



**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA**

TRABALLO FIN DE GRAO DE MEDICINA

Título do TFG: **Análise de perfíles fenotipo-xenotipo no trastorno do espectro autista**

AUTOR: **Chillón Camaño, Mar**

TITOR/A: Carracedo Álvarez, Ángel María

COTITOR/A: Concheiro Guisán, Ana

Departamento: Pediatría

Curso académico: 2019/2020

Convocatoria:

ÍNDICE

RESUMO.....	3
INTRODUCCIÓN.....	6
1. Definición do Trastorno do Espectro Autista (TEA)	6
2. O espectro do trastorno. Cadros sindrómicos.....	6
2.1. TEA sindrómico	
2.2. TEA non sindrómico	
3. Aproximación diagnóstica semiolóxica na tipificación dos TEA.....	8
3.1. Anamnese e exploración física	
3.2. Presenza de comorbilidades	
3.2.1. Patoloxía psiquiátrica	
3.2.2. Trastornos do sono e epilepsia	
3.2.3. Alteracións inmunolóxicas e gastrointestinais	
3.3. Bioquímica	
4. Probas complementarias e escalas para o diagnóstico.....	12
4.1. Técnicas de neuroimaxe	
4.2. Escalas	
4.2.1. ADI-R	
4.2.2. ADOS-G	
4.2.3. M-CHAT	
4.2.4. CARS	
5. Base xenética.....	14
5.1. Xenos asociados a risco de TEA	
5.2. Variantes do número de copia	
6. Principais test diagnósticos.....	16
6.1. Estudo array	
6.2. Estudo de secuenciación completa de xenoma e de exoma	
6.3. Estudo de asociación de xenoma completo	
6.4. Estudo de asociación de epixenoma completo	
7. Variables de significado incerto.....	19
8. Aproximación terapéutica.....	19
8.1. Abordaxe farmacolóxica	
8.2. Abordaxe psicopedagóxica	
9. Repercusión sociofamiliar do TEA.....	20
10. Motivación persoal.....	22
OBXECTIVOS.....	23
MATERIAL E MÉTODOS.....	24
CASOS CLINICOS.....	26
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIÓNS.....	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

RESUMO

Introdución: O trastorno do espectro autista (TEA) é un trastorno verdadeiramente amplo, onde podemos atopar cadros sindrómicos e non sindrómicos con importantes comorbilidades asociadas, ao cal tratamos de achegarnos na actualidade con numerosas e novedosas técnicas buscando establecer unha diagnose xenética, sempre vencellada a unha elaborada exploración física.

Obxectivos: Realizar unha revisión bibliográfica actualizada e de acordo aos niveis de evidencia establecidos sobre os achados xenéticos en relación co trastorno do espectro autista e ampliála á correlación xenotipo-fenotipo, así como a descrición de varios cadros clínicos dentro do espectro xunto co seu correspondente perfil xenético.

Material e métodos: Revisión bibliográfica e análise de casos clínicos a partir da literatura, un sindrómico e outro non sindrómico, en base á correlación xenotipo-fenotipo.

Casos clínicos: Presentación de dous casos clínicos: unha síndrome de Rett e unha síndrome de Asperger e as correspondentes mutacións asociadas.

Conclusións: O trastorno do espectro autista é enormemente heteroxéneo, con grandes diferenzas en canto a semioloxía, xenética e diagnóstico entre os cadros sindrómicos e os non sindrómicos. Futuros achados na xenética do TEA axudarán a clarificar mellor a correlación xenotipo-fenotipo neste trastorno

RESUMEN

Introducción: El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno verdaderamente amplio, donde podemos encontrar cuadros sindrómicos y no sindrómicos con importantes comorbilidades asociadas, al cual tratamos de acercarnos en la actualidad con numerosas y novedosas técnicas buscando establecer un diagnóstico genético, siempre de la mano de una exploración física detallada.

Objetivos: Realizar una revisión bibliográfica actualizada y de acuerdo a los niveles de evidencia establecidos sobre los hallazgos genéticos en relación con el trastorno del espectro autista y ampliarla a la correlación genotipo-fenotipo, así como la descripción de varios cuadros clínicos dentro del espectro junto a su correspondiente perfil genético.

Material y métodos: Revisión bibliográfica y análisis de casos clínicos a partir de la literatura, uno sindrómico y otro no sindrómico, en base a la correlación genotipo-fenotipo.

Casos clínicos: Presentación de dos casos clínicos: un síndrome de Rett y un síndrome de Asperger y las correspondientes mutaciones asociadas.

Conclusiones: El trastorno del espectro autista es enormemente heterogéneo, con grandes diferencias en cuanto a semiología, genética y diagnóstico entre los cuadros sindrómicos y los no sindrómicos. Futuros descubrimientos en la genética del TEA ayudarán a clarificar mejor la correlación genotipo-fenotipo en este trastorno.

ABSTRACT

Introduction: The Autism Spectrum Disorder (ASD) is an extensive disorder, where can be found syndromic and non-syndromic cases with significant comorbidities, which we are currently trying to approach using numerous and novel techniques seeking to establish a genetic diagnosis, always together with a detailed physical examination.

Objectives: To carry out an updated bibliographic review according to the levels of evidence established on the genetic findings concerning autism spectrum disorders and to extend it to the genotype-phenotype correlation, as well as the description of several clinical cases within the spectrum together with their corresponding genetic profile.

Material and methods: A bibliographic review and the analysis of clinical cases from the literature, one syndromic and the other non-syndromic, based on the genotype-phenotype correlation.

Clinical cases: Presentation of two clinical cases, Rett syndrome and Asperger syndrome, and the corresponding associated mutations.

Conclusions: The autism spectrum disorder is enormously heterogeneous, with great differences in terms of semiology, genetics and diagnosis between syndromic and non-syndromic cases. Future discoveries in the genetics of ASD will help to clarify better the genotype-phenotype correlation in this disorder.

INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN DO TRASTORNO DE ESPECTRO AUTISTA

O hoxe en día coñecido como **trastorno de espectro autista, ou TEA**, foi descrito por primeira vez como tal en 1943 grazas a Leo Kanner. A definición foi mudando co tempo e o descubrimento de diversos achados na investigación.

O TEA defínese como un trastorno xeralizado do neurodesenvolvemento caracterizado por dificultades que impiden unha adecuada interacción social e a conseguinte comunicación co medio, sumadas a uns patróns de intereses moi específicos e condutas repetitivas e estereotipadas. O mecanismo destes trastornos é complexo, con anormalidades da conectividade do cerebro estendidas, onde os compoñentes xenéticos e as modificacións epixenéticas xogan un papel fundamental.

Na actualidade, grazas á última actualización do Manual Estatístico e Diagnóstico das Enfermidades Mentais (**DSM-V**) en 2013, fálase dunha única estrutura composta por síntomas que engloba todos estes trastornos baixo un termo xeral chamado **trastornos do espectro autista**, con diferentes niveis de gravidade. (1)

Na nova clasificación incorporada na quinta e última edición do manual, divídese o trastorno en subtipos segundo dúas categorías de síntomas: os problemas sociais e as estereotipias e condutas repetitivas. Estas, definidas en función da severidade, a etioloxía subxacente e as condicións que poden ter lugar en comorbilidade (considerada a discapacidade intelectual coma unha das afeccións asociadas máis importantes). As principais diferenzas respecto á anterior edición son a concesión dunha maior importancia á reactividade sensorial, a agrupación da clínica relacionada coa interacción social e a comunicación nunha mesma categoría, definindo tres niveis, do 1 ao 3, en función do apoio requerido. (2)

A día de hoxe seguimos sen contar con biomarcadores definitorios, sendo un diagnóstico estritamente clínico, cunhas particularidades de tal dimensión que permiten xustificar a actual identidade autónoma do TEA, considerando a intensidade e calidade dos síntomas de cara a establecer un pronóstico e tratamento personalizados. (2)

2. O ESPECTRO DO TRASTORNO. CADROS SINDRÓMICOS

Primeiramente, a diagnose do autismo é comportamental, mais unha das clasificacións máis populares dentro deste trastorno é a que clasifica aos individuos autistas como **sindrómicos** ou **idiopáticos** (non **sindrómicos**).

2.1. TEA SINDRÓMICO

O coñecido como **TEA sindrómico** é aquel cunha base etiolóxica e xenética máis dilucidada, un trastorno cun patrón clínico de anormalidades somáticas ou trastornos psiquiátricos definido e un fenotipo neuroconductual que debe incluír un trastorno do espectro autista, xunto con a lo menos outros, e só se existe un nexos causal entre as dúas síndromes presentes no individuo. As comorbilidades máis frecuentes, das que falaremos

máis adiante, son en primeiro lugar a discapacidade intelectual, seguida dos trastornos conxénitos do metabolismo, a epilepsia e as infeccións, xa sexan conxénitas ou adquiridas.

É típico o TEA sindrómico cando a diagnose é parte da presentación clínica dunha síndrome xenética previamente coñecida. O pronóstico e o predominio ou non dun sexo veñen determinados polo trastorno que atopemos de base (a pesar de que non sempre se atopa), e o retraso mental adoita ser unha constante. (3) (4)

Táboa 1: Principais cadros sindrómicos relacionados cos trastornos do espectro autista (4) (5)

SÍNDROME	REXIÓN CROMOSOMAL	XENES AFECTADOS E BIOQUÍMICA	FENOTIPO
Prader-Willi	Deleción 15q11-q13. Falta de expresión de orixe paterna ou alteración no patrón de metilación Disomía uniparental ser prematerna: Sobreexpresión do xene materno	Ubiquitina proteína ligasa (UBE3A) Alteración no metabolismo OXT: menor cantidade de neuronas secretoras en hipotálamo e altos niveis de oxitocina en LCR	-Discapacidade intelectual -Irritabilidade -Hiperfaxia -Obesidade -Trastorno obsesivo-compulsivo -Escasas habilidades sociais -Verborrea, con tendencia a ser reiterativos sobre certos temas
Angelman	Deleción 15q11-q13. Falta de expresión de orixe materna	E6AP-3A ubiquitinproteínligasa (desequilibrio no extremo do xene UBE3A), importante para a degradación de proteínas nas neuronas	- Rasgos físicos característicos -Hiperactividade -Aleteo mans -Convulsións -Discapacidade intelectual -Epilepsia -Ausencia linguaxe e problemas de relación social -Trastornos sono -Fascinación pola auga e a música
X fráxil (SXF)	Mutacións completas en Xq27.3, orixinadas por alelos inestables chamados premutacións Causa xenética máis frecuentemente achada no autismo	Silenciamento transcricional do xene FMR1, que codifica a proteína FMRP pola expansión e metilación de repeticións CGG na rexión 5' non traducida do xene	-Dismorfias faciais características -Discapacidade intelectual -Linguaxe perseverante e repetitivo con problemas de relación social -Pobre contacto visual -Déficit de atención
Rett	Mutación no brazo longo do cromosoma X (Xq28) Mulleres (adoita ser letal en homes)	Xene MeCP2, que codifica unha proteína de unión a Metil CpG Outros xenes: CDKL5, FOXP1, NTNG1, BDNF	-Fenotipo autístico severo -Regresión psicomotora -Movementos estereotipados manuais -Marcha atáxica -Falta de interacción social
Smith-Magenis	Deleción parcial ou total de 17p11.2	Retinoid acid induced 1 (xene RAI1)	-Aspecto típico, estatura curta -Trastornos do sono -Convulsións -Linguaxe -Conduta estereotipada, patrón condutual - TDAH
Down	Trisomía 21	Superóxido dismutasa (xene SOD1) Outros xenes: COL6A1, ETS2, CAF1A, DYRK	-Linguaxe -Conduta estereotipada -Agresividade -TDA/H -Conduta oposición desafiante

Williams	Microdeleción ou monosomía 7q11.23	Xene da elastina (ELN) e do enzima denominado LIM- cinasa (LIMK1)	-Rasgos físicos peculiares -Retraso desenvolvemento motor e cognitivo -Labilidade emocional -Hipersensibilidade auditiva -Déficit visuoespacial e da linguaxe -Dificultade na socialización cos seus iguais de idade
Complexo esclerose Tuberosa	Mutacións en 9q34 ou 16p13.3	Hamartina (TSC1), Tuberina (TSC2), responsables do efecto supresor tumoral	-Tuberomas de diversa localización -Anomalías corticais: microdisxenesias, heterotopias, defectos laminación -Linguaxe -Conduta estereotipada -Socialización
Timothy	Mutación en 12p13.3 Herdanza autosómica dominante	Canal de calcio (CACNA1C)	-Fenotipo autista -Arritmias letais e cardiopatía conxénita -Déficit inmunitario -Hipoglicemias -Alteracións cognitivas
Neurofibromatose tipo I	Trastorno monoxénico autosómico dominante de alta penetrancia	Alelo de 6 repeticións AAAT do xene NF1 en relación con TEA grave	-Retraso mental -Síntomas cutáneos: manchas café con leite, neurofibromas, nódulos Lisch -Escoliose
Phelan-McDermid	Microdeleción 22q13.3	Perda de función do xene SHANK3 (tamén chamado ProSAP2), responsable da organización estrutural das dendritas ao influir sobre as neurolixinas	-Retraso psicomotor -Discapacidade intelectual -Déficit linguaxe -Hipotonía central -Dismorfias menores

2.2. TEA NON SINDRÓMICO

O **TEA non sindrómico**, idiopático ou esencial, pola contra, sería aquel concebido coma un trastorno puro, de etiloxía non coñecida e base xenética incerta, ao igual que o seu pronóstico. Con predominio en varóns, non ten outra sintomatoloxía asociada que se poida ligar ao proceso, ademais de carecer de marcadores biolóxicos patognomónicos dunha enfermidade de base. O espectro de gravidade pode sufrir gran variabilidade en función do caso co que esteamos a tratar. (4)

3. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA SEMIOLÓXICA NA TIPIFICACIÓN DOS TEA

Á hora dun primeiro achegamento ao paciente con TEA na práctica clínica, os pasos a seguir deberían ser en primeiro lugar a elaboración dunha historia clínica persoal e familiar detallada, sempre acompañada dunha adecuada exploración física recolectando as características fenotípicas específicas. Tras este primeiro procedemento, teremos que descartar a través da xenética molecular a posible relación con outras síndromes prevalentes máis graves (as mencionadas previamente na táboa 1, entre outras).

En caso de retraso mental e ausencia de cribado perinatal, é recomendable a realización dun estudo sérico e urinario na busca dos niveis de TSH ou aminoácidos coma

a fenilalanina. Se existe a sospeita de convulsións, certa actividade epiléptica, casos de regresión social ou comunicativa (de maior gravidade canto máis precoz é a instauración) ou cadros comportamentais explosivos de intermitente aparición, adoita ser interesante proceder con estudos electroencefalográficos e polisomnografía.

Finalmente, a escoller segundo os achados previos, estaría indicado solicitar exploracións non rutinarias, como a resonancia magnética, o TAC craneal ou incluso estudos enzimáticos e biopsias musculares, localizando as posibles comorbilidades neurocondutuais (discapacidade intelectual, trastorno de ansiedade, insomnio) e neurolóxicas (epilepsia e anomalías conxénitas principais) que poidan estar asociadas. (4)
(6)

3.1. ANAMNESE E EXPLORACIÓN FÍSICA

Adoítamos chegar a este diagnóstico nas etapas temperás da vida, entre o ano e medio e os dous anos de idade, existindo un risco cinco veces maior de afectación en nenos en comparación coas nenas. En moitos casos, tamén o é mostrar un desenvolvemento anodino durante os primeiros anos. A pesar de que dun neno a outro se poida atopar un amplo abano de posibilidades, se algo nos permite englobar a todos estes baixo un mesmo nome, son as dificultades en común que presentan á hora de relacionarse co seu entorno.

Algúns dos síntomas a recoñecer antes de que o neno cumpla seis meses poden ser a irritabilidade, a hipo ou hiperreactividade ao medio, a hipo ou hiperactividade e o déficit no desenvolvemento de movementos grosos.

A **exploración física** incluírá de cotío documentación de altura, peso, circunferencia craneal e rasgos dismórficos. Terase que prestar especial atención a cara, mans e pes. A cara debería ser examinada, buscando anormalidades cutáneas asociadas con neurofibromatose tipo I (manchas café con leite, pecas axilares/inguinais, neurofibromas cutáneos/subcutáneos) ou esclerose tuberosa (máculas hipopigmentadas, anxiofibromas faciais, fibromas ungueais). Isto pode permitir ao clínico identificar **unha síndrome específica** asociada a TEA baseada nos rasgos clínicos. Para os que carecen dun adestramento experto en dismorfoloxía, aquelas que poderían ser razoablemente recoñecidas inclúen, por exemplo, a síndrome de Down, o complexo de esclerose tuberosa, a síndrome do X fráxil e a síndrome en relación coa mutación no xene homólogo de fosfatasa e tensina (PTEN) asociados a TEA nun neno con macrocefalia extrema (>3 desviacións estándar).

Se unha síndrome non clínica é identificada, o exame morfolóxico podería ser usado para clasificar o neno como portador dun TEA esencial (non dismórfico) ou complexo (o coñecido coma sindrómico, con anormalidades físicas e/ou conxénitas). (6)

Buscando chegar á conclusión axudándonos dos correspondentes estudos xenéticos, atopamos unha asociación entre os antecedentes familiares de discapacidade intelectual e un exame xenético patolóxico. Coa única excepción do paladar, atopamos unha maior proporción xeralizada de rasgos dismórficos nos individuos cun test fóra da normalidade. As alteracións localizadas con maior prevalencia no grupo con resultados significativamente anómalos foron o cabelo mal implantado, unha maior proporción de labio superior fino, o filtrum longo ou a micrognatia. Case o 70% dos individuos cun

resultado de estudo array patolóxico presentan máis de tres rasgos dismórficos asociados, ademáis de presentar un maior número de malformacións conxénitas (neurolóxicas, cardíacas e uroxenitais en podio de frecuencia). No estudo do tono muscular, pola súa banda, quedou ao descuberto un claro predominio da hipotonía a niveis tanto axial como sobre todo periférico. (7)

3.2. PRESENZA DE COMORBILIDADES

Aínda que se ten constancia de moitos casos diagnosticados como autismo de alto rendemento (severidade nivel 1, coñecidos coma síndrome de Asperger), cun coeficiente intelectual por riba da media, a presenza de **discapacidade intelectual**, xunto co trastorno de déficit de atención e hiperactividade, supón a problemática principal acompañante deste trastorno, por diante da epilepsia.

Estenderíamonos moi longamente á hora de reseñar unha relación de problemática de saúde vinculada con este trastorno na primeira etapa da vida: mortalidade prematura, problemas respiratorios e de oído, alerxias a determinados alimentos, rinite alérxica, dermatite atópica, diabete mellitus, asma, trastornos intestinais, problemas de sono, esquizofrenia, convulsións, distrofia muscular, migrañas, etc. Xa na vida adulta poderíamos engadir a osteoporose, entre outros. Unha problemática que se ve condicionada pola dificultade de comunicación co mundo profesional da medicina por parte das persoas con TEA, xa na súa propia manifestación física, como á hora de interpretar mecanismos na sintomatoloxía e outros comportamentos. (8)

3.2.1. Patoloxía psiquiátrica

Afortunadamente, cada vez son coñecidos máis estudos e investigacións sobre as reais e potenciais asociacións de sintomatoloxía e enfermidades de todo tipo coas condicións altamente complexas e heteroxéneas do neurodesenvolvemento en persoas con TEA. Por outra parte, tamén é certo que moitos síntomas e comportamentos que fundamentalmente se desenvolven no autismo son etiquetados como casos illados de saúde mental, ansiedade, agresividade, irritabilidade, impulsividade, pertubación de sono... podendo enfocarse de xeito incorrecto.

A derivación, que se viña facendo polo regular aos campos da psiquiatría e neuroloxía, conlevaba unha falta do necesario e correcto enfoque integral de hoxe en día. Investigacións neurolóxicas, inmunolóxicas, metabólicas, endocrinas e epidemiolóxicas, deben estar presentes á hora de dar a resposta correcta en cada caso. O incremento de prevalencia na poboación, de persoas con este tipo de trastorno, vai favorecer a investigación e avances neste tema.

Estudos recentes falan dunha maior prevalencia de esquizofrenia en individuos con TEA respecto á poboación xeral (9), aínda que o máis probable na práctica clínica diaria aínda hoxe é que ambos diagnósticos dean lugar a confusión. Debemos prestar especial atención a non confundir a fala desorganizada e ideacións delirantes, propias dos psicóticos, co discurso idiosincrásico e as fortes conviccións características dos autistas. Na actualidade, o DSM-V permite a comorbilidade entre ambos trastornos, mais sempre e cando a aparición do trastorno autista sexa previa ó primeiro episodio psicótico. (10)

Expertos tamén fan referencia á influencia dos trastornos do sono cunha maior aparición de epilepsia, que tratamos a continuación.

3.2.2. Trastornos do sono e epilepsia

O sono e a epilepsia aféctanse de maneira recíproca: entre os nenos epilépticos hai unha maior taxa de prevalencia dos trastornos do sono, en relación, entre outras cousas, cuns niveis baixos de melatonina en sangue. Á súa vez, as convulsións poden verse exacerbadas pola privación do **sono**. As actividades cognitivas excesivas e repetitivas propias destas persoas, incluídos os pensamentos intrusivos, poden determinar a hiperactivación fisiolóxica e a hiperreactividade emocional, o que contribúe a padecer insomnio de conciliación, a alteración máis frecuente á hora de durmir. Aínda así debemos ser conscientes de que, dada a natureza complexa dos TEA, a etiología de problemas do sono é probablemente multifactorial. (11)

No caso da **epilepsia**, atópase un maior risco nos nenos que experimentan espasmos infantís, mais os principais factores de risco son o coeficiente intelectual e a idade, cunha asociación máis forte en adultos e casos de discapacidade intelectual. Canto máis profundo é o retraso mental, máis elevada é a prevalencia. As alteracións epileptiformes son frecuentemente recoñecidas no electroencefalograma dos nenos con TEA, coa punta ou punta onda centro-encefálica como patrón máis común en síndrome coma a de Rett (4). Por outra banda, sábese da presenza de marcadores de desenvolvemento temperán de autismo en nenos con esclerose tuberosa, atopando aos doce anos un elevado déficit en dominios cognitivos en comparación con outros nenos da mesma idade. (12)

3.2.3. Alteracións inmunolóxicas e gastrointestinais

Tamén están estudados os efectos das alerxias no comportamento e neurodesenvolvemento das persoas con este trastorno, así como a forte asociación do autismo con certa disfunción no sistema inmunolóxico ou niveis séricos de citocinas alterados, desenvolvendo máis frecuentemente asma e eccemas. (13)

Os hábitos de vida (estrinximento, vómitos, polifaxia, polidipsia...) van ser causa de grandes e graves casos de problemas gastrointestinais (flora bacteriana irregular, entre outros) que se manifestan nestas persoas, existindo unha clara correlación entre a gravidade deste tipo de problemas co grao de discapacidade propiamente dita. (8)

O metabolismo das persoas cun forte grao de autismo ten unhas características complexas e moi específicas, aspecto que hai que estudar en cada caso. As principais alteracións metabólicas dun fenotipo autista son a fenilcetonuria, as alteracións no ciclo da urea e no metabolismo das purinas, as deficiencias do encima succinato semialdehído deshidroxenasa e a hiperuricemia (5). A sintomatoloxía de malabsorción remata en moitos casos nunha diagnose de enfermidade celíaca. Algúns estudos inciden na importancia da alimentación como elemento fundamental a ter en conta. Un exemplo podería ser a teoría da conveniencia dunha dieta cetoxénica na alimentación das persoas con TEA, co fin de regular e mellorar o estado xeral e comportamento das súas condutas, contrarrestando o abuso de azucres e hidratos nas súas dietas diarias. Cando ditos nenos foron sometidos a dietas sen gluten, en moitos casos atopouse que a sintomatoloxía da enfermidade diminuíu. (5) (8)

A maiores, atopámonos cunha dificultade engadida á hora de detectar comorbilidades médicas nas persoas con TEA, á vez que son moito máis prevalentes respecto á poboación xeral. Isto débese á sobreposición dos síntomas do trastorno sobre outras posibles alteracións presentes, o que unido ao déficit de comunicación ao tratar de interactuar con eles e unha sintomatoloxía ás veces ambigua, supón unha serie de obstáculos a saltar, á vez que a miúdo córrese o risco de caer no erro de considerar certas problemáticas como parte do trastorno, e consecuentemente, non prestarlle a atención debida. (8)

Os nenos e adultos con TEA necesitarán unha atención e seguimento especiais por parte dos profesionais da saúde, debido ao acentuado risco ao que están expostos de cara a sufrir desregulacións do sistema inmunitario, procesos alérxicos, variadas sensibilidades alimentarias, trastornos gastrointestinais, un excesivo estrés oxidativo, disfunción metabólica e mitocondrial, perturbacións autónomas, actividade convulsiva subclínica e epilepsia franca. Investigacións realizadas nos últimos tempos demostran que a intensidade de moitas destas condicións vai da man dunha maior intensidade dos síntomas do TEA. (8)

3.3. BIOQUÍMICA

A nivel bioquímico, é coñecida a asociación do autismo coa epilepsia, en relación a mutacións en xenes do sistema excitador (glutamatérxico) e inhibitorio (gabaérxico) neuronal. Tamén a diminución dos enzimas do sistema gabaérxico e da dispoñibilidade de GABA en autistas (niveis xeralmente baixos), así como o desencadeamento de crises convulsivas con orixe en relación ás mutacións nos xenes que codifican as subunidades do canal de sodio neuronal dependente de voltaxe SCN1A e SCN2A (alfa 1 e 2). (5)

A asociación entre un desequilibrio glutamato/GABA e os trastornos de espectro autista pode guiar a unha disfunción da formación sináptica, con excitotoxicidade por unha elevada concentración de GLUT, TNF-alfa e IL-6 baixos, e IFN-gamma e IFI-16 considerablemente elevados, producindo neuroinflamación. (1)

Trátase pois de ir dando resposta as distintas comorbilidades xa coñecidas, marcando obxectivos e acadando resultados cara unha mellor calidade de vida, así como de seguir a descubrir outras asociacións de dependencia para incidir nos mesmos. Reparando nalgunhas asociacións concretas, chegamos a que a deficiencia de comunicación social co entorno familiar e mundo profesional da medicina, así como os umbrais de hipersensibilidade sensorial e orgánica das persoas con este trastorno (Mazz 11), son considerados como factores clave nesta elevada estatística de porcentaxe de mortalidade temperá. Aínda que tamén existen outro tipo de publicacións que apuntan a que ese risco en relación cos TEA non se deba ao trastorno en si, senón á propia discapacidade intelectual e ás condicións persoais de saúde. A presenza de epilepsia en moitos casos tamén é un factor determinante de alto risco de mortalidade.

4. PROBAS COMPLEMENTARIAS E ESCALAS PARA O DIAGNÓSTICO

4.1. TÉCNICAS DE NEUROIMAXE

As técnicas de neuroimaxe, pola súa parte, permitíronnos atopar alteracións nos sistemas serotoninérxico, gabaérxico, catecolaminérxico e colinérxico. Os achados máis significativos foron unha redución do tamaño neuronal, o aumento na densidade celular do sistema límbico e cerebelo e unha disfunción en áreas corticais. En relación a isto último, destaca a presente no lóbulo frontal, o lóbulo temporal e a cortiza cingulada, en relación con problemas de atención e da función executiva encargada da planificación e organización, cunha conseguinte falta de autonomía para a toma de decisións. Pola súa parte, a disfunción en hipocampo e amígdala afecta á memoria de traballo ou de recoñecemento e á codificación verbal, dependendo da severidade.

Grazas á **RMN cerebral**, podemos atopar en nenos autistas un volume total do cerebro aumentado e o alongamento da cortiza prefrontal dorsolateral e cortiza frontal medial, ganglios basais, amígdala e hipocampo, mais debemos racionalizar a realización destas probas para cada caso concreto a partir dun extenso coñecemento dos achados previos. (1) (4)

Xunto ás probas de imaxe, é recomendable prestar atención na busca de regresións de tipo agudo, microcefalia, defectos faciais da liña media, epilepsia, alteracións pigmentarias ou unha exploración neurolóxica anómala.

4.2. ESCALAS

Nos últimos anos, o diagnóstico en nenos e adolescentes baseouse na combinación de varios instrumentos coma o Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) e o Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G) (13) e escalas coma a Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT), actualmente tamén revisada para seguemento comprobando as respostas dos pais no comportamento dos nenos, e a Childhood Autism Rating Scale (CARS). Estes son universalmente admitidos como os máis adecuados e completos para detallar o fenotipo clínico e o grao de severidade dos síntomas.

4.2.1. ADI-R

Por un lado, o **ADI-R** é unha entrevista semiestruturada baseada na definición de autismo da CIE-106, conformada por elementos que describen diferentes condutas características nestes trastornos e agrupándoos en áreas: comunicación e linguaxe, interacción social e condutas restritivas, repetitivas ou estereotipadas. Todo comeza entrevistando aos pais ou cuidadores co fin de recaudar información acerca da historia do desenvolvemento do neno e a conduta actual, diferenciando entre a presenza ou ausencia de TEA. (14)

4.2.2. ADOS-G

Por outro lado, o **ADOS-G** permite facer unha observación estandarizada da conduta a través de catro módulos valorando idade e nivel de linguaxe, e proporcionando información precisa sobre o estado das habilidades sociais e comunicativas e os

comportamentos estereotipados do neno no presente. Está considerado gold standard e un test de calidade, definindo o nivel de preocupación respecto ao posible diagnóstico. (14)

4.2.3. M-CHAT

Non cabe a posibilidade de esquecerse, por outra banda, do **M-CHAT**, ferramenta indispensable para a detección de autismo en nenos. Este consiste nunha entrevista dirixida aos pais con preguntas a responder con si ou non sobre as actitudes observadas no seu fillo ou filla. Actualmente incluída dentro do programa do neno san na primeira toma de contacto á hora de elaborar a historia clínica, co obxectivo de recoñecer o maior número de casos o antes posible. Aplicada principalmente en nenos de entre 18 e 24 meses, foi suxerida como parte do algoritmo de manexo en diferentes guías clínicas, de maneira que se poida reducir a fenda de tempo investida entre sospeita, diagnóstico e intervención. Dentro dos 23 ítems a avaliar, podemos atopar anomalías sensoriais ou motoras, intercambio social, atención conxunta temperá, linguaxe e comunicación, destacando o recoñecemento de déficits no coñecido como comportamento prosocial, en relación principalmente ó deterioro da empatía cognitiva. Os achados conseguidos empregando este test durante o desenvolvemento temperán poderían axudar a previr retrasos no vocabulario e o ámbito socioemocional, que poden guiar posteriormente a déficits tardíos en habilidades comunicativas. (15) (16)

4.2.4. CARS

Outra das escalas máis aplicadas na clínica e investigación, a **CARS**, máis sinxela de aplicar sen perder eficacia. É observacional e deixa ao clínico avaliar 14 dimensións diferentes, ás que engade unha valoración global baseada na impresión diagnóstica xeral: dende a relación social e a resposta emocional, ata o uso dos sentidos, dos obxectos e a adaptación ós cambios. (14)

5. BASE XENÉTICA NOS TRASTORNOS DO ESPECTRO AUTISTA

A identificación dunha posible causa xenética en nenos con trastornos do neurodesenvolvemento é crucial dadas as súas implicacións pronósticas e terapéuticas, ademais de axudar a establecer un adecuado consello xenético. (17)

Os primeiros estudos que acharon os cariotipos máis frecuentes tras facer o estudo xenético resultaron conter en moitos casos mutacións supernumerarias isodicéntricas do cromosoma 15 afectando a rexión implicada na síndrome de Prader-Willi, a síndrome de Angelman (moitos individuos teñen catro copias da rexión 15q proximal en vez das dúas copias habituais), a síndrome de Down e aneuploidías cromosómicas sexuais.

Para dirixir a complexidade fenotípica do trastorno de espectro autista, Miles et al (6) suxeriron a exploración física dun neno afectado para anomalías físicas menores e anormalidades de medición antropométricas significativas, entre as que se inclúen o hipertelorismo ocular e a macrocefalia. Ademais, estes asignaron un punto para cada anomalía destes tipos e dous puntos para cada anormalidade conxénita maior dando unha puntuación total de dismorfloxía para cada neno, con tres categorías morfolóxicas como resultado: esencial, equívoca ou complexa. Esta equipa hipotetizou que, xa que os casos de TEA equívoco e complexo mostraban evidencia dunha problemática durante a

morfoxénese temperá, eles serían xeneticamente diferentes de aqueles con TEA esencial, ó que nos referimos previamente coma non sindrómico. O algoritmo creado baseábase na premisa de que excluindo nenos con síndromes clinicamente definidas, é máis probable que os síndromes molecularmente definidos destaquen entre individuos con morfoloxía equívoca ou complexa.

A maioría de variantes de copia e mutacións en xenes asociados a risco de TEA identificados por enfoques dados dende a perspectiva de todo o xenoma están caracterizados pola penetrancia incompleta para TEA e a expresividade variable ou pleiotropía, con respecto ás anormalidades somáticas relacionadas. (6)

Entre as variantes que contan para os casos achados de TEA asociados a variantes de copia e xenes de risco, atopamos moitos que converxen en vías biolóxicas compartidas, incluíndo desenvolvemento neuronal e guía axonal, función sináptica e remodelamento da cromatina. Estes coñecementos prometen proximamente intervencións terapéuticas guiadas. (6)

Non obstante a diversidade existente entre os xenes de risco asociados a TEA, moitos deles son partícipes a mencionar en vías relacionadas coa función das neuronas, como a neuroxénese e a plasticidade sináptica, a conectividade e a migración neuronal, aliñadas co feito de que os trastornos de espectro autista son grupos de condicións principalmente neuropsiquiátricas. Moitos estudos demostraron que a presenza de danos na conectividade neural e as funcións sinápticas pode xogar un rol clave no desenvolvemento de TEA.

5.1. XENES ASOCIADOS A RISCO DE TEA

Se temos que falar de **xenes asociados a un maior risco de desencadear TEA**, en primeiro lugar co estudo da secuenciación completa do exoma e posteriormente coa do xenoma, demostrouse a probabilidade de determinados xenes para conferir risco, baseada no achado de múltiples mutacións de perda de función de novo en casos de TEA non relacionados entre eles. Entre estes xenes que aportan unha maior certeza inclúense o CHD8, ARID1B, SCN2A, DYRK1A, SYNGAP1, ADNP e SHANK3. (3) (6)

A xenética do autismo revela a presenza de xenes que participan na constitución do sistema nervioso e as implicacións para o desenvolvemento da linguaxe, a socialización, a conduta, e ata alteracións neuronais. As novas ferramentas moleculares, como por exemplo a identificación das variacións no número de copia (CNV), a secuenciación paralela masiva ou o xenotipado masivo, permiten explorar as causas xenéticas do TEA.

Achar xenes relacionados co desenvolvemento da linguaxe, a socialización e a conduta dará a oportunidade de establecer as interaccións entre eles e plantexar os mecanismos moleculares que participan no autismo. (5)

5.2. VARIACIÓNS NO NÚMERO DE COPIA

Estudos realizados en familias mostran que as CNV poden herdarse ou aparecer de novo, principalmente por recombinación homóloga non alélica. Ademais, viuse que preto do 10% do xenoma sofre algunha variación no número de copias en individuos sans, incluso entre membros dunha mesma familia. Porén, a pesar da súa importancia, a

magnitude na que as CNV contribúen ás enfermidades de orixe xenética aínda non está enteiramente definida. (1) (3) (6) (12) (17)

6. PRINCIPAIS TEST XENÉTICOS NOS TEA

A maioría de TEA e casos de retraso do desenvolvemento en relación co trastorno son unha combinación de variantes xenéticas comúns e raras herdadas. Múltiples estudos demostraron unha alta herdabilidade, en gran parte debido a unha variación común, aínda que as variantes raras son as que contribúen finalmente ao risco individual.

Por outro lado, as mutacións non herdadas posúen unha maior relevancia clínica e maior morbilidade asociada cando afectan a xenes restrinxidos á bioloxía do neurodesenvolvemento. A maior parte de xenes mutados participan no desenvolvemento neuronal, a sinaptoxénese e a remodelación de cromatina.

Como xa se viu demostrado, os xenes expresados durante a neuroxénese e vías involucradas son os que contan cun papel máis crítico de afectación na etioloxía do TEA (18). O maior risco xenético reside na acumulación de variantes comúns, estudadas a través do estudo de asociación do xenoma completo, do que falaremos máis adiante. Aproximadamente un pouco máis do 50% da herdabilidade do TEA explícase por variacións comúns, e o resto por variacións raras funcionais, das cales a maior parte son mutacións puntuais.

No que se refire ás alteracións microestruturais (CNVs), as duplicacións causan fenotipos menos severos, e prodúcense menos frecuentemente ó azar no xenoma humano en comparación coas deleccións. Numerosos casos descritos na literatura científica mostran que a duplicación é herdada dun proxenitor con fenotipo normal, e que a clínica será máis grave cando ten lugar por vía materna, aínda que existe unha gran variabilidade intrafamiliar. (7)

Estudos xenéticos básicos orientados segundo o subtipo de trastorno

Entre os trastornos de espectro autista esenciais ou idiopáticos, especialistas como Miles consideran a todos os nenos e nenas cun TEA de causa inexplicada coma firmes candidatos para facer un estudo microarray. Á súa vez, un test da síndrome de X frágil se é neno, un screening da mutación do xene MECP2 ás nenas con discapacidade intelectual (por risco de síndrome de Rett) e un test de screening da mutación no xene PTEN ós nenos e nenas cunha circunferencia craneal superior a tres desviacións estándar. Por outra banda, entre os trastornos de espectro autista complexos distinguimos aqueles nos que temos sospeita de clínica dunha síndrome específica subxacente, nos que se recomenda facer screening de dianas xenéticas concretas (véxase NF1, trisomía do 21...). Se non se atopa asociación con ningunha síndrome e non existe unha alta penetrancia na variante de número de copia, sería aconsellable facer un estudo microarray e un estudo da secuenciación completa do exoma. (6)

Actualmente, sen embargo, estase plantexando o cambio nos criterios de priorización entre as diferentes técnicas, comezando por NGS e pasando posteriormente, se o resultado é negativo, ao estudo arrays de SNPs ou arrays CGH, en vista do rendemento da secuenciación masiva (19). Porén, de cara ao futuro próximo, pola diminución dos

costes da secuenciación masiva, estase a avaliar a secuenciación de xenomas completos coma nova técnica de elección, que cubre as dúas técnicas.

6.1. ESTUDO ARRAY

O test xenético con **arrays, de CGH ou de SNPs**, era ata agora a proba de primeira orde no estudo da discapacidade intelectual e o retraso global do desenvolvemento polo seu rendemento superior ás probas xenéticas convencionais (cariotipo, FISH/MLPA aplicado a telómeros,...) (20). Identifica excesos (duplicacións) e defectos (deleccións) de material xenético constituíndo un dos principais test diagnósticos en nenos con trastornos do neurodesenvolvemento, co obxectivo de coñecer que características clínicas, antropométricas e morfolóxicas aparecen con maior frecuencia en individuos afectados de discapacidade intelectual cun resultado diagnóstico neste test. (7)

Por outra parte, é o primeiro test para detectar CNVs, que son a principal causa destes trastornos. O seu nivel de resolución non ten límite, depende da talla e a distancia entre as probas no array. Unha maior resolución do array pode significar, ademais dun rendemento aumentado do diagnóstico clínico xenético, un nivel máis alto de detección de CNVs benignas ou variantes de significado clínico descoñecido. Definir a patoxenicidade das CNVs é a maior dificultade na interpretación dos resultados do array. O criterio habitual utilizado para a interpretación da relevancia clínica son a herdanza, a talla, o tipo e o contido xenético.

Conta con destacada relevancia en copresenza de discapacidade intelectual, retraso no desenvolvemento ou rasgos dismórficos. Respecto a estes últimos, referíndonos aos craneofaciais, os atopados con maior prevalencia no grupo co estudo array alterado foron unha maior proporción de pelo mal implantado, beizo superior fino, filtrum longo e micrognatia. (7) Unha vez que as CNV son detectadas polo microarray, a súa significancia clínica é determinada por unha avaliación sistemática. A delección dun simple xene pode causar a enfermidade por haploinsuficiencia, fenómeno polo cal algúns xenes expresan un fenotipo anormal ao non atoparse na dose xénica adecuada. A copia remanente dese xene é incapaz de producir un fenotipo normal, e a maioría das CNV gaña ou perde máis fragmentos que un xene afectado. (17)

Intúese un aumento no descubrimento de CNVs patoxénicas máis pequenas porque hai unha tendencia ó aumento do número de laboratorios a usar plataformas de alta resolución. Isto conducirá simultaneamente a un aumento do número de variantes de significado incerto e á necesidade de incluír outros criterios para establecer o seu significado, baseado na recollida de datos de novos pacientes, a correlación xenotipo-fenotipo e un mellor entendemento da complexa interacción dos xenes incluídos nas CNV co xenoma completo. (21)

Existe na actualidade unha necesidade de complementariedade entre o estudo Array e os **paneis de secuenciación completa do exoma (WES)** no diagnóstico etiolóxico do TEA, buscando evitar a realización de test innecesarios e un adecuado uso dos recursos. No futuro será importante ter escalas que midan con precisión as características fenotípicas do paciente para empregar a mellor técnica en cada caso. Na práctica clínica, a determinación dun test xenético debe ser individualizada co paciente que se ten de fronte. (3) (17)

6.2. ESTUDO DE SECUENCIACIÓN COMPLETA DE XENOMA E DE EXOMA

Cando exista un TEA con calquera morbilidade, a secuenciación do exoma, e seguramente o xenoma completo nun futuro próximo, é unha técnica básica. Todas as persoas teñen un xenoma único, composto polo ADN presente en todos os seus xenes. Esta análise complexa pode axudar a identificar variacións xenéticas que poidan estar relacionadas co trastorno en cuestión, habitualmente limitada á análise dos exomas, as partes do ADN encargadas de codificar as proteínas, pero onde cada vez é máis frecuente facer estudos do xenoma completo.

O **estudo de secuenciación completa do xenoma (WGS)** supón unha opción ideal para analizar a variedade e complexidade xenotípica do TEA. Isto non só se debe á posibilidade de investigar a importante rexión interxénica reguladora, senón tamén pola mellora da cobertura da secuencia en comparación co WES nas rexións onde esta é baixa e que afectan a xenes esenciais relacionados co TEA. Ademais, o WGS ofrece a vantaxe de identificar CNV e cambios na secuencia do ADN nun só test, o que axuda a unha mellor interpretación clínica, ofrecendo un mellor screening do primeiro exón de moitos xenes e unha mellor identificación de variantes patoxénicas nos límites entre exóns e intróns. (3) (6) (18)

Espérase que o **estudo de secuenciación do exoma completo (WES)** e o WGS, incrementen significativamente o rendemento do diagnóstico aplicado a pacientes con TEA e se convirtan en test de primeira liña. Un artigo recente suxire que ambos estudos poden identificar un 10-15% adicional das causas de TEA. Xuntos, o WES e o Array poden atopar a causa do TEA en cuestión no 20% dos casos (21).

6.3. ESTUDO DE ASOCIACIÓN DE XENOMA COMPLETO

Existe unha forte correlación entre a contribución polixénica aos rasgos de TEA na poboación xeral e entre a xente con TEA, sendo as variacións comúns a principal fonte de risco de autismo, con cada variante exercendo un efecto débil. (1)

Dentro dos estudos de asociación, o **estudo de asociación do xenoma completo (GWAS)** é un bo método para detectar as variantes comúns asociadas a TEA, aínda que requiren mostras relativamente grandes de pacientes para obter un resultado robusto. Na actualidade, como o número mostral creceu moi rápido nos últimos tempos grazas a un cribado máis precoz e á énfase posta no autismo, cada vez máis SNPs serán identificados. (1) (13)

6.4. ESTUDO DE ASOCIACIÓN DO EPIXENOMA COMPLETO

No que se refire ás **alteracións epixenéticas** (22), cambios non permanentes e potencialmente herdables que regulan a expresión de xenes a través de alteracións na forma e configuración do ADN, a día de hoxe sabemos que contan cun rol crucial, xa que a través da acetilación de histonas ou a metilación regulan a expresión dos xenes. Así conforman unha **interfase entre un xenoma estable e un ambiente dinámico**. Grazas ós **estudos de asociación do epixenoma completo (EWAS)** identificáronse potenciais biomarcadores que poderían ser útiles en estudos futuros logrando implicar certas rexións cerebrais con erros na regulación epixenética (22). Estudiar organoides, as alteracións epixenéticas nas diversas estruturas do cerebro durante o desenvolvemento embrionario,

así como a xeración de modelos neuronais derivados de células nai pluripotentes inducidas in vitro (iPSCs) que imitasen o fenotipo neuronal dos rapaces TEA, pode abrir novos camiños cara novos tratamentos dirixidos en estruturas cerebrais específicas. (22)

7. VARIABLES DE SIGNIFICADO INCERTO

As coñecidas coma variables de significado incerto ou VSI, están a aparecer con maior frecuencia. Representan mutacións onde a patoxenicidade e a función do xene afectado non están claras, convertíndose nun asunto crítico no momento no que os pacientes quedan sen unha explicación xenética para a súa condición. (18)

Estas VSI son variantes xenéticas en xenes asociados a TEA xa coñecidos, pero as rexións específicas alteradas non contan con fragmentos funcionais de evidencia clínica suficiente como para ser clasificadas como variantes benignas ou patoxénicas. Noutras ocasións, algunhas variantes parecen ser relevantes para fenotipos clínicos, pero están localizadas en xenes con poucas asociacións co TEA. A baixa penetrancia e a expresividade variable do fenotipo pode complicar a análise e o consello xenético. (17)

Como noutros xenes vinculados ao TEA, a importancia de cada variante debería ser investigada e ilustrada en función do fenotipo do paciente, o que sería de vital utilidade para proceder coa investigación, as avaliacións clínicas e o consello xenético. A maiores, unha identificación sistemática destas variantes podería contribuír a encadrar outros trastornos do desenvolvemento incluíndo discapacidades intelectuais e TDAH, esquizofrenia, trastornos anímicos e outros, así como coñecidas comorbilidades do TEA.

Por outra banda, a interpretación clínica dunha variante de significado incerto poderá cambiar ao realizar unha posterior reanálise da secuenciación do exoma, co maior coñecemento dos fenotipos relacionados cos diferentes trastornos xenéticos co pasar do tempo. (19)

Hai diversos métodos in vitro e in vivo para tratar de ver a funcionalidade de variantes e así diminuír a incerteza de moitas, cobrando cada vez máis relevancia os modelos de CRISPR en peixe cebra.

8. APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA NO ESPECTRO AUTISTA

Ata o de agora, non existe ningún tratamento específico ou curativo para o trastorno de espectro autista (5). Os existentes divídense en farmacolóxicos, actuando só sobre os síntomas, e psicopedagóxicos, variando moito dun paciente a outro.

8.1. ABORDAXE FARMACOLÓXICA

A terapia **farmacolóxica** ten como obxectivo principal a mellora da clínica emocional, física e comportamental, pero non hai nada que actúe sobre as manifestacións básicas do trastorno. É, ata o de agora, meramente sintomática. Entre os fármacos máis empregados destacan o haloperidol, con efecto sobre a impulsividade e a agresividade, os inhibidores da recaptación de serotonina en relación coas concentracións elevadas de serotonina consecuencia das alteracións demostradas no metabolismo serotoninérxico e

que atenúan os pensamentos repetitivos e condutas ritualistas, e a risperidona, antipsicótico atípico con efectos favorables sobre a agresividade, as estereotipias e os movementos anormais entre outros, vixiando de cerca os efectos adversos máis frecuentes (somnolencia e aumento de apetito e peso). (5)

8.2. ABORDAXE PSICOPEDAGÓXICA

A terapia **psicopedagóxica** de inicio temperán, intensivo e multimodal é o epicentro dentro do tratamento dos autistas, xogando con terapias da linguaxe, programas de socialización, estimulación sensorial múltiple e terapia recreativa, entre outras. Sumadas a estas, contamos con programas educativos e do comportamento volcados no desenvolvemento das habilidades sociais e verbais, o coidado persoal e as capacidades laborais, creando un plan específico en base ás características de cada caso. (5) (23)

9. REPERCUSIÓN SOCIOFAMILIAR DO TEA

Coñecemos nos últimos anos unha grande cantidade de traballos e estudos de expertos coma Cuxart, Matthews, Martínez ou Bilbao, sobre as consecuencias e repercusións da problemática da recepción, resposta e convivencia con persoas con TEA na vida familiar.

Nais e pais, familias, pasan na maioría dos casos por unha desorientación inicial ao retrasaren a percepción dalgunha irregularidade, así como no ditame do correspondente diagnóstico precoz e posibles respostas ao problema. As circunstancias de complexidade, variabilidade e temporalidade das características particulares do TEA, á hora de manifestarse como de decatarse do mesmo, conlevan períodos de incertidume e preocupación que van convivir nas nomeadas familias con duración e intensidade particulares en cada caso.

As dificultades de convivencia nos distintos ámbitos familiar e social conlevan ordinariamente condutas problemáticas propias do trastorno nas que sofren, en maior ou menor medida, todos os seus membros. En primeiro lugar e máis importante, a propia persoa con TEA, pero que acaban por involucrar a todo o seu entorno. As limitacións indicadas da persoa de cara á comprensión da súa contorna sumaranse á impotencia e incapacidade do entorno familiar, fundamentalmente por descoñecemento, no intento de dar unha resposta precisa en cada momento de disfunción ou crise.

É bastante frecuente recurrir á clasificación de distintas fases neste proceso de revelación e asimilación do problema no plano familiar. A posterior resposta, unha vez detectado, tamén terá un percorrido cheo de curvas e incidencias de grande variabilidade, sumando o feito de que a aparición ou detección de indicadores que alarmen a nais e pais ten distinto e complexo calendario en cada un dos casos.

A inicial conmoción ou impacto de recoñecemento de que algo non vai dentro dos estándares será unha primeira fase que dará paso a un período de depresión no ámbito familiar máis próximo, e un primeiro intento por tratar de comprender o que está a pasar. Unha terceira fase dirixirase na procura de resposta en distintos profesionais, a fin de coñecer canto antes que se pode facer. É este un momento de grande ansiedade no clima familiar, e esta reacción dá inicio a un periplo viaxeiro de consultas e asesoramentos que vai axudar moito a ese proceso de asimilación ao que fixemos referencia. (24)

En función do grao de resposta e comprensión tras esta nomeada viaxe ao coñecemento e diagnóstico, sucederá a fase de maior ou menor aceptación da realidade e xa tratar de acadar os recursos correspondentes para facilitar a mellor saída posible. (25)

Constatamos que existen varios factores que van a influir no proceso de resposta en cada situación. Os distintos niveis de severidade da propia discapacidade, o factor emocional do estrés familiar no que se produce, os propios recursos socio-familiares de apoio e comprensión da problemática e o grao de percepción e de asumir a mesma, conforman un conxunto de factores que facilitarán ou perxudicarán este proceso. Asemade tamén van a condicionar a estabilidade outras cuestións como poden ser a detección precoz e inicio de actuación, o grao de actitude e confianza nos profesionais contactados e a comparación con condutas anteriores, que poderán facilitar o axuste emocional da familia. (25) (26)

Paralelamente, e moitas veces de forma natural pero inconsciente, vanse ir manifestando distintos niveis de resposta, unha vez desenvolvida esta primeira fase. A proxección no traballo por parte dos proxenitores como mecanismo de defensa, a inhibición de participación na vida social e comunitaria por parte dos mesmos ou un sobreproteccionismo e hipersensibilidade á hora de atender as súas demandas, serán tamén actitudes que acompañarán á familia nestes meses posteriores.

Evidentemente, e tamén neste sentido, coñecemos moitos estudos e informes que subliñan as correlacións de que canto maior sexa a psicopatoloxía en cada caso, maior será o nivel de estrés familiar onde se desenvolve. Da mesma forma, ao revés, un maior apoio socio-familiar educativo axudará en grande medida a asimilar e compartir esa nova situación en menos tempo e con máis facilidade. (26)

As repercusións nestes ámbitos pasarán tamén por distintas etapas, que normalmente tenderán a reducir os niveis de ansiedade e frustración iniciais. O período dos primeiros meses e incluso dos primeiros anos, caracterizado pola desorientación, incompreensión e posterior procura de respostas a fin de encauzar e mellorar a súa calidade de vida, dará paso a un seguinte momento, dentro do ámbito escolar ou educativo, que abrirá novas situacións acerca dos déficits na comunicación social e na aprendizaxe pero, ao mesmo tempo, contando xa con novos recursos de apoio. O entorno no que conviva o neno ou nena a todos os niveis será importante á hora de ir avanzando na situación. No novo contexto, esa falta de desenvolvemento social conlevará momentos nada doados nas relacións cos compañeiros, pero á vez enriquecerá ese umbral de relación, tan necesario tamén no plano afectivo e emocional, xunto co labor de profesionais que tratarán de facilitar esta problemática.

Por último, o terceiro estadio contará xa coa experiencia da propia evolución en cada situación, que aínda que dependerá, do nivel de discapacidade da persoa con TEA, xa se terán desenvolvidos instrumentos e estratexias na convivencia familiar. O contacto con Anpas e centros educativos, e posteriormente tamén nos centros de integración socio-laboral, mellorarán a súa autonomía e iniciativa, implementando ademáis unha linguaxe inclusiva, sinalética de accesibilidade cognitiva da man de pictogramas, que procurará adiantarse a estímulos ou situacións que poidan provocar respostas non satisfactorias.

Neste campo é moi importante salientar a elaboración e aplicación de enquisas ás familias a fin de coñecer as experiencias das dificultades nos distintos núcleos familiares

diante do acontecemento do diagnóstico de trastorno de espectro autista. Ítems como o momento de coñecer que un fillo/a ten TEA, dúbidas previas ao diagnóstico, primeiras reaccións e sentimentos, actitude da familia e influencia no comportamento posterior, utilización de recursos ou métodos de comunicación e interacción social, fomento da autonomía... vannos axudar a comprender a súa visión, acordar unhas pautas máis axustadas e mellorar a súa calidade de vida, que é en definitiva o obxectivo principal.

10. MOTIVACIÓN PERSOAL

Paralelamente aos enormes interrogantes que seguen a este espectro durante toda a súa historia, e que comezan pouco a pouco a responderse a maior velocidade nestes últimos anos, a razón de ser do trastorno do espectro autista sempre me intrigou a nivel persoal dunha maneira especial debido ao vínculo familiar que me une a este tema ao atoparme convivindo con el dende que teño memoria. En definitiva, con este traballo gustaríame facer, en certo modo, unha pequena homenaxe coa que continuar aprendendo dentro dun mundo no que, día a día, seguen a acadarse novos progresos da man dos constantes achados na investigación.

OBXECTIVOS

1. Realizar unha revisión bibliográfica actualizada e de acordo aos niveis de evidencia establecidos sobre os achados xenéticos en relación co Trastorno de Espectro Autista.
2. Ampliar a revisión bibliográfica de acordo aos niveis de evidencia establecidos á correlación xenotipo-fenotipo nesta patoloxía
3. Describir varios casos clínicos dentro do espectro autista xunto co seu correspondente perfil xenético

MATERIAL E MÉTODOS

Este traballo aborda o estudo exhaustivo do trastorno do espectro autista a través da revisión bibliográfica de artigos de actualidade ou que contan con maior relevancia en relación a este trastorno, obtidos fundamentalmente de dúas bases de datos, PubMed e Scopus. Intentei abarcar o maior número de puntos de vista posibles para analizar o trastorno do espectro autista dende todos os seus vértices, sexa facendo referencia ao aspecto sindrómico, farmacolóxico ou sociofamiliar, entre os máis relevantes.

Para acadar o obxectivo, indaguei na rede utilizando termos de busca clave (MeSH) como Trastorno del Espectro Autista AND fenotipo e xenotipo, autismo sindrómico, comorbilidades asociadas, estudo array, variante de significado incerto, impacto nas familias ou detección e intervención precoz, entre outros.

Ademais da pesquisa bibliográfica, seleccionei da literatura dous casos clínicos prototipo do espectro TEA intentando reflectir, por un lado, un caso representativo de autismo sindrómico, e polo outro, un caso de autismo idiopático, con claros rasgos diferenciais entre eles. Para cada un tratei de facer unha análise detallada da abordaxe semiolóxica, así como dos achados xenéticos, para tratar posteriormente a correlación xenotipo-fenotipo na discusión. Para rematar unha elaboración máis completa, amplíei a busca bibliográfica con termos diagnósticos en relación ás síndromes que escollín coma protagonistas para o primeiro e o segundo caso.

A metodoloxía que utilicei para a elaboración dos casos foi a dun relato libre e estruturado, fundamentado dunha parte nos casos achados na literatura e doutra do coñecemento adquirido tras a revisión bibliográfica das patoloxías a estudo. Algún dos aspectos mencionados nos casos, tamén foron froito da observación clínica de casos similares que tiveron a oportunidade de coñecer no desenvolvemento das prácticas da materia Clínica Pediátrica en Neuropediatría do Hospital Álvaro Cunqueiro.

Os casos foron estruturados para a súa redacción de acordo a antecedentes familiares e persoais coñecidos, facendo referencia a presenza de consanguineidade ou de algún caso de retraso no neurodesenvolvemento nalgún membro da familia, así como a narración de algún incidente ou non durante a xestación e o parto.

Posteriormente, procedín ao desglose do desenvolvemento psicomotor, incluíndo a idade do neno cando dixo as primeiras palabras e deu os primeiros pasos. Salientei neste apartado o momento no que se comezou a percibir e en que contexto o inicio dunha regresión do aprendido e adquirido ou un cambio de comportamento respecto ao que era considerado coma normal ata entón, sexa na casa coma no ámbito educativo, ese punto de inflexión que adoita facer saltar as alarmas.

Tras este primeiro enfoque abordei a anamnese e a exploración física, na procura de características dismórficas ou algún fenotipo específico que revele unha síndrome de base compatible con estas particularidades, adxuntando a presenza ou non de comorbilidades asociadas.

Inmediatamente despois, recollín datos relativos á realización de distintas probas complementarias, sexan de rutina coma outras máis enfocadas segundo os achados previos, coma o estudo electroencefalográfico ou a resonancia magnética craneal.

A continuación, inclúin os test xenéticos realizados, á busca dunha mutación específica se xa existe unha sospeita diagnóstica ben orientada, ou exames máis xerais, de maior practicidade de fronte a un caso de autismo idiopático, coma o estudo microarray.

Para concluir, fixen atención ao tratamento de apoio que se está a seguir en cada caso, facendo distinción entre a abordaxe farmacolóxica e a psicopedagóxica e os obxectivos que se buscan con cada unha delas.

CASOS CLÍNICOS

Para plasmar a colorida heteroxeneidade dentro do espectro, procedemos a presentar dous casos, un síndrome e outro non síndrome, dentro do amplo abano de cadros que atopamos dentro dos trastornos de espectro autista.

CASO 1: NENA CON SÍNDROME DE RETT

Nena de 14 anos, filla única de pais xóvenes, sans non consanguíneos, caucásicos.

Sen **antecedentes familiares** coñecidos.

Antecedentes persoais: Foi unha xestación sen incidencias. Parto a término, presentación cefálica, instrumentado con ventosa tras 48h de bolsa rota. Pesou 3,300kg ao nacer. O seu perímetro craneal foi normal, e tamén a despistaxe de enfermidades conxénitas e metabólicas.

Desenvolvemento psicomotor: Adquire o tono cefálico aos tres meses, séntase por primeira vez aos 8 e comeza a deambular aos 12, á vez que comeza a imitar os primeiros fonemas. Os primeiros meses transcorreron con normalidade, e con 6 meses comeza na gardería. Usaba as súas mans para comer ela soa, dicía mamá e papá, pedía auga e camiñaba normalmente. Comezou pronto a sorrir, manipulou e chegou a ter pinza dixital.

Foi diagnosticada con 11 meses de bronquite espástica, ademais de ter dermatite atópica. Durante o primeiro ano de vida, os pais relataban un choro continuado sen motivación aparente. Con 18 meses sofre unha neumonía con elevación de transaminasas e leucocitose, detectándose a través dunha ecografía abdominal hepatoesplenomegalia asociada, que volve á normalidade coa resolución da enfermidade. Preto dos dous anos pasa tamén un primeiro episodio de otite.

Foi despois dese último episodio mencionado cando comezan a aparecer as primeiras alteracións sintomáticas: non amosa interese polos xoguetes, mírase constantemente moi inqueda (especialmente cos cambios de situación), leva mal os tempos de espera con rabieta frecuentes, non presta atención, posúe estereotipias manuais con caída de obxectos, ausencia da linguaxe e mirada ausente.

A primeira sospeita de que algo non estaba andando ben chegou na gardería, onde a responsable, psicóloga, foi a primeira a pensar en autismo. Á busca dun diagnóstico, comezou a peregrinación relatada na última parte da nosa introdución, pasando por diversos profesionais coma psicólogos, pediatras, neurólogos ou psiquiatras.

Pouco antes de cumprir os dous anos, a hipótese do primeiro neuropediatra que a viu xa sinalaba a unha encefalopatía con presenza de rasgos autistas e retraso psicomotor e da linguaxe que evoca a unha síndrome de Rett. A partir deste momento comezan o percorrido na busca dunha diagnose clara e contrastada, solicitando diversas valoracións.

A encefalopatía detectada aparenta ter un carácter regresivo, acelerado nun período menor a 6 meses, non obstante nos primeiros meses parecía establecer á idade adecuada os hitos fundamentais de desenvolvemento psicomotor. A escasa linguaxe adquirida retrocedeu. A partir dos 24 meses, os pais comezan a notar o inicio da regresión, con movementos estereotipados centrados nas mans e unha diminución da sociabilidade,

deixando de sorrir, de interactuar. Deixa de pronunciar palabras, ten dificultade para poñerse de pé e deambular. Comeza tamén a presentar crises convulsivas esporádicas, de 15 segundos de duración aproximadamente, caracterizadas por rixidez en membros superiores e inferiores, oculoxiros, con relaxación de esfínteres e perda da conciencia de aproximadamente 15-20 minutos. (27)

A paciente non socializa, fálaselle e non atende ao chamado e raramente fai contacto visual, o que é propio dun trastorno autista. Sorrí moi pouco, non mostra apego con nada, presenta episodios de auto e heteroagresividade. Perde os movementos intencionais das mans e da capacidade manual fina de tipo motor, así como tamén se observa un deterioro parcial do desenvolvemento da linguaxe. Os aspectos social e lúdico tamén se ven afectados dende o segundo ano de vida.

Aos 5 anos aparecen, en ocasións, tremor e balanceo. Nesta época, ante a aparición de alteracións no EEG e o debut de crises epilépticas durante a noite (normalmente na primeira fase do sono e máis infrecuentemente polas mañás), iníciase tratamento con Carbamazepina.

Con 7 anos ten un bo control da mirada frontal, linguaxe expresiva reducida a algunhas vocalizacións e algún morfema non propositivo. Ocasionalmente obedece alguna orde sinxela.

O exame clínico revelou características dismórficas, microcefalia e un retraso pondoestatural, aínda que está moi ben conservada dentro do cadro sindrómico. Bastante conectada co entorno. Presenta o mesmo comportamento en presenza e ausencia dos seus pais. Emite sons guturais e entoa melodías sen unha clara comunicación. Rechaza a mirada frontal, e quédase a miúdo mirando fixamente a man ou coas luces. Ademais, observamos que ten bruxismo e automatismos linguais.

Fai constantemente **movementos estereotipados coas mans**, principalmente retorcéndoas, simulando a acción de lavado ou levándoas á boca, característicos desta síndrome (28). A manipulación é nula pero a prensión é positiva, soltando inmediatamente o obxecto. Paralelamente a manipulación vaise perdendo. Sofre de cifoesciose de aparición tardía pero rápida evolución unha vez instaurada, así como bastante torcedura do pé, capaz de camiñar, aínda que con dificultade e de puntillas. Consecuentemente a isto, ten un acortamento aquíleo. Lixeira hipotonía xeralizada e hiperlaxitude articular. Sen alteracións motoras.

Sempre moi ben estimulada con recompensas, con apetito e de bo comer. Sen crises convulsivas nin trastornos respiratorios ao inicio. A súa interacción cos outros nenos é parcial (tocándolles ponse contenta, pero non hai unha verdadeira comunicación).

Os resultados das **probas complementarias** feitas ata o momento actual foron un EEG que reporta estar anormal por achados epileptiformes de punta onda centroencefálica (4), de predominio esquerdo. Potenciais evocados auditivos evidencian unha perda de 40 e 20 db en oído esquerdo e dereito respectivamente. O SPECT cerebral amosa un déficit vascular na rexión parieto-temporal dereita e tamén, aínda que menos evidente, en rexión frontal e prefrontal esquerda. Captación de material radioactivo en substancia gris irregular en todo o encéfalo e especialmente evidente nas zonas reseñadas. TC cerebral normal. RMN cerebral normal. Fondo de ollo normal. Despiñaxe

metabolopatías, bioquímica, electromiograma e velocidade de condución de nervios motores sen afectación neurolóxica periférica.

As **probas xenéticas** realizadas, o estudo microarray xunto co screening para a mutación de MECP2 delatan efectivamente unha mutación de novo na rexión cromosomal Xq28 localizada no brazo longo do cromosoma X, en relación co desenvolvemento cerebral. Este xene é o encargado de codificar a proteína de unión ao grupo metilo, que une áreas metiladas de ADN para silenciar xenes e que ten un papel importante na sinaptoxénese e a plasticidade sináptica a longo prazo.

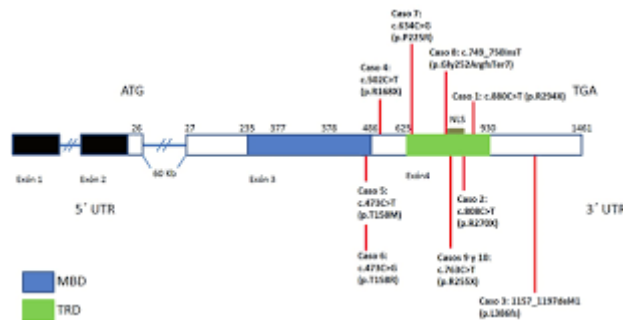


Figura 1. Estrutura do xene MECP2. Indícanse os dominios funcionais de unión a metil CpG (MBD), de represión transcricional (TRD) e o sinal de localización nuclear (NLS). Fonte: Hernández-Flórez (28)

Chegouse finalmente ao **diagnóstico** definitivo de **Síndrome de Rett** (valórase RTT **atípico con variante de regresión tardía**) con 10 anos, cunha circunferencia da cabeza normal e unha aparición máis gradual e tardía de regresión da linguaxe e habilidades motoras. (27)

O **tratamento de apoio** acordado, no que respecta á abordaxe farmacolóxica, baseouse dende a primeira sospeita na profilaxis anticomicial con carbamazepina e sesións de estimulación neurosensorial continuadas, así como sesións en rehabilitación e con unha psicóloga dende os tres anos tres veces á semana.

O tratamento **farmacoloxico** actual consiste en tres novos antiepilépticos, lacosamida, oxcarbazepina e topiramato, levocarnitina para o estímulo da atención, vitamina D e diazepam a demanda coa aparición de novas crises. Os dous primeiros supoñen o cambio máis recente na pauta de tratamento dada a refractariedade da súa epilepsia. Dende o inicio con lacosamida, os pais refiren unha diminución do número de crises mais un aumento de episodios de apnea durante o sono. A maiores, conta con tratamento ortésico con corsé e rehabilitación para frear a progresión da escoliose.

Dende o punto de vista **psicopedagoxico**, acórdase a asistencia a un centro de educación especial onde se observa unha melloría condutual e un menor número de episodios de frustración e axitación, aínda que cando volven a presentarse aparentar ser máis intensos. Adaptación curricular nas áreas de intervención: identidade e autonomía, social e comunicación. Tamén moi estimulada dende sempre na casa. Asisten en ocasións a terapia familiar con ela, ademais de sesión de pilates como parte da rehabilitación. Se non hai incidencias, revisión pautada anual co neurólogo.

CASO 2: NENO CON SÍNDROME ASPERGER (trastorno de espectro autista de alto funcionamento)

Neno de 12 anos, primeiro embarazo viable de pais xóvenes, sans e caucásicos.

Sen **antecedentes familiares**, salvo unha tía-avoa con discapacidade intelectual severa non filiada. Unha vez coñecido o diagnóstico, recoñécense rasgos en pai e tío paterno. Existen antecedentes remotos de consanguineidade, posto que refiren ter descuberto posteriormente que os seus bisavós eran curmáns. Dous embarazos ectópicos previos a este embarazo asociados a unha probable infección tubárica, a tratamento en ambas ocasións con metotrexato. Cada un destes embarazos ectópicos tivo lugar en trompas de Falopio contrarias, o segundo tras levar a cabo a primeira fase de reprodución asistida. Irmán maior doutra nena de 10 anos, ambos os dous embarazos logrados mediante Fecundación In Vitro.

. **Antecedentes persoais:** A xestación trascurriu sen incidencias, salvo unha metrorraxia no primeiro trimestre. Finalmente, o parto tivo lugar post-término inducido con oxitocina por sospeita de perda de benestar fetal ó detectar desaceleración do latido. Finalmente foi adiante con normalidade por vía vaxinal con epidural, con 3,100kg de peso ao nacer. APGAR 9-10. O neno naceu con dobre volta de cordón umbilical, pero as exploracións prenatais e neonatais resultaron dentro da norma.

En termos de **desenvolvemento psicomotor**, sentouse só por primeira vez ós 6 meses e deu os seus primeiros pasos ós 13. A detección dos primeiros problemas deuse na guardería, a nivel comportamental. Con ano e medio prefería xogar só, e tiña un carácter moi irritable. Non lle gustaba ter que manter unas normas e atopaba dificultade para respectar os tempos de espera e estarse quieto. Na casa, polo contrario, os pais referían un comportamento normal, afirmando que dependía da comprensión e cariño da profesora o feito de que se portase mellor ou peor.

A primeira palabra chegou tardiamente, con 2 anos, pero unha vez comezou a falar, tanto na casa coma na escola mostrábanse impresionados por un desenvolvemento por enriba da normalidade. Falaba moito mellor que os outros nenos e posuía unha gran capacidade lingüística. Adquiriu unha ampla variedade de léxico complexo non propio da súa idade, e refire indirectamente atoparse máis cómodo tendo conversacións con persoas maiores ca el, a pesar de amosar incapacidade para entender as expresións que incluían dobres sentidos. Ademais, comeza a mostrar un interese restrinxido cara o mundo da astronomía e posteriormente tamén cara o da robótica.

Coa chegada a primaria e o consecuente cambio de colexio, atoparon unha grande cantidade de problemas. Os compañeiros facíanlle “bullying”. Os profes afirmaban que era un neno que estaba “fóra de control”, e a orientadora suxería como única solución cambiarse de centro. No colexio novo, atoparon un orientador que pola contra, parouse con el e “o comprendeu”, facéndolle todo tipo de test psicopedagóxicos, coa sospeita de estar ante un trastorno de espectro autista de alto funcionamento, ademais dun coeficiente intelectual por riba da normalidade.

O **exame clínico** non revelou ningunha característica dismórfica ou fenotipo específico.

As **probas complementarias** feitas ata o momento incluíron: estudo hematolóxico e bioquímico normais, informe oftalmolóxico normal, electroencefalograma, electrocardiograma, ecocardiograma e resonancia magnética cerebral, normais. No SPECT cerebral atópase hipoperfusión cerebral occipital, achado infrecuente pero detectado noutros casos co mesmo trastorno (30). A citoxenética amosa un cariotipo masculino normal (46XY) e unha proba de X fráxil que tamén foi negativa. O estudo microarray non identificou desequilibrios clinicamente significativos, mais grazas ao estudo de secuenciación do exoma atopouse unha transición c.1820-4G>A e unha copia adicional de 22q13 no xene SHANK3 (31), xene involucrado no agrandamento das cabezas espinais dendríticas, e encargado de codificar unha proteína estrutural postsináptica na excitación glutamatérxica. Tamén é posible que existan alteracións cerebrais na amígdala ou nas súas conexións, zonas onde radica a capacidade de relación social. (30)

Esta substitución detectada herdouse da nai aparentemente non afectada e na que non se atoparon anormalidades de comportamento, e, segundo análises bioinformáticas, a variante afecta á secuencia de consenso altamente conservada no sitio aceptor de empalme (acceptor splice site), que parece interromper o proceso de empalme adecuado no límite intrón 15/exón 16. Os exóns 15 e 16 constitúen o núcleo do dominio PDZ da proteína SHANK3. Non se puido confirmar unha interrupción do empalme xa que non foi posible obter mostras de sangue en fresco. Sen embargo, seleccionáronse 776 cromosomas etnicamente compatibles que resultaron normais para esta mutación, o que podería indicar que a alteración non é moi común. Todos estes achados suxiren que este cambio pode ter un rol importante na patoxénese do fenotipo observado. (31)

Patient numbers	Race	Sex	Nationality	Diagnosis	Variant	Parents tested	Effect
14878	C	M	SC	AD	106 kb del of <i>SHANK3</i>	Neg (both)	<i>SHANK3</i> loss of function
17160 ^a	C	F	SC	AD	c.1339_1340insG (Ex 11)	Pos (Fa)	p.Ala447 fsX503
CMS14055 ^b	C	M	Italian	PDD-NOS	c.3931delG (Ex 22)	Neg (Mo)	p.Glu1311 fsX1401
12718 ^c	A	F	SC	AD	c.421 C>G (Ex 4)	Neg (both)	p.Pro141Aa
CMS14218	C	F	Italian	Asperger	c.1820-4 G>A (Int 15)	Pos (Mo)	Affects splice acceptor site ^d
16309 ^e	C	F	SC	AD		Neg (Mo)	
6477	C	M	SC	AD		Pos (Fa)	
12718 ^c	A	F	SC	AD		Pos (Fa)	
16453	A	F	SC	AD		Pos (Mo)	
CMS15799	C	M	Italian	AD		Pos (Mo)	
CMS14081	C	M	Italian	PDD-NOS		Pos (Fa)	
CMS14090	C	M	Italian	PDD-NOS		Pos (Mo)	
CMS14067 ^f	C	M	Italian	PDD-NOS	c.1304+48 C>T (Int 10)	Pos (Fa)	Loss of 1 CpG
CMS14056 ^g	C	M	Italian	PDD-NOS		Pos (Mo)	

Figura 2. Secuencia de variantes do xene SHANK3. A que se atopa en quinta posición é a recoñecida neste caso. Fonte: Boccutto (31)

Diagnóstico finalmente con 9 anos de **TEA nivel 1 de alto funcionamento (síndrome de Asperger)**, requirindo apoio principalmente a dous niveis: No referente á comunicación social, en lugares sen apoio, o déficit atopado causa limitacións significativas. Presentan dificultades para iniciar a interacción social cos rapaces da súa idade, onde mostran respostas atípicas ou pouco exitosas, e poden aparentar un menor interese, pois non comparten afeccións e cóstalles manter unha conversación. Os seus intentos para facer amigos son peculiares e tipicamente ineficaces. Por outro lado, no referente ás condutas repetitivas e restritivas, a inflexibilidade da súa conduta xera unha

interferencia significativa no funcionamento de algúns contextos. A falta de organización e planificación poden impactar no funcionamento independente. (32)

Posteriormente tivo lugar a detección na escola de dificultades na aprendizaxe e lentitude á hora de procesar nova información na súa irmá menor, que se deriva a neuropediatria con estudo xenético negativo e único achado de engrosamento de veas cerebrais a través de probas de imaxe complementarias.

Como **tratamento de apoio**, valorouse nun primeiro momento un antidepressivo coma imipramina ou fluoxetina , no caso de que os problemas de ánimo pola mala adaptación no centro educativo afectasen de maneira significativa o seu funcionamento e rendemento, mais co cambio de centro este problema viuse resolto. A abordaxe **farmacolóxica** acordada finalmente foi un estimulante para contrarrestar a falta de atención, con doses baixas de metilfenidato (30), pensando na súa retirada ao cabo dun tempo, sen ningún tipo de reforzo a maiores.

O tratamento céntrase principalmente na asistencia a un **gabinete psicopedagóxico** de reforzo extraescolar para a estimulación, a través de obradoiros individuais e tamén con outros nenos con dificultades similares, de cara a como afrontar diferentes situacións da vida cotiá, adquirir conciencia das súas particularidades, ademáis da potenciación das coñecidas coma habilidades mentalistas, limitadas neste trastorno (32). Estas consisten nas funcións superiores que permiten atribuír á persoa estados mentais e emocionais con respecto ó resto da sociedade: a capacidade de comprender as emocións propias e alleas, saber porse no lugar do outro, imaxinarse o que o outro pensa e sente e entender e prever o seu comportamento, así como tratar de identificar as intencións ocultas tras os xestos e as palabras das persoas. Esta destreza é imprescindible para que estas persoas se desenvolvan adecuadamente nos distintos contextos sociais: a interacción, a convivencia, as coordinacións, os enfrontamentos, as competicións e incluso os enganos.

DISCUSIÓN

Tras a revisión da literatura e a análise dos casos, queda patente a enorme heteroxeneidade do trastorno, de aí a consideración de espectro, podéndonos atopar dende nenos altamente funcionais e incluso cun coeficiente intelectual por riba da media, como o que podemos observar no segundo caso, a outros claramente dependentes para as actividades da vida diaria, como acade no primeiro.

A xenética pode axudarnos a definir os casos máis graves asociados a outras síndromes, típicos ben, permítenos en moitas ocasións recoñecer posibles comorbilidades frecuentemente asociadas ou coas que gardan relación e intervir sobre elas precozmente.

Por exemplo, o caso 1 presentaba epilepsia con predominio das crises durante a primeira fase do sono, aumentando en frecuencia ao ir cumprindo anos. Recibiu primeiramente tratamento con carbamazepina, mais perdendo á súa efectividade co paso do tempo, atopándose na obriga o neurólogo de buscar un tratamento anticomial alternativo ao cabo de certo tempo e chegando ao punto de estar no momento actual con tres fármacos antiepilépticos experimentais.

Outras síndromes ademais da de Rett e que gardan grande relación co trastorno do espectro autista son, entre outras, as que tratei de expoñer brevemente na táboa 1 ao inicio da introdución, como por exemplo a síndrome de Prader-Willi, de Angelman ou a de Williams.

De feito, a proba de cribado da síndrome de X fráxil (o test xenético do xene FMR1) solicítase de rutina no estudo destes pacientes, xa que é a causa xenética que máis frecuentemente se atopa asociada a este trastorno unha vez facemos os exames pertinentes. Esta actitude responde ao feito de que moi a miúdo, tras elaborar a anamnese, se descubra un autismo de gravidade variable, en relación a retraso mental ou no desenvolvemento psicomotor, ligado a esta síndrome e que chama a atención.

No que se refire aos casos sindrómicos, aínda que as probas xenéticas de espectro ampliado facilitan o diagnóstico, cómpre coñecer as súas características esenciais máis alá do cariotipo, como por exemplo o sexo, o tipo de síndrome presente de base, as comorbilidades que adoitamos atopar asociadas, se se recoñeceu un período de regresión e nese caso con que idade, ou as modificacións na súa conduta, en forma dun comportamento diferente ou na aparición progresiva de certas estereotipias no día a día que difiren de ser consideradas dentro da normalidade, de grande axuda para orientar a diagnose.

O diagnóstico xenético consegue a identificación dun 30% dos casos de TEA, maioritariamente sindrómicos, un 5% de síndromes clásicas (Down, X-fráxil, Prader-Willi, etc), un 10% son alteracións microestruturais do xenoma (CNVs) e un 15% mutacións puntuais en máis de 100 xenes diferentes.

A xenética pode axudar a entender o potencial desenvolvemento de comorbilidade, anticiparse a ela, intentar dar resposta ao momento do cambio e detección da regresión, e mesmo orientar medidas terapéuticas. Un bo exemplo desta circunstancia sería o tomar a decisión de facer profilaxis e tratar con melatonina os potenciais trastornos do sono para

os que se atopa predisposto o paciente unha vez coñecido o seu xenotipo, como se viron recoñecidos noutros casos similares cunha afectación xénica similar.

Na situación do noso segundo caso en particular, valoráronse dúas opcións. A primeira, a través dun fármaco antidepressivo que diminuíse a incomodidade e ansiedade do neno en sociedade facilitando unha mellor adaptación para un consecuente mellor rendemento, ou a segunda e escollida finalmente, a elección dun fármaco estimulante que tamén permitise un progreso no seu rendemento, unha vez mellorada a súa situación de base con outras medidas como o cambio de centro educativo, grazas á intervención sobre un problema secundario de déficit de atención.

Por último mais non menos relevante, é de vital prioridade dotar ás familias, tras tomar as primeiras medidas para facer fronte á situación, dos correspondentes instrumentos e asesoramento a través do consello xenético, e achegarlles as facilidades que precisen para entender mellor as bases fisiopatolóxicas da enfermidade e así facer fronte á particular realidade en cada caso na mellor das disposicións.

Despois de décadas de estudo, conseguíronse sorprendentes progresos na comprensión dos mecanismos subxacentes ós trastornos do espectro autista. Mentres tanto, leváronse a cabo máis estudos centrados no mecanismo molecular. Todos estes resultados no seu conxunto conformaron un perfil integral da arquitectura xenética dos TEA e revelaron o papel da interacción de factores xenéticos, epixenéticos e ambientais dentro do trastorno.

Sen embargo, despois dunha longa pesquisa arredor do trastorno a todos os niveis, chegamos á conclusión de que o nexa entre xenotipo e fenotipo dos trastornos de espectro autista non queda polo de agora nitidamente definido. Para algúns trastornos sindrómicos, a etioloxía xenética é bastante clara, mais a situación no que se refire á afectación non sindrómica semella aínda con interrogantes por resolver.

Miles de variantes de copia de número (CNV), sexan de novo ou herdadas, e distintos polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) foron atopados, pero ningún deses xenes candidatos colaboran nin sequera no 1% dos casos de TEA.

Na era da medicina traslacional e o big data, un estudo de cohortes de mostra ampla aportaría luz de cara a unha mellor comprensión do mecanismo responsable dos TEA e axudaría moito na identificación de novos loci, lugares onde se atopan situados varios xenes, e consecuentemente na creación algoritmos diagnósticos e de tratamento cada vez máis personalizados. Ao mesmo tempo, xeráronse algúns modelos neuronais derivados de células nai pluripotentes, que ben poderían imitar o fenotipo neuronal dos pacientes con TEA. Estas permitiron a análise de fenotipos neuronais despois da derivación de células somáticas nas neuronas dos pacientes. Este modelo celular que engloba células nai e organoides cerebrais sería versátil na verificación de loci novedosos e na detección de novas moléculas pequenas para o tratamento, podendo contribuir a comprender mellor os mecanismos dos TEA. (21)

A arquitectura xenética do TEA é heteroxénea e difire en cada individuo. A actual identificación de cada trastorno dentro do espectro está maioritariamente baseada na observación de comportamentos, mentres que a xenética subxacente é aínda unha área activa de investigación. Non obstante, avances no estudo de varios mecanismos

moleculares, abarcando a xenética do autismo e a identificación de moitos xenes de risco asociados a TEA, abriron unha nova maneira de estudar a fisiopatoloxía do trastorno de espectro autista. Prevese que a identificación de novos biomarcadores, xenes de risco e vías xenéticas asociadas poida axudar na diagnose temperá de TEA e na mellora de tratamentos clínicos e farmacolóxicos do trastorno.

CONCLUSIÓNS

1. O trastorno do espectro autista é unha patoloxía enormemente heteroxénea.
2. As bases xenéticas do Trastorno do Espectro Autista están sendo descubertas polas novas tecnoloxías de análise molecular e a estandarización dos test diagnósticos nestes pacientes.
3. Os cadros sindrómicos presentan unha correlación xenotipo-fenotipo mellor establecida respecto aos cadros non sindrómicos.
4. Non temos unha etioloxía claramente discernida na maioría de cadros non sindrómicos diagnosticados.
5. A definición de anomalías xenéticas pode axudar á detección e tratamento precoz das comorbilidades.
6. A maior parte das causas xenéticas identificadas no TEA son mutacións puntuais en arredor dun centenar de xenes que se detectan preferentemente con secuenciación de exomas, por diante das alteracións microestruturais (delecións e duplicacións).
7. As variantes de significado incerto poden engadir confusión ao diagnóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang XC, Shu LQ, Zhao XS, Li XK. Autism spectrum disorders: autistic phenotypes and complicated mechanisms. *World J Pediatr.* 2019, 15(1); 17-25.
2. Posar A, Visconti P. Autism Spectrum Disorders: The Troubles with the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition. *J Pediatr Neurosci.* 2017, 12(1); 114-115.
3. Jiang YH, Wang Y, Xiu X, Choy KW, Pursley AN, Cheung SW. Genetic diagnosis of autism spectrum disorders: the opportunity and challenge in the genomics era. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2014, 51(5); 249-62.
4. Artigas-Pallarés J, Gabau-Vila E, Guitart-Feliubadaló M. Syndromic autism: I. General aspects. *Rev Neurol.* 2005, 40(1); 143-9.
5. Oviedo N, Manuel-Apolinar L, de la Chesnaye E, Guerra-Araiza C. Genetic and neuroendocrine aspects in autism spectrum disorder. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015, 72(1); 5-14.
6. Fernandez BA, Scherer SW. Syndromic autism spectrum disorders: moving from a clinically defined to a molecularly defined approach. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017, 19(4); 353-371.
7. Caballero Pérez V, López Pisón FJ, Miramar Gallart MD, González Álvarez A, García Jiménez MC, García Iñiguez JP, Orden Rueda C, Gil Hernández I, Fuertes Rodrigo C, Fernando Martínez R, Rodríguez Valle A, Alcaine Villarroya MJ. Phenotype in patients with intellectual disability and pathological results in array CGH. *Neurología (English Edition).* 2017, 32(9); 568-578.
8. Autism Research Institute. *Comorbilidades médicas en los trastornos del espectro autista: Manual básico para el personal de atención de salud y formuladores de políticas.* Treating Autism, 2014 (2ª edición).
9. Zheng Z, Zheng P, Zou X. Association between schizophrenia and autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Autism Res.* 2018, 11(8); 1110-1119.
10. Lugo J, Alviani M. El diagnóstico de la psicosis en adultos con trastornos del espectro autista. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* 2017, 37(131); 113-126.
11. Mazzone L, Postorino V, Siracusano M, Riccioni A, Curatolo P. The Relationship between Sleep Problems, Neurobiological Alterations, Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder, and Psychiatric Comorbidities. *J Clin Med.* 2018, 7(5); pii: E102.
12. Tuchman R. Autism and Cognition Within Epilepsy: Social Matters. *Epilepsy Curr.* 2015, 15(4); 202-205.
13. Pan PY, Tammimies K, Bölte S. The Association Between Somatic Health, Autism Spectrum Disorder, and Autistic Traits. *Behav Genet.* 2019 [Epub ahead of print]

14. García-López, C, Narbona, J. Inventario del espectro autista y childhood autism rating scale: correspondencia con criterios DSM-IV-TR en pacientes con trastornos generalizados del desarrollo. *Anales de pediatría (Barc)*. 2014, 80(2); 71-76.
15. Coelho-Medeiros ME, Bronstein J, Aedo K, Pereira JA, Arraño V, Perez CA, Valenzuela PM, Moore R, Garrido I, Bedregal P. M-CHAT-R/F Validation as a screening tool for early detection in children with autism spectrum disorder. *Rev Chil Pediatr*. 2019, 90(5); 492-499.
16. Ruel A, Chiarella SS, Crivello C, Poulin-Dubois D. Concurrent Validity of the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT): Socio-cognitive and Verbal Skills in 18-Month-Old Infants. *J Autism Dev Disord*. 2020. doi: 10.1007/s10803-020-04379-6. [Epub ahead of print]
17. Monteiro S, Pinto J, Mira Coelho A, Leão M, Dória S. Identification of Copy Number Variation by Array-CGH in Portuguese Children and Adolescents Diagnosed with Autism Spectrum Disorders. *Neuropediatrics*. 2019, 50(6); 367-377.
18. Lovato DV, Herai RR, Pignatari GC, Beltrão-Braga PCB. The Relevance of Variants With Unknown Significance for Autism Spectrum Disorder Considering the Genotype-Phenotype Interrelationship. *Front Psychiatry*. 2019, 10; 409.
19. Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, Chung WK, Firth HV, Frazier T, Hansen RL, Prock L, Brunner H, Hoang N, Scherer SW, Sahin M, Miller DT; NDD Exome Scoping Review Work Group. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med*. 2019, 21(11); 2413-2421.
20. Amado-Puentes A, Reparaz-Andrade A, Del Campo-García A, Blanco-Barca MÓ, Salgado-Barreira Á, Del Campo-Pérez V, Fernández-Lorenzo JR. Neurodevelopmental Disorders and Array-Based Comparative Genomic Hybridization: Sensitivity and Specificity using a Criteria Checklist for Genetic Test Performance. *Neuropediatrics*. 2019, 50(3); 164-169.
21. Sansović I, Ivankov AM, Bobinec A, Kero M, Barišić I. Chromosomal microarray in clinical diagnosis: a study of 337 patients with congenital anomalies and developmental delays or intellectual disability. *Croat Med J*. 2017, 58(3); 231-238.
22. Forsberg SL, Ilieva M, Maria Michel T. Epigenetics and cerebral organoids: promising directions in autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry*. 2018, 8(1); 14.
23. Nisar S, Hashem S, Bhat AA, Syed N, Yadav S, Azeem MW, Uddin S, Bagga P, Reddy R, Haris M. Association of genes with phenotype in autism spectrum disorder. *Aging (Albany NY)*. 2019, 11(22); 10742-10770.
24. Martínez MA, Bilbao MC. Experiencias: Acercamiento a la realidad de las familias de personas con autismo. *Intervención psicosocial*. 2008, 17(2); 215-230.
25. Cuxart F, Fina L, Matthews P. El autismo: aspectos familiares (Internet) (Citado 12 de diciembre de 2019) Recuperado a partir de:

<https://www.autismo.com.es/autismo/documentacion/documents/El%20efecto%20de%20un%20hijo%20con%20autismo%20en%20la%20familia.pdf>

26. Estes A, Swain DM, MacDuffie KE. The effects of early autism intervention on parents and family adaptive functioning. *Pediatr Med.* 2019, 2. pii: 21
27. Figueroa M, Sarahí O, López O. Síndrome de Rett: a propósito de un caso. *Revista hondureña del posgrado de psiquiatría.* 2014, edición especial; 27-31.
28. Artigas-Pallarés J, Gabau-Vila E, Guitart-Feliubadaló M. Syndromic autism: II. Genetic syndromes associated with autism. *Rev Neurol.* 2005, 40(1); 151-62.
29. Hernández-Flórez CE, Contreras-García GA. Síndrome de Rett: revisión de la literatura con primeros casos reportados en Colombia con caracterización clínica y molecular. *Acta Neurol Colomb.* 34: 2-15. [Internet] 2018 [Citado 2020 Feb 18]; Recuperado de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012087482018000100002&lng=en. <http://dx.doi.org/10.22379/24224022174>
30. Fleta Zaragoza J, Zapata Usábel M, López Moreno MJ y Olivares López JL. Síndrome de Asperger asociado a macrosomía y trastorno de identidad sexual. *An Pediatr (Barc).* 2005, 63(4); 366-8.
31. Boccuto L, Lauri M, Sarasua SM, Skinner CD, Buccella D, Dwivedi A, Orteschi D, Collins JS, Zollino M, Visconti P, Dupont B, Tiziano D, Schroer RJ, Neri G, Stevenson RE, Gurrieri F, Schwartz CE. Prevalence of SHANK3 variants in patients with different subtypes of autism spectrum disorders. *Eur J Hum Genet.* 2013, 21(3); 310-6.
32. Sanez S. Asperger en la niñez: Un caso clínico-educativo al sur de Lima. *Av. Psicol.* 2017, 25(2); 239-252.