

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO
EN MEDICINA



**VALOR DIAGNÓSTICO DEL CGH-
ARRAY EN EL FENOTIPO
COMÓRBIDO DE LOS PACIENTES
CON TRASTORNO DEL ESPECTRO
AUTISTA (TEA)**

Autor: Orts Terol, M^a Teresa

Tutora: Andreo Lillo, Patricia

Cotutor: Carratalá Marco, Francisco

Departamento: Pediatría y áreas

específicas. **Curso académico:** 2021/2022

Convocatoria: Mayo



ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCIÓN	8
HIPÓTESIS NULA	11
HIPOTESIS ALTERNATIVA.....	11
OBJETIVOS.....	11
PACIENTES Y MÉTODOS	12
RESULTADOS.....	14
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	28



RESUMEN

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un proceso anormal del neurodesarrollo con un aparente aumento de su prevalencia en la población. Aunque el diagnóstico de TEA es fundamentalmente clínico, el CGH Array (aCGH) se ha constituido en una de las pruebas diagnósticas de primera línea utilizada para llevar a cabo un posible diagnóstico etiológico.

A través de un estudio observacional de corte transversal, se pretende describir el valor diagnóstico de la prueba aCGH y sus variaciones en el número de copia (VNC) en el fenotipo comórbido de los pacientes con TEA, de forma que aquellos con resultado patológico (VNCP) o de significado incierto (VNCSI), presenten un mayor número de comorbilidades asociadas que los pacientes con aCGH normal (VNCN), para lo que se realizó un estudio estratificado de asociaciones.

Se incluyen 115 pacientes diagnosticados de TEA entre el 2018 y 2019 a los que se realizó el aCGH (750K) con una edad media de ± 7.7 años de edad. De los cuales el 84% eran varones y el 16% mujeres.

El 67% de pacientes presentaron un resultado normal (VNCN) mientras que el 33% restante fueron, 4 pacientes con VNCP (11%) y 34 pacientes con VNCSI (89%).

Las comorbilidades estudiadas fueron la epilepsia (EP; 30%), el trastorno del sueño (TS, 30%), el TDAH (TDAH, 13%) y el retraso psicomotor (RPM, 20%). No se observó que los pacientes que tuvieran un aCGH alterado mostraran más

comorbilidades asociadas. Tampoco se observaron diferencias entre grupos de pacientes con resultado VNCP o VNCSI por separado en relación con la probabilidad de poseer mayor comorbilidad asociada al TEA. Las VNC más frecuentes fueron en los locus 22q11.2 y en el 15q11.2.

El CGH Array ha permitido el diagnóstico genético del 33% de los pacientes del estudio, pero la rentabilidad diagnóstica respecto al fenotipo comórbido de los pacientes con TEA es baja, ya que no se presentan diferencias significativas entre los pacientes con VNCN y los con VNCP o VNCSI.

Nuestros resultados no apoyan la idoneidad del aCGH como única prueba de elección para el diagnóstico etiológico del TEA y el despistaje de sus comorbilidades, aunque precedida de un diagnóstico clínico de precisión permita una selección más adecuada de paneles y un mejor rendimiento diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: TEA, CGH Array, VNC, duplicación, delección.

ABREVIATURAS: TEA (Trastorno del Espectro Autista); aCGH (Hibridación Genómica Comparada Array); TDAH (Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad); OMS (Organización Mundial de la Salud); VNC (Variación del Número de Copias); VNCN (Variación del Número de Copias normal); VNCP (Variación del Número de Copias patológico); VNCSI (Variación del Número de Copias de significado incierto)

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is an abnormal neurodevelopmental process with an apparent increased prevalence in the paediatric population. Although the diagnosis of ASD is fundamentally clinical, Array CGH (aCGH) has become one of the first-line diagnostic tests used to carry out a possible etiological diagnosis.

Through an observational cross-sectional study, it is intended to describe the diagnostic value of the aCGH test and its copy number variants (CNV) in the comorbid phenotype of patients with ASD, so that those with pathological results (CNVP) or of uncertain significance (CNVUS), present a greater number of associated comorbidities than patients with normal aCGH (CNV), for which a stratified study of associations was carried out.

A population 115 patients diagnosed with ASD between 2018 and 2019 who underwent aCGH (750K) with a mean age of ± 7.7 years old are included. Of which 84% were men and 16% women.

Normal CNV were shown in 67% of patients, while the remaining 33% were 4 NCPV (11%) and 34 NCSIV (89%).

The comorbidities studied were epilepsy (EP; 30%), sleep disorder (SD, 30%), ADHD (13%) and developmental delay (DD, 20%). Patients with altered aCGH (CNVP or CNVUS together) were not observed to show more associated comorbidities. No differences were observed between groups of patients with CNVP or CNVUS results separately in relation to the probability of having greater comorbidity associated with ASD. The most frequent CNVs were at the 22q11.2 and 15q11.2 loci.

The CGH Array has allowed the genetic diagnosis of 33% of the patients in the study, but the diagnostic yield regarding the comorbid phenotype of patients with ASD is low, since there are no significant differences between patients with normal CNV and those with CNVP or CNVUS.

Our results do not support the suitability of aCGH as the only test of choice for the etiological diagnosis of ASD and the screening of its comorbidities, although preceded by an accurate clinical diagnosis, it allows a more adequate selection of panels and a better diagnostic performance.

Key words: ASD; aCGH; VNC; duplication and deletion.



INTRODUCCIÓN

Según la Asociación Americana de Psiquiatría, el Trastorno del Espectro Autista (TEA) es una alteración grave del neurodesarrollo que imposibilita las relaciones sociales, con deficiencias comunicativas y comportamientos estereotipados que siguen patrones repetitivos y limitados. Es un trastorno que acompaña al paciente durante toda su vida, afectando su adaptación al medio y deteriorando su desarrollo evolutivo de forma gradual. Hay diversos grados de afectación según el paciente y el momento en el que se diagnostica.^{1,2}

Respecto al diagnóstico, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales V (DSM V) agrupa todos los diferentes trastornos (trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo no especificado...) en el TEA y establece tres grados de menor a mayor gravedad según cumplan criterios diagnósticos de dificultad en la comunicación social, relaciones interpersonales y comportamientos fijos y recurrentes. Por otra parte, La World Health Organization (WHO) publicó otra clasificación muy similar al DSM V, el CIE-11, para clasificar a las personas con TEA según tengan o no discapacidad intelectual o retraso en el lenguaje, sin valorar las alteraciones sensoriales, especificando así las diferencias dentro de un mismo diagnóstico.¹

Según la OMS, la prevalencia del TEA es de 1/160 niños, el 1% de la población según algunos estudios publicados en distintos países, siendo más frecuente en varones que en mujeres en una proporción 4:1.²

La etiología de este tipo de trastornos es multifactorial ya que intervienen numerosos factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Las personas diagnosticadas de TEA tienen una gran variabilidad en su presentación clínica. No todos los pacientes diagnosticados tienen los mismos síntomas ni las mismas comorbilidades asociadas, de ellas y del diagnóstico temprano dependerá el pronóstico y la necesidad de tratamiento.^{1,2}

Más de un 70% de las personas con trastorno del espectro autista presentarán a lo largo de su vida comorbilidades múltiples que dificultarán el seguimiento y tratamiento de estos pacientes. Respecto a las comorbilidades más comunes asociadas al TEA encontramos discapacidad intelectual, trastornos del lenguaje, TDAH, trastorno del sueño o epilepsia.

El diagnóstico precoz es importante para poder iniciar un abordaje correcto según el grado de severidad, tanto desde el ámbito médico, como del familiar y educativo. Este diagnóstico puede ser complicado ya que no existe una prueba médica determinada para hacerlo, siendo la observación y el seguimiento mediante revisiones y en algunos casos con escalas valorativas^{1,2}, las principales herramientas para llegar a ello.

En el diagnóstico etiológico de estos pacientes, CGH Array (Comparative Genomic Hybridization) es la prueba genética de primera línea. Es una técnica de citogenética molecular mediante la que se compara el ADN de las células del individuo con el ADN control, marcados con fluorocromos diferentes, que se unen mediante fragmentos de ADN de secuencia conocida o sondas fijados a un portaobjetos o soporte de vidrio. El color de la fluorescencia en cada punto del CGH Array aporta información de la cantidad relativa de cada ADN y permite deducir la presencia de ganancias o de pérdidas en regiones concretas del genoma. Según el número de sondas utilizadas, la resolución del estudio puede ser 60k, 180k y 750K ³

Si el aCGH detecta un cambio de número de copias (delección o duplicación) se puede determinar patogénico (si está relacionado directamente con patología), de significado incierto (si no está descrita) o benigna (si no influye sobre el fenotipo). Las duplicaciones o deleciones que no se han descrito pueden ser probablemente patogénicas, si contienen genes que justifiquen el fenotipo pero no se pueden relacionar directamente; probablemente benignas si parece no tener repercusión y como significado incierto si en las bases de datos y en estudios anteriores no se ha visto correlación ninguna con la alteración genética encontrada y el fenotipo del paciente. ³



HIPÓTESIS NULA

Los pacientes con TEA con CGH array alterado (VNCP y VNCSI), no presentan más comorbilidades que los pacientes con TEA y CGH array normal (VNCN).

HIPOTESIS ALTERNATIVA

Los pacientes con TEA que disponen de un CGH array alterado (VNCP y VNCSI) presentan más comorbilidades que las personas diagnosticadas de TEA con CGH array normal (VNCN).

OBJETIVOS

Primario

- Conocer la utilidad del CGH array en los pacientes con TEA (Array alterado %).

Secundarios

- Describir el fenotipo de las variaciones más frecuentes.
- Comparar las diferentes alteraciones (delección vs duplicación) e intentar establecer una correlación entre el tipo de alteración y el fenotipo clínico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio observacional descriptivo de corte transversal.

Población y periodo de estudio

Pacientes con TEA a los que se le realiza de forma sistemática un CGH array 180k, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad de Genética Humana durante los años 2018 y 2019.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de TEA a los que se le han hecho un CGH-array 180k entre los años 2018 y 2019.

Criterios de exclusión

Asociación sindrómica conocida.

Estudio estadístico

Se realizó un estudio observacional con base de datos anonimizados tabulados en una hoja de cálculo EXCEL con acceso restringido previa firma. La base de datos incluyó edad, sexo y comorbilidades asociadas (TDAH, retraso psicomotor, trastorno del sueño, epilepsia, alteración del EEG), así como el resultado de la prueba diagnóstica a estudio CGH Array.

Se realizaron pruebas de asociación utilizando los módulos STATCALC, el programa para app de EPIINFO ® versión 7.0.

La base de datos incluyó edad, sexo y comorbilidades asociadas (TDAH, retraso psicomotor, trastorno del sueño, epilepsia, alteración del EEG). Así como el resultado de la prueba diagnóstica a estudio CGH Array.

Aspectos éticos

Los datos para realizar el estudio observacional fueron anonimizados previamente, no se accede a historias clínicas ni a datos personales. El análisis se realiza sobre una base de datos anónima siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Genética Humana. No obstante, el trabajo fue aprobado por el Código de Investigación Responsable (COIR).

Limitaciones del estudio

Al ser un estudio retrospectivo, hay muchos datos clínicos que no se encuentran aún en la historia clínica de los pacientes que forman parte de la base de datos.

El estudio se acota a un periodo de tiempo limitado.

La estratificación añade una limitación que hace decrecer el número de casos para posibles comparaciones.

Pese a que en nuestro estudio no se rechaza la hipótesis nula con los datos con los que disponemos, se requiere una depuración más a largo plazo de la sintomatología de los pacientes para valorar la sensibilidad y especificidad de la prueba de CGH Array como ayuda en el diagnóstico de comorbilidades de TEA.

Además, dado el número de pacientes utilizado, no se ha podido realizar los análisis estratificados por los niveles de TEA.

RESULTADOS

Este estudio observacional de corte transversal evaluó a un total de 115 pacientes que fueron diagnosticados de TEA entre 2018 y 2019 en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Sant Joan d'Alacant.

Las características generales se muestran en la **Tabla 1**. Los pacientes seleccionados tenían en el momento del diagnóstico entre 3 y 18 años. La edad media de los pacientes fue de $\pm 7,7$ años. De estos, 97 son varones (84%) y 18 son mujeres (16%).

TABLA 1. Distribución de frecuencias por edades y sexo del total de pacientes.

	3-5 años	6-8 años	9-11 años	12-14 años	15-18 años
VARONES	29	33	18	7	10
MUJERES	6	9	3	0	0
TOTAL	35	42	21	7	10

En cuanto a los resultados de la prueba diagnóstica CGH Array por sexos que se muestra en la **Tabla 2**, los 115 pacientes tenían realizado el CGH Array 180k. De ellos, 77 pacientes (67%) mostraron un resultado de CGH Array no alterado, considerando no alterado a todos los pacientes con resultado de la prueba: benigno o no patológico. De los cuales 64 pacientes eran varones (83%) y los 13 restantes mujeres (16%).

TABLA 2. Resultados del Array distribución por sexos.

	VNCN	VNCP o VNCSI
VARONES	64 (83%)	33 (87%)
MUJERES	13 (17%)	5 (13%)

VNCN: Variación del Número de copia normal; VNCP: Variación del número de copia patológico; VNCSI: Variación del Número de copia de significado incierto.

Por otra parte, 38 pacientes (33%) mostraron un resultado de CGH Array de significado incierto o patológico, de los cuales 33 eran varones (87%) y 5 eran mujeres (13%). El 30% obtuvo un resultado de la prueba de significado incierto y el 3% restante obtuvo resultado del CGH Array patológico tal y como se ve representado en la **Tabla 3**.

TABLA 3. Resultados CGH Array de la muestra N=115.

	Frecuencia
VNCN	77 (67%)
VNCSI	34 (30%)
VNCP	4 (3%)

VNCN: Variación del Número de copia normal; VNCP: Variación del número de copia patológico; VNCSI: Variación del Número de copia de significado incierto.

Respecto a las características clínicas de los pacientes, en la **Tabla 4** se valoró la presencia de epilepsia, trastorno del sueño, trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y retraso psicomotor en pacientes que obtuvieron el resultado de CGH Array patológico o significado incierto frente a los que mostraron un resultado benigno o no patológico.

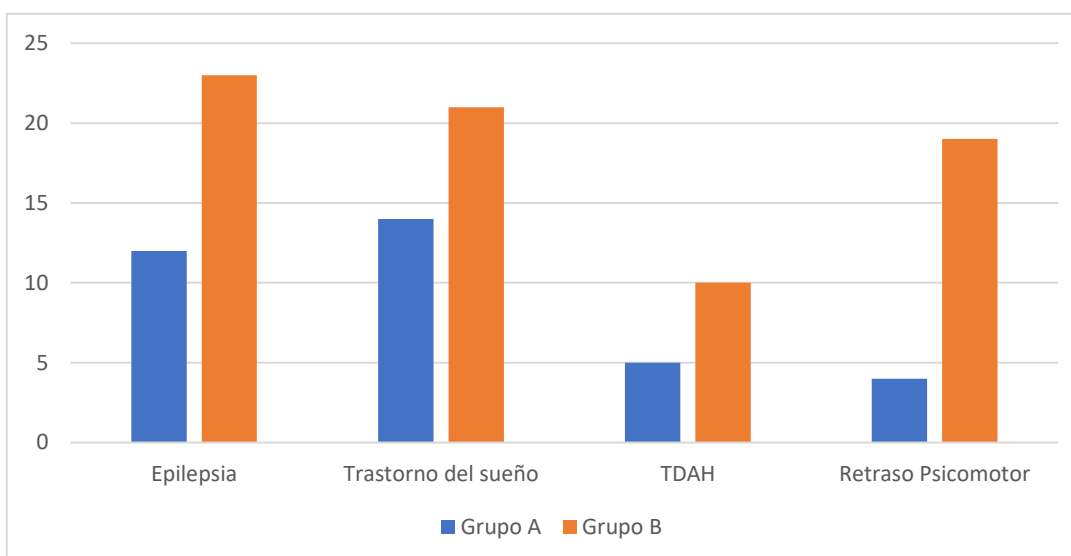
No existen diferencias significativas entre grupos, siendo la epilepsia la comorbilidad más prevalente junto con el trastorno del sueño con un 30% de pacientes diagnosticados respectivamente. De TDAH fueron diagnosticados el 13% de los pacientes y de retraso psicomotor el 20% del total de pacientes, todos estos datos se encuentran reflejados en la **Figura 1**.

TABLA 4. Características clínicas de los pacientes según el resultado del CGH Array patológico y de significado incierto (Grupo A; N=38) y pacientes con resultado benigno o no patológico (Grupo B; N=77).

Variable	N = 115	A (N = 38)	B (N = 77)	OR (95% IC)
Epilepsia	35 (30%)	12 (32%)	23 (30%)	0.92 (0.398-2.138)
Trastorno del sueño	35 (30%)	14 (37%)	21 (27%)	0.64 (0.280-1.471)
TDAH	15 (13%)	5 (13%)	10 (13%)	0.98 (0.311-3.116)
Retraso psicomotor	23 (20%)	4 (11%)	19 (25%)	2.78 (0.87-8,86)

Grupo A: VNCP y VNCSI; Grupo B: VN CN

FIGURA 1. Comparación de las características clínicas de los pacientes según el resultado del CGH Array patológico y de significado incierto (Grupo A; N=38) y pacientes con resultado benigno o no patológico (Grupo B; N=77).



Grupo A: VNCP y VNCSI; Grupo B: VNCA

En la **Tabla 5** se muestra la relación entre las diferentes características clínicas estudiadas en comparación con los pacientes que mostraron en su CGH Array resultados de significado incierto y patológico. Los resultados reflejan 38 pacientes con CGH Array alterado en el estudio (33%), de los cuales 34 pacientes (89%) tuvieron un resultado de significado incierto y 4 pacientes (11%) asumieron un resultado patológico.

Las asociaciones realizadas entre epilepsia, trastorno del sueño, TDAH y retraso psicomotor en comparación con el grado de variación de CGH Array no presenta diferencias significativas en ningún grupo. Siendo el diagnóstico más prevalente la epilepsia con 46% de los 38 pacientes estudiados, seguida de trastorno del sueño (37%), TDAH (26%) y por último, retraso psicomotor (16%).

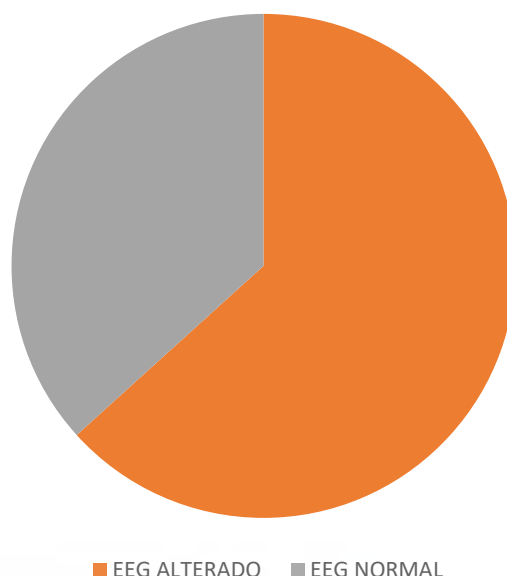
Respecto a los pacientes que presentaron un resultado del CGH Array con VNCSI o VNCP (N=38), observamos que los resultados más prevalentes son la duplicación de 22q11.2 (N=5) y la duplicación de 15q11.2(N=4).

TABLA 5. Características clínicas de los pacientes en comparación con el resultado del CGH Array patológico (VNCP; N=4) y de significado incierto (VNCSI); N=34) del grupo A de pacientes con CGH Array alterado (N=38).

Variable	N=38	VNCSI (34)	VNCP (4)	OR (95% IC)
Epilepsia	18 (46%)	14 (41%)	4 (80%)	5.7 (0.57-56.72)
Trastorno del sueño	14 (37%)	11 (32%)	3 (75%)	6.27 (0.58-67.40)
TDAH	10 (26%)	8 (24%)	2 (50%)	3.25 (0.39-26,91)
Retraso psicomotor	6 (16%)	4 (12%)	2 (50%)	7.5 (0.81-69.08)

De los 115 pacientes que fueron diagnosticados de TEA a los que se realiza el CGH Array, se llevó a cabo un Electroencefalograma (EEG) a 79 de ellos (69%) de los cuales 50 presentaron alteraciones en el EEG (63% del total). La **Figura 2** representa la proporción de pacientes a los que se llevó a cabo EEG como prueba complementaria.

FIGURA 2. Resultados del EEG de los 79 pacientes a los que se realizó.



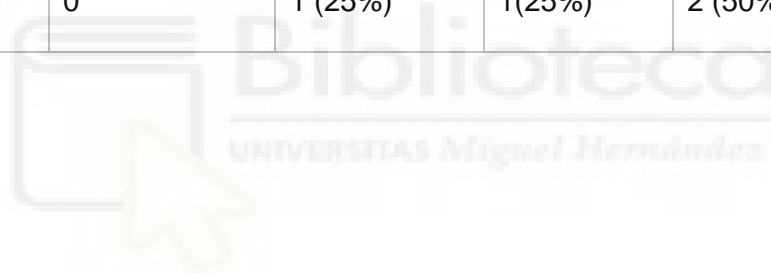
Respecto a los pacientes que presentaron un resultado del CGH Array con VNCSI o VNCP (N=38), hubo 24 pacientes que tuvieron solo duplicaciones en el número de copias, 14 pacientes mostraron deleciones y 4 pacientes variaciones y deleciones en el número de copias.

Observamos que los resultados más prevalentes son en el locus 22q11.2 (N=5) y 15q11.2(N=4). En la **Tabla 6** se representan las características clínicas en función de la variación del número de copias de los resultados más prevalentes del estudio. El 80% con duplicación en el 22q11.2 presenta epilepsia, el 40% trastorno del sueño y el 20% retraso psicomotor. En cambio, de los 4 pacientes que tienen resultados de duplicación en el 15q11.2, el retraso psicomotor es su diagnóstico más frecuente con un 50% de los casos, no obteniéndose ningún

diagnóstico de epilepsia entre estos pacientes. Asimismo, uno de los pacientes estudiados presentó delección de significado incierto en el locus 15q11.2, pero no se le atribuyeron ninguna comorbilidad estudiada.

TABLA 6. Distribución de los pacientes con resultado del CGH Array de la variación del número de copias (VNC) en 22q11.2 y 15q11.2 en relación con las características clínicas que presentan.

VNC	Epilepsia	Trastorno del sueño	TDAH	Retraso psicomotor
22q11.2	4 (80%)	2 (40%)	0	1 (20%)
15q11.2	0	1 (25%)	1(25%)	2 (50%)



DISCUSIÓN

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un trastorno grave del neurodesarrollo con un aparente aumento de su prevalencia en la población.²

El CGH Array se utiliza como prueba diagnóstica genética de primera línea debido a su rendimiento y efectividad.³

La población pediátrica perteneciente al Hospital de Sant Joan d'Alacant es de 23000 pacientes, de los cuales 450 pacientes están diagnosticados de Trastorno del Espectro Autista. En el presente estudio se han incluido 115 pacientes que fueron diagnosticados entre 2018 y 2019 en Consultas externas de Neuropediatría.

La edad media en el momento del diagnóstico de los pacientes fue de $\pm 7,7$ años, de los cuales 97 eran varones y 18 mujeres, siendo un aspecto destacable la ratio de 5 hombres por cada mujer. Hay una diferencia importante entre sexos que se refleja también en la literatura que expresan una mayor prevalencia del sexo masculino respecto al femenino en los trastornos del neurodesarrollo y discapacidad intelectual.⁴ El sexo femenino podría considerarse por lo tanto un factor protector. Por otro lado, hay estudios donde los casos de TEA en el sexo femenino se relacionan con una mayor variación en el número de copias (VNC). Sin embargo, en nuestro estudio no aparecen diferencias significativas entre sexos respecto a los resultados del CGH Array, ya que de las 18 mujeres incluidas a estudio solo el 28% presentan VNCP o VNCSI.^{5,6}

A todos los pacientes a estudio, se les realizó un CGH Array tras la sospecha diagnóstica de TEA. Encontramos un 67% de pacientes con resultados benignos (VN CN), mientras que el 33% restante tuvo el CGH Array alterado (VN CP o VN CSI). El 89% presentó variaciones de significado incierto infrecuentes en la población o no estudiadas hasta el momento en la base de datos de la plataforma del laboratorio pertinente que lo analiza mientras que el 11% presentó variaciones causantes de patología por afectar a genes relevantes. Estos resultados son parecidos a los obtenidos en diferentes estudios que realizan la aplicación del Array como prueba para diagnóstico de trastornos del neurodesarrollo.^{7,8}

En los resultados observamos un mayor número de pacientes con Array patológico o de significado incierto que presenta más duplicaciones en el número de copias que deleciones, pero no es lo habitual. Existen diversos estudios que demuestran que son más frecuentes las deleciones que las duplicaciones constituyendo fenotípicos clínicos característicos según el locus afectado.⁹

Las características clínicas estudiadas en nuestros pacientes fueron la epilepsia, el trastorno del sueño, el TDAH y el retraso psicomotor, siendo éstas las comorbilidades más frecuentes relacionadas con el autismo. En nuestro estudio ninguna asociación de las comorbilidades con los distintos resultados de CGH Array fue significativa, a pesar de ello, más de un 70% de niños con autismo presentarán a lo largo de los años alteraciones del neurodesarrollo asociadas. La comorbilidad más prevalente fue la epilepsia junto con el trastorno del sueño (30%) lo que coincide con lo descrito hasta ahora.^{10,11}

En relación con el resto de los resultados obtenidos en las comorbilidades estudiadas, el 20% de pacientes están diagnosticados de retraso psicomotor, mientras que el 13% restante de TDAH.

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad comparte semejanzas con el autismo, y aunque presentan diferentes criterios para ser diagnosticadas, a veces se pueden confundir rasgos y características del TEA con el TDAH, lo que explicaría ese mínimo porcentaje de pacientes que lo presentan. Hay revisiones que afirman que cuando el TEA y TDAH coinciden aumenta la morbilidad y empeora el manejo del paciente.^{1,12}

En el caso del TDAH existe un estudio de casos y controles¹³ en el que los pacientes que tienen TDAH reflejan más variaciones en el número de copias (16%) que los controles (8%), en cambio en nuestro estudio los niños con TEA y VNCP o VNCSI no tienen más probabilidad de tener TDAH que los pacientes con CGH array sin alteraciones.

Este estudio nos ha permitido contrastar que no existen diferencias significativas entre los pacientes desde un punto de vista clínico en cuanto a la presencia o ausencia de epilepsia, trastorno del sueño, TDAH y retraso psicomotor y la presencia de variaciones en el número de copias, ya que ninguna asociación ha sido significativa. Tampoco hay una mayor probabilidad de tener un diagnóstico de dichas comorbilidades y TEA si la variación del número de copia del CGH Array es patológica en comparación a las variaciones en el número de copias de significado incierto.

Existen estudios prospectivos de cohortes que apuntan tasas de TDAH asociadas a TEA del 30%¹⁵ y el 25%¹⁶ se relacionan con trastornos psiquiátricos.¹⁶

En nuestro estudio los resultados más frecuentes del Array patológico (VNCP) y de significado incierto (VNCSI) son en el locus 22q11.2 y en el 15q11.2.

Existen estudios que afirman que los pacientes con duplicación del 22q11.2 presentan una correlación con el diagnóstico de TEA de hasta un 14-25%¹⁴ por lo que es interesante estudiar también las comorbilidades asociadas.

Las deleciones y duplicaciones del 15q constituyen una de las alteraciones citogenéticas más frecuentes en niños con trastorno del espectro autista. ^{17,18}

Se podría asumir que las alteraciones en el número de copia estarían implicadas en la etiología de las enfermedades asociadas y su gravedad, pero serían necesarios estudios funcionales que afirmaran esta hipótesis.

Para el correcto diagnóstico de los trastornos del neurodesarrollo se debe tener en cuenta la influencia de diversos factores ambientales, genéticos y multifactoriales, por lo que para su correcto diagnóstico hay que conocer las técnicas disponibles, valorando las limitaciones y rentabilidad de las mismas. Las técnicas de genética molecular como la hibridación genómica comparada Array (aCGH) permiten detectar deleciones o duplicaciones a través de todo el genoma, accediendo al diagnóstico de un número de pacientes relevante en los que exista sospecha de TEA. Se estima entre un 10-20% de tasa diagnóstica. Una de sus fortalezas es la capacidad de captar a la vez esas deleciones, duplicaciones o amplificaciones de cualquier locus del genoma. Su utilidad la sitúa como la prueba inicial en los pacientes con sospecha de autismo, retraso psicomotor y niños con rasgos dismórficos o anomalías congénitas. Por el contrario, también presenta limitaciones ya que no identifican traslocaciones e

inversiones, no son capaces de detectar algunos tipos de poliploidía o cambios de dosis en mosaico.¹⁹

Según nuestro estudio no hay más probabilidad de padecer una comorbilidad asociada al autismo por poseer un resultado alterado de la prueba diagnóstica aCGH. De esta manera, se podría justificar solicitar un estudio genético a través de un exoma completo o panel de genes dirigido si existe sospecha de diagnóstico genético en pacientes con fenotipos clínicos complejos. La realización del Exoma como prueba diagnóstica en el paciente con TEA tiene limitaciones, debido al balance coste-beneficio y también, al acceso de la realización de la prueba que en ocasiones se encuentra limitado a hospitales y servicios. Estos motivos, entre otros, favorecen que la prueba diagnóstica más realizada a estos pacientes sea el aCGH, debido a su menor coste y mayor accesibilidad, sin embargo, el rendimiento diagnóstico está disminuido en comparación con la secuenciación masiva que ha elevado significativamente la posibilidad de averiguar las bases moleculares de las enfermedades genéticas siendo trascendente que exista una sospecha clínica contrastada y diferenciada previamente.²⁰

CONCLUSIONES

1. El CGH Array ha permitido el diagnóstico genético del 33% de los pacientes, pero la rentabilidad diagnóstica respecto al fenotipo comórbido de los pacientes con TEA es baja, ya que no se presentan diferencias entre los resultados benignos o variantes de la normalidad respecto a los patológicos o de significado incierto.
2. La epilepsia y el trastorno del sueño son las comorbilidades más habituales coexistentes con el TEA.
3. Las variaciones más frecuentes de los resultados del aCGH son en los locus 15q11.2 y 22q11.2, pero no se demuestra en el estudio que estos pacientes tengan más comorbilidades asociadas.
4. Nuestros resultados no apoyan la idoneidad del aCGH como única prueba de elección para el diagnóstico etiológico del TEA y el despistaje de sus comorbilidades, aunque precedida de un diagnóstico clínico de precisión permita una selección más adecuada de paneles y un mejor rendimiento diagnóstico.
5. En el TEA es importante un diagnóstico precoz que garantice una adecuada intervención y atención temprana, por lo que es importante disponer de pruebas con un elevado valor diagnóstico como el exoma que podría tener un importante papel en el diagnóstico etiológico de los Trastornos del Neurodesarrollo en general.

6. Recalcar la importancia de un diagnóstico etiológico definitivo en la práctica clínica diaria, para evitar pruebas innecesarias, optimizar el tratamiento y poder asesorar a las familias en cuanto al manejo y cuidados de estos pacientes, así como ofrecerles un adecuado consejo genético.



BIBLIOGRAFÍA

1. Hervás Zúñiga A, Maraver García N. Los trastornos del espectro autista. *Pediatría Integral* 2020; XXIV (6): 325.e1 – 325.e21.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington: American Psychiatric Association; 2013.
3. Castells-Sarret N, Cueto-González AM, Borregan M, López-Grondona F, Miró R, Tizzano E, et al. Array CGH como primera opción en el diagnóstico genético: 1.000 casos y análisis de coste-beneficio. *Anales de Pediatría*. 2018; 89(1):3–11.
4. 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; 17(6):589–99.
5. Camacho-García RJ, Hervás A, Toma C, Balmaña N, Cormand B, Martínez-Mir A, et al. Rare variants analysis of neurexin-1 β in autism reveals a novel start codon mutation affecting protein levels at synapses. *Psychiatr Genet* 2013; 23: 262-6. 11.
6. Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16: 551-63.
7. Sharma P, Gupta N, Chowdhury MR, Sapra S, Ghosh M, Gulati S, et al. Application of chromosomal microarrays in the evaluation of intellectual disability/global developmental delay patients – A study from a tertiary care genetic centre in India. *Gene*. 2016; 590(1):109–19.

- 8.** Sansović I, Ivankov A-M, Bobinec A, Kero M. Chromosomal microarray in clinical diagnosis: a study of 337 patients with congenital anomalies and developmental delays or intellectual disability. *Croat Med J.* 2017; 58(3):231-8.
- 9.** Görker I, Gürkan H, Ulusal S, Atli E, Ayaz G, Ceylan C, et al. Investigation of Copy Number Variation by arrayCGH in Turkish Children and Adolescents Diagnosed with Autism 18 Spectrum Disorders. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2018; 55(3):215–9
- 10.** Hervas A. Un autismo, varios autismos. Variabilidad fenotípica en los trastornos del espectro autista (One autism, several autisms. Phenotypical variability in autism spectrum disorders). *Rev Neurol.* 2016; 62: S9-S14.
- 11.** Hervas A, Rueda I. Alteraciones de conducta en los trastornos del espectro autista (Conduct disorders in autism spectrum disorders). *Rev Neurol.* 2018; 66: S31-S38.
- 12.** Leitner Y. The co-occurrence of autism and attention deficit hyperactivity disorder in children -what do we know? *Front Hum Neurosci.* 2014; 8: 268.
- 13.** Lo-Castro A, Agati E, Curatolo P. ADHD and genetic syndromes. *Brain Dev.* 2011.
- 14.** Wenger, T.L., Miller, J.S., DePolo, L.M. *et al.* 22q11.2 duplication syndrome: elevated rate of autism spectrum disorder and need for medical screening. *Molecular Autism* 7, 27 (2016).
- 15.** Niklasson L, Rasmussen P, Óskarsdóttir S, Gillberg C. Autismo, TDAH, retraso mental y problemas de conducta en 100 individuos con síndrome de delección 22q11. *Res Dev Disabil.* 2009;30(4):763–73.
- 16** Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. Altas tasas de esquizofrenia en adultos con síndrome velo-cardio-facial. *Arch Gen Psychiat.* 1999;56(10):940–5.

- 17.** Cook EH, Jr., Lindgren V, Leventhal BL, Courchesne R, Lincoln A, Shulman C, Lord C, Courchesne E: Autism or atypical autism in maternally but not paternally derived proximal 15q duplication. *Am J Hum Genet* 1997, 60(4):928-934.
- 18.** Schroer RJ, Phelan MC, Michaelis RC, Crawford EC, Skinner SA, Cuccaro M, Simensen RJ, Bishop J, Skinner C, Fender D et al: Autism and maternally derived aberrations of chromosome 15q. *Am J Med Genet* 1998, 76(4):327-336.
- 19.** Moeschler JB, Shevell M, Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics*. 2014; 134.
- 20.** Hennekam RC, Biesecker LG. Next-generation sequencing demands next-generation phenotyping. *Hum Mutat*. 2012; 33: 884-6.

