

Resultados de la secuenciación exome diagnóstica en pacientes con trastornos del espectro autista diagnosticados o sospechosos

[Mari Rossi](#) , LPhil [Correspondencia información sobre el autor LPhil Mari Rossi](#)[Email al autor](#)

[LPhil Mari Rossi](#)  

[Dima El-Khechen](#) , MS, CGC, LGC

[Mary Helen Black](#) , PhD

[Kelly D. Farwell Hagman](#) , MS, CGC, LGC

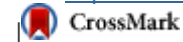
[Sha Tang](#) , PhD, DABMG

[Zöe Powis](#) , MS, CGC

Departamento de Genómica Clínica, Ambry Genetics, Aliso Viejo, California

[Acceso abierto](#)

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.033>




[Información del artículo](#)

- [Abstracto](#)
- [Texto completo](#)
- [Imágenes](#)
- [Referencias](#)

Esquema del artículo

- I. [Introducción](#)
- II. [Pacientes y métodos](#)
 - A. [Cohorte de pacientes](#)
 - B. [Secuenciación completa del exome](#)
 - C. [Análisis de los datos](#)
- III. [Resultados](#)
 - A. [Características de la muestra del estudio](#)
 - B. [Tasa positiva global en etiologías genéticas caracterizadas y candidatas en la cohorte ASD](#)
 - C. [Hallazgos de genes positivos](#)
 - D. [Patrones de herencia en la cohorte ASD](#)
 1. [Positiva o probablemente resultados positivos en las etiologías genéticas caracterizadas](#)
 2. [Etiologías genéticas candidatas](#)
- IV. [Discusión](#)
- V. [Limitaciones](#)
- VI.
- VII. [Apéndice](#)
- VIII. [Referencias](#)

Abstracto

Saltar a la sección 

Fondo

Recientemente se ha demostrado que la secuenciación con exome es un método de diagnóstico exitoso para trastornos complejos del neurodesarrollo. Sin embargo, el rendimiento diagnóstico de la secuenciación de exome para trastornos del espectro autista no ha sido ampliamente evaluado en grandes cohortes hasta la fecha.

Materiales y métodos

Se realizó la secuenciación del exome diagnóstico en una cohorte de 163 individuos con trastorno del espectro autista (66,3%) o características autistas (33,7%).

Resultados

El rendimiento diagnóstico observado en los pacientes de nuestra cohorte fue del 25,8% (42 de 163) para los hallazgos positivos o probablemente positivos en los genes de la enfermedad caracterizada, mientras que una etiología genética candidata fue reportada para un 3,3% adicional (4 de 120) de los pacientes. Entre los hallazgos positivos en los pacientes con trastorno del espectro autista o rasgos autistas, 61,9% fueron el resultado de mutaciones *de novo*. Los pacientes que presentaban trastornos psiquiátricos o ataxia o paraplejía además del trastorno del espectro autista o características autistas tuvieron significativamente más probabilidades de recibir resultados positivos en comparación con los pacientes sin estas características clínicas (95,6% vs. 27,1%; $P < 0,0001$; 83,3% vs. 21,2%; $P < 0,0001$, respectivamente).

Conclusiones

Estos resultados sugieren que la secuenciación del exome diagnóstico sería un método de diagnóstico primario eficiente para pacientes con trastornos del espectro autista o características autistas. Por otra parte, nuestros datos pueden ayudar a los médicos a determinar mejor qué subconjunto de pacientes con trastorno del espectro autista con características clínicas adicionales se beneficiarían más de la secuenciación de exome de diagnóstico.

Palabras clave:

[Secuenciación del exome diagnóstico](#) , [trastorno del espectro autista](#) , [etiología genética caracterizada](#) , [etiología genética candidata](#)

Introducción

Saltar a la sección

Los trastornos del espectro autista (TEA) son trastornos del desarrollo neurológico altamente hereditarios observados en 1% a 2% de los niños con diferentes grados de síntomas y gravedad.^{1,2} La prueba de gen único en un grupo heterogéneo de trastornos es cuestionada por locus profundo y heterogeneidad clínica. Desde su introducción en 2011, la secuenciación de exome de diagnóstico (DES) ha demostrado ser un instrumento para proporcionar un diagnóstico molecular para muchos pacientes con un amplio espectro de trastornos genéticos no diagnosticados previamente³ de una manera costo-y tiempo-efectiva.^{4,5}

Tradicionalmente, las pruebas de cariotipado, microarray cromosómico (AMC) y frágil X se realizan como pruebas de primer orden para los TEA con rendimientos diagnósticos variables (2,2% a 2,5%, 9,3 a 24% y 0,4% a 8%, respectivamente).^{6,7,8,9} Datos recientes sugieren que la secuenciación con exome puede ser una herramienta de diagnóstico eficiente para los fenotipos neurológicos y del neurodesarrollo complejos^{5,7,10,11,12,13,14,15,16,17,18} donde una amplia búsqueda de las variantes causales a través del

genoma se necesita después de los enfoques tradicionales han demostrado ser infructuosos. Múltiples estudios han reportado los resultados de la secuenciación de exome en diferentes cohortes de ASDs grandes, centrándose principalmente en pacientes simples con ASD y la identificación de mutaciones causales *de novo*^{19,20,21}; Sin embargo, sólo unos pocos estudios han abordado el rendimiento diagnóstico de DES en ASDs.^{7,10} Las estimaciones varían entre 3,1% y 28,6% dependiendo de la complejidad del fenotipo ASD. Para elucidar mejor el rendimiento diagnóstico de DES para pacientes con TEA o rasgos autistas, Se evaluaron los resultados en una cohorte de 163 pacientes con TEA o rasgos autistas reportados para DES. Para un laboratorio de referencia de diagnóstico clínico, los registros de evaluación para el TEA a menudo no están disponibles y, por lo tanto, la cohorte que se informa aquí consta de individuos con diagnósticos de ASD informados por un clínico o rasgos autistas proporcionados en las evaluaciones clínicas.

Pacientes y métodos

[Saltar a la sección](#)

Cohorte de pacientes

[Saltar a la sección](#)

La muestra del estudio consistió en las primeras 1200 muestras consecutivas enviadas para DES al Laboratorio de Genética Ambry, que es un laboratorio con fines de lucro. Todos los autores son empleados por el Laboratorio de Genética Ambry. Se alentó a los médicos a referirse también a todos los miembros de la familia de primer grado y otros miembros de la familia informativos para la prueba. La Junta de Revisión Institucional de Soluciones determinó que el estudio estaba exento de la Oficina de Protecciones de Investigación Humana para la Protección de los Sujetos Humanos (45 CFR 46) en la categoría 4. Siendo un análisis de datos retrospectivos de datos anónimos, estaba exento del requisito de recibir Consentimiento de los pacientes. Las evaluaciones clínicas detalladas, los registros de las pruebas genéticas previas, y la información de pedigrí fueron proporcionados por los médicos referentes. La mayoría de los médicos referentes fueron genetistas (67,8%), Mientras que el resto fueron especialistas en neurología (13,5%), pediatría (6,1%) u otros departamentos clínicos (12,6%). Toda la información del paciente fue cuidadosamente revisada y resumida por los asesores genéticos certificados por el consejo de la American College of Medical Genética y Genómica (ACMG), licenciados en sus respectivos estados. Su experiencia combinada en una clínica pediátrica asciende a 47 años, y una de ellas (ZP) tiene diez años de experiencia en una clínica específica para el autismo y es un recurso experto para nuestro grupo de exámenes clínicos.

Secuenciación completa del exome

[Saltar a la sección](#)

Se aisló ADN genómico de la sangre entera de todos los probandos y miembros de la familia acompañantes. La preparación de la biblioteca de Exome, la secuenciación, la bioinformática y el análisis de datos se realizaron como se describió anteriormente.²² En resumen, se prepararon muestras utilizando el Sistema de Envejecimiento SureSelect Target (Agilent Technologies, Santa Clara, CA,

EE.UU.),²³ Roche NimbleGen EZ Exome System (Madison, WI, EE.UU.) o el IDT xGen Exome Research Panel V1.0 Integrated DNA Technologies, Coralville, IA, EE. UU.) Y se secuenciaron usando química de pares, de 100 ó 150 ciclos en la Illumina HiSeq (Illumina, San Diego, CA, EE.UU.). El filtrado paso a paso incluyó la eliminación de polimorfismos comunes de nucleótido único, variantes intergenicas y no traducidas 3' / 5' de la región, variantes intrónicas no relacionadas con el empalme, Y sin empalme relacionadas con variantes. Las alteraciones se filtraron aún más sobre la base de la historia familiar y los posibles modelos de herencia. Se confirmaron alteraciones candidatas identificadas, y los estudios de cosegregación se realizaron mediante secuenciación automatizada de dideoxi de fluorescencia.

Análisis de los datos

Saltar a la sección

Los genes se clasificaron como candidato o se caracterizaron como enfermedad mendeliana causando basándose en los criterios de evaluación de validez clínica de Ambry.²⁴ En pocas palabras, la evaluación se basa principalmente en los criterios clínicos de evaluación de validez clínica de ClinGen (www.clinicalgenome.org/knowledge-curation/gene-curation/clinical-validity-classifications/), que ponen de manifiesto las relaciones entre genes y enfermedades utilizando un sistema escalonado Como sigue: definitivo, fuerte, moderado, limitado, ninguna evidencia reportada y evidencia contradictoria reportada. La clasificación de las alteraciones genéticas siguió criterios de evaluación de variantes diagnósticas predefinidos (<http://www.ambrygen.com/variant-classification>),²⁵ que incorpora recomendaciones y directrices publicadas por la ACMG.²⁶ La mayoría de las variantes se han depositado en ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/submitters/61756>). Se excluyeron de este estudio los hallazgos secundarios o incidentales no relacionados con la indicación clínica actual de los probandos. Cada gen fue evaluado para el nivel de superposición fenotípica que conduce a uno de los siguientes resultados primarios de DES primarios: positivo o probable positivo, incierto o negativo para las etiologías genéticas caracterizadas y candidato o candidato sospechado y negativo para las etiologías genéticas candidatas. Diferentes estrategias de ensayo de DES estaban disponibles y se ilustran en la [Fig. 1](#). El cálculo de las tasas de diagnóstico entre las etiologías genéticas caracterizadas se basó en todos los probandos, independientemente de la estrategia de análisis. El cálculo de las tasas de detección de las etiologías genéticas candidatas se basó en el número de probandos en los que se realizó el análisis de las etiologías genéticas caracterizadas y candidatas. El proceso de interpretación de los resultados se describe con detalle en Farwell et al., 2014.

²² Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante la prueba exacta de Fisher.

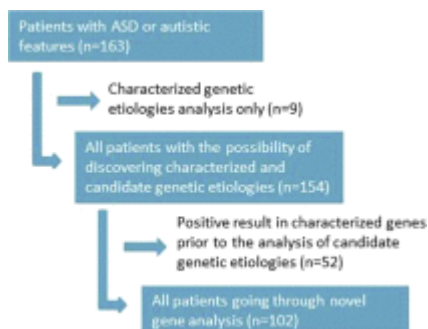


Figura 1

Estrategia de análisis de datos. (La versión en color de esta figura está disponible en la edición en línea.)

[Ver imagen grande](#) | [Ver imágenes de alta resolución](#) | [Descargar PowerPoint Slide](#)

Resultados

Saltar a la sección

Características de la muestra del estudio

Saltar a la sección

La muestra del estudio estaba compuesta de 1200 individuos, secuencialmente determinados para DES. Un total de 163/1200 pacientes (13,6%) tuvieron diagnóstico clínico de ASD diagnosticado o características autistas reportadas en las evaluaciones clínicas proporcionadas (cohorte de ASD). La mayoría de los 163 pacientes (108, 66,3%) tuvieron un ASD clínico en las evaluaciones clínicas, mientras que 55 (33,7%) pacientes presentaron características autistas en las evaluaciones clínicas ([Tabla 1](#)). La edad promedio en la prueba fue de $9,0 \pm 6,7$ años en la cohorte ASD. De todos los 163 probandos de la cohorte ASD, 44 eran mujeres (27%) y 119 hombres (73%) ([Tabla 1](#)). Otras características clínicas como la discapacidad intelectual (ID) / retrasos en el desarrollo (DD) (92,6%), epilepsia / convulsiones (38,7%) y trastornos psiquiátricos (27.

Tabla 1 Características diagnósticas de la cohorte ASD				
		Número de Probandos (%)		
Clínico-informó ASD		108 (66,3)		
Clinical-reported PDD-NOS		4 (2,5)		
Síndrome de Asperger reportado por un clínico		1 (1,2)		
Rett		1 (0,6)		
Aspectos clínicos reportados por los clínicos ±		55 (33,7)		
	Nº de probandos con indicación clínica / No. De probandos (%)	Número de probandos con resultado positivo ± † con indicación clínica / No. De Probandos Con Indicación Clínica (%)	Número de Probandos con Resultados Posibles ± † y Sin Indicación Clínica / No. De Probandos Sin Indicación Clínica (%)	PAG
Aspectos clínicos				
ID / DD	151/163 (92,6)	41/151 (29,5)	2/12 (16,7)	0,5104
Epilepsia / convulsiones	63/163 (39,0)	18/63 (28,6)	25/100 (25,0)	0,7155

Macrocefalia	32/163 (20,0)	8/32 (25)	34/131 (26,0)	1
Microcefalia	18/163 (11,0)	4/18 (22,2)	38/145 (26,2)	1
Anomalías congénitas múltiples	22/163 (13,5)	10/22 (45,5)	32/141 (22,7)	0,0344
Condición psiquiátrica	45/163 (27,6)	43/45 (95,6)	32/118 (27,1)	<0,0001
MRI cerebral positiva	49/163 (30,1)	11/49 (22,4)	32/114 (28,1)	0,5619
Ataxia / paraplejia	12/163 (7,4)	10/12 (83,3)	32/151 (21,2)	<0,0001
Fenótipo progresivo	16/163 (9,8)	7/16 (43,75)	35/147 (23,8)	0,1277
Participación del sistema de órganos				
Alergia / Inmunología / Infecciosa	21/163 (12,9)	5/21 (23,8)	37/142 (26,1)	1
Genitourinario	16/163 (9,8)	6/16 (37,5)	36/147 (24,5)	0,3649
Metabólico / bioquímico	13/163 (8,0)	2/13 (15,4)	40/150 (26,7)	0,5177
Musculoesquelético Estructural	48/163 (29,4)	15/48 (31,3)	27/115 (23,5)	0,3291
Neurológico	163/163 (100,0)	38/163 (23,3)	2/13 (15,4)	0,7351
Obstétrico	1/163 (0,6)	1/1 (100,0)	41/162 (25,3)	0,2577
Oncológico	2/163 (1,2)	1/2 (50,0)	41/161 (25,5)	0,4501
Oftalmológico	23/163 (14,1)	10/23 (43,5)	33/140 (23,6)	0,0709
Pulmonar	5/163 (3,1)	3/5 (60,0)	39/158 (24,7)	0,1084
Renal	10/163 (6,1)	3/10 (30,0)	39/153 (25,5)	0,7186
Audiológico / otorrinolaringológico	8/163 (4,9)	2/8 (25,0)	41/155 (26,5)	1
Cardiovascular	16/163 (9,8)	5/16 (31,3)	37/147 (25,2)	0,5607
Craneofacial	62/163 (38)	14/62 (22,6)	28/101 (27,7)	0,5805
Dental	2/163 (1,2)	0/2 (0,0)	42/161 (26,1)	1
Hematológico	7/163 (4,3)	2/7 (28,6)	41/156 (26,3)	1
Dermatológico	21/163 (12,9)	3/21 (14,3)	39/142 (27,5)	0,2861
Endocrino	17/163 (10,4)	5/17 (29,4)	37/146 (25,3)	0,771
Gastrointestinal	36/163 (22,1)	7/36 (19,4)	35/127 (27,6)	0,3923

[Ver la tabla en HTML](#)

Abreviaturas:

ASD = Trastorno del espectro autista

DD = Retraso en el desarrollo

ID = Discapacidad intelectual

MRI = Imágenes de resonancia magnética

PDD-NOS = Trastornos generalizados del desarrollo-no especificado de otro modo

Los valores de $p < 0,05$ se indican en negrita.

* Rasgos autistas reportados en las evaluaciones clínicas.

† Incluye resultados positivos y probablemente positivos.

Nuestros datos revelaron que los pacientes con afecciones psiquiátricas o ataxia y / o paraplejía además de ASD o características autistas tenían significativamente más probabilidades de recibir resultados positivos en comparación con los pacientes en la cohorte ASD sin estas comorbilidades (95,6% vs 27,1%, $p < 0,0001$; 83,3% frente a 21,2%, $P < 0,0001$, respectivamente). Estos resultados junto con características clínicas adicionales y otras implicaciones en el sistema de órganos se enumeran en la [Tabla 1](#).

Noventa y seis por ciento de los probandos de la cohorte de ASD realizaron una o más pruebas de "primer nivel" (cariotipaje, CMA y X frágil), y de estos pacientes, más del 90% tenían algún tipo de matriz realizada, mientras que sólo 33% se sometió a pruebas de genes ASD específicos antes de la secuenciación exome ([cuadro complementario 2](#)). Se informó de antecedentes familiares positivos (parientes de primer o segundo grado) para ASD, DD o ID en el 25,2% de la cohorte de ASD y en el 19% de los casos de ASD con hallazgos positivos o positivos positivos en las etiologías genéticas caracterizadas.

Tasa positiva global en etiologías genéticas caracterizadas y candidatas en la cohorte ASD

Saltar a la sección

Se identificaron resultados positivos o probablemente positivos en genes caracterizados en 42/163 (25,8%) pacientes dentro de la cohorte ASD ([Fig. 2](#)). Entre los resultados inciertos y negativos, reanálisis proactivo basado en la nueva literatura y su posterior análisis cosegregación proporciona un diagnóstico molecular definitivo en cinco genes (*FTSJ1*, *KCNH1*, *NR2F1*, *MTRR*, y *ZBTB20*) entre cinco pacientes.

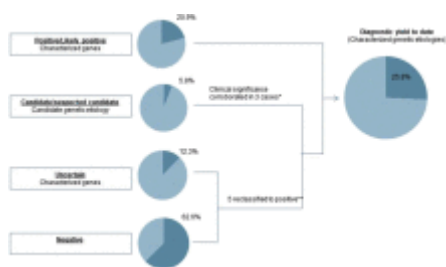


Figura 2

Rendimiento diagnóstico para las etiologías genéticas caracterizadas y resultados de reanálisis. * Candidato o sospechoso candidato genética etiología se informó en siete familias y en tres casos; La importancia clínica fue corroborada por nueva información pertinente. ** Se reclasificaron cinco casos más como positivos debido a un reanálisis proactivo basado en nuevas publicaciones y en otro análisis de cosegregación familiar. (La versión en color de esta figura está disponible en la edición en línea.)

[Ver imagen grande](#) | [Ver imágenes de alta resolución](#) | [Descargar PowerPoint Slide](#)

Originalmente, tres de 120 (2,5%) pacientes en la cohorte ASD recibió un informe con una etiología genética candidata (*TRIP12*, *HDAC1*, y *SETD5*). Se sospecharon etiologías genéticas candidatas para otros cuatro pacientes (*MTOR*, *HTR2C*, *RYR3* y *MN1*) (cuatro de 120, un 3,3%). En tres casos con etiología genética candidata (*MTOR*, ²⁷ *SETD5*, ²⁸ y *TRIP12*), posteriormente se reclasificaron como hallazgos de genes caracterizados positivamente ([Fig. 2](#)).

Curiosamente, de los 108 individuos con diagnóstico de TEA se describe en las evaluaciones clínicas, 20 (18,5%) recibieron un diagnóstico positivo en la etiología genética caracterizada, mientras que ocho (14,5%) pacientes con rasgos autistas recibieron un diagnóstico positivo ($P = 0,05$) ([Figura complementario 1](#)). Además, los cuatro individuos con una etiología genética candidata (3,7%) tenían diagnóstico de TEA.

Hallazgos de genes positivos

[Saltar a la sección](#)

Entre los 42 resultados positivos totales o probablemente positivos en las etiologías genéticas caracterizadas, se identificaron 42 genes únicos con alteraciones patogénicas o patogénicas probables ([Tabla 2](#)). Alteraciones patogénicas en cuatro genes (*SETD5*, *ADNP*, *MECP2*, *WDR45*) se identificaron en dos individuos cada uno, mientras que el resto de los genes se produjo sólo una vez en nuestra cohorte. De los 42 casos positivos, 40 tienen alteraciones patógenas o probablemente patogénicas en genes previamente reportados con mutaciones en individuos autistas o implicados en ID, DD o síndromes como el síndrome de Pitt-Hopkins, donde el autismo es una presentación común del síndrome. Las mutaciones en cinco genes no explican las características autistas en el probando. *Dos de estos genes* (*GRHL3* y *Fhl1*) son una causa subyacente de otras características en el probando, mientras que las mutaciones en tres de estos genes (*CYP21A2*, *NOTCH1*, y *PKD1*) fueron descubiertas en pacientes con diagnóstico dual. En total, cuatro (9,5%) pacientes recibieron un diagnóstico dual molecular ([Tabla 3](#)). Algunas de las personas descritas aquí han sido previamente reportadas. ²²Algunas de las personas

descritas aquí han sido previamente reportadas. ²² Algunas de las personas descritas aquí han sido previamente reportadas. ²²

Tabla 2 Genes identificados entre las etiologías genéticas positivas o positivas caracterizadas positivamente de los pacientes en la cohorte ASD

Gene	Gene NM #	Síndrome (s) clínico (s) asociado (s)	Modificación	Tipo de alteración	Patrón de herencia	Zygosis	Gen relacionado con ASD
ADNP	NM_015339	Síndrome de trastorno del espectro autista relacionado con ADNP (OMIM: 611386)	P.T544Rfs*9	Cambio de marco	AD, <i>de novo</i>	Heterocigótico	1
ADNP	NM_015339	Síndrome de trastorno del espectro autista relacionado con ADNP (OMIM: 611386)	P.Y719*	Disparates	AD <i>de novo</i>	Heterocigótico	1
BBS10	NM_024685	Síndrome de Bardet-Biedl 10 (OMIM: 209900)	P.C91Lfs*5 & p.R49W	Frameshift y Missense	AR heredado	Compuesto het	1
CACNA1A	NM_00127221	Ataxia episódica, tipo 2 con ausencia de epilepsia (OMIM: 108500)	P.G1755R	Señorita	AD, <i>de novo</i>	Heterocigótico	1
DYNC1H1	NM_001376	Retraso mental, autosómico dominante 13 (OMIM: 614563)	P.F1093S	Señorita	AD, <i>de novo</i>	Heterocigótico	1
CHD2	NM_001271	Encefalopatía epiléptica, inicio de la infancia (OMIM: 602119)	P.W1534C	Señorita	AD, <i>de novo</i>	Heterocigótico	1
CHD8	NM_00170629	Autismo (OMIM: 615032)	P.C944YfsX3	Cambio de marco	AD, probablemente <i>de novo</i>	Heterocigótico	1
CTNNA1	NM_001904	Retraso mental, autosómica dominante 19 (OMIM: 615075)	P.G575R	Señorita	AD, <i>de novo</i>	Heterocigótico	1
CUL4B	NM_003588	Retardo mental, X-linked, síndrome 15 (tipo Cabezas) (OMIM: 300354)	C.1906 + 1G>A	Empalme	XLR, <i>de novo</i>	Hemizigoso	1
ELP2	NM_001242875	Incapacidad intelectual autosómica recesiva	P.H271R y p.R527W	Missense y missense	AR heredado	Compuesto het	1

EP300	NM_001429	Síndrome de Rubinstein-Taybi 2 (OMIM: 613684)	C.1575_1622 + 121del	Supresión	AD, <i>de novo</i>	Heterozigótico	1
CDKL5	NM_003159	Encefalopatía epiléptica, infantil precoz, 2 (OMIM: 300672)	P.V172I	Señorita	XLR, <i>de novo</i>	Hemizigoso	1
IQSEC2	NM_00111125	Retraso mental, ligado a X 1 (OMIM: 309530)	P.Y269Tfs *3	Cambio de marco	XLR, <i>de novo</i>	Hemizigoso	1
KCNH1	NM_172362	Síndrome de Temple-Baraitser (OMIM: 611816), síndrome de Zimmermann-Laband	P.V569M	Señorita	AD, <i>de novo</i>	Heterozigótico	1
KMT2A	NM_001197104	Síndrome de Wiedemann-Steiner (OMIM: 605130)	P.S774Vfs *12	Cambio de marco	AD, <i>de novo</i>	Heterozigótico	1
MAP2K1	NM_002755	Síndrome <i>cardiopac iocutáneo</i> 3 (OMIM: 615279)	P.Y130C	Señorita	AD, <i>de novo</i>	Heterozigótico	1
MECP2	NM_004992	Síndrome de Rett (OMIM: 312750)	P.R133C	Señorita	XLD, <i>de novo</i>	Heterozigótico	1
MECP2	NM_004992	Síndrome de Rett (OMIM: 312750)	P.P389 *	Disparates	XLD, <i>de novo</i>	Heterozigótico	1
MTRR	NM_002454	HMAE (OMIM: 236270)	P.G487R	Missense / Frameshift	AR heredado	Compuesto het	1
NGLY1	NM_018297	Deficiencia de N-glicanasa I; Trastorno congénito de la glicosilación, tipo IV (OMIM: 615273)	P.R469 *	Disparates	AR heredado	Homocigoto	1
NR2F1	NM_005654	Síndrome de atrofia óptica de Bosch-Boonstra-Schaaf (OMIM: 615722)	P.R142L	Señorita	AD, no materna	Heterozigótico	1
SETD5 *	NM_001080517	Discapacidad intelectual, autosómica dominante (OMIM: 615761)	C.1783-2A>T	Empalme	AD, <i>de novo</i>	Heterozigótico	1
SHANK3	NM_033517	ASD (OMIM: 209850)	P.A1243Gfs X69	Cambio de marco	AD, <i>de novo</i>	Heterozigótico	1
SYNI	NM_006950	Epilepsia, ligada al cromosoma X, con discapacidades de aprendizaje y trastornos del comportamiento	P.S212I	Señorita	XLR heredado	Hemizigoso	1

variables (OMIM: 300491)							
<i>TCF4</i>	NM_001083962	Síndrome de Pitt-Hopkins (OMIM: 610954)	P.G423Tfs * 4	Cambio de marco	AD, <i>de novo</i>	Heterozigótico	1
<i>UBE3A</i>	NM_130838	Síndrome de Angelman (OMIM: 105830)	P.K418Nfs * 26	Cambio de marco	AD heredado	Heterozigótico	1
<i>WDR45</i>	NM_007075	Neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro 5 / BPAN (OMIM: 300526)	P.Q16 * 	Disparates	XLD, posible <i>de novo</i>	Heterozigótico	1
<i>ZBTB20</i>	NM_001164342	Síndrome de Primrose (OMIM: 606025)	P.K604T	Señorita	AD, <i>de novo</i>	Heterozigótico	1
<i>COL4A5</i>	NM_000495	Síndrome de Alport (OMIM: 301050)	P.D989_G994del	En el marco de	XLR heredado	Hemizigoso	3
<i>FTSJ1</i>	NM_012280	Retardo mental, ligado a X 9 (OMIM: 309549)	P.S54T	Señorita	XLR heredado	Hemizigoso	2
<i>MT-ATP6</i>	NC_012920	MLASA	P.S148N	Señorita	MITO, <i>de novo</i>	Heteroplásmico (90%)	2
<i>PANK2</i>	NM_024960	PKAN (OMIM: 234200)	P.G521R	Señorita	AR heredado	Homocigoto	2
<i>SACS</i>	NM_014363	Ataxia espástica, tipo Charlevoix-Saguenay (OMIM: 270550)	P.W569 * 	Disparates	AD heredado	Homocigoto	2
<i>FHL1</i>	NM_001449	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss 6, unida a X (OMIM: 300696)	P.H267Tfs * 23	Cambio de marco	XLR heredado	Hemizigoso	3
<i>GRHL3</i>	NM_198174	El síndrome de Van der Woude	P.L604V	Señorita	AD heredado	Heterozigótico	3

[Ver la tabla en HTML](#)

Abreviaturas:

AD = dominante autosómica

AR = Autosómico recesivo

ASD = Trastorno del espectro autista

BPAN = neurodegeneración asociada a la proteína beta-hélice

HMAE = Homocistinuria-anemia megaloblástica, tipo de complementación cbIE

MLASA = Miopatía mitocondrial, acidosis láctica y anemia sideroblástica

MITO = mitocondrial

OMIM = Herencia Mendeliana en línea en el Hombre

PKAN = neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa

XLD = dominante ligada al X

XLR = recesivo ligado a X

1 = Rasgos autistas probablemente explicados por el hallazgo de genes.

2 = Implicado en trastornos del desarrollo neurológico, pero pruebas limitadas para el autismo basadas en datos publicados y / o internos.

3 = Gene hallazgo no relacionado con características autistas en el proband basado en el espectro clínico conocido del gen.

* Etiología genética candidata recientemente reclasificada para caracterizar.

Tabla 3 Diagnósticos duales dentro de la cohorte ASD

Gen	Enfermedad	Modificación	Tipo de alteración	Patrón de herencia	Zygosis	Clasificación	Gen relacionado con ASD
<i>CYP21A2</i>	Hiperplasia adrenal congénita autosómica recesiva	P.V282L y p.I173N	Missense y missense	AR heredado	Compuesto heterocigótico	Positivo	3 y 1
<i>SCN8A</i>	Alteración cognitiva con o sin ataxia cerebelosa (MIM: 61430) y encefalopatía epiléptica, infancia temprana, 13 (MIM: 61455)	P.R1620L	Falta de sentido	AD, <i>de novo</i>	Heterocigótico	positivo	
<i>WDR45</i>	Neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral 5	P.R234 *	Disparates	XLD, <i>de novo</i>	Heterocigótico	Positivo	1 y 3

	(MIM: 300526)						
<i>NOTCH1</i>	Cardiopatía congénita (MIM: 109730)	P.C1018Afs * 161	Cambio de marco	AD heredado	Heterocigótico	Probablemente positivo	
<i>PKD1</i>	Poliquistico enfermedad en los riñones	P.N3188del	En marco del	AD heredado	Heterocigótico	Positivo	3 y 1
<i>ANK2</i>	ASD (pérdida de función)	P.D2894Afs * 20	Cambio de marco	AD, <i>de novo</i>	Heterocigótico	Positivo	
<i>ANO3</i>	Distonía 24	P.I308L	Señorita	AD, <i>de novo</i>	Heterocigótico	Probablemente positivo	2 y 2
<i>NALCN</i>	Neurodegeneración neuroaxonal	C.4197 + 1G>A & p.R735 *	Nonsense & Splice	AR heredado	Compuesto heterocigótico	Positivo	

[Ver la tabla en HTML](#)

Abreviaturas:

AD = dominante autosómica

AR = Autosómico recesivo

ASD = Trastorno del espectro autista

MIM = Herencia Mendeliana en el Hombre

1 = Rasgos autistas probablemente explicados por el hallazgo de genes.

2 = Evidencia limitada para el autismo basada en datos publicados y / o internos.

3 = Gene hallazgo no relacionado con características autistas en el proband basado en el espectro clínico conocido del gen.

Patrones de herencia en la cohorte ASD

Saltar a la sección	▼
Saltar a la sección	▼

Positiva o probablemente resultados positivos en las etiologías genéticas caracterizadas

De los 42 genes positivos hallados, 26 (56,5%), ocho (17,4%), cinco (10,9%) y seis (13,0%) se asociaron con autosómica dominante, autosómica recesiva, X-ligada dominante y X-ligada recesiva Condiciones, respectivamente. Un paciente tuvo una alteración patógena *de novo* en un gen mitocondrial, *MT-ATP6*. Los patrones de herencia de hallazgos moleculares patogénicos o probablemente patogénicos en la cohorte de TEA se resumen en la [Tabla 4](#).

En total, se identificaron 51 alteraciones en 42 genes únicos. Veintiséis de las alteraciones únicas totales fueron *de novo* (51,0%), 22 fueron hereditarias (43,1%) y tres (5,9%) de origen incierto que no pudieron confirmarse debido a que uno o ambos padres no estuvieron disponibles para someterse a las pruebas. En total, los eventos *de novo* confirmados contribuyeron al 61,9% (26 de 42) de los hallazgos positivos o probablemente positivos en las etiologías genéticas caracterizadas en la cohorte ASD ([Tabla 4](#)).

Saltar a la sección

Etiologías genéticas candidatas

De las cuatro etiologías genéticas candidatas reportadas ([Tabla 4](#)), se propuso que tres (75,0%) fueran alelos autosómicos dominantes (dos *de novo* y uno aparentemente *de novo* debido a probable mosaicismo gonadal) y uno (25,0%) se asoció con bialélico hereditario Cambios ([cuadro complementario 4](#)).

Tabla 4 Genes identificados entre las etiologías genéticas candidatas de los pacientes en la cohorte ASD

Gene	Gene NM #	Síndrome (s) clínico asociado (s)	Modificación	Tipo de alteración	Patrón de herencia	Zygosidad	Gen asociado al ASD †
Etiologías genéticas candidatas							
<i>SETD5</i> ‡	NM_001080517	Discapacidad intelectual, autosómica dominante (MIM: 615761)	P.T552NfsX5	Cambio de marco	AD, <i>de novo</i>	Heterocigótico	1
<i>HDAC1</i>	NM_004964	Autismo, retraso del desarrollo, epilepsia	P.N154A	Señorita	AD, <i>de novo</i>	Heterocigótico	2
<i>TRIP12</i> ‡	NM_004238	Retardo en el desarrollo, autismo, arachnodactilia, macrocefalia, características dismórficas	P.T1656Lfs * 39	Cambio de marco	AD, <i>de novo</i>	Heterocigótico	1
<i>MTOR</i> *	NM_004958	ASD, macrocefalia, criptorquidia, coloboma bilateral del iris, retraso de la habilidad	P.E1799K	Señorita	AD, heredado (mosaicismo gonadal)	Heterocigótico	1

		motora gruesa, hiperextensibilidad de los miembros, clinodactilia, hipotonía, disminución del tono muscular					
Etiologías genéticas sospechosas							
<i>RYR3</i>	NM_001036	ASD	P.G1664A	Señorita	AR heredado	Heterocigótico	2
<i>HTR2C</i>	NM_000868	Autismo, retraso en el desarrollo, convulsiones, caminatas y prediabetes	P.S407GFS * 16	Cambio de marco	AD heredado	Hemizigoso	2
<i>MNI</i>	NM_002430	Anomalía de Duane, epilepsia, pérdida auditiva conductiva, xantogranuloma juvenil, discapacidad intelectual, TEA, hipotonía, características dismórficas	P.R1295 *	Disparates	AD, <i>de novo</i>	Heterocigótico	2

[Ver la tabla en HTML](#)

AD = dominante autosómica

AR = Autosómico recesivo

ASD = Trastorno del espectro autista

1 = Rasgos autistas probablemente explicados por el hallazgo de genes.

2 = Implicado en trastornos del desarrollo neurológico, pero pruebas limitadas para el autismo basadas en datos publicados y / o internos.

3 = Gene hallazgo no relacionado con características autistas en el proband basado en el espectro clínico conocido del gen.

* Gen candidato recientemente reclasificado a caracterizado.

‡ Categorías para los genes relacionados con el ASD.

Discusión

Se examinó la tasa de hallazgos positivos de DES en 163 pacientes de la cohorte ASD y se observó un rendimiento diagnóstico de 25,8% en la etiología genética caracterizada. Siete pacientes (siete de 120, 5,8%) recibieron un informe con una etiología genética candidata (*TRIP12*, *HDAC1*, *SETD5*, *MTOR*, *HTR2C*, *RYR3* y *MN1*). Tres de estos genes fueron reclasificados más tarde para caracterizar los hallazgos basados en evidencias corroborantes de la literatura (*SETD5*, *TRIP12* y *MTOR*).²⁸ Además, hemos identificado una etiología genética sospecha candidato en la *mTOR* gen probable que surge de mosaicismo gonadal,²⁹ un gen que ha sido recientemente caracterizado por un informe independiente.²⁷ Uno originalmente negativo y cuatro pacientes inciertos fueron proporcionados posteriormente con un diagnóstico definitivo, destacando el valor de un proceso nuevo análisis proactivo que se basa en la nueva literatura, así como un mayor análisis cosegregación. De las 42 etiologías genéticas positivas o positivas positivas descritas, cinco de los 42 genes únicos no estaban relacionados con los TEA basados en el espectro clínico conocido del gen. Un paciente con una alteración en el gen *FHL1* recibió un diagnóstico de distrofia muscular de Emery-Dreifuss y otro paciente con una alteración en el gen *GRHL3* recibió un diagnóstico de síndrome de Van der Woude caracterizado por labio leporino y / o paladar hendido. Los tres genes restantes se identificaron en los probandos que reciben diagnósticos duales. El cuarto paciente con diagnóstico dual recibió dos diagnósticos relacionados con el ASD. Los TEA son trastornos bastante comunes y pueden no estar relacionados con el otro diagnóstico en los probandos con diagnósticos duales. Alternativamente, el diagnóstico adicional puede representar una expansión del fenotipo clínico que aún no se ha informado. El resto de los genes han sido previamente identificados en pacientes con ASD, ID, y / o DD, o implicados en síndromes en los que el autismo es una característica fenotípica común.

Curiosamente, los pacientes que presentaban trastornos psiquiátricos o ataxia y / o paraplejía además de características autistas tenían una probabilidad significativamente mayor de recibir resultados positivos en comparación con pacientes sin estas características, lo que podría implicar que los pacientes con estas combinaciones de fenotipos podrían beneficiarse más de someterse al DES .

Algunos de los genes en los hallazgos positivos, como *MECP2* y *SHANK3* , son bien establecidos los genes de ASDs, mientras que la gran mayoría (92,5%) de la única ASD relacionados con los genes positivos o probablemente positivos caracterizados y candidatos etiologías genéticas fueron recientemente Identificados (después de enero de 2012) como "no clásica" ASD genes con nuevas variantes de la secuencia patógena. Este hecho indica que las alteraciones en los genes recién caracterizados pueden representar un número significativo de individuos con ASD o rasgos autistas. De hecho, tres de los genes ASD recién caracterizados eran recurrente (*SETD5*, *ADNP* , y *WDR45*) entre los resultados positivos o probable positivos en etiologías genética caracterizada y candidatos en la cohorte de ASD. La identificación de mutaciones recurrentes en genes recientemente caracterizados de una cohorte de laboratorio no seleccionada corrobora su papel en los TEA. Sin embargo, el espectro fenotípico y el mecanismo de la enfermedad subyacente de los genes recientemente implicados aún

deben aclararse. En general, estas observaciones ponen de relieve la utilidad de un método de selección imparcial interrogando a todos los genes en el genoma humano como una herramienta de diagnóstico molecular para las personas con trastornos del desarrollo neurológico, incluidos los TEA. En comparación, el contenido de genes incluido en un panel de genes puede no ser flexible y probablemente no incluya el análisis de los genes caracterizados más recientemente. El espectro fenotípico y el mecanismo de enfermedad subyacente de los genes recientemente implicados aún deben aclararse. En general, estas observaciones ponen de relieve la utilidad de un método de selección imparcial interrogando a todos los genes en el genoma humano como una herramienta de diagnóstico molecular para las personas con trastornos del desarrollo neurológico, incluidos los TEA. En comparación, el contenido de genes incluido en un panel de genes puede no ser flexible y probablemente no incluya el análisis de los genes caracterizados más recientemente. El espectro fenotípico y el mecanismo de enfermedad subyacente de los genes recientemente implicados aún deben aclararse. En general, estas observaciones ponen de relieve la utilidad de un método de selección imparcial interrogando a todos los genes en el genoma humano como una herramienta de diagnóstico molecular para las personas con trastornos del desarrollo neurológico, incluidos los TEA. En comparación, el contenido de genes incluido en un panel de genes puede no ser flexible y probablemente no incluya el análisis de los genes caracterizados más recientemente.

El advenimiento de la secuenciación exome basada en trio basada en el costo ha arrojado luz sobre la contribución *de las alteraciones de novo* en la incidencia de TEA. Se estima que las mutaciones *de novo* *de* pérdida de función contribuyen a un mínimo del 10% de casos de ASD simplex, y *de* mutaciones missense *de novo*, hasta el 10% de los niños afectados.³⁰ En nuestro estudio, la mayoría de los resultados positivos o que puedan positivos en la cohorte de TEA eran el resultado de *de novo* mutaciones, el apoyo a la *de novo* paradigma demostrado en los TEA. De todas las alteraciones *de novo*, 53.8% fueron mutaciones de pérdida de función, y el resto 46.2%, alteraciones missense.

La mayoría de las proteínas codificadas por los genes informados aquí funcionan en sináptica, transcripcional, y la cromatina-remodelación vías, que han sido repetidamente implicados en ASDs.^{31, 32} Por otra parte, las mutaciones patógenas se identificaron en genes ASD bien establecidos, así como en los genes asociados con otras condiciones tales como ID (*CTNNA1*, *CUL4B*, *DYNC1H1*, *ELP2*, *FTSJ1*, *IQSEC2*, *KCNH1*, *KMT2A*, *MECP2*, *mTOR*, *SETD5*, *SHANK3*, *TCF4*, *UBE3A*, *WDR45*, *ZBTB20*) y epilepsia (*CACNA1A*, *CHD2*, *CDKL5*, *SCN8A*, *SYN1*), apoyando el amplio espectro fenotípico y las vías moleculares compartidas. Aunque la heterogeneidad genética plantea un gran desafío para el desarrollo de terapias para los TEA, las pocas vías de señalización principales implicadas en los TEA, Tales como el objetivo PI3K-mamífero de la cascada de señalización de rapamicina, han sido objetivos de investigación activa para implicaciones terapéuticas.³³ El diagnóstico molecular a través de DES puede ayudar en la estratificación para ensayos clínicos e informar la identificación del objetivo.

Informes previos evaluando el rendimiento diagnóstico de DES en ASDs han utilizado muestras relativamente pequeñas y reportaron los rendimientos diagnósticos más altos entre los fenotipos más complejos de ASD. ^{7,10}Tammimies et al. ⁷ reportaron un rendimiento diagnóstico de 16,7% entre los casos más complejos y 28,6% para aquellos con menor evidencia de dismorfología, mientras que los casos con el fenotipo menos complejo recibieron un diagnóstico molecular del 3,1% del tiempo. En nuestra cohorte ASD, se observaron anomalías congénitas múltiples en el 13,5% de los pacientes y los hallazgos positivos fueron ligeramente más frecuentes entre los pacientes con anomalías congénitas múltiples en comparación con los pacientes sin estas características clínicas (45,5% vs 22,7%; $P = 0,03$). Estos resultados apoyan los hallazgos de Tammimies et al. ⁷ sobre la utilidad de la secuenciación completa de exome como prueba de ASD de primer nivel especialmente para niños con anomalías físicas y congénitas. La mayoría de los pacientes en la cohorte ASD tienen un fenotipo neurológico adicional, como un fenotipo de epilepsia y / o convulsiones o una condición psiquiátrica además de características autistas. Además, observamos una mayor tasa de ID en nuestra cohorte ASD en comparación con las estimaciones variables (16,7% a 84%), generalmente se informó. ³⁴ Estos hallazgos implican que nuestra cohorte representa los casos ASD complejos que se hace referencia para la secuenciación del exoma después de proceso de prueba larga y extensa, y por lo tanto el rendimiento diagnóstico informado aquí puede estar más cerca de lo que se observa en las clínicas de genética para los pacientes con síndromes no reconocibles.

Además de la prueba de "primer nivel" (cariotipo, CMA, y X frágil), las guías actuales de práctica ACMG recomiendan las pruebas de los genes individuales como *UBE3A*, *PTEN*, y *MECP2* entre muchos otros cuando se sospecha TEA. ³⁵ En nuestra cohorte, sin embargo, los resultados positivos positivos o probables de genes caracterizados y etiologías genéticas candidatos en todos estos genes estaban subrepresentados (7,1%) probablemente porque los pacientes con mutaciones en estos genes ya pueden tener un resultado positivo a través de gen o panel gen secuenciación y Por lo tanto no había necesidad de DES.

Casi todos los pacientes de nuestra cohorte realizaron una prueba de "primer nivel", y de éstos, más del 90% tenían algún tipo de matriz antes de realizar las pruebas en nuestro laboratorio. Estos resultados implican que nuestra cohorte representa a los pacientes no diagnosticados con las pruebas comúnmente recomendadas para la evaluación de las discapacidades del desarrollo neurológico y generalmente cubiertas por el seguro, mientras que la cobertura del DES varía ampliamente entre las pólizas de seguro. Sin embargo, nuestro estudio muestra un aumento significativo en la tasa de diagnóstico de trastornos del desarrollo neurológico en comparación con las pruebas tradicionales de "primer nivel". Esta observación es importante para los pacientes y sus familias porque un diagnóstico puede alterar el manejo clínico, ayudar a predecir los riesgos de recurrencia, informar el pronóstico y poner fin a su odisea diagnóstica larga e invasiva. "La información es significativa para los médicos que han sido incapaces de proporcionar respuestas a estos pacientes. Por otra parte, la alta tasa de diagnóstico de DES refleja el ahorro médico-económico potencial tanto para los pacientes y las compañías de seguros. ^{36,37}

Limitaciones

[Saltar a la sección](#)

La principal limitación de este estudio es la falta de detalle fenotípico para muchos pacientes, una cuestión común en muchos estudios de laboratorio. Por lo tanto, no pudimos confirmar un diagnóstico definitivo de TEA en todos los pacientes, aunque la mayoría (66,3%) de los probandos asignados a la cohorte ASD tenían un diagnóstico de TEA diagnosticado por un médico. Nuestros resultados no difieren significativamente entre los probandos con un diagnóstico de ASD y probands con características autistas, que proporciona apoyo para nuestro análisis del fenotipo. También reconocemos que la variación en las pautas clínicas específicas y las preferencias de los proveedores con respecto a cuándo considerar DES (es decir, al principio del proceso después de las pruebas de primer nivel o sólo después de agotar todos los enfoques tradicionales disponibles) ASD.

Estamos agradecidos a todas las familias participantes ya sus médicos y consejeros genéticos por proporcionar muestras y evaluaciones clínicas.

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de las agencias de financiamiento en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Apéndice

[Saltar a la sección](#)

Tabla complementaria 1 Características demográficas de la cohorte ASD	
	Número de Probandos (%)
Sexo	
Machos	118 (73,0)
Hembras	44 (27,0)
Edad en la prueba	9,0 ± 6,7
Prenatal	0 (0,0)
0 años	0 (0,0)
1-5 años	59 (36,2)
6-10 años	55 (33,7)
11-15 años	21 (12,9)
16-20 años	20 (12,3)
21-25 años	5 (3,1)
26-30 años	2 (1,2)

31-40 años	0 (0,0)
41-50 años	0 (0,0)
51-60 años	1 (0,6)
> 61 años	0 (0,0)

[Ver la tabla en HTML](#)

Abreviatura:

ASD = Trastorno del espectro autista.

Tabla complementaria 2 Pruebas realizadas anteriormente para casos en la cohorte ASD Antes de referirse a DES

Prueba	Número de Probandos (%)
Pruebas de primer nivel	157 (96,3)
Cariotipo	84 (51,5)
CMA / SNP / aCGH	149 (91,4)
X frágil	92 (56,4)
Los genes ASD comunes	54 (33,1)
XLID, panel XLMR	11 (6,7)
PTEN	8 (4,9)
MECP2	17 (10,4)
CDKL5	5 (3,1)
UBE3A	1 (0,6)
DHCR7	1 (0,6)
PWS / AS metilación	28 (17,2)
Mitocondrial	28 (17,2)
MtDNA	14 (8,6)
Lactato / piruvato	17 (10,4)
Bioquímico	89 (54,6)
Aminoácidos plasmáticos	62 (38,0)
Ácido orgánico de orina	59 (36,2)
Acilcarnitina	39 (23,9)
Guanidinoacetato de orina	4 (2,5)

Purina de orina / pirimidina	8 (4.9)
Creatinina	15 (9.2)
Transporte de creatina (metabolismo)	32 (19.6)
3 β \$ -hidroxicoolesterol-7-reductasa	17 (10,4)

[Ver la tabla en HTML](#)

Abreviaturas:

ASD = Trastorno del espectro autista

CMA = Microarrays cromosómicos

ACGH = Arreglo Comparativo de la Hibridación Genómica

DES = Secuenciación de exome de diagnóstico

MtDNA = DNA mitocondrial

SNP = Polimorfismos de un solo nucleótido

Tabla complementaria 3 Rendimiento de diagnóstico	
Categoría	Número de Probandos (%)
Globalmente positivo en genes caracterizados	42 (25,8)
Positivo	28 (17,2)
Probablemente positivo	14 (8,6)
Etiologías genéticas generales candidatas *	4 (2,5)
Candidato	1 (0,6)
Candidato sospechoso	3 (1,8)
Incierto (genes caracterizados)	16 (9,8)
Negativo	101 (62,0)

[Ver la tabla en HTML](#)

Abreviatura:

ASD = Trastornos del espectro autista.

* Sólo se incluyen los probandos en los que se realizó el análisis de las etiologías genéticas caracterizadas y candidatas.

Tabla complementaria 4 Patrones de herencia en la cohorte ASD [‡]

	Etiología Genética Caracterizada		Etiología Genética Candidata	
ANUNCIO	22	52,4%	3	75,0%
<i>De nuevo</i>	19	86,4%	2	66,7%
Heredado	1	4,5%	1	33,3%
Desconocido	2	9,1%	0	0,0%
Arkansas	7	16,7%	1	25,0%
<i>De nuevo</i>	0	0,0%	0	0,0%
Heredado	7	100,0%	1	100,0%
Desconocido	0	0,0%	0	0,0%
XLD	5	11,9%	0	0,0%
<i>De nuevo</i>	4	80,0%	0	0,0%
Heredado	0	0,0%	0	0,0%
Desconocido	1	20,0%	0	0,0%
XLR	7	16,7%	0	0,0%
<i>De nuevo</i>	2	28,6%	0	0,0%
Heredado	4	57,1%	0	0,0%
Desconocido	1	14,3%	0	0,0%
Mito	1	2,4%	0	0,0%
<i>De nuevo</i>	1	100,0%	0	0
CX [±] †	0	0,0%	0	0,0%
<i>De nuevo</i>	0	0,0%	0	0,0%
Heredado	0	0,0%	0	0,0%
Desconocido	0	0,0%	0	0,0%
SG	0	0,0%	0	0,0%
<i>De nuevo</i>	0	0,0%	0	0,0%
Total <i>de novo</i>	26	61,9%	2	50,0%
Total heredado	12	28,6%	2	50,0%

[Ver la tabla en HTML](#)

Abreviatura:

ASD = Trastorno del espectro autista.

* Se detectó un gen con herencia autosómica y dos alteraciones hereditarias, pero el patrón de herencia es desconocido.

† La herencia compleja se refiere a genes que pueden seguir patrones de herencia diferentes dependiendo del fenotipo.

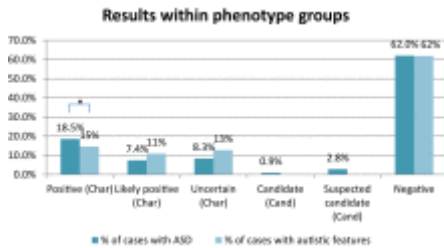


Figura complementaria 1

Categorías de resultados en la cohorte ASD. Char, etiología genética caracterizada; Cand, etiología genética candidata. * $P = 0,05$.

[Ver imagen grande](#) | [Ver imágenes de alta resolución](#) | [Descargar PowerPoint Slide](#)

Referencias

Saltar a la sección

1. Asociación Americana de Psiquiatría. **Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 5.** American Psychiatric Publishing, Arlington; 2013

o [Ver en el artículo](#)
o [Crossref](#)

2. Ronald, A. and Hoekstra, RA **Trastornos del espectro autista y rasgos autistas: una década de nuevos estudios de gemelos.** *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2011; 156B: 255-274

o [Ver en el artículo](#)
o [Crossref](#)

o [PubMed](#)

o [Scopus \(213\)](#)

3. Biesecker, LG y Green, RC **Genoma clínico de diagnóstico y secuenciación exome.** *N Engl J Med*. 2014; 371: 1170

o [Ver en el artículo](#)
o [Crossref](#)

o [PubMed](#)

o [Scopus \(15\)](#)

4. Shashi, V., McConkie - Rosell, A., Rosell, B. et al. **Home Idiomas Ingresar a Epistemonikos Búsqueda avanzada La utilidad de la tradicional evaluación genética médica de diagnóstico en el contexto de la próxima generación de secuenciación de los trastornos genéticos no diagnosticados.** *Genet Med*. 2014; 16: 176-182

o [Ver en el artículo](#)
o [Crossref](#)

○ | [PubMed](#)

○ | [Scopus \(64\)](#)

5. Soden, SE, Saunders, CJ, Willig, LK y col. **Eficacia de exome y secuenciación del genoma guiada por la agudeza de la enfermedad para el diagnóstico de trastornos del neurodesarrollo.** *Sci Transl Med* . 2014 ; 6 : 265ra168

○ [Ver en el artículo](#)

○ | [Crossref](#)

○ | [PubMed](#)

○ | [Scopus \(94\)](#)

6. Shen, Y., Dies, KA, Holm, IA y col. **Pruebas genéticas clínicas para pacientes con trastornos del espectro autista.** *Pediatría* . 2010 ; 125 : e727 - e735

○ [Ver en el artículo](#)

○ | [Crossref](#)

○ | [PubMed](#)

○ | [Scopus \(185\)](#)

7. Tammimies, K., Marshall, CR, Walker, S. et al. **Rendimiento de diagnóstico molecular del análisis cromosómico de microarrays y secuenciación de todo el exome en niños con trastorno del espectro autista.** *JAMA* . 2015 ; 314 : 895 - 903

○ [Ver en el artículo](#)

○ | [Crossref](#)

○ | [PubMed](#)

○ | [Scopus \(37\)](#)

8. McGrew, SG, Peters, BR, Crittendon, JA y Veenstra-Vanderweele, J. **Rendimiento diagnóstico del análisis de microarrays cromosómicos en una práctica de atención primaria de autismo: ¿qué directrices implementar ?.** *J Autism Dev Disord* . 2012 ; 42 : 1582-1591

○ [Ver en el artículo](#)

○ | [Crossref](#)

○ | [PubMed](#)

○ | [Scopus \(20\)](#)

9. Battaglia, A., Doccini, V., Bernardini, L. et al. **Confirmación de microarray cromosómico como una prueba de diagnóstico clínico de primer nivel para individuos con retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y características dismórficas.** *Eur J Paediatr Neurol* . 2013 ; 17 : 589-599

○ [Ver en el artículo](#)

○ | [Abstracto](#)

○ | [Texto completo](#)

○ | [Texto completo PDF](#)

○ | [PubMed](#)

○ | [Scopus \(44\)](#)

10. Lee, H., Deignan, JL, Dorrani, N. et al. **Secuenciación clínica de exome para la identificación genética de trastornos mendelianos raros.** *JAMA* . 2014 ; 312 : 1880-1887

○ | [Ver en el artículo](#)

○ | [Crossref](#)

○ | [PubMed](#)

○ | [Scopus \(173\)](#)

11. Yang, Y., Muzny, DM, Xia, F. et al. **Hallazgos moleculares entre los pacientes remitidos para la secuenciación clínica de todo el exome.** *JAMA* . 2014 ; 312 : 1870-1879

○ | [Ver en el artículo](#)

○ | [Crossref](#)

○ | [PubMed](#)

○ | [Scopus \(281\)](#)

12. De Ligt, J., Willemsen, MH, van Bon, BW et al. **Secuenciación diagnóstica del exome en personas con discapacidad intelectual grave.** *N Engl J Med* . 2012 ; 367 : 1921-1929

○ | [Ver en el artículo](#)

○ | [Crossref](#)

○ | [PubMed](#)

○ | [Scopus \(534\)](#)

13. Dixon - Salazar, TJ, Silhavy, JL, Udpa, N. et al. **La secuenciación con exome puede mejorar el diagnóstico y alterar el manejo del paciente.** *Sci Transl Med* . 2012 ; 4 : 138-178

○ | [Ver en el artículo](#)

○ | [Crossref](#)

○ | [Scopus \(64\)](#)

14. Srivastava, S., Cohen, JS, Vernon, H. et al. **Clonación entera de exome en la práctica de neurología infantil.** *Ann Neurol* . 2014 ; 76 : 473 - 483

○ | [Ver en el artículo](#)

○ | [Crossref](#)

○ | [PubMed](#)

○ | [Scopus \(15\)](#)

15. Gilissen, C., Hehir - Kwa, JY, Thung, DT et al. **La secuenciación del genoma identifica las principales causas de discapacidad intelectual grave.** *Naturaleza* . 2014 ; 511 : 344 - 347

- [Ver en el artículo](#)
- [Crossref](#)

- [PubMed](#)

- [Scopus \(252\)](#)

16. Thevenon, J., Duffourd, Y., Masurel - Paulet, A. et al. **Odisea diagnóstica en trastornos graves del desarrollo neurológico: Hacia la secuenciación clínica de todo el exome como prueba de diagnóstico de primera línea.** *Clin Genet* . 2016 ; 89 : 700 - 707

- [Ver en el artículo](#)
- [Crossref](#)

- [PubMed](#)

- [Scopus \(13\)](#)

17. Mastrangelo, M. **Novela Genes de encefalopatías epilépticas de inicio temprano: de genotipo a fenotipos.** *Pediatr Neurol* . 2015 ; 53 : 119-129

- [Ver en el artículo](#)
- [Abstracto](#)

- [Texto completo](#)

- [Texto completo PDF](#)

- [PubMed](#)

- [Scopus \(6\)](#)

18. Helbig, KL, Farwell Hagman, KD, Shinde, DN et al. **La secuenciación diagnóstica del exome proporciona un diagnóstico molecular para una proporción significativa de pacientes con epilepsia.** *Genet Med* . 2016 ; 18 : 898 - 905

- [Ver en el artículo](#)
- [Crossref](#)

- [PubMed](#)

- [Scopus \(15\)](#)

19. Iossifov, I., O'Roak, BJ, Sanders, SJ et al. **Home Idiomas Ingresar a Epistemonikos Búsqueda avanzada La contribución de las mutaciones de codificación de novo al trastorno del espectro autista.** *Naturaleza* . 2014 ; 515 : 216-221

- [Ver en el artículo](#)
- [Crossref](#)

- [PubMed](#)

○ | [Scopus \(366\)](#)

20. Sanders, SJ, Murtha, MT, Gupta, AR y col. **Las mutaciones de novo reveladas por la secuenciación de todo el exome están fuertemente asociadas con el autismo.** *Naturaleza* . 2012 ; 485 : 237 - 241

○ [Ver en el artículo](#)

○ | [Crossref](#)

○ | [PubMed](#)

○ | [Scopus \(811\)](#)

21. O'Roak, BJ, Stessman, HA, Boyle, EA et al. **Las mutaciones de novo recurrentes implican nuevos genes subyacentes al riesgo de autismo simple.** *Nat Commun* . 2014 ; 5 : 5595

○ [Ver en el artículo](#)

○ | [Crossref](#)

○ | [PubMed](#)

○ | [Scopus \(61\)](#)

22. Farwell, KD, Shahmirzadi, L., El-Khechen, D. et al. **Utilidad mejorada de secuenciación de exome de diagnóstico centrada en la familia con análisis basado en modelo de herencia: resultados de 500 familias no seleccionadas con condiciones genéticas no diagnosticadas.** *Genet Med* . 2015 ; 17 : 578- 586

○ [Ver en el artículo](#)

○ | [Crossref](#)

○ | [PubMed](#)

○ | [Scopus \(56\)](#)

23. Gnirke, A., Melnikov, A., Maguire, J. et al. **Selección híbrida de soluciones con oligonucleótidos ultralargos para secuenciación masivamente paralela dirigida.** *Nat Biotechnol* . 2009 ; 27 : 182-189

○ [Ver en el artículo](#)

○ | [Crossref](#)

○ | [PubMed](#)

○ | [Scopus \(705\)](#)

24. Smith, ED, Radtke, K., Rossi, M. et al. **Clasificación de los genes: Validez clínica estandarizada Evaluación de las Asociaciones de Enfermedades Genéticas Aids Diagnóstico Exome Análisis y Reclasificaciones.** ([Epub delante de impresión]) *Hum Mutat* . 2017 ;DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/humu.23183>

○ [Ver en el artículo](#)

○ | [Crossref](#)

○ | [Scopus \(1\)](#)

25. Pesaran, T., Karam, R., Huether, R. et al. **Más allá del ADN: un enfoque integrado y funcional para clasificar las variantes de la línea germinal en los genes del cáncer de mama.** *Int J Cáncer de seno* . 2016 ; 2016 : 2469523

○ [Ver en el artículo](#)

○ | [Crossref](#)

○ | [PubMed](#)

○ | [Scopus \(4\)](#)

26. Richards, S., Aziz, N., Bale, S. et al. **Normas y directrices para la interpretación de variantes de secuencia: una recomendación de consenso común del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica y la Asociación de Patología Molecular.** *Genet Med* . 2015 ; 17 : 405 - 424

○ [Ver en el artículo](#)

○ | [Crossref](#)

○ | [PubMed](#)

○ | [Scopus \(793\)](#)

27. Baynam, G., Overkov, A., Davis, M. et al. **Una mutación MTOR de la línea germinal en hermanos australianos aborígenes con discapacidad intelectual, dismorfismo, macrocefalia y pequeños torres.***Am J Med Genet A* . 2015 ; 167 : 1659 - 166 7

○ [Ver en el artículo](#)

○ | [Crossref](#)

○ | [PubMed](#)

○ | [Scopus \(11\)](#)

28. Grozeva, D., Carss, K., Spasic-Boskovic, O. et al. **Las nuevas mutaciones de pérdida de función en SETD5, que codifican una metiltransferasa en una región crítica del síndrome de microdelección 3p25, causan discapacidad intelectual.** *Am J Hum Genet* . 2014 ; 94 : 618 - 624

○ [Ver en el artículo](#)

○ | [Abstracto](#)

○ | [Texto completo](#)

○ | [Texto completo PDF](#)

○ | [PubMed](#)

○ | [Scopus \(26\)](#)

29. Mroske, C., Rasmussen, K., Shinde, DN et al. **Germinación activando la mutación de MTOR que surge a través del mosaicismo gonadal en dos hermanos con megalencefalia y alteraciones del neurodesarrollo.** *BMC Med Genet* . 2015 ; 16 : 102

○ [Ver en el artículo](#)

○ | [Crossref](#)

○ | [PubMed](#)

○ | [Scopus \(6\)](#)

30. Ronemus, M., lossifov, I., Levy, D., y Wigler, M. **El papel de mutaciones de novo en la genética de los desórdenes del espectro del autismo.** *Nat Rev Genet* . 2014 ; 15 : 133-141

- [Ver en el artículo](#)
- [Crossref](#)

- [PubMed](#)

- [Scopus \(109\)](#)

31. De Rubeis, S., He, X., Goldberg, AP y col. **Synaptic, genes de la transcripción y de la cromatina interrumpidos en autismo.** *Naturaleza* . 2014 ; 515 : 209-215

- [Ver en el artículo](#)
- [Crossref](#)

- [PubMed](#)

- [Scopus \(429\)](#)

32. Pinto, D., Delaby, E., Merico, D. et al. **Convergencia de genes y vías celulares desreguladas en trastornos del espectro autista.** *Am J Hum Genet* . 2014 ; 94 : 677 - 694

- [Ver en el artículo](#)
- [Abstracto](#)

- [Texto completo](#)

- [Texto completo PDF](#)

- [PubMed](#)

- [Scopus \(238\)](#)

33. Sahin, M. y Sur, M. **Genes, circuitos y terapias de precisión para el autismo y trastornos relacionados con el neurodesarrollo.** *Ciencia* . 2015 ; 350

- [Ver en el artículo](#)
- [Crossref](#)

- [PubMed](#)

- [Scopus \(10\)](#)

34. Postorino, V., Fatta, LM, Sanges, V. et al. **Discapacidad intelectual en el trastorno del espectro autista: Investigación de la prevalencia en una muestra italiana de niños y adolescentes.** *Res Dev Disabil* . 2016 ; 48 : 193-201

- [Ver en el artículo](#)
- [Crossref](#)

- [PubMed](#)

- [Scopus \(2\)](#)

35. Schaefer, GB y Mendelsohn, NJ **Comité de Prácticas Profesionales Comité. Evaluación de la genética clínica en la identificación de la etiología de los trastornos del espectro autista: revisión de las directrices de 2013.** *Genet Med* . 2013 ; 15 : 399 - 407

- [Ver en el artículo](#)
- [Crossref](#)

- [PubMed](#)

- [Scopus \(88\)](#)

36. Valencia, CA, Husami, A., Holle, J. et al. **Impacto clínico y rentabilidad de la secuenciación entera de exome como herramienta diagnóstica: la experiencia de un centro pediátrico.** *Front Pediatr* . 2015 ;3 : 67

- [Ver en el artículo](#)
- [Crossref](#)

- [PubMed](#)

37. Monroe, GR, Frederix, GW, Savelberg, SM et al. **Eficacia de la secuenciación de todo el exome y los costos de la trayectoria diagnóstica tradicional en niños con discapacidad intelectual.** *Genet Med* . 2016 ; 18 : 949 - 956

- [Ver en el artículo](#)
- [Crossref](#)

- [PubMed](#)

- [Scopus \(10\)](#)