

# De la normalidad al trastorno del neurodesarrollo: perspectiva neurobiológica

*Dr. Alberto Fernández-Jaén*

*Especialista en Neurología Infantil. Jefe de la Sección de Neurología Infantil.  
Profesor Asociado. Universidad Europea de Madrid. Hospital Universitario Quirón de Madrid.*

*Profesor Colaborador. Consejo Genético. Universidad Complutense de Madrid.*

*Director Médico. Centro CADE. Comité Científico de la FEAADAH. Miembro Honor F. Educación Activa*



# Colaboradores



- **Dr. Daniel Martín Fernández-Mayoralas.**
  - Sección de Neurología Infantil. Hospital Universitario Quirón, Madrid. Centro CADE.
- **Dra. Ana Laura Fernández Perrone.**
  - Sección de Neurología Infantil. Hospital Universitario Quirón, Madrid.
- **Dra. Ana Jiménez de Domingo.**
  - Sección de Neurología Infantil. Hospital Universitario Quirón, Madrid.
- **Dra. Pilar Tirado Requero**
  - Departamento de Neurología Infantil. Centro CADE. Madrid.
- **Dra. Sonia López Arribas**
  - Psiquiatría. Centro CADE.
- **Dra. Beatriz Calleja Pérez.**
  - Pediatría. C. S. Doctor Cirajas.
- **Departamento neuropsicología, logopedia y pedagogía. CADE.**
- **Dres. Javier Suela, Javier Botet, Sara Alvarez, Juan Cruz Cigudosa**
  - Departamento de Genómica y Medicina. NimGenetics.
- **Dres. Sara López-Martín y Jacobo Albert**
  - Neuropsicología.
- **Dra. Diana. Quiñones.**
  - Neurroradiología. Unidad de Resonancia Magnética. Clínica N. Sra. del Rosario. Madrid.
- **Dra. Mar Jiménez de la Peña.**
  - Neurroradiología. Unidad de Resonancia Magnética. Hospital Universitario Quirón, Madrid



# Trastorno del Neurodesarrollo

- TND: Definición y Clasificación
- TND: Neurobiología compartida
  - Genética
  - Neuroimagen
- TND: Perspectiva neuropsicológica
- TDAH:
  - Prevalencia
  - Síntomas y dimensionalidad
  - Cognición y dimensionalidad

Definición y Clasificación

# Trastorno del neurodesarrollo

# Tr. del Neurodesarrollo

- Alteración o retraso en el desarrollo del SNC
- Manifestación a través de la disfunción cerebral
- Repercusión en el funcionamiento personal, social, académico u ocupacional
- Características:
  - Origen en el SNC
  - Carácter evolutivo-madurativo
  - Manifestación en la etapa infantil (no exclusivo)
- Limites y limitaciones:
  - Las mismas manifestaciones pueden aparecer en cualquier individuo normal.
  - Los límites entre el trastorno y la normalidad son muy imprecisos.
  - No existen marcadores biológicos.
  - Alta tasa de comorbilidad
  - No existen unos límites definidos entre unos y otros trastornos.

# Tr. del Neurodesarrollo

- Alteración o retraso en el desarrollo del SNC
- Desarrollo (global o específico) significativamente por debajo de lo esperado a la “normalidad”
- Manifestación a través de la disfunción cerebral
- Repercusión en el funcionamiento personal, social, académico u ocupacional
- Características:
  - Origen en el SNC
  - Carácter evolutivo-madurativo, **no siempre “normalizado” con la edad**
  - Manifestación en la etapa infantil (no exclusivo)
- Limites y limitaciones:
  - Las mismas manifestaciones pueden aparecer en cualquier individuo normal.
  - Los límites entre el trastorno y la normalidad son muy imprecisos.
  - No existen marcadores biológicos.
  - Alta tasa de comorbilidad
  - No existen unos límites definidos entre unos y otros trastornos.

# Clasificación

DSM 5	CIE-11 (versión beta)
<p><b>Trastornos del neurodesarrollo o trastornos del desarrollo neurológico</b></p>	<p><b>Trastornos del neurodesarrollo</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discapacidades intelectuales</li> <li>• Trastornos de la comunicación</li> <li>• Trastorno del espectro autista</li> <li>• <b>Trastorno de déficit de atención-hiperactividad</b></li> <li>• Trastorno específico del aprendizaje</li> <li>• Trastornos motores</li> <li>• Otros trastornos del neurodesarrollo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos del desarrollo intelectual</li> <li>• Trastornos del desarrollo del habla y del lenguaje</li> <li>• Trastorno del espectro autista</li> <li>• Trastorno del desarrollo del aprendizaje</li> <li>• Trastorno del desarrollo de la coordinación</li> <li>• Trastorno del desarrollo con tics crónicos</li> <li>• <b>Trastorno de déficit de atención-hiperactividad</b></li> <li>• Trastorno de movimientos estereotipados</li> <li>• Otros trastornos del neurodesarrollo especificados</li> <li>• Trastornos del neurodesarrollo, inespecíficos.</li> </ul>

*DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) y CIE 11, versión beta (Clasificación Internacional de Enfermedades, 11, versión beta)*

# Comorbilidad TDAH

	TDAH	
Al menos 1	67%	
<b>Trastornos del aprendizaje</b>	<b>46%</b>	
Trastornos de conducta		
Trastornos por ansiedad		2%
Trastornos de personalidad		1%
<b>Trastornos de la alimentación</b>		<b>3%</b>
Trastornos de la voz	6%	0,6%
Epilepsia	2,6%	0,6%

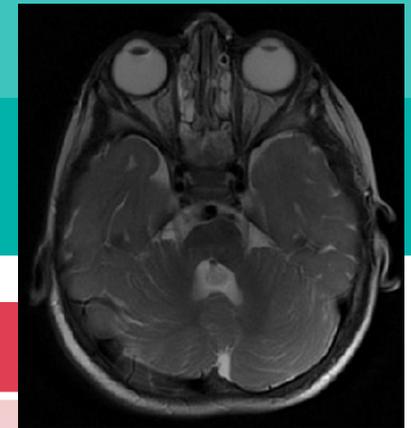
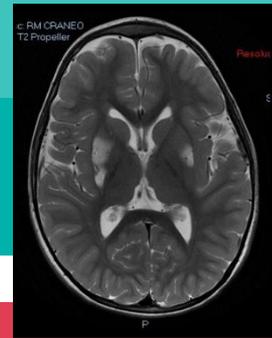
Categorización de la variación en el neurodesarrollo:

- Atendiendo a sintomatología "primaria"
- Atendiendo a sintomatología "secundaria" o asociada
- ¿Atendiendo a experiencia profesional
- ¿Atendiendo a competencias intelectuales?

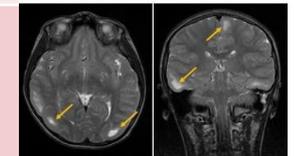
Genética

# Neurobiología Compartida

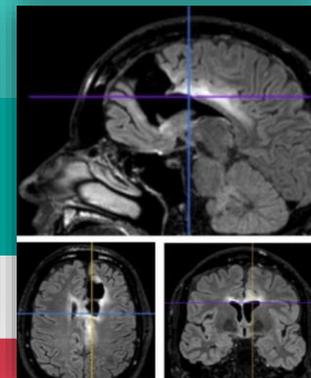
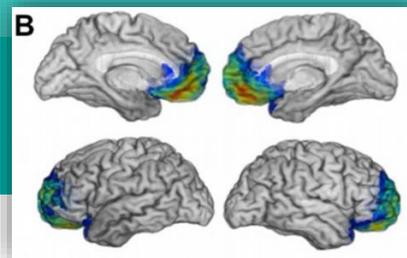
# Etiología TNDs



	Momento del Desarrollo	Etiología
<b>Idiopática</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Desconocida</li> <li>Influencia de genética + ambiente</li> </ul>
<b>Sintomática</b>	Prenatal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Malformaciones cerebrales (trastornos migracionales, agenesias...)*</li> <li>Anomalías genéticas (mutaciones, microdeleciones... y errores congénitos del metabolismo)</li> <li>Infecciones (citomegalovirus, toxoplasma...)</li> <li>Exposición a sustancias tóxicas (alcohol, plomo...)</li> </ul>
	Perinatal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prematuridad</li> <li>Bajo peso al nacimiento</li> <li>Encefalopatía neonatal: hipóxico-isquémica</li> <li>Encefalopatía hemorrágica</li> <li>Infecciones del SNC</li> <li>TCE (obstétrico)</li> </ul>
	Postnatal	<ul style="list-style-type: none"> <li>TCE</li> <li>Encefalopatía hipóxica</li> <li>Encefalopatías epilépticas</li> <li>Infecciones del SNC</li> <li>Tumores</li> <li>Malnutrición severa</li> </ul>



# Etiología del TDAH



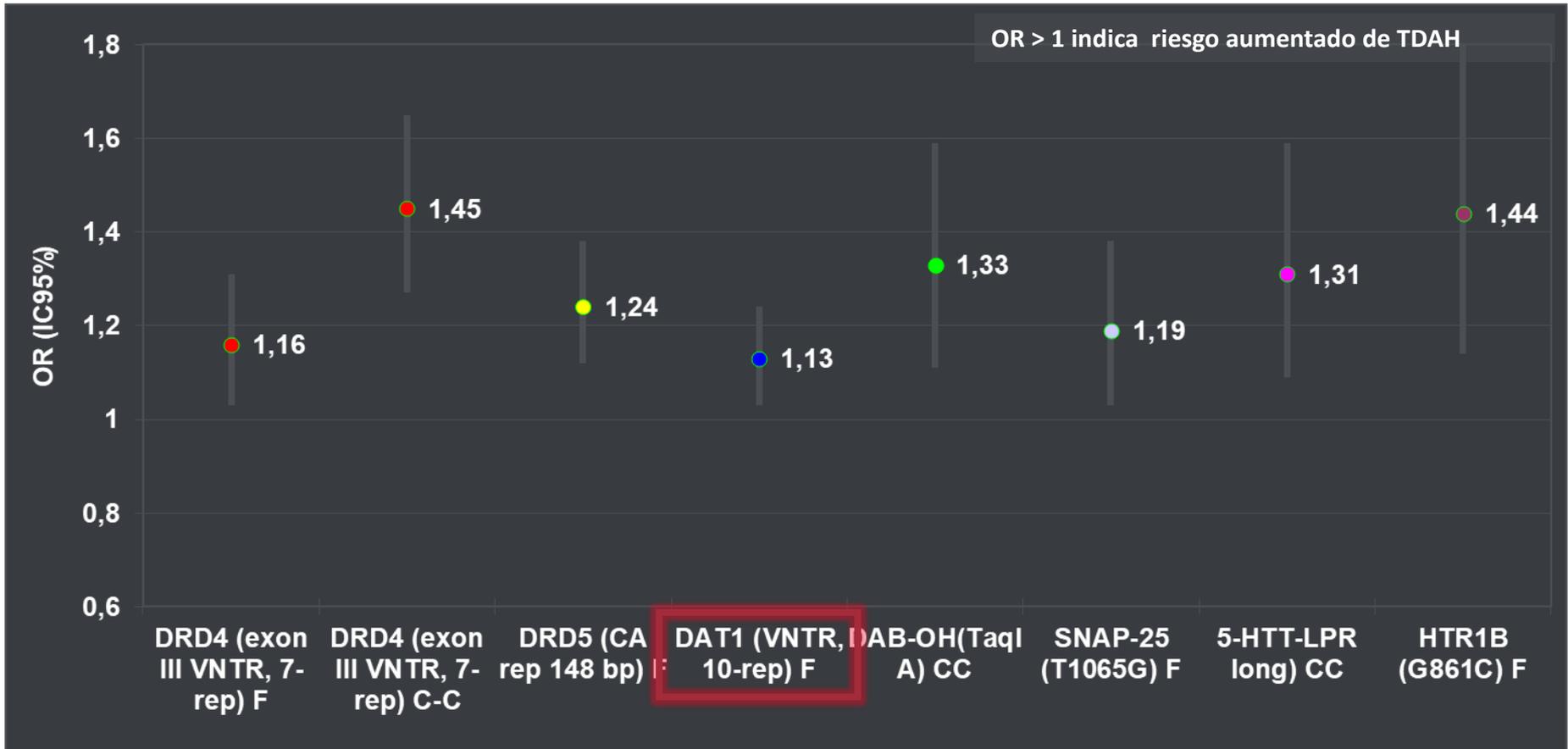
	Momento del Desarrollo	Etiología
<b>Idiopática</b>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Desconocida</li><li>• <b>Influencia de genética + ambiente</b></li></ul>
<b>Sintomática</b>	Prenatal	<ul style="list-style-type: none"><li>• Malformaciones cerebrales (trastornos migracionales)</li><li>• Anomalías <b>genéticas</b> (mutaciones, microdeleciones...)</li><li>• Infecciones</li><li>• Exposición a sustancias tóxicas (alcohol, plomo...)</li></ul>
	Perinatal	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prematuridad</li><li>• Bajo peso al nacimiento</li><li>• Encefalopatía hipóxico-isquémica</li><li>• Infecciones del SNC</li><li>• Enfermedades metabólicas</li></ul>
	Postnatal	<ul style="list-style-type: none"><li>• TCE</li><li>• Infecciones del SNC</li><li>• Tumores</li></ul>



# Heredabilidad de los TND

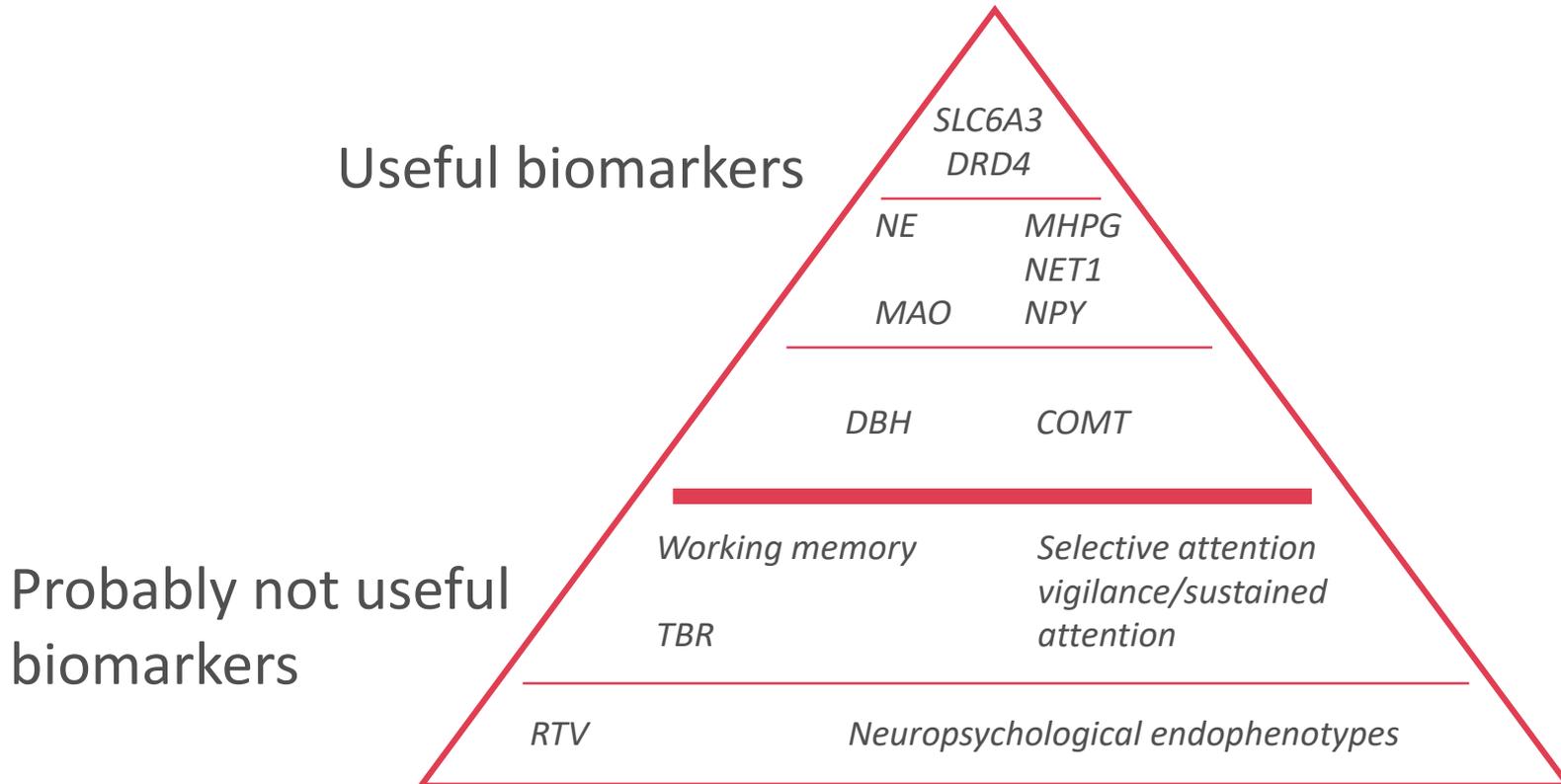
<b>Discapacidad Intelectual</b>	0,6-0,81
<b>Trastornos de la comunicación</b>	0,45-0,7
<b>Trastorno del espectro autista</b>	0,5-0,77
<b>T. déficit de atención/hiperactividad</b>	0,6-0,88
<b>Trastorno específico del aprendizaje</b>	0,59-0,67
<b>Trastornos motores</b>	0,73-0,9

# TDAH: polimorfismos genéticos

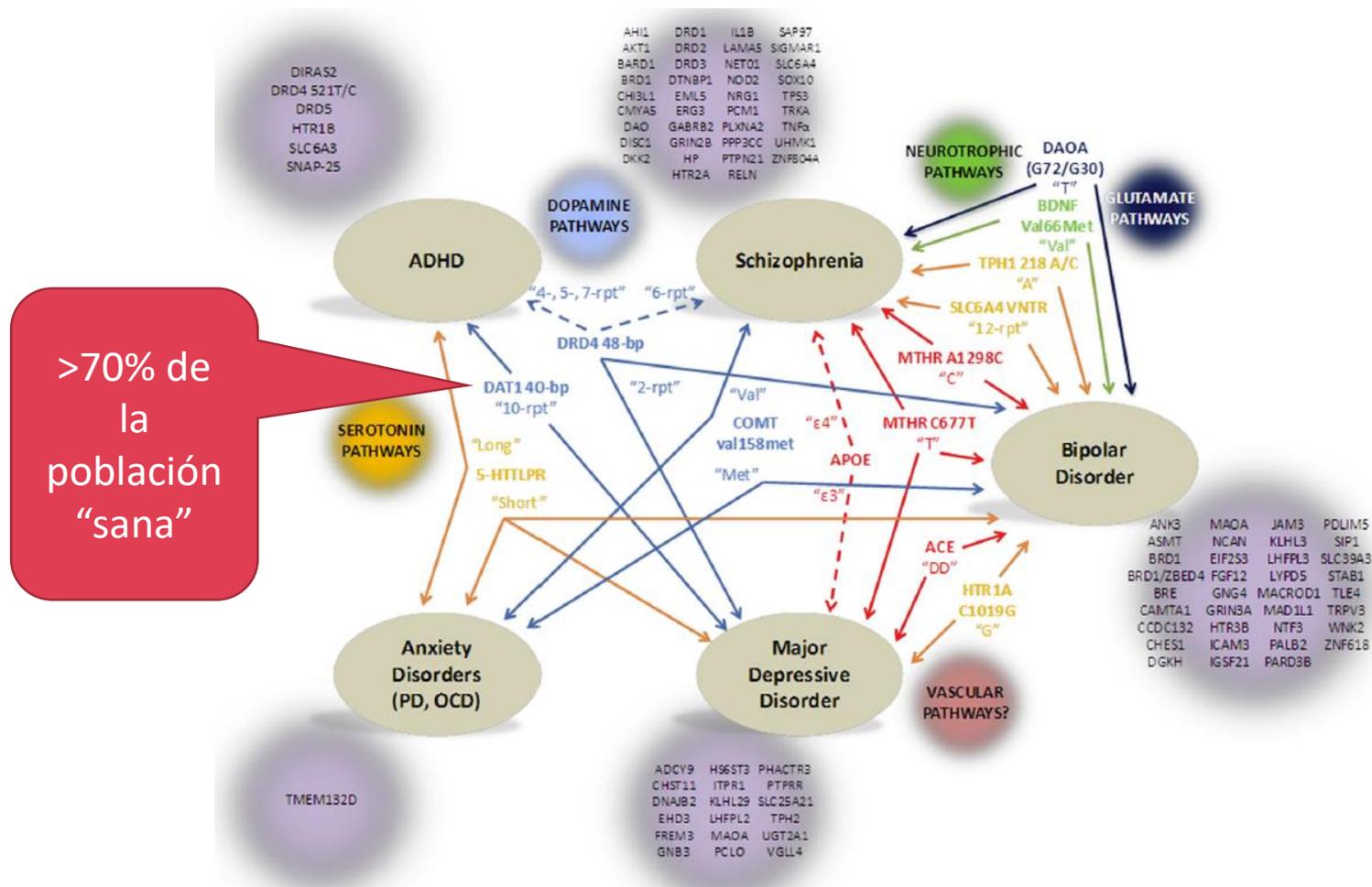


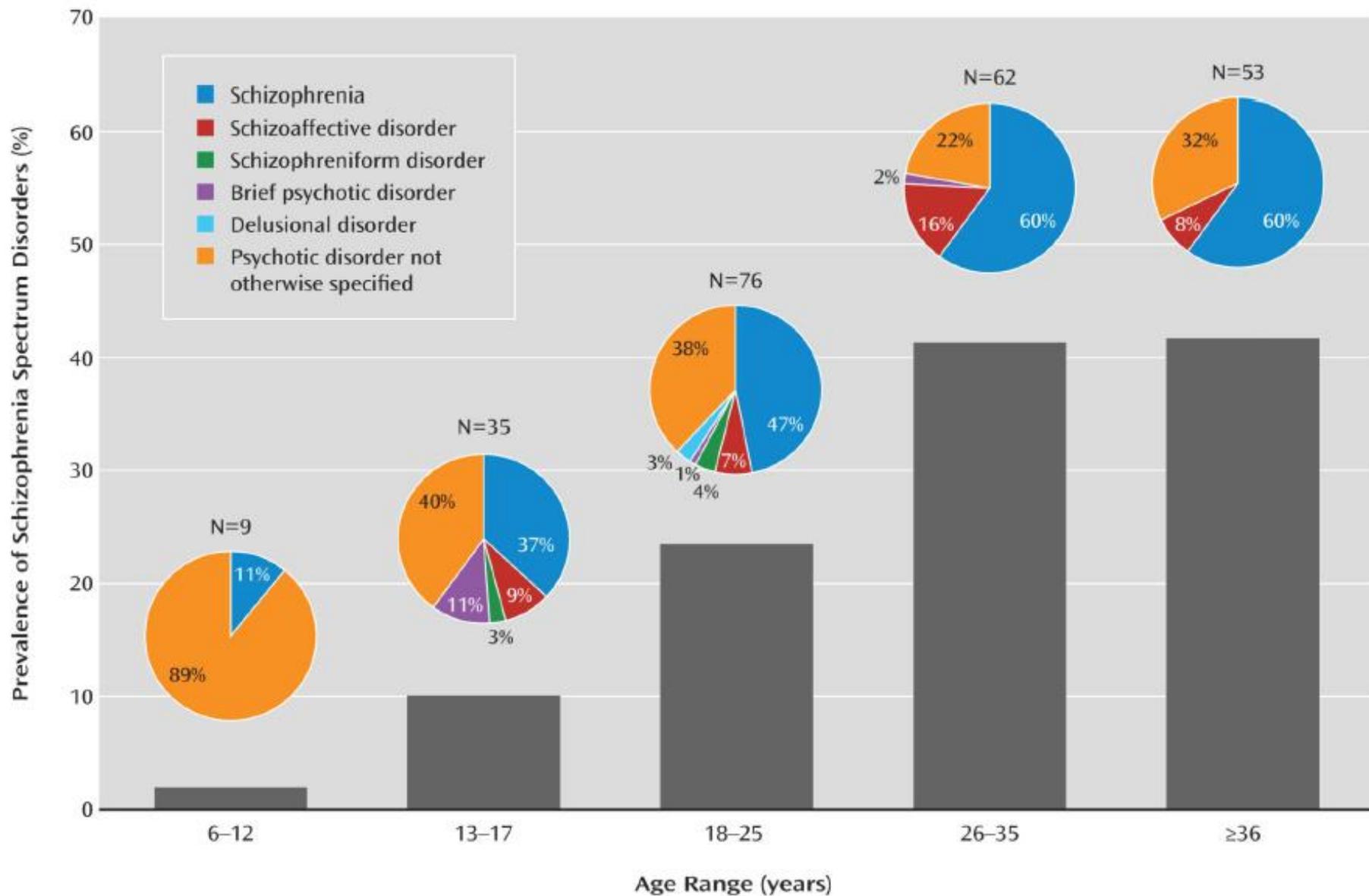
# Biomarkers in the Diagnosis of ADHD – Promising Directions

Stephen V. Faraone • Cristian Bonvicini •  
Catia Scassellati



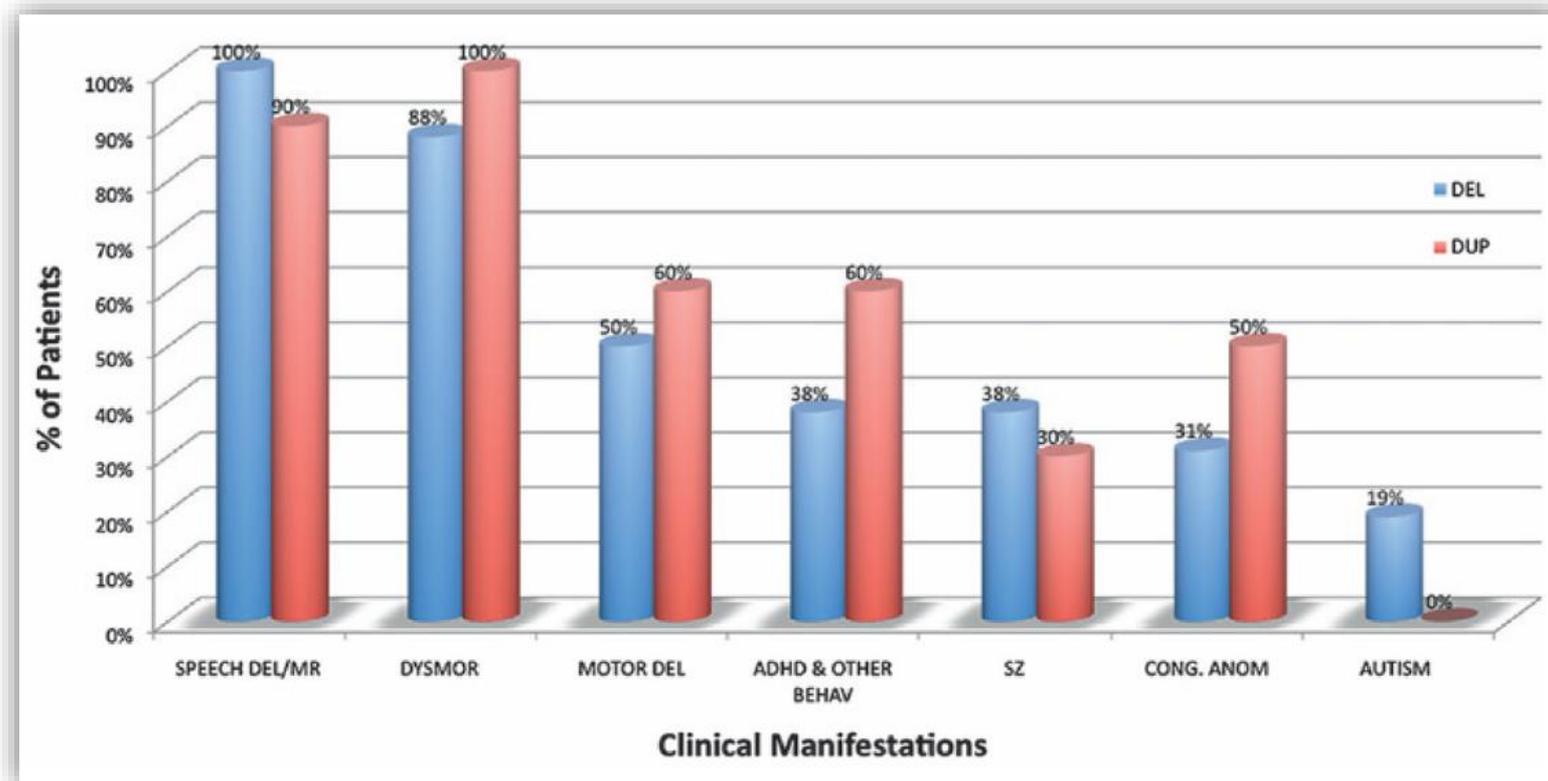
# Polimorfismos “trastornos mentales”





Niarchou M, et al, 2015; Schneider et al, 2014; Cox DM, et al, 2015; Mervis CB, et al, 2016

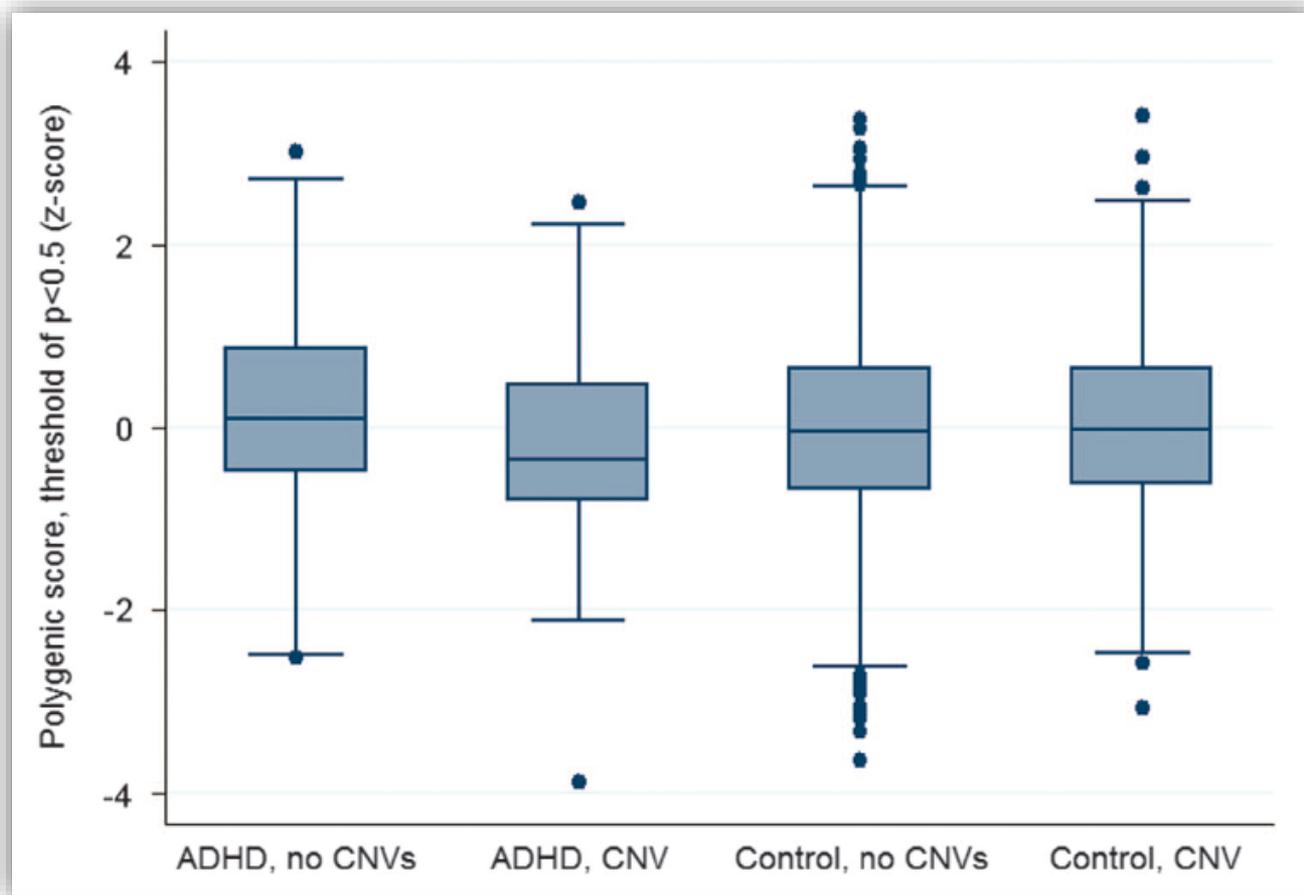
# Recurrent reciprocal 16p11.2 rearrangements associated with global developmental delay, behavioural problems, dysmorphism, epilepsy, and abnormal head size



# The relative contribution of common and rare genetic variants to ADHD

Transl Psychiatry (2015) 5, e506; doi:10.1038/tp.2015.5

J Martin<sup>1</sup>, MC O'Donovan<sup>1</sup>, A Thapar<sup>1</sup>, K Langley<sup>1,2</sup> and N Williams<sup>1</sup>



# Del TEA a otros TND (gemelos)

		Prevalencia	Prevalencia Monoz/Dizigot	Correlación genética
TEA				
Hermano	- TDAH	51.1	44.4 vs 15.4	0.87
	- T. D. Coord	30.3	11.1 vs 11.5	0.71
	- T. Tics	44.7	22.9 vs 9.6	0.60
	- T. Aprendizaje	34.5	19.4 vs 9.6	0.71

# Sinapsis Neuronal

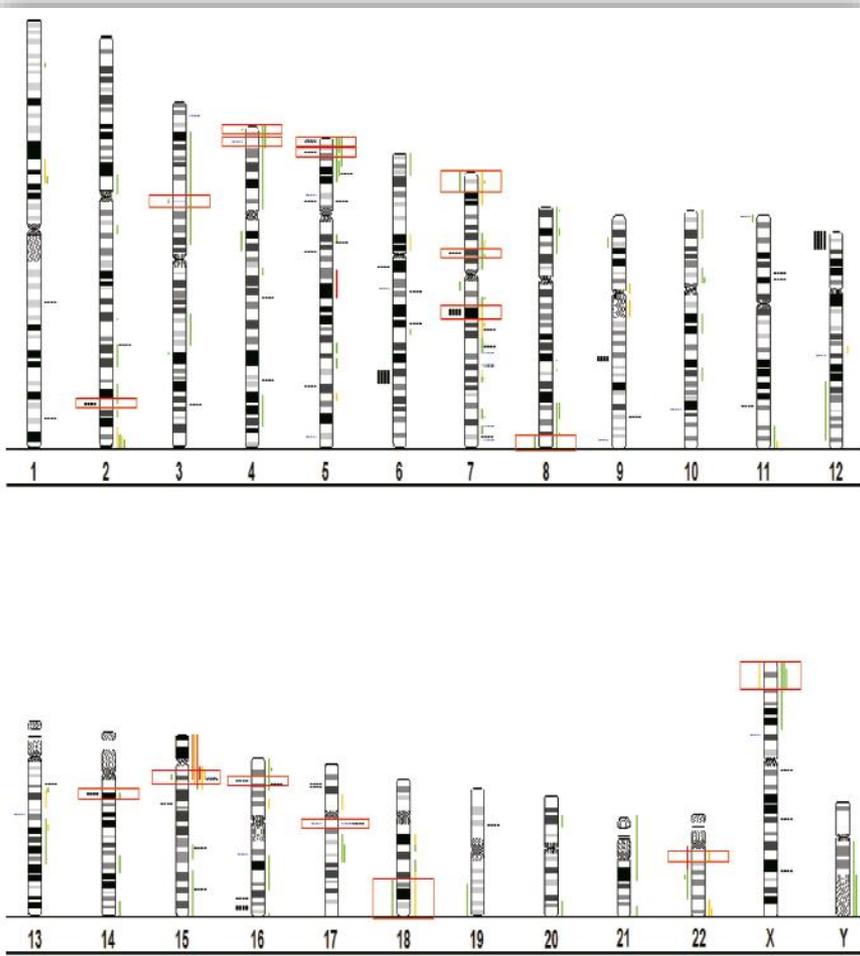
ADHD, attention-deficit hyperactivity disorder; ASD, autism spectrum disorder; BD, bipolar disorder; DD, developmental delay; E, epilepsy; MD, major depression; MR, mental retardation; OCD, obsessive-compulsive disorder; SZ, schizophrenia; TS, Gilles de la Tourette's syndrome

Gene	Location	Associated phenotypes	Nature of mutation(s)	Protein Aliases	Protein function	Protein interactions
APBA2	15q13.1	ASD, SZ	CNVs	Mint2	Synaptic adaptor protein	NRXNs
ASTN2	9q33.1	ASD, SZ	CNVs		Neural recognition molecule	
CNTN3	3p12.3	ASD	Homozygous deletion	BIG-1	Axon guidance, synapse formation	CNTNAPs, PTPRG
CNTN4	3p26.3	ASD, DD	CNVs, translocation	BIG-2	Axon guidance, synapse formation	CNTNAPs
CNTN5	11q22.1	SZ	CNVs	NB-2	Axon guidance, synapse formation	CNTNAPs
CNTNAP2	7q35	ADHD, ASD, E, OCD, SZ, TS	CNVs, point mutations	Caspr2, Nrnx4	NRXN family member	CNTNs, ADAM22, synaptic scaffolding proteins
CNTNAP4	16q23.1	E	CNV	Caspr4	NRXN family member	CNTNs
CNTNAP5	2q14.3	ASD	CNV	Caspr5	NRXN family member	CNTNs
CYFIP1	15q11.2	ASD, E, SZ,	CNVs, small deletions		Activity-dependent translation	FMR1
DISC1	1q42.2	ASD, BD, MD, SZ	Translocation, point mutations, CNVs		Multiple, including synapse development	NDE1, PDE4B, many others
DLG1	3q29	ASD, MR, SZ	CNVs	PSD93	Synaptic scaffolding	Many synaptic proteins
DLG2	11q14.1	ASD, SZ	CNVs	PSD95	Synaptic scaffolding	Many synaptic proteins
DLGAP2	8p23.3	ASD, MR, SZ	CNVs		Synaptic organisation	DLG proteins
ERBB4	2q34	SZ	CNVs		Cell migration, inhibitory synapse formation	NRG1
LRFN5	14q21.1	ASD, DD, SZ	CNVs, translocation	SALM5	Synapse formation	PSD95, RTN3
NDE1	16p13.11	ASD, E, MR, SZ	CNVs, small deletions		Cell migration, synaptically localised	DISC1, LIS1
NLGN1	3p26.31	ASD	CNVs		Excitatory synapse formation	NRXNs, SHANKs
NLGN3	Xq13.1	ASD	Point mutations		Inhibitory synapse formation	NRXNs, SHANKs
NLGN4X	Xp22.31	ASD, MR, TS	CNVs, Point mutations		Synapse formation	NRXNs, SHANKs
NRXN1	2p16.3	ASD, SZ, TS	CNVs, point mutations		Synapse formation	NLGNs, LRRTMs
PCDH9	13q21.32	ASD	CNV		Synapse formation	
PCDH10	4q28.3	ASD	Homozygous deletion		Synapse formation	
PCDH19	Xq22.1	E, MR, ASD, SZ	CNVs, point mutations		Synapse formation	
SHANK2	11q13.4	ASD, MR	CNVs, point mutations		Synaptic scaffolding	NLGNs, Homer
SHANK3	22q13.3	ASD, SZ	CNVs, point mutations		Synaptic scaffolding	NLGNs, Homer
SLITRK1	13q31.1	OCD, TS	Inversion, point mutations		Synapse formation	14-3-3 proteins
SLITRK2	Xq27.3	SZ	Point mutations		Synapse formation	
SLITRK6	13q31.1	E	CNVs		Synapse formation	
SYNGAP1	6p21.3	ASD, MR	CNVs, point mutations		Synaptic RasGAP	
TSPAN7	Xp11.4	ASD, MR, SZ	CNVs, point mutations		Synapse formation	Integrins
UBE3A	15q11.2	ASD, E, SZ, Angelman syndrome	CNVs, point mutations		Ubiquitination, activity-dependent synapse development	Arc, many others

# The genetic overlap of attention deficit hyperactivity disorder and autistic spectrum disorder

Arie J Stam  
 Patricia F Schothorst  
 Jacob AS Vorstman  
 Wouter G Staal

University Medical Center Utrecht  
 (UMC Utrecht), Utrecht,  
 The Netherlands



Band	Region of overlap/involved gene	ADHD Studies	ASD Studies
2q35	217.16–217.71 Mb	28	29
3p14	50.69–51.40 Mb	30	31
4p16.3	1.8–2.2 Mb	32	33, 34
4p16.1	DRD5	35, 36	33, 34
5p15.33	1.44–1.50 Mb (SLC6A3)	37–52	53, 54
5p15.31	7.70–7.72 Mb	55	53, 54
7p22	0.00–7.20 Mb	56	57–59
7p12.3	49.35–49.37 Mb	18	60
7q21	77.95–81.40 Mb	28	61, 62
8q24.3	140.0 Mb–8 qter	56	63
14q12	24.30–24.98 Mb	28	64
15q11–12	21.54–24.43 Mb (GABRB3)	65	34, 53, 65–85
16p13	11.94–11.96 Mb	86–88	89
17q11	SLC6A4 (5HTT)	90–94	95–101
18q21–18 qter	52.0 Mb–18 qter	102	103, 104
22q11.2	16.97–20.83 Mb	105–111	112–115
Xp22.3	0.00–10.0 Mb	116–117	118

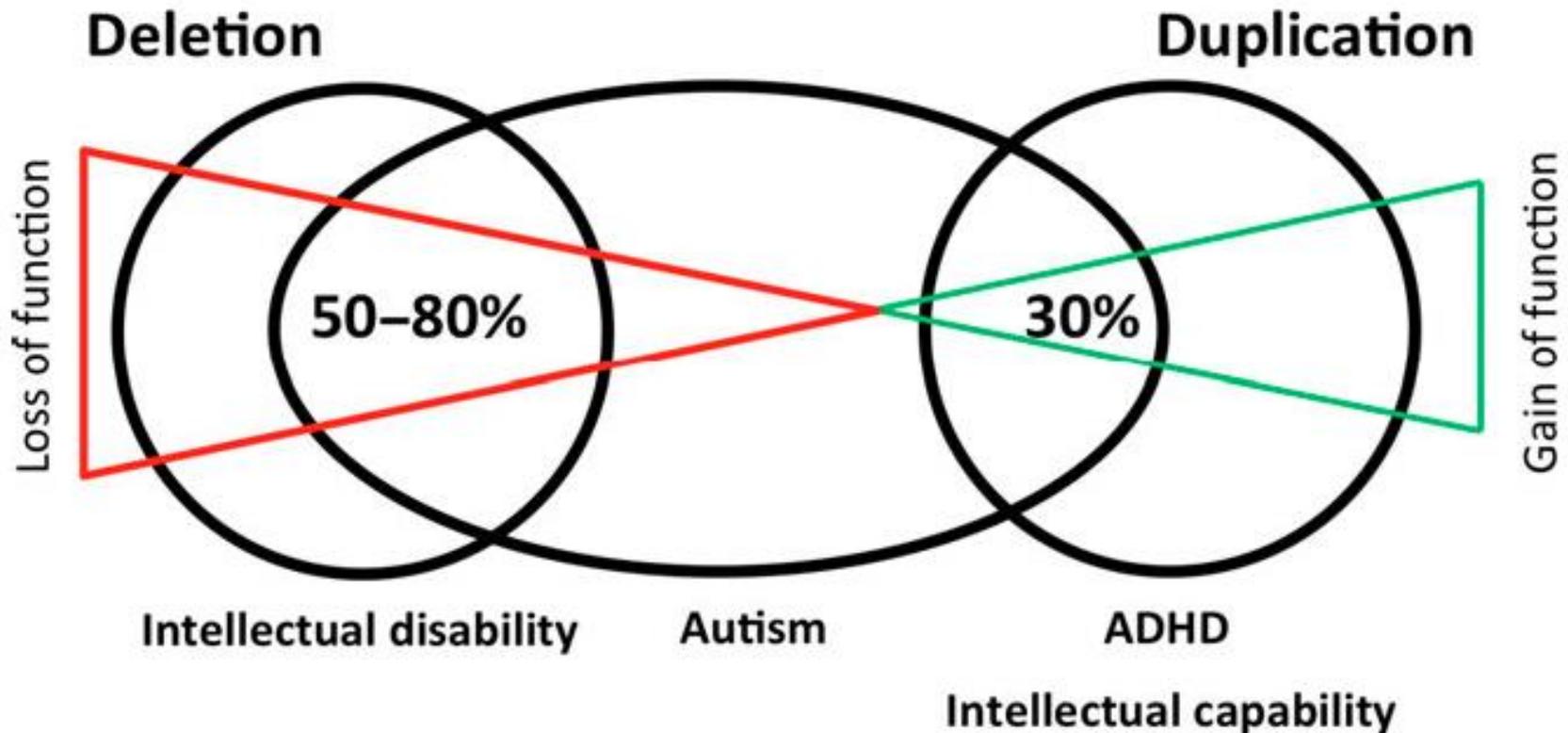
# Genome Arrays for the Detection of Copy Number Variations in Idiopathic Mental Retardation, Idiopathic Generalized Epilepsy and Neuropsychiatric Disorders: Lessons for Diagnostic Workflow and Research

R. Hochstenbach<sup>a</sup> J.E. Buizer-Voskamp<sup>b</sup> J.A.S. Vorstman<sup>c</sup> R.A. Ophoff<sup>b,d</sup>

CNV	del. or dup.	Chromosomal position (Mb) (hg18)	Size	Candidate susceptibility gene(s)	Reported associated phenotypes	References
1q21.1	del	144.1–146.3	1.35–2.2 Mb	<i>CHD1L, GJA5, GJA8</i>	MR, SCHZ, ADHD, EPI	Brunetti-Pierri et al. 2008; Mefford et al. 2008, 2010; International Schizophrenia Consortium 2008; Stefansson et al. 2008; Need et al. 2009; Williams et al. 2010
1q21.1	dup	144.4–146.3	1.35–2.2 Mb	<i>CHD1L, JA5, GJA8</i>	MR, ASD	Brunetti-Pierri et al. 2008; Mefford et al. 2008; International Schizophrenia Consortium 2008; Stefansson et al. 2008; Need et al. 2009; Williams et al. 2010
15q11.2	del	20.3–20.75	470 kb	<i>CYFIP1, NIPA2, NIPA1</i>	MR, ASD, SCHZ, EPI	Stefansson et al. 2008; Kirov et al. 2009; Mefford et al. 2009, 2010; van der Zwaag et al. 2009b; de Kovel et al. 2010
15q13.3	del	28.7–30.2	1.5 Mb	<i>CHRNA7</i>	MR, ASD, SCHZ, EPI	Sharp et al. 2008; Stefansson et al. 2008; Dibbens et al. 2009; Helbig et al. 2009; Itsara et al. 2009; Shinawi et al. 2009; van Bon et al. 2009; McMahon et al. 2010; Mefford et al. 2010
15q13.3	dup	28.7–30.2	1.5 Mb	<i>CHRNA7</i>	MR, ASD, SCHZ	Sharp et al. 2008; Stefansson et al. 2008; Dibbens et al. 2009; Helbig et al. 2009; Itsara et al. 2009; Shinawi et al. 2009; van Bon et al. 2009; McMahon et al. 2010; Mefford et al. 2010
16p11.2	del	29.5–30.1	0.6 Mb	<i>SEZ6L2, KCTD13, TBX6</i>	MR, ASD	Sebat et al. 2007; Kumar et al. 2008; Marshall et al. 2008; Weiss et al. 2008; Bijlsma et al. 2009; Itsara et al. 2009; McCarthy et al. 2009
16p11.2	dup	29.5–30.1	0.6 Mb	<i>SEZ6L2, KCTD13, TBX6</i>	MR, ASD, SCHZ	Sebat et al. 2007; Kumar et al. 2008; Marshall et al. 2008; Weiss et al. 2008; Bijlsma et al. 2009; Itsara et al. 2009; McCarthy et al. 2009
16p13.11	del	14.7–16.2	0.8–1.5 Mb	<i>NDE1</i>	MR, ASD, SCHZ, EPI, TS	Ullmann et al. 2007; Marshall et al. 2008; Hannes et al. 2009; Kirov et al. 2009; Need et al. 2009; de Kovel et al. 2010; Heinzen et al. 2010; Mefford et al. 2010; Williams et al. 2010; Ingason et al. 2011; Nagamani et al. 2011; Ramalingam et al. 2011
16p13.11	dup	14.7–16.2	0.8–1.5 Mb	<i>NDE1</i>	MR, ASD, SCHZ, EPI, ADHD	Ullmann et al. 2007; Marshall et al. 2008; Hannes et al. 2009; Kirov et al. 2009; Need et al. 2009; de Kovel et al. 2010; Heinzen et al. 2010; Mefford et al. 2010; Williams et al. 2010; Ingason et al. 2011; Nagamani et al. 2011; Ramalingam et al. 2011
17q12	del	31.9–33.3	1.4 Mb	<i>LHX1</i>	MR, ASD, SCHZ	Moreno-De-Luca et al. 2010
22q11.2	del	17.1–20.2	1.5–3.0 Mb	<i>TBX1, COMT, RTN4R, SNPA29</i>	MR, ASD, SCHZ, ADHD	International Schizophrenia Consortium 2008; Need et al. 2009; Bassett et al. 2010; Williams et al. 2010

# Annual Research Review: The (epi)genetics of neurodevelopmental disorders in the era of whole-genome sequencing – unveiling the dark matter

Dominik P. Kiser,<sup>1</sup> Olga Rivero,<sup>1</sup> and Klaus-Peter Lesch<sup>1,2</sup>



# aCGH y CASK

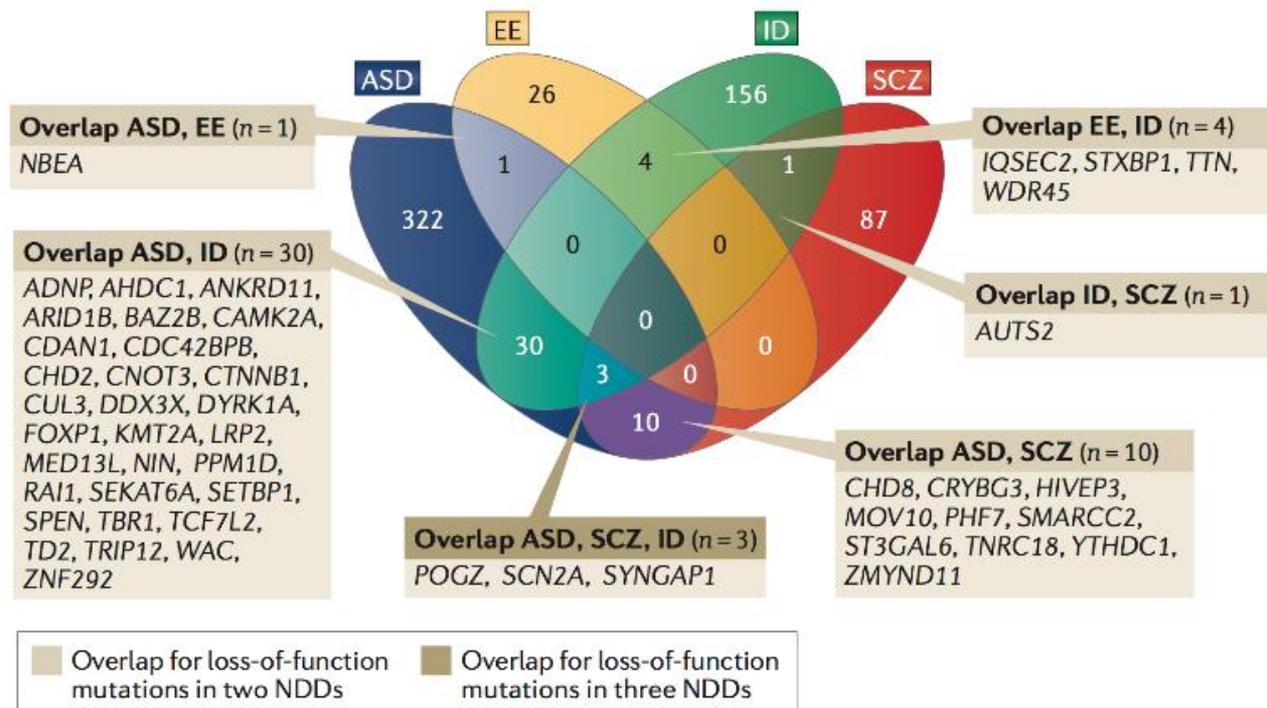
- Niña con TDA. CIT medio alto.
  - Actualmente terminando enfermería
- Fenotipo similar a la madre: discreto exoftalmos
- Deleción causal Xp11.4p11.23 de 11.13Mb (94 genes): *CASK*
  - En varones DI severa

## Phenotypic spectrum associated with *CASK* loss-of-function mutations

Ute Moog,<sup>1</sup> Kerstin Kutsche,<sup>2</sup> Fanny Kortüm,<sup>2</sup> Bettina Chilian,<sup>2</sup> Tatjana Bierhals,<sup>2</sup> Neophytos Apeshiotis,<sup>3</sup> Stefanie Balg,<sup>4</sup> Nicolas Chassaing,<sup>5</sup> Christine Coubes,<sup>6</sup> Soma Das,<sup>7</sup> Hartmut Engels,<sup>8</sup> Hilde Van Esch,<sup>9</sup> Ute Grasshoff,<sup>10</sup> Marisol Heise,<sup>2</sup> Bertrand Isidor,<sup>11</sup> Joanna Jarvis,<sup>12</sup> Udo Koehler,<sup>4</sup> Thomas Martin,<sup>13</sup> Barbara Oehl-Jaschkowitz,<sup>13</sup> Els Ortibus,<sup>14</sup> Daniela T Pitz,<sup>15</sup> Prab Prabhakar,<sup>16</sup> Gudrun Rappold,<sup>1</sup> Isabella Rau,<sup>2</sup> Günther Rettenberger,<sup>17</sup> Gregor Schlüter,<sup>18</sup> Richard H Scott,<sup>19</sup> Moonef Shoukier,<sup>20</sup> Eva Wohleber,<sup>8</sup> Birgit Zirn,<sup>21</sup> William B Dobyns,<sup>22</sup> Gökhan Uyanik<sup>2</sup>



# WES DI, TEA, SCZ...

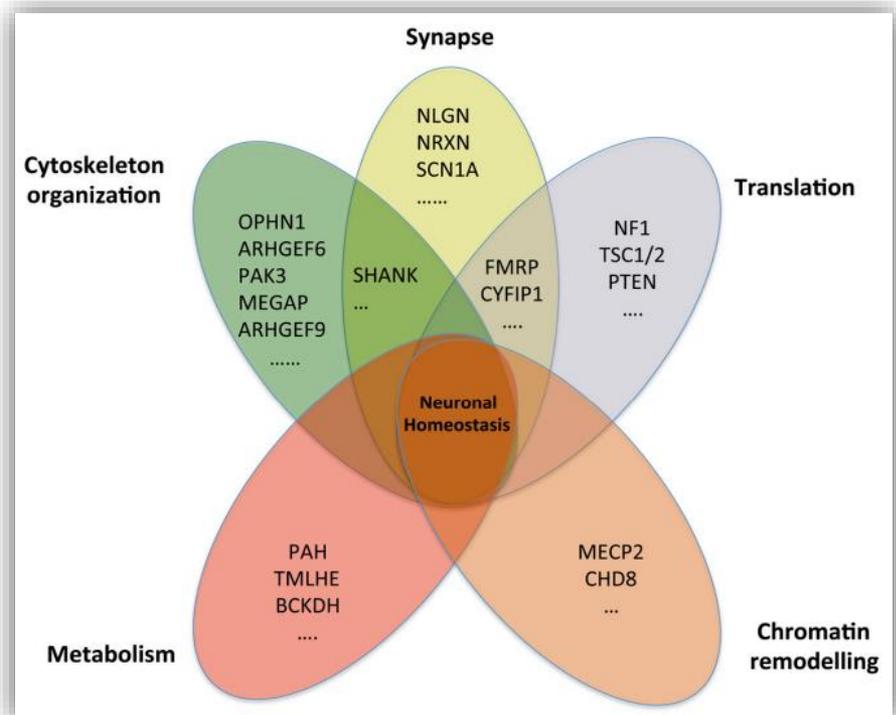


# The genetics and neurobiology of ESSENCE: The third Birgit Olsson lecture

THOMAS BOURGERON

- ESSENCE: “early symptomatic eliciting neurodevelopmental clinical examinations”

Neurodevelopmental disorders	Prevalence%	Proteins or biological pathways
Learning disabilities	2–4	Chromatin remodelling Metabolism Actin skeleton organization Channels Synaptogenesis Neurotransmission
Dyslexia	5–15	Neuronal migration?
Attention deficit hyperactivity disorder	1.7–9	Synapses? Cortical maturation?
Autism spectrum disorders	0.6–1.2	Chromatin remodelling Metabolism Actin skeleton organization Channels Synapses
Epilepsy	0.45–1	Synapses Channels



Bourgeron T, 2015

## EXPERT REVIEW

# The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder

Z Hawi<sup>1</sup>, TDR Cummins<sup>1</sup>, J Tong<sup>1</sup>, B Johnson<sup>1</sup>, R Lau<sup>1</sup>, W Samarraï<sup>2</sup> and MA Bellgrove<sup>1</sup>

<i>Biological process</i>	<i>Genes</i>
Nervous system development	<i>MOBP, AK8, PTCH1, BCL11A, CPLX2, MAP1B, GRM5, RHOC, TGFB2, ZNF423, DNMT3B, GRIK1, UNC5B, NDN, NR4A2, FOXP1, HOXB1, TRIO, MYT1L, MAGI2, ATXN2, CLASP2, CTNNA2, ARSB</i>
Neuron projection morphogenesis	<i>BCL11A, MAP1B, RHOC, TGFB2, UNC5B, NDN, NR4A2, FOXP1, TRIO, ATXN2, CLASP2, CTNNA2</i>
Axonogenesis	<i>BCL11A, MAP1B, RHOC, TGFB2, UNC5B, NDN, NR4A2, FOXP1, TRIO, CLASP2, CTNNA2</i>
System development	<i>CDH13, MOBP, AK8, ITGA11, PTCH1, BCL11A, PTHLH, CPLX2, MAP1B, GRM5, RDH10, RHOC, TGFB2, TFEB, ZNF423, DNMT3B, GRIK1, UNC5B, MEIS2, CREB5, DMRT2, NDN, NR4A2, FOXP1, HOXB1, TRIO, MYT1L, CRYGC, EREG, MAGI2, ATXN2, CLASP2, CTNNA2, ARSB</i>
Developmental growth involved in morphogenesis	<i>BCL11A, PTHLH, MAP1B, RDH10, NDN, MAGI2</i>
Multicellular organismal development	<i>CDH13, MOBP, AK8, ITGA11, PTCH1, BCL11A, PTHLH, CPLX2, MAP1B, GRM5, TLL2, RDH10, RHOC, TGFB2, TFEB, ZNF423, DNMT3B, GRIK1, UNC5B, MEIS2, CREB5, DMRT2, NDN, NR4A2, FOXP1, HOXB1, TRIO, MYT1L, TSHZ2, CRYGC, EREG, MAGI2, ATXN2, PSMC3, CLASP2, CTNNA2, ARSB</i>
Neuron projection development	<i>BCL11A, MAP1B, RHOC, TGFB2, UNC5B, NDN, NR4A2, FOXP1, TRIO, MAGI2, ATXN2, CLASP2, CTNNA2</i>
Developmental growth	<i>BCL11A, PTHLH, MAP1B, RDH10, NDN, FOXP1, EREG, MAGI2</i>
Generation of neurons	<i>PTCH1, BCL11A, MAP1B, GRM5, RHOC, TGFB2, DNMT3B, UNC5B, NDN, NR4A2, FOXP1, TRIO, MAGI2, ATXN2, CLASP2, CTNNA2</i>
Growth	<i>CDH13, PTCH1, BCL11A, PTHLH, MAP1B, RDH10, TGFB2, NDN, PPM1F, FOXP1, EREG, MAGI2, ATXN2</i>
Neuron differentiation	<i>PTCH1, BCL11A, MAP1B, RHOC, TGFB2, DNMT3B, UNC5B, NDN, NR4A2, FOXP1, TRIO, MAGI2, ATXN2, CLASP2, CTNNA2</i>
Glutamatergic synapse	<i>GRM5, GRIK1, GRIK4</i>
Keratinocyte proliferation	<i>CDH13, PTCH1, EREG</i>
Proteasome	<i>SHFM1, PSMC3</i>
Cell projection organization	<i>CDH13, BCL11A, MAP1B, RHOC, TGFB2, UNC5B, NDN, NR4A2, FOXP1, TRIO, MAGI2, ATXN2, CLASP2, CTNNA2</i>

# Genetic Advances in the Study of Speech and Language Disorders

D.F. Newbury<sup>1,\*</sup> and A.P. Monaco<sup>1</sup>

**Table 1. Summary of Loci Implicated in Speech and Language Disorders**

Chromosome Region	Gene	Disorder	Gene Identification Method	Identification References	Replication Notes
1p	NA	Speech-sound disorder	Targeted linkage	Miscimarra et al. (2007)	Region also linked to dyslexia
1q	NA	Stuttering	GWLA	Riaz et al. (2005)	
2q	NA	Stuttering	GWLA	Suresh et al. (2006)	Replicated by Wittke-Thompson et al. (2007)
3	NA	Speech-sound disorder	Targeted linkage	Stein et al. (2004)	Region also linked to dyslexia
3p14	<i>FOXP1</i>	Developmental delay with speech and language impairment	Translocation mapping and chromosome abnormality screen	Pariani et al. (2009); Carr et al. (2010); Horn et al. (2010); Vernes et al. (2009)	Replicated across several individuals with variable phenotypes
3q	NA	Stuttering	GWLA	Wittke-Thompson et al. (2007)	Linkage to 3q also found by Raza et al. (2010)
5q	NA	Stuttering	GWLA	Riaz et al. (2005)	Replicated by Wittke-Thompson et al. (2007)
6p	NA	Speech-sound disorder	Targeted linkage	Smith et al. (2005)	Region also linked to dyslexia
7q31	<i>FOXP2</i>	Verbal dyspraxia	GWLA with subsequent translocation mapping in an unrelated affected individual	Fisher et al. (1998); Lai et al. (2001)	Disrupted in a small no. of individuals with verbal dyspraxia. Not associated with SLI or autism.
7q	NA	Stuttering	GWLA	Riaz et al. (2005)	Replicated by Suresh et al. (2006) in male individuals only
7q36	<i>CNTNAP2</i>	SLI	Targeted association of candidate gene	Vernes et al. (2008)	Also associated with a range of other neurodevelopmental disorders. Association with SLI yet to be replicated.
9p	NA	Stuttering	GWLA	Suresh et al. (2006)	
12q23	<i>GNPTAB</i>	Stuttering	GWLA and subsequent targeted candidate gene sequencing	Kang et al. (2010); Riaz et al. (2005)	Linkage replicated by Suresh et al. (2006) when conditioning on chr 7q stuttering locus
13	NA	SLI	GWLA	Bartlett et al. (2002)	Replicated by Bartlett et al. (2004)
13q	NA	Stuttering	GWLA	Wittke-Thompson et al. (2007)	Overlaps with Bartlett linkage to SLI
15p	NA	Stuttering	GWLA	Suresh et al. (2006)	
15q	NA	Stuttering	GWLA	Wittke-Thompson et al. (2007)	
15q	NA	Speech-sound disorder	Targeted linkage	Smith et al. (2005)	Region also linked to dyslexia. Replicated by Stein et al. (2006)
16p13	<i>GNPTG</i>	Stuttering	Targeted candidate gene sequencing	Kang et al. (2010)	
16p13	<i>NAGPA</i>	Stuttering	Targeted candidate gene sequencing	Kang et al. (2010)	

16q24	<i>ATP2C2</i>	SLI	GWLA and subsequent targeted association	Newbury et al. (2009); SLIC (2002)	Linkage replicated by Falcaro et al. (2008); Monaco (2007); SLIC (2004). Association with SLI yet to be replicated. ATP2C2 associated with ADHD (Lesch et al., 2008)
16q24	<i>CMIP</i>	SLI	GWLA and subsequent targeted association	Newbury et al. (2009); SLIC (2002)	Linkage replicated by Falcaro et al. (2008); Monaco (2007); SLIC (2004). Association with SLI yet to be replicated.
18p	NA	Stuttering	GWLA	Shugart et al. (2004)	
18q13	NA	SLI	GWLA	SLIC (2002)	Linkage replicated by Falcaro et al. (2008); Monaco (2007); SLIC (2004).
21p	NA	Stuttering	GWLA	Suresh et al. (2006)	Linkage in female individuals only

# VARIABLES AMBIENTALES Y GENÉTICAS RELACIONADAS CON ALTERACIONES EN LA ADQUISICIÓN DEL LENGUAJE EN LA INFANCIA

Ana Moriano-Gutiérrez, Julia Colomer-Revuelta, Julio Sanjuán, Jose Miguel Carot-Sierra

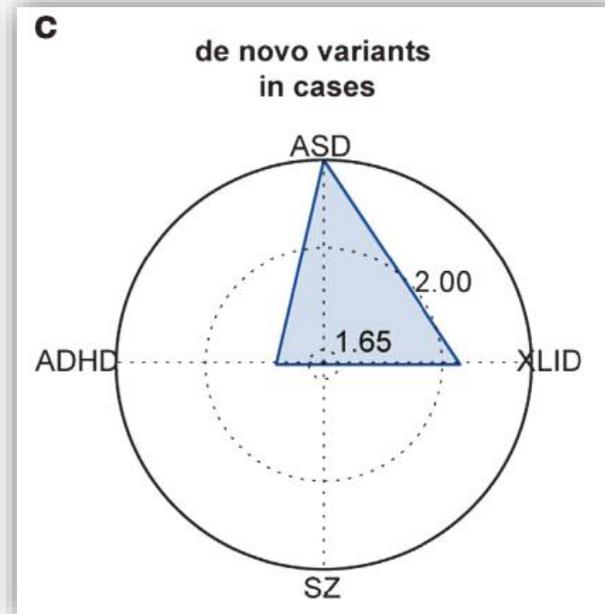
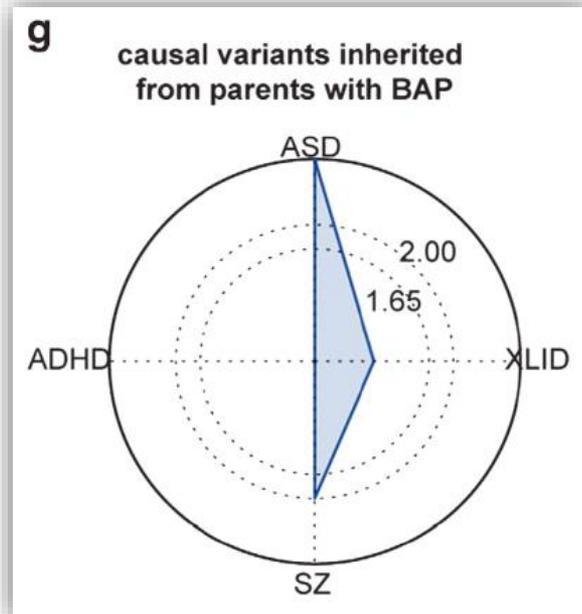
	Muestra	Fenotipo	Gen	Alteración
Fisher et al (2001)	Familia KE	Dispraxia	FOXP2	Traslocación
Watkins et al (2002)	Familia KE	Déficit expresivo y escrito	FOXP2	Traslocación
Lai et al (2003)	Embriones de ratas	Déficit comunicativo	FOXP2	Disrupción
O'Brien et al (2003)	150 familias	Trastornos específicos del lenguaje	7q31	Mutaciones puntuales
Lennon et al (2007)	Ratas	Déficit comunicativo	7q31	Delección
Konopka et al (2009)	135 familias	Dispraxia	7q31	Traslocación
Shu et al (2005)	Aves	Alteración de la vocalización	FOXP2	Disrupción
Fujita et al (2008)	Aves	Alteración en la migración de células de Purkinje	FOXP2	Disrupción
Fisher y Scharff (2009)	Familia KE	Alteración de la plasticidad neuronal, déficit lingüístico	FOXP2	Mutaciones puntuales
Belton et al (2009)	Familia KE	Dispraxia	FOXP2	Mutación puntual
Liégeois et al (2003)	Familia KE	Anormalidades de la sustancia gris en la resonancia magnética	FOXP2	Mutación puntual
Vernes et al (2008)	184 familias	Trastornos específicos del lenguaje	FOXP2	Mutación puntual
SLI Consortium (2002)	98 familias inglesas	Trastornos específicos del lenguaje	CMIP y ATP2C2	Mutación puntual
SLI Consortium (2004)	98 familias inglesas	Lenguaje expresivo	KIAA0319 (Cr.19)	Mutación puntual
Falcaro et al (2008)	300 familias	Problemas en la memoria a corto plazo	CMIP y ATP2C2	Mutación puntual
Newbury et al (2009)	211 familias	Problemas en la memoria a corto plazo	CMIP (rs6564903) y ATP2C2 (rs11860694)	Mutación puntual
Zhou et al (2008)	102 familias alemanas	Déficit de atención e hiperactividad	ATP2C2 y 5p13	Mutación puntual
Zweier et al (2009)	3 generaciones de familias afectas	Retraso mental	CNTNAP2	Mutación puntual
Alarcón et al (2008)	99 familias afectas	Autismo	CNTNAP2	Mutación puntual
Verkerk et al (2003)	2 pacientes aislados con la traslocación	Síndrome de Gilles de la Tourette	CNTNAP2	Traslocación
Friedman et al (2008)	5 pacientes	Epilepsia y esquizofrenia	CNTNAP2	Delección
Strauss et al (2006)	9 pacientes	Epilepsia	CNTNAP2	Mutación puntual
Arking et al (2008)	Revisión de tres artículos	Autismo	CNTNAP2	
Bakkaloglu et al (2008)	5 pacientes	Autismo	CNTNAP2	Inversión
Rossi et al (2008)	10 niños afectos	Autismo	CNTNAP2	Delección
Poot et al (2009)	Revisión sistemática	Autismo	CNTNAP2	
Elia et al (2009)	70 niños afectos	Déficit de atención e hiperactividad	CNTNAP2	Delección
Terracciano et al (2008)		Menor creatividad	CNTNAP2	
Brunetti-Pierrri et al (2012)	7 pacientes	Retraso cognitivo, retraso del habla grave, epilepsia	FOXP2	Duplicación 14q11.2q13.1
Fujita et al (2012)	Ratones	Trastornos en la capacidad del discurso	CNTNAP2	Mutación
Whitehouse et al (2014)	20 niños	Lenguaje expresivo	ROBO2	Polimorfismo (rs7642482) en 3p12.3
Ceroni et al (2014)	1 caso afecto	Trastornos específicos del lenguaje	ZNF277	Microdelección en exón 5
Nudel et al (2014)	Hijos de padres con trastornos en el lenguaje	Trastornos específicos del lenguaje	NOP9	Duplicidad

# NGS: la nueva era

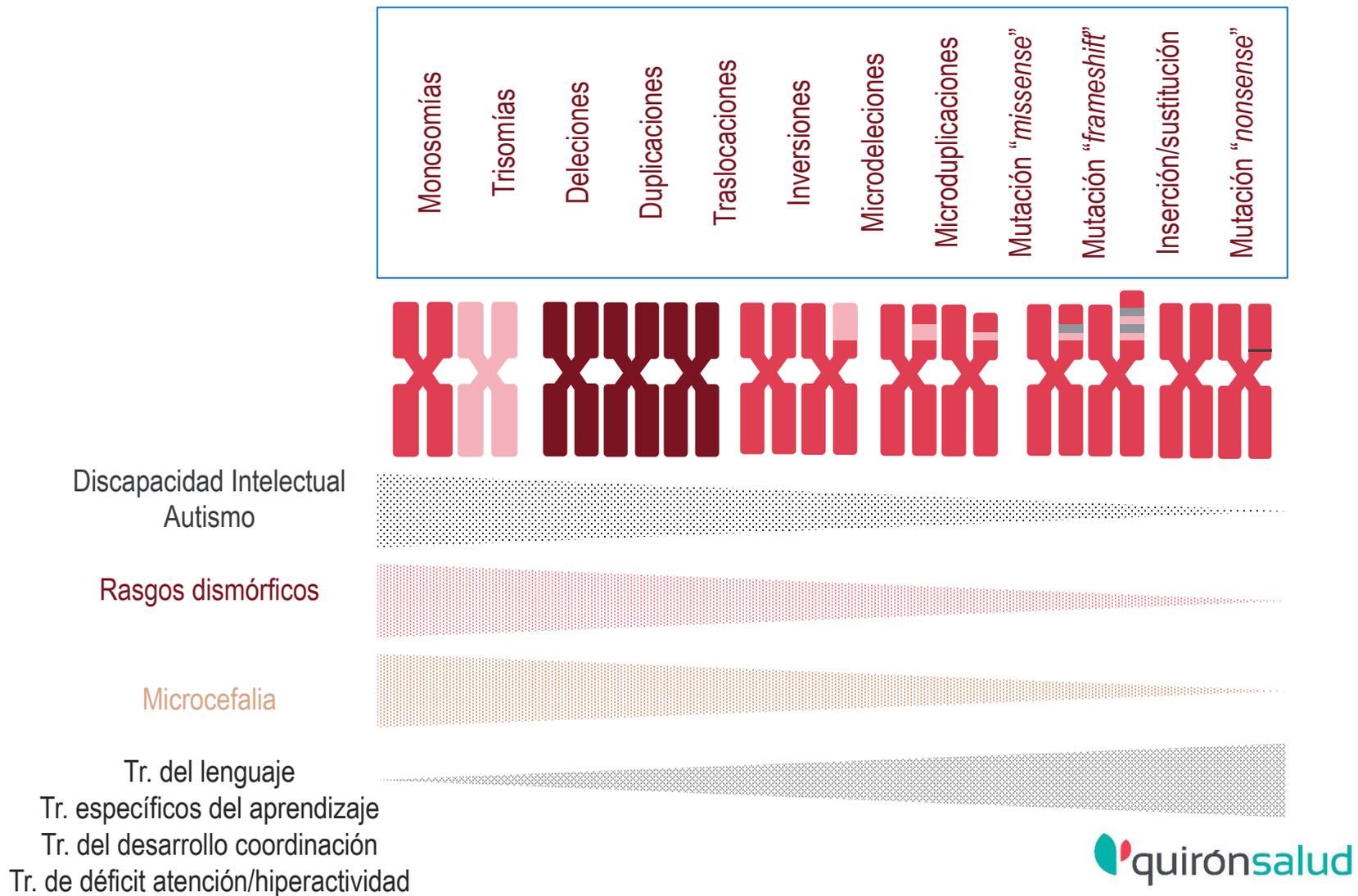
## ORIGINAL ARTICLE

### Towards a molecular characterization of autism spectrum disorders: an exome sequencing and systems approach

JY An<sup>1</sup>, AS Cristino<sup>1</sup>, Q Zhao<sup>1</sup>, J Edson<sup>1</sup>, SM Williams<sup>1</sup>, D Ravine<sup>2</sup>, J Wray<sup>3</sup>, VM Marshall<sup>1</sup>, A Hunt<sup>4</sup>, AJO Whitehouse<sup>4,5</sup> and C Claudianos<sup>1,5</sup>



# Genética TND



# WES (TEL-TDAH)

- Varón 8 años. Leves rasgos dismórficos
- RPM inicial. Problemas de atención
- ICG (WISC-IV) 82.

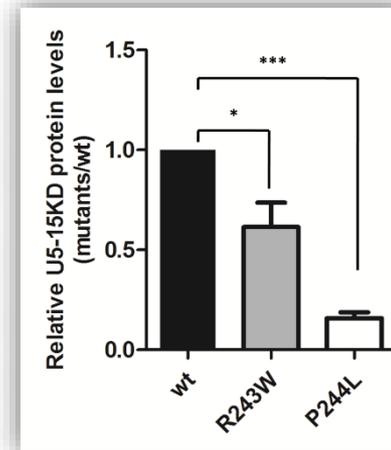
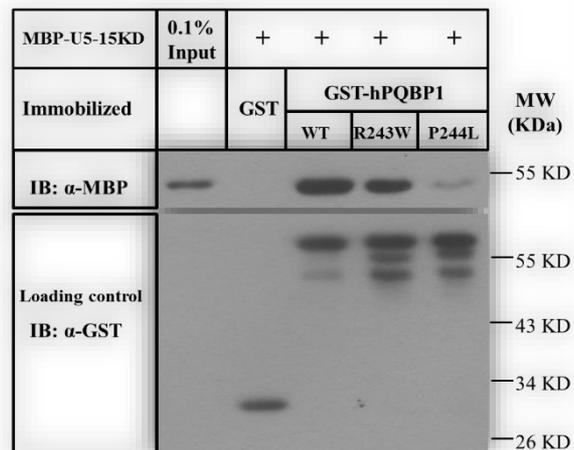
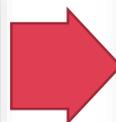
Escala clínica		Pd	T	10	30	40	50	60	70	90
Agresividad	11	55								
Hiperactividad	19	68								
Problemas de conducta	3	47								
Problemas de atención	18	77								
Atipicidad	6	52								
Depresión	10	65								
Ansiedad	7	55								
Retraimiento	8	58								
Somatización	4	47								

	Pd	Pc	Pt
Omisiones totales	70.0	91	63
Comisiones totales	40.0	95	67
Media TR-Aciertos total	837.1	22	42
(σ) Desviación típica TR-Aciertos total	515.85	97	69
Actividad motora total	1.81	92	64

Posición cromosómica y genotipo	Gen	Exón	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Tipo de mutación	Frec. Variante	Profundidad
Chr X: 48760290 T/T	PQBP1	7	NM_001032383.1: c.727C>T	p.Arg243Trp	missense	100%	102

X chromosome-linked intellectual disability protein PQBP1 associates with and regulates the translation of specific mRNAs

Didi Wan<sup>1,†</sup>, Zi Chao Zhang<sup>1,2,†</sup>, Xiaoyan Zhang<sup>1</sup>, Qian Li<sup>1</sup> and Junhai Han<sup>1,2,\*</sup>

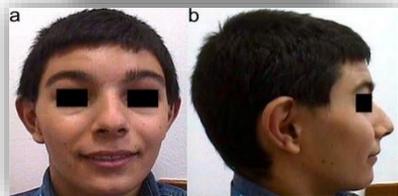


# WES y TDAH



- Varón de 15 años. P. atencionales y fenotipo peculiar
- WISC-R: CIT 96; CIV 97; CIM 95. Dígitos, claves y aritmética 7, 9 y 3.
- CPT elevados errores; elevada fatiga.
- RNM, EEGs, cariotipo, aCGH normales.

Chr.	Posición	Gen	Exón	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Tipo de mutación	Frec. Variante	Profundidad
16	89348779	ANKRD11	9	NM_001256183.1: c.4171C>T	p.Gln1391*	nonsense	56%	261



Mutations in *ANKRD11* Cause KBG Syndrome, Characterized by Intellectual Disability, Skeletal Malformations, and Macrodontia

50% con DI

100% dificultades aprendizaje

20% cardiopatía iii

# WES y TEL



- Varón 9 años. Rasgos dismórficos
- TEL. WISC-5: CV 50; VE 94; RF 82

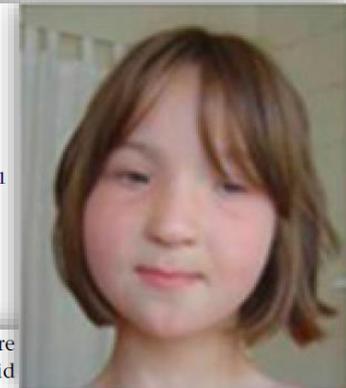
Chr.	Posición	Gen	Exón	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Tipo de mutación	Frec. Variante	Profundidad
10	76781739	KAT6B	16	NM_012330.3: c.3122C>A	p.Ser1041*	nonsense	62%	32



## Whole-Exome-Sequencing Identifies Mutations in Histone Acetyltransferase Gene *KAT6B* in Individuals with the Say-Barber-Biesecker Variant of Ohdo Syndrome

Jill Clayton-Smith,<sup>1,\*</sup> James O'Sullivan,<sup>1</sup> Sarah Daly,<sup>1</sup> Sanjeev Bhaskar,<sup>1</sup> Ruth Day,<sup>1</sup> Beverley Anderson,<sup>1</sup> Anne K. Voss,<sup>2,3</sup> Tim Thomas,<sup>2</sup> Leslie G. Biesecker,<sup>4</sup> Philip Smith,<sup>1</sup> Alan Fryer,<sup>5</sup> Kate E. Chandler,<sup>1</sup> Bronwyn Kerr,<sup>1</sup> May Tassabehji,<sup>1</sup> Sally-Ann Lynch,<sup>6</sup> Malgorzata Krajewska-Walasek,<sup>7</sup> Shane McKee,<sup>8</sup> Janine Smith,<sup>9</sup> Elizabeth Sweeney,<sup>5</sup> Sahar Mansour,<sup>10</sup> Shehla Mohammed,<sup>11</sup> Dian Donnai,<sup>1</sup> and Graeme Black<sup>1</sup>

Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson syndrome (SBBYSS or Ohdo syndrome) is a multiple anomaly syndrome characterized by severe intellectual disability, blepharophimosis, and a mask-like facial appearance. A number of individuals with SBBYSS also have thyroid



# WES, TEL y TDAH



- Varón 5 años. Rasgos dismórficos¿?
- TEL. WPPSI: CV <45; CIM 90. Cumanin: CD 88 (p30).

Chr.	Posición	Gen	Exón	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Tipo de mutación	Frec. Variante	Profundidad
16	67663422	<i>CTCF</i> <sup>(1)</sup>	10	c.1825dupT	p.Ser609Phefs*3	<i>frameshift Insertion</i>	54%	89



## De Novo Mutations in the Genome Organizer *CTCF* Cause Intellectual Disability

Anne Gregor,<sup>1</sup> Martin Oti,<sup>2</sup> Evelyn N. Kouwenhoven,<sup>2</sup> Juliane Hoyer,<sup>1</sup> Heinrich Sticht,<sup>3</sup> Arif B. Ekici,<sup>1</sup> Susanne Kjaergaard,<sup>4</sup> Anita Rauch,<sup>5</sup> Hendrik G. Stunnenberg,<sup>6</sup> Steffen Uebe,<sup>1</sup> Georgia Vasileiou,<sup>1</sup> André Reis,<sup>1</sup> Huiqing Zhou,<sup>2,7</sup> and Christiane Zweier<sup>1,\*</sup>



# 615502

MENTAL RETARDATION, AUTOSOMAL DOMINANT 21; MRD21

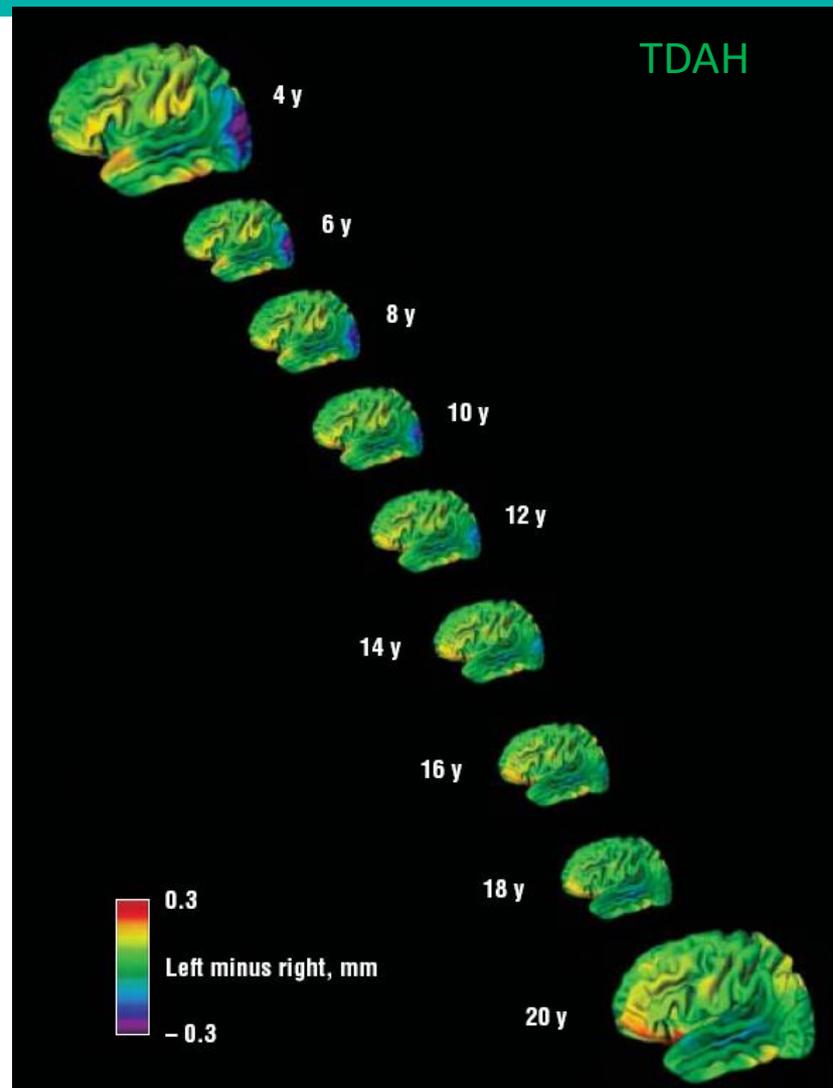
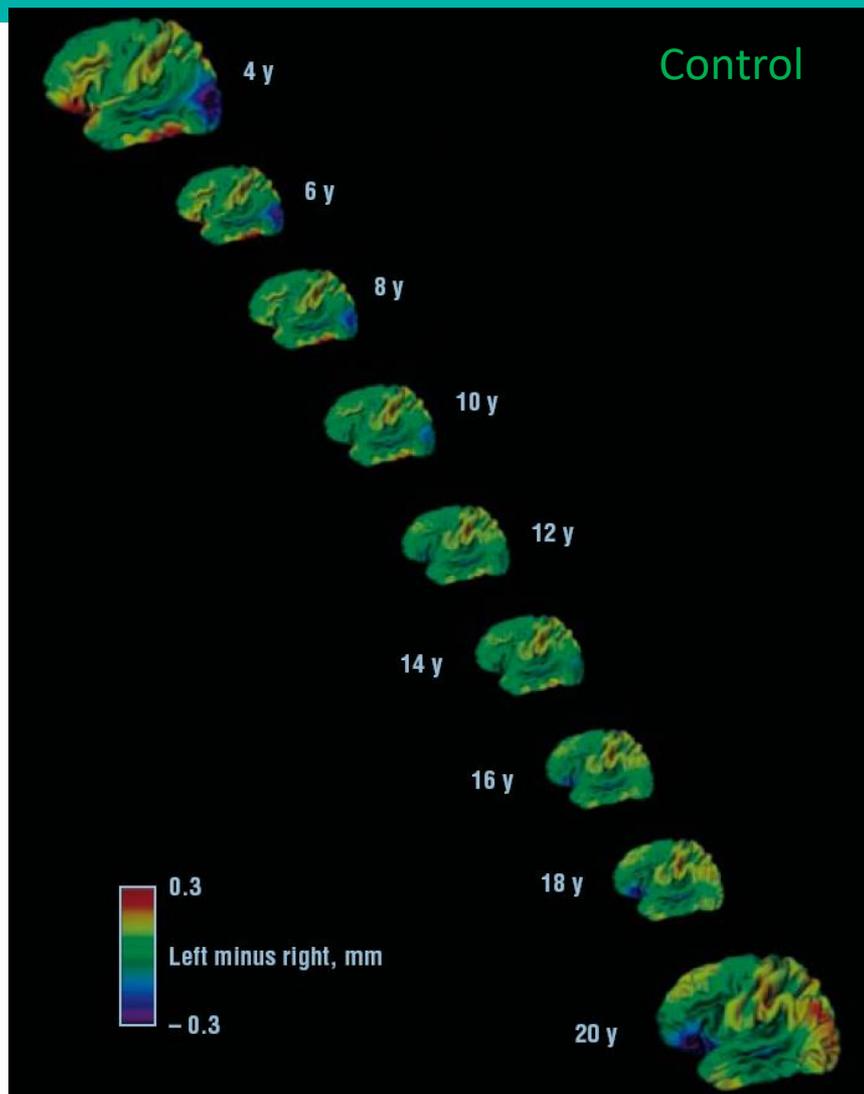
Neuroimagen

# Neurobiología Compartida

# IEC y TDAH

Área(Método)	TDAH<Controles	TDA=Controles	TDAH>Controles
<b>Volumen total (ROI)</b>	9 	1 (adultos)	0
Volumen caudado (ROI)	9	1	6
Volumen ACG (ROI)	2	2	0
<b>Volumen Frontal (ROI)</b>	7 	0	0
Volumen Cerebelo (ROI)	4	3	0
<b>Volumen CPF (voxel)</b>	5 	0	0
<b>CPFDL (IEC)</b>	5 	0	0
<b>OFC (IEC)</b>	2 	0	0
<b>ACG (IEC)</b>	2 	0	0

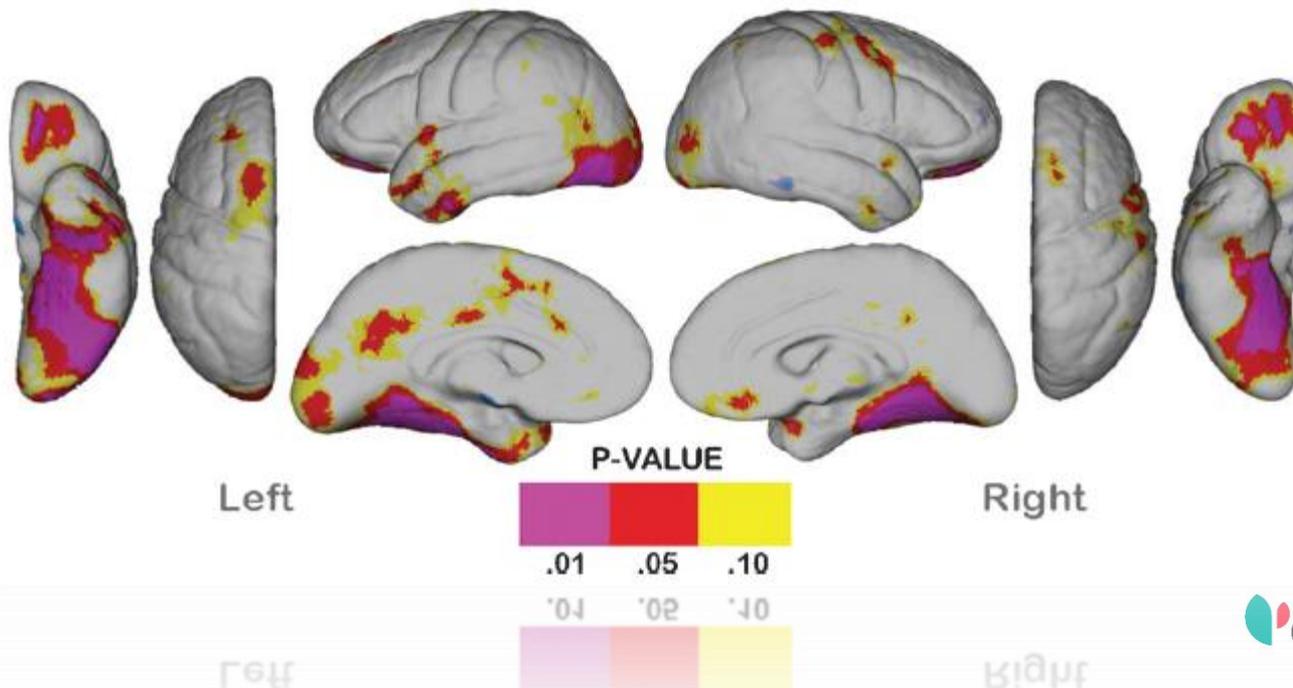
# IEC y TDAH



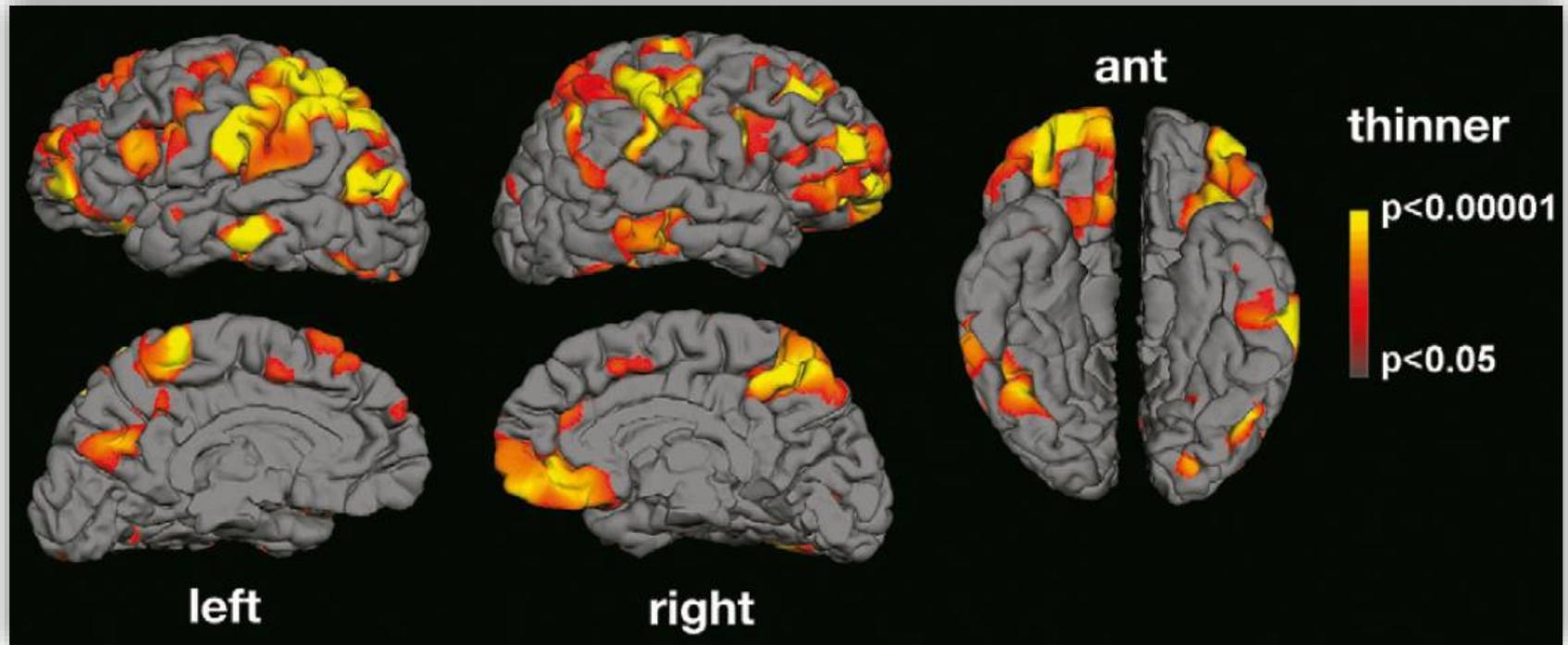
# IEC y TDAH

## Widespread Cortical Thinning Is a Robust Anatomical Marker for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

KATHERINE L. NARR, PH.D., ROGER P. WOODS, M.D., JAMES LIN, B.S., JOHN KIM, B.A., OWEN R. PHILLIPS, B.S., MELISSA DEL'HOMME, PH.D., ROCHELLE CAPLAN, M.D., ARTHUR W. TOGA, PH.D., JAMES T. MCCRACKEN, M.D., AND JENNIFER G. LEVITT, M.D.



# IEC y TEA

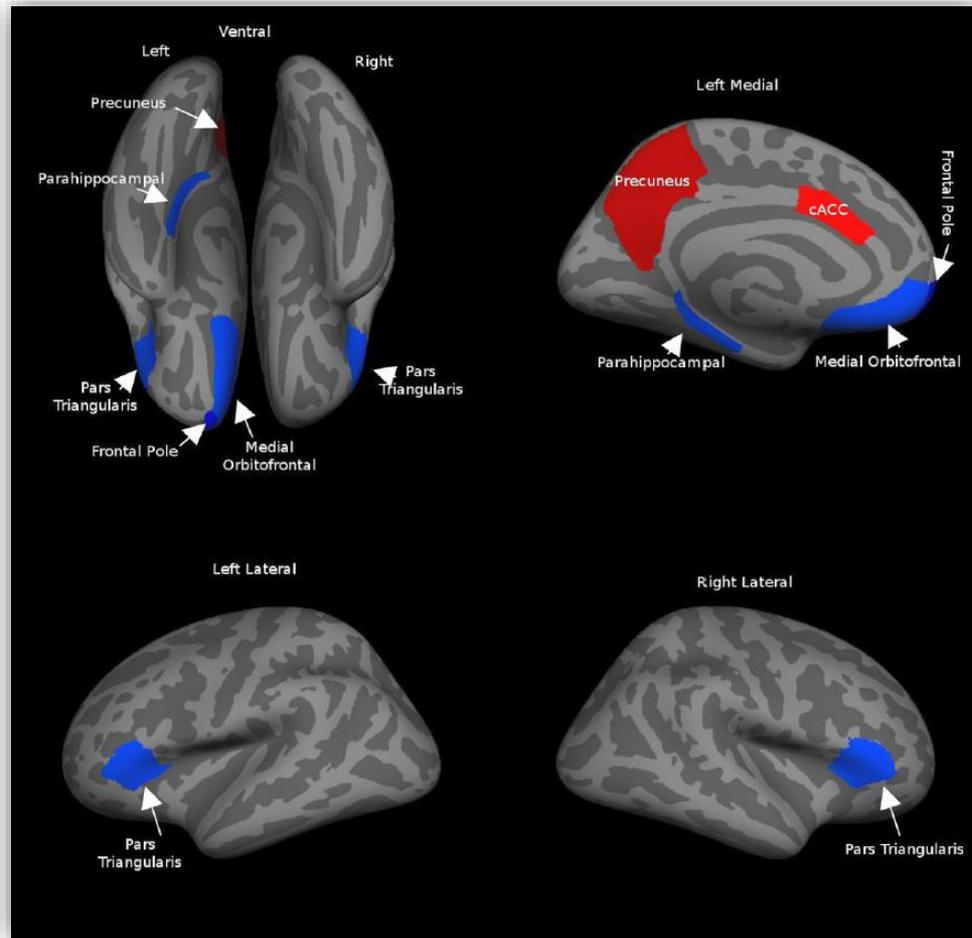


Areas señaladas: IEC Autista < Control

- Giro frontal inferior, lóbulo parietal inferior y sulcus temporal superior

*Hadjikhani, 2006*

# IEC y TEA

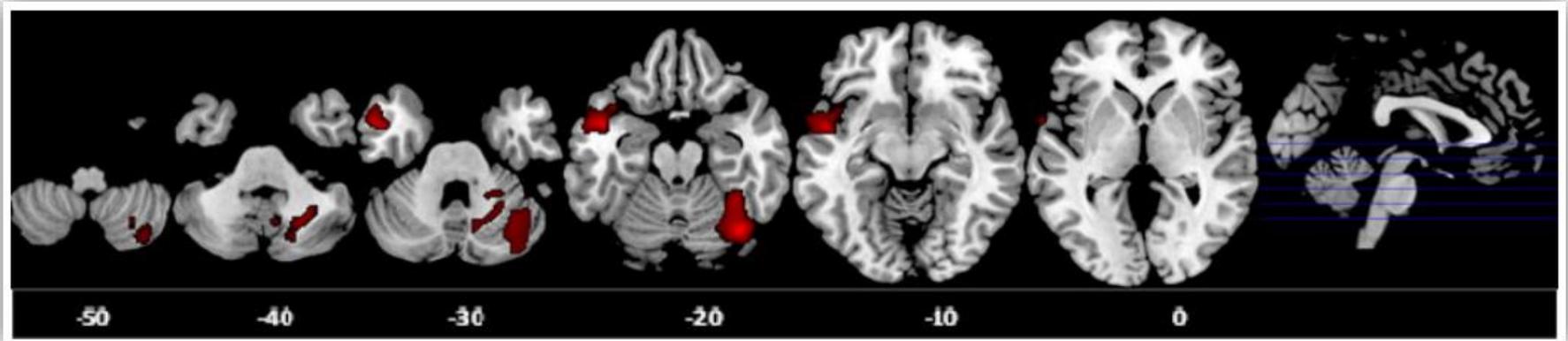


Areas en azul: IEC Autista < Control  
Areas en rojo: IEC Autista > Control

*Jiao, 2010*

# Disorder-specific grey matter deficits in attention deficit hyperactivity disorder relative to autism spectrum disorder

L. Lim<sup>1,2\*</sup>, K. Chantiluke<sup>1</sup>, A. I. Cubillo<sup>1</sup>, A. B. Smith<sup>1</sup>, A. Simmons<sup>3,4</sup>, M. A. Mehta<sup>3</sup> and K. Rubia<sup>1</sup>



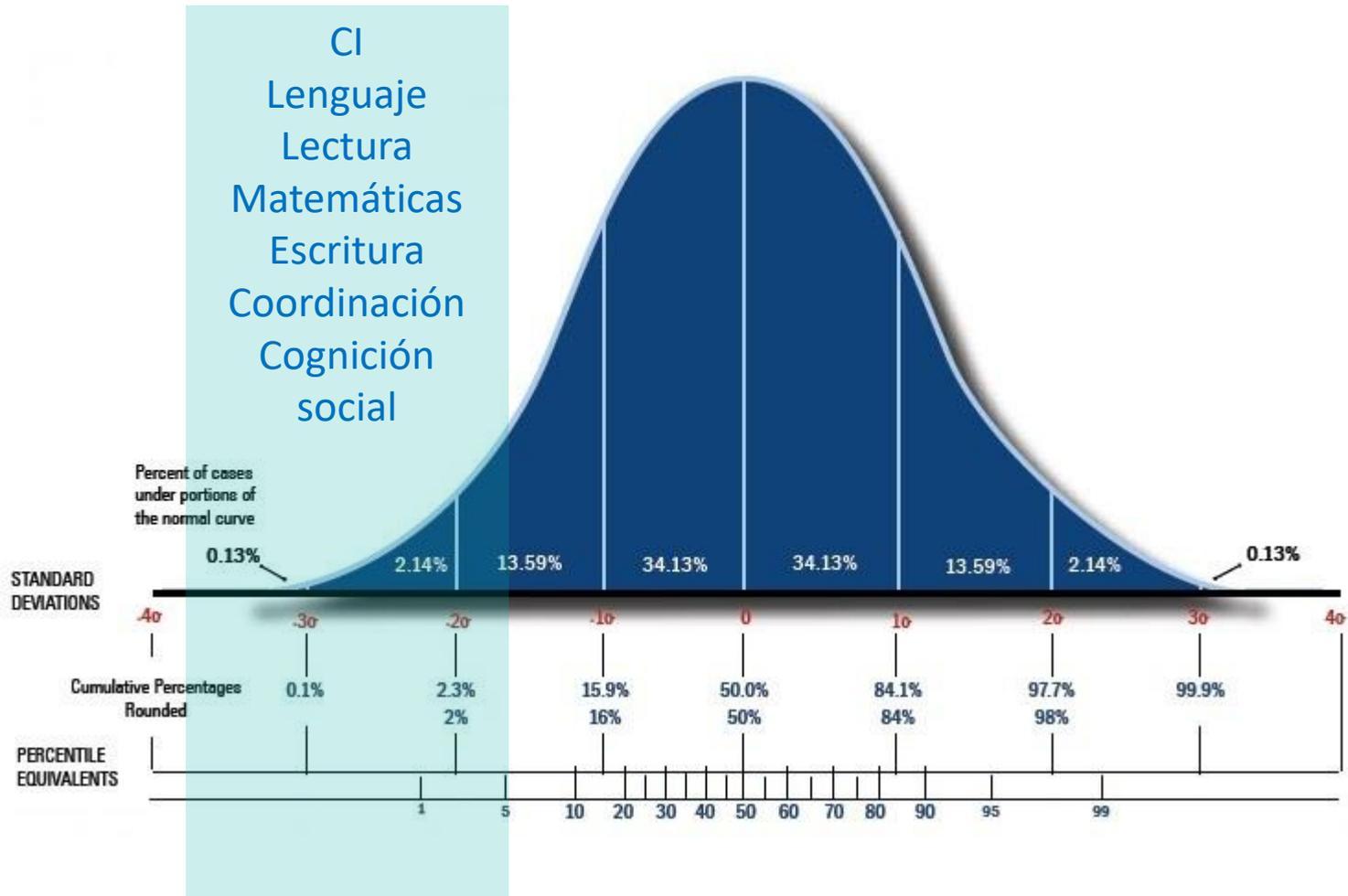
# IEC y TEL

Hallazgos básicos en neuroimagen	Áreas relacionadas
Estudios estructurales	<p><b>Menor volumen cerebral</b></p> <p>Heterotopias</p> <p>Pérdida o inversión asimetría <i>planum temporale</i></p> <p><b>Menor volumen de la <i>pars triangularis</i></b></p> <p>Reducción volumen del prosencéfalo</p> <p><b>Menor volumen del núcleo caudado</b></p> <p>Mayor volumen corona radiada y sustancia blanca prefrontal</p> <p>Menor volumen del fascículo longitudinal superior</p>
Estudios funcionales	<p><b>Menor activación del giro frontal inferior izquierdo</b></p> <p>Menor activación del giro temporal superior izquierdo</p> <p>Menor activación del giro precentral izquierdo</p> <p>Coactivación anormal del giro temporal superior izquierdo</p>

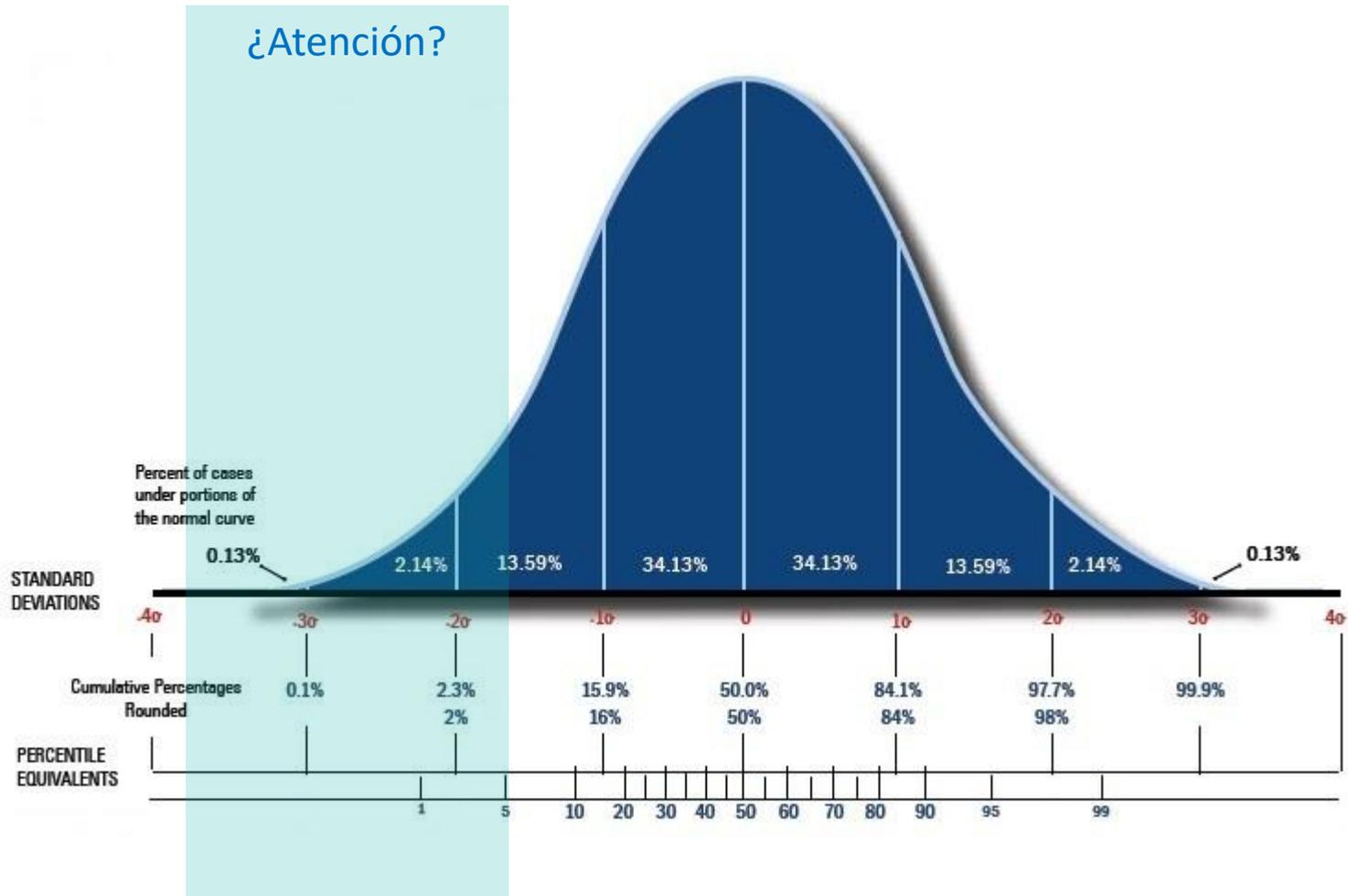
Neuropsicología

# Trastorno del neurodesarrollo

# Dimensionalidad y Extremos...



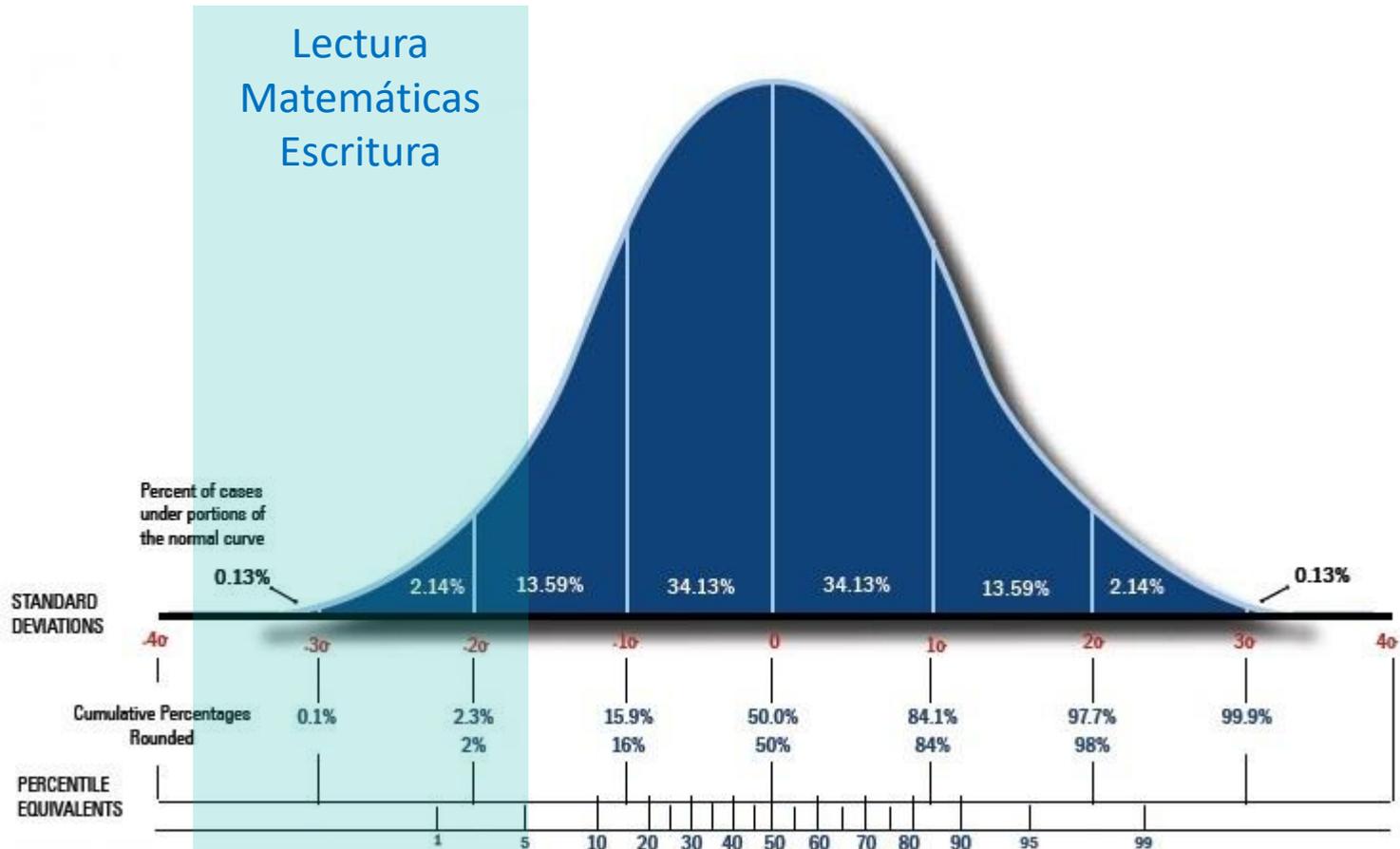
# Dimensionalidad y Extremos...



# Extremos, puntos de corte y DSM

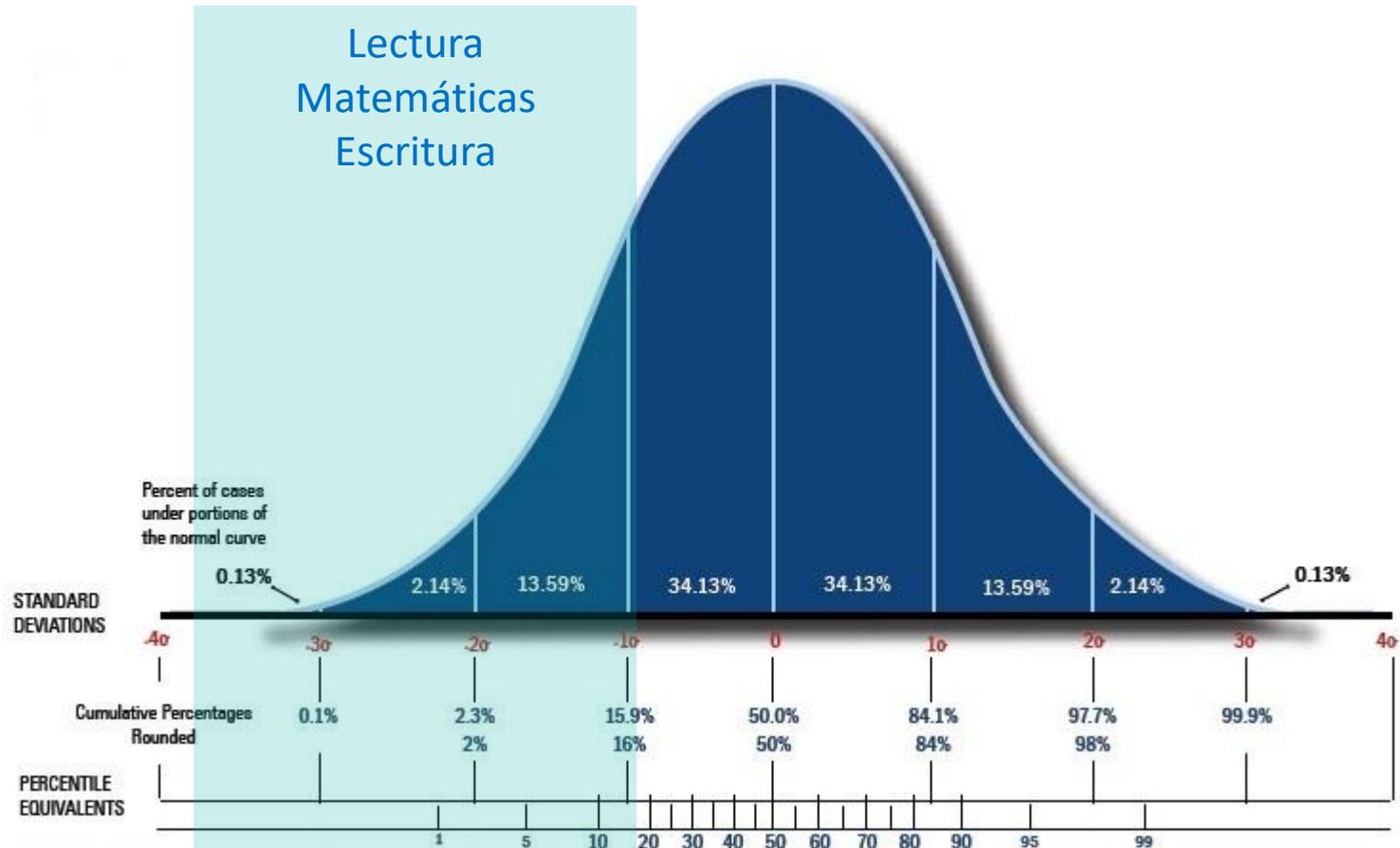
	DSM-IV-TR	DSM-5
<b>Discapacidad Intelectual</b>	CI $\leq$ 70 - Clasificación según CI	CI $\leq$ 70 $\pm$ 5 Clasificación según disfunción
<b>Trastorno del lenguaje</b>	Capacidad verbal < CI no verbal	Capacidad verbal < de lo esperado a la edad Evaluación psicométrica de la capacidad verbal sólo para establecer severidad
<b>Trastornos específicos del aprendizaje</b>	Capacidad lectora, escritora o matemática < CI, edad cronológica y nivel de escolarización	Capacidad lectora, escritora o matemática < de lo esperado a edad cronológica
<b>Trastorno del desarrollo de la coordinación</b>	Habilidad motora < CI y edad cronológica	Habilidad motora < de lo esperado a edad cronológica

# Dimensionalidad y Extremos...



DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th -review)

# Dimensionalidad y Extremos...

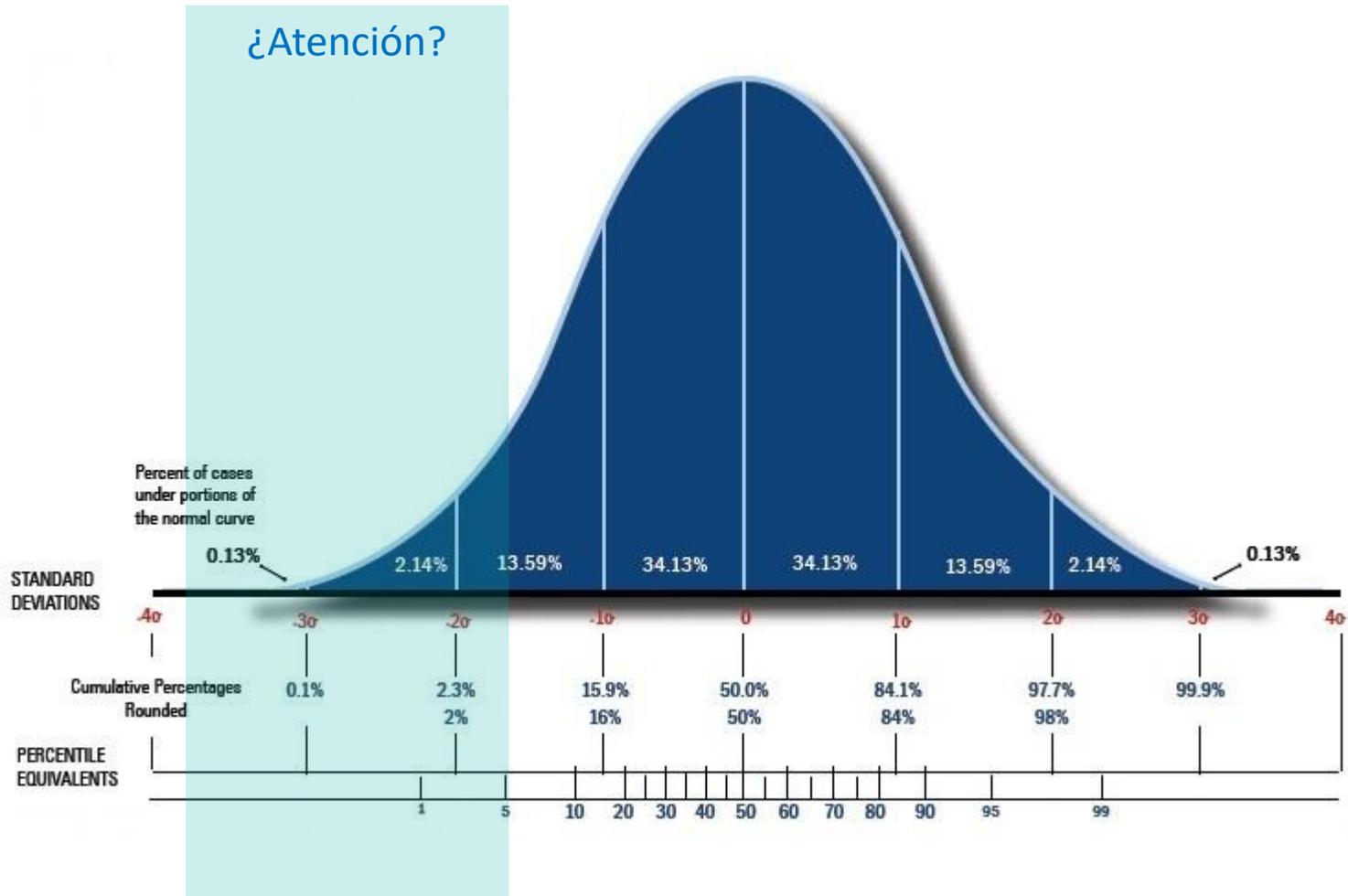


DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition)

Prevalencia, dimensionalidad...

TDAH

# Prevalencia: 5-7%



# The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review

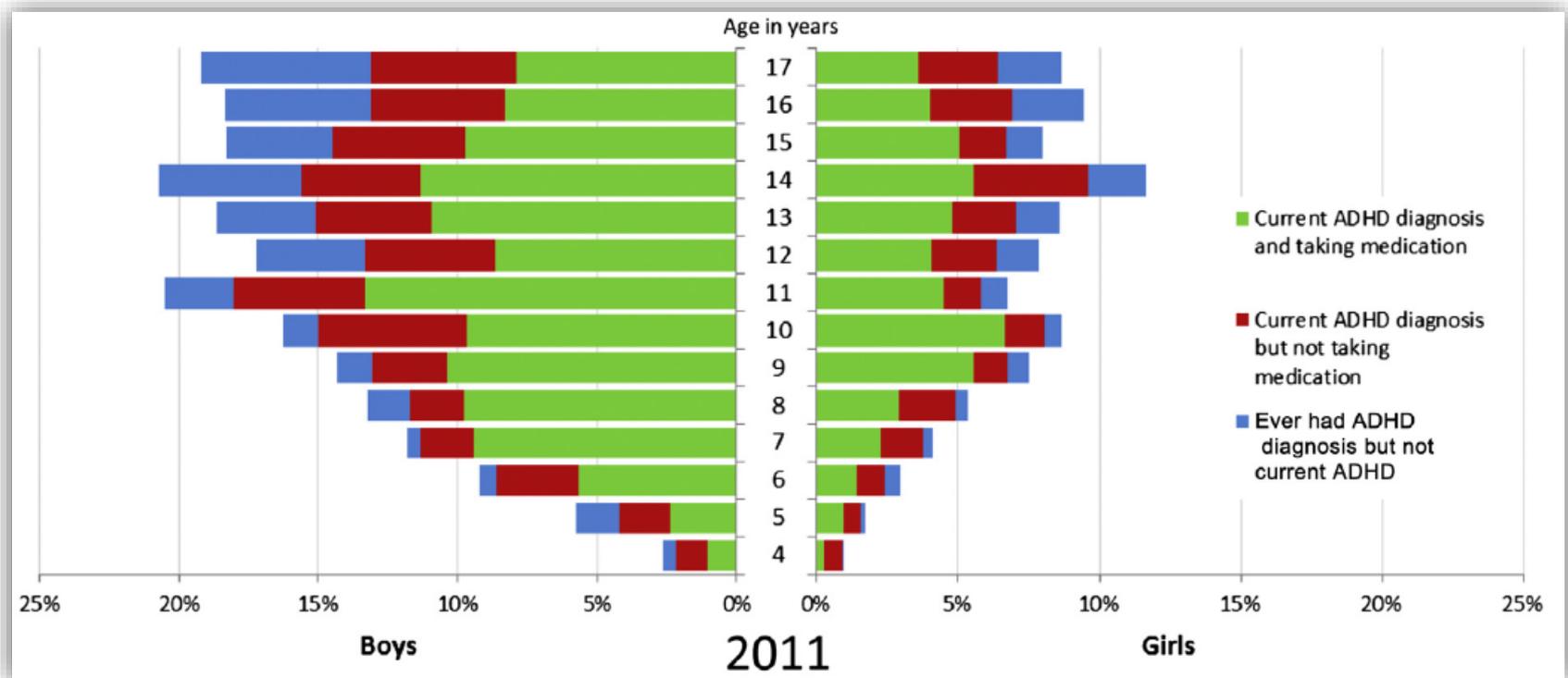
Erik G. Willcutt

**Table 3** Developmental Differences in the Prevalence of DSM-IV ADHD and the Distribution of ADHD Subtypes

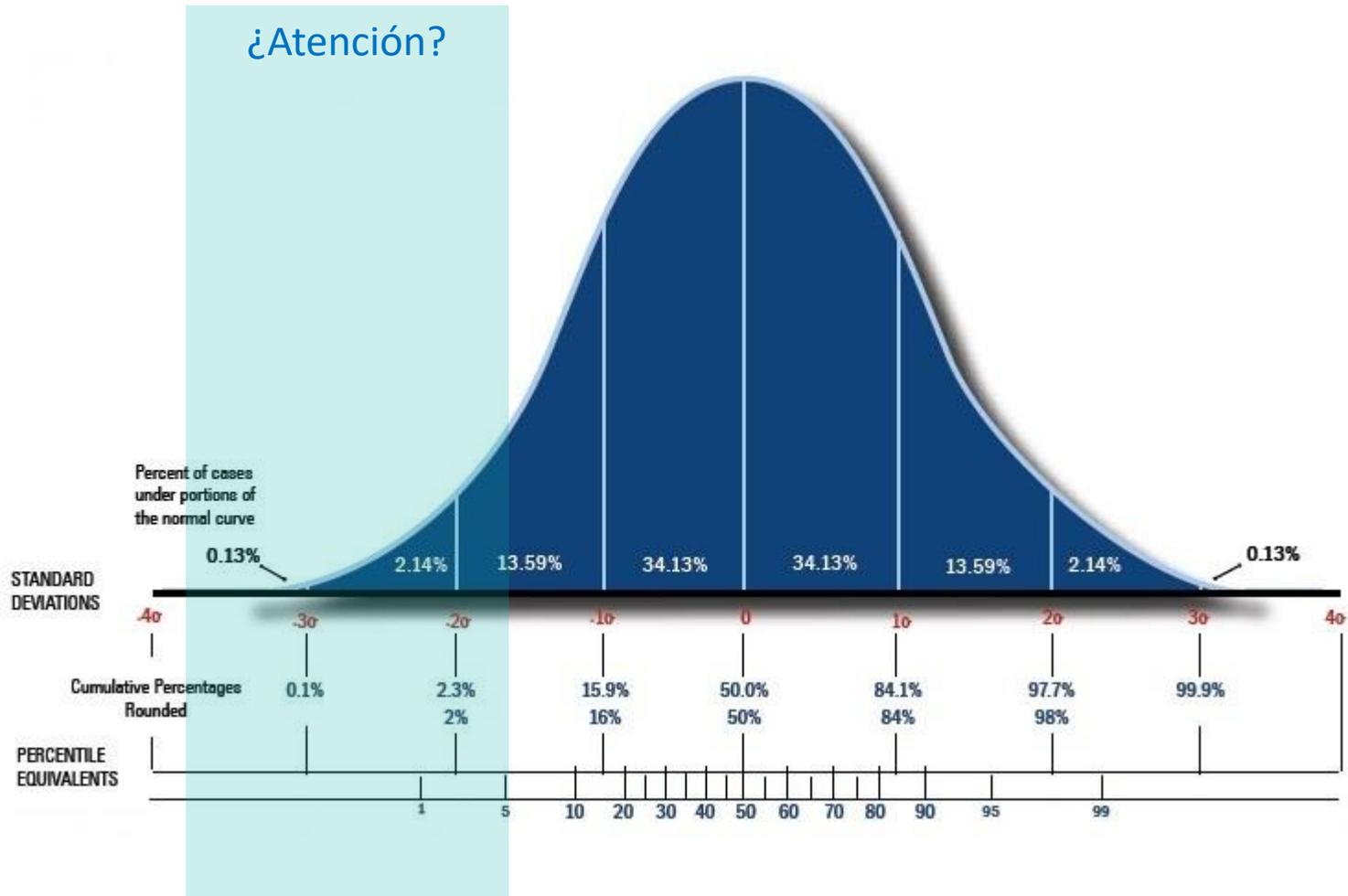
Age range	Samples (total N)	Total ADHD		ADHD-C		ADHD-H		ADHD-I	
		Prevalence (95 % CI)	Male: Fem.						
3–5-years-old	12 (9,339)	10.5 % (8.9, 12.5)	1.8:1	2.4 % (1.7, 3.4)	2.5:1	4.9 % (4.5, 5.4)	1.9:1	2.2 % (1.4, 3.3)	1.0:1
6–12 years-old	24 (56,088)*	11.4 % (9.8, 13.3)	2.3:1	3.3 % (2.7, 4.0)	3.6:1	2.9 % (2.3, 3.5)	2.3:1	5.1 % (4.3, 6.2)	2.2:1
13–18-years-old	6 (5,010)	8.0 % (4.4, 14.3)	2.4:1	1.1 % (0.5, 2.5)	5.6 : 1	1.1 % (0.5, 2.3)	5.5:1	5.7 % (3.2, 10.1)	2.0:1
19+ years old	11 (14,081)†	5.0 % (4.1, 6.2)	1.6:1	1.1 % (0.9, 1.4)	2.0:1	1.6 % (1.1, 2.4)	1.4:1	2.4 % (1.7, 3.3)	1.7:1

# Trends in the Parent-Report of Health Care Provider-Diagnosed and Medicated Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: United States, 2003–2011

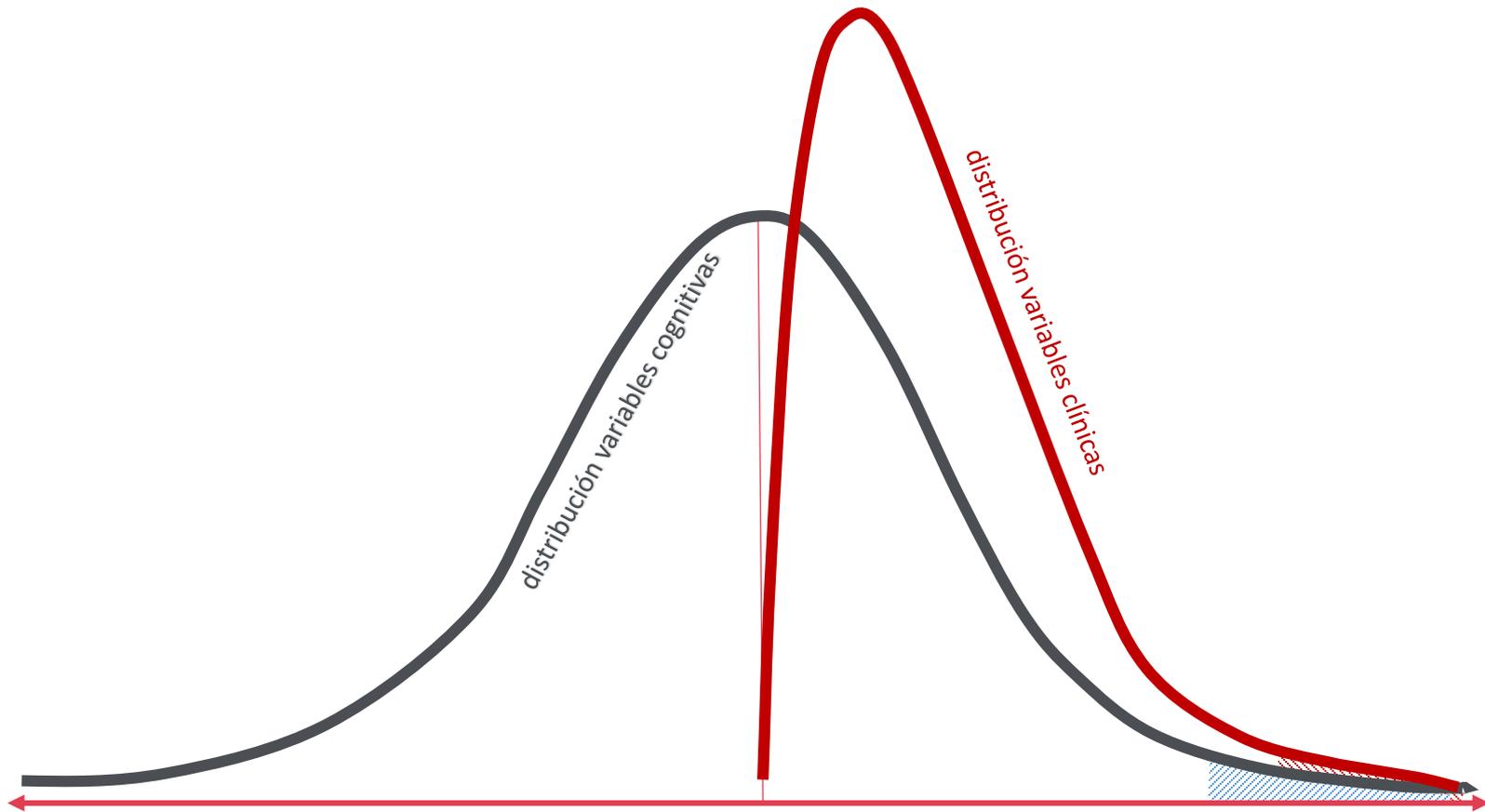
Susanna N. Visser, MS, Melissa L. Danielson, MSPH, Rebecca H. Bitsko, PhD, Joseph R. Holbrook, PhD, Michael D. Kogan, PhD, Reem M. Ghandour, DrPH, Ruth Perou, PhD, Stephen J. Blumberg, PhD



# Prevalencia: 5-7%



# Evaluación clínica vs cognitiva



# Sintomatología

- Factores dependientes:
  - Edad del paciente
  - Capacidad intelectual
    - Particularmente la CV
    - Impacto sobre DA
    - Impacto sobre remisión
  - Comorbilidad: particularmente otros TND
    - Diagnóstico diferencial??
  - Motivación
  - Escolarización
  - Mes de nacimiento

Does IQ influence Associations between ADHD Symptoms and other Cognitive Functions in young Preschoolers?

Executive dysfunction screening and intellectual coefficient measurement in children with attention deficit hyperactivity disorder

Analysis of the factors linked to a diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder in children

Cognitive and neurophysiological markers of ADHD persistence and remission

Neuropsychological Outcome in Adolescents/Young Adults with Childhood ADHD: Profiles of Persisters, Remitters and Controls

Contrasting deficits on executive functions in Chinese delinquent adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder symptoms and/or reading disability

# The value of objective measures for the diagnosis of ADHD

Salim Jakhra MBBS  
BSc(MS), MRCPsych Child  
Psychiatry Specialist  
Trainee (ST5), South  
London and Maudsley  
NHS Foundation Trust,  
London, UK

Test	Description	Sensitivity*	Specificity*
Actometer	• Activity •		0.88 <sup>2</sup>
	• Scopes • characterise motion	0.94 <sup>3</sup>	0.95 <sup>3</sup>
	• Matching of pictures to • familiar target stimulus • Measures errors and response time		
SST	• CPT with included activity measures • Requires immediate response to specific stimuli and inhibition of response to previous stimuli	0.96 <sup>4</sup>	0.81 <sup>4</sup>
TOVA	• Requires response to geometric target stimulus, which changes in frequency during test • Measures correct responses, missed target stimuli, responses to non-target stimuli and response time	0.64– 0.85 <sup>1,2,5,6</sup>	0.70– 0.94 <sup>1,2,5,6</sup>
VR-CPT	• Uses a head-mounted display to present attention challenges	0.79 <sup>2</sup>	0.94 <sup>2</sup>

Key: AVSM = Auditory vigilance screening measure; CCPT = Conners Continuous Performance Test<sup>®</sup>; CPF = continuous performance function test; CPT = continuous performance test; IMUs = inertial measurement units; MFFT: matching familiar faces test; Ob = quantitative behaviour; SST: stop signal test; TOVA; Test of Variables of Attention<sup>®</sup>; VR-CPT = virtual reality continuous performance test; \*As many studies provide values for correlation with other methods of diagnosis, only limited values of sensitivity and specificity are obtainable.

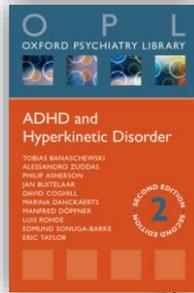


Figure 4.1 Separation of commonly employed neuropsychological tests and tasks for age group comparisons in children and adolescents.

of user experience of an objective test (QbTest) to aid ADHD assessment and medication management: a multi-methods approach

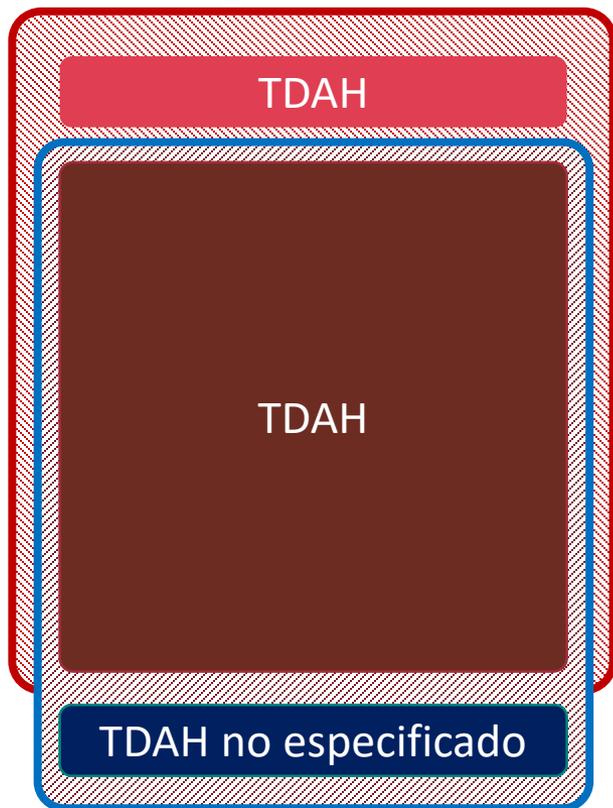
Charlotte L. Hall<sup>1\*</sup>, Althea Z. Valentine<sup>1</sup>, Gemma M. Walker<sup>1</sup>, Harriet M. Ball<sup>1</sup>, Heather Cogger<sup>1</sup>, David Daley<sup>2</sup>, Madeleine J. Groom<sup>1</sup>, Kapil Sayal<sup>1\*</sup> and Chris Hollis<sup>3</sup>

**6th World Congress on ADHD**  
From Child to Adult Disorder  
20 - 23 April 2017 | Vancouver | Canada

Objetividad  
Comprensión de los síntomas  
Potenciar evidencias  
Comunicación entre profesionales, familiares, pacientes...  
Efectos de la medicación  
Contras: tiempos, costes...

# Evaluación cognitiva

Criterios DSM 5



Perfil neuropsicológico  
"anormal"

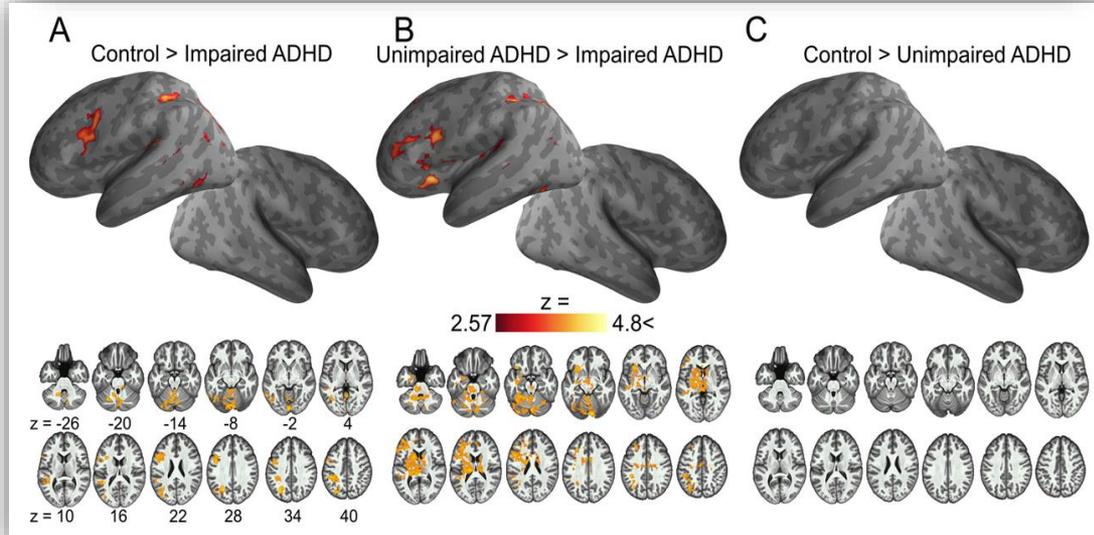
- Menor respuesta al tratamiento
- Neurobiología diferente

Original Research Article

Dissociation of working memory impairments and attention-deficit/hyperactivity disorder in the brain



Aaron T. Mattfeld<sup>a,b,\*</sup>, Susan Whitfield-Gabrieli<sup>a</sup>, Joseph Biederman<sup>c,d</sup>, Thomas Spencer<sup>c,d</sup>, Ariel Brown<sup>c,d</sup>, Ronna Fried<sup>c,d</sup>, John D.E. Gabrieli<sup>a,d</sup>



# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL vs COMORBILIDAD

## ***Problemas pediátricos y neurológicos***

Daño cerebral (lóbulo frontal, ganglios de la base)  
Problemas perinatales  
Trastornos auditivos y visuales  
Secuelas SNC: Meningitis  
Patología tiroidea  
Síndrome de alcoholismo fetal  
Exceso de plomo  
Exceso de fármacos y drogas: benzodiazepinas, fenobarbital, antihistamínicos, antiasmáticos, antiepilépticos  
Epilepsias: *petit mal* y del lóbulo temporal  
Neurofibromatosis.  
Mucopolisacaridosis tipo III  
Esclerosis tuberosa  
Síndrome X-Frágil  
Síndrome de Turner  
Síndrome de Angelman y Williams  
Trastornos ORL  
Trastornos del sueño (síndrome de apneas-hipopneas del sueño [SAHS] y síndrome de piernas inquietas [SPI])  
Cefaleas

## ***Problemas psiquiátricos***

Retraso mental  
Trastornos de ansiedad, Trastornos del comportamiento (trastorno negativista desafiante o de la conducta), Trastornos del humor (bipolar o depresión) no ligados al TDAH  
Trastorno generalizado del desarrollo, trastorno del espectro autista

## ***Otras condiciones***

Retraso escolar o trastornos del aprendizaje no ligados al TDAH  
Trastornos del lenguaje y del habla  
Trastorno coordinación motora  
Abandono, abuso, maltrato infantil  
Infraestimulación  
Sobreestimulación  
Altas capacidades

# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- retraso mental
- trastornos de aprendizaje
- trastornos generalizados del desarrollo
- trastornos del lenguaje (no incluido en la guía)jji
- trastornos del comportamiento
- trastornos de ansiedad
- trastornos del estado de ánimo
- abuso de sustancias
- estrés
- negligencia/abuso infantil
- malnutrición
- inconsistencia en pautas educativas

- encefalopatías postraumáticas o postinfecciosas,
- epilepsia,
- trastornos del sueño (apneas del sueño, síndrome de piernas inquietas
- síndrome de movimientos periódicos de las extremidades)
- trastornos sensoriales (déficit visuales y auditivos significativos)
- efecto secundario de fármacos (broncodilatadores, antiepilépticos...)
- disfunción tiroidea,
- intoxicación por plomo,
- anemia ferropénica.

Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes

La mayoría pueden detectarse con una valoración clínica completa



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



MINISTERIO  
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD

Plan de Calidad  
para el Sistema Nacional  
de Salud



Generalitat de Catalunya  
Departament  
de Salut

# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- retraso mental
- trastornos de aprendizaje
- trastornos generalizados del desarrollo
- trastornos del lenguaje (no incluido en la guía)jji
- trastornos del comportamiento
- trastornos de ansiedad
- trastornos del estado de ánimo
- abuso de sustancias
- estrés
- negligencia/abuso infantil
- malnutrición
- inconsistencia en pautas educativas

- encefalopatías postraumáticas o postinfecciosas,
- epilepsia,
- trastornos del sueño (apneas del sueño, síndrome de piernas inquietas)
- síndrome de movimientos periódicos de las extremidades)
- trastornos sensoriales (déficit visuales y auditivos significativos)
- efecto secundario de fármacos (broncodilatadores, antiepilépticos...)
- disfunción tiroidea,
- intoxicación por plomo,
- anemia ferropénica.

Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes

Comorbilidad vs diagnóstico diferencial= "evaluación neuropsicológica"



... TDAH y neurodesarrollo

# Conclusiones

# Conclusiones

## Trastorno del neurodesarrollo

- Neurobiología compartida
- Distribución normal?

## Solapamiento

- Clínico entre diferentes TND
- Genético entre diferentes TND
- Neurobiológico entre diferentes TND
- Diagnóstico: “clasificación” sintomática específica del TND

## Dimensionalidad

- En la mayoría de los TNDs
- En el TDAH: contrasta con DSM-5

## TDAH y dimensionalidad

- Instrumentos clínicos: no distribución normal
- Instrumentos cognitivos: distribución normal?

*Muchas Gracias*

