/ mortinatos | - |
| Historia familiar de discapacidad intelectual | - |
| Características perinatales<br>Incidencias gestacionales<br>Tipo de fecundación<br>Edad gestacional (semanas)<br>Puntuación en el test de Apgar (1/5)<br>Antropometría perinatal | <br>-<br>Natural<br>39<br>7/10<br>PEG (Peso -2,02 DE) |
| Principales características clínicas | DISCAPACIDAD INTELECTUAL<br>Epilepsia: Encefalopatía epiléptica. Estatus convulsivos y no convulsivos. |
| Principales características exploración física | Microcefalia (PC -3,28 DE).<br>Rasgos dismórfico: Pabellones auriculares despegados.<br>Nistagmus vertical.<br>Hipotonía axial y de extremidades. |
| Malformaciones mayores | - |
| Pruebas complementarias realizadas | RM cerebral, PAT y perfil neurometabólico: sin alteraciones.<br>EEG: Descarga punta onda generalizada.<br>Biopsia muscular dudosa en el que inicialmente se informó como miopatía mitocondrial, con déficit del complejo 1 de la cadena respiratoria y atrofia de fibras tipo 2 y que posteriormente tras nuevo análisis se informó como normal. |
| Estudios genéticos realizados | Cariotipo 46, XY.<br>Estudio síndrome X frágil, Angelman y Rett (MECP2 y CDKL5): negativo.<br>Secuenciación panel epilepsia:<br>GABRG2 c.316G>A p.Ala106Thr. De novo.<br>ACGH + FISH:<br>5q33.1q33.2 (150,224,039-152,949,209)x 3. |
| Tipo de escolarización | Educación especial. |

mat: herencia materna. PEG: pequeño para la edad gestacional, DE: desviaciones estándar, PC: perímetro cefálico; RM: resonancia magnética, PAT: potenciales tronculares acústicos, EEG: Electroencefalograma. ACGH: Test genético Array-CGH, FISH: Hibridación fluorescente in Vitro.

# 8. DISCUSIÓN

# 8. DISCUSIÓN

## 8.1. CORRELACIONES FENOTIPO-GENOTIPO

Tabla 17. Principales estudios en los que se correlacionan las CNV patológicas con el fenotipo del paciente.

| Estudio | Localización | Pacientes (n) | Criterios de selección | Rendimiento ( % CNVp) | Correlación con el fenotipo |
|---|---|---|---|---|---|
| Shoukier y col[40] (2012) | Alemania | 342 | RGD/DI Con o sin otras características asociadas | 13,2 | Malformaciones congénitas (defectos cardiacos) Microcefalia Fallo de medro |
| Vulto-van y col[63] (2013) | Holanda | 4297 | RGD/DI Con o sin otras características asociadas. | 25,1 | Malformaciones congénitas (defectos cardiacos, cerebrales y urogenitales) Microcefalia Más de tres rasgos dismórficos |
| Roselló y col[52] (2014) | España | 246 | RGD/DI con HFDI y/o abortos y/o malformaciones y/o RDF | 29,7 | Malformaciones congénitas (genitales) Talla alta Orejas de implantación baja Hipertelorismo Braqui/clinodactilia |
| Preiksaitiene y col[64] (2014) | Lituania | 211 | RGD/DI Con o sin otras características asociadas. | 13,7 | Malformaciones congénitas (cerebrales) Alteraciones de las orejas Braquidactilia |

CNVp: variante del número de copias patológicas; RGD: Retraso global del desarrollo, DI: discapacidad intelectual, HFDI: Historia familiar de DI, RDF: rasgos dismórficos faciales.

La técnica de ArrayCGH ha supuesto un gran avance en el estudio de la DI/RGD de forma que se propone como primera prueba a realizar en esta patología por la mayor parte de los autores[41,65]. El principal reto de esta técnica es clasificar los hallazgos encontrados en los genomas de los pacientes portadores de variación en el número de copias en CNV patológicas

que justifiquen el fenotipo del paciente y CNV no patológicas (ya sean benignas o de significado incierto). A fecha de hoy existen cada vez más publicaciones con largas series de casos que nos ayudan en esta ardua tarea y que tratan de establecer correlaciones entre desequilibrios cromosómicos específicos y síndromes concretos[66-68]. Sin embargo, muy pocos estudios han intentado establecer qué características clínicas y físicas están asociadas a encontrar CNV patológicas en el estudio de los cromosomas mediante el test de array de forma exhaustiva, éstos se detallan en la tabla 17.

Nuestro proyecto, aunque con una muestra más modesta, realiza un estudio pormenorizado de estas características, con un importante punto fuerte, el estudio ciego de las mismas por un único investigador.

Se han encontrado CNVp en un 27,5% de los pacientes estudiados en nuestra muestra. En este caso el rendimiento encontrado ha sido superior a la mayoría de series de datos publicados que varían entre el 5 y el 25%[41,65]. Este hallazgo puede ser debido a los criterios de selección que se siguieron inicialmente a la hora de realizar el test genético en los que se tendió a elegir a aquellos pacientes con antecedentes familiares de DI, rasgos dismórficos y/o malformaciones congénitas. En aquellas series en las que se usaron criterios semejantes se han obtenido índices de detección similares[52].

Con respecto a los antecedentes perinatales, se ha reportado asociación entre las técnicas de reproducción asistida y alteraciones genéticas causativas de malformaciones congénitas o bien síndromes concretos como el de Angelman o Beckwith- Wiedemann por alteraciones en el fenómeno de imprinting[69]. No hemos encontrado esta relación en nuestra muestra ya que el 95% de fecundaciones fueron naturales y por lo tanto esta variable no pudo ser valorada adecuadamente.

Se han encontrado diferencias significativas en la edad gestacional, siendo esta inferior en el grupo con CNVp. Sin embargo, aunque se detectaron índices más altos de prematuridad en la cohorte de niños con array alterado no se alcanzó significación estadística. En los estudios semejantes al nuestro no se ha estudiado la asociación entre ser prematuro y la probabilidad de

presentar alteraciones cromosómicas; o bien no se ha encontrado esta asociación[40,52,63,64]. La población de prematuros es compleja, ya que clínicamente es difícil distinguir si las alteraciones que presentan están asociadas a las propias complicaciones de la prematuridad, o bien si el hecho de ser prematuro así como el resto de manifestaciones son secundarias a la información hallada en su genoma.

Con respecto a los antecedentes familiares, la proporción de individuos con antecedentes familiares positivos fue el doble en el grupo con CNVp ($p<0,05$), aunque inferior a los reportados previamente en otros estudios que llegaban al 50%[32]. En la mayoría de los casos, la misma alteración genética fue encontrada en el familiar afecto (caso 5) o bien se encontró una translocación balanceada en los progenitores con fenotipo normal (casos 1 y 2). En los estudios que han tratado de establecer correlaciones genotipo-fenotipo con la técnica de array comentados con anterioridad, o bien no ha sido especificado o bien no se encontró esta asociación. No obstante, consideramos que es un dato imprescindible en la historia clínica de nuestros pacientes y que su presencia debe hacernos investigar causas genéticas ya que en nuestra población el riesgo de encontrar CNVp es 12,1 veces superior en los casos con antecedentes familiares de DI positivos (IC95%: 3,18-45,9. $p < 0,05$).

No hemos encontrado diferencias significativas en el resto de variables perinatales como la puntuación en el test de Apgar, gemelaridad o presencia de abortos/mortinatos coincidiendo con lo descrito previamente en la literatura[52]. La primera variable (puntuación en el test de Apgar) puede ser explicada porque se excluyeron de la muestra las encefalopatías hipóxico-isquémicas y son pocos los pacientes en ambas cohortes que tengan una puntuación inferior a 5 en este test de aplicación al nacimiento. Con respecto a las poblaciones de gemelos, se distribuyeron de forma homogénea en los dos grupos de estudio y curiosamente no coincidieron con las fecundaciones realizadas mediante técnicas de reproducción asistida. Por último, la presencia de abortos y mortinatos fue discretamente superior en ambas cohortes que lo reportado por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia que se aproxima al 20%. Este hallazgo puede ser debido a los criterios de selección utilizados para nuestra muestra.

Centrándonos en la antropometría perinatal y actual, en uno de los estudios previos reportados han encontrado asociación de las CNVp con la microcefalia y el fallo de medro[40]. En nuestro caso, tanto el grupo con ArrayCGH normal, como en los que se encontraron CNVp el perímetro cefálico se encuentra por debajo de la media (-0,98 y -1,54 DE respectivamente). Sin embargo, la proporción de microcefalia definida como perímetro cefálico inferior a -2 DE es similar en ambas cohortes (en torno al 33%) dato muy superior a la media de la población (2,3%) pero concordante con pacientes afectos de DI/RGD[70]. Al calcular la proporción de individuos con microcefalia severa (perímetro cefálico inferior a -3 DE), la proporción es muy superior en el grupo con ArrayCGH patológico aunque sin alcanzar significación estadística. Estos hallazgos nos hacen presuponer que si nuestra muestra tuviese un número mayor de pacientes es probable que se reprodujesen los resultados del estudio citado con respecto a la microcefalia. En un segundo estudio realizado en España, con un número de casos inferior, se encontró que los pacientes con CNVp presentaban talla alta en una mayor proporción de casos (definida por encima del percentil 90) con un nivel de significación de 0,0452. En nuestra muestra en solo dos casos encontramos la talla por encima del percentil 90 (uno de los individuos con CNVp y otro con ArrayCGH normal), por lo que no se puede analizar este dato aislado. Agrupando los casos de fallo de medro con los de talla alta para valorar en general los desórdenes de crecimiento, no se ha obtenido diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. Por último, en un trabajo retrospectivo realizado en Holanda, se concluyó que no existían diferencias entre los grupos de estudio con respecto a la estatura[63]. Esta variabilidad encontrada en la literatura científica con respecto al crecimiento puede ser debida a la selección de los casos así como al resultado de la prueba de array ya que hay síndromes que se acompañan de fallo de medro y otros de sobrecrecimiento. Son necesarios estudios con un mayor número de individuos para determinar la implicación de los desórdenes de crecimiento en las alteraciones estructurales cromosómicas. Ni en nuestro trabajo, ni en ninguno de los citados en los que se utiliza la técnica de array se encontraron asociaciones significativas con el crecimiento retardado intrauterino y la presencia de CNVp. Este hallazgo contrasta con el estudio realizado por De Vries[32], que estableció la presencia de esta variable como uno de sus criterios que aumentaban la probabilidad de encontrar alteraciones cromosómicas a nivel de los

telómeros. Para finalizar con la antropometría, en nuestro estudio se ha detectado un mayor porcentaje de macrocefalia en los individuos con array no alterado, algo que coincide con estudios reportados previamente[40].

No se han detectado diferencias significativas con respecto a la presencia de epilepsia en los grupos de análisis. Este hecho es concordante con lo publicado previamente[63]. Incluso Shokier[40] encuentra mayor proporción de individuos afectos de epilepsia en el grupo control que en el grupo con array patológico coincidiendo con nuestros resultados. El estudio en profundidad de nuevas técnicas como los paneles de secuenciación genética dirigida de epilepsia, nos permitirá saber que técnica es de elección para el estudio de los casos que presentan esta característica.

Con respecto a la presencia de rasgos autistas, aunque la proporción de inviduos afectos es mayor en el grupo con resultado del array patológico, no ha sido estadísticamente significativo. Esta misma característica ha sido estudiada por Roselló[52] y su equipo con resultados similares.

En el estudio del tono muscular, se han detectado alteraciones del mismo tanto a nivel axial como periférico en una mayor proporción de individuos con CNV patológicas, que aquellos que presentan un test genético no alterado. La hipotonía ha sido superior a la hipertonía en ambos niveles. Esta asociación roza la significación estadística en nuestra muestra a nivel general (p = 0,057 OR: 2,67), mientras que si nos centramos en la hipotonía periférica se alcanza la significación estadística (p 0,035). Incluso hemos obtenido la siguiente asociación: los individuos que presentan hipotonía periférica tienen una probabilidad 3,25 mayor de presentar un array patológico (IC95%: 1,05 – 10,04). En el único estudio de los citados previamente que estudia esta característica, esta asociación no se reproduce, aunque difiere de nuestro estudio metodológicamente ya que el grupo control está formado por toda la muestra, incluidos los individuos con un arrayCGH alterado.

Con referencia a la presencia de malformaciones congénitas, de Vries ya determinó que su presencia se asociaba a una mayor probabilidad de encontrar reordenamientos cromosómicos a nivel de los telómeros, principalmente cuando éstas eran a nivel cardiaco[32]. En los artículos

publicados a posteriori que exploran todo el genoma con la técnica de los array, se ha determinado en todos ellos que la presencia de malformaciones congénitas se asocia a una mayor probabilidad de presentar CNVp. Shoukier[40], Vulto-van[63], Cooper[67] y Lu[71] también concluyen que las malformaciones más frecuentemente asociadas son las cardiacas, mientras que en el estudio de Roselló[52] son las urogenitales (para Vulto-van son las segundas en frecuencia) y de los dedos. Preiksaitiene y colaboradores[64] concluyen que son las del sistema nervioso central, principalmente las alteraciones del cuerpo calloso.

En nuestra muestra, presentaron malformaciones congénitas 16 individuos. 7 en el grupo de array no alterado y 9 en el grupo de CNVp. Esta superioridad en el segundo grupo fue significativa (p 0,005) algo que como se ha detallado en el párrafo anterior coincide con la literatura científica publicada. Hemos obtenido que la presencia de malformaciones congénitas se asocia a un riesgo 5,33 veces superior de presentar una prueba de arrayCGH alterada frente a no tenerlas (IC95%: 1,65 – 17,2; p < 0,001). Las malformación más frecuentemente encontradas se encuentran en el sistema nervioso central (alteraciones del cuerpo calloso) con un nivel de significación de 0,001, seguidas de las cardiacas y urogenitales (sin significación estadística). En las predicciones realizadas con el modelo también se obtienen resultados concordantes, de forma que en aquellos que presentan malformaciones a nivel del sistema nervioso central, cardiaco y urogenital, la probabilidad de encontrar CNVp es superior.

Aunque esta característica es junto con la presencia de rasgos dismórficos, las que soportan una mayor evidencia científica, la selección de la muestra puede estar relacionada con el tipo más prevalente de malformación. Algunos estudios solo incluyeron pacientes con cardiopatías en las que se había descartado con anterioridad las deleciones más frecuentemente asociadas mediante MLPA como son la 7q11.23 y la 22q11.21[40]. Por el contrario, en otros estudios, uno de los grupos en los que se realizó la técnica eran específicamente pacientes con malformaciones cardiacas[67,71] por lo que ésta fue la malformación más prevalente. Otro factor que puede estar asociado, además de la selección de la muestra es que los casos con cardiopatías severas en ocasiones tienen supervivencias cortas y no permiten la realización de la prueba de array. Por ello, son cada vez más los autores que recomiendan la realización de

esta técnica a los fetos que presentan alteraciones morfológicas en las ecografías, dado que el nivel de resolución del cariotipo molecular es muy superior al del cariotipo convencional[72]. En nuestra muestra no se han detectado cardiopatías congénitas complejas, aunque la hermana del caso 2, probablemente afecta de una traslocación no balanceada falleció como consecuencia de las complicaciones derivadas de una transposición de grandes vasos.

Con respecto a las malformaciones a nivel de sistema nervioso central, los resultados obtenidos en nuestra muestra coinciden con datos publicados previamente. De forma lógica, las alteraciones a este nivel aparecen en un gran número de individuos afectos de DI/RGD. En un estudio realizado con 622 individuos que presentaban malformaciones a nivel del SNC frente a 2349 controles sanos, se determinó que aquellos que presentan agenesia del cuerpo calloso y DI/RGD presentaban una probabilidad 7,55 veces superior de presentar CNV patológicas, principalmente deleciones de novo[73].

Centrándonos en las alteraciones a nivel torácico, abdominal, genital y de extremidades se ha encontrado una mayor proporción de todas ellas en el grupo con array patológico a excepción de las alteraciones a nivel genital, sin que ninguna alcance significación estadística. En los principales estudios publicados, se ha detectado una mayor prevalencia de hernias umbilicales[64] y braqui/clinodactilia[52] en los grupos que presentan CNVp. Esta tendencia aparece en nuestra muestra con respecto a la clinodactilia y las hernias umbilicales, no obstante, sería necesario incluir más individuos para confirmar la tendencia y determinar si existe significación estadística.

La presencia de rasgos dismórficos constituye una variable muy importante en nuestro estudio debido a la alta prevalencia de los mismos en los individuos afectos de DI/RGD. Como prueba de ello, tras la exploración pormenorizada de los individuos que componen nuestra muestra, solamente en un 25% de los individuos con arrayCGH normal y en un 13,6% de los casos que presentan CNVs patológicas no se detectó ninguna alteración morfológica menor. Al categorizar la variable en función del número de rasgos dismórficos, la proporción de individuos que presentan tres o más rasgos dismórficos es mucho mayor en el grupo que presenta CNVp (68,4% versus 31,2% con $p< 0,001$). Además se ha obtenido que la probabilidad de presentar

un test genético patológico si el individuo presenta más de tres rasgos dismórficos es 20,9 veces mayor que el que no presenta ninguno (IC95%: 4,31-101,4) con un nivel de significación muy alto (p< 0,001). Por ello y por la evidencia científica que soporta esta variable, consideramos que el hallazgo de características dismorfológicas craneofaciales constituye un buen indicador de que puede existir una alteración estructural cromosómica.

Al comparar los pacientes en los que se encontraron CNV (dudosas o patológicas), con aquellos sin alteraciones en el test de array, se observó un aumento del riesgo estratificado. Es decir, en los individuos que tienen entre 1 y 3 rasgos dismórficos se incrementa la probabilidad 1,6 veces y en los que tienen más de 3 rasgos se incrementa 13,6 veces de tener una prueba de arrayCGH alterada. Al excluir del análisis los casos con CNV dudosas y el caso que también presenta síndrome X frágil, se pierde potencia estadística ya que los individuos excluidos presentan rasgos dismórficos en su mayoría, por lo que haría falta incluir un mayor número de pacientes para determinar si ésta asociación está relacionada con las ganancias y pérdidas de material genético en general o bien con la patogenicidad de las mismas.

En referencia a otros estudios publicados, se observan variaciones con respecto a la proporción de individuos que presentan rasgos dismórficos. Así Preiksatiene y colaboradores[64] encuentran algún rasgo dismórfico en el 100% de los casos con CNV patológicas y en un 86,1% de los casos con cariotipo molecular normal. Sin embargo, en el trabajo que abarca a 4297 pacientes, se encuentran rasgos dismórficos en un 37,3% de la muestra total[63]. Claramente, esta variabilidad es debida a los criterios de selección utilizados. En el primer estudio, aunque refieren que su muestra está compuesta por pacientes con DI sindrómica y no sindrómica, la proporción de los primeros es muy superior, mientras que en el segundo estudio la muestra que se elige es más homogénea. No obstante, en ambas publicaciones se concluye que a mayor número de rasgos dismórficos existe una mayor probabilidad de encontrar variación del número de copias de significado patológico ya sean de novo o heredadas. Esta conclusión muestra la consistencia y reproductibilidad de nuestro estudio lo que refuerza la validez del mismo.

Por otro lado, cuando se analizan qué rasgos craneofaciales concretos están relacionados con presentar reordenamientos cromosómicos se encuentran resultados dispares en la literatura

científica. En el estudio realizado en Lituania obtuvieron que el rasgo que con mayor probabilidad se asociaba a presentar CNV patológicas eran las anomalías de las orejas[64]. En el estudio que se desarrolló en España, se encontraron diferencias significativas en los casos con orejas de implantación baja e hipertelorismo, mientras que las frecuencias de alteraciones en la mandíbula y labios fueron mayores en el grupo con array patológico, aunque a un nivel no significativo[52].

En el presente estudio se han obtenido una asociación estadística con las alteraciones en el pelo (principalmente la implantación baja), con una probabilidad 6 veces superior en los que presentan alteraciones a este nivel de encontrar un test patológico (IC95%: 1,33 – 26,9; p< 0,020). Las alteraciones a nivel del filtrum aumentan esta probabilidad 8,13 veces, principalmente el largo (IC95%: 2,54 – 25,9, p < 0,001). El labio superior fino y leporino muestra una asociación fuerte, incrementando el riesgo 20,6 veces (IC95%: 3,99 – 109,7; p < 0,001) y las alteraciones a nivel de la mandíbula aumentan el riesgo 3,45 veces (IC95%: 1,15 – 10,42; p = 0,028).

Otras características en las que se encontró un predominio claro en el grupo con un ArrayCGH alterado fueron el occipucio plano, la implantación baja de las orejas, los apéndices preauriculares, la frente amplia, el hipertelorismo, las pestañas largas no familiares, el puente nasal ancho y el paladar ojival sin alcanzar significación estadística.

Como se observa, es difícil establecer que características específicas se asocian con total fiabilidad a reordenamientos cromosómicos en los individuos afectos de discapacidad intelectual. Son necesarias muestras amplias, estudios bien diseñados que definan en base a criterios objetivos los rasgos dismórficos e idealmente un solo observador que realice exploraciones exhaustivas a la totalidad de la población seleccionada para poder llegar a conclusiones fehacientes a este nivel. No obstante, no es tanto las características concretas, sino la presencia de varias alteraciones a nivel morfológico lo que nos indica que es necesario explorar los cromosomas del paciente. Al realizar predicciones con el modelo estadístico las probabilidades de tener un cariotipo molecular alterado aumentan cuando se encuentran más de tres rasgos dismórficos, lo que apoya esta teoría.

Con respecto a las pruebas complementarias, se realizó resonancia magnética (RM) cerebral a tres cuartas partes de ambas cohortes, sin incluir los casos en los que se hizo TAC craneal o ecografía transfontanelar de forma aislada. Las malformaciones a nivel cerebral tienen una prevalencia en la población general de 1/4000 individuos. Sin embargo, aumenta considerablemente cuando se asocian trastornos del desarrollo neurológico como la discapacidad intelectual o el autismo[73]. Los hallazgos encontrado en una RM en un paciente afecto de DI son diagnósticos en muy pocas ocasiones, como por el ejemplo en el síndrome de Joubert, por lo que algunos autores tras realizar revisiones sistemáticas, recomiendan su realización solamente si se asocia macro o microcefalia, malformaciones a otros niveles, alteraciones motoras o focalidades neurológicas[9] . No obstante, dados los resultados de estudios comentados con anterioridad, en los que los individuos que presentan alteraciones en el número de copias en el genoma con significado patológico tienen una mayor probabilidad de presentar malformaciones a nivel del sistema nervioso central, algunos autores consideran que la realización de una RM está indicada en todo paciente en el que obtengamos este resultado en la técnica del array[64,73].

Se realizó potenciales acústicos a casi toda nuestra muestra, ya que formaba parte del protocolo de estudio de la DI en la consulta de Neuropediatría. Se encontraron alteraciones en una proporción más alta en los individuos con resultado del test de array alterado, pero sin ser significativo. Los porcentajes obtenidos en ambos grupos fueron similares a los reportados en la literatura médica[52]. A pesar de que se realice el test de array a todos los individuos afectos de DI en las consultas de Neuropediatría, la realización de los potencias auditivos sigue siendo una prueba muy importante, ya que si se detectan problemas a este nivel, la intervención sobre los mismos puede mejorar el pronóstico de estos pacientes a nivel del desarrollo del lenguaje y otras funciones cognitivas superiores.

Para concluir con las pruebas complementarias, el rendimiento del análisis neurometabólico fue muy bajo, encontrándose leves alteraciones en ambos grupos que no justificaban la clínica del paciente. Este hecho coincide con lo publicado en la literatura científica[13,22]. Una posible explicación es que los individuos afectos de una enfermedad metabólica suelen presentar

fenotipos reconocibles por personal experimentado y episodios de descompensación que sugieran la existencia de los mismos y que por lo tanto, no estaban incluidos en el grupo diagnosticado de DI/RGD sin causa aparente.

## 8.2. CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS

Los desórdenes cromosómicos pueden ser resultado de las pérdidas o ganancias de ADN a distintos niveles. En algunos casos, no son alteraciones cuantitativas, sino que la patología está causada por reestructuraciones submicroscópicas secundarias a translocaciones de muy pequeño tamaño que no pueden ser detectadas por la técnica ArrayCGH. El desorden más frecuentemente encontrado a esta nivel es la variación del número de copias (ya sea secundario a duplicación o deleción), que en ocasiones justifica el fenotipo del paciente. La distribución de las CNV parece no ser al azar, existiendo puntos calientes donde se encuentran con mayor frecuencia. Estas zonas suelen ser ricas en genes y cuando éstos son dosis sensibles, la probabilidad de encontrar patología es mucho mayor[75]. Como se detalla en la discusión pormenorizada de cada uno de los casos, las CNV patológicas suelen afectar a genes implicados en la señalización y adhesión celular, o bien codifican para proteínas estructurales[76].

A nivel de nuestro estudio se detectó variación en el número de copias en un 40 % de los individuos de la muestra. De éstas, un 60% fueron deleciones. Este hecho puede tener una doble explicación, tanto técnica como biológica. Técnicamente, existe mayor probabilidad que las duplicaciones no sean detectadas. Biológicamente, se ha descrito que las duplicaciones causan fenotipos menos severos, y por ello se han podido perder casos en la selección de la muestra. También se ha descrito que la frecuencia de que se produzcan duplicaciones al azar en el genoma humano es inferior a la de deleciones[65].

Centrándonos en el estudio de las reestructuraciones cromosómicas consideras patológicas frente a las dudosas, el número de deleciones encontradas en nuestra muestra ha sido muy superior en el primer grupo ($p < 0,05$), con un porcentaje (70%) muy similar al encontrado en un estudio muy potente realizado en 2011. En este estudio se analizan los primeros 15749 casos de la base de datos ISCA afectos de DI/RGD, autismo, rasgos dismórficos y/o

malformaciones congénitas frente a 10118 controles sanos[74]. En el grupo que presentaron CNV dudosas, se observa como en nuestro caso un mayor número de duplicaciones.

El tamaño de las CNV consideradas patológicas es mucho mayor que el de las CNV consideradas dudosas (5,08 Mb frente a 0,68 con un nivel de significación $p<0,001$). Consecuentemente, el número de genes que contienen también es superior, siendo la media 10 veces superior en el primer grupo que en el segundo. Este hallazgo es consistente con lo descrito en la literatura médica[41] y de forma lógica, si el contenido en genes es mayor, la probabilidad de que alguno de ellos cause patología también aumenta.

Excepto en los casos que afectan al cromosoma X en varones, todas las deleciones fueron en heterocigosis. El nivel de resolución de la técnica no permite saber si alguna de las alteraciones se debe a mutaciones puntuales de carácter recesivo en la copia única del cromosoma no alterado. Por otra parte, en el grupo de las CNV consideras patológicas, hay una mayor proporción de alteraciones de novo que en el segundo grupo ($p <0,05$) donde predominan las heredadas de alguno de los progenitores, coincidiendo con los trabajos previos citados. A la hora de interpretar una nueva CNV, el hecho de que sea de novo, aumenta las posibilidades de que ésta sea patológica.

Con respecto a las heredadas, los casos 1 y 2 son secundarios a translocaciones balanceadas maternas. La detección de translocaciones balanceadas crípticas es extraordinariamente importante debido al alto riesgo de recurrencia. Su detección permite el correcto asesoramiento genético a toda la familia. En el caso 5, la deleción es heredada de su padre que presenta un grado inferior de DI que el probando, lo que nos hace sospechar de la expresividad variable de la alteración. El caso 20, presenta una duplicación a nivel del cromosoma X, heredada de la madre sin fenotipo reportado. Esta disomía contiene genes descritos en OMIM asociados a patología. El hecho de que la madre no presente clínica puede ser debido al fenómeno de inactivación selectiva del cromosoma X. Por último, los casos 19 y 22 son heredados de la madre sana y afectan a autosomas. El caso 19 presenta una microduplicación en el cromosoma 22 que ha sido descrito en la literatura como de penetrancia incompleta y expresión muy variable que incluye desde portadores con inteligencia normal a

portadores con DI severa y una alto número de pacientes que heredan la alteración de un progenitor no afectado[78]. El caso número 22 presenta una duplicación en una zona de microduplicaciones/deleciones frecuentes del cromosoma 15. En la literatura científica existen numerosos casos en los que la duplicación es heredada de un progenitor con fenotipo normal. Se postula que la clínica es más severa cuando se hereda por vía materna existiendo una gran variabilidad intrafamiliar (desde inteligencia normal a alteraciones cognitivas severas acompañadas de epilepsia)[78].

En las CNV clasificadas como dudosas, las alteraciones han sido heredadas de un progenitor sano en el 90% de los casos. Este hecho aislado debe interpretarse de forma cautelosa, ya que aunque a día de hoy no se haya podido demostrar, estos reordenamientos a nivel cromosómico pueden contribuir al fenotipo del paciente como consecuencia de la expresividad variable de los mismos, efectos epigenéticos o bien debido a una mutación recesiva en el alelo no delecionado[65].

Varios estudios han concluido que en aquellos individuos en los que se detecta más de una CNV (ya sean duplicaciones o deleciones) presentan fenotipos más severos por el efecto sumatorio de la combinación de los mismos[63,79]. En el estudio realizado en Holanda con una muestra de 4297 casos, se valora la severidad del fenotipo usando los criterios modificados de De Vries (grado de discapacidad intelectual, anomalías del crecimiento a nivel pre y postnatal, dismorfias craneofaciales y anomalías congénitas menores y mayores) obteniéndose una puntuación máxima de 10. En nuestra muestra, al no tener cuantificado el grado de DI/RGD no hemos podido realizar este enfoque, que sin duda nos parece muy interesante y que tendremos en cuenta en el diseño de próximas investigaciones.

Para determinar si las CNV encontradas de forma recurrente en el genoma humano son patológicas o no, se realizó un estudio de los primeros 15749 casos registrados en la base de datos ISCA (ya comentado previamente). Estudiaron las 14 variaciones en el número de copias que presentan una mayor prevalencia y en las que se sospechaba efecto recíproco (tanto la duplicación como la deleción pueden causar patología) en personas afectas de autismo, DI/RGD, múltiples malformaciones congénitas y/o rasgos dismórficos y la compararon con la

prevalencia encontrada de las mismas en una cohorte de 10118 controles sanos[74]. En todas ellas se concluyó que tenían un efecto patológico, ya que se encontraron en una proporción mayor (con valor estadísticamente significativo) en las casos afectos que en la población sana. Ello queda plasmado en la siguiente tabla, donde se exponen las regiones de pérdida o ganancia de material genético recurrente, las principales características fenotípicas asociadas, así como las que están presentes en nuestra muestra.

Tabla 18. Deleciones y duplicaciones recurrentes

| Región cromosómica | Síndrome/fenotipo | Caso |
|---|---|---|
| 22q11.2<br>Deleción<br>Duplicación | Síndrome de deleción 22q11.2 | - |
| | Fenotipo variable | 19 |
| 16p11.2<br>Deleción<br>Duplicación | Autismo | 12 |
| | Autismo | - |
| 1q21.1<br>Deleción<br>Duplicación | DI, microcefalia, malformaciones cardiaca y cataratas | 9, 15 |
| | DI y autismo | - |
| 15q13.2-q.13.3 BP4-BP5<br>Deleción<br>Duplicación | DI y epilepsia | 17 |
| | Enfermedades psiquiátricas | - |
| 15q11.2-q13 BP2-BP3<br>Deleción<br>Duplicación | Síndrome de Prader Willy/Angelman | 11 |
| | Autismo | 22 |
| 7q11.23<br>Deleción<br>Duplicación | Síndrome de Williams | - |
| | Autismo | - |
| 16p13.11<br>Deleción<br>Duplicación | Autismo, DI y esquizofrenia | - |
| | Fenotipo variable | - |
| 17q21.31<br>Deleción<br>Duplicación | Síndrome de deleción 17q21 | - |
| | Problemas de comportamiento | - |
| 17q12<br>Deleción<br>Duplicación | Diabetes, quistes renales, DI y esquizofrenia | 10 |
| | Epilepsia | 5 |
| 1q21<br>Deleción<br>Duplicación | Síndrome TAR | - |
| | Duplicación recíproca de la región TAR | - |
| 17p11.2<br>Deleción<br>Duplicación | Síndrome de Smith-Magenis | 16 |
| | Síndrome de Potocki-Lupski | - |
| 8p23.1<br>Deleción<br>Duplicación | Síndrome de deleción 8p23.1 | - |
| | Fenotipo variable | - |

| | | |
|---|---|---|
| 3q29<br>Deleción<br>Duplicación | Síndrome de deleción 3q29 | - |
| | Fenotipo variable | - |
| 5q35<br>Deleción<br>Duplicación | Síndrome de sotos | - |
| | Baja talla, microcefalia y retraso en el lenguaje | - |

DI: Discapacidad intelectual, TAR: Trombocitopenia y agenesia de radio.

## 8.3. PERTINENCIA DE LA REALIZACIÓN DEL ARRAY-CGH

Desde el inicio de este estudio hasta la actualidad se han publicado varios trabajos que concluyen que la técnica de microarray es el primer test genético a realizar en individuos afectos de DI/RGD[41,65]. La evidencia científica se obtiene al comparar su rendimiento (que es muy superior) con el de la técnica que se ha venido realizando de forma habitual en la mayor parte de centros médicos en los últimos 38 años: el cariotipo convencional. Los autores de estas publicaciones recomiendan realizar el estudio de los cromosomas mediante cariotipo en primer lugar en las familias con antecedentes de múltiples abortos, en zonas geográficas con pocos recursos económicos o cuando las características encontradas en el paciente nos hacen sospechar que padezca una trisomía (síndrome de Patau, Edwards, Down o Klinefelter) o monosomías como en el síndrome de Turner.

Como se ha comentado con anterioridad, la técnica arrayCGH no detecta mosaicismos. Esta limitación queda solventada con el desarrollo de los arrays de oligonucleótidos. Mientras que el cariotipo convencional detecta mosaicismos al nivel de 14%, este tipo de array los detecta con niveles inferiores al 5% por lo que supone una técnica revolucionaria. Otra ventaja que muestra esta técnica es que detecta consanguinidades que han podido pasar desapercibidas en la historia médica así como el grado de homocigosidad de la alteración, lo que permite desenmascarar formas recesivas de DI/RGD e identificar nuevos genes asociados a enfermedad con este tipo de herencia[65].

En un estudio publicado en 2011 se determinó si la realización de la técnica arrayCGH influía en el manejo médico posterior de los individuos a los que se les había realizado[80]. Las variables que se estudiaron en los pacientes que se habían sometido a esta prueba fueron las

siguientes: necesidad de ser referidos a otros especialistas (genetistas, oncólogos, hematólogos, etc.), realización de pruebas de imagen, test sanguíneos o prescripción de nuevos fármacos tras el resultado. Se concluyó que en el 54% de los casos con CNV patológicas y en el 34% de casos con CNV de significado incierto, estaba recomendado llevar a cabo alguna de estas actividades. Como ejemplos significativos hubo un paciente al que se le detectó una trombofilia de características hereditarias, otro paciente fue diagnosticado de distrofia muscular de Becker incipiente y otro de un tumor abdominal ya que mostraban alteraciones en genes asociados a estas patologías. En nuestro estudio no hemos podido profundizar en este campo ya que el test genético no fue la primera herramienta que se utilizó para diagnosticar al paciente y eran varias las pruebas previas que se habían realizado como la neuroimagen o los test sanguíneos. No obstante es una excelente línea de investigación para futuros trabajos ahora que la técnica del array está completamente extendida en nuestra consulta.

Frecuentemente, se ha dudado del coste efectividad de la técnica del microarray debido al elevado precio de la misma. En un estudio realizado en Canadá han llegado a la conclusión que si la técnica se realiza en laboratorios privados los costes se incrementan significativamente. Sin embargo, si la técnica se realiza en el laboratorio del propio centro médico el coste se reduce 4 veces. Sumando los costes, la realización de una cariotipo molecular es más económico que la realización de un cariotipo convencional y las subsiguientes pruebas (FISH aplicado a telómeros, etc.) y además se obtienen entre un 15 y un 20% más de resultados diagnósticos que por la vía tradicional[81].

Dada la reciente incorporación de la técnica a la práctica clínica, todavía hay muchas limitaciones a la hora de llevar a cabo una correcta interpretación de los resultados, así como la consiguiente información que se les da a las familias. En estudios previos reportados se detectó una gran variabilidad en la misma, así como en el manejo posterior de los pacientes entre diferentes profesionales[80]. Ambas factores pueden mejorarse si clínicos y genetistas trabajan en estrecha colaboración y se diseñan protocolos que disminuyan la variabilidad clínica y aumenten la calidad de la asistencia. Por otra parte, si a medida que la técnica se extiende en la práctica diaria, los resultados obtenidos se comparten y pueden ser consultados a través de bases de

datos públicas en conjunción con las características fenotípicas de cada caso, será más sencillo definir la patogenicidad de cada una de las alteraciones encontradas.

Por último, aunque hemos demostrado que existen factores que se asocian a detectar con mayor probabilidad reordenamientos cromosómicos, como se ha concluido en estudios previos aplicados a telómeros[32,82], éstos no tienen una fuerza de discriminación suficiente para preseleccionar los candidatos ideales para esta prueba. Dadas todas las evidencias previamente descritas, es pertinente la realización de la prueba a toda la población de individuos que presente DI/RGD de causa desconocida a día de hoy. A medida que se incorporen nuevas técnicas a la práctica habitual como la secuenciación masiva del genoma o los arrays de oligonucleótidos, será necesario el desarrollo de criterios clínicos y protocolos para optimizar la selección de estudios genéticos a realizar a las personas con alteraciones en el desarrollo neurológico.

## 8.4. DISCUSIÓN PORMENORIZADA DE LOS CASOS CON RESULTADO DEL ARRAYCGH PATOLÓGICO

### CASO 1

- Cariotipo materno 46, XY t(7;15)(p22;q26).
- Cariotipo paciente 46, XY, der(7)(7;15)(p22;q26).
- Test Array-CGH y FISH:
  - 7p22.3p22.1 (178,208-5,337,472) x 1.
  - 15q26.3 (98,010,522-100,201,137) x 3.

El cariotipo del paciente presenta una trisomía parcial de la región 15q26 del cromosoma 15, junto a una monosomía parcial de la región 7p22 del cromosoma 7. Esta alteración es consecuencia de una translocación desequilibrada entre ambos cromosomas que se debe a una traslocación balanceada en su madre, heredada también por vía materna. Ambas alteraciones

han sido asociadas a patología relacionada con la discapacidad intelectual en la literatura médica.

La deleción terminal del brazo corto del cromosoma 7 de 5,1 Mb altera la dosis de un miRNA y más de 45 genes de referencia. Esta pérdida de material genético se ha descrito previamente en diferentes artículos asociada a fenotipos variables que incluyen malformaciones cardiacas, diversos grados de déficit cognitivo y rasgos faciales dismórficos.

Se ha postulado que en esta región existen diversos genes que bien actuando de forma aislada, bien en combinación, tienen un papel fundamental en el correcto desarrollo estructural del corazón (MAD1L1, FTSJ2, NUDT1, SNX8 y factores regulares del gen EIF3B) basándose en modelos animales[83]. En un estudio realizado en adultos afectos de tetralogía de Fallot en el que se analizaban sus CNVs (variantes del número de copias) mediante técnica Array-CGH se detectó un caso con haploinsuficiencia del gen CHST12, EIF3B y SNX8[84]. En otro estudio reciente Vanzo y cols postulan que la deleción del gen SNX8 está implicado en la presencia de malformaciones cardiacas, alteraciones fenotípicas, hipotonía y retraso global del desarrollo en una lactante de 36 meses[84,85]. Por último también está descrito que la haploinsuficiencia del gen SNX8 se relaciona con la alteración del desarrollo intelectual, sin presencia de cardiopatía[86].

El gen FAM20C ha sido asociado al síndrome de Raine que se caracteriza por rasgos dismórficos craneofaciales como hipoplasia nasal y a otros niveles osteoarticulares como hipoplasia de las falanges distales, formaciones óseas a nivel perióstico y talla baja. Es una enfermedad autosómica recesiva que se ha descrito en pacientes con deleción en homocigosis de la zona 7p22.3. En nuestro caso el paciente no sabemos si el paciente presenta una copia no alterada del gen FAM20C[87].

La deleción de nuestro paciente abarca todos los genes previamente citados. A nivel cardiológico presenta comunicación interauricular que se considera una malformación cardiaca menor, además de discapacidad intelectual, hipotonía y más de tres rasgos dismórficos craneofaciales.

Para finalizar con esta deleción cromosómica, en un estudio que se publicó en el año 2013 en el que se realizó la prueba array-CGH a un grupo de pacientes con fenotipos compatibles con el síndrome de Cornelia de Lange (SCL) que no presentaban mutaciones en los genes NIPBL y SMC1A, se encontraron diferentes desbalances cromosómicos, entre ellos una deleción de 0,769 Kb en la región 7p22.3[88]. En este caso, las características encontradas en la exploración del paciente no podemos considerarlas una fenocopia del SCL.

El paciente también presenta una duplicación de 2,2 Mb en el brazo largo del cromosoma 15, que altera la dosis de más de quince genes de referencia. El incremento de dosis de la región distal del cromosoma 15 se ha descrito asociado a un fenotipo característico denominado síndrome de sobrecrecimiento 15q que ha sido descrito bien en forma de trisomía, bien en forma de tetrasomía en más de 100 pacientes (incluidos abortos espontáneos). Este síndrome se caracteriza por la presencia de macrosomía (aunque en la lista de pacientes descritos por Gutiérrez-Franco y colaboradores parte de los pacientes presentan su perímetro cefálico y su talla por debajo del percentil 3), discapacidad intelectual, trastornos de conducta, fenotipo facial característico (cara alargada, nariz y mandíbula prominentes), anomalías digitales (polidactilia, clinodactilia,...) y anomalías renales como la agenesia renal o la hidronefrosis presente aproximadamente en la mitad de los pacientes descritos[89-91].

El paciente número 1 presenta conductas oposicionistas y trastorno de hiperactividad. En el momento actual no presenta macrosomía. Con respecto a los rasgos dismórficos craneofaciales encontramos: dolicocefalia, frente prominente, hipertelorismo, estrabismo convergente, filtrum largo y retrognatia. Se detectó hexadactilia en ambos pies. Tras el resultado del test Array-CGH a nuestro paciente se le realizó una ecografía abdominal y una analítica de la función renal que resultaron ser normales.

Dentro de este segmento cromosómico existen varios genes que se han asociado a patología neurológica (MEF2A, CHSY1 y TM2D3)[92]. El gen MEF2A codifica un factor de transcripción que regula la morfogénesis de las neuronas postsinápticas y cuyas mutaciones se han relacionado con el retraso en el desarrollo y el autismo[93]. Otro gen que se encuentra en el segmento afectado es el CHSY que codifica un glucosaminglicano que se expresa en la

superficie de numerosas células y participa en los procesos de reconocimiento y proliferación celular. Por su parte, el gen TM2D3, sintetiza una proteína relacionada con la familia de proteínas G transmembrana que participan en los complejas cascadas de muerte y proliferación celular.

El Caso número 1 es complicado, ya que las características encontradas, no se corresponden con síndromes puros, si no que son debidos a la conjunción de las alteraciones cromosómicas encontradas en los cromosomas 7 y 15 y según hemos definido con anterioridad la presencia de más de una CNV de tamaño considerable da lugar a fenotipos más complejos.

CASO 2

- Cariotipo materno 46, XY t(7;15) (p22;q26).
- Cariotipo paciente: 46, XY, der(7)(7;15)(p22;q26).
- Test Array-CGH y FISH:
  - 7p22.3p22.1 (178,208-5,337,472) x 3.
  - 15q26.3 (98,010,522-100,201,137) x 1.

El paciente ha heredado de la madre el cromosoma 15 anómalo y el cromosoma 7 normal, lo que ha dado lugar a una deleción de la región 15q26 del cromosoma 15, así como una trisomía de la región 7p22 del cromosoma 7, con translocación no recíproca 7p a 15q. El caso 1 y el caso 2 son primos hermanos por la rama materna, de forma que sus madres comparten la misma translocación balanceada.

Con respecto a la trisomía segmentaria de 5,1 Mb del extremo distal del brazo corto del cromosoma 7 altera la dosis de más de 40 genes de Refseq. A día de hoy se han descrito más de 40 pacientes con duplicaciones terminales del brazo corto del cromosoma 7, caracterizándose por un dismorfismo facial específico (macrocefalia, retraso de cierre de las fontanelas, hipertelorismo, orejas de implantación baja y puente nasal deprimido), además de

retraso mental, trastornos del lenguaje, hipotonía, bajo peso al nacer, criptorquidia y defectos cardiacos[94].

Recientemente se han descrito dos casos con una duplicación similar a la detectada en el caso índice. El primer caso es un lactante de de 18 meses con retraso psicomotor severo, hipotonía generalizada, dismorfia y retraso del lenguaje. El segundo caso es una adolescente de 14 años con discapacidad intelectual moderada y dismorfia facial similar a la descrita en el párrafo anterior[95,96].

Algunos de los genes afectados por la duplicación han sido descritos en el caso anterior (MAD1L1, FTSJ2, NUDT1, SNX8 y EIF3B)[92].

La duplicación del gen LFNG cuya dosis también se encuentra alterada en nuestro paciente se ha asociado a síndrome de Asperger. En nuestro caso, el niño presenta un retraso en la adquisición del lenguaje y afectación del área cognitiva, características que no son características de este síndrome. No obstante, este gen codifica una glicosiltransferasa que interviene en la neurogénesis[97].

Con respecto a la deleción terminal del brazo largo del cromosoma 15 de aproximadamente 2.2 Mb afecta a más de una decena de genes RefSeq. A día de hoy se han descrito 12 casos que presentan deleciones distales, de tamaño superior a la identificada en este caso, que mostraban un retraso de crecimiento pre y posnatal, defectos cardiacos, retraso del desarrollo y rasgos dismórficos[98]. Más concretamente, en DECIPHER se ha descrito un paciente con una deleción terminal, de tamaño ligeramente superior (unas 2.3 Mb), pero bastante solapante con la identificada en el caso índice, asociada a baja estatura y dismorfias faciales[99].

Como en el caso anterior, la patología del paciente se justifica por la conjunción de ambas alteraciones cromosómicas. En este caso, los rasgos dismórficos faciales, la macrocefalia relativa, el retraso en la adquisición del lenguaje y el cierre retrasado de la fontanela se asocia más a la alteración del cromosoma 7, mientras que el retraso en el crecimiento postnatal podría ser atribuido a la deleción del cromosoma 15.

El caso 2 tiene un hermano de 8 años, sin alteraciones cognitivas cuya fórmula cromosómica es la siguiente 46, XY t(7;15) (p22;q26). Es portador de una translocación recíproca entre los cromosomas 7 y 15, cuyo resultado es una modificación estructural de los mismos, con rotura y reunión en p22 y q26. Presenta la misma translocación balanceada que su madre. Con la técnica de array-CGH se determinó que no existían ganancias ni pérdidas de material genético que se asociasen a patología. Sin embargo, en los casos 1 y 2 han heredado un cromosoma sano y un cromosoma alterado maternos de la pareja 7p y 15 q, dando lugar en ambos casos a una monosomía y trisomía parciales.

CASO 3

- Test Array-CGH y FISH:
  - 5q12.1q13.2 (60,681,523-72,278,911) x 1.

El paciente presenta una deleción de 11,6 Kb en el brazo largo del cromosoma 5. La monosomía 5q12.1 se ha relacionado con un cuadro sindrómico caracterizado por retraso psicomotor patológico, rasgos toscos y anomalías oculares. Se ha descrito una zona crítica común en 4 pacientes de características similares de 2,63 Mb que contiene 12 genes, entre ellos KIF2A, que codifica para una proteína de la familia de las kinesinas implicada en el correcto desarrollo cerebral. Los pacientes presentan características morfológicas similares a nuestro caso índice como el fenotipo tosco, frente amplia, micrognatia y la hipertricosis. En uno de los casos se asocia a epilepsia y en otro describen la existencia de crisis febriles. El estudio oftalmológico en nuestro paciente ha resultado ser normal[100].

Un estudio más reciente describe una deleción de 887,69 Kb en la zona 5q12.1-5q12.3 en un niño con características dismorfológicas similares a las de nuestro paciente, afecto de discapacidad intelectual y convulsiones. En este caso describen la asociación de los genes HTR1A (receptor de la serotonina) y RNF180 (gen que codifica una proteína que participa en la mutilación de otros genes relacionados con la proliferación celular) con el retraso mental y la epilepsia[101].

La deleción del paciente se expande hacia q13.3, donde se ha descrito otra región relacionada con anomalías craneofaciales, auriculares y vertebrales, que podría estar modulando el fenotipo del paciente. La región presenta varios genes NAIP y OCLN que se relacionan con apoptosis y se han propuesto como candidatos de la morfogénesis craneofacial[102].

En nuestro paciente se determina la pérdida de numerosos genes, entre ellos los descritos en los apartados anteriores (KIF2A, NAIP, OCLN, HTR1A y RNF180). También presenta pérdida de SMN1 que se relaciona con la atrofia muscular espinal (dado el carácter recesivo de la enfermedad si la copia del otro alelo es sana no estaría afectado).

CASO 4

- Test Array-CGH y FISH:
  - 2q31.2q32.3 (179,356,437-195,896,363) x 1.
  - Xq24 (117,798,016-118,563,716) x 3.

La paciente presente una deleción intersticial de 16,5 Mb en el brazo largo del cromosoma afectando las bandas cromosómicas q31.2-q32.3. Altera la dosis de tres miRNAs y de más de cuarenta genes RefSeq, nueve de ellos genes mórbidos de OMIM, asociados a diversas patologías. La alteración ha resultado ser de novo.

En la literatura científica, se han descrito varias deleciones en 2q31.2q32.3 solapantes a la identificada en el caso índice (la mayoría identificadas mediante técnicas de citogenética convencional), asociadas a un retraso del crecimiento pre y postnatal, discapacidad intelectual severa, alteraciones del comportamiento y retraso en la adquisición del habla, macrocefalia, dismorfia facial característica (cara alargada, frente prominente, micrognatia, paladar ojival, orejas de implantación baja, cabello fino y escaso, piel fina y pálida, hernia inguinal, etc.)[103]. El cuadro clínico (discapacidad intelectual, trastornos del lenguaje y conductas autoagresivas) y

las alteraciones fenotípicas descritas coinciden con las características de nuestra paciente que presentaba el perímetro cefálico en un percentil 95 y rasgos dismórficos faciales similares.

Algunos de los genes localizados en está región podrían ser los responsables de las alteraciones neurológicas como el MYO1B, relacionados con la función neuronal. Por otra parte el gen GLS podría estar implicado en las alteraciones del comportamiento de los pacientes, ya que codifica una enzima cuya función es la conversión de glutamina en glutamato, neurotransmisor que actúa en varios procesos conductuales[103]. Por otra parte los polimorfismos del gen ZNF804A se han intentado relacionar con el desarrollo de esquizofrenia, trastorno bipolar y déficit de atención e hiperactividad. Este último presente en nuestra paciente. No obstante, la relación no ha podido ser demostrada en una muestra de pacientes ingleses[104]. Nuestra paciente también presenta haploinsuficiencia del gen FRZB que codifica una proteína que ha sido relacionada con la morfogénesis musculoesquelética y cuya deleción podría estar relacionada con las alteraciones craneofaciales encontradas[105]. Otro de los genes afectados por la deleción es el CERKL que codifica una enzima que convierte la ceramida en ceramida-1-fosfato, mediador de la apoptosis y supervivencia celular y que se postula relacionado con el desarrollo neuronal y la capacidad intelectual[106]. Por último, el gen ITG4A que codifica una integrina se ha relacionado en múltiples estudios con alteraciones del lenguaje y autismo[107-109].

La paciente también presenta una trisomía segmentaria de 766 Kb de material procedente de la banda Xq24, que solapa parcialmente con variación del número de copias (VNC) descritas en la población general, y que altera la estructura génica y/o la dosis de 9 genes de referencia.

A esta microduplicación se le ha asociado al síndrome de Hartsfield caracterizado por retraso mental severo, holoprosencefalia, ectrodactilia, fisura palatina y episodios de hipernatremia[110]. El fenotipo se ha relacionado con la duplicación de los genes SLC25A43 y SLC25A5 (que codifican proteínas transportadoras mitocondriales muy ubicuas en la corteza cerebral e hipocampo), también duplicadas en nuestra paciente, aunque nuestro caso índice no presenta las alteraciones fenotípicas comentadas. Por otra parte, la deleción de estas proteínas se ha relacionado con discapacidad intelectual no sindrómica[111].

CASO 5

- Test Array-CGH y FISH:
  - 17q12(31.474.318-33.679.670) x 3.

El caso número 5 presenta una duplicación intersticial de aproximadamente 2.2 Mb de la banda cromosómica 17q12 que altera la dosis de más de 40 genes de referencia.

La duplicación coincide con una región de reordenamiento recurrente, previamente reportada en la literatura como síndrome de microdeleción/microduplicación 17q12. Las microdeleciones de 17q12, que incluyen los genes HNF1β y LHX1 se han asociado a enfermedad renal quística, MODY5, atrofia pancreática, anomalías del hígado y trastornos neurocognitivos. En cambio, el evento recíproco, rara alteración del que existen pocos casos descritos, se ha asociado a retraso cognitivo y del desarrollo, anomalías del comportamiento y en menor frecuencia displasia focal cortical y epilepsia. En un estudio realizado en 2010, en el que se describen las características de 5 pacientes afectos de la microduplicación, cuatro de ellos presentaban un fenotipo normal y ninguno de ellos presentaba epilepsia[112]. Previamente esta alteración había sido descrita relacionada con epilepsia, característica que actualmente no está presente en nuestro paciente, aunque está descrita la penetrancia incompleta de esta alteración[113]. En todos los casos se detectó retraso cognitivo asociado y en uno de ellos se añadían problemas de comportamiento. Postulan la relación de las alteraciones neurológicas con el gen LHX1. Este gen codifica un factor de transcripción que interviene en el desarrollo del sistema Purkinje en el cerebelo, en la migración axonal cerebral y el desarrollo del sistema urogenital[112]. La alteración de nuestro paciente también incluye este gen. Otros genes afectados por la microduplicación son los TBC1D3H, TBC1D3E y ACACA que han sido relacionados con cánceres digestivos. El gen MYO19 relacionado con la obtención de energía en las mitocondrias. También se encuentra afectado el gen PIGW cuya deleción se ha asociado en la literatura médica a hernia diafragmática congénita[114].

La microduplicación ha sido heredada del padre, afecto de un grado de discapacidad intelectual más leve que el paciente. La hermana menor del caso índice también presenta la misma alteración, presentando un retraso generalizado en el desarrollo de menor intensidad que nuestro paciente. Todo ello nos hace plantearnos la expresividad variable de este reordenamiento cromosómico.

CASO 6

- Test Array-CGH y FISH:
  - 7q33q36.1 (136,934,609-150,618,500) x 1.

El caso número 6 presenta una monosomía segmentaria de aproximadamente 13,7 Mb, afectando a las bandas cromosómicas q33-q36.1. Altera la dosis de más de un centenar de genes RefSeq, muchos de ellos implicados en patología. La alteración ha resultado ser de novo.

Se han reportado con anterioridad, varios casos en la literatura médica con pérdidas de distinto tamaño de material del brazo largo del cromosoma 7 asociados a retraso psicomotor, pero sin poder definirse un síndrome característico[115].

Más recientemente se ha descrito una deleción coincidente con la identificada en este caso, aunque de menor tamaño (aproximadamente 12 Mb), en una mujer adulta con retraso mental, macrocefalia, trastorno del espectro autista y amenorrea primaria. En esta publicación establecen una relación entre el fallo ovárico y la pérdida de función de los genes NOBOX y CNTNAP2 (que codifican factores de transcripción que intervienen en la foliculogénesis), cuya dotación está alterada también en nuestra paciente[116]. Ésta no presenta amenorrea primaria (aunque en series de casos en los que se describen mutaciones en el gen NOBOX, la amenorrea es secundaria, apareciendo más allá de los 20 años)[117] y en una ecografía abdominal realizada no se visualiza ovario izquierdo. Tampoco se ha observado macrocefalia ya que el perímetro cefálico del caso 6 se ha mantenido entre el percentil 25 y el 50 durante todo su desarrollo.

Los genes ZC3HAV1, HIPK2, SLC37A3, ADCK2, NDUFB2, BRAF, MRPS33, MGAM, EPHA1, SSBP1, ARH6EF de los que nuestra paciente solo presenta una copia codifican diferentes

proteínas que se expresan en el sistema nervioso central y que podrían estar relacionados con un incorrecto desarrollo del mismo[118]. El gen AKR1D1 cuya dotación está afectada en este caso, se expresa en el ojo, pero hasta la fecha no se ha reportado ningún caso en el que se relacione con hipovisión.

CASO 7

- Test Array-CGH y FISH:
  - 15q21.1q21.2 (45,655,328-48,351,718) x 1.

El caso número 7 presenta una deleción intersticial de aproximadamente 2,7 Mb en el brazo largo del cromosoma 15, afectando a las bandas q21.1 –q.21.2. Altera la dosis de más de veinte genes de referencia. La deleción ha resultado ser de novo.

Las deleciones intersticiales de la banda 15q21.1 son muy infrecuentes. Uno de los genes afectados por la deleción es el FBN1 (gen de la fibrilina 1) que codifica una glicoproteína de la matriz extracelular. Las mutaciones en el gen FBN1 se han asociado al Síndrome de Marfan, enfermedad autosómica dominante que constituye una afección sistémica del tejido conectivo. Se caracteriza por una combinación variable de manifestaciones cardiovasculares como los aneurismas de aorta y la insuficiencia mitral, músculo-esqueléticas como la hiperlaxitud articular y la escoliosis y oftalmológicas como las cataratas y la luxación del cristalino. Los afectados presentan un fenotipo longilíneo.

A día de hoy se han reportado varios casos de haploinsuficiencia del gen FBN1 que presentan rasgos clínicos del síndrome de Marfan y alteraciones cognitivas[119,120]. Algunos de los casos presentan discapacidad intelectual y uno de ellos (cuya deleción solapa con la del paciente) trastorno de déficit de atención e hiperactividad y problemas con la adquisición del lenguaje. El caso índice presenta algunas de las características fenotípicas descritas en el síndrome de Marfan-like (hiperlaxitud articular, escoliosis y altura próxima a percentil 90). Se le ha realizado un estudio cardiológico y oftalmológico que muestran normalidad en el arco aórtico y el cristalino respectivamente. El hecho de que no todos los pacientes que presentan

haploinsuficiencia del gen FBN1 presenten discapacidad intelectual, señala que existan otros genes implicados que puedan ser los responsables de dicha alteración como el SEMA6D comprometido también por la alteración de nuestro paciente. El gen SEMA6D codifica una proteína de la familia de las semaforinas necesarias para el correcto desarrollo axonal. Se expresa a nivel de numerosas áreas del sistema nervioso central (ventrículos laterales, quiasma óptico, núcleo estriado, plexos coroideos, protuberancia, etc.) y ha sido relacionado con diversa patología como el parkinson, trastornos del lenguaje y autismo[121].

CASO 8

- Test Array-CGH y FISH:
  - 12q21.1q21.31 (72,406,097-81,585,992) x 1.

El caso 8 presenta una deleción intersticial de 9,18 Mb que altera la dosis de 29 genes de referencia. La deleción ha resultado ser de novo.

Las deleciones en 12q21 son poco frecuentes y hasta la fecha se han descrito 11 casos que presentan dicha alteración. Dichos pacientes presentan retraso madurativo y rasgos dismórficos. Klein et sugieren una correlación entre la deleción 12q21.1 y la hiperqueratosis pilaris y exponen una tabla con las principales características fenotípicas de varios de estos niños, estando las orejas de implantación baja y la frente prominente presentes en todos ellos. Ambas características son compartidas por nuestro paciente, no así las alteraciones cutáneas[122].

En un artículo publicado en 2008 describen un paciente con una deleción en 12q21.1 en homocigosis afecto de retraso generalizado del desarrollo, dismorfia craneofacial y úvula bífida. Al extender el estudio al resto de la familia, un hermano sano, sin fenotipo reportado presenta la misma deleción. Este hecho puede sugerir un hallazgo casual o bien una penetrancia incompleta de la alteración[123].

En referencia a los genes afectados, el gen NAV3, también denominado POMFIL1 se expresa a nivel de la membrana nuclear de las neuronas del sistema nervioso central y

periférico. Se postula que interviene en la neurogénesis y también en el desarrollo de tumores cerebrales[124].

CASO 9

- Test Array-CGH y FISH:
  - 1q21.1 (144,475,612-146,290,831) x 1.

En el caso 9 encontramos una microdeleción de la región 1q21.1 de 1,8 Mb que solapa con una región de reordenamiento recurrente previamente descrita en la literatura como síndrome de microdeleción distal 1q21.1 (OMIM #612474) que afecta a 22 genes. El mecanismo subyacente es una recombinación homóloga no alélica.

La microdeleción 1q21.1 ha sido ampliamente reportada. Se denomina síndrome de microdeleción distal de 1q21.1. Esta alteración presenta una expresión fenotípica variable que incluye desde retraso mental leve a moderado, rasgos faciales dismórficos, anomalías oculares, defectos cardiacos y genitourinarios, malformaciones esqueléticas, convulsiones y alteraciones psiquiátricas y del comportamiento (que incluyen autismo, trastorno de déficit de atención e hiperactividad y trastornos del sueño)[125]. Nuestro paciente evita el contacto social y es capaz de realizar sumas de números de tres cifras con tres años, no presenta alteraciones en el fenotipo ni crisis epilépticas. Esta microdeleción también se ha reportado asociada a esquizofrenia. Algunos autores concluyen que está presente hasta en el 0,5% de los pacientes afectados[126,127].

En un estudio realizado a 5218 pacientes afectos de diferentes grados de discapacidad intelectual, esta deleción se encontró en 25 casos. No se encontró en ninguno de los controles (n: 4737). Concluyeron que esta microdeleción se caracteriza por presentar un fenotipo variable, incluyendo retraso mental de leve a moderado, microcefalia, anomalías cardiacas y cataratas. En 3 de los casos se heredó de un progenitor con un fenotipo leve y en 6 casos de un progenitor sano por lo que además de que los fenotipos son variados, la penetrancia es incompleta. La prevalencia de la microdeleción en esta población fue de un 0,26%[128].

En otra serie de 21 pacientes descritos por otro autor, la microcefalia tanto en los probandos, como en sus progenitores, era la característica más frecuentemente encontrada. Ésta la relacionan con la deleción del gen HYDIN2 que codifica una proteína que se expresa exclusivamente en el cerebro[129]. La deleción de nuestro paciente no incluye a este gen y mantiene un perímetro cefálico acorde a su peso y talla.

El segmento delecionado incluye los genes GJA5 y GJA8 que han sido relacionados con patología cardiaca y ocular respectivamente[130,131]. En nuestro paciente no se ha encontrado alteraciones a estos niveles.

Por último, el arrayCGH no pudo ser realizado al donante de esperma por lo que no podemos asegurar si la alteración ha sido de novo. En la literatura médica se ha reportado que entre 18% y 50% de las deleciones ocurren de novo. El resto se heredan como un rasgo autosómico dominante de padres poco o nada afectos.

Como conclusión, la microdeleción distal recurrente de esta banda se considera que presenta una expresividad variable y penetrancia incompleta, clasificándose actualmente como una variante de susceptibilidad que predispone a problemas del neurodesarrollo.

CASO 10

- Test Array-CGH y FISH:
  - 3q26.31.q26.32 (173,671,248 – 178,466,125) x 1.

El caso número 10 presenta una deleción de 4,795 Mb que altera la dosis de los genes TNFSF10, AADACL1, ECT2, SPATA16, NLGN1, NAALADL2, UBE2V1P2 y TBL1XR1. La alteración ha resultado ser de novo.

En la literatura científica se encuentra reportado un caso de un reordenamiento entre los cromosomas 3, 11, 12 y 21, con una pequeña deleción en 3q26.31, incluida en la que presenta el paciente. Esta microdeleción afectaba al gen NAALADL2 (alterado en nuestro paciente), y se propuso como uno de los posibles causantes del fenotipo del probando, que consistía en retraso

mental leve, obesidad y rasgos dismórficos (sinefridia y facies tosca), características no observadas en nuestro paciente[132]. También se ha encontrado la deleción 3q26.3-3q26.32 en un niño afecto de discapacidad intelectual severa, convulsiones y microcefalia en el que se detectó monosomía del gen NLGN1 y NAALADL2. En este caso su madre sana con fenotipo no alterado presentaba la misma deleción lo que atribuyen a una penetrancia incompleta de la misma[133].

Se ha postulado la relación de este gen con el SCL, debido a la existencia de individuos con características clínicas típicas de este síndrome y trisomías que afectan a este gen. No obstante, el estudio de las mutaciones específicas fue negativo[134].

La deleción de nuestro caso también comprende el gen NLGN1 con expresión en el sistema nervioso central. La proteína que codifica (una neuroligina) se une a los receptores de superficie neuroxinas. Este complejo es necesario para la formación de unas adecuadas conexiones sinápticas para que se produzca una correcta neurotransmisión[135]. En un artículo publicado recientemente en Nature, la desregulación de la expresión de las neuroliginas se ha relacionado con los trastornos del espectro autista[136].

CASO 11

- Test Array-CGH y MLPA:
  - 15q11.2-15q13.1 (23,191,003-28,535,051) x 1.

El caso número 11 presenta una deleción de 5,34 Mb que afecta a 17 genes. Esta niña acudió a la consulta de Neuropediatría habiéndose realizado previamente la prueba de ArrayCGH en un centro privado con un nivel de resolución de 400 K. La región delecionada incluye los genes UBE3A, SNRPN, GABRB3 y OCA2 que se asocian con los síndromes de Angelman (SA) y de Prader Willi (SPW). Dado el fenotipo de la paciente (microcefalia, hipopigmentación de piel y pelo, alteraciones del movimiento...) se decidió realizar estudio específico de SA mediante FISH.

El SA es un conocido desorden que afecta a 1/40000 recién nacidos. Los pacientes pueden presentar discapacidad intelectual en diferentes grados, alteraciones del lenguaje, convulsiones, alteraciones del movimiento y del equilibrio, anomalías del comportamiento e hipopigmentación de piel y pelo[137].

Los mecanismos genéticos por los que se produce son cuatro. Aproximadamente el 70 % de los casos se debe a la deleción intersticial del cromosoma 15q11.2-q13, un 2 % se debe a disomía uniparental paterna, el 2-3% a defectos de imprinting y el 25% a mutaciones en el gen UBE3A.

El gen UBE3A codifica la proteína ubiquitina ligasa E3A que actúa como coactivador transcripcional y se expresa a nivel cerebral, principalmente en las neuronas y no en la neuroglía. En modelos animales se ha demostrado que las alteraciones de este gen dan lugar a anomalías en las ramificaciones dendríticas y por lo tanto alteraciones a nivel de la sinapsis neuronal. Margolis et al, encontraron que la UBE3A tiene un papel fundamental en la degradación del factor de intercambio de nucleótidos guanina efexin-5 (E5). La expresión elevada de este factor se ha relacionado con la alteración cognitiva del SA, al encontrarse una elevación en el modelo ratón de esta enfermedad[138].

El gen GABRB3 codifica un receptor que se expresa en el sistema nervioso central implicado en la neurotransmisión gabaérgica. La molécula GABA se considera el factor más importante que interviene en la inhibición de la neurotransmisión en el cerebro de los mamíferos. Sobre esta familia de receptores actúan numerosos fármacos como los barbitúricos, las benzodiacepinas y el etanol. Las deleciones intersticiales descritas en el SA que afectan a este gen se traducen en una expresión menor de este receptor y por lo tanto en alteraciones de la neurotransmisión que podrían contribuir a los déficits neurológicos de estos pacientes[139].

El gen SNRPN codifica dos polipéptidos que intervienen en el procesamiento del RNA y en el fenómeno de imprinting de esta zona cromosómica 15q11.2. Este gen presenta elevados niveles de expresión en el cerebro y corazón según se ha demostrado en modelos animales[140].

El gen OCA2 codifica una proteína que interviene en la regulación del pH de los melanosomas. Se considera que las mutaciones de este gen son las responsables de la hipopigmentación del albinismo oculocutáneo tipo II, que en ocasiones coexiste con el SA y el SPW[141].

Por último, dado que por array-CGH la región delecionada es mayor que la región del síndrome de Angelman, el cuadro clínico del probando puede tener otros rasgos fenotípicos y clínicos además de los de dicho síndrome. Dada la corta edad de la paciente es necesario un correcto seguimiento de la misma.

CASO 12

- Test Array-CGH y FISH:
  - 16p11.2 (29,581,485 – 30,098,040) x 1.

El caso número 12 presenta una microdeleción de 0,517 Mb que afecta a 12 genes que ha resultado ser de novo.

Las deleciones y microduplicaciones de 16p11.2 han sido ampliamente descritas en la literatura médica asociadas a trastornos del desarrollo, discapacidad intelectual y autismo. En un estudio realizado en 2010 por Shinawi et al, en el que se realiza un análisis pormenorizado del fenotipo de 18 pacientes afectos de esta deleción no se consigue establecer un correlación genotipo-fenotipo directa. Las características clínicas más frecuentemente encontradas son distintos grados de DI y compromiso del lenguaje. Solamente tres pacientes cumplían criterios de autismo, aunque en la gran mayoría se describen otros problemas conductuales como el TDAH como en el caso de nuestro probando. Uno de los niños no presentaba ninguna sintomatología. Las características dismorfológicas faciales más frecuentemente encontradas fueron anomalías en la implantación de los pabellones auriculares, frente amplia, hipertelorismo y raíz nasal ancha (características presentes en el caso índice). La mayor parte de los pacientes presentaba macrocefalia (el PC de nuestro paciente está en el percentil 75). También se ha visto asociación con sindactilia y escoliosis[142].

En uno de los casos la deleción se había heredado de un progenitor asintomático y en otro caso de un progenitor con afectación leve. Por ello, remarcan la existencia de una penetrancia incompleta y una expresividad variable de los rasgos clínicos. Esto mismo se ha postulado en otros estudios posteriores en los que se ha detectado gran variabilidad intrafamiliar[143]. En el probando la alteración ha resultado ser de novo. El hermano menor del probando presentan discreta hipoacusia secundaria a otitis de repetición y déficit de atención con dificultades a nivel escolar sin encontrarse alteraciones en el resultado del ArrayCGH.

Algunos de los genes afectados por la deleción son el TBX6 que interviene en el desarrollo del tubo neural regulando la expresión del gen SOX2[144]. Otro de los genes afectados es el gen DOC2A que codifica una proteína cuyo dominio C2-like actúa como sensor para el calcio e interviene en la fase lenta asíncrona de la neurotransmisión. Se encuentran altos niveles de trascripción de este sensor a nivel de tejido cerebral[145].

Otro de los genes afectados es ALDOA que codifica una enzima glicolítica que cataliza la conversión reversible de fructosa-1,6-bifosfato a gliceraldehido 3-fosfato y dihidroxiacetona fosfato que se expresa en músculo, cerebro y tejido nervioso periférico. Algunas mutaciones puntuales se han asociado a alteraciones en el depósito de glucógeno tipo XII[146].

CASO 13

- Test Array-CGH y FISH:
  - 9q34.11(130,412,070-131,456,837) x 1.

El caso 13 presenta una deleción intersticial de 1.04 Mb en la banda cromosómica 9q34.11 que altera la dosis de 20 genes Refseq. Ha resultado ser de novo.

La deleción descrita no coincide con CNVs previamente descritas en población general y altera la estructura y/o dosis de diversos genes, entre los que cabe destacar el gen SPATN1 (spectrin alpha, non-erythrocytic 1). Este gen codifica una proteína filamentosa del citoesqueleto muy extendida a nivel celular que se ha relacionado con procesos de autofagia y degeneración neuronal. Las mutaciones de este gen se han relacionado con encefalopatía

epiléptica infantil temprana tipo 5 en varios niños y retraso severo del desarrollo no sindrómico sin epilepsia en un paciente[147,148]. Nuestra paciente presenta rasgos dismórficos, pero no epilepsia.

La deleción detectada en este paciente también altera la dosis de los genes DOLK y CRAT que se consideran genes mórbidos relacionados con el desarrollo cognitivo en OMIM y el gen LRRC8A que se asocia con la agammabulinemia 5.

El gen DOLK codifica una enzima que cataliza la fosforilación CTP-mediada del dolicol e interviene en el último paso en la fosforilación de la misma. Esta enzima interviene en numerosas reacciones de glicosilación y su deficiencia se ha asociado con los trastornos congénitos de la N-glicosilación (tipo Im) que asocian cardiomiopatía, trastornos de la migración neuronal e hipotonía muscular. El estudio de sialotransferrinas no ha sido realizado en esta paciente[149].

El gen CRAT codifica la proteína carnitin acetiltransferasa que interviene en la formación de acilcarnitina. Actúa a nivel mitocondrial, en los peroxisomas y en el retículo endoplásmico. Se ha descrito que su función a nivel cerebral está disminuída en los pacientes afectos de enfermedad de Alzheimer[150].

CASO 14

- Test Array-CGH y FISH:
  - 14q23.1-q23.2 (56,543,064 – 63,459,672) x 1.

El caso número 14 presenta una deleción de 6,917 Mb que afecta la dosis de 44 genes.

A fecha actual se han descrito varios casos, algunos de ellos dentro de la misma familia, que presentan deleción en esta región del cromosoma 14 y que están afectos de un cuadro sindrómico caracterizado por anoftalmia, hipoplasia pituitaria y anomalías en el sistema auditivo. Este cuadro sindrómico se ha asociado a retraso psicomotor, hipotonía y rasgos dismórficos faciales[151].

Los genes que se han relacionado con las alteraciones en el desarrollo hipofisario son el BMP4 y el SIX6. El primero de ellos no se encuentra afectado en nuestro paciente, mientras que el segundo sí. La haploinsuficiencia del gen SIX6 también se ha relacionado con anoftalmia[152]. En el momento actual el paciente no presenta manifestaciones clínicas de defecto de función en esta glándula, ni alteraciones oculares. La anoftalmia y las alteraciones en el desarrollo del globo ocular y de los nervios ópticos también se han asociado al gen OTX2 y RTN1 que presentan una dotación normal en el caso índice.

Se han establecido relaciones entre las malformaciones craneofaciales y de los pabellones auriculares y la haploinsuficiencia del gen SIX1 del que el paciente 15 presente una sola copia y que podría justificar el fenotipo del mismo (plagiocefalia, orejas de implantación baja, frente amplia, epicantus, labios finos y filtrum corto)[152].

La familia de los genes SIX se considera una nueva clase de genes homebox que codifican factores de transcripción que se relacionan con factores de crecimiento importantes en el desarrollo estructural del sistema visual, auditivo y de otros tejidos como el músculo estriado y gonadal. Su sobreexpresión se ha observado en el desarrollo de tumores[153]. El probando tiene afectados los genes SIX1, SIX4 y SIX6.

CASO 15

- Test Array-CGH y FISH:
  - 1q21.1 (144,940,640-146,290,972) x 1.
- Estudio Síndrome X-frágil (2006): negativo. Técnica Southern blot.
- Estudio Síndrome X-frágil (2012): positivo con más de 250 repeticiones del trinucleótido CGG. Técnica PT-PCR.

El caso número 15 presenta una monosomía segmentaria de 1.35 Mb localizada en el brazo largo del cromosoma 1. Altera la dosis de más de una decena de genes. Como en el caso del

paciente 9 esta deleción solapa con una región de reordenamiento recurrente previamente descrita en la literatura como síndrome de microdeleción distal 1q21.1

Este paciente constituye un caso complejo. Presenta un fenotipo físico y conductual sugestivo de Síndrome de X-frágil, exceptuando su microcefalia. El estudio FRAXA se realizó en 2006 con resultado negativo, que a posteriori se demostró ser un falso negativo. Ante la ausencia de un diagnóstico etiológico, se realizó la técnica Array-CGH encontrándose la deleción 1q21.1 que podría justificar el retraso cognitivo del paciente. En la visita con la genetista, ante su fenotipo característico pidió consentimiento materno para realizar de nuevo el estudio de X-Frágil, en esta ocasión por PT-PCR, técnica más fiable y robusta que el shoutern blot obteniendo un resultado positivo. Es probable, que si el primer test hubiera sido diagnóstico no se le hubiera realizado la prueba Array-CGH y no sabríamos que las alteraciones que presenta el niño son debidas a la conjunción de la deleción 1q21 y la expansión anómala del triplete CGG en el cromosoma X.

Los genes implicados en la deleción 1q21 forman parte de lo que se denomina síndromes por genes contiguos. Como en el caso 9, el probando presenta haploinsuficiencia de los genes GJAB y GJA5 pero no se han detectado alteraciones en el desarrollo ocular y cardiaco respectivamente.

Brunnetti Pierri observó que los pacientes que presentaban una microdeleción de esta zona cromosómica presentaban microcefalia, mientras que los que presentaban microduplicaciones se observaba con mayor frecuencia macrocefalia. Postula que el gen HYDIN es un gen dosis sensible cuya deleción de una copia da lugar a la microcefalia. Su expresión es exclusiva en cerebro[129]. Aunque nuestro paciente presenta un perímetro cefálico en -3,02 DE, no se ha detectado alteraciones en la dotación de este gen. A nivel de dismorfología se encuentra frecuentemente frente amplia y abombada e hipertelorismo, características presentes en nuestro paciente.

Como se ha comentando en la introducción el síndrome X frágil se considera la causa de retraso mental heredada más frecuente con una prevalencia de una 2% en población de DI. El

gen FMR1 en el cromosoma Xq27.3 contiene entre 5 y 40 repeticiones consecutivas del trinucleótido CGG. Cuando hay entre 40 y 200 repeticiones, se considera una premutación inestable, que puede expandirse durante la meiosis y transmitirse a la descendencia. Más de 200 ó 250 repeticiones se asocian a las alteraciones fenotípicas (macrocefalia, orejas grandes y despegadas, cara estrecha y alargada, paladar ojival, macroorquidismo…) discapacidad intelectual y trastornos sociales descritos en este síndrome como el TDAH[45].

CASO 16

- Test Array-CGH y FISH:
  - 17p11.2 (16,947,482-20,160,197) x 1.

El caso número 16 presenta una deleción intersticial de 3.2 Mb en la banda 17p11.2, coincidente con la deleción típica causante del síndrome de Smith-Magenis.

El síndrome de Smith-Magenis (SMS) es una rara alteración en la que se pueden asociar múltiples malformaciones congénitas, problemas de comportamiento (autoagresiones, trastornos del sueño…), talla baja, braquidactilia, rasgos dismorfológicos faciales principalmente de línea media, alteraciones oculares e hipotonía. La prevalencia estimada es 1:15.000–25.000[154,155]. En la exploración física del probando destaca su talla baja, asociado a un fenotipo con dismorfias faciales (hipertelorismo, prognatismo y diastema dental marcada), braquidactilia, astigmatismo e hipotonía de extremidades. Como es característico en este síndrome, el paciente presenta un trastorno de conciliación del sueño en tratamiento con melatonina.

La estrategia diagnóstica se basa en el estudio del brazo largo del cromosoma 17, buscando deleciones o mutaciones que afecten al gen RAI1. Los estudios moleculares muestran que las características de SMS se deben a la haploinsuficiencia del gen RAI1, mientras que la variabilidad y severidad del cuadro está modificada por otros genes contenidos en la zona cromosómica 17p11.2. Entre ellos se encuentra el NT5M que regula la formación de dTTP en la mitocondria y cuya dotación también está alterada en el probando[154].

En el 90% de los casos se encuentra la microdeleción, mientras que el 10% de los casos se deben a mutaciones en el gen (se han descrito más de 12). De los pacientes en los que se encuentra la microdeleción, el 70% presentan un deleción común de 3,7 Mb que abarca entre 38 y 70 genes, de forma que esta afección constituye lo que se denomina un síndrome de genes contiguos. En este caso la deleción es un poco menor, abarca 3,2 Mb. En la literatura médica está descrito que los pacientes que presentan mutaciones tienen fenotipos menos severos que los pacientes que están afectos de la microdeleción[157]. Curiosamente, los primeros no estarían afectos de talla baja[155].

La función de este gen no está completamente definida, pero es probable que codifique un factor de transcripción que actúa en numerosas vías biológicas que están alteradas en SMS. Estudios sobre su función han determinado que juega un papel fundamental en la regulación del ritmo circadiano actuando sobre el gen CLOCK, en el metabolismo lipídico y en la neurotransmisión. Se postula que interviene en la regulación de la migración celular en la cresta neural y en el establecimiento de los patrones axonales[157].

El riesgo de recurrencia en los hermanos del probando, con un arrayCGH normal en los padres como en el caso del paciente es menor al 1%. El riesgo se incrementa si uno de los padres porta un reordenamiento balanceado o un mosaicismo en el gen RAI1[156].

CASO 17

- Test Array-CGH y FISH:
  - 15q13.2-q13.3 (28,296,647-30,423,222) x 1.

El caso número 17 presenta una deleción de 2,127 Mb que se ha relacionado con el síndrome de deleción 15q13.3. Altera la dosis de 12 genes, algunos de ellos asociados a patología. La alteración ha resultado ser de novo.

El síndrome de deleción en 15q13.3 se asocia a un fenotipo muy variable, de forma que miembros de una misma familia afectos por esta alteración presentan afecciones diversas. Se caracteriza por discapacidad intelectual en distintos grados (así como intelecto normal) y

desórdenes neuropsiquiátricos que incluyen autismo, TDAH, ansiedad y cambios de humor. En algunos pacientes se han descrito rasgos dismórficos, pero no constituyen un fenotipo consistente o reconocible[158]. En este caso no se detectaron rasgos dismórficos reseñables, pero además del déficit cognitivo el paciente está diagnosticado de TDAH así como de conductas autoagresivas.

Los pacientes que presentan la deleción en homocigosis tienen severos problemas del neurodesarrollo, encefalopatía epiléptica, hipotonía y fallo de medro[159].

Esta deleción afecta al gen CHRNA7, que codifica para un receptor de acetilcolina de tipo nicotínico que interviene en la sinapsis. Se ha relacionado además con epilepsia (epilepsia mioclónica juvenil), esquizofrenia y trastorno bipolar. Shinawi et al concluyen en un trabajo realizado en 2009 que aunque la haploinsuficiencia de este gen genera los diferentes fenotipos neuroconductuales. Posteriormente se han realizado otros estudios en los que se ha llegado a la misma conclusión[159,160].

Otros genes alterados en nuestro caso índice relacionados con patología son el TRPM1, que codifica una proteína relacionada con los canales de membrana del calcio. Sus mutaciones se asocian a melanomas metastáticos y ceguera nocturna y el gen KLF13 que pertenece a una familia que codifican factores de transcripción que se han asociado a alteraciones estructurales cardiacas, cáncer oral e inmunodeficiencias. Actualmente el probando no presenta ninguna de las citadas manifestaciones[161].

CASO 18

- Test Array-CGH y FISH:
  - 8p22p21.1 (17,232,223-28,832,413) x 1.
  - 8p12 (30,382,687-30,501,049) x 3.

El caso número 18 presenta una deleción de 11,6 Mb que altera la dosis de más de 50 genes, algunos de ellos descritos en OMIM en asociación a patología y una duplicación a nivel

8p12 de 118 Kb que no coincide con CNVs presentes en la población general. La identificación de dos alteraciones localizadas en el brazo corto del cromosoma 8 sugiere la presencia de un posible reordenamiento complejo en esta región. Ninguna de los dos alteraciones se han detectado en el test de ArrayCGH en sus progenitores, lo que sugiere que han aparecido de novo, o bien que uno de sus progenitores sea un mosaico, como mínimo a nivel de las células germinales (hecho poco probable).

La deleción del caso índice presenta un tamaño considerable y solapa parcialmente (42%) con CNVs polimórficas. Altera la dosis de unos 50 genes, algunos de ellos como el EBF2, GNRH1 y EXTL-3 asociados a patología. En contraste con las deleciones terminales del brazo corto del cromosoma 8, las deleciones intersticiales presentan una amplia heterogenicidad fenotípica, incluyendo entre ellas la microcefalia y discapacidad intelectual[162]. El perímetro cefálico del probando se encuentra en -1,40 DE.

El EBF2 es un factor de transcripción de células mesenquimales como los osteoclastos y adipocitos. Su déficit se relaciona con una disminución de la masa ósea por aumento de la actividad de los osteoclastos[163]. El gen GNRH1 codifica la hormona liberado de gonadotrofinas y sus mutaciones se asocian a hipogonadismo hipogonadotropo sin anosmia[164]. Estas características no se han estudiado en el probando. El gen EXTL-3 codifica un receptor de proteínas reg (regeneración celular), del que se ha detectado expresión en el páncreas, hueso y cerebro principalmente.

La duplicación a nivel 8p22-p21.3 se ha relacionado con anormalidades en el cuerpo calloso[165]. Nuestro paciente, presenta adelgazamiento del mismo, pero curiosamente está afecto del fenómeno contrario, la deleción de esta zona cromosómica.

La trisomía 8p12 afecta al gen RBPMS que codifica una proteína de unión a RNA de la familia RRM. Interactúa con una compleja red de proteínas (aproximadamente 50), algunas de ellas relacionadas con el desarrollo de ataxias cerebelosas como la ATXN1, ATN1 y QK1 por degeneración de las células de Purkinje[166]. No sabemos qué influencia puede tener el exceso de DNA en la función de estos genes.

CASO 19

- Test Array-CGH y FISH:
  - 22q11.21(19,063,227-19,835,558) x 3.

El caso número 19 presenta una deleción intersticial de 770 Kb que afecta a una veintena de genes. Algunos de ellos han sido reportados en OMIM como causantes de patología en humanos. La alteración ha sido heredada de la madre.

La región cromosómica 22q11.21 es una zona bien caracterizada, rica en genes y con tendencia a encontrar múltiples reordenamientos que dan lugar a síndromes genéticos como el síndrome de DiGeorge/síndrome velocardiofacial, síndrome de Lenz y síndrome de microduplicación 22q11.2. La frecuencia de microdeleciones es alta (1/4000) y basándose en el mecanismo por el que se producen, se debería encontrar una frecuencia similar de microduplicaciones. La búsqueda activa en familiares de probandos con microdeleciones ha encontrado casos de microduplicación considerándose la duplicación de 22q11.2 un nuevo desorden genético que es complementario a la microdeleción. La baja frecuencia encontrada se explica por la alta variabilidad y penetrancia incompleta de la alteración[167].

Recientemente se ha publicado un artículo en el que se caracteriza a 11 niños entre los 3 y 11 años con microduplicaciones a este nivel y se concluye que aunque todos los niños presentan algún grado de discapacidad intelectual, ésta varía desde muy leve a severa y que se asocian otros problemas como el déficit de atención, problemas en la relación social y de comportamiento. Todos ellos presentaban algún rasgo dismórfico facial (no detectados en el caso índice) y dos de ellos padecían epilepsia generalizada como nuestro probando[77].

Zhishuo et al describen varios casos, siendo el caso número 6 el que presenta la duplicación intersticial idéntica a la del paciente. Dada su corta edad (2 meses) no se define el fenotipo del mismo, aunque su manifestación clínica principal son las malformaciones genitourinarias (ausentes en el caso índice). La duplicación es heredada del padre asintomático[168]. En DECIPHER existen otros 2 casos reportados con esta duplicación como único hallazgo tras

estudio mediante microarrays. En el caso 248395, la duplicación es heredada de un padre normal y el caso índice presenta malformaciones múltiples y discapacidad intelectual. Para el caso 249936 se reporta comportamiento autista.

Se ha descrito un alto grado de transmisión familiar de progenitores que presentan fenotipos leves o asintomáticos[168]. Coincidiendo con lo descrito, nuestro caso ha heredado la alteración de su madre con fenotipo normal.

Dentro de los genes implicados en la duplicación del paciente, no se encuentra el TBX1 (de la familia de los genes estructurales T-box) pero sí los genes ZNF74 y el LZTR1 que actúan como factores de transcripción. Se postula su importancia en un adecuado desarrollo de la embriogénesis. Otro gen afectado es el SNAP29 que interviene en el transporte de sustancias a nivel de las membranas plasmáticas celulares[169].

CASO 20

- Test Array-CGH y FISH:
  - Xp22.2 (13,405,350-14,204,866) x 2.

El caso número 20 presenta una disomía segmentaria de 800 Kb que no solapa con CNVs conocidas y altera la dosis de 7 genes RefSeq, algunos de ellos descritos en OMIM asociados a patología.

Así mutaciones del gen TRAPPC2 que codifica una proteína involucrada en el transporte vesicular intracelular se han reportado como causa de espondiloepifisiopatía displásica tardía[170], mientras que el gen OFD1 se ha descrito asociado a varias patologías descritas en orphanet:

Síndrome orofaciodigital tipo 1 asociado a muerte perinatal en varones.

Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel tipo 2 del que no se han reportado supervivientes más allá de las 8 semanas de vida.

Retinitis pigmentaria tipo 23.

Síndrome de Joubert con defecto ocular. El síndrome de Joubert (SJ) con defecto ocular es, junto con el SJ puro, el subtipo más frecuente del síndrome de Joubert y trastornos relacionados, y se caracteriza por los rasgos neurológicos del JS asociados a una distrofia retiniana. La edad de aparición y la gravedad de la afectación retiniana son variables, en un rango entre la ceguera congénita en pacientes con amaurosis congénita de Leber y una retinopatía progresiva con conservación parcial de la visión.

En estudios con animales se ha sugerido que este gen tiene una función importante en el desarrollo y correcta función de los cilios celulares a nivel renal, pulmonar y del tubo neural[171]. Los síndromes descritos previamente comprenden discapacidad intelectual en su mayoría, aunque no comparten otras características presentes en el probando como la tetraparesia espástica-distónica. En la neuroimagen del caso índice se ha detectado atrofia cerebelosa asociada a megacisterna magna, aunque no el característico signo del diente molar.

Se determina que la microduplicación es heredada de la madre sin fenotipo reportado, se realizó el estudio ArrayCGH al hermano de la madre siendo el estudio negativo. El hallazgo de variantes de número de copia del cromosoma X en varones con fenotipo de retraso mental u otras patologías, heredadas de madre sin fenotipo, es una situación controvertida, en la que la patogenicidad de la alteración no esté clara, debido a diversos factores, principalmente a patrones de inactivación selectiva del cromosoma X en mujeres y/o contenido génico de las regiones implicadas en el reordenamiento.

## CASO 21

- Test Array-CGH y FISH:
  - 12q21.2 (74,580,278-75,186,064) x 1.

El caso 21 presenta una monosomía segmentaria de 606 Kb en 12q21.2 que altera la dosis de 2 genes de referencia (NAP1L1 y PHLDA1). La alteración ha resultado ser de novo.

Tras la cita y consiguiente revisión de la historia clínica, la paciente inició cuadro de disfagia para sólidos y líquidos y disfonía progresiva. Cuatro meses después del inicio de los síntomas

presentó una parada cardiorespiratoria secundaria a un atragantamiento que precisó medidas de reanimación avanzada. Los últimos 15 días se habían detectado trismus y mioclonias faciales, así como labilidad emocional.

Durante su ingreso en la unidad de cuidados intensivos se objetivaron cifras de tensión arterial y frecuencia cardiaca altas por lo que se han descartado diversos tumores como el feocromocitoma, paraganglioma y tumor carcinoide con estudio de catecolaminas e imagen negativos. También se le ha realizado un amplio estudio con neuroimagen, investigación de virus neurotropos, anticuerpos anti NMDA, vitamina B, ácido fólico, EEG, potenciales auditivos evocados con resultado normal. En el electroneurograma y electromiograma que se han realizado reiteradamente se ha evidenciado patrón neurogénico intenso y progresivo.

A nivel neurológico presentó un correcto despertar tras la sedación. Tras su intubación ha dependido de ventilación mecánica hasta el día de hoy, siendo portadora de traqueostomía y gastrostomía percutánea por imposibilidad para la deglución. A los pocos días de su ingreso en planta tras salir de la Unidad de Cuidados intensivos se detectó amiotrofia distal con adelgazamiento muscular rápidamente progresivo y gran debilidad generalizada que impide sostén cefálico y bipedestación que no ha respondido a ninguno de los tratamientos indicados. No se ha producido regresión cognitiva, aunque sí una depresión moderada que dificulta la colaboración de la paciente y que precisa tratamiento enérgico. El diagnóstico final ha sido: síndrome de degeneración bulbar, enfermedad de motoneurona.

Se ha estudiado el gen SLC52A3, para descartar el síndrome Brown – Vialetto – Van Laere y el síndrome de degeneración bulbar progresiva de Fazio Londe, con un resultado negativo para las mutaciones a nivel de los exones y regiones intrónicas. También se ha realizado MLPA del número de copias teloméricas (SMN1) y centroméricas (SMN2) del gen SMN, incluyendo los genes BIRC1, GTF2H2, SERF1A y N-cadherin-like gene para descartar una atrofia muscular espinal que ha resultado igualmente negativo.

Este caso reviste gran interés, no solamente por la afectación cognitiva previa de la paciente, sino por el cuadro rápidamente progresivo de degeneración bulbar y atrofia muscular espinal que ha desarrollado en los últimos 6 meses.

El gen NAP1L1 también denominado TDAG51 (T cell death associated gene 51) ha sido relacionado con diferentes neoplasias, como por ejemplo el melanoma en el que una baja expresión del mismo se asocia a metástasis. También se ha encontrado una alta expresión del mismo en el neocortex (a nivel neuronal y de la glía) de pacientes afectos de epilepsia intratable[172]. Actualmente, existen estudios que demuestran que este gen interviene en la compleja red de señales intracelulares que regulan la función del factor IGF-1 (factor de crecimiento insulina-dependiente). Este factor tiene un papel importante en los procesos de crecimiento y diferenciación celular, así como un efecto protector frente a la apoptosis celular. Se considera que el gen TDAG51 inhibe la acción antiapoptótica del IGF1. Además, este gen se expresa a nivel neuronal, codificando una proteína que presenta alta repetición de secuencias con prolinglutamina y prolinahistidina en su región terminal carboxilo. Otras proteínas ricas en estos residuos actúan como factores activadores de transcripción y mediadores de la apoptosis en enfermedades neurodegenerativas como la corea de Huntington[173].

En el modelo ratón de la Esclerosis lateral amiotrófica se ha detectado una alteración en el equilibrio de la expresión a nivel de neuronas espinales y células gliales de los genes HSP70 (antiapoptótico) y TDAG51 (favorecedor de la apoptosis) ambos modulados por el gen HSF1[174]. No podemos concluir con certeza que la haploinsuficiencia de este gen estén relacionado con el cuadro degenerativo de rápida progresión que ha presentado la paciente, pero sin duda es un hallazgo remarcable.

### CASO 22

- Test Array-CGH y FISH:
  - 15q11.2 (20,317,022-20,768,926) x 3.

El caso 22 presenta una duplicación de 0,452 Mb en la banda 15q11.2.

Se han descrito series de casos de niños que presentan microdeleciones/microduplicaciones de esta zona con varias características clínicas que incluyen retraso psicomotor y del habla, dismorfias leves y problemas de comportamiento[175]. La deleción se ha encontrado más frecuentemente en pacientes afectos de esquizofrenia, mientras que la duplicación es una variante bastante frecuente en la población general (0,43%) y algo más frecuente entre pacientes con discapacidad intelectual y trastornos del neurodesarrollo (0,51%)[78].

En la literatura científica existen numerosos casos en los que la duplicación es heredada de un progenitor con fenotipo normal. Se postula que la clínica es más severa cuando se hereda por vía materna existiendo una gran variabilidad intrafamiliar (desde inteligencia normal a alteraciones cognitivas severas acompañadas de epilepsia)[176].

Esta duplicación altera la dosis de los genes TUBGCP5, CYFIP1, NIPA1 y NIPA2. Estos genes se han postulado como responsables de las alteraciones cognitivas que están presentes en individuos afectos de Síndrome de Prader Willy. El gen TUBGCP5 expresa una proteína microtubular en las células que se encuentran en la miosis. Su máxima expresión se encuentra en las neuronas del núcleo subtalámico. El gen CYFIP1 participa en la regulación de otra proteína (FMRP), necesaria para mantener una correcta estructura neuronal. Se ha postulado que el gen NIPA1 interviene en el transporte de la proteína BMPR2 necesaria para un correcto funcionamiento axonal distal. Por último, la función del gen NIPA2 no está bien establecida, aunque su expresión es máxima en placenta[177].

## 8.5. DISCUSIÓN PORMENORIZADA DE LOS CASOS CON RESULTADO DEL ARRAYCGH DUDOSO

### CASO 1

- Test Array-CGH y FISH:
  - Xp22.33/Yp11.31 (2,328,160-2,352,882) x 1.

El caso número 1 presenta una monosomía segmentaria en la región pseudoautonómica 1, (PAR1) de los cromosomas sexuales de unas 61 Kb. La alteración ha sido heredada de la madre sin fenotipo reportado.

El análisis de hibridación genómica comparada revela la existencia de pérdida de material procedente de la región PAR 1 que no coincide exactamente con CNVs descritas en la población general. La deleción afecta a la región intrónica y al tercer exon del gen DHRSX que codifica para una deshidrogenada-reductasa. Esta enzima forma parte de una familia de proteínas que intervienen en los procesos de oxidación y reducción a todos los niveles del organismo.

En DECIPHER se encuentran pacientes que presentan deleción de este gen, discapacidad intelectual y rasgos dismórficos dispares (casos 872, 978 y 249551). Sin embargo, las pérdidas genéticas son mucho más amplias, entre 3,44 y 7,61 Mb lo que no permite concluir que la alteración de este gen esté relacionada con su patología.

Por otra parte, el hallazgo de esta variante del número de copias en su madre, sin fenotipo reportado, apunta a que con elevada probabilidad, no sea como mínimo por sí sola responsable de las alteraciones del fenotipo del paciente. No obstante, la existencia de factores como la inactivación selectiva del cromosoma X provoca que la patogenicidad de esta alteración no esté aclarada.

CASO 2 y 3

- Test Array-CGH y FISH:
  - Xp22.33/Yp11.32 (218,443-307,918) x 3.

Ambas hermanas gemelas presentan una clínica similar y la misma duplicación cromosómica heredada del padre. Esta trisomía segmentaria de la región PAR1 de 89 Kb solapa parcialmente con CNVs descritas en la población general.

Esta duplicación altera la dosis del gen PPP2R3B que codifica una fosfatasa que interviene en la regulación negativa de los procesos de crecimiento y diferenciación celular. En un estudio publicado en 2012 detectaron que los niveles del mismo estaban bajos a nivel placentario en el

síndrome de Turner asociándolo a las alteraciones en la organogénesis que presentan estas pacientes[178]. Sin embargo, no ha sido relacionado con las alteraciones del desarrollo intelectual que presentan estas hermanas.

Al ser la alteración heredada del padre sin fenotipo reportado apunta a que esta duplicación no sea la responsable de la patología de las niñas, al menos por sí sola.

CASO 4

- Test Array-CGH y FISH:
  - 16p12.3-p12.2 (20,198,097-20,609,464) x 1.

El caso número 4 presenta una deleción en el brazo corto del cromosoma 16 de 0,441 Mb heredada del padre con fenotipo no alterado.

Contiene el gen UMOD que codifica la proteína uromodulina que se expresa a nivel de los cilios renales. Sus mutaciones se han relacionado con distantes enfermedades como la enfermedad quística medular de tipo 2 y Nefropatía familiar hiperuricémica juvenil[179]. En los estudios de la función renal realizados a la paciente se encontró un reflujo vesicoureteral izquierdo grado II, con morfología renal y parámetros analíticos funcionales normales.

Esta alteración no se ha descrito como una variante presente en la población general. Sin embargo, el hecho de que su padre porte la misma deleción y no comparta los rasgos fenotípicos con su hija, indica que a día de hoy no se puede considerar por sí sola, la responsable del retraso cognitivo y las características de la paciente.

Este caso también presenta una deleción en la banda 5q13.2 de 2,01 Mb que afecta a dos genes asociados a atrofia muscular espinal (SMN1 y SMN2), que ha sido descrita como un polimorfismo del número de copias. En la exploración física de la paciente no se han detectado alteraciones a este nivel.

CASO 5

- Test Array-CGH y FISH:
  - 19q12 (32.627.172-33.517.698) x 3.

El caso número 5 presenta una trisomía segmentaria de aproximadamente 890 Kb de la región pericentromérica del cromosoma 19, que no solapa exactamente con variantes del número de copias polimórficas.

Esta duplicación altera la dosis del gen de referencia LOC148189. Se ha encontrado expresión de este gen en el cerebro, hipotálamo, tejido testicular, uterino y en 70 tejidos más. Hasta la fecha no ha sido reportado fenotipo asociado a alteraciones en este gen, ni se conoce con exactitud su función.

El estudio familiar de esta trisomía pericentromérica está pendiente. De momento debe considerarse una variante de la normalidad de significado incierto. Es recomendable revisar el cariotipo para comprobar la posible presencia de un cromosoma marcador, dado que la región duplicada es pericentromérica, así como realizar FISH con sondas de la de la región para determinar la localización y orientación del segmento duplicado y descartar así su inserción en otro locus del genoma (hecho poco probable).

CASO 6

- Test Array-CGH y FISH:
  - 1p13.3 (108,133,616-108,541,104) x 3.

El caso 6 presenta una duplicación de 0,407 Mb de la banda 1p13.3. La trisomía afecta parcialmente al gen VAV3, que codifica para un activador dependiente de fosforilación de GTPasas Rho/Rac con expresión en neuronas gabaérgicas del hipocampo, cerebelo y médula ventrolateral, y su falta de función se ha relacionado con taquicardia, HTA, alteraciones de la apoptosis de neutrófilos y cicatrización de las heridas, retraso motor y disfunciones renocardiovasculares[180,181].

Recientemente se ha demostrado que la disregulación de este gen está implicada en el desarrollo de tumores (mama, pulmón, próstata…) y metástasis. Así como su correcta función es necesaria para la degeneración/regeneración del sistema nervioso periférico[182].

No se han reportado alteraciones similares en las bases de datos como polimorfismo de número de copia presente en población normal. Esta duplicación se ha encontrado en un

paciente afecto de esquizofrenia[183]. No obstante, no se ha relacionado con la patología que presenta el probando en la literatura científica consultada. El hecho de que su madre presente la misma alteración nos hace presuponer que haya más factores implicados en el desarrollo de la misma.

CASO 7

- Test Array-CGH y FISH:
  - 8q21.13 (83.209.213-84.360.901) x 1.

El caso número 7 presenta una monosomía segmentaria de 1 Mb que solapa en un 28% con variantes del número de copias conocidas. A pesar del tamaño considerable de la deleción, afecta a una región en la que a día de hoy no se han descrito genes conocidos (ADAM5P y ADAM3A cuya función no se conoce), ni otros elementos funcionales. La alteración se ha heredado del padre sin fenotipo reportado.

A priori, este hallazgo no permite establecer con seguridad que las alteraciones encontradas sean por sí solas responsables del fenotipo del paciente. No obstante, la penetrancia y expresividad variable de otras alteraciones similares crea incertidumbre sobre la patogenicidad de esta monosomía.

CASO 8

- Test Array-CGH y FISH:
  - Xp22.33/Yp11.32 (149.621-597.736) x 3.

El caso 8 presenta una trisomía segmentaria de 448 Kb de la región pseudoautosómica 1 que afecta a la dotación de 4 genes de RefSeq (PLLXD1, GTPBP6, PPP2R3B y SHOX).

El gen PLCXD1 codifica la proteína más terminal de la región pseudoautosómica y el gen PPP2R3B codifica para la subunidad reguladora de una fosfatasa implicada en el control negativo de la división celular. El gen más relevante de esta duplicación es el GTPBP6 que codifica la proteína de unión GTP6. A día de hoy se considera necesario para un correcto

desarrollo cerebral y su sobreexpresión se ha correlacionado negativamente con diversas medidas de habilidad verbal en el estudio de individuos con síndrome de Klinefelter[184].

Por último, aunque la haploinsuficiencia del gen SHOX (gen estructural por excelencia) se había asociado a síndromes con hipocrecimiento (Turner, Leri Weil, etc.), en cohortes de pacientes que presentan estas alteraciones y baja talla idiopática se han encontrado asociaciones con las microduplicaciones del mismo por lo que sus consecuencias fenotípicas están todavía en discusión[185]. Nuestro probando presenta microcefalia, con un buen desarrollo de peso (+1,73 DE) y talla (+1,30 DE). En la base de datos DECIPHER se encuentran numerosos individuos con ganancias de material genético que incluyen el gen SHOX y que presentan discapacidad intelectual por lo que es posible que a medida que se reporten más casos se defina con exactitud el papel del gen SHOX en el desarrollo neurológico y las variaciones en el número de copias que lo incluyan se consideren patológicas.

La alteración reportada ha sido heredada del padre con fenotipo normal, por lo que apunta que por sí sola puede no ser responsable de las alteraciones encontradas en el paciente.

CASO 9

- Test Array-CGH y FISH:
  - 4q12 (57,294,887-57,967,159) x 3.

El décimo caso presenta una trisomía segmentaria de 672 Kb que altera la dosis de 5 genes (SPINK2, REST, C4orf14, PLR2B, IGFBP7).

En la literatura se han descrito deleciones más amplias que incluyen esta región asociadas a retraso mental, convulsiones, dismorfia facial y alteraciones oculares[186].

Tras la revisión bibliográfica destaca la función del gen REST, que es un represor transcripcional implicado en la regulación de la expresión génica a nivel de todo el organismo. Es capaz de reprimir la expresión mediante la unión a secuencias de 21-bp (llamados repressor element-1 -RE1 sites- y neuron-restrictive silencer elements (NRSEs)) actuando como un elemento reclutador de múltiples enzimas modificadoras de la cromatina. Los genes regulados

por REST juegan un papel importante en el desarrollo del cerebro y en plasticidad sináptica. Se ha sugerido un papel entre la desregulación de REST y algunos de los déficits neurológicos observados en el Síndrome de Down y otras patologías neurológicas como la corea de Huntigton[187]. Experimentos con el homólogo de ratón (Nrsf) en modelos transgénicos han demostrado un papel de este gen en el control de la expresión de múltiples genes cardiacos y un posible papel en distintos tipos de cardiomiopatías. Además, también se ha observado un papel clave para REST en procesos de control de la inestabilidad genómica y en el mantenimiento de la pluripotencia de células madre embrionarias[188].

El gen IGFBP7 se ha relacionado íntimamente con la vascularización retiniana y de otras estructuras oculares. Sus mutaciones también han sido descritas en distintos tipos de cáncer de mama y de próstata, meningiomas, etc[189].

Por su parte el gen SPINK2 codifica un factor inhibidor que se expresa únicamente en el tejido testicular y que en el modelo ratón se ha asociado con infertilidad.

Con respecto al gen C4orf14 se ha visto que interviene en la oxidación de glutamato a malato en el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial e interviene en la regulación de la apoptosis celular. Se expresa en células ricas en mitocondrias como las del sistema nervioso central[190].

Esta duplicación ha sido heredada del padre sin fenotipo reportado. Los casos reportados que afectan a esta banda cromosómica presentaban duplicaciones más amplias. Todo ello apunta que con elevada probabilidad, esta alteración del número de copias no sea responsable de forma exclusiva del fenotipo del paciente.

CASO 10

- Test Array-CGH y FISH:
  - 5q33.1q33.2 (150,224,039-152,949,209) x 3.

El caso 6 presenta una trisomía segmentaria de aproximadamente 2.7 Mb que no coincide con CNVs conocidas y altera la dosis y/o estructura génica de más de 15 genes RefSeq, alguno de ellos como el GM2A, SLC36A2 y GLRA1 asociados a patología.

Algunos de los genes afectados son el GM2A cuyas alteraciones se han descrito asociadas a una variante de la gangliosidos GM2 en la que los pacientes presentan niveles normales de hexaminidasa A y B, pero el complejo activador GM2 necesario para que no se acumule el gangliosido-gm2 está inactivado. Su presentación típica es la de un trastorno neurodegenerativo caracterizado por detención del desarrollo, alteraciones neurológicas progresivas y supervivencia reducida[191]. El trastorno de nuestro paciente es estable, no se ha detectado regresión.

Otro de los genes cuya dosis está alterada es el SLC36A2 que se ha reportado asociado a defectos metabólicos como la hiperglicinuria e iminoglicinuria[192]. El estudio metabólico realizado al probando no ha presentado alteraciones.

Paralelamente, mutaciones en el gen GLRA1, que codifica para subunidad alfa 1 del receptor inhibidor de la glicina, se han descrito en la literatura asociadas a defectos en la neurotransmisión glicinérgica y a formas dominantes y recesivas de hiperecplexia hereditaria, trastorno neurológico raro, que se caracteriza por un reflejo de sobresalto anormal y una exagerada rigidez muscular en respuesta a estímulos auditivos o tactiles súbitos e inesperados[193].

La alteración ha sido heredada de su madre, sin fenotipo reportado por lo que puede no justificar completamente el cuadro patológico del paciente.

Se le ha realizado una secuenciación del Panel de Epilepsia de 46 genes y se ha detectado una mutación no sinónima en el exón 3 del gen GABRG2. Dicha mutación provoca una sustitución de aminoácido alanina por tirosina. Aparece reportada en las bases de datos como de significación desconocida. Mutaciones en este gen se han asociado con epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus tipo 3, ausencias infantiles tipo 2 y discapacidad intelectual. El probando no ha presentado este tipo de crisis. La mutación ha resultado ser de novo. No obstante, son necesarias más investigaciones sobre los mecanismos por los que las mutaciones de este gen contribuyen en las disfunciones neurológicas[194].

En el momento actual se ha solicitado el panel genético del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial dado los resultados dudosos obtenidos en la biopsia muscular previamente.

# 9. CONCLUSIONES

# 9. CONCLUSIONES

1. El rendimiento de la técnica de arrayCGH en nuestra muestra de individuos afectos de discapacidad intelectual y retraso global del desarrollo ha sido elevado, obteniéndose un diagnóstico etiológico en un 27 % de los casos.

2. Los antecedentes familiares de discapacidad intelectual incrementan el riesgo de presentar un resultado patológico en la técnica de arrayCGH 12 veces.

3. Los individuos que presentan más de tres rasgos dismórficos faciales tienen un riesgo 21 veces superior de presentar un resultado del array patológico que aquellos que no presentan ninguno. Los rasgos dismórficos asociados a un test genético alterado se encuentran a nivel del pelo, la boca-filtrum, los labios y la mandíbula.

4. La presencia de malformaciones congénitas incrementa la probabilidad de presentar un resultado en el test genético alterado 5 veces. Las más frecuentemente detectadas en nuestra muestra se localizan a nivel del sistema nervioso central.

5. Los individuos que presentan hipotonía muscular a nivel periférico tienen un riesgo 3 veces superior de portar alteraciones cromosómicas patológicas.

6. No se ha demostrado asociación estadística entre las principales características demográficas, perinatales, antropométricas, alteraciones físicas menores, padecer epilepsia y el resultado del test genético.

7. El tamaño del segmento cromosómico alterado es superior y contiene más genes en los individuos en los que se ha clasificado el resultado como patológico.

8. La variación del número de copias patológicas afecta a genes implicados en el desarrollo neurológico mediante la señalización y adhesión celular, o bien codifican proteínas estructurales del sistema nervioso central.

9. Para interpretar adecuadamente el resultado de la técnica array y disminuir los resultados dudosos son necesarias bases de datos públicas y el trabajo en estrecha colaboración de clínicos y genetistas.

10. Aunque existen factores que se asocian a detectar con mayor probabilidad reordenamientos cromosómicos, éstos no tienen una fuerza de discriminación suficiente para preseleccionar los candidatos ideales para este test.

11. En el momento actual el estudio de los cromosomas mediante la técnica de array constituye una prueba de primera línea en el estudio de los pacientes afectos de discapacidad intelectual y retraso global del desarrollo que debe ser ofertada a todos los individuos sin diagnóstico etiológico establecido.

# 10. R. BIBLIOGRÁFICAS

# 10.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. American Psychiatric Association. Intellectual Disability (Intellectual Development Disorder). In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, American Psychiatric Association. (Ed), Arlington, VA 2013. p33.

2. American Association of Intellectual and Developmental Disabilities, Definition of Intellectual Disability, available at: http://aaidd.org/intellectual-disability/definition.

3. Battaglia A, Carey JC. Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation: an overview. Am J Med Genet. Part C (Semin Med. Genet) 2003; 117C:3-14.

4. Shevell M, Ashwall S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay, Report of Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2003; 60: 367-80.

5. Roeleveld N, Zielhius G, Gabreëls F. Prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. Dev Med Child Neurol 1997; 39: 125-33.

6. Del Valle M. Etiologic evaluation of genetically-caused mental retardation. Diagnostic algorithm and new molecular techniques. Arch Argent Pediatr 2009; 107(3):246-255.

7. Moeschler JB. Genetic evaluation of intellectual disabilities. Semin Pediatr Neurol 2008; 14: 2-9.

8. Verdú Pérez A, García Murillo P.L, García Campos O, López Grondona F, Arriola Pereda G, Alcaraz Rousselet MA et al. Subtelomeric rearrangements in cryptogenic mental retardation. An Pediatr (Barc) 2011 Dec; 75(6):365-71.

9. Moeschler JB, Shevell M, and the American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Clinical Genetic Evaluation of the Child With Mental Retardation or Developmental Delays. Pediatrics 2006; 117: 2304-16.

10. Lenhard W, Breitenbach E, Ebert H, Schindelhauer-Deutscher HJ, Henn W. 2005. Psychological benefit of diagnostic certainty for mothers of children with disabilities: Lessons from Down syndrome. Am J Med Genet Part A 133A:170–175.

11. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. BOE número 102 de 29 de abril de 1986.

12. 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. BOE núm 274, de 15 de noviembre de 2002.

13. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S. Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. Am J Med Genet 1997; 72: 468-77.

14. Shevell MI, Majnemer A, Rosenbaum P, Abrahamowicz M. Etiologic yield of subspecialists' evaluation of young children with global developmental delay. J Pediatr. 2000;136:593–598.

15. Aase JM. Diagnostic Dysmorphology. 3rd ed. New York, NY: Plenum Medical Book Co; 1990:32–34.

16. Opitz JM. Invited editorial comment: study of minor anomalies in childhood malignancy. Eur J Pediatr. 1985;144:252–254 29.

17. Van Karnebeek CDM, Scheper FY, Abeling NG. Aetiology of mental retardation or borderline cognitive delay in 281 children referred to a tertiary care center: a

prospective study. In: van Karnebeek CDM, ed. Mental Retardation: Diagnostic Studies on Aetiology [doctoral thesis]. Amsterdam, Netherlands: Department of Pediatrics/Emma Children's Hospital and Department of Clinical Genetics, Academic Medical Centre, University of Amsterdam; 2002:75–108.

18. van Karnebeek CD, Jansweijer MC, Leenders AG, Offringa M, Hennekam RC. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. Eur J Hum Genet. 2005;13:6–25.

19. Majnemer A, Shevell MI. Diagnostic yield of the neurologic assessment of the developmentally delayed child. J Pediatr.1995;127:193–199.

20. Gabrielli O, Salvolini U, Coppa GV, Catassi C, Rossi R, Manca A et al. Magnetic resonance imaging in the malformative syndromes with mental retardation. Pediatr Radiol. 1990;21:16–19.

21. Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S. Evidence Report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: Report of the Quality Standards. Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. Published online before print September 28, 2011.

22. Hunter AG. Outcome of the routine assessment of patients with mental retardation in a genetics clinic. Am J Med Genet. 2000;90:60–68.

23. Roschinger W, Olgemoller B, Fingerhut R, Liebl B, Roscher AA. Advances in analytical mass spectrometry to improve screening for inherited metabolic diseases. Eur J Pediatr. 2003; 162(suppl 1):S67–S76

24. Filiano JJ, Bellimer SG, Kunz PL. Tandem mass spectrometry and newborn screening: pilot data and review. Pediatr Neurol. 2002; 26:201–204.

25. Eirís J. Aportación de la genética y de los estudios neurometabólicos al diagnóstico del retraso mental. Rev Neurol 2006; 43 (Supl 1): S177-S180.

26. J. Eirís-Puñal, C. Gómez-Lado, M. Castro-Gago. ¿Hasta dónde con los estudios genéticos en neurología pediátrica? Rev Neurol 2008; 47 (Supl 1): S65-S73

27. van Karnebeek CD, Koevoets C, Sluijter S, et al. Prospective screening for subtelomeric rearrangements in children with mental retardation of unknown aetiology: the Amsterdam experience. J Med Genet. 2002;39:546–553.

28. Knight SJL, Flint J. Perfect ending: a review of subtelomeric probes and their use in clinical diagnosis. J Med Genet 2000; 37: 401-409.

29. Rossi E, Piccini F, Zollino M, Neri G, Caselli D, Tenconi R et al. Cryptic telomeric rearrangments in subjects with mental retardation associated with dysmorphysm and congenital malformation J Med Genet 2001; 38: 417-420.

30. Knight SJL, Regan R, Nicod A, Horsley SW, Kearney L, Homfray T et al. Subtle chromosomal rearrangments in children with unexplained mental retardation. Lancet 1999; 354: 1676-1681.

31. Anderlid BM, Schoumans J, Ameren G, Sahlén S, Kyllerman M, Vujic M et al. Subtelomeric rearrangments detected in patients with idiophatic mental retardation. Am J Med Genet 2002;107:275-284.

32. De Vries BB, White SM, Knight SJ, Regan R, Homfray T, Young ID et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. J Med Genet. 2001;38:145–150.

33. De Vries B, Winter R, Schinzel A van Ravenswaaij C. Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. J Med Genet 2003;40:385-398.

34. Battaglia A, Hoyme HE, Dallapiccola B, Zackai E, Hudgins L, McDonald-McGinn D et al. Further delineation of delection 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation. Pediatrics 2008; 121: 1081.

35. Koolen D, Nillesen W, Versteeg M, Merkx G, Knoers NV, Kets M et al. Screening for subtelomeric rearrangements in 210 patients with unexplained mental retardation using multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA). J Med Genet 2004;41:892-899.

36. Schoumans J, Ruivenkamp C, Holmberg E, Kyllerman M, Anderlid BM, Nordenskjöld M et al. Detection of chromosomal imbalances in children with idiopathic MR by array based comparative genomic hybridization (array-CGH). J Med Genet 2005; 42:699-705.

37. Miyake N, Shimokawa O, Harada N, Sosonkina N, Okubo A, Kawara H et al. BAC array CGH reveals genomic aberrations in idiopathic mental retardation. Am J Hum Genet 2006;140ª:205-211.

38. Shevell MI, Bejjani BA, Srour M, Rorem EA, Hall N, Shaffer LG. Array comparative genomic hybridization in global developmental delay. Am J Med Genet B 2008; 147B:1101–1108.

39. Manning M, Hudgins L. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. Genet Med 2010: 12: 742–745.

40. Shoukier M, Klein N, Auber B, Wickert J, Schroder 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 2012; Jan 27.

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: 749–764.

42. Kirchhoff M, Pedersen S, Kjeldsen E, Rose H, Dunø M, Kølvraa S,et al. Prospective study comparing HR-CGH and subtelomeric FISH for investigation of individuals with mental retardation and dysmorphic features and an update of a study using only HR-CGH. Am J Med Genet A 2004 Jun 1;127A (2):111-117.

43. D,Amours G, Kibar Z, Mathonnt G, Fetni R,_Fetni R, Tihy F, Désilets V et al. Whole-genome array CGH identifies pathogenic copy number variations in fetuses with major malformations and a normal karyotype. Clin Genet 2011; Apr 15.

44. Ganesamoorthy D, Bruno D, McGillivray G, Norris F, White S, Adroub S, Amor D et al. Meeting the challenge of interpreting high-resolution single nucleotide polymorphism array data in prenatal diagnosis: does increased diagnostic power outweigh the dilemma of rare variants? BJOG. 2013 Jan 18. doi 10.11/1471-0528. 12150.

45. De Vries BB, Mohkamsing S, van den Ouweland AM, Mol E, Gelsema K, van Rijn M et al. Screening for the fragile X syndrome among the mentally retarded: a clinical study. The Collaborative Fragile X Study Group. J Med Genet. 1999;36:467–470.

46. Arvio M, Peippo M, Simola KO. Applicability of a checklist for clinical screening of the fragile X syndrome. Clin Genet. 1997; 52:211–215

47. Turner G, Robinson H, Laing S, van den Berk M, Colley A, Goddard A et al. Population screening for fragile X. Lancet. 1992;339:1210–1213

48. Giangreco CA, Steele MW, Aston CE, Cummins JH, Wenger SL. A simplified six-item checklist for screening for fragile X syndrome in the pediatric population. J Pediatr. 1996;129: 611–614

49. Mila M, Sanchez A, Badenas C, Brun C, Jiménez D, Villa MP et al. Screening for FMR1 and FMR2 mutations in 222 individuals from Spanish special schools: identification of a case of FRAXE-associated mental retardation. Hum Genet. 1997;100:503–507

50. Hagerman RJ, Amiri K, Cronister A. Fragile X checklist. Am J Med Genet. 1991;38:283–287.

51. Ross MT, Grafham DV, Coffey AJ, Scherer S, McLay K, Muzny D et al. The DNA sequence of the human X chromosome. Nature 2005; 434: 325-37.

52. 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 Sep;18(5):558-66.

53. Yeates KO, Ris MD, Taylor HG, Pennington BF, eds. Pediatric neuropsicology: research, theory and practice. 2 ed. New York: Guilford Press; 2010.

54. López-Pisón J, Baldellou A, Rebage V, Arana T, Gómez-Barrena V, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un Hospital de referencia regional: Hospital Miguel Servet de Zaragoza. I. Presentación del trabajo y resultados generales. Rev Neurol 1997; 25: 1535-1538.

55. López-Pisón J, Rebage V, Arana T, Baldellou A, Arcauz P, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un hospital de referencia regional. II. Motivos de consulta. Rev Neurol 1997; 25: 1685-8.

56. López-Pisón J, Arana T, Baldellou A, Rebage V, García-Jiménez MC, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un Hospital de referencia regional: Hospital Miguel Servet de Zaragoza. III. Diagnósticos. Rev Neurol 1997; 25: 1896-1905.

57. López-Pisón J, Baldellou A, Rebage V, Arana T, Lobera MP, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un Hospital de referencia regional: Hospital Miguel Servet de Zaragoza. IV. Desarrollo psicomotor y exámen físico. Rev Neurol 1997; 25: 1905-1907.

58. López-Pisón J, Arana T, Rebage V, Baldellou A, Alija M, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un Hospital de referencia regional: Hospital Miguel Servet de Zaragoza. V. Exámenes complementarios. Rev Neurol 1998; 26: 208-214.)

59. World Medical Association Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research involving human subjects. In: World Medical Association. URL: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html

60. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice. In: ICH. URL: http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html

61. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm. 33, de 7-2-2004, pp. 5429-5443.

62. Boletín Oficial del Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE núm. 159, de 4-7-2007, pp. 28826-28848.

63. Vulto-van Silfhout AT, Hehir-Kwa JY, van Bon BW, Schuurs-Hoeijmakers JH, Meader S, Hellebrekers CJ et al. Clinical significance of de novo and inherited copy-number variation. Hum Mutat. 2013 Dec;34(12):1679-87.

64. Preiksaitiene E, Molytė A, Kasnauskiene J, Ciuladaite Z, Utkus A, Patsalis PC et al. Considerein specific clinical features as evidence of pathogenic copy number variants. J Appl Genet. 2014 May;55(2):189-96.

65. Battaglia A, Doccini V, Bernardini L, Novelli A, Loddo S, Capalbo A et al. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. Eur J Paediatr Neurol. 2013 Nov;17(6):589-99.

66. Kaminsky EB, Kaul V, Paschall J, Church DM, Bunke B, Kunig D et al. An evidence-based approach to establish the functional and clinical significance of copy number variants in intellectual and developmental disabilities. Genet Med. 2011 Sep;13(9):777-84.

67. Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, Rosenfeld JA, Vu TH, Baker C et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay.Nat Genet. 2011 Aug 14;43(9):838-46.

68. Coe BP, Witherspoon K, Rosenfeld JA, van Bon BW, Vulto-van Silfhout AT, Bosco P et al. Refining analyses of copy number variation identifies specific genes associated with developmental delay. Nat Genet. 2014 Oct;46(10):1063-71.

69. Parazzini F, Cipriani S, Bulfoni G, Bulfoni C, Frigerio A, Somigliana E et al. The risk of birth defects after assisted reproduction. J Assist Reprod Genet. 2015 Mar;32(3):379-85.

70. Ashwal S, Michelson D,Plawner L, Dobyns WB.Practice parameter:Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the QualityStandards

Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the ChildNeurology Society. Neurology.2009 Sep 15;73(11):887-97.

71. Lu XY, Phung MT, Shaw CA, Pham K, Neil SE, Patel A et al. Genomic imbalances in neonates with birth defects: high detection rates by using chromosomal microarray analysis. Pediatrics. 2008 Dec;122(6):1310-8.

72. Marinescu PS, Saller DN, Parks WT, Yatsenko SA, Rajkovic A.Prenatal diagnosis of trisomy 6q25.3-qter and monosomy 10q26.12-qter by array CGH in a fetus with an apparently normal karyotype. Clin Case Rep. 2015 Feb;3(2):92-5.

73. Sajan SA, Fernandez L, Nieh SE, Rider E, Bukshpun P, Wakahiro M et al. Both rare and de novo copy number variants are prevalent in agenesis of the corpus callosum but not in cerebellar hypoplasia or polymicrogyria. PLoS Genet. 2013;9(10):e1003823.

74. Kaminsky EB, Kaul V, Paschall J, Church DM, Bunke B, Kunig D et al. An evidence-based approach to establish the functional and clinical significance of copy number variants in intellectual and developmental disabilities. Genet Med. 2011 Sep;13(9):777-84.

75. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD et al. Global variation in copy number in the human genome. Nature. 2006 Nov 23;444(7118):444-54.

76. Cooper GM, Nickerson DA, Eichler EE.Mutational and selective effects on copy-number variants in the human genome. Nat Genet. 2007 Jul;39(7 Suppl):S22-9.

77. Ensenauer RE, Adeyinka A, Flynn HC, Michels VV, Lindor NM, Dawson DB et al. Microduplication 22q11.2, an emerging syndrome: clinical, cytogenetic, and molecular analysis of thirteen patients. Am J Hum Genet. 2003 Nov;73(5):1027-40.

78. Marini C, Cecconi A, Contini E, Pantaleo M, Metitieri T, Guarducci S et al.Clinical and genetic study of a family with a paternally inherited 15q11-q13 duplication. Am J Med Genet A. 2013 Jun;161A(6):1459-64.

79. Girirajan S, Rosenfeld JA, Coe BP, Parikh S, Friedman N, Goldstein A et al. Phenotypic heterogeneity of genomic disorders and rare copy-number variants. N Engl J Med. 2012 Oct 4;367(14):1321-31.

80. Coulter ME, Miller DT, Harris DJ, Hawley P, Picker J, Roberts AE et al. Chromosomal microarray testing influences medical management. Genet Med. 2011 Sep;13(9):770-6.

81. Trakadis Y, Shevell M. Microarray as a first genetic test in global developmental delay: a cost-effectiveness analysis. Dev Med Child Neurol. 2011 Nov;53(11):994-9.

82. van Karnebeek CD, Koevoets C, Sluijter S, Bijlsma EK, Smeets DF, Redeker EJ et al.Prospective screening for subtelomeric rearrangements in children with mental retardation of unknown aetiology: the Amsterdam experience. J Med Genet. 2002 Aug;39(8):546-53.

83. Richards EG, Zaveri HP, Wolf VL, Kang SH, Scott DA. Delineation of a less than 200 kb minimal deleted region for cardiac malformations on chromosome 7p22. Am J Med Genet A. 2011 Jul;155A(7):1729-34.

84. Silversides CK, Lionel AC, Costain G, Merico D, Migita O, Liu B, Yuen T et al. Rare copy number variations in adults with tetralogy of Fallot implicate novel risk gene pathways. Plos Genet. 2012;8(8):e1002843.

85. Vanzo RJ1, Martin MM, Sdano MR, Teta K, Aggarwal V, South ST. SNX8: A candidate gene for 7p22 cardiac malformations including tetralogy of fallot. Am J Med Genet A. 2014 Feb;164A(2):554-6.

86. Rendu J, Satre V, Testard H, Devillard F, Vieville G, Fauré J et al. 7p22.3 microdeletion disrupting SNX8 in a patient presenting with intellectual disability but no tetralogy of Fallot. Am J Med Genet A. 2014 Aug;164A(8):2133-5.

87. Ababneh FK, AlSwaid A, Youssef T, Al Azzawi M, Crosby A, AlBalwi MA. Hereditary deletion of the entire FAM20C gene in a patient with Raine syndrome. Am J Med Genet A. 2013 Dec;161A(12):3155-60.

88. Gervasini C, Picinelli C, Azzollini J, Rusconi D, Masciadri M, Cereda A et al.Genomic imbalances in patients with a clinical presentation in the spectrum of Cornelia de Lange syndrome. BMC Med Genet. 2013 Apr 3;14:41.

89. Roggenbuck JA, Mendelsohn NJ, Tenenholz B, Ladda RL, Fink JM. Duplication of the distal long arm of chromosome 15: report of three new patients and review of the literature. Am J Med Genet A. 2004 May 1;126A(4):398-402.

90. Tatton-Brown K, Pilz DT, Orstavik KH, Patton M, Barber JC, Collinson MN et al.15q overgrowth syndrome: a newly recognized phenotype associated with overgrowth, learning difficulties, characteristic facial appearance, renal anomalies and increased dosage of distal chromosome 15q. Am J Med Genet A. 2009 Feb;149A(2):147-54.

91. Gutiérrez-Franco Mde L, Madariaga-Campos Mde L, Vásquez-Velásquez AI, Matute E, Guevara-Yáñez R, Rivera H. A girl with 15q overgrowth syndrome and dup(15)(q24q26.3) that included telomeric sequences. Korean J Lab Med. 2010 Jun;30(3):318-24.

92. Davidsson J, Collin A, Björkhem G, Soller M. Array based characterization of a terminal deletion involving chromosome subband 15q26.2: an emerging syndrome associated with growth retardation, cardiac defects and developmental delay. BMC Med Genet. 2008 Jan 14;9:2.

93. Lanz TA, Guilmette E, Gosink MM, Fischer JE, Fitzgerald LW, Stephenson DT et al. Transcriptomic analysis of genetically defined autism candidate genes reveals common mechanisms of action. Mol Autism. 2013 Nov 15;4(1):45.

94. Chui JV, Weisfeld-Adams JD, Tepperberg J, Mehta L. Clinical and molecular characterization of chromosome 7p22.1 microduplication detected by array CGH. Am J Med Genet A. 2011;155A(10):2508-11.

95. Zahed L, Pramparo T, Farra C, Mikati M, Zuffardi O. A patient with duplication (7)(p22.1pter) characterized by array-CGH. Am J Med Genet A. 2007;143(2):168-71.

96. Preiksaitiene E, Kasnauskiene J, Ciuladaite Z, Tumiene B, Patsalis PC, Kučinskas V. Clinical and molecular characterization of a second case of 7p22.1 microduplication. Am J Med Genet A. 2012 May;158A(5):1200-3.

97. Vulto-van Silfhout AT, de Brouwer AF, de Leeuw N, Obihara CC, Brunner HG, de Vries BB. A 380-kb Duplication in 7p22.3 Encompassing the LFNG Gene in a Boy with Asperger Syndrome. Mol Syndromol. 2012 Apr;2(6):245-250. Epub 2012 Feb 10.

98. Pinson L, Perrin A, Plouzennec C, Parent P, Metz C, Collet M, et al. Detection of an unexpected subtelomeric 15q26.2 --> qter deletion in a little girl: clinical and cytogenetic studies. Am J Med Genet A. 2005 Oct 1;138A(2):160-5.

99. Davidsson J, Collin A, Björkhem G, Soller M. Array based characterization of a terminal deletion involving chromosome subband 15q26.2: an emerging syndrome associated with growth retardation, cardiac defects and developmental delay. BMC Med Genet. 2008 Jan 14; 9:2.

100. Jaillard S, Andrieux J, Plessis G, Krepischi AC, Lucas J, David V et al. 5q12.1 deletion: delineation of a phenotype including mental retardation and ocular defects. Am J Med Genet A. 2011;155A (4):725-31.

101. Cetin Z, Yakut S, Clark OA, Mihci E, Berker S, Luleci G.A 5q12.1-5q12.3 microdeletion in a case with a balanced exceptional complex chromosomal rearrangement. Gene. 2013 Mar 1; 516(1):176-80

102. Huang XS, Xiao L, Li X, Xie Y, Jiang HO, Tan C et al. Two neighboring microdeletions of 5q13.2 in a child with oculo-auriculo-vertebral spectrum. Eur J Med Genet. 2010; 53(3):153-8.

103. Mencarelli MA, Caselli R, Pescucci C, Hayek G, Zappella M, Renieri A et al. "Clinical and molecular characterization of a patient with a 2q31.2-32.3 deletion identified by array-CGH.," Am J Med Genet A, vol. 143A, pp. 858–865, Apr 2007.

104. Xu X, Breen G, Luo L, Sun B, Chen CK, Paredes UM et al. Investigation of the ZNF804A gene polymorphism with genetic risk for bipolar disorder in attention deficit hyperactivity disorder. BMC Res Notes. 2013 Jan 26; 6: 29.

105. Hoang B, Moos M Jr, Vukicevici S, Luyten FP: Primary Structure and Tissue Distribution of FRZB, a Novel Protein Related to Drosophila Frizzled, Suggest a Role in Skeletal Morphogenesis. J Biol Chem 1996, 271:26131–26137.

106. Tuson M, Marfany G, Gonzàlez-Duarte R: Mutation of CERKL, a Novel Human Ceramide Kinase Gene, Causes Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa (RP26). Am J Hum Genet 2004, 74:128–138.

107. Gallagher L, Becker K, Kearney G, Dunlop A, Stallings R, Green A, Fitzgerald M, Gill M: Brief report: a case of autism associated with del(2)(q32.1q32.2) or (q32.2q32.3). J Autism Dev Disord 2003, 33:105–108. Ferreira et al. Molecular Cytogenetics 2012, 5:25 Page 6 of 7 http://www.molecularcytogenetics.org/content/5/1/25

108. Correia C, Coutinho AM, Almeida J, Lontro R, Lobo C, Miguel TS, Martins M, Gallagher L, Conroy J, Gill M, Oliveira G, Vicente AM: Association of the alpha4 integrin subunit gene (ITGA4) with autism. Am J Med Genet B 2009, 150B:1147–1151. 21.

109. Manolakos E, Vetro A, Kefalas K, Rapti S, Louizou E, Garas A, Kitsos G, Vasileiadis L, Tsoplou P, Eleftheriades M, Peitsidis P, Orru S, Liehr T, Petersen MB, Thomaidis L: The use of array-CGH in a cohort of Greek children with developmental delay. Mol Cytogenet 2010, 3:22. 22. Krantz ID, Rand EB, Genin A, Hunt P, Jones M, Louis AA, Graham JM Jr, B

110. Kosaki R, Ariyasu D, Torii C, Momoshima S et al. Microduplication of Xq24 and Hartsfield syndrome with holoprosencephaly, ectrodactyly, and clefting. Am J Med Genet A. 2012 Oct; 158A(10):2537-41.

111. Vandewalle J, Bauters M, Van Esch H, Belet S, Verbeeck J, Fieremans N et al. The mitochondrial solute carrier SLC25A5 at Xq24 is a novel candidate gene for non-syndromic intellectual disability. Hum Genet. 2013 Oct;132(10):1177-85.

112. Nagamani SC, Erez A, Shen J, Li C, Roeder E, Cox S et al. Clinical spectrum associated with recurrent genomic rearrangements in chromosome 17q12. Eur J Hum Genet. 2010 Mar; 18(3):278-84.

113. Mefford HC, Clauin S, Sharp AJ, Moller RS, Ullmann R, Kapur R et al. Recurrent reciprocal genomic rearrangements of 17q12 are associated with renal disease, diabetes, and epilepsy. Am J Hum Genet. 2007 Nov; 81(5):1057-69.

114. Goumy C, Laffargue F, Eymard-Pierre E, Kemeny S, Gay-Bellile M, Gouas L et al. Congenital diaphragmatic hernia may be associated with 17q12 microdeletion syndrome. Am J Med Genet A. 2015 Jan;167(1):250-3.

115. Verma RS, Conte RA, Sayegh SE, Kanjilal D. The interstitial deletion of bands q33-35 of long arm of chromosome 7: a review with a new case report. Clin Genet. 1992 Feb;41 (2):82-6.

116. Rossi E, Verri AP, Patricelli MG, Destefani V, Ricca I, Vetro A et al. A 12Mb deletion at 7q33-q35 associated with autism spectrum disorders and primary amenorrhea. Eur J Med Genet. 2008 Nov-Dec;51(6):631-8.

117. Bouilly J, Roucher-Boulez F, Gompel A, Bry-Gauillard H, Azibi K, Beldjord C et al. New NOBOX Mutations identified in a Large Cohort of Women with Primary Ovarian Insufficiency decrease KIT-L Expression. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Dec 16:jc20142761.

118. Yue Y, Grossmann B, Holder SE, Haaf T. De novo t(7;10)(q33;q23) translocation and closely juxtaposed microdeletion in a patient with macrocephaly and developmental delay. Hum Genet. 2005 Jun; 117(1):1-8.

119. Faivre L, Khau Van Kien P, Callier P, Ruiz-Pallares N, Baudoin C, Plancke A et al. De novo 15q21.1q21.2 deletion identified through FBN1 MLPA and refined by 244K array-CGH in a female teenager with incomplete Marfan syndrome. Eur J Med Genet. 2010 Jul-Aug; 53(4):208-12.

120. Colovati ME, da Silva LR, Takeno SS, Mancini TI, N Dutra AR, Guilherme RS et al. Marfan syndrome with a complex chromosomal rearrangement including deletion of the FBN1 gene. Mol Cytogenet. 2012 Jan 19;5:5.

121. Ercan-Sencicek AG, Davis Wright NR, Sanders SJ, Oakman N, Valdes L, Bakkaloglu B et al. A balanced t(10;15) translocation in a male patient with developmental language disorder. Eur J Med Genet. 2012 Feb;55(2):128-31.

122. Klein OD, Cotter PD, Schmidt AM, Bick DP, Tidyman WE, Albertson DG et al. Interstitial deletion of chromosome 12q: genotype-phenotype correlation of two patients utilizing array comparative genomic hybridization. Am J Med Genet A. 2005;138(4):349-54.

123. Curry CJ, Mao R, Aston E, Mongia SK, Treisman T, Procter M et al. Homozygous deletions of a copy number change detected by array CGH: a new cause for mental retardation? Am J Med Genet A. 2008;146A(15):1903-10.

124. Coy JF, Wiemann S, Bechmann I, Bächner D, Nitsch R, Kretz O et al. Pore membrane and/or filament interacting like protein 1 (POMFIL1) is predominantly expressed in the nervous system and encodes different protein isoforms. Gene. 2002 May 15;290(1-2):73-94.

125. Basel-Vanagaite L, Goldberg-Stern H, Mimouni-Bloch A, Shkalim V, Böhm D, Kohlhase J. An emerging 1q21.1 deletion-associated neurodevelopmental phenotype. J Child Neurol. 2011 Jan;26(1):113-6.

126. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietiläinen OP, Ingason A, Steinberg S et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. Nature. 2008 Sep 11;455(7210):232-6.

127. International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. Nature. 2008 Sep 11;455(7210):237-41.

128. Mefford HC, Sharp AJ, Baker C, Itsara A, Jiang Z, Buysse K et al. Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. N Engl J Med. 2008 Oct 16;359(16):1685-99.

129. Brunetti-Pierri N, Berg JS, Scaglia F, Belmont J, Bacino CA, Sahoo T et al. Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or

macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. Nat Genet. 2008 Dec;40(12):1466-71.

130. Devi RR, Vijayalakshmi P.Novel mutations in GJA8 associated with autosomal dominant congenital cataract and microcornea. Mol Vis. 2006 Mar 23;12:190-5.

131. Yang YQ, Zhang XL, Wang XH, Tan HW, Shi HF, Jiang WF et al. Connexin40 nonsense mutation in familial atrial fibrillation. Int J Mol Med. 2010 Oct;26(4):605-10.

132. Borg K, Stankiewicz P, Bocian E, Kruczek A, Obersztyn E, Lupski JR et al. Molecular analysis of a constitutional complex genome rearrangement with 11 breakpoints involving chromosomes 3, 11, 12, and 21 and a approximately 0.5-Mb submicroscopic deletion in a patient with mild mental retardation. Hum Genet. 2005 Nov;118(2):267-75.

133. Millson A, Lagrave D, Willis MJ, Rowe LR, Lyon E, South ST. Chromosomal loss of 3q26.3-3q26.32, involving a partial neuroligin 1 deletion, identified by genomic microarray in a child with microcephaly, seizure disorder, and severe intellectual disability. Am J Med Genet A. 2012 Jan;158A(1):159-65.

134. Tonkin ET, Smith M, Eichhorn P, Jones S, Imamwerdi B, Lindsay S et al.A giant novel gene undergoing extensive alternative splicing is severed by a Cornelia de Lange-associated translocation breakpoint at 3q26.3. Hum Genet. 2004 Jul;115(2):139-48.

135. Reissner C, Klose M, Fairless R, Missler M. Mutational analysis of the neurexin/neuroligin complex reveals essential and regulatory components. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Sep 30;105(39):15124-9.

136. Gkogkas CG, Khoutorsky A, Ran I, Rampakakis E, Nevarko T, Weatherill DB et al. Autism-related deficits via dysregulated eIF4E-dependent translational control. Nature. 2013 Jan 17;493 (7432):371-7.

137. Royo Pérez D, Monge Galindo L, López Pisón J, Pérez Delgado R, Lafuente Hidalgo M, Peña Segura JL et al. Prader-Willi and Angelman syndromes: 21 years of experience.An Pediatr (Barc). 2012 Sep;77(3):151-7.

138. Margolis SS, Salogiannis J, Lipton DM, Mandel-Brehm C, Wills ZP, Mardinly AR et al. EphB-mediated degradation of the RhoA GEF Ephexin5 relieves a developmental brake on excitatory synapse formation. Cell. 2010 Oct 29;143(3):442-55.

139. Holopainen IE, Metsähonkala EL, Kokkonen H, Parkkola RK, Manner TE, Någren K et al. Decreased binding of [11C]flumazenil in Angelman syndrome patients with GABA(A) receptor beta3 subunit deletions. Ann Neurol. 2001 Jan;49(1):110-3.

140. Bielinska B, Blaydes SM, Buiting K, Yang T, Krajewska-Walasek M, Horsthemke B et al. De novo deletions of SNRPN exon 1 in early human and Mouse embryos result in a paternal to maternal imprint switch. Nat Genet. 2000 May; 25:74-8.

141. Yuasa I, Umetsu K, Harihara S, Miyoshi A, Saitou N, Park KS et al. OCA2 481Thr, a hypofuncional allele in pigmentation, is characteristic of northeastern Asian populations. J Hum Genet. 2007; 52 (8): 690-3.

142. Shinawi M, Liu P, Kang SH, SHen J, Belmont JW, Scott DA et al. Recurrent reciprocal 16p11.2 rearrangements associated with global developmental delay, behavioural problems, dysmorphism, epilepsy, and abnormal head size. J Med Genet. 2010 May; 47(5):332-41.

143. Shen Y, Chen X, Wang L, Guo J, Shen J, An Y et al. Intra-family phenotypic heterogeneity of 16p11.2 deletion carriers in a three-generation Chinese family. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2011 Mar;156(2):225-32.

144. Takemoto T, Uchikawa M, Yoshida M, Bell DM, Lovell-Badge R, Papaioannou VE et al. Tbx6-dependent Sox2 regulation determines neural or mesodermal fate in axial stem cells. Nature. 2011 Feb 17;470(7334):394-8.

145. Yao J, Gaffaney JD, Kwon SE, Chapman ER. Doc2 is a Ca2+ sensor required for asynchronous neurotransmitter release. Cell. 2011 Oct 28; 147(3):666-77.

146. Tolan R, Niclas J, Bruce BD, Lebo RV. Evolutionary implications of the human aldolase-A, -B, -C, and -pseudogene chromosome locations. Am J Hum Genet 1987. 41: 907-924.

147. Mastrangelo M, Leuzzi V. Genes of early-onset epileptic encephalopathies: from genotype to phenotype. Pediatr Neurol. 2012 Jan; 46 (1): 24-31.

148. Hamdan F, Saitsu H, Nishiyama K, Gauthier J, Dobrzeniecka S, Spiegelman D et al. Identification of a novel in-frame de novo mutation in SPTAN1 in intellectual disability and pontocerebellar atrophy. Europ. J. Hum. Genet. 20: 796-800, 2012.

149. Fernandez F, Shridas P, Jiang S, Aebi M, Waechter CJ. Expression and characterization of a human cDNA that complements the temperature-sensitive defect in dolichol kinase activity in the yeast sec59-1 mutant: the enzymatic phosphorylaiton of dolichol and dyacylglycerol are catalyzed by separate CTP-mediated kinasa activities in Saccharomyces cerevisiae. Glycobiology. 2002 Sep; 12 (9): 555-62.

150. Kalaria RN, Harik SI. Carnitine acetyltransferase activity in the human brain and its microvessels is decreased in Alzheimer´s disease. Ann Neurol 1992 Oct;32(4):583-6.

151. Nolen LD, Amor D, Haywood A, St Heaps L, Willcock C, Mihelec M et al. Deletion at 14q22-23 indicates a contiguous gene syndrome comprising anophthalmia, pituitary hypoplasia, and ear anomalies. Am J Med Genet A. 2006 Aug 15;140(16):1711-8.

152. Gallardo ME, Lopez-Rios J, Fernaud-Espinosa I, Granadino B, Sanz R, Ramos C et al. Genomic cloning and characterization of the human homeobox gene SIX6 reveals a cluster of SIX genes in chromosome 14 and associates SIX6 hemizygosity with bilateral anophthalmia and pituitary anomalies. Genomics. 1999 Oct 1;61(1):82-91.

153. Micalizzi DS, Christensen KL, Jedlicka P, Coletta RD, Barón AE, Harrell JC et al. The Six1 homeoprotein induces human mammary carcinoma cells to undergo epithelial-mesenchymal transition and metastasis in mice through increasing TGF-beta signaling.J Clin Invest. 2009 Sep;119(9):2678-90.

154. Elsea SH, Girirajan S. Smith-Magenis syndrome. Eur J Hum Genet. 2008 Apr;16(4):412-21.

155. Maya I, Vinkler C, Konen O, Kornreich L, Steinberg T, Yeshaya J et al. Abnormal brain magnetic resonance imaging in two patients with Smith-Magenis syndrome. Am J Med Genet A. 2014 Aug;164A(8):1940-6.

156. Campbell IM, Yuan B, Robberecht C, Pfundt R, Szafranski P, McEntagart ME et al. Parental somatic mosaicism is underrecognized and influences recurrence risk of genomic disorders. Am J Hum Genet. 2014 Aug 7;95(2):173-82.

157. Elsea SH, William SR. Smith-Magenis syndrome: haploinsufficiency of RAI1 results in altered gene regulation in neurological and metabolic pathways. Expert Rev Mol Med. 2011 Apr 19;13:e14.

158. Van Bon BW, Mefford HC, Menten B, Koolen DA, Sharp AJ, Nillesen WM et al. Further delineation of the 15q13 microdeletion and duplication syndromes: a clinical spectrum varying from non-pathogenic to a severe outcome. J Med Genet. 2009 Aug;46 (8):511-23.

159. Endris V, Hackmann K, Neuhann TM, Grasshoff U, Bonin M, Haug U et al. Homozygous loss of CHRNA7 on chromosome 15q13.3 causes severe encephalopathy with seizures and hypotonia. Am J Med Genet A. 2010 Nov;152A (11):2908-11.

160. Shinawi M, Schaaf CP, Bhatt SS, Xia Z, Patel A, Cheung SW et al. A small recurrent deletion within 15q13.3 is associated with a range of neurodevelopmental phenotypes. Nat Genet. 2009 Dec;41(12):1269-71.

161. van Genderen MM, Bijveld MM, Claassen YB, Florijn RJ, Pearring JN, Meire FM. Mutations in TRPM1 are a common cause of complete congenital stationary night blindness. Am J Hum Genet. 2009 Nov;85(5):730-6.

162. Klopocki E, Fiebig B, Robinson P, Tönnies H, Erdogan F, Ropers HH et al. A novel 8 Mb interstitial deletion of chromosome 8p12-p21.2. Am J Med Genet A. 2006 Apr 15;140(8):873-7.

163. Kieslinger M, Folberth S, Dobreva G, Dorn T, Croci L, Erben R. EBF2 regulates osteoblast-dependent differentiation of osteoclasts. Dev Cell. 2005 Dec;9(6):757-67.

164. Valdes-Socin H, Rubio Almanza M, Tomé Fernández-Ladreda M, Debray FG, Bours V, Beckers A. Reproduction, smell, and neurodevelopmental disorders: genetic defects in different hypogonadotropic hypogonadal syndromes. Front Endocrinol (Lausanne). 2014 Jul 9;5:109.

165. O'Driscoll MC, Black GC, Clayton-Smith J, Sherr EH, Dobyns WB. Identification of genomic loci contributing to agenesis of the corpus callosum. Am J Med Genet A. 2010 Sep;152A(9):2145-59.

166. Lim J, Hao T, Shaw C, Patel AJ, Szabó G, Rual JF et al. A protein-protein interaction network for human inherited ataxias and disorders of Purkinje cell degeneration. Cell. 2006 May 19;125(4):801-14.

167. Van Campenhout S, Devriendt K, Breckpot J, Frijns JP, Peeters H, Van Buggenhout G et al.Microduplication 22q11.2: a description of the clinical, developmental and behavioral characteristics during childhood. Genet Couns. 2012;23(2):135-48.

168. Ou Z, Berg JS, Yonath H, Enciso VB, Miller DT, Picker J et al. Microduplications of 22q11.2 are frequently inherited and are associated with variable phenotypes. Genet Med. 2008 Apr;10(4):267-77.

169. Pebrel-Richard C, Kemeny S, Gouas L, Eymard-Pierre E, Blanc N, Francannet C et al. An atypical 0.8 Mb inherited duplication of 22q11.2 associated with psychomotor impairment. Eur J Med Genet. 2012 Nov;55(11):650-5.

170. Venditti R, Scanu T, Santoro M, Di Tullio G, Spaar A, Gaibisso R et al. Sedlin controls the ER export of procollagen by regulating the Sar1 cycle. Science. 2012 Sep 28; 337(6102):1668-72.

171. Ferrante MI, Zullo A, Barra A, Bimonte S, Messaddeq N, Studer M et al. Oral-facial-digital type I protein is required for primary cilia formation and left-right axis specification. Nat Genet. 2006 Jan;38(1):112-7.

172. Xi ZQ, Wang LY, Sun JJ, Liu XZ, Zhu X, Xiao F et al. TDAG51 in the anterior temporal neocortex of patients with intractable epilepsy. Neurosci Lett. 2007 Sep 20;425(1):53-8.

173. Toyoshima Y, Karas M, Yakar S, Dupont J, Lee Helman, LeRoith D.TDAG51 mediates the effects of insulin-like growth factor I (IGF-I) on cell survival. J Biol Chem. 2004 Jun 11;279(24):25898-904.

174. Mimoto T, Morimoto N, Miyazaki K, Kurata T, Sato K, Ikeda Y et al. Expression of heat shock transcription factor 1 and its downstream target protein T-cell death associated gene 51 in the spinal cord of a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Brain Res. 2012 Dec 7;1488:123-31

175. Burnside RD, Pasion R, Mikhail FM, Carroll AJ, Robin NH, Youngs EL et al. Microdeletion/microduplication of proximal 15q11.2 between BP1 and BP2: a susceptibility region for neurological dysfunction including developmental and language delay. Hum Genet. 2011 Oct;130(4):517-28.

176. Sahoo T, Theisen A, Rosenfeld JA, Lamb AN, Ravnan JB, Schultz RA et al. Copy number variants of schizophrenia susceptibility loci are associated with a spectrum of speech and developmental delays and behavior problems. Genet Med. 2011 Oct;13(10):868-80.

177. Bittel DC, Kibiryeva N, Butler MG. Expression of 4 genes between chromosome 15 breakpoints 1 and 2 and behavioral outcomes in Prader-Willi syndrome. Pediatrics. 2006 Oct;118(4):e1276-83.

178. Li W1, Wang X, Fan W, Zhao P, Chan YC, Chen S et al. Modeling abnormal early development with induced pluripotent stem cells from aneuploid syndromes. Hum Mol Genet. 2012 Jan 1;21(1):32-45.

179. Hart TC1, Gorry MC, Hart PS, Woodard AS, Shihabi Z, Sandhu J et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familiar juvenile hyperuricaemic nephropathy. J Med Genet. 2002 Dec;39(12): 882-92.

180. Quevedo C, Sauzeau V, Menacho-Márquez M, Castro-Castro A, Bustelo XR. Vav3-deficient mice exhibit a transient delay in cerebellar development. Mol Biol Cell. 2010 Mar 15;21(6):1125-39.

181. Sauzeau V, Horta-Junior JA, Riolobos AS, Fernández G, Sevilla MA, López DE, et al.Vav3 is involved in GABAergic axon guidance events important for the proper function of brainstem neurons controlling cardiovascular, respiratory, and renal parameters. Mol Biol Cell. 2010 Dec;21(23):4251-63

182. Keilhoff G, Wiegand S, Fansa H. Vav deficiency impedes peripheral nerve regeneration in mice. Restor Neurol Neurosci. 2012;30(6):463-79.

183. Van de Kerkhof NW, Feenstra I, van der Heijden FM, de Leeuw N, Pfundt R, Stöber G et al. Copy number variants in a sample of patients with psychotic disorders: is standard screening relevant for actual clinical practice? Neuropsychiatr Dis Treat. 2012;8:295-300.

184. Benito-Sanz S, Barroso E, Heine-Suñer D, Hisado-Oliva A, Romanelli V, Rosell J et al. Clinical and molecular evaluation of SHOX/PAR1 duplications in Leri-Weill dyschondrosteosis (LWD) and idiopathic short stature (ISS). J Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb;96(2):E404-12.

185. Vawter MP, Harvey PD, DeLisi LE. Dysregulation of X-linked gene expression in Klinefelter's syndrome and association with verbal cognition. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2007 Sep 5;144B(6):728-34.

186. Collia A, Antacle A, Veloso MJ, Obregón MG. Partial duplication of chromosome 4 in a patient with bilateral ocular coloboma. Arch Argent Pediatr. 2012 Aug;110(4):e59-62

187. Bahn S, Mimmack M, Ryan M, Caldwell MA, Jauniaux E, Starkey M et al. Neuronal target genes of the neuron-restrictive silencer factor in neurospheres derived from fetuses with Down's syndrome: a gene expression study. Lancet. 2002 Jan 26;359(9303):310-5.

188. Ballas N, Grunseich C, Lu DD, Speh JC, Mandel G. REST and its corepressors mediate plasticity of neuronal gene chromatin throughout neurogenesis. Cell. 2005;121(4):645-57.

189. Abu-Safieh L, Abboud EB, Alkuraya H, Shamseldin H, Al-Enzi S, Al-Abdi L et al. Mutation of IGFBP7 causes upregulation of BRAF/MEK/ERK pathway and familial retinal arterial macroaneurysms. Am J Hum Genet. 2011 Aug 12;89(2):313-9.

190. Tang, T., Zheng, B., Chen, S., Murphy, A. N., Kudlicka, K., Zhou, H., Farquhar, M. G. hNOA1 interacts with complex I and DAP3 and regulates mitochondrial respiration and apoptosis. J. Biol. Chem. 284: 5414-5424, 2009.

191. Chen B, Rigat B, Curry C, Mahuran DJ. Structure of the GM2A gene: identification of an exon 2 nonsense mutation and a naturally occurring transcript with an in-frame deletion of exon 2. Am J Hum Genet. 1999 Jul;65(1):77-87.

192. Bröer S, Bailey CG, Kowalczuk S, Ng C, Vanslambrouck JM, Rodgers H et al. Iminoglycinuria and hyperglycinuria are discrete human phenotypes resulting from complex mutations in proline and glycine transporters. J Clin Invest. 2008 Dec; 118(12):3881-92.

193. Chung SK, Vanbellinghen JF, Mullins JG, Robinson A, Hantke J, Hammond CL et al. Pathophysiological mechanisms of dominant and recessive GLRA1 mutations in hyperekplexia. J Neurosci. 2010 Jul 14;30(28):9612-20.

194. Srivastava S, Cohen J, Pevsner J, Aradhya S, Mcknight D, Butler E et al. A novel variante in GABRB2 associated with intellectual disability and epilepsy. Am J Med Genet A. 2014 Nov;164ª (11):2914-21.

# 11. ANEXOS

# 11.ANEXOS

## 11.1. ANEXO 1. VARIABLES DE ESTUDIO

### Antecedentes familiares y perinatales

- Historia familiar de DI/RGD (3 generaciones).
- Abortos espontáneos/Mortinatos.
- Indicencias gestacionales: amenaza de aborto, poli/oligoamnios, etc.
- Edad gestacional. Prematuridad.
- Puntuación del test de apgar al minuto.
- Puntuación del test de apgar a los 5 minutos.
- Diagnóstico prenatal de crecimiento retardado intrauterino.

### Características antropométricas

- Datos del recién nacido con percentil y desviación estándar referido a su edad gestacional.
    - Peso, percentil y desviación estándar de recién nacido
    - Longitud, percentil y desviación estándar del recién nacido
    - Perímetro cefálico, percentil y desviación estándar del recién nacido
    - Pequeño para la edad gestacional
    - Macrosoma
    - Microcefalia
    - Macrocefalia
- Crecimiento postnatal adecuado.
    - Macrosomía
    - Simétrico/Asimétrico
    - Baja talla
    - Bajo peso
    - Microcefalia

- Macrocefalia

- Antropometría actual (con percentiles y desviación estándar referidos a Edad y sexo):
  - Peso actual
  - Talla actual
  - Perímetro cefálico actual
  - Índice de masa corporal

Características clínicas

- Epilepsia
- Trastornos del comportamiento
- Déficit de atención e hiperactividad
- Rasgos autistas

Rasgos dismórficos craneofaciales

- Cabeza:
  - Alteraciones de la morfología cefálica (trigonocefalia, escafocefalia, braquicefalia, turricefalia, occipucio plano...)
- Pelo:
  - Características: Normal, ralo, denso, implantación nucal baja, rizado no familiar
- Orejas:
  - Características: Normal, grandes, implantación baja, despegadas, ...
  - Anomalías de cartílagos y pabellón auditivo
  - Apéndices/fositas preauriculares
- Frente:
  - Características: Amplia y prominente

- Ojos:
  - Hipertelorismo
  - Hipotelorismo
  - Epicantus
  - Telecantus
  - Indentación palpebral Superior/inferior
  - Fisura palpebral corta Larga o corta
  - Otros: Microftalmia, colobomas, aniridia, exoftalmos ...
- Pestañas:
  - Características: Largas, caídas ...
- Nariz:
  - Puente nasal ancho
  - Anteversión narinas
- Boca y región perioral:
  - Labio leporino Superior/inferior/ambos
  - Boca en carpa
  - Labio fino Superior/inferior/ambos
  - Filtrum corto/largo
  - Micrognatia
  - Retrognatia
  - Fisura palatina: anterior, posterior, completa.
  - Paladar ojival

Alteraciones congénitas

- Torax:
  - Características: Normal, excavatum, en campana, mamilas separadas
- Abdomen:
  - Diastasis rectos
  - Hernia umbilical/ inguinal/ epigástrica

- Dedos manos o pies:
  - Sindactilia
  - Clinodactilia
  - Polidactilia
  - Braquidactilia
- Genitales:
  - Criptorquidia
  - Epispadias
  - Hipospadias

Malformaciones mayores: en caso afirmativo especificar

- Cardiacas.
- Osteoarticulares.
- Sistema nervioso central.
- Genitourinarias.
- Otras.

Alteraciones del tono muscular

- Tono muscular axial
  - Normal
  - Hipotonía
  - Hipertonía
- Tono muscular extremidades
  - Normal
  - Hipotonía
  - Hipertonía

## 11.2. ANEXO 2. CARTA INFORMATIVA LOS PADRES

Estimados padres,

En el Hospital Infantil estamos realizando un estudio de investigación sobre los casos a los que hemos realizado el arrayCGH, tratando de identificar las características de los niños en los que el estudio ha resultado alterado.

El retraso psicomotor y la deficiencia cognitiva son motivos frecuentes de consulta, y su causa no se identifica en más del 50% de los casos. Muchas de las causas son genéticas, y en los últimos años se está avanzando mucho en su estudio, lo que está permitiendo obtener más diagnósticos. El diagnóstico es importante para dar respuestas que buscamos familiares y profesionales, y permiten establecer un riesgo de recurrencia y ofrecer asesoramiento genético. El último de los avances es el arrayCGH, prueba que se le ha realizado recientemente a su hijo.

En dicho estudio la Dra Caballero evaluará a los niños a los que se ha realizado dicha técnica mediante un cuestionario, examen físico y algunas mediciones antropométicas: peso, talla y perímetro cefálico. La Dra Caballero evaluará a los niños sin saber el resultado que ha tenido el estudio arrayCGH.

Con este estudio pretendemos aumentar el rendimiento de los estudios genéticos actuales y futuros de los que se puede beneficiar su hijo y otros muchos niños, a medida que vayan surgiendo nuevos avances.

En los próximos días contactaremos telefónicamente con ustedes para, si están de acuerdo en participar, concertar una cita. La Dra Caballero no deberá saber el resultado del arrayCGH realizado a su hijo.

Muchas gracias por su atención. Reciban un cordial saludo.

| | | |
|---|---|---|
| Dra Caballero | Dra Maria Dolores Miramar | Dr López Pisón |
| Pediatría | Sección Genética | Neuropediatría |

## 11.3. ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y MORFOLÓGICAS DE NIÑOS AFECTOS DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL/ RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO EN ESTUDIO MEDIANTE LA TECNOLOGIA CGH ARRAY

Yo, ..... (nombre y apellidos de tutor legal del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: .....(nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1) cuando quiera

2) sin tener que dar explicaciones

3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

Acepto que las muestras derivadas de este estudio puedan ser utilizadas en futuras investigaciones (relacionadas con ésta), incluyendo los análisis genéticos: sí no (marque lo que proceda)

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha:

## 11.4. ANEXO 4. PRINCIPALES SÍNDROMES DIAGNOSTICADOS CON LA TÉCNICA ARRAYCGH

| Enfermedad | Banda | OMIM | Porcentaje de detección |
|---|---|---|---|
| Síndrome de microdeleción 1p36 | 1p36 | 607872 | 99% + |
| Síndrome de microdeleción 1p21.1 | 1p21 | 612474 | 99% + |
| Síndrome de microdeleción 1q43q44 | 1q44 | 612337 | 99% + |
| Síndrome de microdeleción 3q29 | 3q29 | 609425 | 99% + |
| Microdeleción 5q22 | 5q22.2 | 175100 | 98% + |
| Síndrome de microdeleción 6p25 | 6p25.3 | 612582 | 99% + |
| Síndrome de microduplicación 7q11.23 | 7q11.23 | 609757 | 99% + |
| Síndrome de microdeleción 10q22-q23 | 10q22.3-q23.31 | 612242 | 99% + |
| Síndrome de microdeleción 12q14.1-q15 | 12q14.3 | | 99% + |
| Microduplicación 15q11-q13 | 15q11q13 | 608636 | 99% + |
| Síndrome de microdeleción 15q13.3 | 15q13.3 | 612001 | 99% + |
| Síndrome de microdeleción 15q24 | 15q24.1-q24.3 | 613406 | 99% + |
| Síndrome de microdeleción 16p11.2 | 16p11.2 | 611913 | 99% + |
| Síndrome de microdeleción 16p11.2-p12.2 | 16p11.2-p12.2 | 613604 | 99% + |
| Síndrome de microdeleción 16p13.3/Rubinstein-Taybi severo | 16p13.3 | 610543 | 99% + |
| Síndrome de microdeleción 16q11.2-q12.2 | 16q11.2-q12.2 | | 99% + |
| Síndrome de microdeleción 17q21.3 | 17q21.3 | 610443 | 99% + |
| Síndrome de microdeleción 22q11.2 distal | 22q11.21 | 611867 | 99% + |
| Síndrome de microduplicación 22q11.21 | 22q11.21 | 608363 | 99% + |
| Síndrome de microdeleción 22q13.3 (Phelan-McDermid) | 22q13.3 | 606232 | 99% + |
| Hipoplasia adrenal congénita (AHC) | Xp21.2 | 300200 | 18-99% |
| Síndrome de Angelman | 15q11-q13 | 105830 | 70% |
| Síndrome Barakat (Hipoparatiroidismo, sordera neurosensorial y enfermedad renal) | 10p14 | 146255 | 40% |
| Síndrome de retraso mental-braquidactilia | 2q37.3 | 600430 | 99% + |
| Charcot-Marie-Tooth tipo 1A | 17p12 | 118220 | 95% |
| Síndrome de Charge | 8q12.2 | 214800 | 10% |
| Síndrome Crit-du-Chat | 5p15.2 | 123450 | 99% + |
| Síndrome de DiGeorge/Velocardiofacial/síndrome deleción 22q11.21 | 22q11.2 | 188400 | 95% + |
| Neuropatía hereditaria por parálisis a la presión (HNPP) | 17p12 | 162500 | 80% |
| Síndrome de Kallmann tipo 1 | Xp22.31 | 308700 | 10-12% |
| Síndrome de Langer-Giedion | 8q24.11 | 150230 | 75% |
| Discondrosteosis de Leri-Weill (LWD) | Xpter-p22.3/Ypter-p11.32 | 127300 | 34-41% |
| Síndrome de Miller-Diecker | 17p13.3 | 247200 | 99% + |
| Síndrome de Mowat-Wilson | 2q22.3 | 235730 | 15-21% |
| Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) | 17q11.2 | 162200 | 5-20% |
| Enfermedad de Norrie ligada al X | Xp11.3 | 310600 | 15% |
| Pelizaeus-Merzbacher (PMD), ligada al X | Xq22.2 | 312080 | 60-70% |
| Síndrome de Potoki-Lupski (PTLS) | 17p11.2 | 610883 | 99% + |
| Síndrome de Potocki-Shaffer | 11p11.2 | 601224 | 99% |
| Síndrome de Prader-Willi | 15q11-q13 | 176270 | 70% |
| Retinoblastoma con discapacidad intelectual | 13q14.2 | 180200 | 80% |
| Síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS) | 16p13.3 | 180849 | 15% |
| Síndrome de Saethre-Chotzen | 7p21.1 | 101400 | 11-18% |
| Síndrome de Smith-Magenis | 17p11.2 | 182290 | 90-99% |

| Enfermedad | Banda | OMIM | Porcentaje de detección |
|---|---|---|---|
| Síndrome de Sotos | 5q35.3 | 117550 | 10-40% |
| Deficiencia de esteroide sulfatasa/Ictiosis ligada al X | Xp22.31 | 308100 | 80-90% |
| Esclerosis tuberosa tipo 2 (TSC2) | 16p13.3 | 191100 | 10-30% |
| Síndrome WAGR (tumor de Wilms+Aniridia+anomalies genitourinarias+retraso mental) | 11p13 | 194072 | 66% |
| Síndrome de Williams-Beuren | 7q11.23 | 194050 | 95% + |
| Síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS) | 4p16.3 | 194190 | 95% + |
| Aneuploidias para cualquiera de los 24 cromosomas | | | 99% + |
| Regiones pericentroméricas de eucromatina (43) | | | |
| Regiones subteloméricas (41) | | | |

## 11.5. ANEXO 5. INFORME DICTAMEN FAVORABLE COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN

GOBIERNO DE ARAGON
Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Familia

**Informe Dictamen Favorable**
**Proyecto Investigación Biomédica**
C.P. - C.I. PI12/003
25 de enero de 2012

**/CEIC Aragón (CEICA)**

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

**CERTIFICA**

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 25/01/2012, Acta Nº 02/2012 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título: Estudio de las características clínicas, antropométricas y morfológicas de los pacientes afectos de retraso mental o retraso generalizado del desarrollo con resultado positivo en la técnica array-cgh.**

**Versión Protocolo: enero 2012**
**Versión hoja de información al paciente y consentimiento informado** Enero 2012

**1º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**2º.** Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

**3º.** Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes Centros por los Investigadores:

Victoria Caballero Pérez
Hospital Infantil Miguel Servet

Lo que firmo en Zaragoza, a 25 de enero de 2012

Fdo:

GOBIERNO DE ARAGÓN · COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN

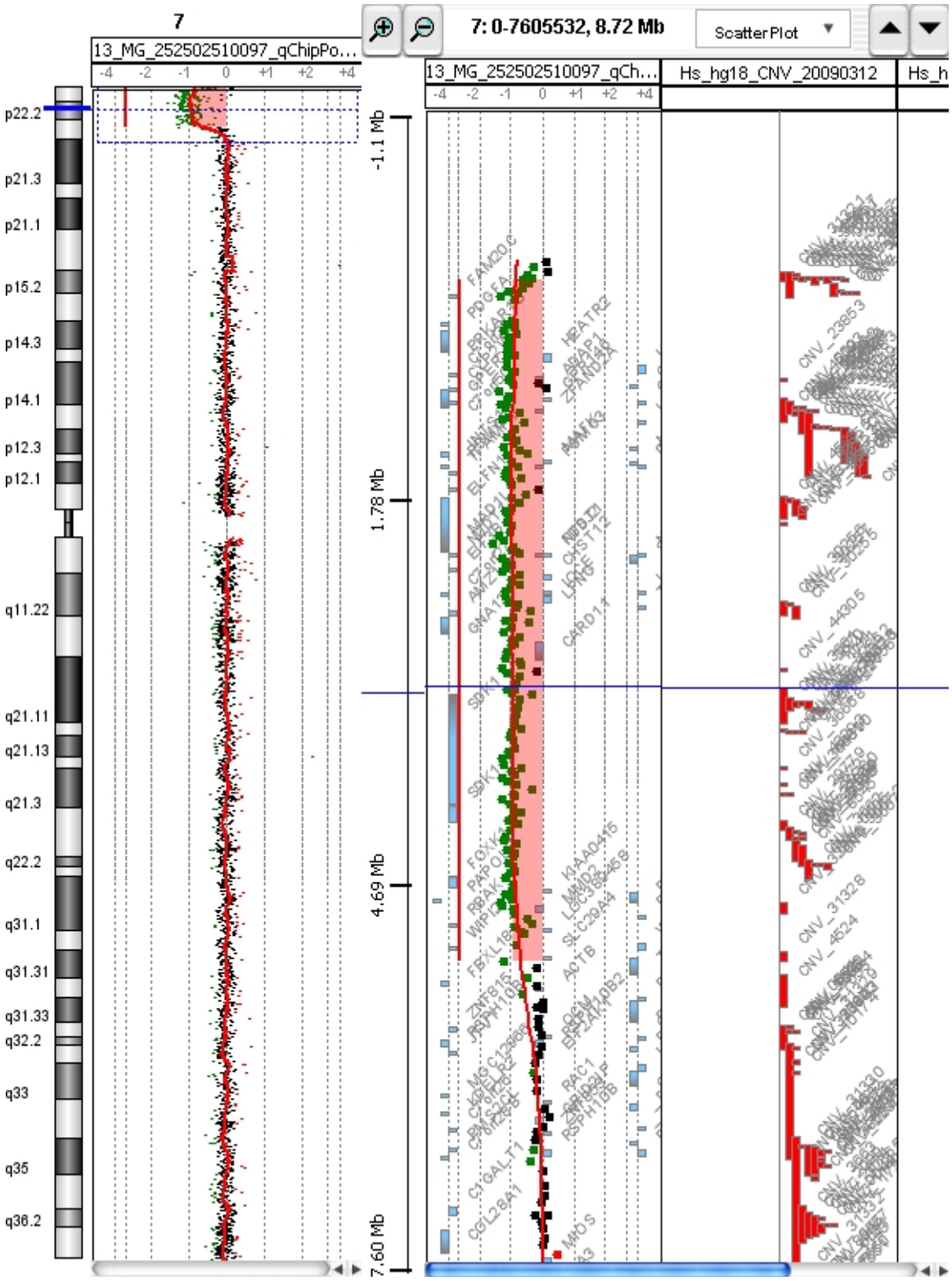
Dña. María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón
Avda Gómez Laguna 25 Zaragoza 50009 Zaragoza España
Tel. 976 71 48 57 Fax. 976 71 55 54 Correo electrónico mgonzalezh.ceic@aragob.es

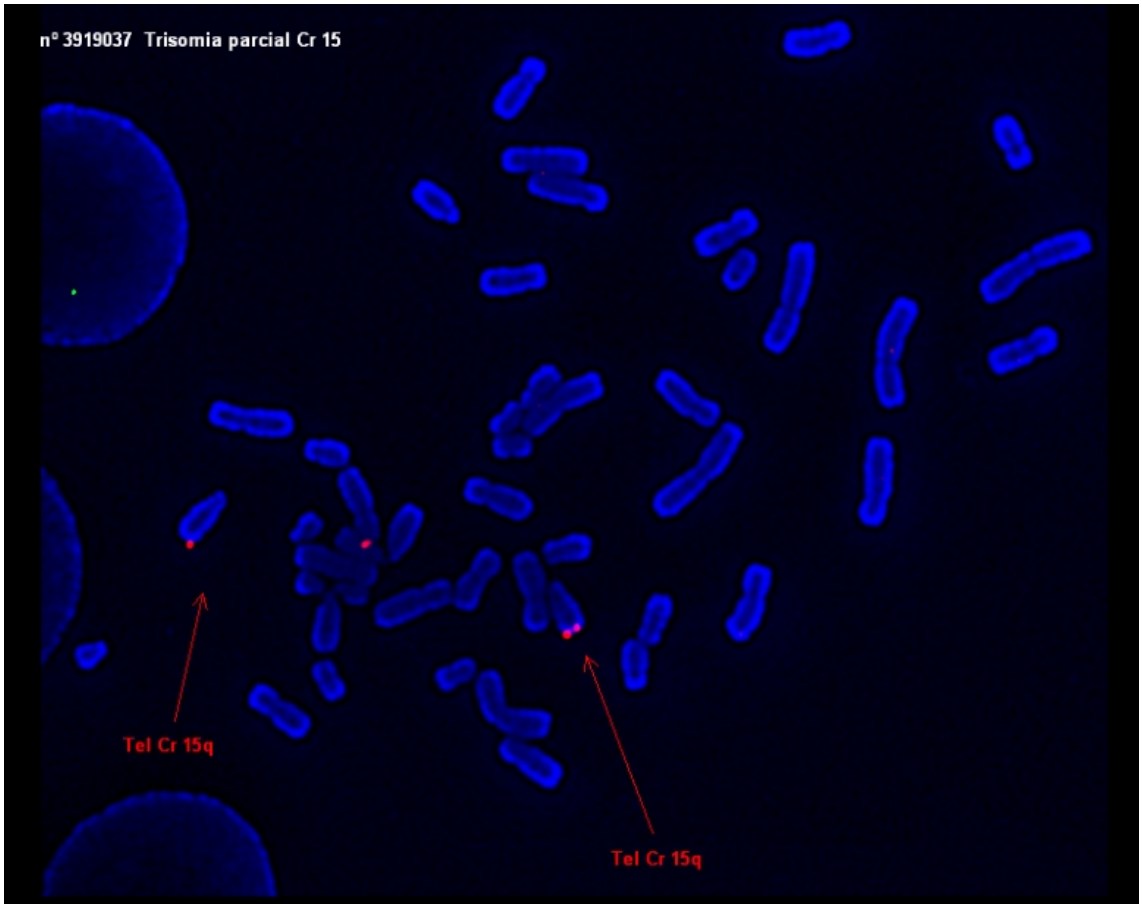
## 11.6. ANEXO 6. IMÁGENES ARRAYS CON RESULTADO PATOLÓGICO

Caso 1. 7p22.3p22.1 (178,208-5,337,472) x 1

15q26.3 (98,010,522-100,201,137) x 3



Detalle técnica FISH caso 1.

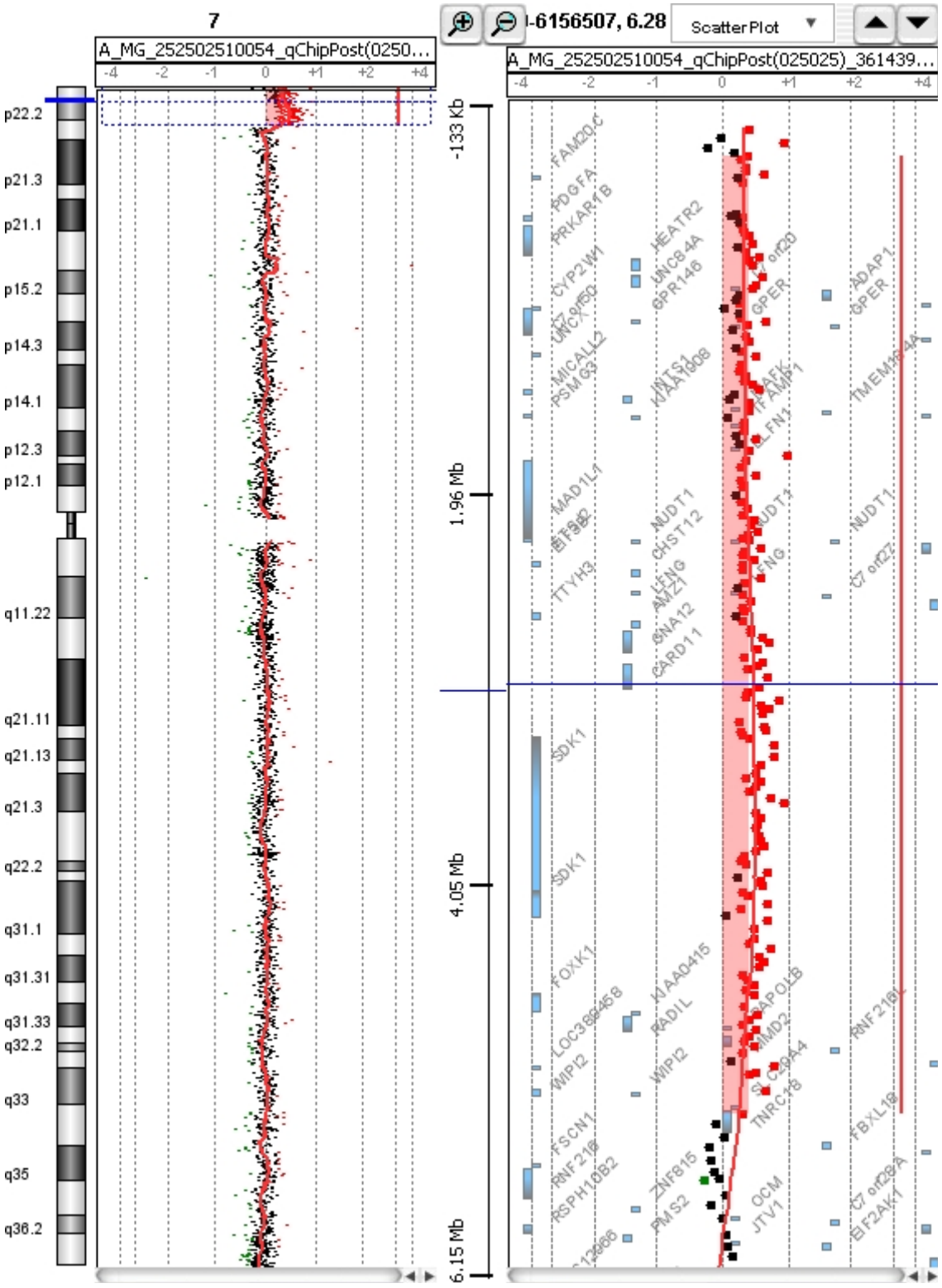



Painting: XCP Cr 7.

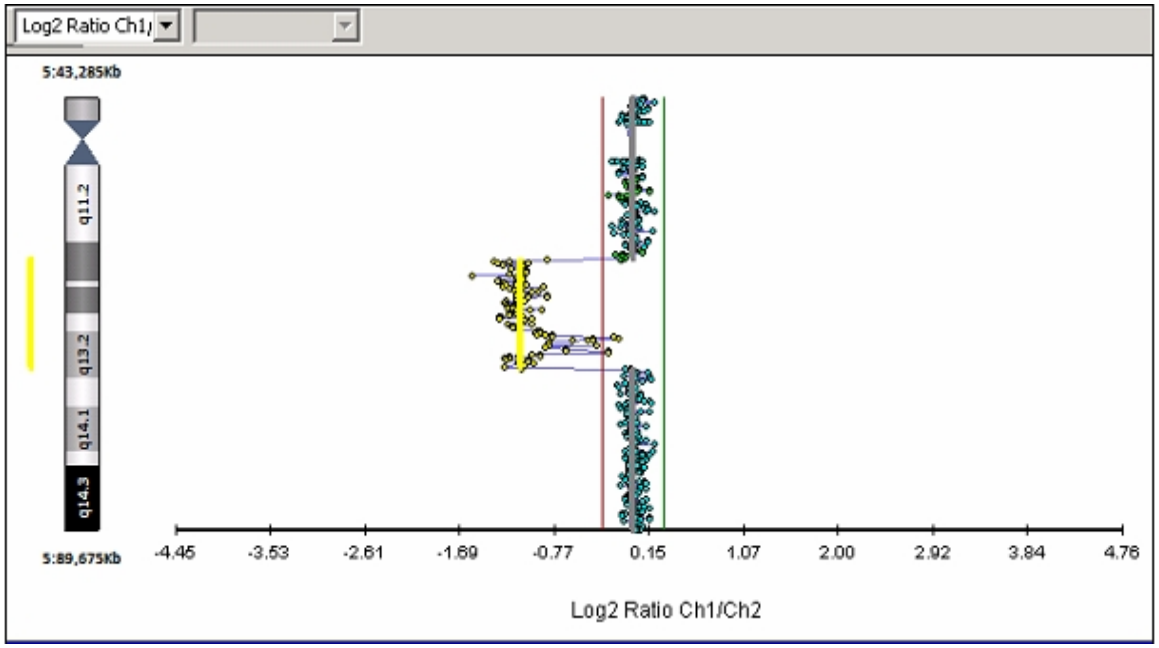
Teloméricas: Cr 7p y Cr 15q.

Caso 2. 7q22.3p22.1 (178,208-5,337,472) x 3.

15q26.3 (98,010,522-100,201,137) x 1.

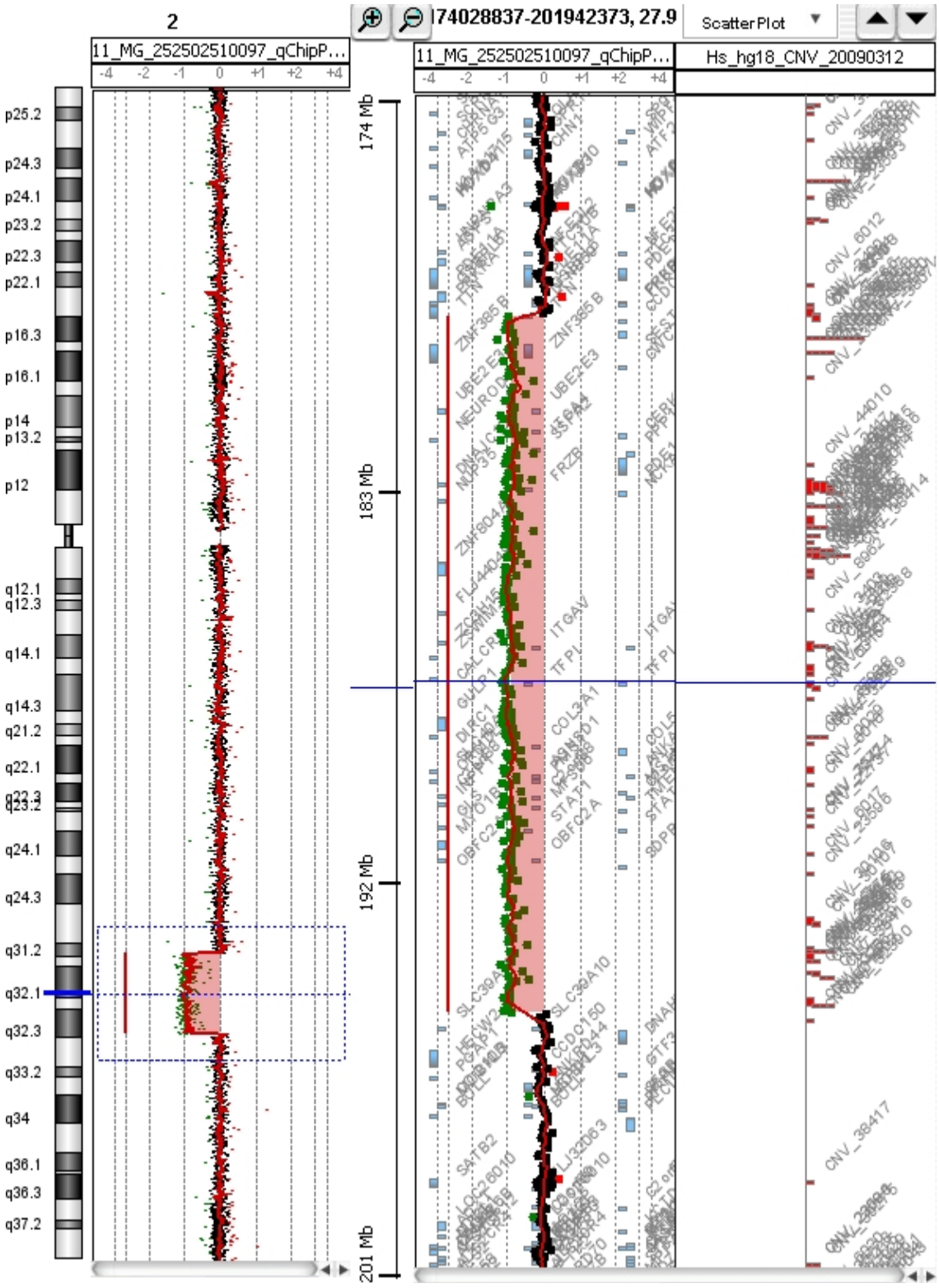


Caso 3. 5q12.1q13.2 (60,681,523-72,278,911) x 1.

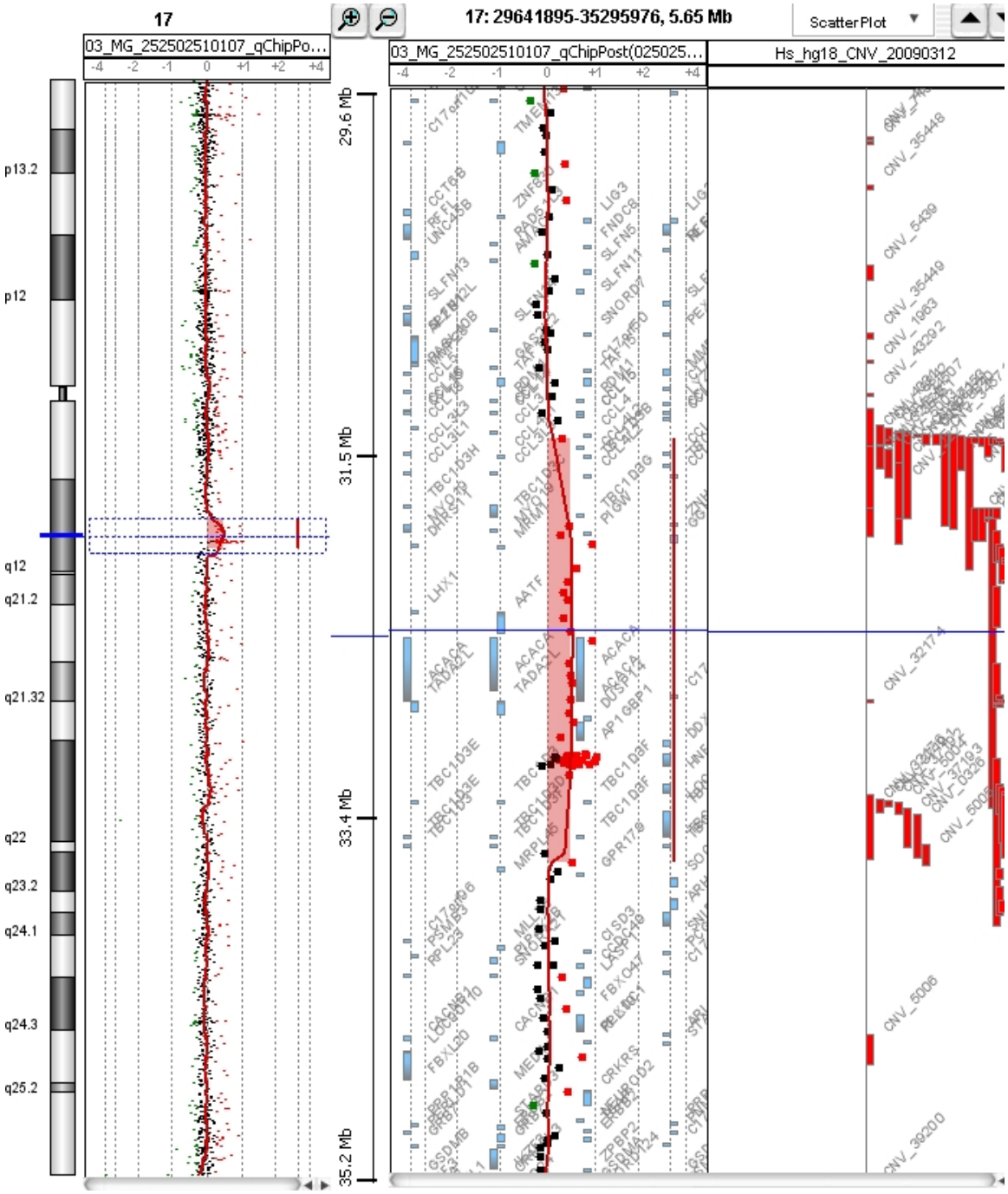


Caso 4. 2q31.2q32.3 (179,356,437-195,896,363) x 1.

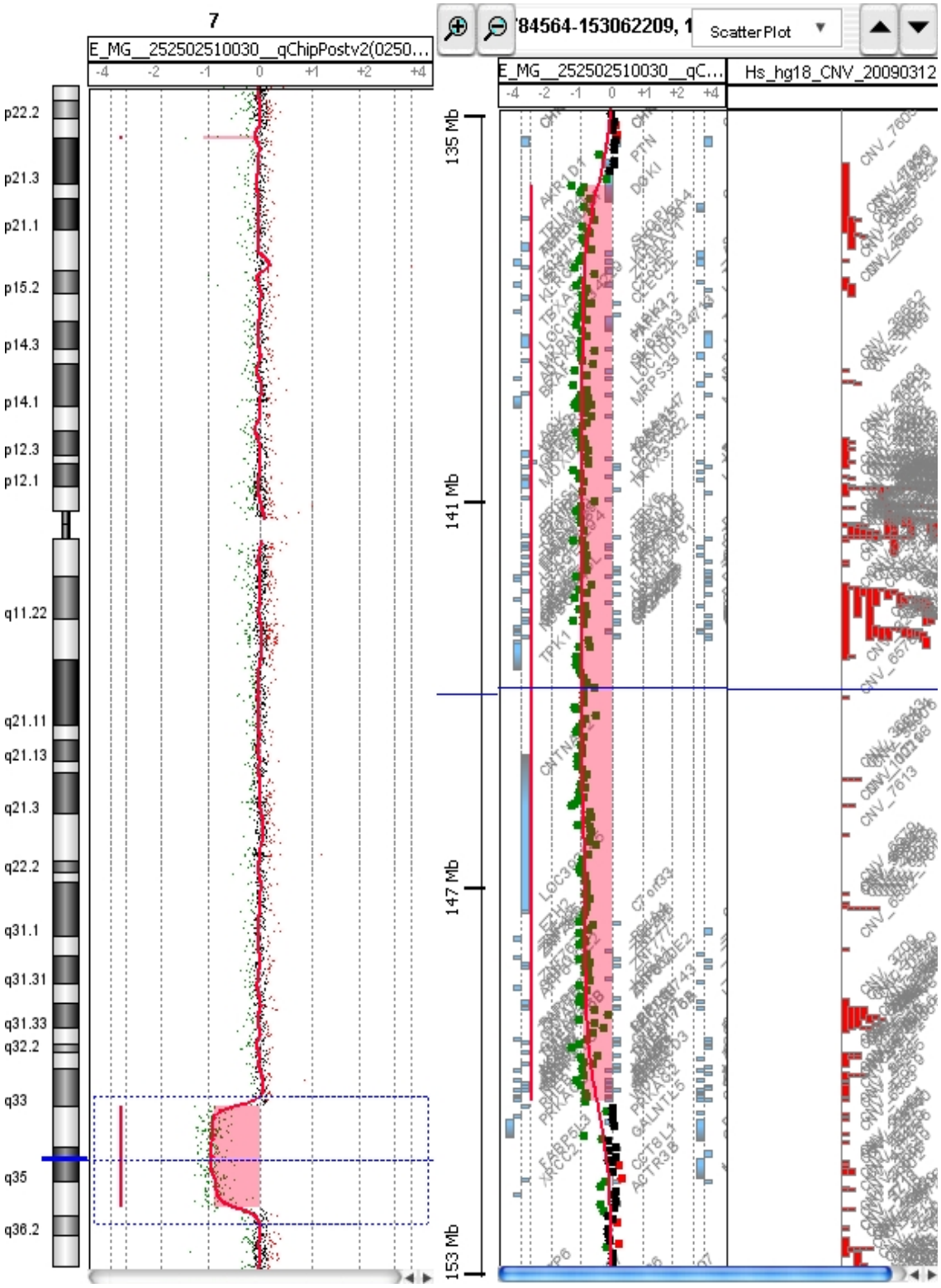
Xq24(117,798,016-118,563,716) x 3.



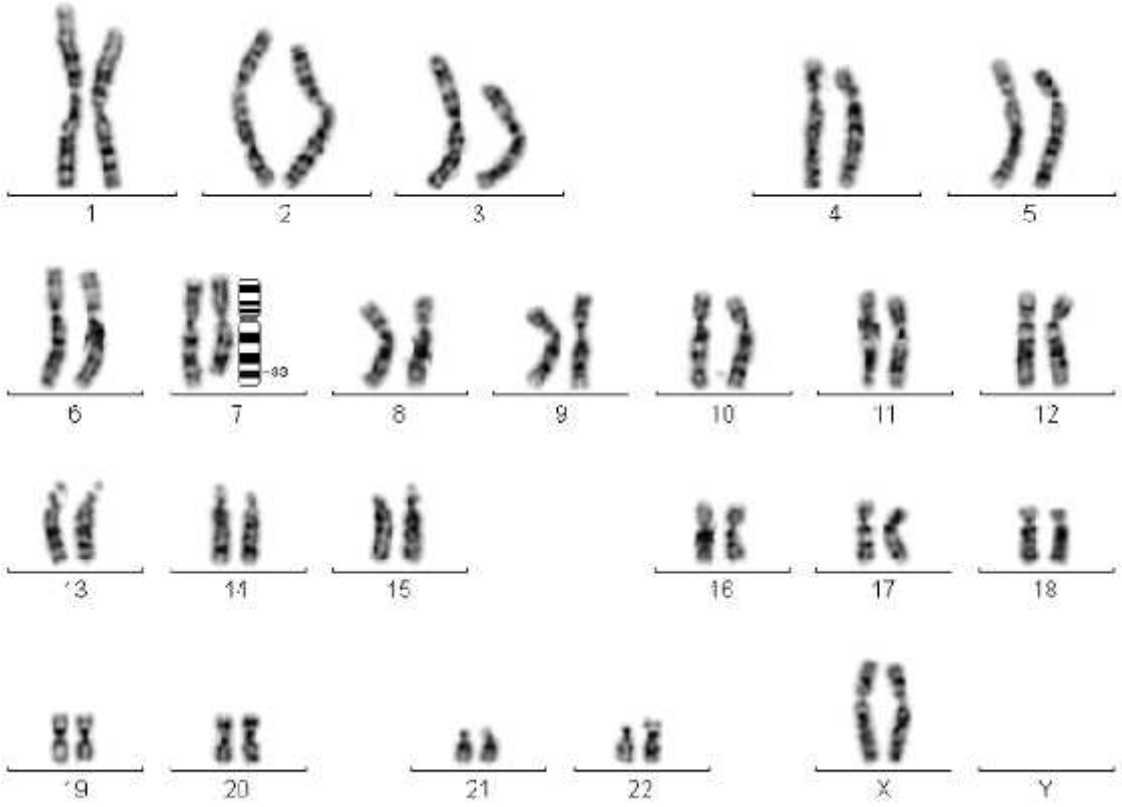
Caso 5. 17q12 (31.474.318-33.679.670) x 3.



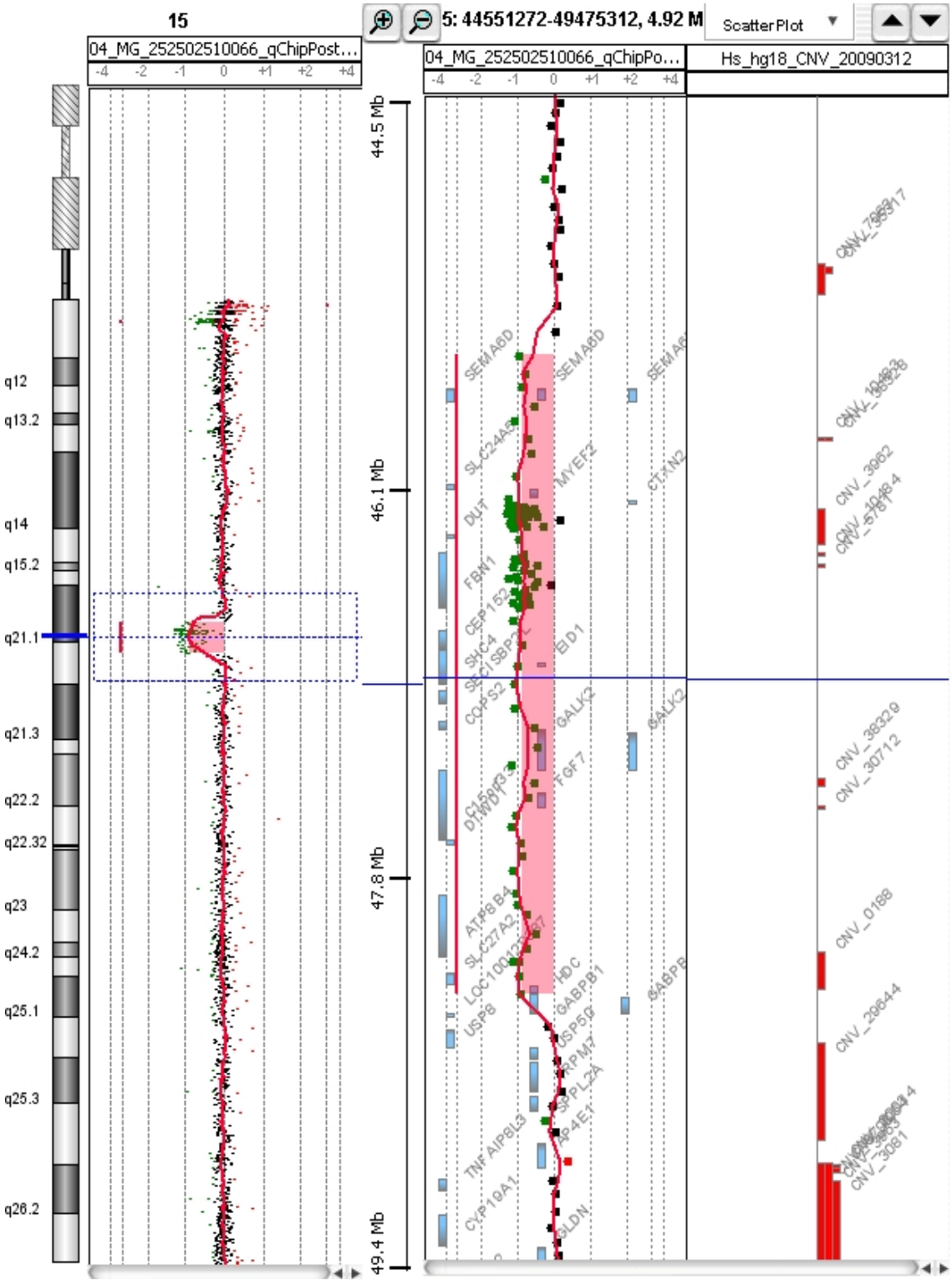
Caso 6. 7q33q36.1 (136,934,609-150,618,500) x 1.



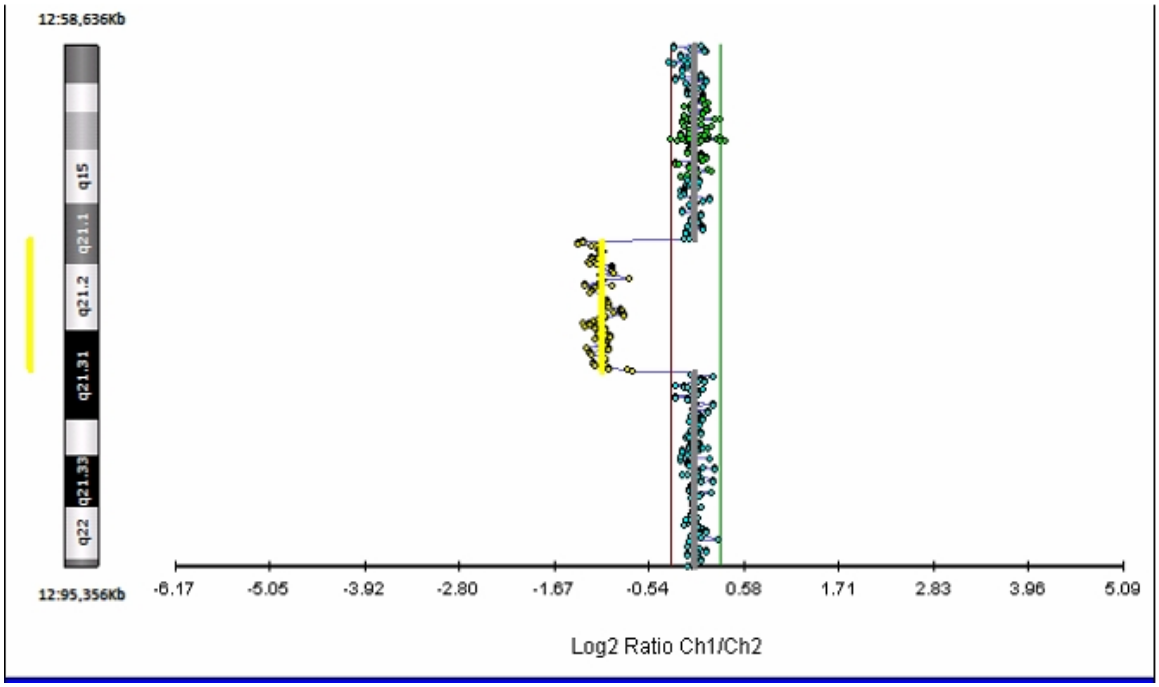
Detalle cariotipo de alta resolución caso 6



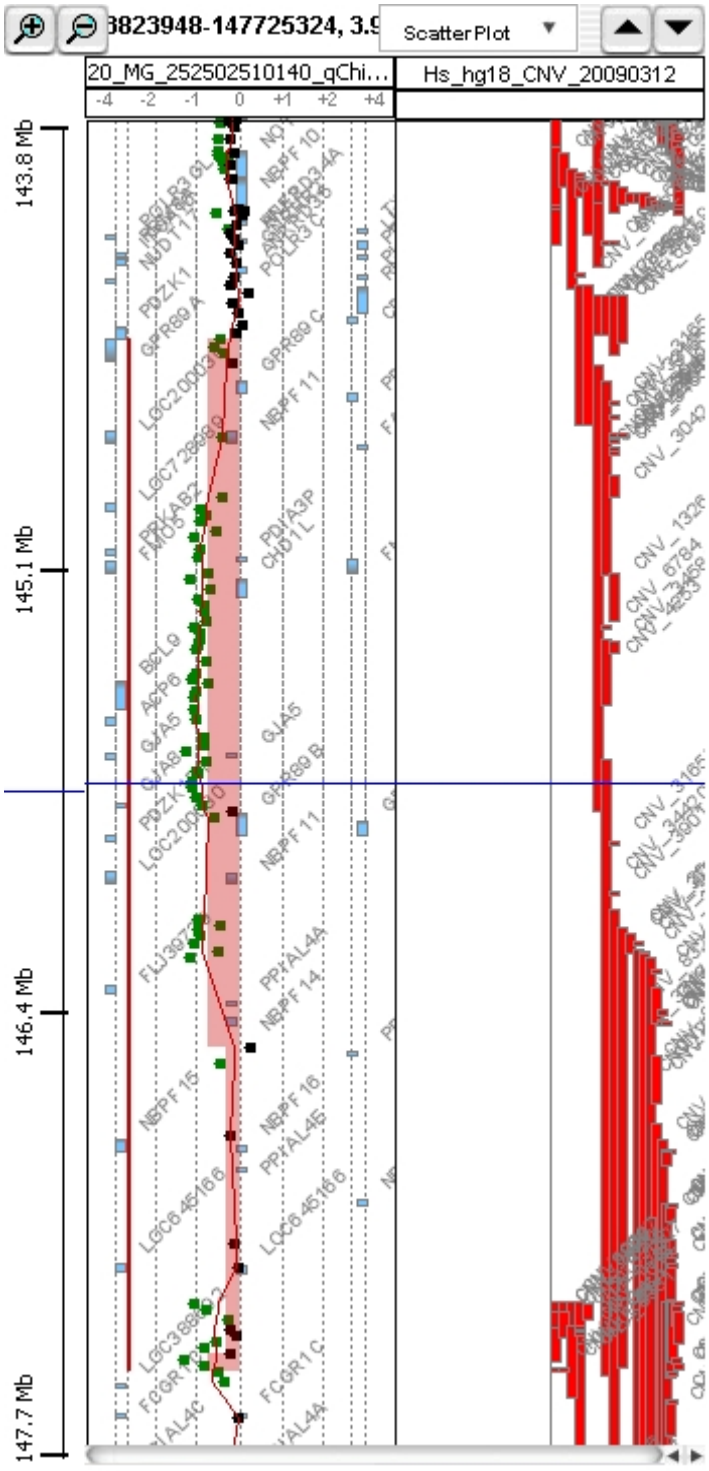
Caso 7. 15q21.1q21.2 (45,655,328-48,351,718) x 1.



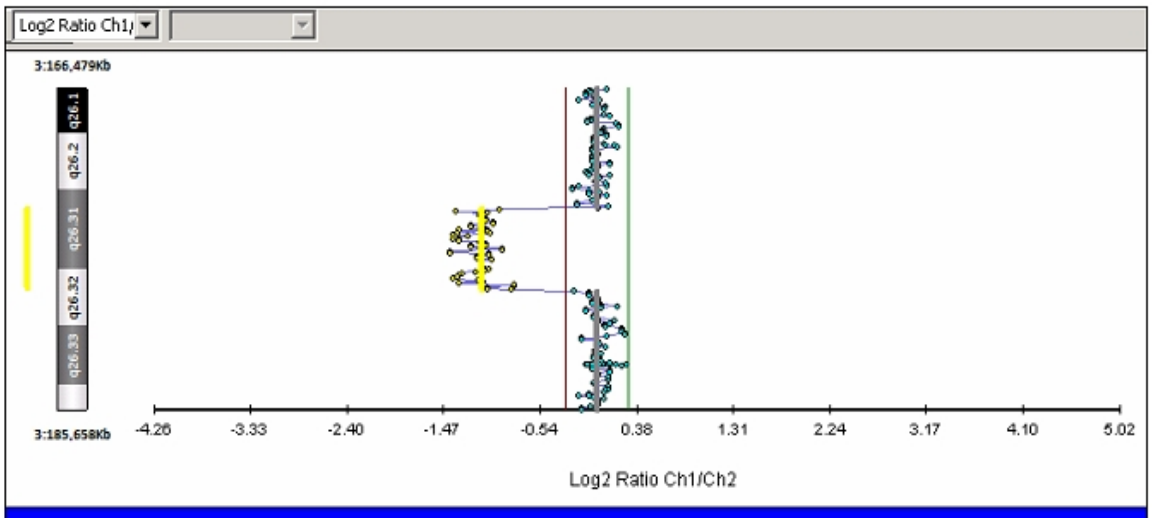
Caso 8. 12q21.1-q21.31 (72,406,097-81,585,992) x 1.



Caso 9. 1q21.1 (144,475,612-146,290,831) x 1.

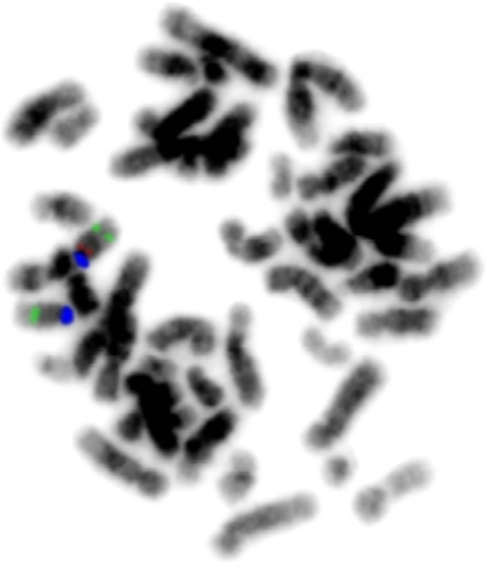


Caso 10. 3q26.31q26.32 (173,671,248 – 178,466,125) x 1.




Caso 11. 15q11.2.15q13.1 (23,191,003-28,535,051) x 1 (No disponible imagen del arrayCGH. Realizado en un centro privado).

Detalle imagen FISH.

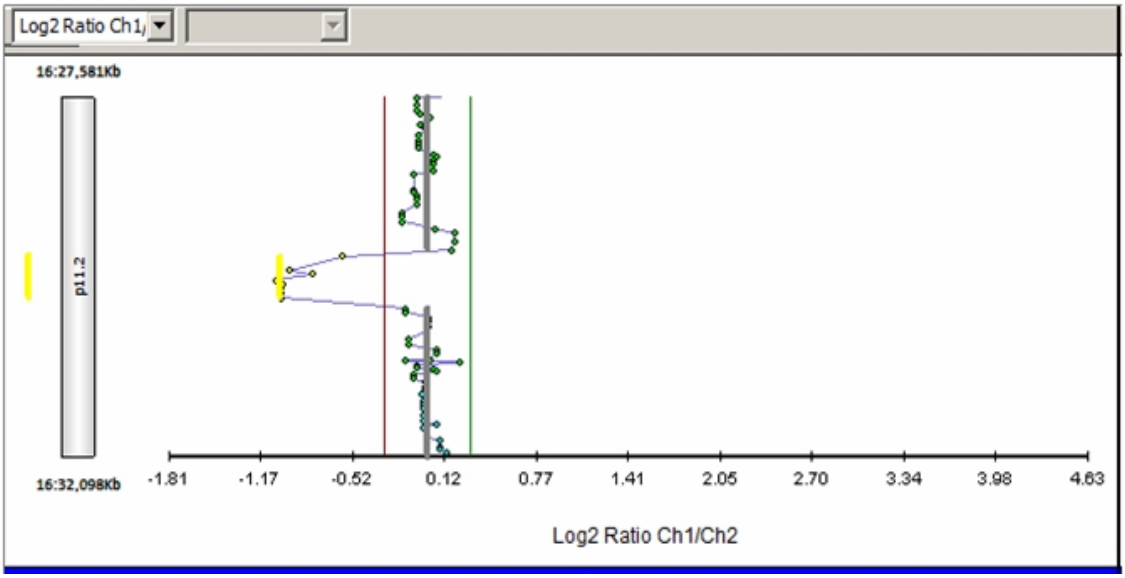


Orange: LSI SNRPN

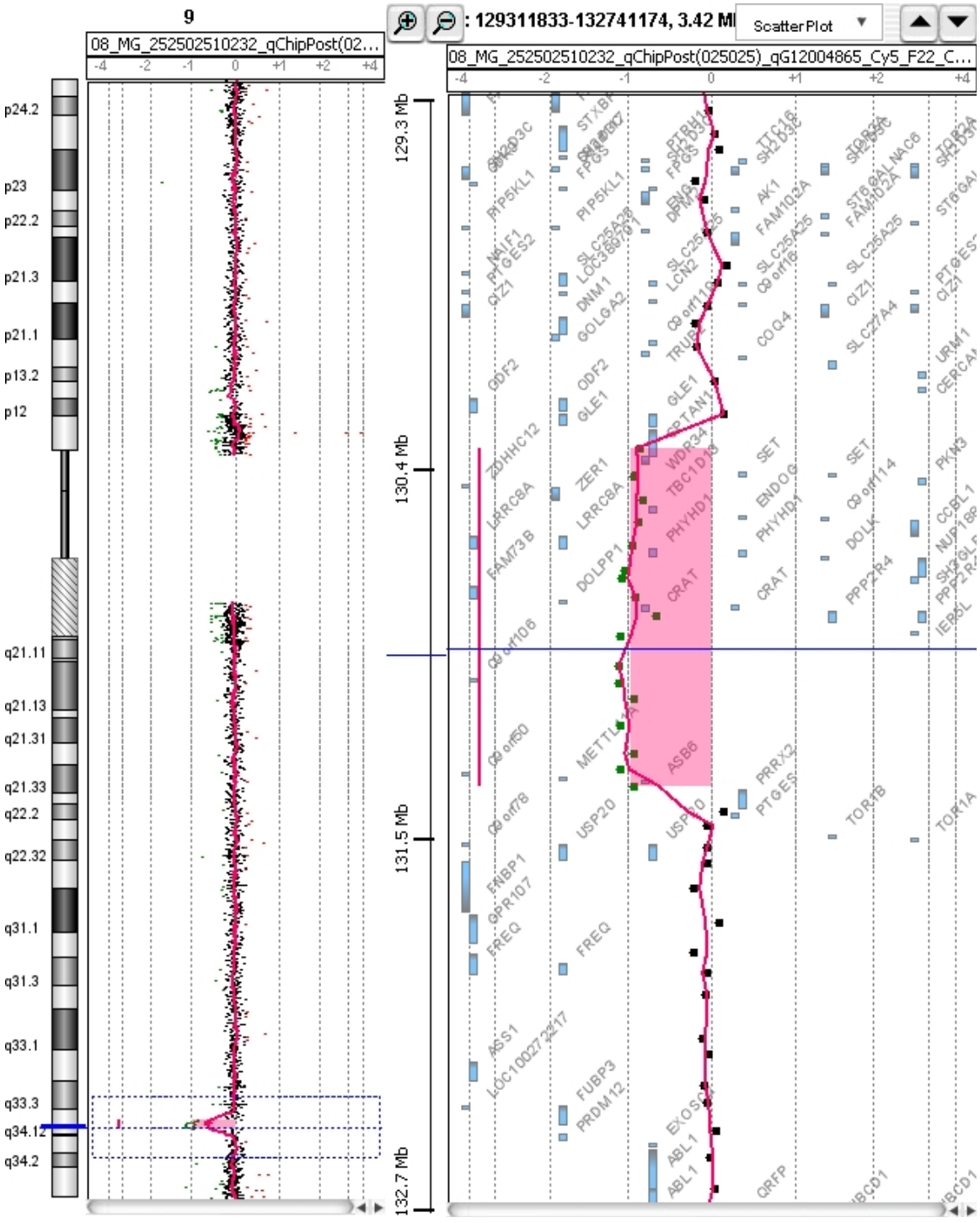
Aqua : CEP15 (D15Z1)

Green : LSIPML

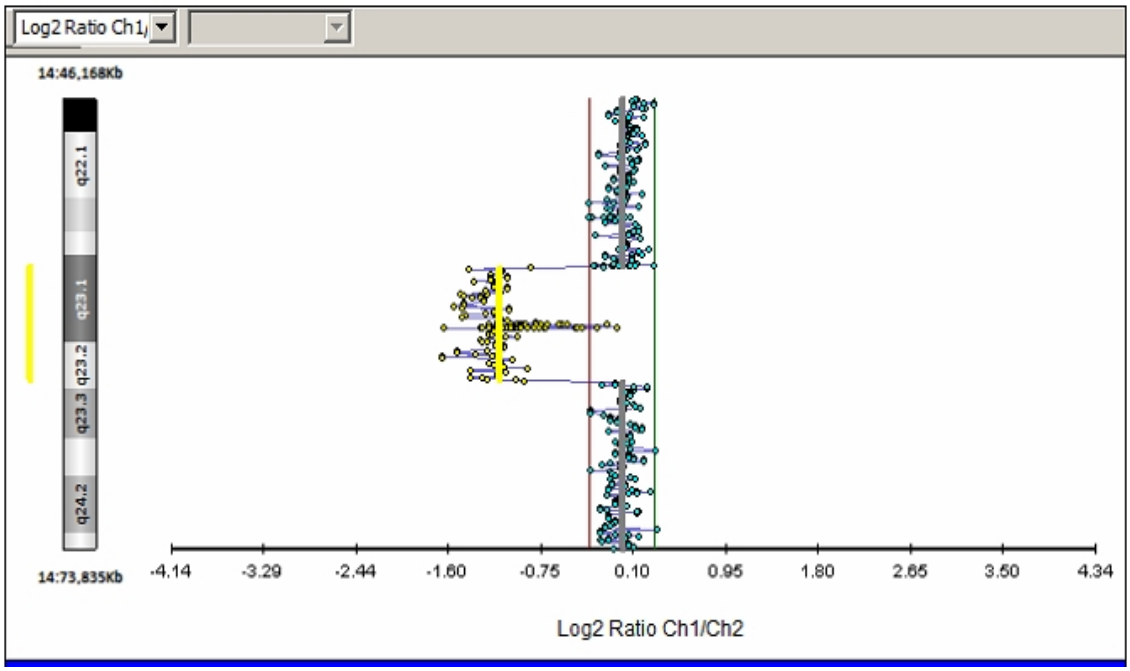
Caso 12. 16p11.2 (29,581,485 – 30,098,040) x 1.



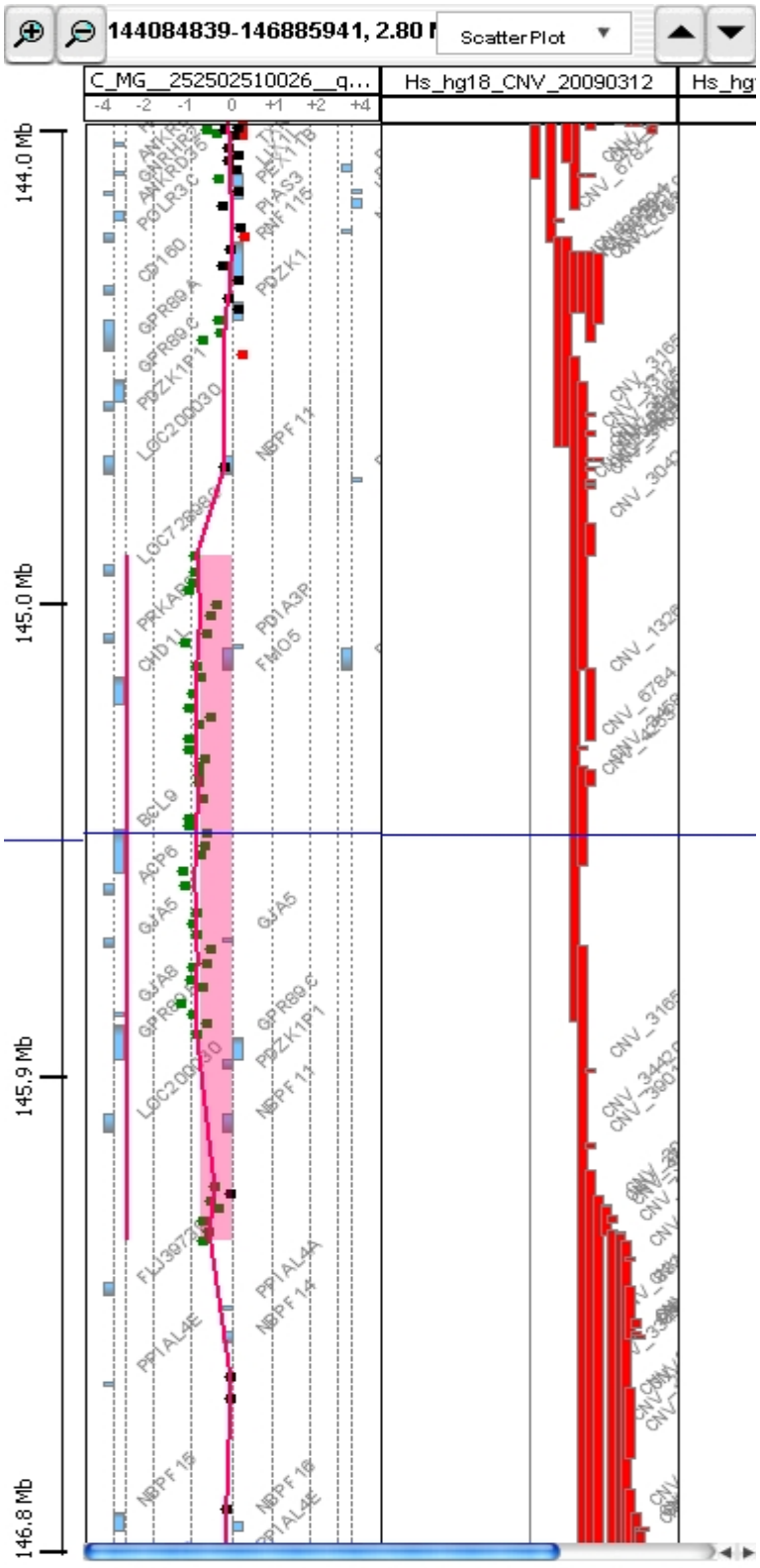
Caso 13. 9q34.11(130,412,070-131,456,837) x 1.



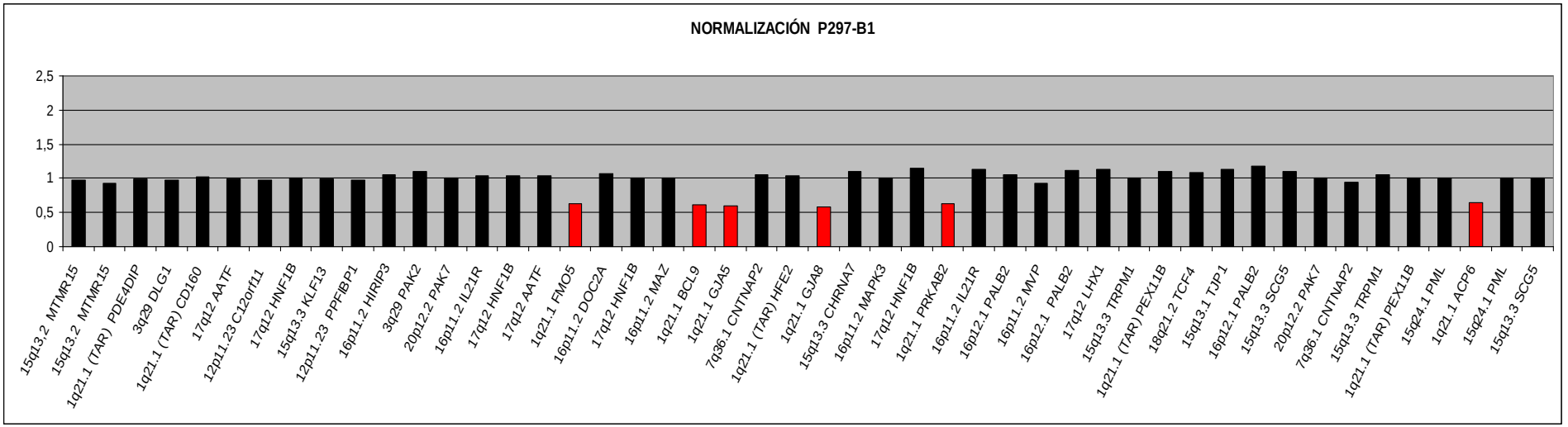
Caso 14. 14q23.1-q23.2 (56,543,064 – 63,459,672) x 1.



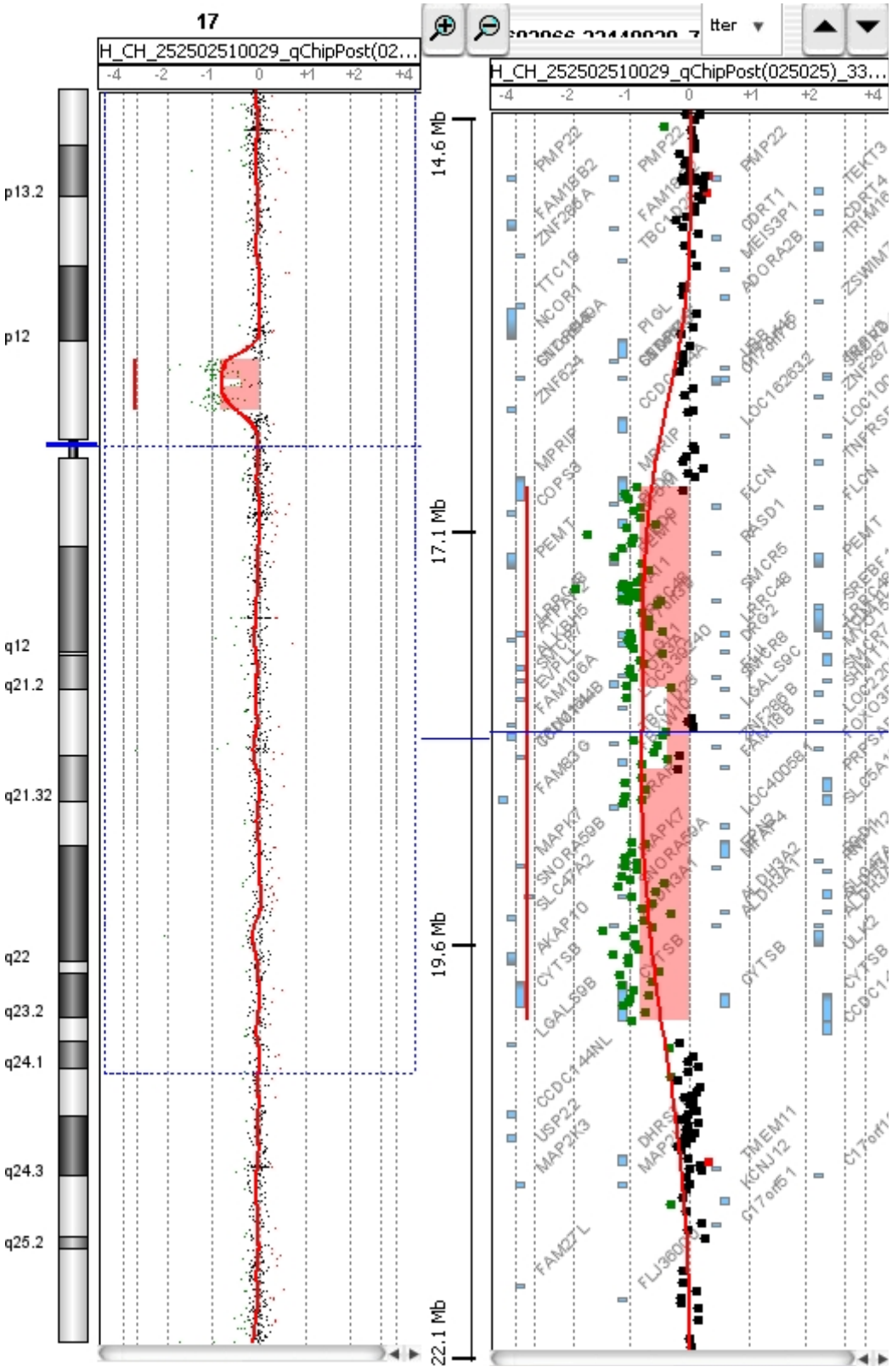
Caso 15. 1q21.1 (144,940,640-146,290,972) x 1.



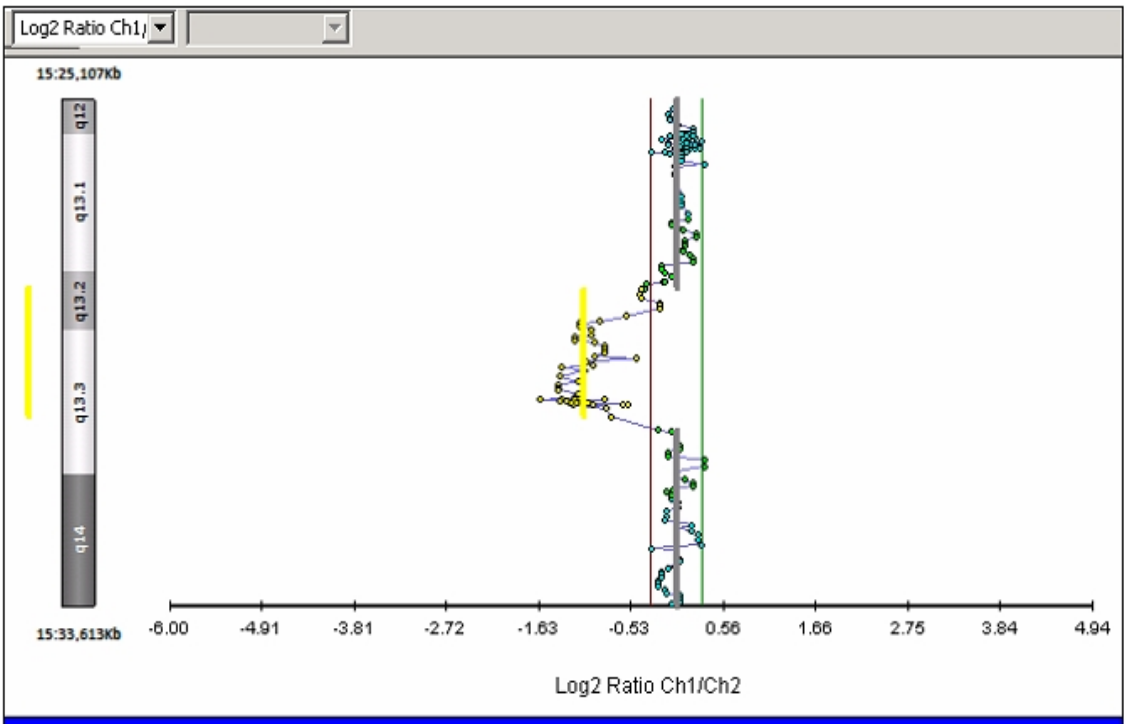
Detalle MLPA caso 15.



Caso 16. 17p11.2 (16,947,482-20,160,197) x 1.

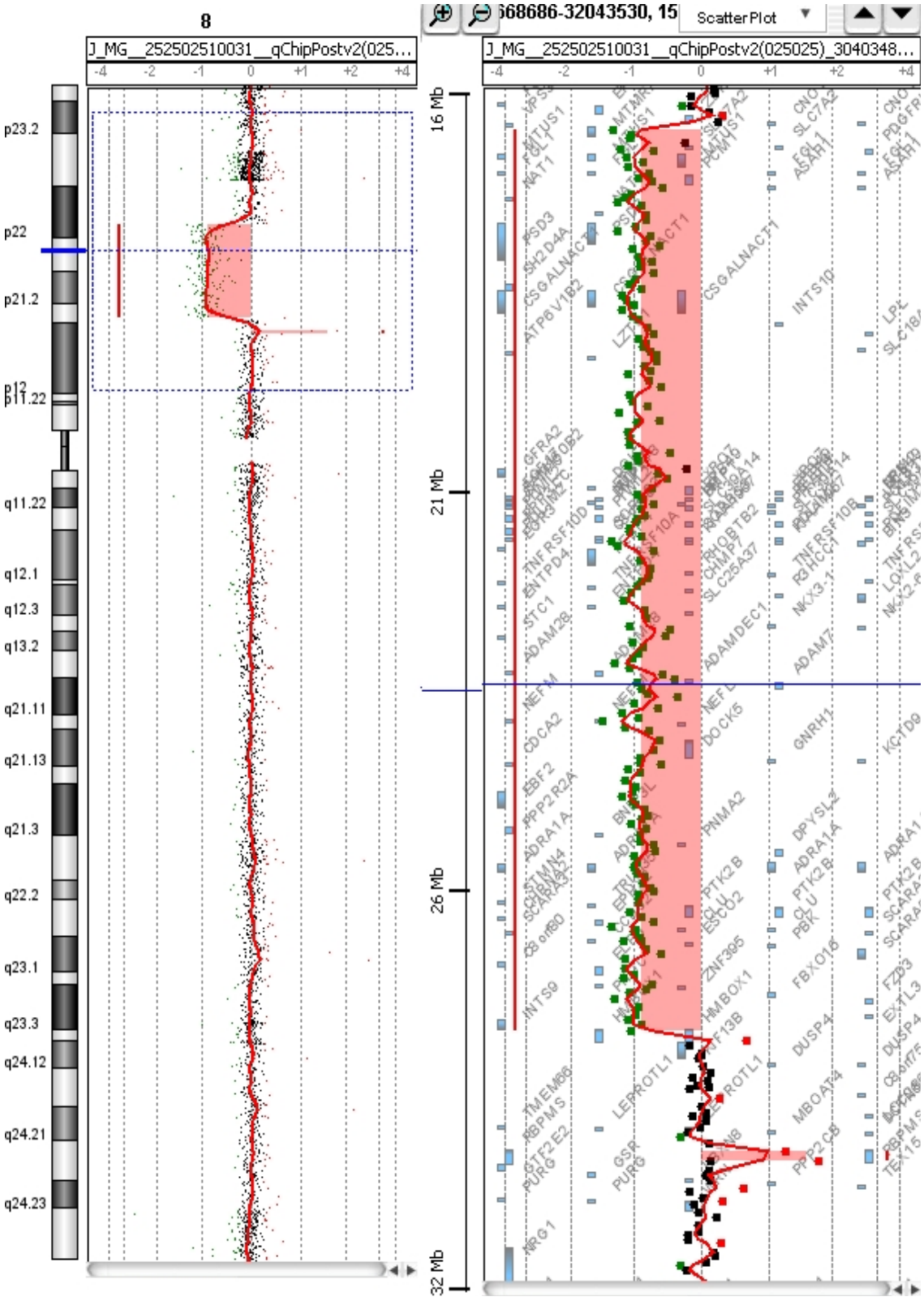


Caso 17. 15q13.2-q13.3 (28,296,647-30,423,222) x 1.

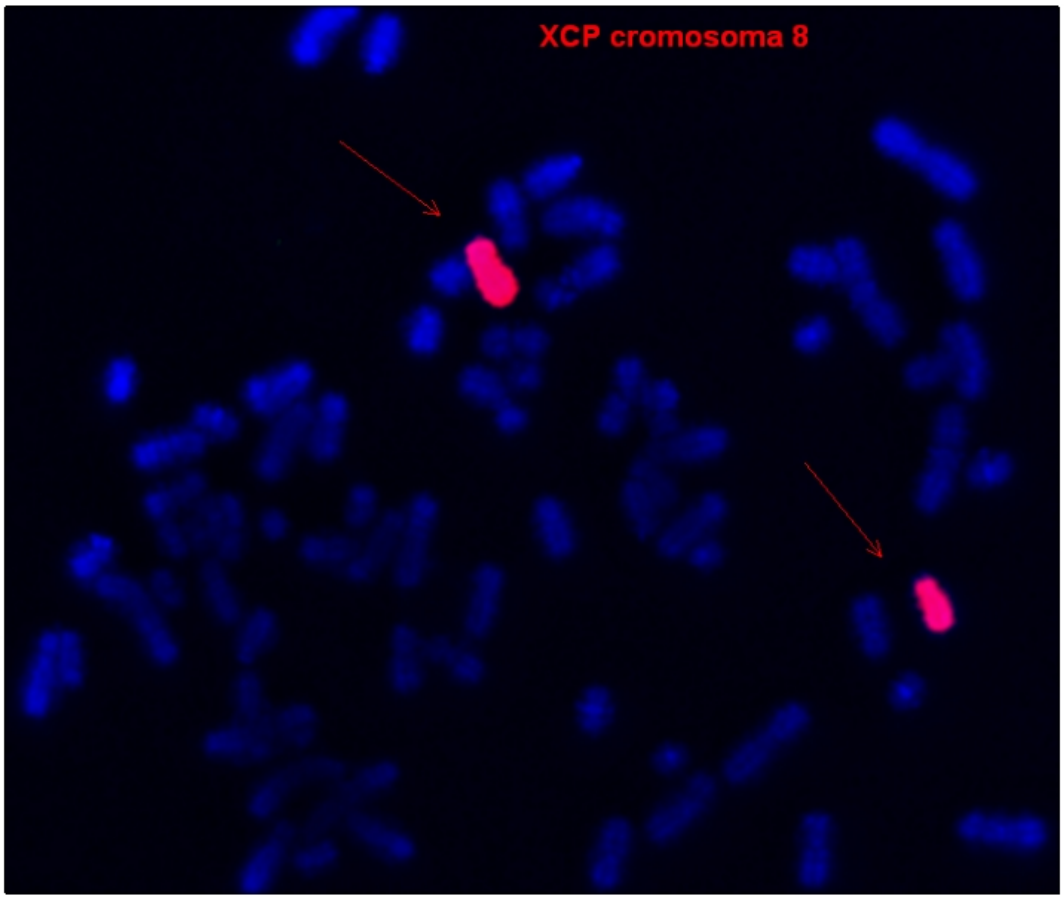


Caso 18. 8p22p21.1(17,232,223-28,832,413) x 1.

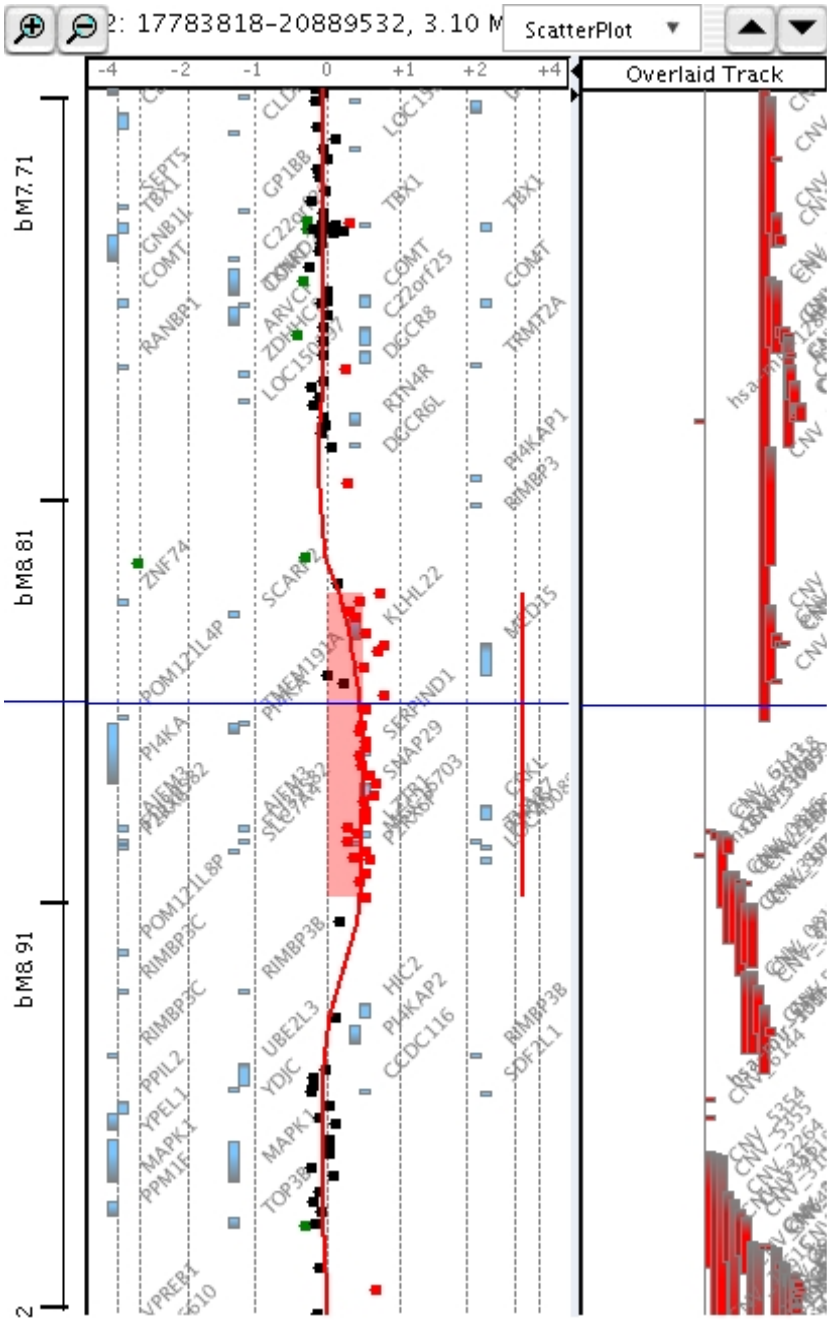
8p12 (30,382,687-30,501,049) x 3.



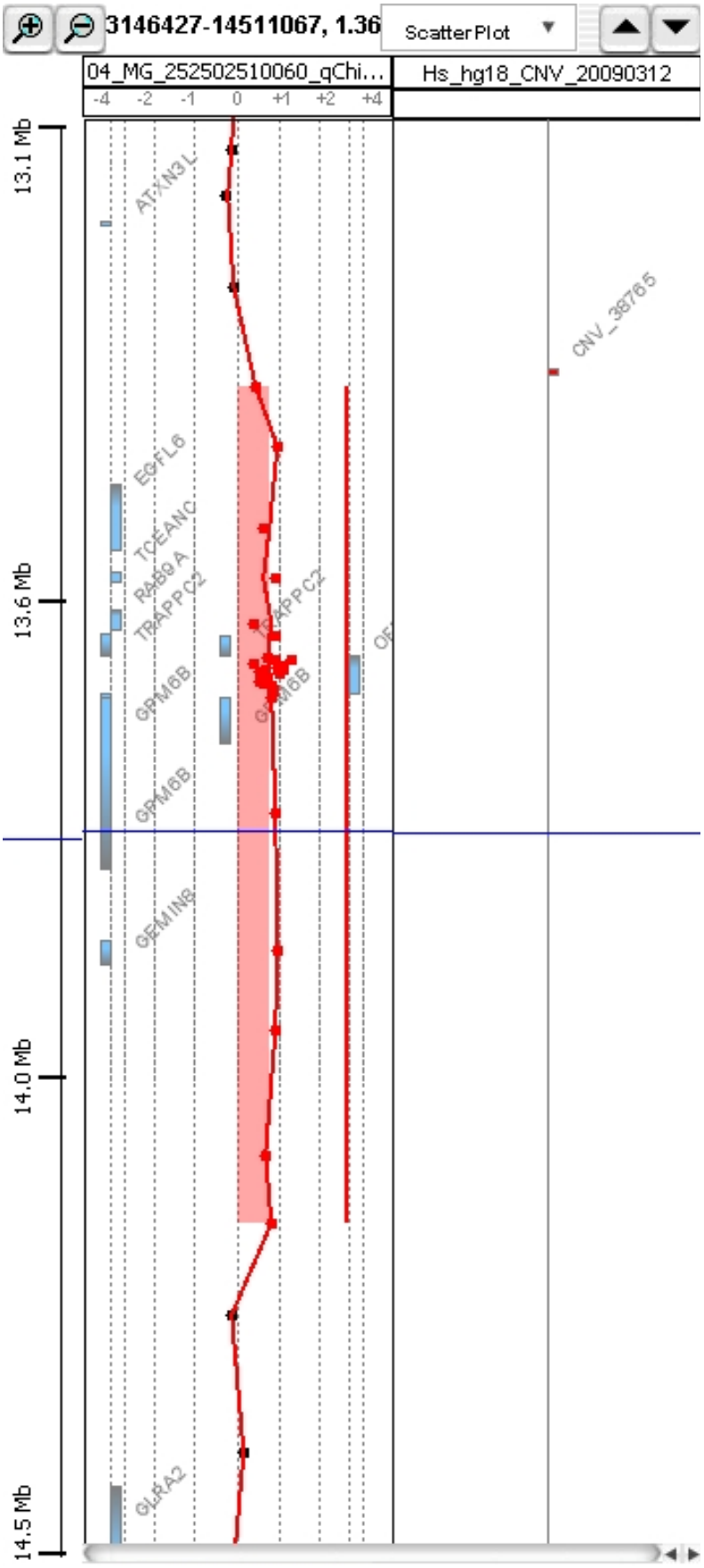
Detalle técnica FISH caso 18



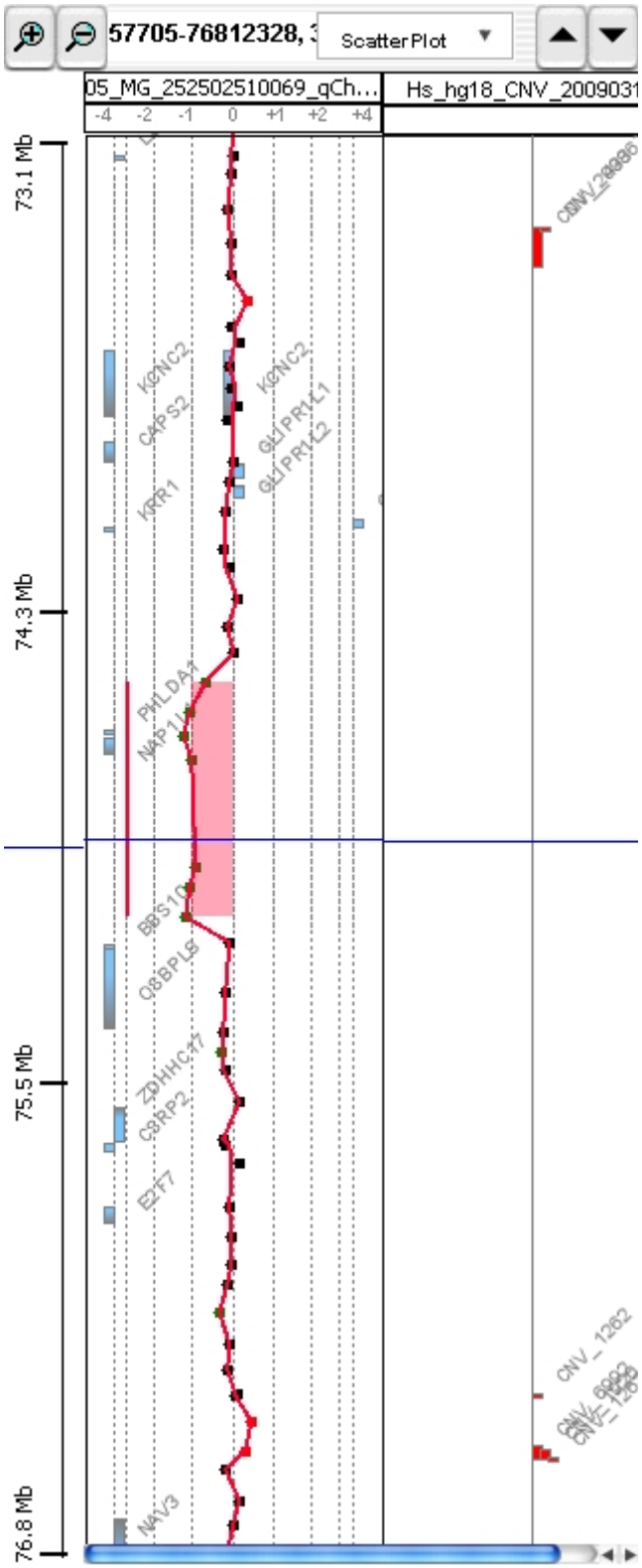
Caso 19. 22q11.21(19,063,227-19,835,558) x 3.



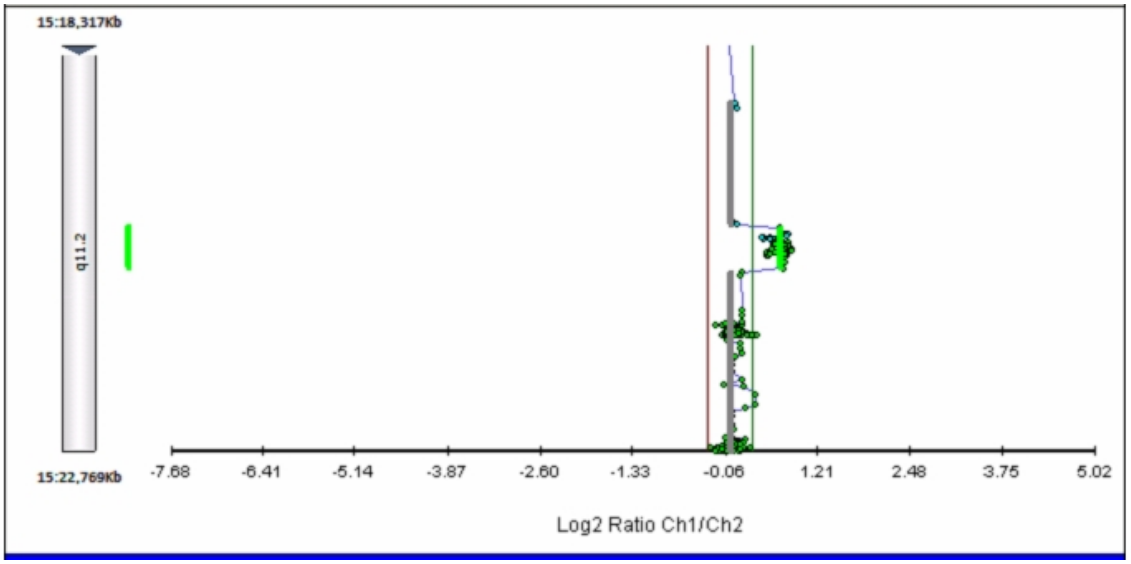
Caso 20. Xp22.2(13,405,350-14,204,866) x 2.



Caso 21. 12q21.2(74,580,278-75,186,064) x 1.

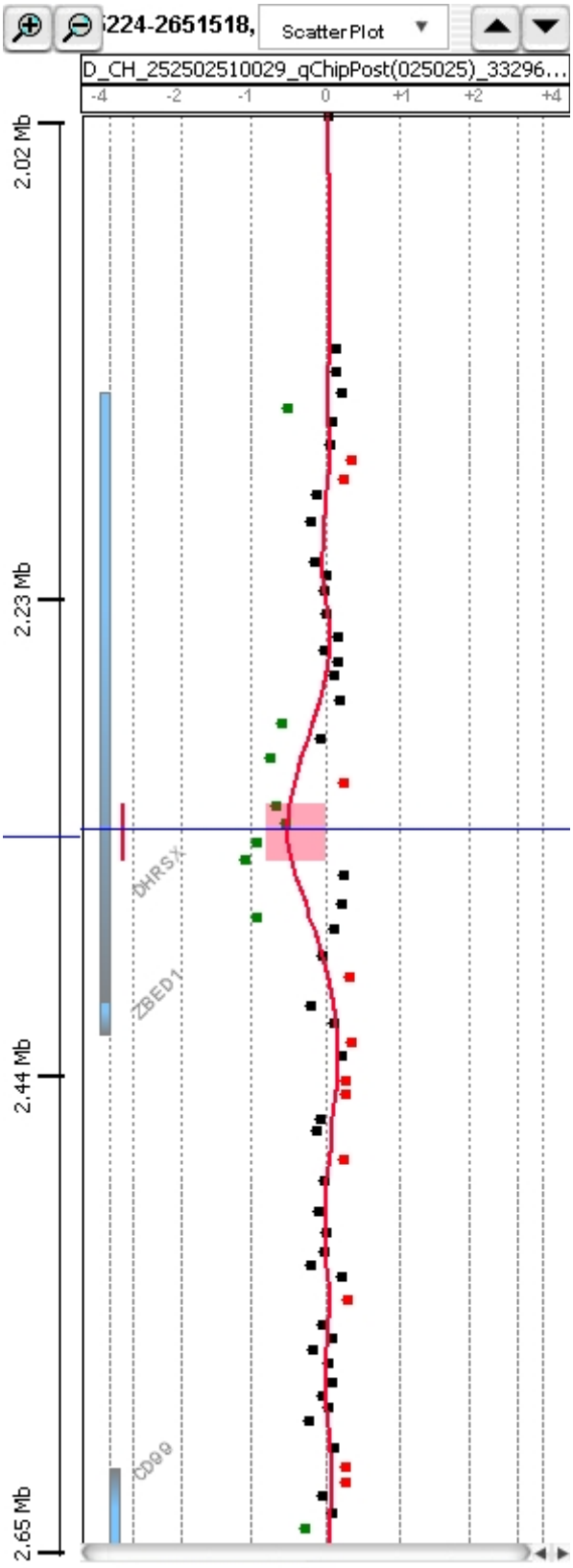


Caso 22. 15q11.2 (20,317,022-20,768,926) x 3.

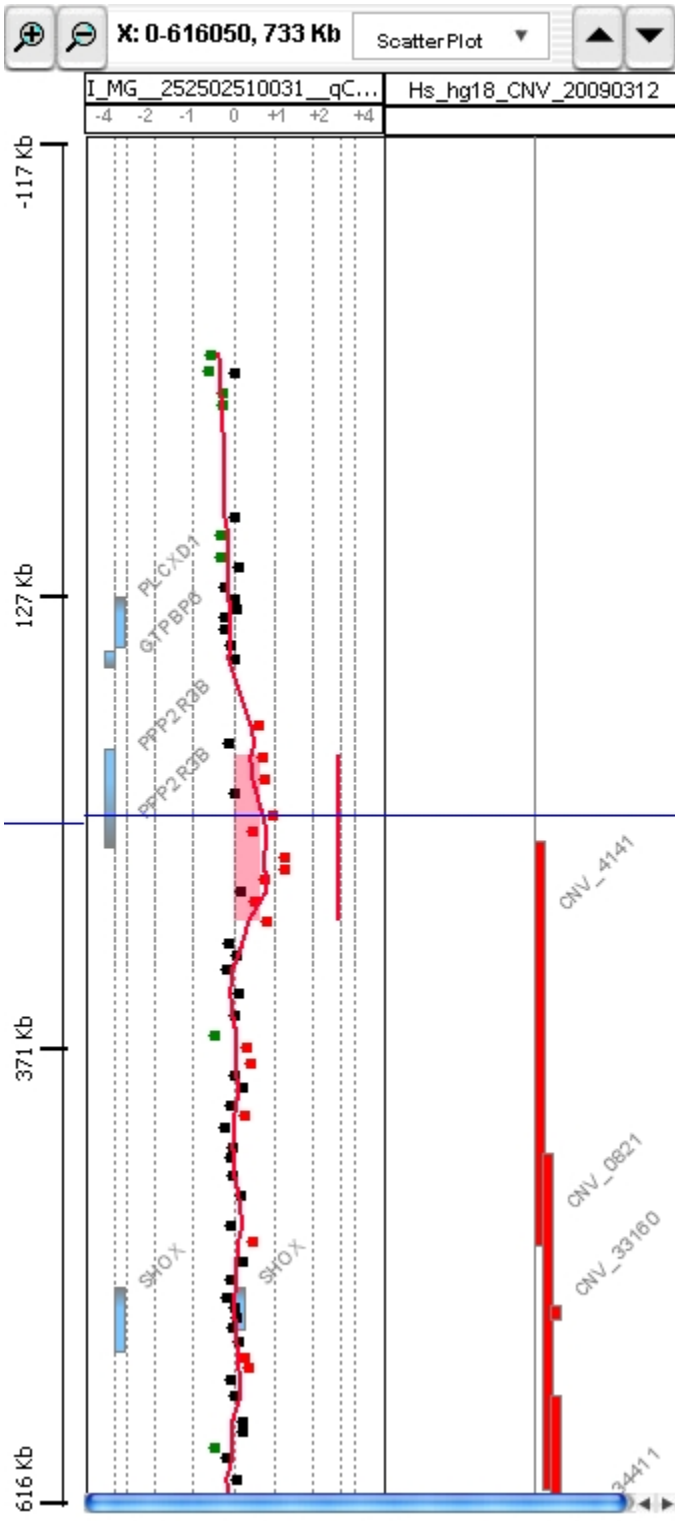


## 11.7. ANEXO 7. IMÁGENES ARRAYS CON RESULTADO DUDOSO

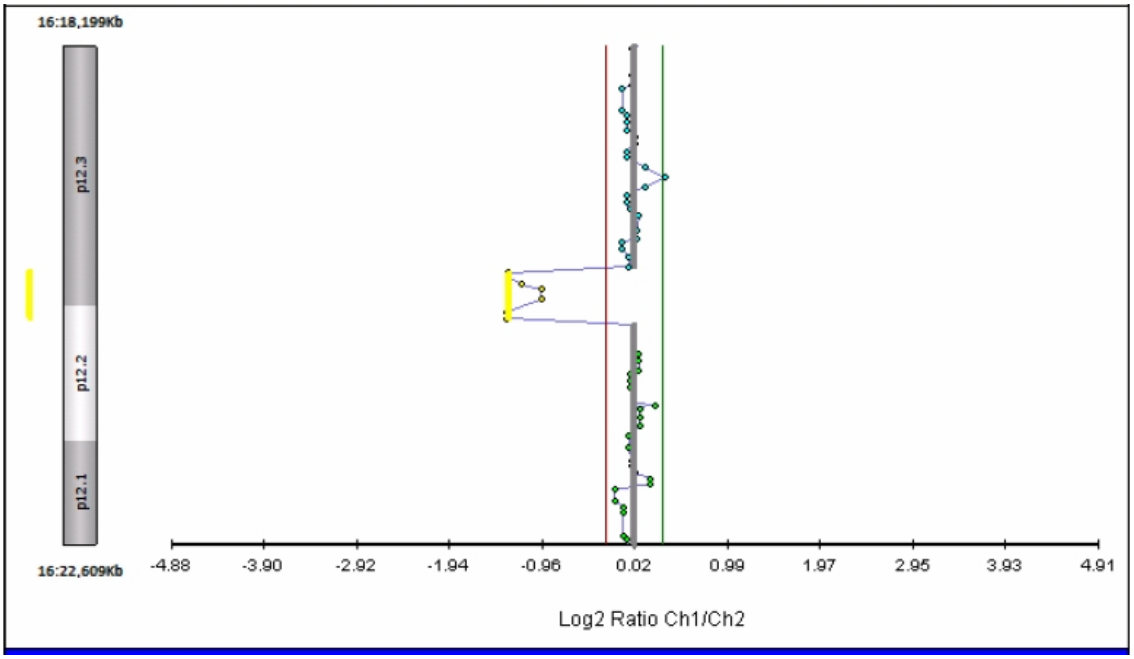
Caso 1. Xp22.33/Yp11.31(2,328,160-2,352,882) x 1.



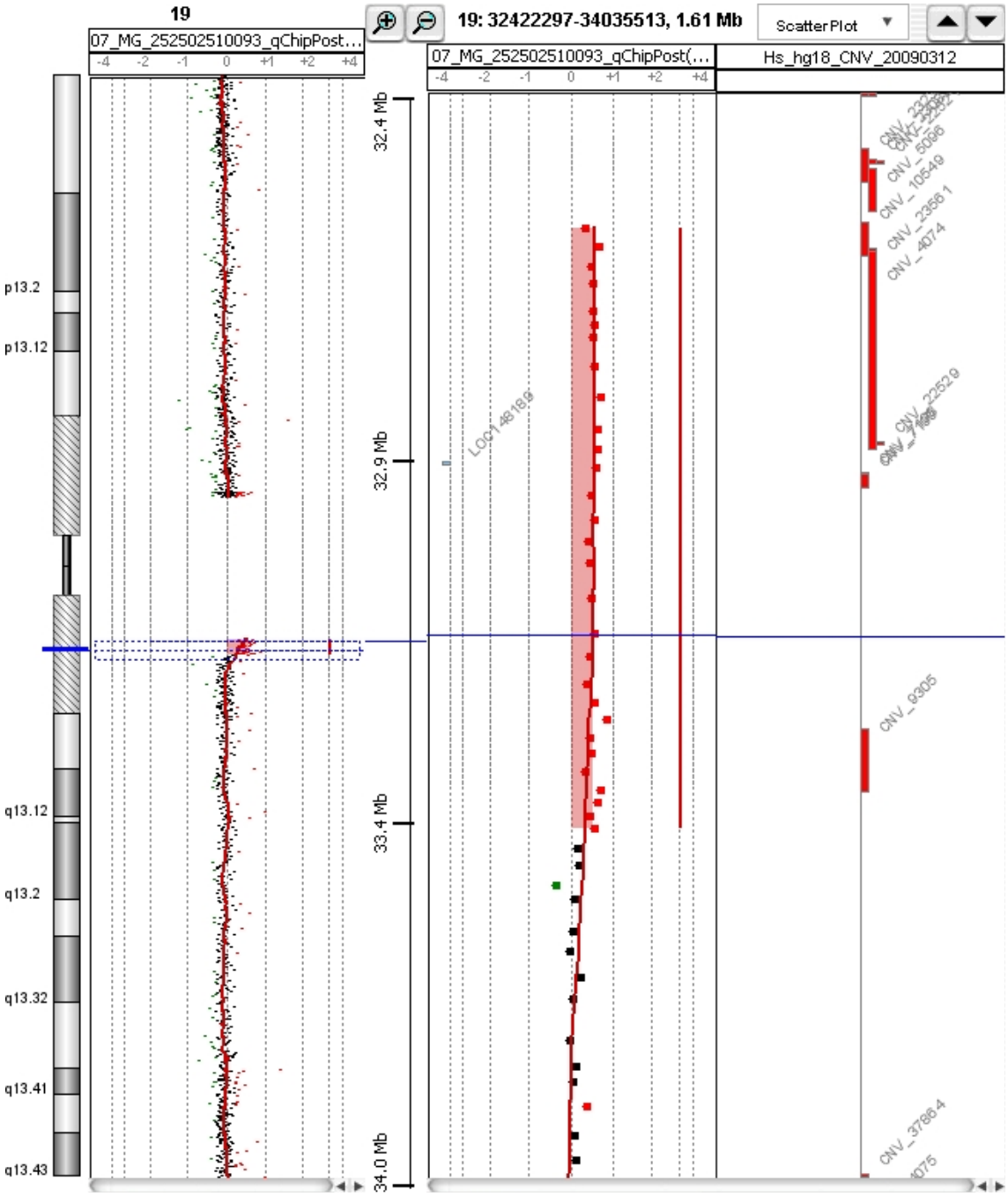
Caso 2 y 3. Xp22.33/Yp11.32(218,443-307,918) x 3.



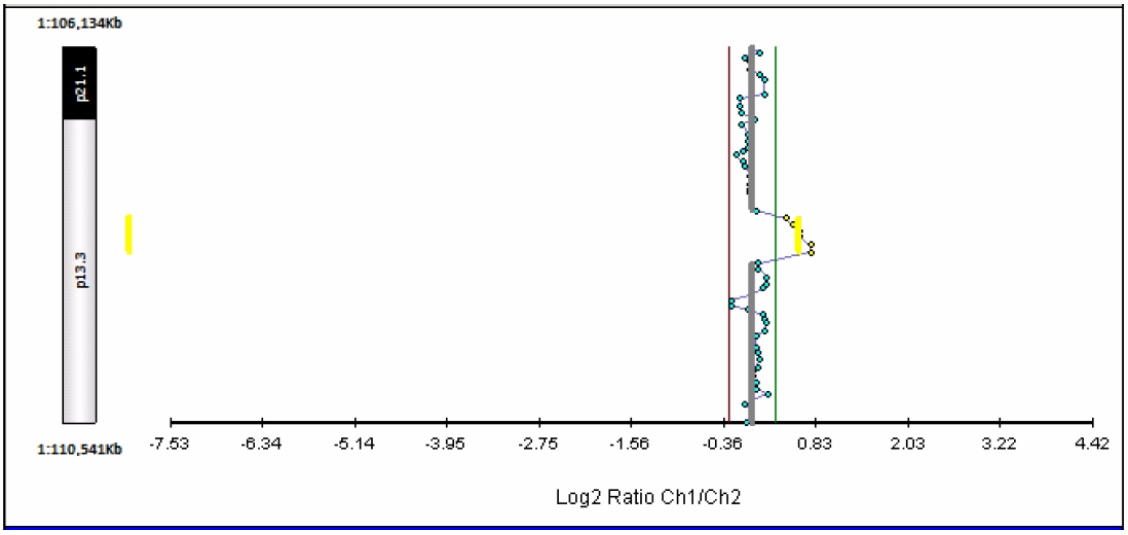
Caso 4. 16p12.3-p12.2 (20,198,097-20,609,464) x 1.



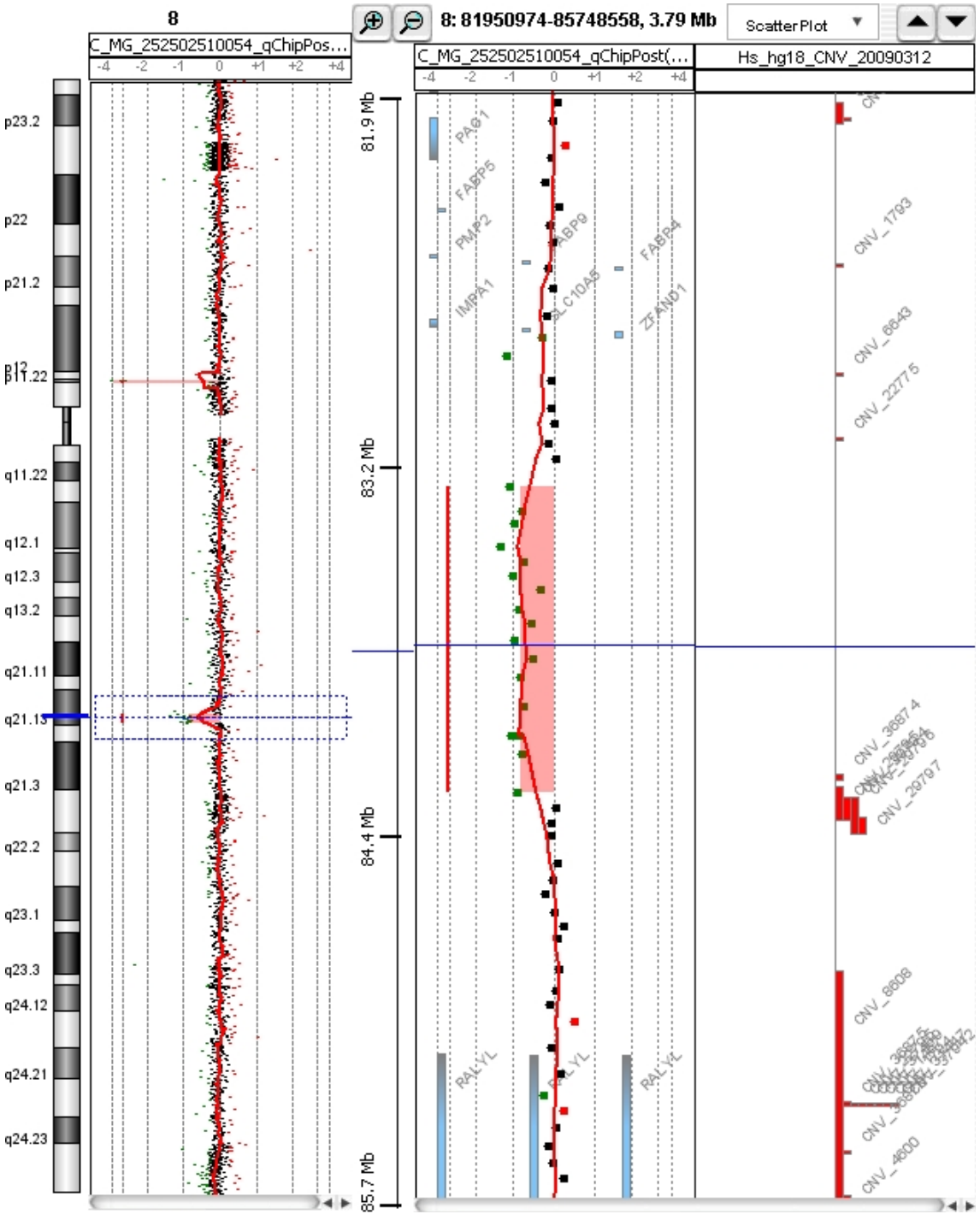
**C**aso 5. 19q12 (32.627.172-33.517.698) x 3.



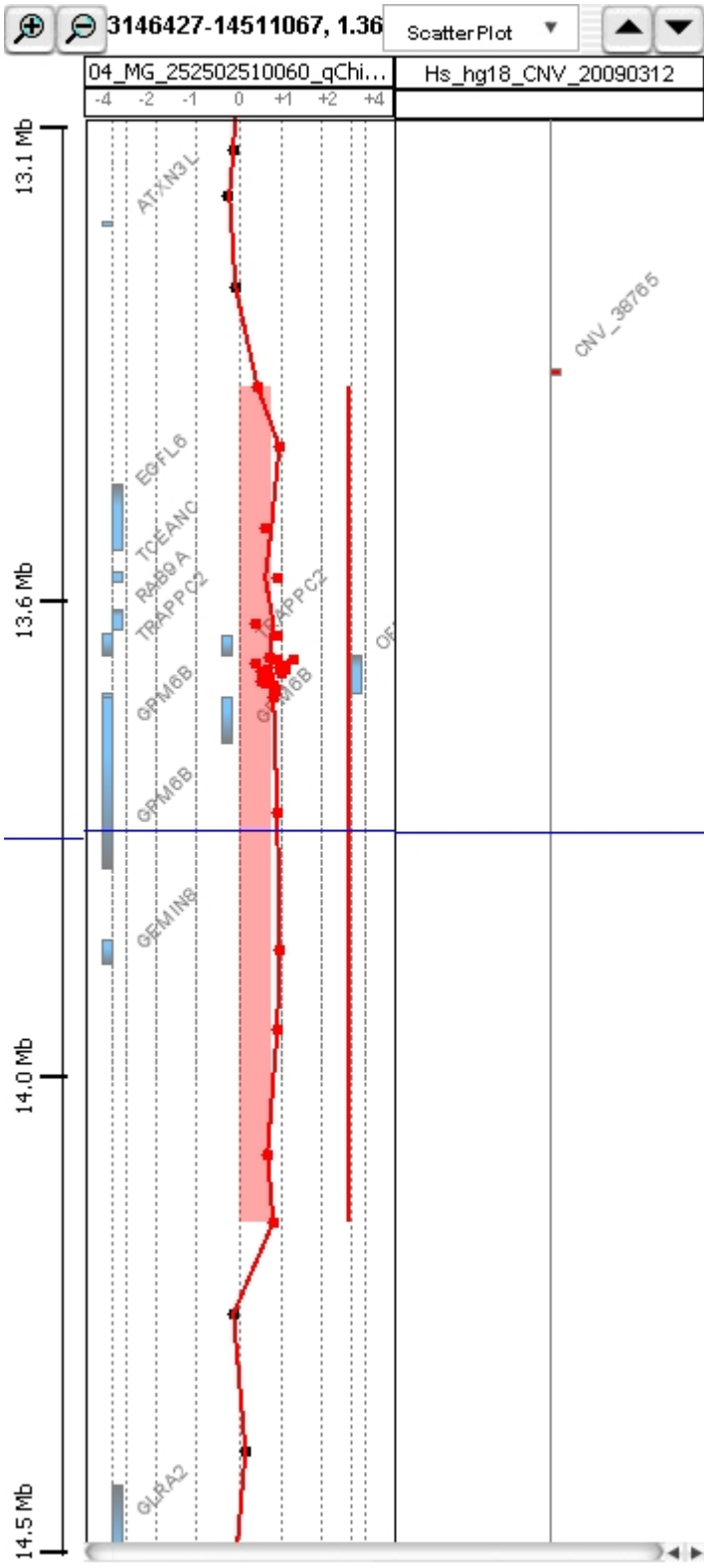
Caso 6. 1p13.3 (108,133,616-108,541,104) x 3.



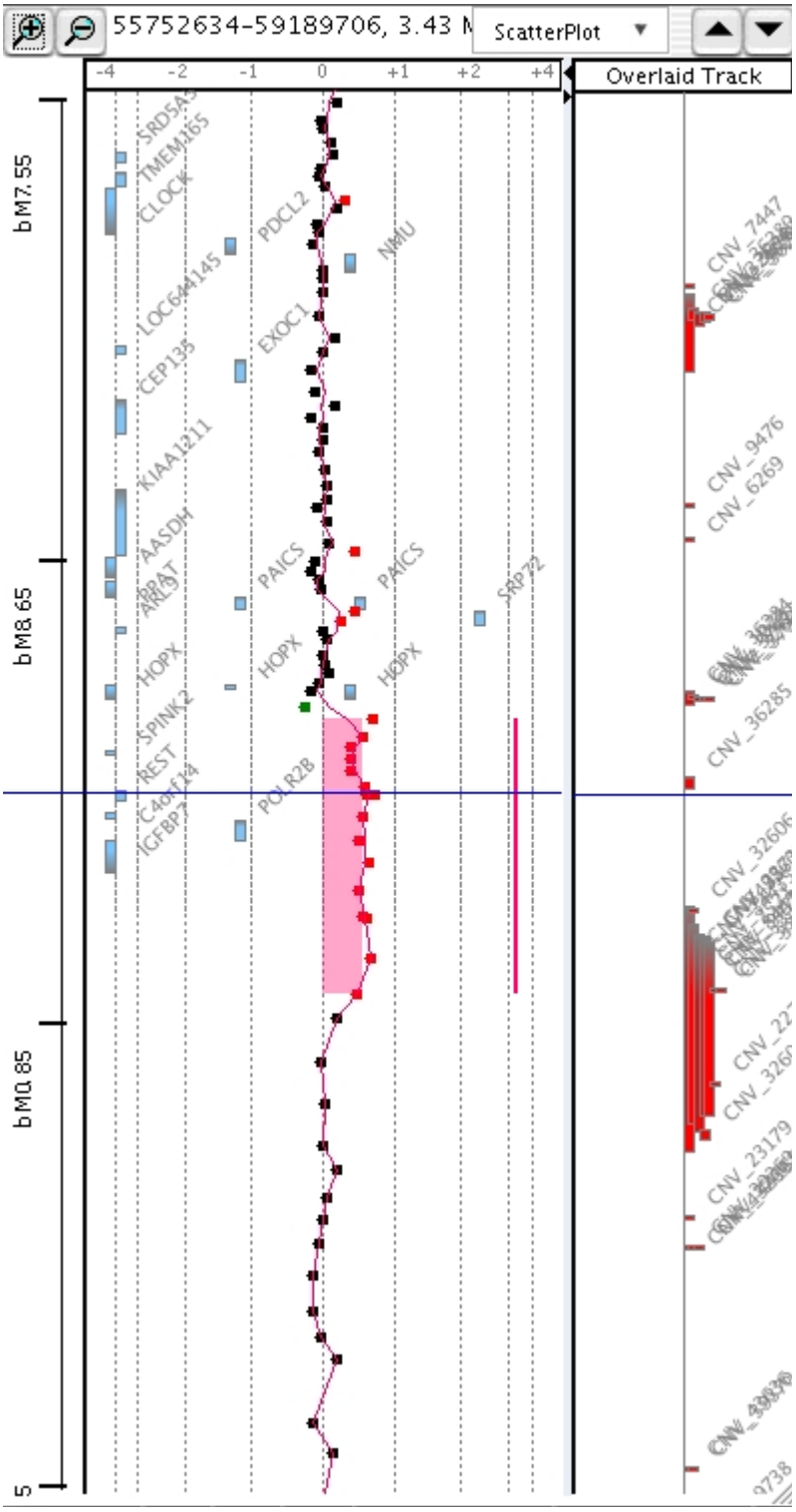
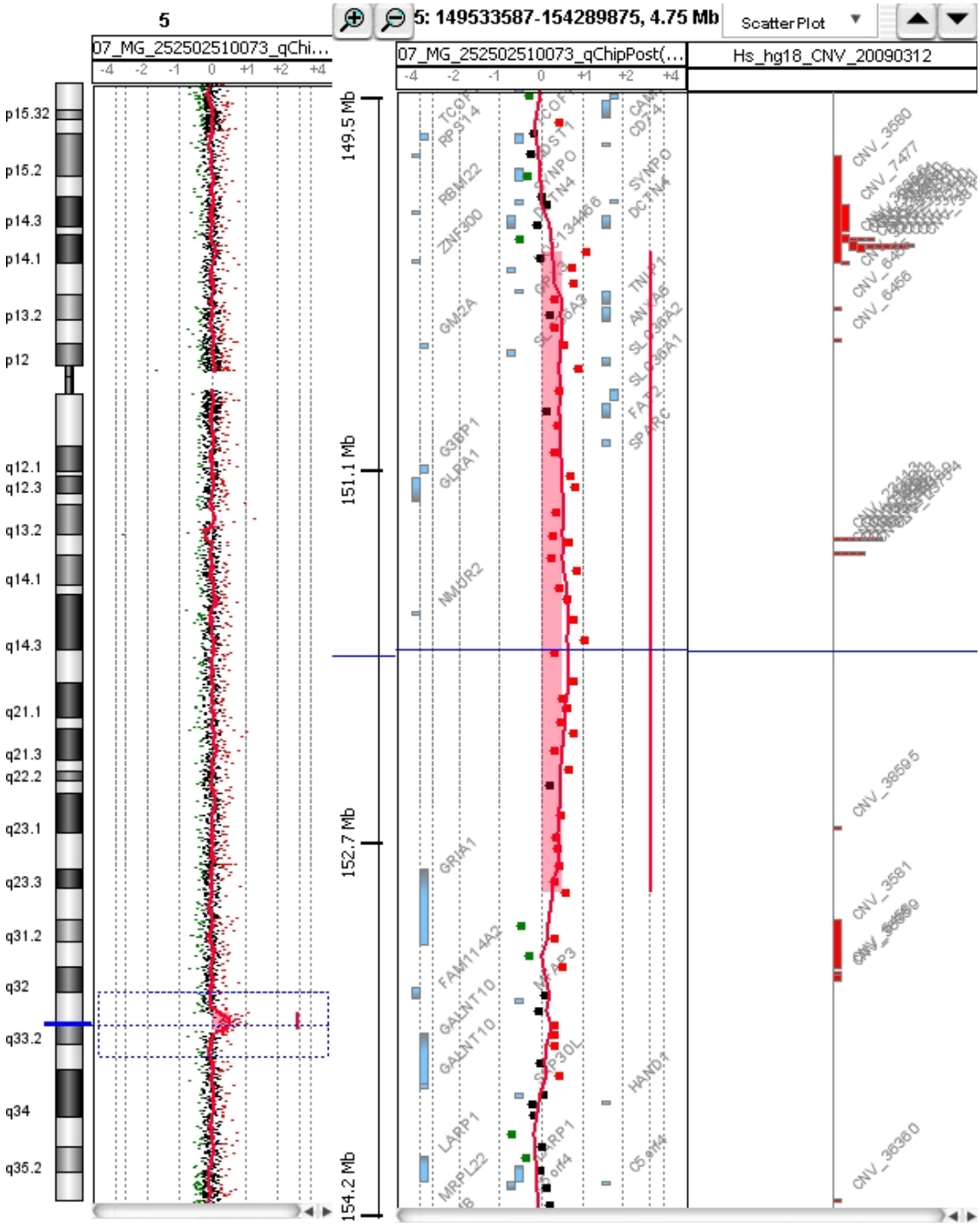
Caso 7. 8q21.13(83,309,213-84,360,901) x 1



Caso 8. Xp22.2 (13,405,350-14,204,866) x 2.



Caso 9. 4q12 (57,294,887-57,967,159) x 3.



Caso 10. 5q33.1q33.2 (150,224,039-152,949,209) x 3.