

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS DE NIÑOS ARAGONESES AFECTOS DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL Y ARRAY-CGH ALTERADO

Dra. Victoria Caballero Pérez¹ / Dr. Alejandro González Álvarez² / Dra. Lorena Gracia Torralba¹ / Dr. Juan Pablo García Íñiguez³

¹ Servicio de Pediatría. Hospital Obispo Polanco. Teruel

² Servicio de Farmacia. Hospital Obispo Polanco. Teruel

³ Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

Introducción: El retraso global del desarrollo (RGD) y la discapacidad intelectual (DI) son un motivo de consulta frecuente en la consulta de Neuropediatría. Actualmente, la hibridación genómica comparada constituye una de las principales técnicas aplicadas al diagnóstico de esta patología. Son necesarios estudios que determinen que características fenotípicas se asocian a obtener un resultado etiológico en el test genético.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio ciego pormenorizado de las características clínicas, antropométricas y morfológicas de 80 niños aragoneses afectados de DI no explicada y se analizó cuales estaban asociadas a obtener un resultado etiológico en el array-CGH.

Resultados: El resultado del array estuvo alterado en un 40% de los casos. Los factores que se asociaron estadísticamente a tener una prueba de array-CGH patológica fueron los antecedentes familiares de DI/RGD (OR: 28,6), presentar más de tres rasgos dismórficos faciales (OR: 13,76) y la hipotonía periférica (OR: 6,25).

Conclusiones: Nuestros hallazgos coinciden con otras series publicadas. Por lo tanto, asumimos que la probabilidad de encontrar variantes en el número de copias de significado patológico mediante array-CGH aumenta si alguna de las características anteriores está presentes en individuos afectados de DI/RGD.

PALABRAS CLAVE

Retraso global del desarrollo, discapacidad intelectual, array de hibridación genómica comparada, rendimiento, resultado diagnóstico.

MAIN PHENOTYPIC FEATURES OF ARAGONESE CHILDREN WITH INTELLECTUAL DISABILITY AND PATHOLOGICAL ARRAY-CGH

ABSTRACT

Background. Global developmental delay (GDD) and intellectual disability (ID) are frequent reasons for consultation in paediatric neurology. Nowadays, array comparative genomic hybridization is one of the first-tier diagnostic tests to perform in this pathology. It is necessary to delineate the phenotypic features associated to obtain an etiologic diagnosis in the genetic test.

Material and methods. We perform a detailed blind study of the epidemiological, clinical, anthropometric and morphological features of 80 Aragonese children affected with unexplained ID and determine which features were associated to obtain an etiologic diagnosis in array-CGH.

Results. We found an abnormal result in 40 % of the cases. Factors associated with having an aetiological diagnosis in test array-CGH were positive family history of ID (OR: 28.6), three or more facial dysmorphic features (OR: 13.76) and hypotonia muscular (OR: 6.25).

Conclusions. Our findings are consistent with other published series. Therefore, we assume that in patients with unexplained ID/GDD, array-CGH will more probably detect pathogenic copies number variation if there are any of these features.

KEY WORDS

Global developmental delay, intellectual disability, array comparative genomic hybridisation, yield, aetiological diagnosis.

INTRODUCCION

La DI se caracteriza por limitaciones significativas tanto en el funcionamiento intelectual como en el adaptativo y se origina con anterioridad a los 18 años. Para los niños menores de 5 años se usa el término RGD en aquellos que no cumplen los hitos esperados para su edad en las múltiples áreas de desarrollo motor e intelectual^{1,2}. La prevalencia precisa de la DI y/o del RGD no se conoce exactamente aunque 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 moderada-profunda 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, socio-culturales y biomédicos resultan mucho más frecuentes^{3,4}. Aproximadamente el 50% de los casos a nivel global, no tienen un diagnóstico etiológico establecido*. Este hecho impide un asesoramiento genético eficiente y la detección de portadores en el resto de la familia. Las causas más frecuentes identificadas dentro del campo de la genética son las mutaciones puntuales en genes conocidos y las alteraciones cromosómicas^{6,7}.

La técnica array-CGH (comparative genomic hybridization) constituye uno de los principales test diagnósticos en niños con trastornos del neurodesarrollo. Cuando se aplica al estudio de la DI el rendimiento diagnóstico varía desde un 10 a un 30% según los criterios de selección de la muestra utilizados^{8,9}. La correcta interpretación de sus resultados sigue suponiendo un reto para los profesionales que se facilita con la posibilidad de consultar bases de datos on line que establecen correlaciones genotipo-fenotipo.

Esta técnica permite detectar tanto excesos (duplicaciones) como defectos (deleciones) de ADN comparando todo el genoma del probando frente a un control. La sensibilidad del array para detectar alteraciones cuantitativas es próxima al 100%. Por el contrario, no detecta mosaicismos de bajo grado, traslocaciones balanceadas, inversiones, inserciones ni mutaciones puntuales (ejemplo 1 o imagen 1).

El objetivo del presente estudio es conocer qué características clínicas, antropométricas y morfológicas aparecen con mayor frecuencia en individuos afectados de DI/RGD con un resultado alterado en la prueba del array-CGH.

PACIENTES Y MÉTODOS

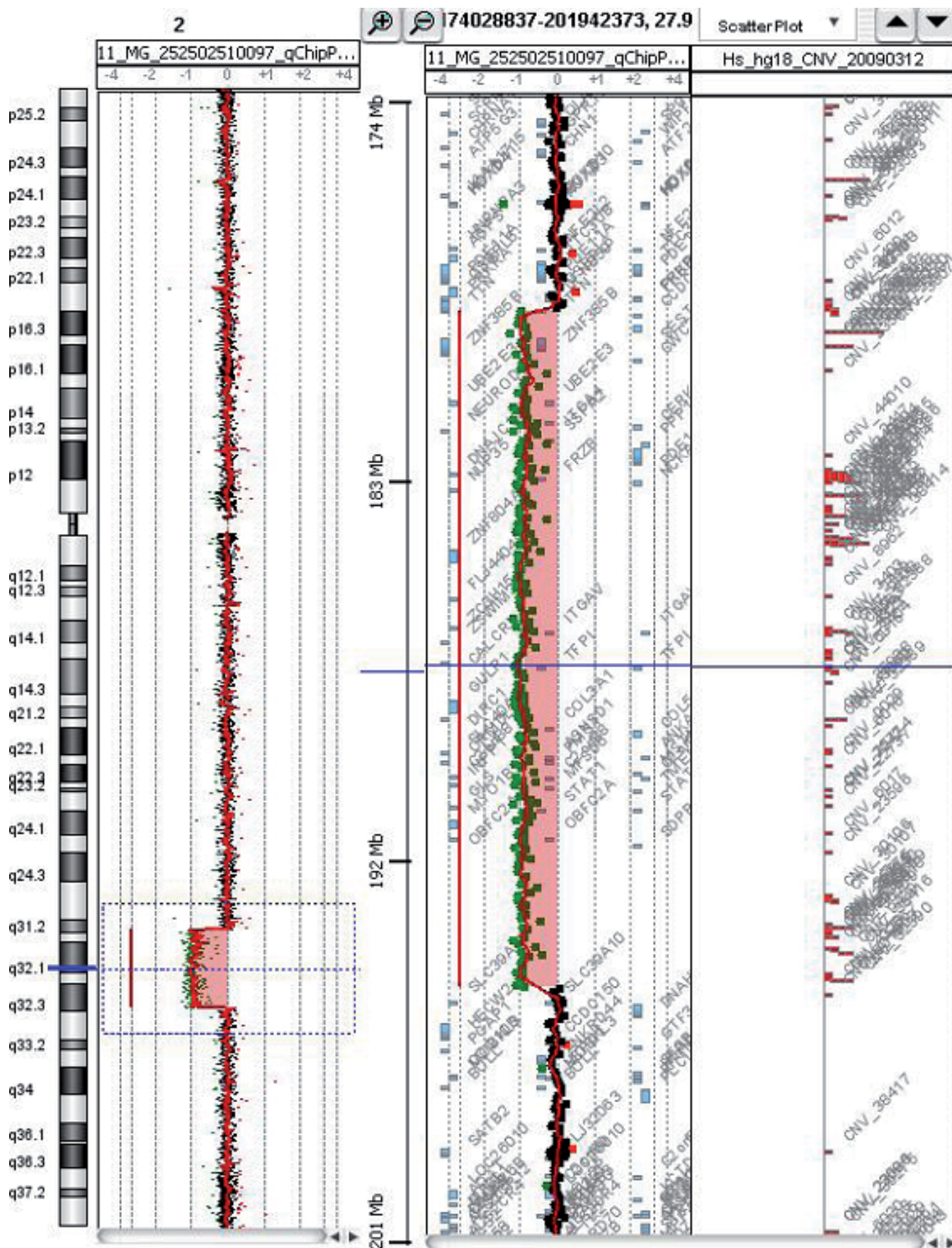
Los criterios de selección de la muestra fueron: a) estar en seguimiento en la consulta de Neuropediatría del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza o Hospital Obispo Polanco de Teruel, b) edad comprendida entre los 12 meses y los 18 años c) estar afectados de DI o RGD sin diagnóstico etiológico establecido d) haberse realizado la técnica array-CGH y haber recibido el resultado antes del 31 de diciembre de 2011. El número total de individuos que cumplían estos criterios fue de 140. El periodo de investigación fue de dos años y se desarrolló por un único investigador.

Método: Se envió una carta informativa de las características del estudio a las familias y se concertó una cita presencial por vía telefónica. El día de la cita se registraron las principales variables demográficas, perinatales, clínicas, morfológicas y antropométricas de cada uno de los individuos sin conocer el resultado del test genético. A posteriori, se revisó la historia clínica y el resultado del array-CGH clasificando a los individuos en dos grupos: resultado normal y resultado alterado. Para llevar a cabo esta clasificación se consultaron las bases de datos DGV (Database of Genomic Variants), ISCA (International Standard Cytogenomic Arrayconsortium Databases), DECIPHER (Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensemble Resources) y OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man).

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki. El proyecto fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón. Asimismo, se obtuvo un consentimiento informado firmado de cada uno de los pacientes.

El análisis 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 análisis mediante hibridación genómica comparada sobre array a dos laboratorios: Qgenomics y Genycell Biotech. La hibridación se llevó a cabo con 60.000 sondas oligonucleotídicas, repartidas por todo el genoma, con mayor cobertura en regiones ricas en genes OMIM.

Una vez recogidas las variables de estudio



Ejemplo: Imagen deleción del brazo largo del cromosoma 2 (array-CGH).

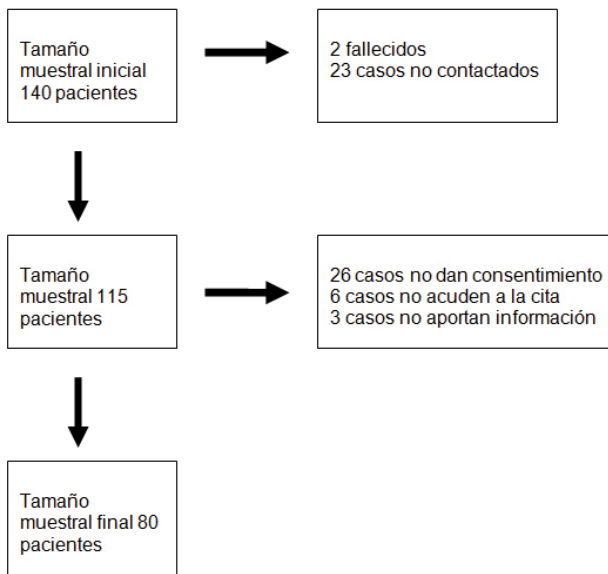


Fig. 1. Tamaño muestral final

la construcción de modelos de regresión logística binaria. En todos los casos se fijó el nivel de significación estadística para valores de $p < 0,05$. El paquete estadístico utilizado fue el PASW Statistics.

Se comparó la distribución de las características de los individuos con un resultado normal del array-CGH con los que presentaban un resultado alterado.

RESULTADOS

80 individuos terminaron todas las fases del estudio (Fig. 1). Se encontraron variantes en el número de copias (CNVs) en un 40% de los casos. Con respecto al tipo de desequilibrio cromosómico, en un 62,5% de los casos se detectaron 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 alteraciones cromosómicas se produjeron de novo. En los casos heredados de un progenitor, en 7 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).

Con respecto a las principales características demográficas, perinatales, antropométricas y clínicas se encontró asociación entre los antecedentes familiares de DI y el resultado alterado del array ($p < 0,001$) (OR: 28,6; IC95%: 7,22 - 133,55). La media de la edad gestacional fue inferior en el grupo con array-CGH patológico ($p = 0,019$), aunque no se encontraron diferencias significativas con respecto a la prematuridad en ambos grupos. La variable epilepsia apareció en un mayor número de individuos en el grupo con el resultado del array normal (Tabla 1).

En el estudio de los rasgos dismórficos 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 2).

A todos los niveles se encontró una mayor proporción de rasgos dismórficos en los individuos que presentaron una test genético patológico con excepción de la presencia de fositas o

Variable	ArrayCGH no alterado (n=48)	ArrayCGH alterado (n=32)	p
Sexo (%)			
Femenino	37,5	62,5	0,366 ^a
Masculino	31,3	68,8	
Edad (media años±DE)	8,63 (4,27)	7,78 (3,21)	0,565 ^b
HFDI (%)	8,3	18,2	<0,001 ^{a*}
Abortos o mortinatos (%)	47,9	40,6	0,341 ^a
Fecundación in vitro (%)	6,3	6,3	0,687 ^a
Embarazo gemelar (%)	6,3	6,3	0,687 ^a
Edad gestacional (media sem±DE)	38,8 (2,36)	37,9(2,31)	0,019 ^{a,c}
Prematuridad (%)	12,5	18,8	0,324 ^b
Test de Apgar 1 (media±DE):	8,3 (1,51)	7,84 (2,23)	0,490 ^c
Test de Apgar 5 (media±DE):	9,58 (0,71)	9,32 (1,41)	0,805 ^c
Antropometría DE RN (media ±DE):			
Peso	-0,49 (1,10)	-0,56 (1,15)	0,257 ^b
Longitud	-0,23 (1,17)	-0,58 (1,41)	0,295 ^b
Perímetro cefálico	-0,07 (0,94)	-0,47 (0,95)	0,221 ^b
Pequeño para edad gestacional (%)	10,6	22,6	0,266 ^a
Macrosoma (%)	6,3	3,1	0,476 ^a
Microcefalia RN (%)	2,1	6,7	0,335 ^a
Antropometría DE A (media ± DE):			
Peso	-0,69 (1,47)	-0,86 (1,11)	0,780 ^c
Talla	-1,15 (1,63)	-1,04 (1,31)	0,347 ^b
Perímetro cefálico	-0,98 (1,94)	-1,59 (1,82)	0,150 ^c
IMC	16,9 (4,28)	16,5 (3,5)	0,887 ^c
Microcefalia (%)	31,3	40,6	0,266 ^a
Microcefalia severa (%)	18,9	31,5	0,089 ^a
Macrocefalia (%)	4,2	21,9	0,357 ^a
Epilepsia (%)	27,1	12,6	0,793 ^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: índice de masa corporal. ^a Valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: ^{*}Test de Fisher, ^bTest t de student, ^cU de Mann Whitney; nivel de significación $p < 0,05$.

se comprobó la normalidad de la distribución con la prueba Shapiro-Wilk y la homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene. La asociación entre los factores estudiados y el resultado de la prueba array-CGH se investigó mediante pruebas de contraste de hipótesis, con comparación de proporciones cuando ambas variables eran cualitativas (chi cuadrado para variables que cumplen supuesto de normalidad y prueba exacta de Fisher cuando no la cumplen) 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). Se completó el análisis con

Tabla 2. Dismorfología craneo-facial.

Variable	ArrayCGH no alterado (n=48)	ArrayCGH alterado (n=32)	P
Alteraciones morfología cabeza (%)	16,7	28,1	0,171 ^a
Sin alteraciones	83,4	71,9	0,328 ^b
Escafocefalia	2,1	9,4	
Occipucio plano	8,3	15,6	
Plagiocefalia	4,3	3,1	
Alteraciones en el pelo (%)	6,3	18,8	0,081 ^a
Sin alteraciones	93,8	81,3	0,175 ^b
Ralo	6,3	6,3	
Denso	0	3,1	
Implantación baja	0	6,3	
Rizado no familiar	0	6,3	
Alteraciones en las orejas (%)	37,5	59,4	0,045 ^{*a}
Sin alteraciones	62,5	40,6	0,207 ^b
Grandes	6,3	3,1	
Implantación baja	20,8	34,4	
Despegadas	10,4	18,8	
Microtia	0	3,1	
Fositas/Apéndices preauriculares(%)	4,2	3,1	0,650 ^a
Apéndice	2,1	3,1	0,687 ^b
Fosita	2,1	0	
Alteraciones en la frente (%)	27,1	46,9	0,058 ^a
Sin alteraciones	72,9	53,1	0,073 ^b
Prominente	0	6,3	
Amplia	27,1	40,6	
Alteraciones oculares (%)	64,6	62,5	0,517 ^a
Sin alteraciones	35,4	37,5	0,168 ^b
Hipertelorismo	12,5	34,4	
Epicantus	12,5	12,5	
Telecantus	2,1	0	
Exoftalmus	2,1	0	
Estrabismo	33,3	12,5	
Otros	2,1	3,1	
Pestañas largas y pobladas (%)	20,8	37,5	0,084 ^a
Alteraciones en la nariz (%)	4,2	12,5	0,170 ^a
Sin alteraciones	95,8	87,5	0,290 ^b
Puente nasal ancho	4,2	9,4	
Narinas antevertidas	0	3,1	
Alteraciones en los labios (%)	4,2	43,8	<0,001 ^{*a}
Sin alteraciones	95,8	56,3	<0,001 ^{*b}
Labio leporino	0	3,1	
Labio superior fino	4,2	40,6	

* valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: ^aTest de Fisher, ^bTest χ^2 ; nivel de significación $p < 0,05$.

Tabla 2. Dismorfología craneo-facial. Continuación.

Variable	ArrayCGH no alterado (n=48)	ArrayCGH alterado (n=32)	P
Alteraciones boca-filtrum (%)	16,7	62,5	<0,001 ^a
Sin alteraciones	83,3	37,5	<0,001 ^b
Largo	12,5	59,4	
Corto	4,2	3,1	
Alteraciones de la mandíbula (%)	20,8	37,5	0,084 ^a
Sin alteraciones	79,2	62,5	0,528 ^b
Micrognatia	4,2	12,5	
Retrognatia	6,3	9,4	
Retromicrognatia	6,3	9,4	
Prognatismo	4,2	6,3	

* valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: ^aTest de Fisher, ^bTest t de student; nivel de significación p< 0,05.

Tabla 3. Número de rasgos dismórficos.

Variable	ArrayCGH no alterado (n=48)	ArrayCGH alterado (n=32)	P
Ningún RDF (%)	16,7	3,1	0,045 ^{*a}
De uno a tres RDF (%)	52,1	15,6	0,002 ^{*a}
Más de tres RDF (%)	31,3	81,3	<0,001 ^{*a}

RDF: rasgos dismórficos craneofaciales. * valor estadísticamente significativo. Análisis estadístico: ^aTest Fisher; nivel de significación p< 0,05.

apéndices preauriculares y las alteraciones a nivel ocular que se repartieron muy homogéneamente entre los dos grupos de estudio (a excepción del hipertelorismo que fue más frecuente en el grupo del array alterado).

Las partes de la cara en las que se encontraron alteraciones con mayor frecuencia en el grupo con el test array-CGH 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. Rozan la significación estadística la presencia de alteraciones morfológicas en el pelo (p= 0,081), la frente (p= 0,058), las pestañas (p= 0,084) y la mandíbula (p= 0,085), con una frecuencia mayor en el grupo con el test genético alterado.

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 3). Se encontraron diferencias significativas en los tres subgrupos. La ausencia de alteraciones morfológicas faciales es mayor en el grupo con un resultado normal en la prueba genética del array. Presentar más de tres rasgos dismórficos es una característica que aparece en una mayor proporción de niños con el resultado del array-CGH alterado.

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 que el resultado del test de array-CGH esté alterado 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).

La presencia de malformaciones congénitas fue similar en ambos grupos sin encontrarse diferencias significativas en ninguno de los subtipos (cardíacas, digestivas, osteoarticulares y urogeni-

Tabla 4. Alteraciones del tono muscular axial y periférico

Variable	ArrayCGH no alterado (n=48)	ArrayCGH alterado (n=32)	P
Alteración tono muscular (%)	33,3	43,8	0,239 ^a
Tono muscular axial (%)			
Normal	79,2	75	0,628 ^b
Hipotonía	18,2	18,8	
Hipertonía	2,1	6,3	
Tono muscular periférico (%)			
Normal	66,7	56,3	0,437 ^b
Hipotonía	18,8	31,3	0,049 ^{*b}
Hipertonía	14,6	12,5	

Análisis estadístico: ^aTest de Fisher, ^bTest χ^2 ; nivel de significación $p < 0,05$.

tales). Éstas últimas fueron las más frecuentes.

En el estudio del tono muscular se detectó 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 array-CGH alterado alcanzando la significación estadística (Tabla 4). OR: 6,25 (IC95%: 1,05–23,44).

DISCUSIÓN

La técnica de array-CGH 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 gran parte de los autores^{10,11}.

El presente trabajo tiene un importante punto fuerte que es el estudio pormenorizado de las características de forma ciega (sin conocer el resultado del array-CGH), por una única investigadora lo que disminuye la variabilidad intraobservador y aumenta la validez interna.

El rendimiento encontrado en esta muestra ha sido superior a la mayoría de series de datos publicados que varían entre el 5 y un 35%^{10,11}. Este hallazgo puede ser debido a los criterios de selección que se siguieron inicialmente a la hora de realizar el test genético ya que se tendió a elegir a 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^{8,12}.

Un 62,5% de los desequilibrios cromosómicos encontrados 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 más leves, 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 en el genoma humano es inferior a la de deleciones¹¹.

La distribución de las CNVs 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^{13,14}.

Con respecto a la antropometría, en estudios previos se ha detectado una asociación entre la microcefalia y el resultado alterado del array-CGH¹⁵⁻¹⁷. Al calcular la proporción de individuos con microcefalia severa (perímetro cefálico inferior a -3 DE), la proporción es muy superior en el grupo con resultado del array-CGH 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 de los estudios citados con respecto a la microcefalia. Otros autores han encontrado con mayor frecuencia trastornos del crecimiento en los individuos que presentaban un resultado del array-CGH patológico: Shoukier y col17 refieren fallo de medro, Roselló y col8 talla alta, mientras que Vulto y col12 como en nuestro caso, no

encuentran asociación entre la evolución de la altura y el resultado del test genético. 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.

Numerosos autores han publicado la asociación entre la presencia de alteraciones cromosómicas y las malformaciones congénitas^{8,12,17}. En la mayoría de las series se asocian a malformaciones cardíacas, en nuestro estudio las más prevalentes fueron a nivel urogenital. Al revisar la metodología de los diferentes estudios, se pone de manifiesto que los criterios de selección influyen en la localización de las malformaciones más prevalentes. No obstante, en nuestro estudio la distribución de las malformaciones fue absolutamente aleatoria y similar entre ambas cohortes.

La presencia de rasgos dismórficos constituye una variable muy importante en nuestra muestra debido a la alta prevalencia de los mismos en los individuos afectados de DI/RGD. Aunque el tipo de rasgo dismórfico más frecuente varía mucho entre unas series y otras, la presencia de varios rasgos en conjunto, constituye un buen indicador de la posible existencia de una alteración estructural cromosómica¹².

La característica epilepsia fue más frecuente en el grupo con el resultado no alterado, algo que coincide con otros trabajos*. A medida que nuevas técnicas genéticas como los paneles de secuenciación masiva de ADN se lleven a cabo en este grupo de pacientes, se podrá determinar cuál es la técnica de elección a realizar en los individuos afectados de DI y epilepsia.

Dada la reciente incorporación de la técnica del array-CGH 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 profesionales¹⁸. Ambos 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.

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 un 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 tradicional¹⁹.

CONCLUSIÓN

Aunque existen factores que se asocian a detectar con mayor probabilidad reordenamientos cromosómicos (antecedentes familiares de DI, presencia de más de tres rasgos dismórficos faciales e hipotonía periférica), éstos no tienen una fuerza de discriminación suficiente para preseleccionar los candidatos ideales para esta prueba. Dado el alto rendimiento del array en el presente estudio y las evidencias previamente descritas, se ha modificado el protocolo de estudio de la DI/RGD en nuestro centro, de forma que la técnica array-CGH se ofrece a toda la población de individuos que presentan DI/RGD de etiología no conocida.

BIBLIOGRAFÍA

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. 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.
4. Roeleveld N, Zielhuis G, Gabreëls F. Prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Dev Med Child Neurol*. 1997; 39: 125-33.
5. López-Pisón J, García-Jiménez MC, Monge-Galindo L, Lafuente-Hidalgo M, Pérez-Delgado R, García-Oguiza A, et al. Our experience with the aetiological diagnosis of global developmental delay and intellectual disability: 2006-2010. *Neurologia*. 2014 Sep;29(7): 402-7.
6. 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*. 2011 Dec; 75(6): 365-71.
7. Artigas-Pallarés J, Guitart M, Gabau-Vila E. The genetic bases of neurodevelopmental disorders. *Rev Neurol*. 2013 Feb 22; 56 Suppl 1:S23-34.
8. 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.
9. 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:1101-08.
10. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biasecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010; 86: 749-64.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.



**CAJA RURAL
DE TERUEL**

¿Qué son los Planes de Pensiones?

Los Planes de Pensiones son productos de previsión social privada destinados a constituir un capital que complemente tu jubilación.

¿Qué son los Planes de Previsión Asegurados?

Los Planes de Previsión Asegurados o también llamados PPA, son Seguros de Vida utilizados para la previsión social privada que se presentan como una fórmula de ahorro periódico, ofreciendo un tipo de interés garantizado. Y todo ello, con el tratamiento fiscal y las características en cuanto a liquidez, de los Planes de Pensiones.

¿Qué diferencia hay entre un Plan de Pensiones y un Plan de Previsión Asegurado?

La diferencia fundamental entre los Planes de Previsión Asegurados y los Planes de Pensiones es que los primeros ofrecen una garantía de tipo de interés, mientras que las rentabilidades de los Planes de Pensiones dependen del comportamiento de los activos en los que se invierten en los mercados financieros, pudiendo obtener mayor o menor rentabilidad.

La elección de optar por un Plan de Previsión Asegurado o un Plan de Pensiones depende fundamentalmente de la situación del mercado, de la edad del cliente, del perfil de inversión del mismo, y de las circunstancias personales.

Fiscalidad

Lo realmente atractivo de los Planes de Pensiones y Planes de Previsión Asegurados es que se trata de los productos financieros mejor tratados fiscalmente, ya que las aportaciones que vayas realizando durante el año a tu Plan, te harán reducir la base imponible general del impuesto de la Renta, consiguiendo así pagar menos a Hacienda, o si ya te devuelven, lograr que te devuelvan aún más. La totalidad de las aportaciones realizadas, reducirán la base imponible general con el máximo del 30% sobre los rendimientos netos del trabajo, y de actividades económicas para personas con edad inferior a 50 años y del 50% de estos mismos rendimientos para personas con edad igual o superior a 50 años.

Los límites de aportación anual permitidos según la legislación vigente, varían en función de la edad así para menos de 50 años es de 10.000 € y para más de 50 es 12.500 €.

Te ofrecemos la mejor gama de planes de pensiones.

Disfruta de una excelente rentabilidad en tu Plan de Pensiones.

Plan de Pensiones	Rentabilidad a 1 año	Rentabilidad a 3 años	Plan de Pensiones	Rentabilidad a 1 año	Rentabilidad a 3 años
RGADinero	1,90%	2,55%	RGAMixto 75	12,05%	8,75%
RGARenta Fija	7,29%	5,14%	RGARenta Variable Global	14,90%	11,39%
RGAMixto 20 II	10,19%	---	RGARenta Variable Española	28,99%	12,06%
RGAMixto 40	9,91%	7,27%	RGAGestión Activa	9,43%	5,87%

Datos a 31/08/2014.
Rentabilidades pasadas no garantizan rentabilidades futuras.



Prepárate para disfrutar DE TU JUBILACIÓN

Estamos contigo, te apoyamos. Como siempre.