



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
Departamento de Neuropediatría
Grado en Medicina

“Rendimiento diagnóstico del Array CGH en niños del
área III de la Región de Murcia con trastorno del espectro
autista”

Autor: Rosana Guirao Rodríguez

Director: Dr. Juan José Nieto Barceló

Murcia, mayo de 2024

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
Departamento de Neuropediatría
Grado en Medicina

“Rendimiento diagnóstico del Array CGH en niños del
área III de la Región de Murcia con trastorno del espectro
autista”

Autor: Rosana Guirao Rodríguez

Director: Juan José Nieto Barceló

Murcia, mayo 2024



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Guirao Rodríguez	Nombre: Rosana
DNI: 48657163L	Grado: Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud	
Título del trabajo: Rendimiento diagnóstico del Array CGH en niños del área III de la Región de Murcia con trastornos del espectro autista	

El Dr. como Tutor.

Juan José Nieto Barceló

En Murcia, a 14 mayo de 2024.

Fdo.:

ÍNDICE

Resumen y descriptores

Introducción.....Pág. 1

Pacientes y método

 Diseño del estudio.....Pág. 5

 Estudio genético.....Pág. 5

 Análisis estadístico.....Pág. 5

 Aspectos éticos.....Pág. 6

Resultados.....Pág. 7

Discusión.....Pág. 11

Conclusiones.....Pág. 15

Bibliografía.....Pág. 17

Tablas y figuras.....Pág. 19

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El trastorno del espectro autista (TEA) se caracteriza por dificultades en la comunicación y la interacción social, y patrones restrictivos y repetitivos de conducta, intereses o actividades. Se trata de un trastorno con fundamentos genéticos, y, por lo tanto, el Array CGH se ha puesto en marcha como una prueba fundamental para el diagnóstico. En el Array CGH se presentan variaciones del número de copias (CNV) clínicamente significativas hasta un 10%, y se encuentran más frecuentemente en los cromosomas 15q y 16p.

OBJETIVO: Valorar el rendimiento diagnóstico del Array CGH en niños con trastorno del espectro autista en nuestra población; y, como objetivo secundario, describir las alteraciones más frecuentemente encontradas.

MÉTODOS: Revisión de historias clínicas y recogida retrospectiva de datos demográficos, clínicos y genéticos de pacientes pediátricos hasta los 13 años de edad con diagnóstico de TEA entre los años 2022 y 2023. Se analizó el resultado del Array CGH de los pacientes, y para la descripción de la muestra se utilizaron parámetros de estadística descriptiva (media, desviación estándar, mediana, moda y frecuencia absoluta), además del test Chi2 para buscar posibles diferencias entre los distintos grupos de pacientes.

RESULTADOS: Se incluyeron 263 pacientes y la edad media a la se les realizó el Array CGH fue de 3.8 años. En cuanto a la distribución por sexo, se observó mayor número de hombres (76%) que de mujeres. El 7.2% de la muestra presentó Array CGH alterado, la mayoría de CNVs encontradas fueron duplicaciones y las localizaciones más frecuentes fueron los cromosomas 15q 16p, 7 y 1. Además, el 14.1% de los pacientes presentaron otros diagnósticos, siendo el TDAH el más frecuente.

CONCLUSIONES: A pesar de obtener un rendimiento menor al descrito en la literatura, se sigue proponiendo esta prueba en niños con TEA, ya que presenta mayor resolución que otros estudios, ayuda a predecir el riesgo de autismo heredado, y en el futuro puede ser de ayuda para desarrollar nuevos enfoques terapéuticos.

DESCRIPTORES

Autismo; trastorno del espectro autista (TEA); genética; Array.

INTRODUCCIÓN

La Asociación Española de Pediatría (AEP), define el trastorno del espectro autista (TEA) como un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por dificultad en la comunicación e interacción social y patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades [1].

Su prevalencia ha experimentado un aumento considerable, debido a una mejor definición de los criterios diagnósticos y una mayor sensibilidad para el diagnóstico. Según la OMS, uno de cada 100 niños tiene autismo. [2]

El TEA afecta con más frecuencia a los hombres que a las mujeres, en una proporción de 3-4 a 1, y el género femenino se relaciona con una infradetección y retraso en el diagnóstico, confundiendo frecuentemente con otros trastornos neuropsiquiátricos como el trastorno límite de la personalidad [1].

En general, son niños que evitan el contacto visual y prefieren estar solos, les cuesta trabajo expresar sus sentimientos y aceptar cambios, tienen intereses restringidos, dificultades en el lenguaje y la comunicación, hacen movimientos repetitivos como aletear o girar en círculos, tienen ecolalias y presentan reacciones inusuales a la manera en que las cosas suenan, huelen, saben, se ven o sienten [4].

El diagnóstico del TEA es clínico, y los criterios para el diagnóstico se definen en el manual DSM-V [3] (Tabla I). Para su definición precisa se debe tener en cuenta si presenta déficit intelectual, si está asociado a una afección médica, genética o factor ambiental conocido, si presenta trastorno del lenguaje, si se asocia con otro trastorno del neurodesarrollo, mental o del comportamiento y si presenta catatonía.

Además, el DSM-V los clasifica en tres grados de gravedad, teniendo en cuenta la comunicación social y los comportamientos restringidos o repetitivos que presentan (Tabla II).

Se recomienda el cribado precoz universal del TEA en el segundo año de vida, ya que una intervención temprana conlleva una evolución más favorable e incluso se pueden normalizar aspectos relacionados con la función cerebral. Sin embargo, la edad promedio de diagnóstico en España en 2003 es superior a los 4 años [5].

El diagnóstico de autismo es más fiable a partir de los 3 años de edad, donde la sintomatología se vuelve más clara. Sin embargo, en muchos casos, la sospecha no es tan evidente y son derivados a pediatría por problemas de aprendizaje, alteración de la conducta, problemas en la socialización o movimientos anormales, entre otros. Los niños sin discapacidad intelectual y sin alteración del lenguaje suponen un mayor reto diagnóstico [4].

El cribado de TEA permite identificar población de riesgo, y forma parte de la evaluación del programa del niño sano. Incluye una anamnesis detallada del desarrollo del niño, donde según la edad del mismo podemos tener en cuenta algunos síntomas que alertan del riesgo de TEA: a los 12 meses no responde al nombre, a los 14 meses no señala objetos para mostrar interés y a los 18 meses no juega. También existen herramientas de cribado específicas para identificar síntomas de TEA, siendo los cuestionarios para padres las más utilizadas en atención primaria, ya que son instrumentos fáciles y rápidos de completar e interpretar sin entrenamiento (M-CHAT, ASQ) [6].

Aunque la etiología del TEA no es del todo conocida, se sabe que existe un componente multifactorial en el que influyen factores tanto genéticos como ambientales. La genética juega un papel clave, con una alta tasa de heredabilidad, marcada por interacciones entre múltiples genes relacionados con la sinapsis y la regulación transcripcional, y en ocasiones son alterados por mutaciones de novo en regiones reguladoras no codificantes y en regiones promotoras [7]. En la base de datos SFARI Gene existen unos 1100 genes relacionados con autismo, 207 de ellos con una puntuación de alto riesgo [8].

Pero, a pesar de ello, no todo el mecanismo causal del TEA se explica por la genética; una gran cantidad de factores ambientales individuales, muchos de ellos aún desconocidos, también contribuyen en su desarrollo. Entre ellos se encuentran el estado nutricional y metabólico: déficit de ácido fólico, zinc, hierro, vitamina D y omega-3; complicaciones perinatales: traumatismo, isquemia-hipoxia y obesidad materna; exposición a ciertas toxinas, metales pesados o fármacos (mercurio, ISRS, plomo...), y la edad avanzada de los padres [7].

El riesgo genético de recurrencia una vez que se tiene un hijo con TEA puede variar según las diferentes etiologías genéticas implicadas, siendo menor en aquellos casos en que surgen *de novo* variaciones genéticas (no heredadas de los padres) en el hijo afectado [9].

La comorbilidad en los pacientes con TEA es muy alta, presentando hasta un 80% trastornos del sueño (más despertares nocturnos, mayor latencia de sueño y menor eficiencia del sueño). También se relaciona con epilepsia, siendo más frecuente en pacientes con discapacidad intelectual grave [1]. Otras comorbilidades que se observan con frecuencia son el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), los tics, la ansiedad y el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) [1].

Las comorbilidades extraneurológicas más frecuentes son las digestivas, como colitis, estreñimiento o esofagitis; aunque también pueden aparecer alteraciones a nivel nutricional o metabólico (ferropenia, déficits vitamínicos, desnutrición...), oftalmológico, como astigmatismo, estrabismo o parálisis oculares; endocrinológicas como irregularidades del ciclo menstrual, ovario poliquístico y acné; ortopédicas, principalmente relacionadas con la alteración de la marcha; o dentales [1].

El rendimiento de las pruebas complementarias en el TEA es bajo y se suelen realizar para identificar comorbilidades y facilitar el asesoramiento genético, ya que el diagnóstico es fundamentalmente clínico cumpliendo los criterios del DSM-V y, los estudios complementarios sirven para el diagnóstico etiológico [4].

Los Arrays CGH, también llamados arrays de hibridación genómica comparada, detectan desequilibrios genómicos (deleciones y duplicaciones) con una resolución de 50 a 100 Kb. Comparan las cantidades de ADN del genoma control respecto al genoma del paciente, marcándolos con diferentes fluoróforos, detectando variaciones en el número de copias (CNV) en el genoma del paciente en comparación con el de referencia [10].

Esta prueba se ha propuesto como una prueba fundamental para el diagnóstico etiológico de pacientes con TEA, especialmente en casos de TEA con discapacidad intelectual. Según estudios previos, se detectan CNV clínicamente significativas en hasta un 10% de los pacientes con TEA [1].

Las localizaciones en las que con más frecuencia se encuentran CNV son:

- 15q11-13: Síndrome de microduplicación que se manifiesta en la infancia con retraso en el desarrollo, principalmente del lenguaje, TEA, hipotonía, convulsiones, alteración de la conducta, características dismórficas variables y en ocasiones ausentes (macrocefalia, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, clinodactilia, sindactilia, cara sin expresión) junto con baja estatura [11].
- 16p11: Síndrome de microduplicación con un fenotipo muy variable caracterizado por retraso del desarrollo psicomotor, principalmente del habla, discapacidad intelectual, trastornos de comportamiento, rasgos faciales dismórficos (cara triangular, ojos profundos, puente nasal ancho, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, hipertelorismo), estatura baja y microcefalia [12].

Ambas alteraciones suponen una predisposición a trastornos del neurodesarrollo, con expresividad variable y penetrancia incompleta.

En referencia al tratamiento, se diferencian terapias específicas para la mejora de la sintomatología nuclear, entre las que se encuentran: terapia del habla y del lenguaje, programas de habilidades sociales, entrenamiento de habilidades cognitivas, programas de padres de manejo de comportamientos etc; y los tratamientos específicos para las comorbilidades. Si presenta epilepsia se utilizan fármacos anticrisis epilépticas; si asocia trastornos del sueño se pueden beneficiar de tratamiento con hierro o melatonina; para trastornos del comportamiento se aplican antipsicóticos o ansiolíticos; y para TDAH se utilizan fármacos psicoestimulantes [9].

El objetivo principal de este trabajo es valorar el rendimiento diagnóstico del Array CGH en niños con trastorno del espectro autista en nuestra población; y, como objetivo secundario, describir las alteraciones más frecuentemente encontradas.

PACIENTES Y MÉTODO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseña un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal en el que se incluyen pacientes pediátricos hasta los 13 años de edad, valorados en consultas externas de neuropediatría del Área III de Salud de la Región de Murcia entre los años 2022 y 2023 con diagnóstico de TEA. Además, se han incluido pacientes con trastornos severos de la comunicación y la interacción social y rasgos TEA que aún no tenían un diagnóstico definitivo por edad.

La recogida de datos se realiza mediante la revisión de historias clínicas informáticas, creando una base de datos con anonimización de los pacientes mediante el siguiente sistema: a cada paciente se le asigna un número de identificación único basado en su número de historia clínica, a la cual se le añade una unidad a la última cifra. Se recogen datos demográficos (edad y sexo), diagnóstico, comorbilidades, normalidad o anormalidad del array, tipo de variantes (delección o duplicación), si la mutación es heredada o de novo y patogenicidad, donde se tiene en cuenta variantes patogénicas, probablemente patogénicas y variables de significado incierto (VSI) de novo o por estudio de segregación incompleto. Las VSI heredadas que fueron reclasificadas por este motivo como variantes probablemente benignas no se recogieron, dándose esos estudios como normales.

ESTUDIO GENÉTICO

El estudio se elabora analizando el resultado del Array CHG que se había realizado en los pacientes. En el laboratorio se realiza oligoarray-CGH (Hibridación Genómica Comparada) con el diseño ISCA v2 (Agilent Technologies). Este array cubre el genoma humano por completo con unas 59.000 sondas de oligonucleótidos, anotadas conforme a la versión NCBI37/hg19 del ensamblaje del genoma humano, con una resolución media de 180kb. Los datos fueron procesados usando el software Cytogenomics v5.2 (Agilent Technologies, Inc).

En cuanto a la interpretación de CNVs (Variaciones del Número de Copias), una CNV es considerada significativa si 4 o más sondas consecutivas muestran ganancia o pérdida en el número de copias.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de la muestra se decide utilizar parámetros de estadística descriptiva: media (m), la desviación estándar (sd), moda y la mediana (M) para variables numéricas, y la frecuencia absoluta (%) para variables cualitativas. Además, se realiza el test Chi2 para buscar posibles diferencias entre los distintos grupos de pacientes.

ASPECTOS ÉTICOS

El trabajo ha sido aprobado por el comité ético de investigación clínica del Área III previo a su realización.

RESULTADOS

Tras la recopilación de datos basados en la revisión de historias clínicas, se obtuvo una muestra de 263 pacientes (n=263) con diagnóstico de TEA y Array CGH realizado.

La edad media a la que se les realizó el Array CGH fue de 3.8 ± 2.5 años con una mediana de 3 años y una moda de 2 años. El rango de edad de los pacientes fue de 1 a 13 años. La distribución por sexo de la muestra analizada fue: 76% varones y 24% mujeres (Gráfico I).

Además del diagnóstico de TEA, el 14.1% de los pacientes tenía otros diagnósticos: el 4.1% de los pacientes presentaban también TDAH; el 3.8% asociaba alteraciones del perímetro craneal (el 2.3% microcefalia y el 1.5% macrocefalia); el 1.9% hipercrecimiento; un 1.1% tics; y 2 pacientes (0.7%) asociaban obesidad, otros dos presentaron aumento de la CPK y dos más fueron diagnosticados de epilepsia. Por último, se encontró un paciente (0.3%) con diagnóstico de celiaquía, otro con vértigo paroxístico benigno, otro con cefalea y otro con distiquiasis-linfedema.

Revisando el resultado del Array CGH, el 7.2% de la muestra (19 pacientes) presentaron alteración del mismo. En la tabla III se describen las variantes encontradas y sus características.

La distribución de las variantes a lo largo del genoma fue la siguiente (Gráfico II a.):

- El 15.7% (3 pacientes) tuvieron afectación del cromosoma 3: 2 en el brazo corto y 1 en el brazo largo.
 - El 15.7% (3 pacientes) tuvieron afectación del cromosoma 7: 2 de ellos con afectación del brazo corto y 1 del brazo largo.
 - El 15.7% (3 pacientes) tuvieron afectación del cromosoma 1: 2 de ellos localizado en el brazo largo y 1 en el brazo corto.
 - El 15.7% (3 pacientes) tuvieron afectación cromosoma 15q (brazo largo).
- El 10.5% (2 pacientes) tuvieron afectación cromosoma Xq (brazo largo).
- El 10.5% (2 pacientes) tuvieron afectación del cromosoma 16p (brazo corto).
 - El 5.2% (1 paciente) tuvo afectación del cromosoma 4q (brazo largo).
 - El 5.2% (1 paciente) tuvo afectación del cromosoma 8q (brazo largo).
 - El 5.2% (1 paciente) tuvo afectación del cromosoma Yq (brazo largo).

En cuanto al tipo de CNVs (variantes del número de copias), el 52.6% fueron duplicaciones y el 47.3% deleciones. Con respecto a la patogenicidad, el 63.1% fueron clasificadas como variantes de significado incierto, el 26.3% fueron variantes patogénicas, y el 10.5% probablemente patogénicas.

Sobre el origen de las CNVs descritas, el 57.8% fueron de origen desconocido, el 26.3% fueron heredadas y el 15.7% de novo.

Dada la dudosa patogenicidad de las variantes de significado incierto que no disponían de estudio de segregación, se decidió analizar también los datos sin tener en cuenta dichas variantes, aunque se mantuvieron las variantes de significado incierto cuyo origen fueron de novo, y las variantes de los pacientes número 185 y 237 por tener afectos genes relacionados con el neurodesarrollo. De este modo, solamente 11 pacientes (4.2%) presentaron alteración del Array CGH.

En este caso, la distribución de las variantes a lo largo del genoma fue la siguiente (Gráfico II b.):

- El 18.2% (2 pacientes) presentaron afectación del cromosoma 7: 1 en el brazo corto, y el otro en el largo.
- El 18.2% (2 pacientes) presentaron afectación del cromosoma 1: 1 localizado en brazo corto, y el otro en el brazo largo.
- El 18.2% (2 pacientes) presentaron afectación del cromosoma 15q
- El 18.2% (2 pacientes) presentaron afectación del cromosoma 16p.
- El 9.1% (1 paciente) presentó afectación en el cromosoma Xq.
- El 9.1% (1 paciente) presentó afectación en el cromosoma 4q.
- El 9.1% (1 paciente) presentó afectación en el cromosoma Yq.

De este grupo, el 45.4% fueron deleciones y el 54.5% duplicaciones. En cuanto a la patogenicidad, el 45.4% fueron variantes patogénicas, 36.3% fueron variantes de significado incierto, y el 18.2% restante variantes probablemente patológicas.

Sobre el origen de las CNVs respecto a los 11 pacientes con alteración del Array CGH: el 45.4% fueron heredadas, el 27.3% de novo y el otro 27.3% de origen desconocido.

Además se realizó el test de Chi² para comparar variables discretas dos a dos, y buscar posibles diferencias entre los distintos grupos de pacientes.

Se dividió a los pacientes en dos grupos según la edad: 3 años o menos (61.2% de los pacientes) y mayores de 3 años (38.8% de los pacientes), cogiendo esta edad por ser la mediana, por lo que ocupaba el lugar central de los datos.

Tras haber comparado estos grupos de edad frente al sexo, se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.02$), con un mayor porcentaje de

mujeres en los menores de 3 años (29,2%) con respecto a los mayores de 3 años (16,7%).

También se analizaron los pacientes que presentaron comorbilidades dentro de los dos grupos de edad, observándose un mayor número de comorbilidades en los pacientes mayores de 3 años (22.5%) con respecto al grupo menor de 3 años (8.7%), con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.002$). No hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar la comorbilidad por sexos (12.6% en varones y 18.8% en mujeres).

Por otro lado, se compararon los pacientes que presentaron Array CGH alterado (considerando las VSI de origen desconocido y sin considerarlas) dentro de los dos grupos de edad, y además, se realizó esa misma comparación dentro del sexo de los pacientes, no observándose significación estadística en ninguna de las dos comparativas (Tabla IV).

Paralelamente, se analizó el tipo de variante (deleción y duplicación), la patogenicidad de las mismas (VSI, probablemente patogénica y patogénica) y el origen de las CNVs (de novo, heredadas o desconocidas) en los dos grupos de edad y por sexo, sin obtenerse una diferencia estadística significativa en ninguna de las relaciones mencionadas.

DISCUSIÓN

Tras el análisis de los datos, encontramos que la distribución por sexo de la muestra analizada fue mayor en hombres que en mujeres, con una relación 3:1, similar a la que se describe en otros estudios [13]. Esta marcada diferencia podría deberse tanto a la mayor prevalencia de TEA que parece haber en varones, como al posible infradiagnóstico en mujeres, ya que suelen presentar características atípicas: menos patrones de conducta repetitivos e intereses restringidos, así como mayores habilidades en la comunicación social. Además, tienden a camuflar o compensar estos síntomas imitando actos sociales, como hacer contacto visual durante la conversación, usar frases aprendidas, imitar expresiones o gestos faciales, y aprender a seguir guiones sociales [13].

Además, se obtuvo un mayor porcentaje de mujeres en pacientes ≤ 3 años que en $>$ de 3 años, con una diferencia estadísticamente significativa. Este hallazgo podría deberse a que los casos graves de autismo se diagnostican en niños más pequeños y se diagnostican por igual tanto en niños como en niñas, por lo que no habría diferencia de sexo en este grupo. Sin embargo, en los mayores de 3 años se suelen diagnosticar los casos más leves de autismo, ya que al presentar síntomas más sutiles, se requiere mayor tiempo para identificar y diagnosticar el TEA. Es en estos casos más leves en los que existe un infradiagnóstico en el sexo femenino por los motivos explicados previamente [13].

La edad media a la que se suele diagnosticar el TEA es a los 4 años [5], y la edad media a la que se les realiza el Array CGH a los pacientes de nuestra serie es a los 3.8 años, realizándose habitualmente en el momento del diagnóstico.

La comorbilidad más frecuente fue la de tipo neurológico y neuropsiquiátrico, concretamente el diagnóstico más repetido fue TDAH seguido de alteraciones del perímetro craneal (microcefalia y macrocefalia). Sin embargo, la literatura cuenta que las comorbilidades más frecuentes en pacientes con TEA son hasta en un 80% los trastornos del sueño y hasta un 11-39% la epilepsia [1], siendo los pacientes con epilepsia en este estudio un grupo minoritario (0.7%), y no obteniéndose ningún paciente con trastorno de sueño, probablemente debido a que los trastornos del sueño no se identifican correctamente o no se contemplan como un diagnóstico independiente, y por eso no aparecen como diagnóstico secundario en ningún paciente de la serie. Igualmente aparecen otras comorbilidades también descritas como hipercrecimiento, tics y alteraciones metabólicas y digestivas [1].

Por otro lado, al analizar los pacientes que presentaron comorbilidades según la edad, se obtuvo que los pacientes más mayores presentaban un mayor número de comorbilidades, con una diferencia estadísticamente significativa. De este hecho se deduce que los niños con más edad están expuestos a desarrollar más diagnósticos y enfermedades, puesto que han tenido mayor tiempo de vida para desarrollar dichas comorbilidades. Sin embargo, al analizar las comorbilidades según el sexo no existía diferencia, distribuyéndose equitativamente entre hombres y mujeres.

El Array CGH se propone como una prueba fundamental en el diagnóstico etiológico de pacientes con TEA, y estudios previos detectaron CNV clínicamente significativas en hasta un 10% de los pacientes [1]. En el trabajo realizado el porcentaje fue inferior, obteniéndose que el 7.2% de los pacientes presentaron Array CGH alterado, y, al analizar los datos sin tener en cuenta las VSI que no disponían de estudio de segregación, el porcentaje disminuyó aún más, hasta el 4.2%.

Las localizaciones más frecuentes a lo largo del genoma dentro de los pacientes con Array CGH alterado teniendo en cuenta las VSI de origen desconocido fueron: cromosoma 3, 7, 1 y 15q. Sin embargo, al analizar estos datos sin tener en cuenta las VSI de origen desconocido, se obtuvo que las localizaciones más frecuentes fueron: 7, 1, 15q y 16p, asemejándose más estas últimas a las descritas en otros estudios, ya que el síndrome de microduplicación 16p es, junto al síndrome de microduplicación 15q, los más frecuentemente asociados a TEA [11,12].

Además, se comparó los pacientes que presentaron Array CGH alterado (considerando las VSI de origen desconocido y sin considerarlas) dentro de los dos grupos de edad, y también se realizó esa misma comparación dentro del sexo de los pacientes, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. De este modo, se deduce que ni la edad ni el sexo de los pacientes con TEA están relacionados con la alteración de la prueba, no encontrándose otras series para comparar dichas diferencias.

La mayoría de las CNVs encontradas fueron duplicaciones, al igual que en un estudio de niños tunecinos con TEA en la que también se analizaba el rendimiento diagnóstico del Array CGH realizado por Chehbani et al [14]. Además, el tipo de variante no se relaciona con el sexo y la edad de los pacientes según los datos obtenidos en nuestra serie.

Por otro lado, al analizar la patogenicidad de las CNVs, las VSI fueron el grupo predominante, seguidas de las variantes patogénicas. En cambio, al eliminar los pacientes que presentaron VSI de origen desconocido, este primer grupo disminuyó, tomando la primera posición las variantes patogénicas. Si lo comparamos con los resultados obtenidos en la serie de Chehbani et al., el grupo mayoritario lo formaban las variantes benignas o probablemente benignas, las cuales no hemos incluido en nuestro estudio. Sin embargo, dejando a un lado este grupo, la mayoría de variantes eran de significado incierto, seguidas de las variantes probablemente patogénicas, siendo las CNVs patogénicas las de menor frecuencia, mostrando así diferencias con respecto a nuestra muestra analizada (Gráfico III) [14]. También se estudió la patogenicidad de las CNVs con el sexo y la edad de los pacientes con TEA, sin encontrarse relación entre ellos.

En cuanto al origen de las variantes sin tener en cuenta los pacientes con VSI sin estudio de segregación, la mayoría de las CNVs fueron heredadas, siendo este un dato de interés, ya que la detección de estas variantes ayuda a estimar la

incidencia de TEA en hermanos, los cuales presentan un riesgo mayor. Según una revisión realizada de más de dos millones de personas de 680.000 familias de diversos países, la heredabilidad del TEA es del 80%, lo cual sugiere que el análisis genético puede convertirse en un marcador médico para el autismo **[15]**.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, el rendimiento diagnóstico del Array CGH resultó menor al descrito en la literatura. A pesar de ello, se propone realizar el Array CGH en niños con TEA, ya que esta prueba presenta una mayor resolución que otros estudios como el cariotipo. Además, si las variantes son heredadas, ayuda a predecir el riesgo de autismo en hermanos o familiares, y permite realizar un adecuado asesoramiento genético al paciente y sus familiares.

El análisis genético en los pacientes con TEA podría revelar en el futuro cuáles son los mecanismos que llevan al desarrollo de este trastorno del neurodesarrollo, impulsando el surgimiento de nuevos enfoques terapéuticos. También se podría explicar la conexión entre la genética del autismo con otros problemas de salud que padecen los pacientes con TEA, como por ejemplo, la predisposición a epilepsia o TDAH.

Se deben tener en cuenta las limitaciones del trabajo, ya que la muestra analizada solo abarca 263 pacientes a lo largo de 2022 y 2023. Si este estudio se extrapolara a la población general durante un mayor periodo de tiempo, la rentabilidad diagnóstica del Array CGH en niños con autismo podría ser más parecida a la descrita en la literatura. Además, el estudio se basaba en la revisión de historias clínicas, por lo que algunas variables pueden no haber sido documentadas con seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín del Valle FM, Pérez AG, del Pozo RL. Trastornos del espectro del autismo [Internet]. Aeped.es. [citado el 12 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/08.pdf>
2. Autismo [Internet]. World Health Organization; 2023 [cited 2024 May 13]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
3. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
4. L Erik von Hahn MAM. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Evaluation and diagnosis [Internet]. 2022 [cited 2024 May 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder-in-children-and-adolescents-evaluation-and-diagnosis/print?search=autismo&so>
5. M. Salgado AHZNB. Los Trastornos del Espectro Autista (TEA) [Internet]. 2018 [cited 2024 May 12]. Available from: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2017-03/los-trastornos-del-espectro-autista-tea/>
6. Grupo PrevInfad / PAPPS JGS-V [Internet]. 2010 [cited 2024 May 12]. Available from: https://previnfad.aepap.org/sites/default/files/2017-04/previnfad_autismo.pdf
7. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: Genes, environment, and gene-environment interactions [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2012 [cited 2024 May 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3513682/>
8. Human gene module (2024) SFARI Gene. Available at: <https://gene.sfari.org/database/human>. (Accessed: 27 March 2024)
9. Laura Weissman. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Overview of management [Internet]. 2023 [cited 2024 May 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder-in-children-and-adolescents-overview-of-management>
10. FACMG CABM. Genomic disorders: An overview [Internet]. 2023 [cited 2024 May 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/genomic-disorders-an-overview>
11. Dr Marie-France PORTNOI (ed.) (2011) *Conocimiento sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos*, Orphanet: Síndrome de microduplicación 15q11q13. Available at: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/238446?name=15q11-13&mode=name> (Accessed: 25 March 2024).

12. Fernandez, B.A. *et al.* (2010) *Phenotypic spectrum associated with de novo and inherited deletions and duplications at 16p11.2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder*, *Journal of Medical Genetics*. Available at: <https://jmg.bmj.com/content/47/3/195.short> (Accessed: 27 March 2024).
13. Lai, M.-C. *et al.* (2015) Sex/gender differences and autism: Setting the scene for future research, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4284309/> (Accessed: 27 April 2024).
14. Chehbani, F. *et al.* (2022) Yield of array-CGH analysis in Tunisian children with autism spectrum disorder, *Molecular genetics & genomic medicine*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9356560/> (Accessed: 03 May 2024).
15. Kainer D, Templeton AR, Prates ET, Jacobson D, Allan ERO, Climer S, *et al.* Structural variants identified using non-mendelian inheritance patterns advance the mechanistic understanding of autism spectrum disorder [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2022 [cited 2024 May 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9634371/>

TABLAS Y FIGURAS

A. Déficits persistentes en comunicación social e interacción social.
1. Déficits en reciprocidad socio-emocional
2. Déficits en conductas comunicativas no verbales usadas en la interacción social
3. Déficits para desarrollar, mantener y comprender relaciones
B. Patrones repetitivos y restringidos de conductas, actividades e intereses (al menos 2).
1. Movimientos motores, uso de objetos o habla estereotipados o repetitivos
2. Insistencia en la igualdad, adherencia inflexibles a rutinas o patrones de comportamiento verbal y no verbal ritualizado
3. Intereses altamente restringidos, obsesivos, que son anormales por intensidad o foco
4. Hiper- o hipo-reactividad sensorial o interés inusual en aspectos sensoriales del entorno
C. Los síntomas deben estar presentes en el período de desarrollo temprano.
D. Los síntomas causan alteraciones clínicamente significativas a nivel social, ocupacional o en otras áreas importantes del funcionamiento actual.
E. Estas alteraciones no se explican mejor por la presencia de una discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o un retraso global del desarrollo.

Tabla I: criterios diagnósticos del TEA según DSM-V [3].

Nivel de severidad	Comunicación social	Comportamientos restringidos y repetitivos
Nivel 1 “Necesita ayuda”	Sin apoyo in situ, aunque presenta alteraciones significativas en el área de la comunicación social	Interferencias significativas en ,al menos, un contexto
Nivel 2 “Necesita ayuda notable”	Marcado déficit con limitada iniciación o respuestas reducidas o atípicas	Interferencia frecuente relacionada con la inflexibilidad y dificultades del cambio de foco
Nivel 3 “Necesita ayuda muy notable”	Mínima comunicación social	Marcada interferencia en la vida diaria por inflexibilidad y dificultades de cambio y foco atención

Tabla II: Grados de gravedad del TEA según DSM-V [3].

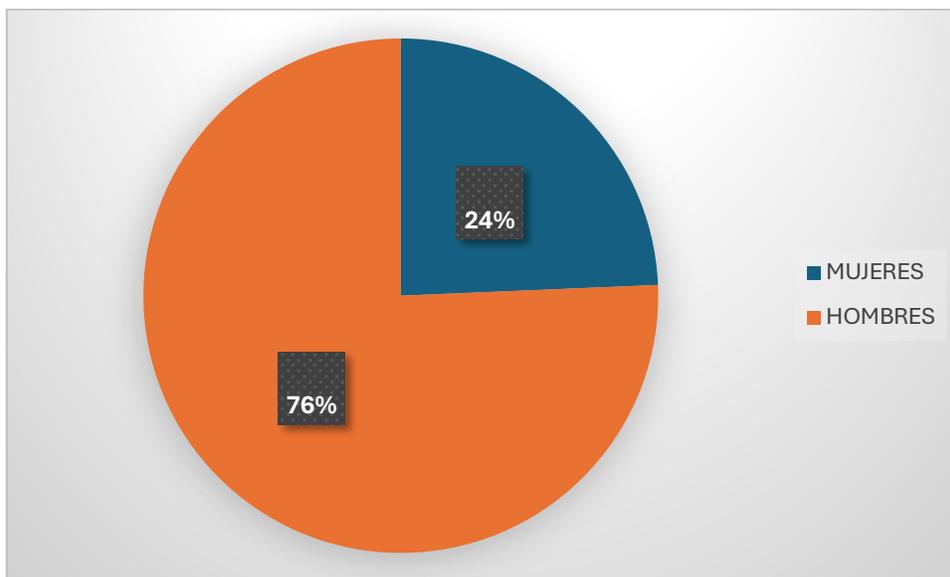


Gráfico I: Distribución por sexo de la muestra analizada.

PACIENTE	EDAD	SEXO	VARIANTE	TIPO (DEL/DUP)	PATOGENICIDAD	ORIGEN
15	10	F	Xq13.3	DUP	VSI	DE NOVO
27	1	M	7p14.1	DEL	PROB.PATOGENICA	DE NOVO
61	2	M	16p13.11	DUP	PROB.PATOGENICA	HEREDADO
80	3	M	15q26.3	DUP	VSI	DESC
98	3	F	15q11.2	DEL	PATOGENICA	HEREDADO
102	2	M	15q11.2	DEL	PATOGENICA	HEREDADO
150	2	M	3p25.2	DUP	VSI	DESC
159	2	M	4q35.1	DEL	VSI	DE NOVO
162	2	M	3p26.3	DUP	VSI	DESC
166	2	F	Xq27.2	DEL	VSI	DESC
185	3	F	7q36.2	DUP	VSI	DESC
198	3	M	1q21.3	DUP	VSI	DESC
211	4	M	7q22.1	DEL	VSI	DESC
225	5	M	1p36.13	DEL	PATOGENICA	HEREDADO
235	6	M	8q13.2	DEL	VSI	DESC
237	6	M	Yq11.221	DUP	VSI	DESC
254	10	M	16p11.2	DEL	PATOGENICA	DESC
260	11	M	1q21.1	DUP	PATOGENICA	HEREDADO
263	13	M	3q29	DUP	VSI	DESC

Tabla III: Variantes encontradas tras la realización del Array CGH y sus características: número de paciente de la base de datos total generada, edad a la que se les realizó el array CGH, sexo del paciente (F: femenino, M: masculino), localización de la variante encontrada, tipo de variante (DEL: delección, DUP: duplicación), patogenicidad de las CNVs (VSI: variante de significado incierto, Prob.patogénica: variante probablemente patogénica y variante patogénica), y origen de la variante (DESC: desconocido, de novo o heredado).

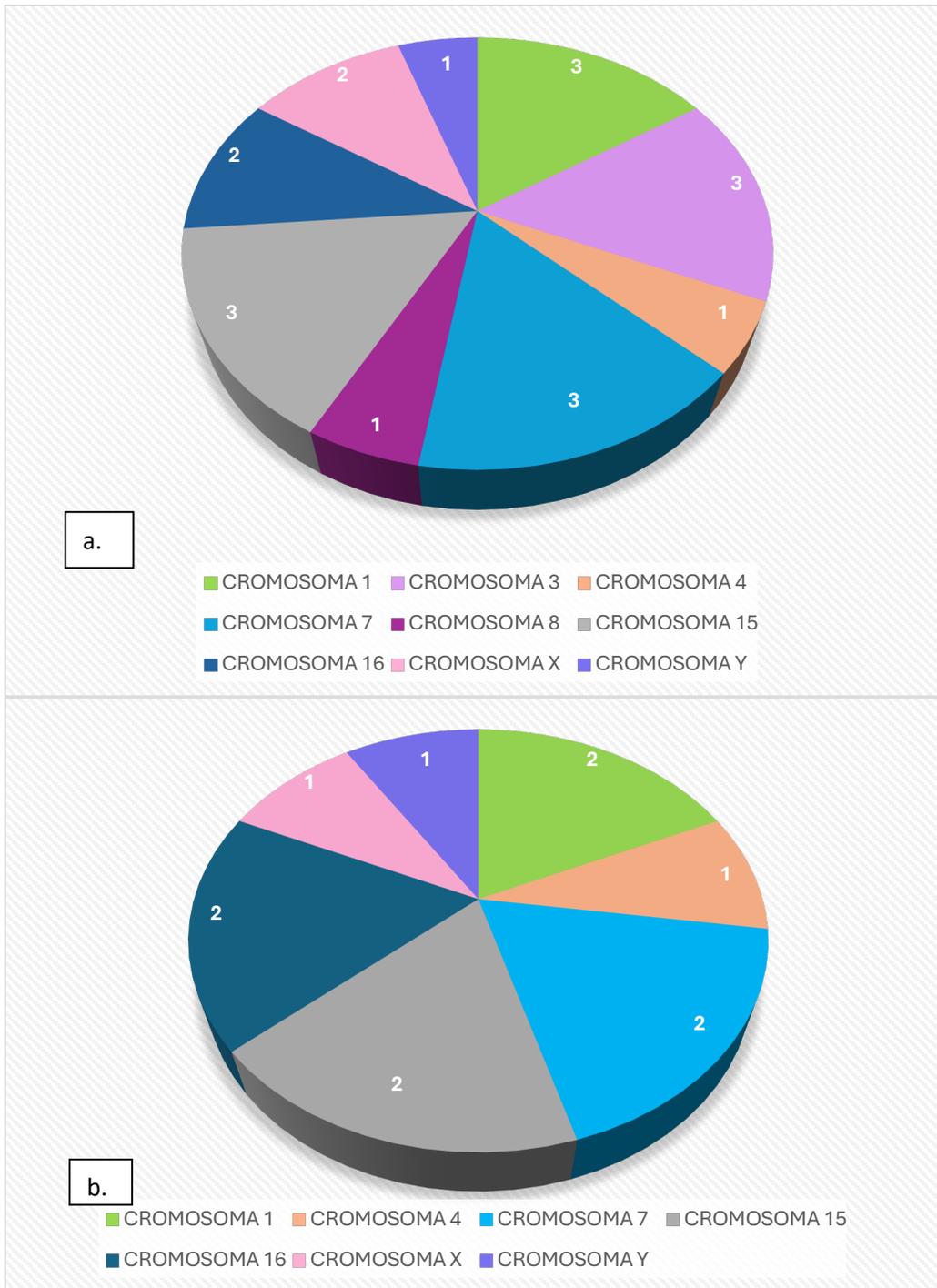


Gráfico II: Distribución de las variantes en el número de copias a lo largo del genoma. a. Número de pacientes por cromosoma teniendo en cuenta las VSI sin estudio de segregación; Total: 19 pacientes. b. Número de pacientes por cromosoma sin tener en cuenta las VSI sin estudio de segregación; Total: 11 pacientes.

VSI: Variantes de significado incierto.

	Array patológico con VSI	Array patológico sin VSI
Edad		
≤ 3 años	6.8%	3.7%
> 3 años	7.8%	4.9%
p	0.7	0.6
Sexo		
Femenino	6.3%	4.7%
Masculino	7.5%	4%
p	0.7	0.8
Total	7.2%	4.2%

Tabla IV: Test de Chi2 comparando Array CGH patológico, considerando las VSI de origen desconocido y sin considerarlas, por edad y sexo de los pacientes.

VSI: variantes de significado incierto.

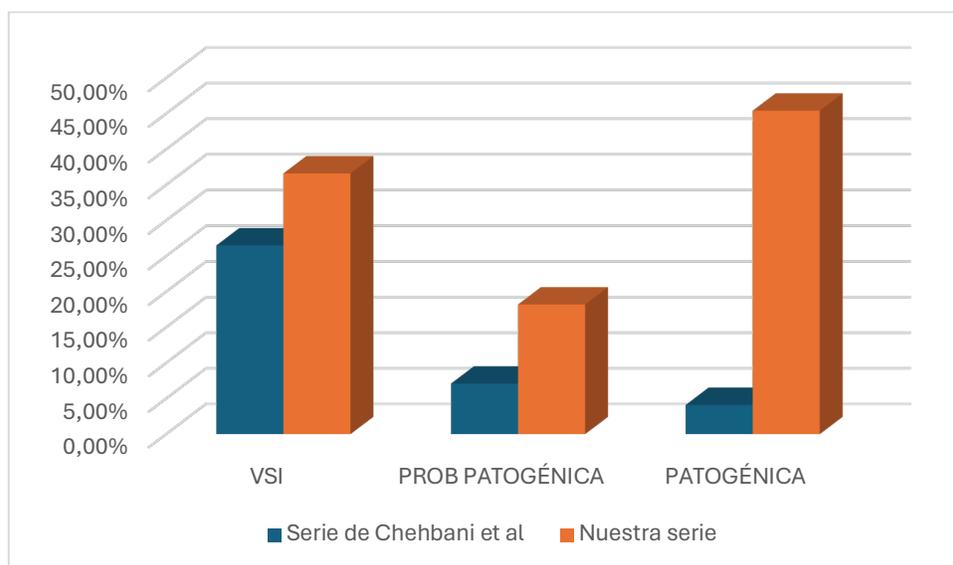


Gráfico III: Comparación del tipo de variantes en nuestra serie respecto a la realizada por Chehbani et al [14]. No se tuvieron en cuenta las VSI sin estudio de segregación.

VSI: variantes de significado incierto; PROB PATOGÉNICA: variantes probablemente patogénicas.

