



Exámenes Complementarios orientados en base a la Evaluación Clínica en el TEA

Dr. Juan-José García Peñas

Sección de Neurología Pediátrica

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Unidad de Epilepsia

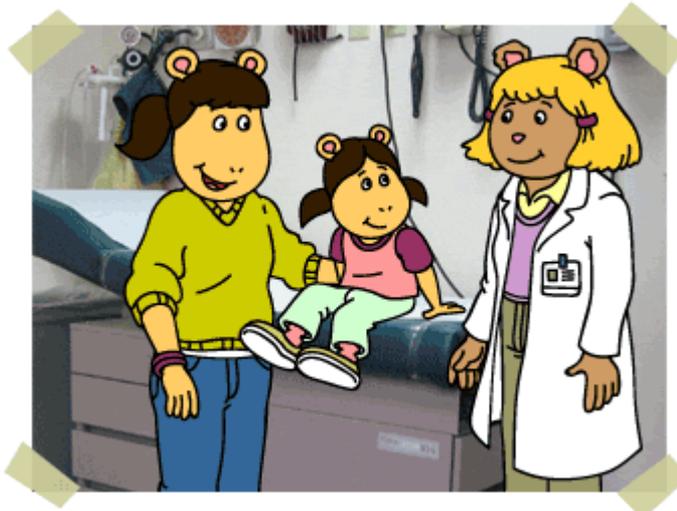
Hospital San Rafael. Madrid

ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DE LOS TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO EN LA INFANCIA (XIII CURSO)

Madrid, 2 y 3 de Noviembre de 2017



¿Cuál es el papel del Neuropediatra en el TEA?

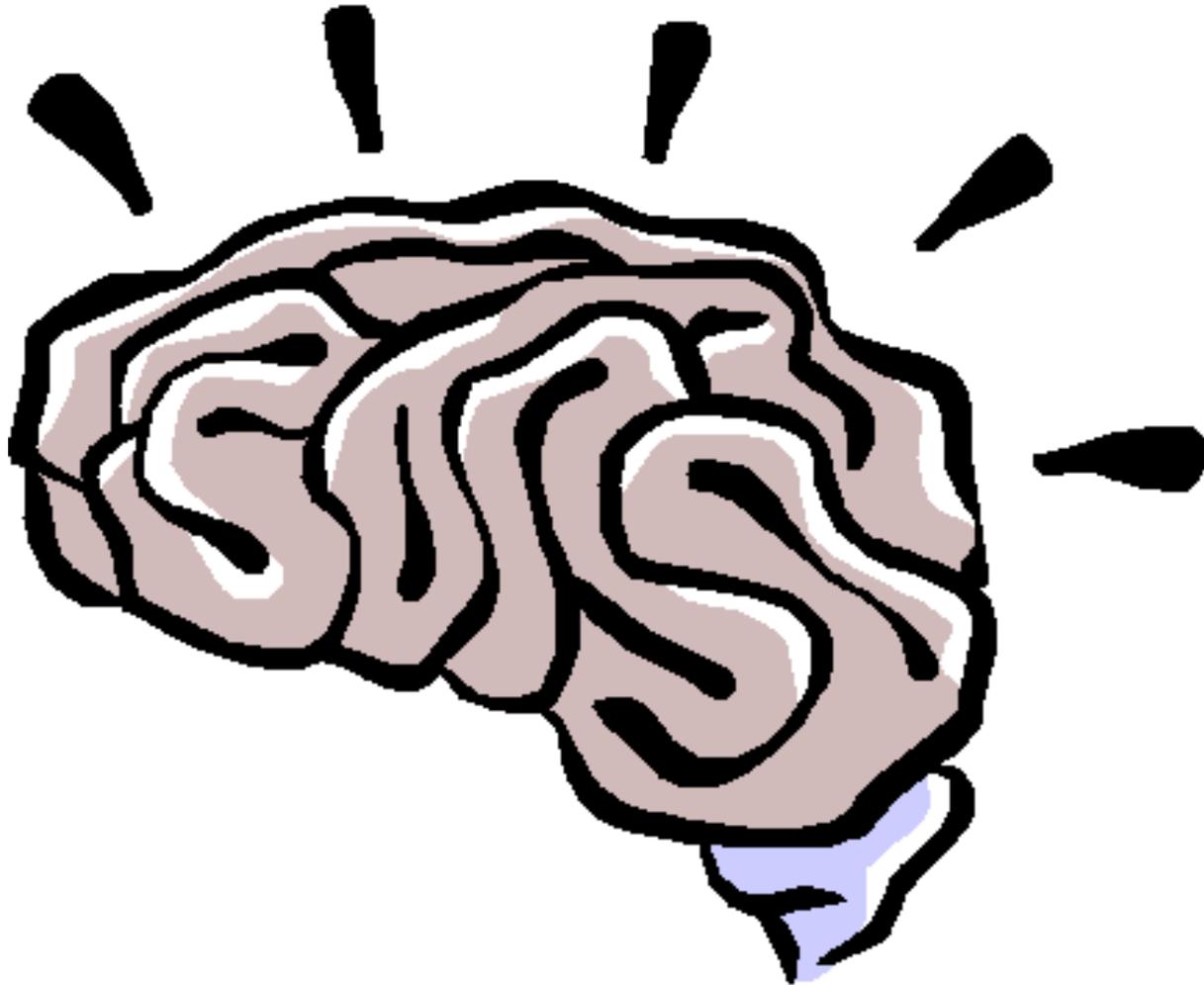


El papel del Neuropediatra



- Orientación sindrómica de los posibles TEA.
- Diagnóstico diferencial del TEA.
- Valoración de patología concomitante.
- ❖ **Orientación de pruebas complementarias.**
- ❖ **Despistaje de las etiologías médicas potencialmente tratables.**
- Valoración pronóstica.
- Consejo Genético.

Conceptos Generales



Conceptos Generales

TGD=TEA



- **Los Trastornos del espectro autista (TEA)**, también denominados previamente en el DSM-IV como **Trastornos generalizados del desarrollo (TGD)**, incluyen un grupo heterogéneo de procesos que comparten:
 - Alteración de la interacción social recíproca.
 - Alteración de los patrones de la comunicación verbal y no verbal.
 - Existencia de un repertorio restringido de actividades e intereses.

Conceptos Generales Neurobiología



- **La frecuente asociación de TEA con otros signos de disfunción neurológica**, como retraso mental, epilepsia, hipotonía y/o trastornos motores, sugiere que el autismo es un **trastorno neurobiológico** derivado de una disfunción cerebral de etiología heterogénea.
- La implicación última de todo esto resulta en un **desarrollo anómalo del cerebro social** por **alteración de redes neuronales locales y a distancia**.

Conceptos Generales

Autismo Sindrómico



- Sin embargo, en la actualidad, en tan sólo en un **10-37%** de los casos se encuentra una **etiología** médica bien definida para el autismo.
- Este **autismo secundario** ha sido denominado también **autismo sindrómico**, y bajo este concepto unitario se engloban procesos de muy diverso origen etiopatogénico, curso evolutivo y significado pronóstico.
- Existen **dos escenarios clínicos** bien definidos donde es más frecuente encontrar etiologías médicas asociadas con el autismo y éstos son la “regresión autista” y el denominado “complejo autismo-epilepsia”.

Conceptos Generales

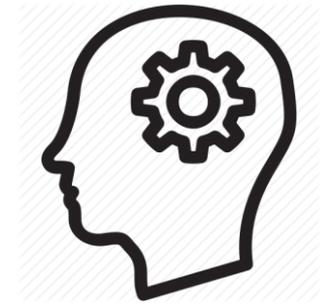
¿Autismo Sindrómico?



- **Es muy difícil conocer si estas asociaciones sindrómicas son reflejo de una verdadera implicación etiológica** con auténtico peso específico o bien se trata de una asociación casual o de una patología dual.
- Cuando una enfermedad o síndrome se presenta asociado al autismo, no significa necesariamente que exista una relación etiológica entre ambos problemas.
- Por lo tanto, sólo se puede considerar un caso como autismo secundario si se puede determinar un claro nexo causal entre ambos trastornos.

Conceptos Generales

¿¿Autismo Sindrómico??

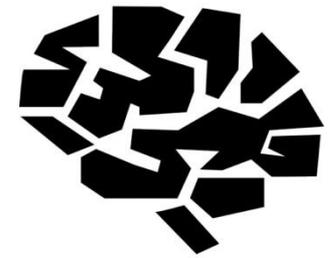


- **Por otra parte, es fundamental demostrar que la prevalencia estimada de autismo entre el colectivo de pacientes con el síndrome excede ampliamente la prevalencia de autismo para la población general.**
- Esto puede resultar difícil de determinar en síndromes muy infrecuentes en la práctica clínica cotidiana, como son las metabolopatías congénitas o bien determinadas alteraciones de los CGH-Arrays, genes específicos y síndromes, por lo que, en algunos casos, pueden persistir serias dudas sobre la conexión entre los dos problemas (TEA y potenciales etiologías).

Regresión Autista



Regresión Autista



- Hasta un **20-40%** de los niños con TGD / TEA experimentan una regresión precoz de sus habilidades sociales y lingüísticas entre el primer y tercer año de vida (¿cifra real?).
- En este grupo de niños con “regresión autista” es más frecuente que podamos encontrar alguna de las **etiologías** implicadas en el origen del autismo sintromico.

Regresión Autista

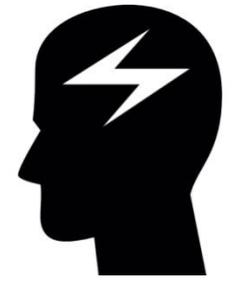


- Entre estos pacientes se encuentran **etiologías médicas definidas** asociadas al autismo **hasta en un 30-65%** de los casos, incluyendo **procesos etiopatogénicos diversos** como patología estructural del lóbulo temporal, cromosomopatías (inversión-duplicación del cromosoma 15), genes específicos (STXBP1, CDKL5), metabolopatías (enfermedades mitocondriales, déficit de creatina cerebral), trastornos neurocutáneos (esclerosis tuberosa) y síndromes epilépticos diversos (síndrome de West, epilepsias mioclónicas, POCS).

Complejo Autismo-Epilepsia



Autismo y Epilepsia



- Entre un **5-40%** (x: 30%) de los niños con autismo desarrollan epilepsia durante su evolución.
- Esta alta incidencia de epilepsia entre la población autista parece seguir una **distribución bimodal** con un primer pico entre los **1-5 años** de edad y un segundo pico entre la edad prepuberal y la adolescencia (**mayores de 10 años**).
- Semiología muy variada de crisis y patrones EEG.
- Con o sin regresión concomitante o evolutiva.



Autismo y Epilepsia

- **En el grupo de niños autistas sin signos neurológicos** asociados como retraso mental (RM) o parálisis cerebral infantil (PCI), el **riesgo de epilepsia es bajo**, con cifras en torno a un **2%** hasta los 5 años de vida y de un **8%** si consideramos hasta los 10 años de edad.
- Si analizamos pacientes **autistas con RM grave**, la probabilidad de desarrollar epilepsia es del **7%** al año de edad, del **16%** a los 5 años y del **27%** a los 10 años. Por otra parte, en el grupo de niños autistas con patología comórbida que asocie **RM y PCI**, el riesgo de epilepsia es de un **20%** en el primer año, de un **35%** a los 5 años y de hasta un **67%** a los 10 años.

Autismo y Epilepsia

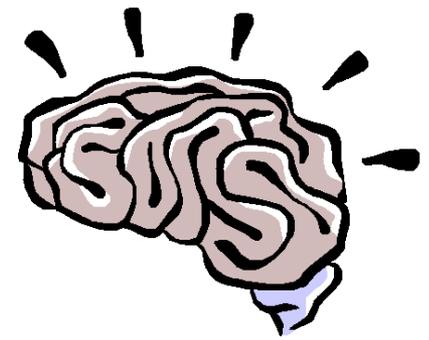


- Independientemente de la asociación con determinadas edades y la presencia o no de signos asociados de disfunción neurológica, el factor que más incrementa el riesgo de epilepsia en niños autistas es la **asociación con determinadas etiologías** comunes a autismo y epilepsia, como cromosopatías (14q, 15q, 6p), genes específicos (CDKL5, STXBP1, SCN1A), facomatosis (CET) y metabolopatías congénitas / enfermedades mitocondriales.
- Por otra parte, **la epilepsia parece ser un factor de riesgo evidente para el desarrollo de la semiología autista** cuando las crisis o la actividad epileptiforme persistente se presentan en un período crítico del neurodesarrollo, como son los dos primeros años de vida. Un ejemplo bien estudiado de esta asociación epilepsia-autismo es la **esclerosis tuberosa**, donde los espasmos infantiles parecen ser un factor de riesgo de autismo independientemente de la localización y número de los tuberomas cerebrales.



¿Etiología o Etiologías?

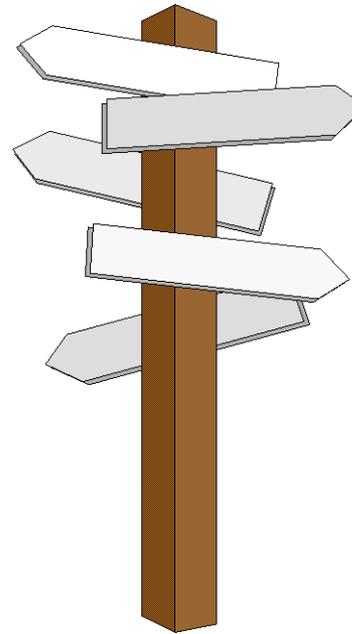
Factores Etiológicos



❖ Prenatales: 74%

❖ Perinatales

❖ Postnatales

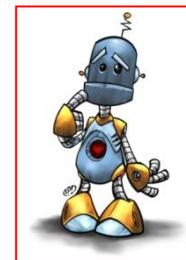


Factores Etiológicos



- **Entre las distintas etiologías** asociadas al autismo se describen, entre otros procesos, cuadros genéticos, cromosómicos (autosomas y gonosomas), sindrómicos, malformativos, neurocutáneos, metabólicos, tumorales, endocrinológicos, inmunológicos e infecciosos.
- En la última década, los grandes avances en el campo de la **genética** molecular han permitido definir mejor la conexión del autismo con diversos síndromes cromosómicos y no cromosómicos.
- Sin embargo, sigue siendo aún muy difícil saber el auténtico peso específico de las **enfermedades metabólicas** en la génesis del síndrome autista.

Etiologías asociadas al Autismo



❖ Factores prenatales:

- **Formas genéticas familiares:** mutaciones de genes diversos como SPCH1, HOXA1, WNT2, RAY1, EN2, RELN, GABRA3, UBE3A, ARX, MECP2, CDKL5.
- **Cromosopatías:** alteración de los autosomas (deleciones, trisomías), alteración de los gonosomas (cromosoma X frágil, premutación SXF, mosaicismo Turner / XO).
- **Formas sindrómicas:** acondroplasia, albinismo ocular, alcohol fetal, Apert, Beuren-Williams, Bield-Bardet, Coffin-Siris, Cohen, Cornelia de Lange, Cowden, asociación CHARGE, Duchenne, Gilles de la Tourette, Goldenhar, Joubert, Laurence-Moon, Lujan-Fryns, Moebius, Myhre, Noonan, Orstavik, Smith-Magenis, Sotos, Steinert congénito, Timothy, velocardiofacial.
- **Facomatosis / Síndromes Neurocutáneos:** esclerosis tuberosa, hipomelanosis de Ito, neurofibromatosis tipo I.
- **Malformaciones congénitas del SNC:** anomalías de línea media cerebral, defectos de migración neuronal, quistes aracnoideos, disgenesias del sistema límbico, disgenesias del cerebelo, hidrocefalias malformativas.
- **Infecciones congénitas del SNC:** rubéola, citomegalovirus, toxoplasmosis, sífilis, herpesvirus (HSV1, HSV2 y HSV6), virus varicela-zóster, VIH.
- **Embriofetopatías tóxicas:** alcohol fetal, cocaína, plomo, talidomida, valproato.
- **Tumores congénitos del SNC:** tumores hemisféricos, hamartomas hipotalámicos, tumores de cerebelo.
- **Metabolopatías:** metabolismo intermediario, purinas, creatina, mitocondrial, CDG, lisosomales.

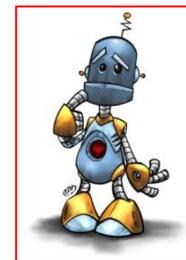
❖ Factores perinatales:

- Prematuridad.
- Bajo peso al nacer (crecimiento intrauterino retardado: CIR).
- Encefalopatía hipóxico-isquémica.
- Encefalopatía bilirrubínica.

❖ Factores postnatales:

- **Infecciones adquiridas del SNC:** meningoencefalitis bacterianas, meningoencefalitis víricas.
- **Epilepsias:** encefalopatías epilépticas (síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet, síndrome de Landau-Kleffner), epilepsias mioclónicas.
- **Patología adquirida del lóbulo temporal:** esclerosis mesial temporal, quistes aracnoideos de fosa media, tumores de bajo grado, displasias corticales, epilepsia del lóbulo temporal de inicio precoz, encefalitis por herpesvirus tipo HSV-1.
- **Tumores del SNC:** lóbulo temporal, cerebelo, hipotálamo.
- **Factores endocrinológicos:** panhipopituitarismo, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, pubertad precoz.
- **Factores inmunológicos:** autoinmunidad, alteraciones del complemento.
- **Factores nutricionales y digestivos:** enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal.
- **Factores tóxicos:** plomo, hierro, mercurio, bismuto, aluminio, arsénico.

Etiologías asociadas al Autismo



❖ Factores prenatales:

- **Formas genéticas familiares:** mutaciones de genes diversos como SPCH1, HOXA1, WNT2, RAY1, EN2, RELN, GABRA3, UBE3A, ARX, MECP2, CDKL5...
- **Cromosopatías:** alteración de los autosomas (deleciones, trisomías), alteración de los gonosomas (cromosoma X frágil, premutación SXF, mosaicismo Turner / XO).
- **Formas sindrómicas:** acondroplasia, albinismo ocular, alcohol fetal, Apert, Beuren-Williams, Bield-Bardet, Coffin-Siris, Cohen, Cornelia de Lange, Cowden, asociación CHARGE, Duchenne, Gilles de la Tourette, Goldenhar, Joubert, Laurence-Moon, Lujan-Fryns, Moebius, Myhre, Noonan, Orstavik, Smith-Magenis, Sotos, Steinert congénito, Timothy, velocardiofacial.
- **Facomatosis / Síndromes Neurocutáneos:** esclerosis tuberosa, hipomelanosis de Ito, neurofibromatosis tipo I.
- **Malformaciones congénitas del SNC:** anomalías de línea media cerebral, defectos de migración neuronal, quistes aracnoideos, disgenesias del sistema límbico, disgenesias del cerebelo, hidrocefalias malformativas.
- **Infecciones congénitas del SNC:** rubéola, citomegalovirus, toxoplasmosis, sífilis, herpesvirus (HSV1, HSV2 y HSV6), virus varicela-zóster, VIH.
- **Embriofetopatías tóxicas:** alcohol fetal, cocaína, plomo, talidomida, valproato.
- **Tumores congénitos del SNC:** tumores hemisféricos, hamartomas hipotalámicos, tumores de cerebelo.
- **Metabolopatías:** metabolismo intermediario, purinas, creatina, mitocondrial, CDG, lisosomales.

❖ Factores perinatales:

- Prematuridad.
- Bajo peso al nacer (crecimiento intrauterino retardado: CIR).
- Encefalopatía hipóxico-isquémica.
- Encefalopatía bilirrubínica.

❖ Factores postnatales:

- **Infecciones adquiridas del SNC:** meningoencefalitis bacterianas, meningoencefalitis víricas.
- **Epilepsias:** encefalopatías epilépticas (síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet, síndrome de Landau-Kleffner), epilepsias mioclónicas.
- **Patología adquirida del lóbulo temporal:** esclerosis mesial temporal, quistes aracnoideos de fosa media, tumores de bajo grado, displasias corticales, epilepsia del lóbulo temporal de inicio precoz, encefalitis por herpesvirus tipo HSV-1.
- **Tumores del SNC:** lóbulo temporal, cerebelo, hipotálamo.
- **Factores endocrinológicos:** panhipopituitarismo, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, pubertad precoz.
- **Factores inmunológicos:** autoinmunidad, alteraciones del complemento.
- **Factores nutricionales y digestivos:** enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal.
- **Factores tóxicos:** plomo, hierro, mercurio, bismuto, aluminio, arsénico.

Factores Prenatales

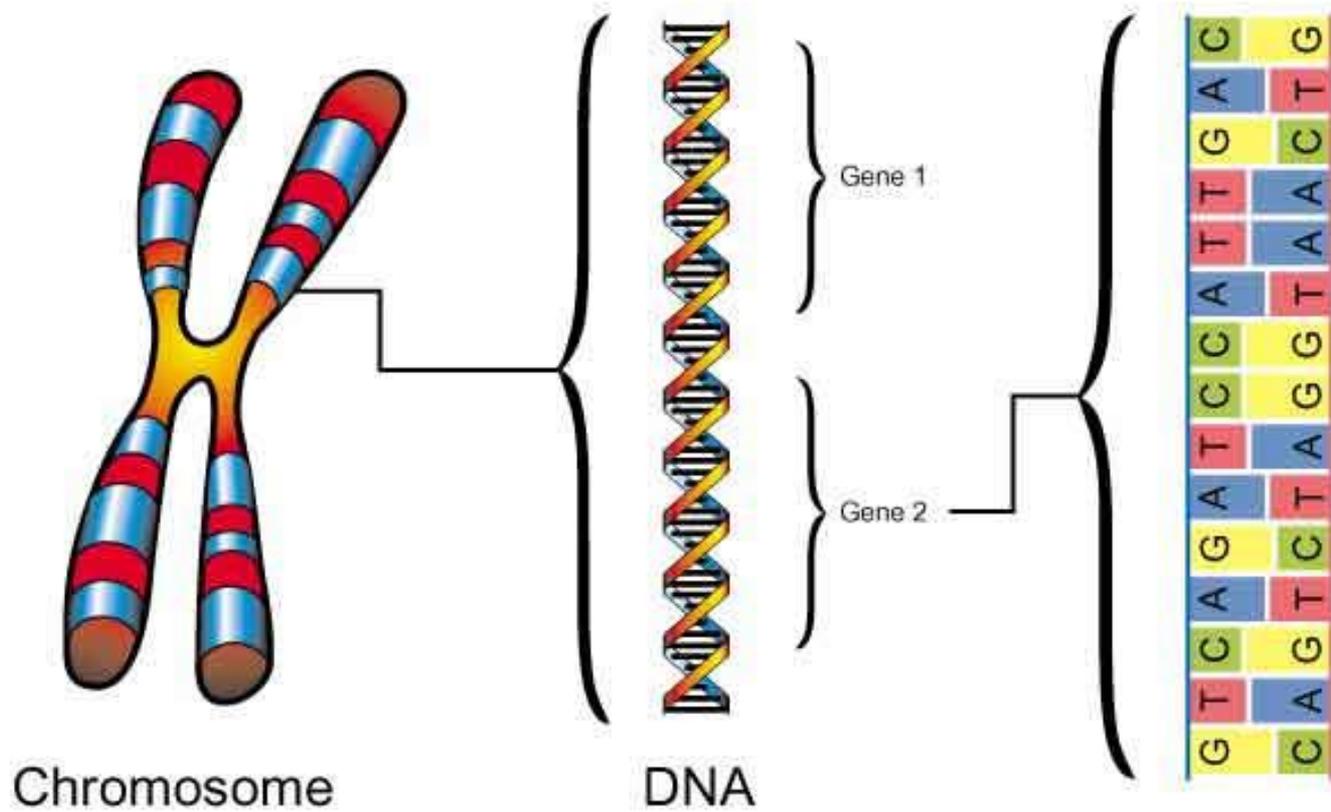


Factores Prenatales



- **Representan más del 70-80% de las etiologías implicadas en los TEA.**
- Se incluyen aquí formas genéticas familiares, cromosomopatías, formas sindrómicas, síndromes neurocutáneos, malformaciones congénitas del sistema nervioso central (SNC), infecciones congénitas del SNC, embriofetopatías tóxicas, metabolopatías congénitas, y tumores congénitos del SNC.

Formas Genéticas



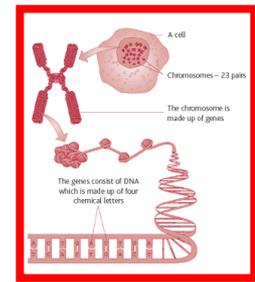
Formas Genéticas



- Base genética en 30-60% del total TEA.
- Patrones hereditarios variables.
- Estudios en gemelos:
 - Monocigotos: 60-90% concordancia.
 - Dicigotos: sin concordancia.
- Afectación de hermanos: 2-8% (media: 3%).
- Riesgo 100 veces mayor en familiares primer grado.
- Alteraciones patrones sociales en padres: 38%
- Alteraciones neuropsiquiátricas: TBP, AN, TOC-ST.
- Exceso de carga en varones: 3:1, 4:1.
- Anomalías en CGH-Arrays en un 10-20%

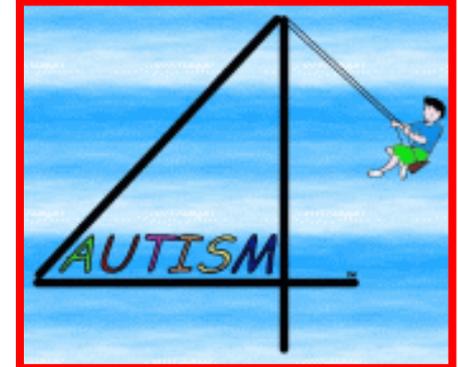
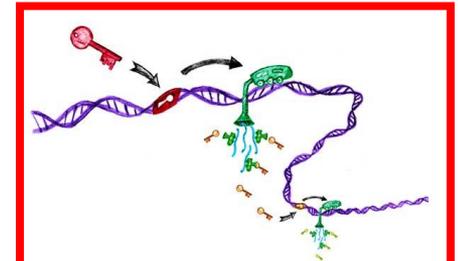


Formas Genéticas

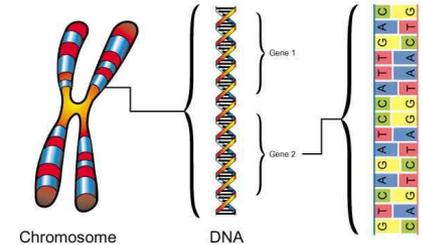


- **Formas monogénicas.**
- **Cromosomopatías: Autosomas.**
- **Cromosomopatías: Gonosomas.**
- **“Síndromes no cromosómicos”.**
- **Síndromes neurocutáneos.**
- **Metabolopatías congénitas.**

¿Quizá
más de
100 genes?



TEA por Genes Específicos



- Muy diversos genes implicados.
- Muy diversas funciones afectas.
- Neurodesarrollo y Redes Neuronales.
- Como TEA aislado (con o sin AF).
- Como TEA con RM +/- Epilepsia.
- Paneles de genes de TEA.
- Exoma dirigido (aislado o trío).
- Difícil de establecer el valor de cada gen.

Tipos de genes implicados

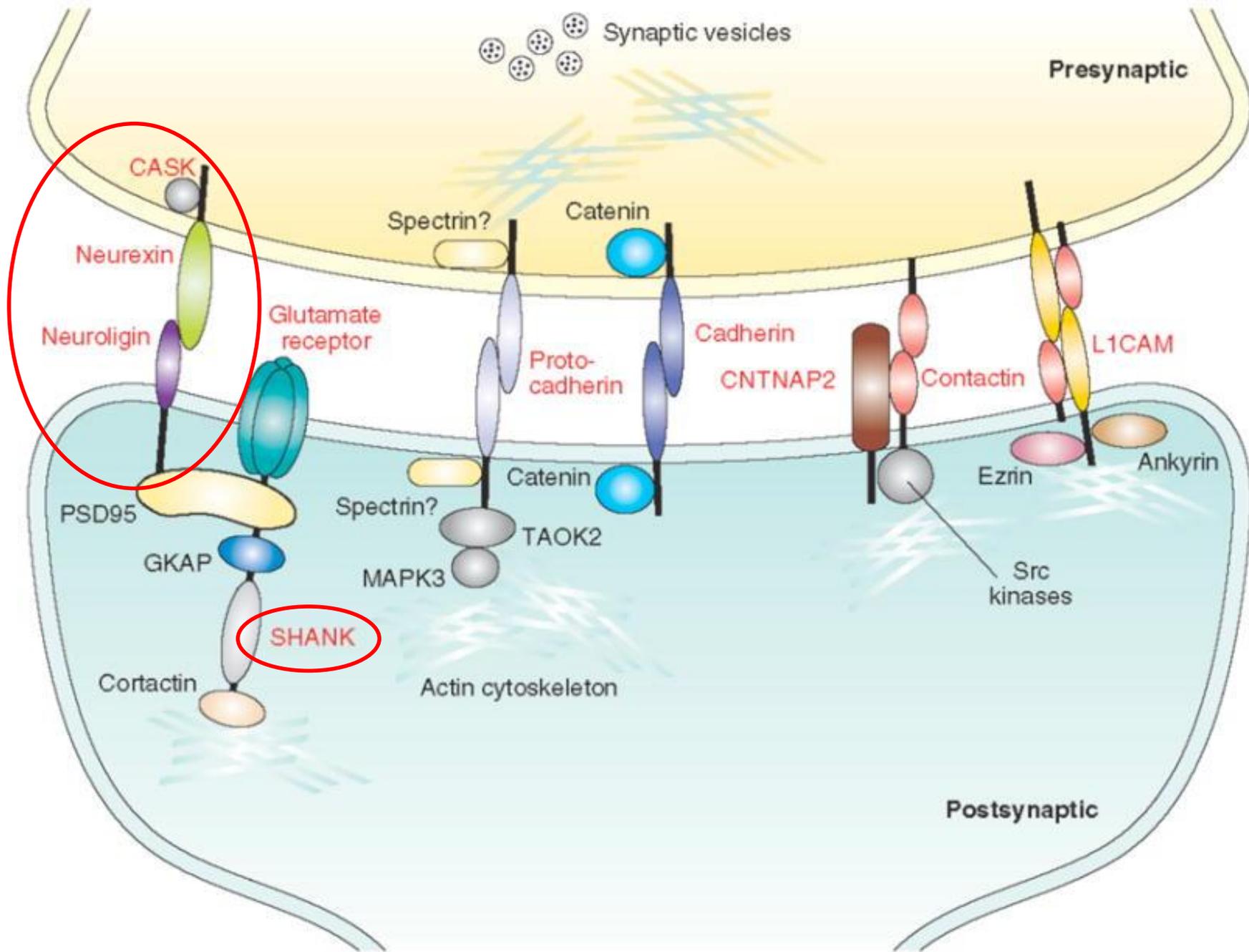


- **Homeobox**: DLX1 y DLX2, EN2, ARX.
- **Migración neuronal**: RELN, MET.
- **Minicolumnas**: GABAR.
- **Canales voltaje-dependientes**: SCN1A, SCN2A, SCN8A.
- **Reguladores de neurotransmisores**: glutamato (GLuR6, GRM8), dopamina (DBH, DRD5), serotonina (relación genes HOX, 5-HTT), Acetilcolina (receptores nicotínicos).
- **Reguladores de Neuromoduladores**: OTR, receptores endorfinas.
- **Reguladores de sinaptogénesis**: NPTX2, NLGN, NRXN1, CNTNAP2, SHANK3, STXBP1.
- **Reguladores de apoptosis**: AGTR2, IMMPL2, PRKCB1.
- **Supresores tumorales**: ST7/RAY1, GSTP1, TSC, mTOR, PTEN.
- **Regulación degradación proteica**: UBE3A, HERC2, DLX5, CDKL5.
- **Reguladores función mitocondrial**: IMMPL2, AGC1.
- **Reguladores de factores neurotróficos**: CADPS2.
- **Factores de transcripción celular**: FOXP2, WNT2, TCAG-4133353, MECP2.

Gen PTEN



- Mutaciones de PTEN en autistas.
- Asociación con macrocefalia.
- Hasta un 17% de este grupo.
- Sobre todo en varones.
- A veces con polidactilia y/o sindactilia.
- Con AF de síndromes hamartomatosos o bien sin ningún tipo de estos AF.



22q13 deletion syndrome

Phelan-McDermid Syndrome



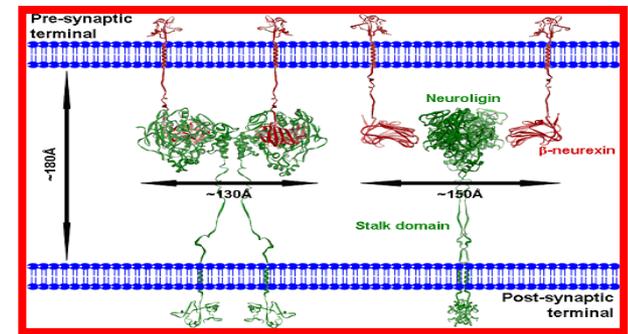
SHANK3

- **Physical**

- ✓ Absent to severely delayed speech: 99%
- ✓ Hypotonia (poor muscle tone): 97%
- ✓ Normal to accelerated growth: 95%
- ✓ Increased tolerance to pain: 86%
- ✓ Thin, flaky toenails: 78%
- ✓ Large, fleshy hands: 68%
- ✓ Prominent, poorly formed ears: 65%
- ✓ Pointed chin: 62%
- ✓ Dolichocephalism (elongated head): 57%
- ✓ Ptosis (droopy eyelids): 57%
- ✓ Poor thermoregulation: 51%
- **Behavioral**
- ✓ Chewing on non food items (clothing, bedding, toys): 70%
- ✓ Teeth grinding: (percent undetermined)
- ✓ Autistic behaviors: (percent undetermined)
- ✓ Tongue thrusting: (percent undetermined)
- ✓ Hair pulling: (percent undetermined)
- ✓ Aversion to clothes: (percent undetermined)

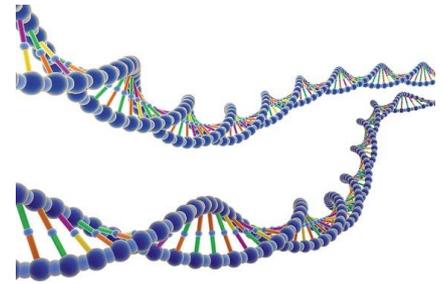


Neuroliquinas (NLGN)



- Las Neuroliquinas actúan como ligandos de las proteínas β -Neurexinas \rightarrow *Neuroliquin and β -Neurexin "shake hands"*.
- Papel de las Neuroliquinas en la Angiogénesis.
- La implicación de NLGN3 y NLGN4X en el desequilibrio entre inhibición y excitación en diferentes circuitos neurales se ha propuesto como uno de los mecanismos etiopatogénicos del autismo; principalmente en las formas asociadas con epilepsia.
- **Mutaciones NLGN3 alteran receptores AMPA.**
- **Mutaciones NLGN1, NLGN3 y NLGN4X en los TEA.**

Cromosomopatías



- En este grupo de aberraciones cromosómicas se incluyen alteraciones de los autosomas (deleciones, trisomías, duplicaciones), y alteraciones de los gonosomas (cromosoma X frágil, premutación SXF, y mosaicismo XO).
- Muchos de estos casos asocian discapacidad intelectual.
- No siempre con estigmas malformativos mayores ni con una dismorfia facial llamativa.
- Baja rentabilidad cariotipo (2%) y MLPA (5%).
- Baja rentabilidad FRAX (2%).
- Alta rentabilidad CGH-Arrays (10-20%).
- Se han descrito alteraciones como microdeleciones o microduplicaciones en muy diversas citobandas, destacando por su frecuencia 1q, 2p, 2q, 3p, 6p, 6q, 7q, 14q, 15q, 16p, 16q, 17q y Xq.

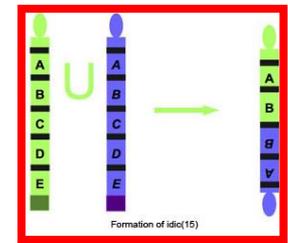
Cromosomopatías: Grupo Gonosomas



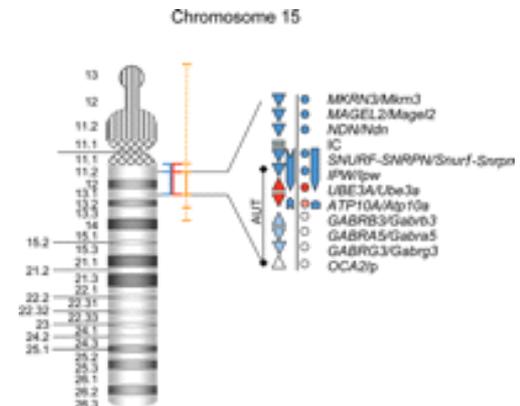
➤ Fragilidad del cromosoma X:

- Región Xq27.3 y Xp22.
- Tanto en varones como mujeres.
- No siempre con rasgos dismórficos.
- Representa un 7-10% de autismos en varones (??).
- Un 25% de los FRA-X tienen autismo (+/-) (??).
- Habitualmente asociado a > 200 repeticiones del CGG del gen FMR1.
- ¿Investigar siempre en TEA aislado?
- ¿Fenotipo conductual específico?

Cromosomopatías: El modelo INV-DUPL-15



- Como trisomías o tetrasomías de genes del locus 15q11-q13.
- Estas duplicaciones son de origen materno.
- Sobreexpresión de productos de la región cromosómica de origen materno no sometida al “imprinting” / “no silenciada”.
- Fenotipo peculiar:
 - Dismorfia facial.
 - Retraso lenguaje.
 - Rasgos evolutivos TEA / Regresión autista.
 - Retraso mental moderado a grave.
 - Epilepsia.
 - Ataxia.
 - EEG paroxístico evocador.
- Incluye genes receptores GABA-A: conexión TEA-epilepsia.

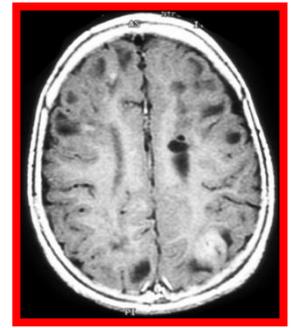




“Síndromes No Cromosómicos”

- Alcohol fetal
- Cornelia de Lange
- Joubert
- Moebius
- Sotos
- Beuren-Williams
- Lujan-Fryns
- Acondroplasia
- Velocardiofacial
- Bield-Bardet
- Laurence-Moon
- Coffin-Siris
- Coffin-Lowry
- Noonan
- Albinismo ocular
- Duchenne / Genes contiguos
- Steinert congénito
- Orstavik
- Tourette

Síndromes Neurocutáneos



- **Se ha asociado el TEA con esclerosis tuberosa, hipomelanosis de Ito, y neurofibromatosis tipo I.**
- **Entre todos ellos, destaca la asociación con complejo esclerosis tuberosa (CET), con o sin epilepsia, principalmente en aquellos que tuvieron espasmos infantiles / síndrome de West.**
- **Hasta un 1-4% de los TEA tienen un CET.**
- **Rasgos autistas en hasta un 25-50% de los CET.**

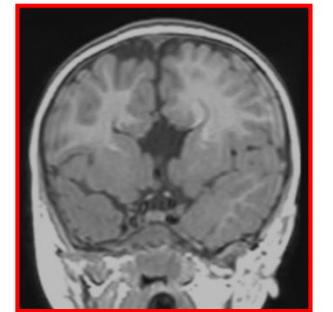
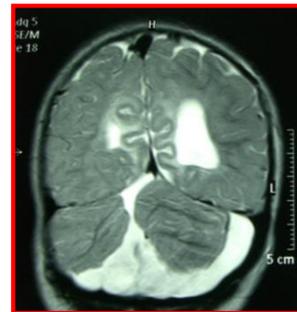
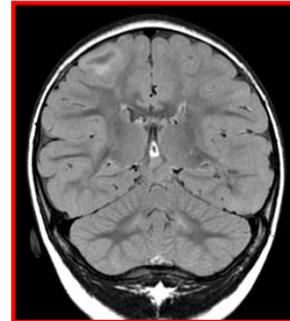
Malformaciones Congénitas del SNC



- Diversas malformaciones congénitas del SNC pueden asociarse con los TEA, habitualmente con retraso mental concomitante, con o sin epilepsia.

➤ Tipos:

- Anomalías de línea media cerebral.
- Defectos de migración neuronal.
- Quistes aracnoideos.
- Disgenesias del sistema límbico.
- Disgenesias del cerebelo.
- Hidrocefalias malformativas.



Infecciones Congénitas del SNC



- Diversas infecciones congénitas del SNC pueden cursar con semiología de TEA, generalmente asociado con retraso mental y microcefalia
- Se incluyen casos de rubéola, citomegalovirus, toxoplasmosis, sífilis, herpesvirus (HSV1, HSV2 y HSV6), virus varicela-zóster, y VIH.

Embriofetopatías Tóxicas

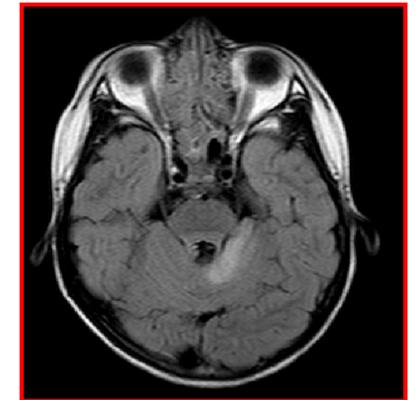
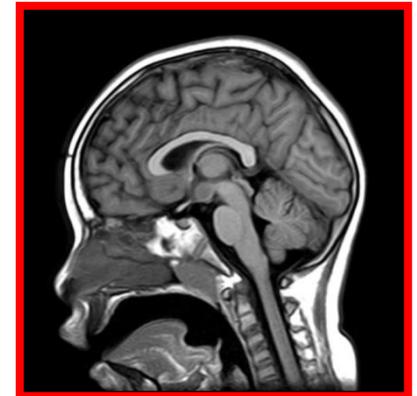
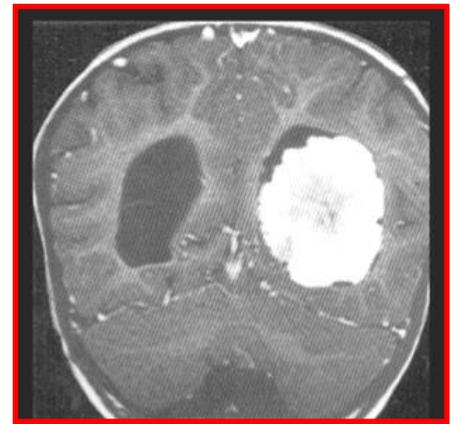


- Diversas embriofetopatías tóxicas, incluyendo alcohol fetal, cocaína, plomo, talidomida, y valproato, se han relacionado con diversos cuadros clínicos de TEA.
- **Especialmente importantes son los casos de TEA asociados con síndrome de alcohol fetal** en niños adoptados procedentes de países del Este de Europa (principalmente, de países de la antigua Unión Soviética) y los casos de **TEA en hijos de madres epilépticas que recibieron valproato durante la gestación** (monoterapia o politerapia).

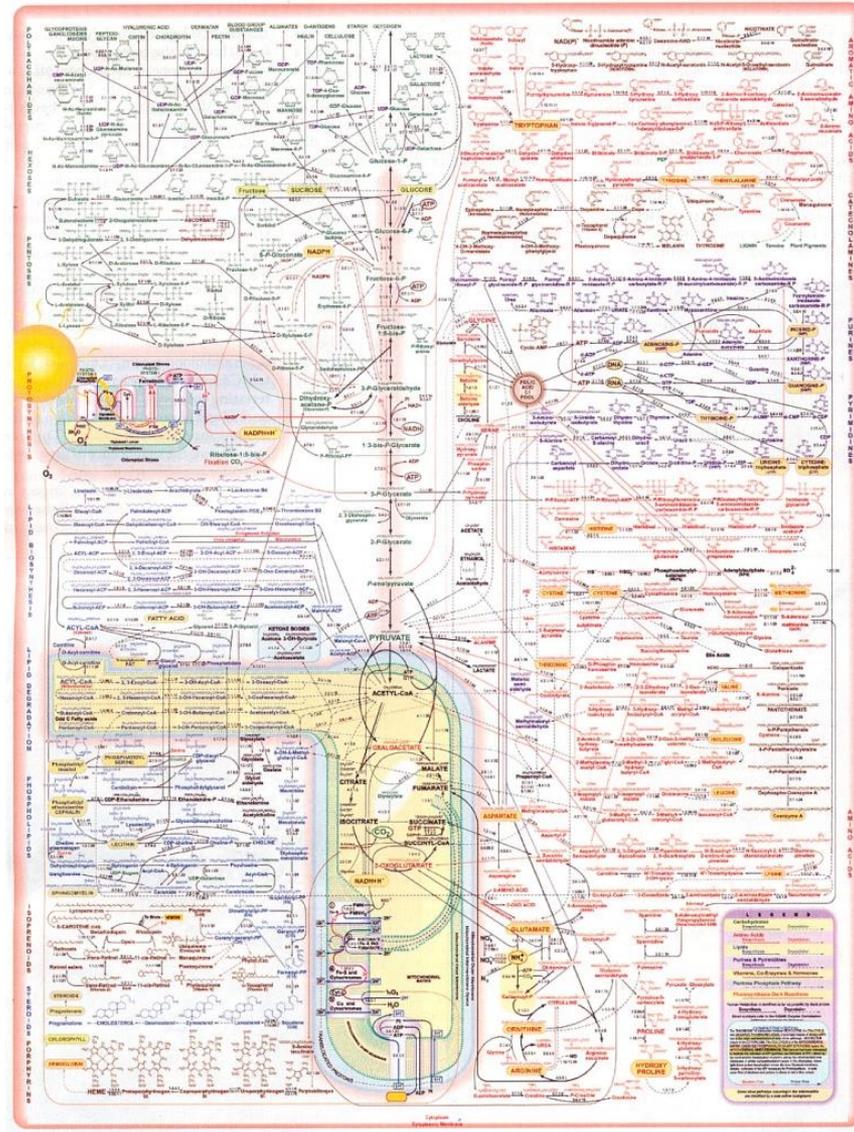
Tumores Congénitos del SNC

- Causa muy infrecuente.
- Con o sin hidrocefalia.
- Con o sin epilepsia.

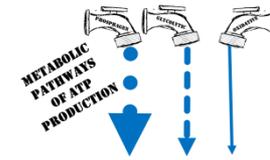
- Papilomas de plexos coroideos.
- Hamartomas hipotalámicos.
- Tumores de cerebello.



Autismo y Metaboloopatías

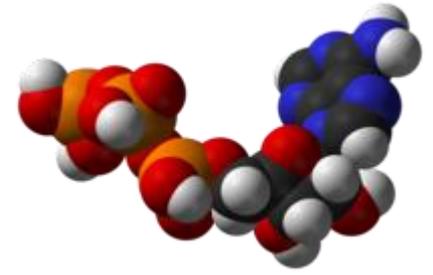


Autismo y Metaboloopatías

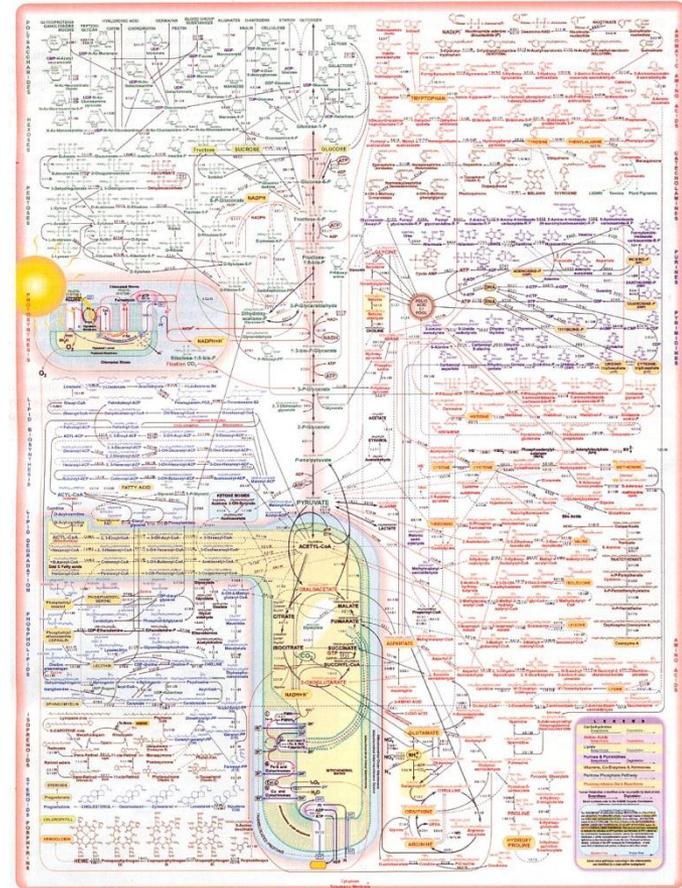


- **Las metaboloopatías congénitas son una causa infrecuente de autismo síndrómico (menos del 5% de los casos), principalmente rara en aquellos casos que cursan sólo con semiología autista aislada.**
- **Sin embargo, debemos tener en cuenta este diagnóstico en aquellos síndromes autistas asociados a semiología de regresión autista y/o signos neurológicos diversos como RM, hipotonía, PCI, movimientos anormales y/o epilepsia; o bien cuando se añaden signos de afectación sistémica.**
- En la gran mayoría de los casos, los signos neurológicos y sistémicos suelen preceder al desarrollo de la semiología autista.
- Por otra parte, el curso de estos procesos como auténticas encefalopatías progresivas suelen desfigurar el componente autista en el contexto de un deterioro neurológico generalizado.

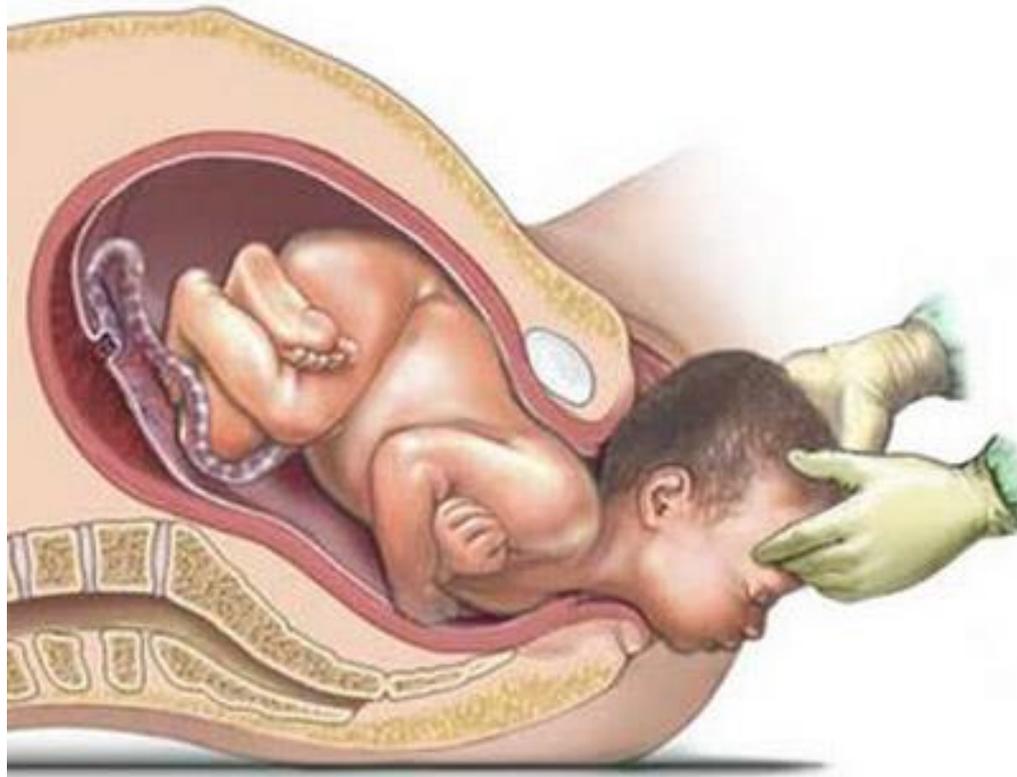
Enfermedades Metabólicas



- Déficit de creatina cerebral
- Mitocondriales
- Purinas y pirimidinas
- Aminoacidopatías
- Acidurias orgánicas
- Síndromes CDG
- Heredodegenerativas
- Neurotransmisores



Factores Perinatales

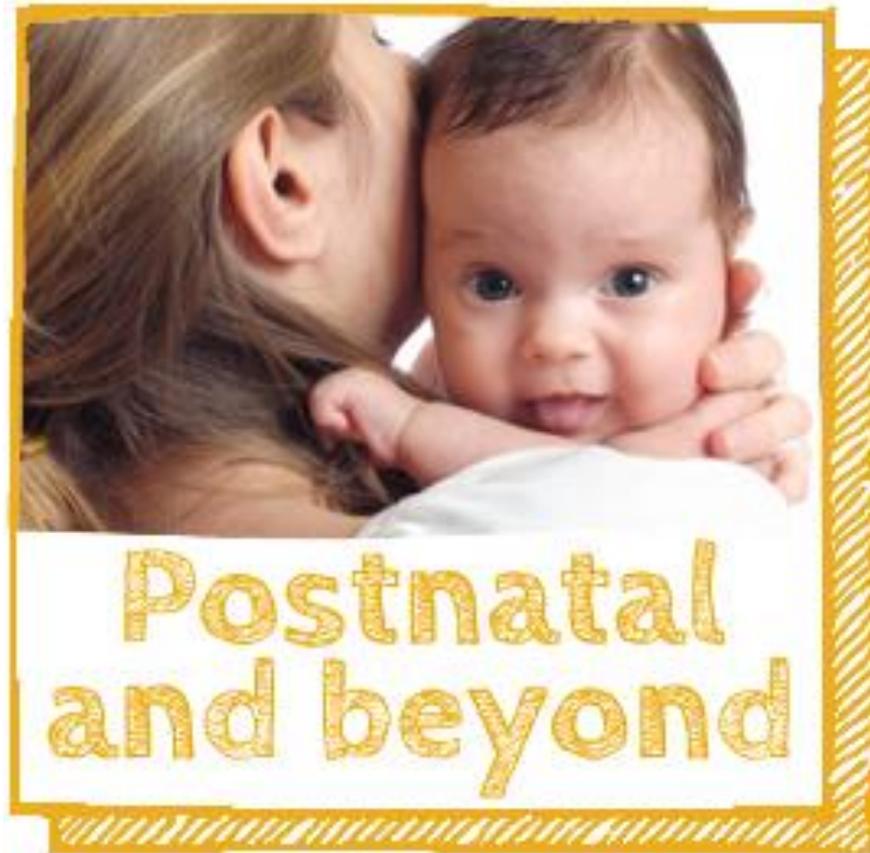


Factores Perinatales



- Los factores perinatales tienen un interés secundario en la etiología del autismo.
- Se ha descrito una mayor incidencia de TEA en pacientes con prematuridad, bajo peso al nacer (crecimiento intrauterino retardado), encefalopatía hipóxico-isquémica, y encefalopatía bilirrubínica.
- Sin embargo, en ningún caso se ha podido identificar ningún factor aislado o combinación de factores a los que se les pudiera atribuir una influencia importante en el origen del autismo.

Factores Postnatales

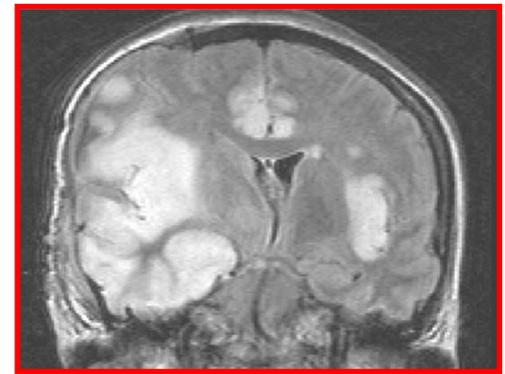


Factores Postnatales



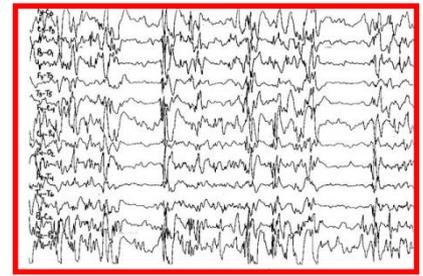
- Tienen una implicación controvertida.
- Algunos son tan sólo anecdóticos.
- Se han referido casos de TEA en diversas patologías como infecciones adquiridas del SNC, epilepsias con debut en los primeros tres años de vida, patología adquirida del lóbulo temporal, tumores del SNC, factores endocrinológicos, factores inmunológicos, factores nutricionales y digestivos, y factores tóxicos.

Infecciones adquiridas del SNC



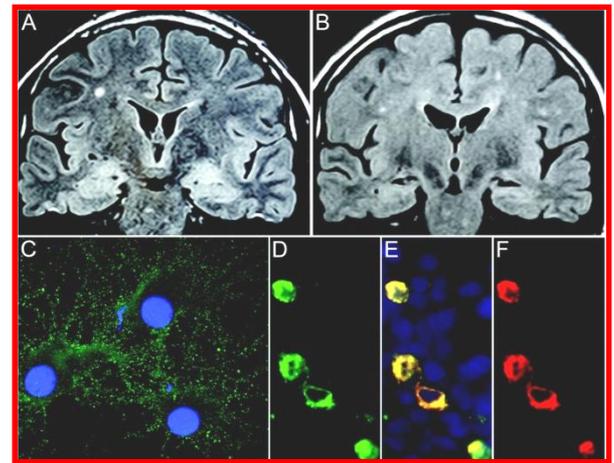
- Tras infecciones adquiridas del SNC en los 2 primeros años de vida.
- Con o sin regresión autista.
- Con o sin epilepsia.
- **Meningoencefalitis bacterianas** (principalmente, tras *Haemophilus influenzae* y *Neumococo*).
- **Meningoencefalitis víricas** (sobre todo tras infección por herpes virus tipo HSV1), anti-NMDAR tras HSV1.

Epilepsia y TEA

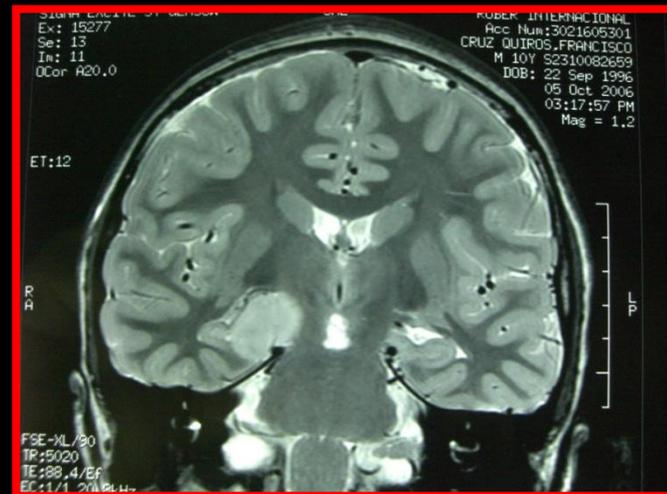
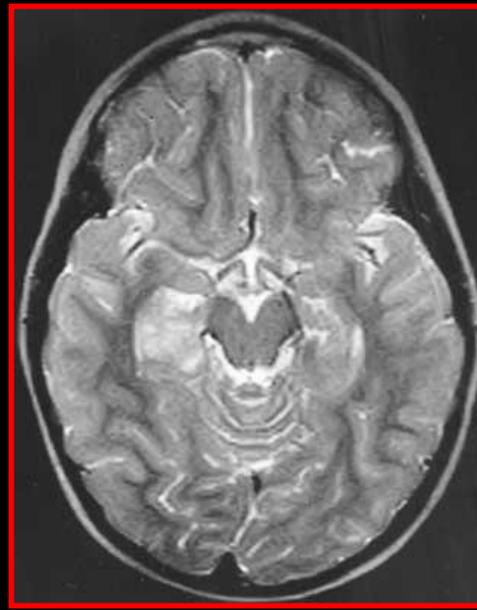
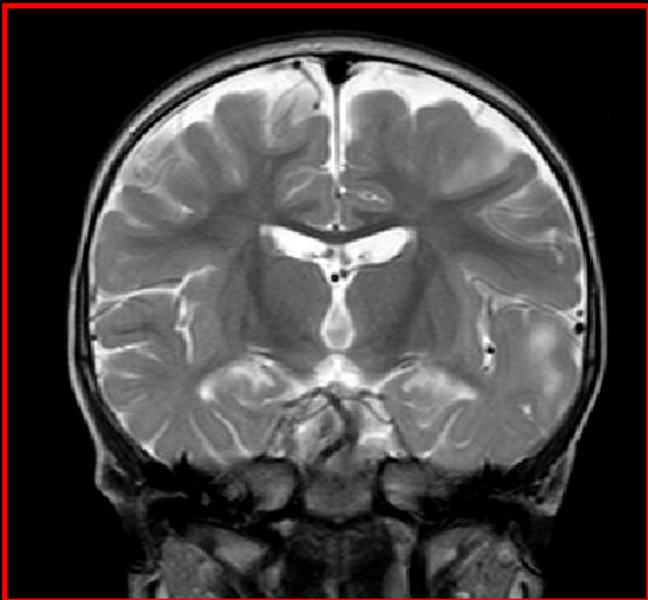
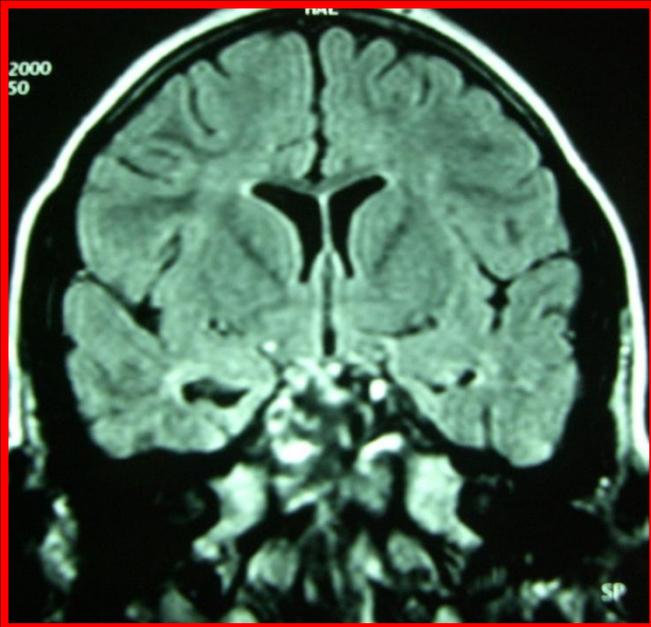


- Algunas epilepsias y síndromes epilépticos con debut en los 3 primeros años de vida pueden relacionarse con la génesis de los TEA.
- Con o sin regresión autista.
- ¿Por la epilepsia?
- ¿Por la actividad epiléptica mantenida del EEG?
- ¿Por una etiología común? → genes de EE.
- Encefalopatías epilépticas (síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet, síndrome de Landau-Kleffner, y ESES), y algunas epilepsias mioclónicas.

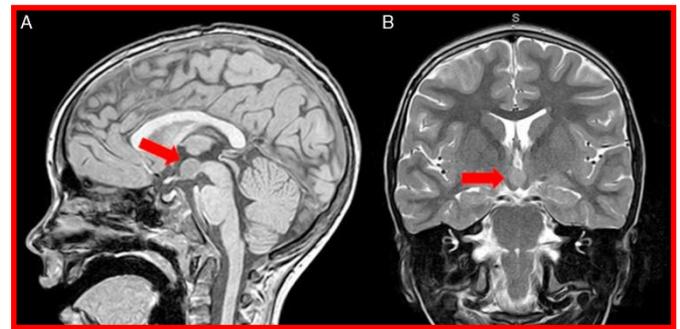
Patología adquirida del Lóbulo Temporal



- Se ha asociado el TEA con procesos como esclerosis mesial temporal, quistes aracnoideos de fosa media, tumores de bajo grado, displasias corticales focales, esclerosis tuberosa, epilepsia del lóbulo temporal de inicio precoz, encefalitis por herpesvirus tipo HSV-1, y encefalitis límbicas anti-NMDAR.
- Estos pacientes suelen desarrollar epilepsia y autismo en paralelo, con o sin regresión autista concomitante.

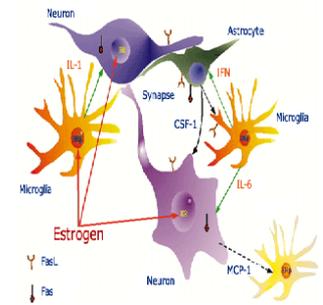


Tumores del SNC



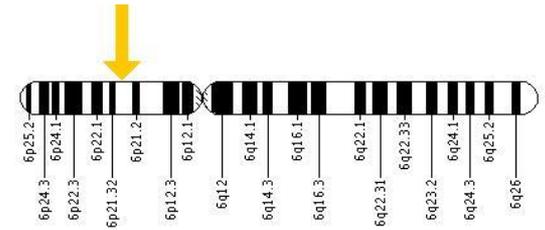
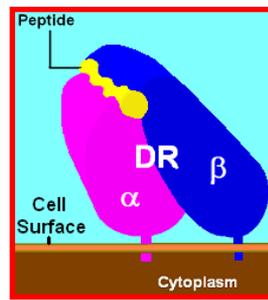
- Algunos tumores del SNC pueden desarrollar semiología de TEA, destacando aquí los tumores del lóbulo frontal y del lóbulo temporal (principalmente gliomas de bajo grado y gangliogliomas), tumores de cerebelo, y hamartomas del hipotálamo (algunos de ellos con clínica de epilepsia gelástica).
- Frecuente asociación con epilepsia.

Inmunidad y TEA



- **Entre los datos que sugieren la importancia del componente inmune, se describen:**
 - Alta tasa de antecedentes familiares de patología alérgica y autoinmune entre los progenitores de niños con TEA.
 - Alto porcentaje de patología autoinmune sistémica en niños con TEA → celiacía, EEI, tiroides, anti-PHO...
 - Alteración de la respuesta de neurotransmisores mediada por citoquinas en los TEA.
 - Evidencia de infiltrados inflamatorios perivasculares cerebrales en autistas.
 - Alteración de la respuesta de citoquinas en el SNC en niños con TEA, y anomalías en la función de la microglía y los macrófagos en el SNC de los autistas.

HLA-DRB1



- Asociación entre Autismo y Disfunción Inmunológica.
- Asociación entre *Human Lymphocyte Antigen* (HLA)-A2, B44, DRβ104 (DR4), C4B, y el haplotipo B44-SC30-DR4 con el autismo en niños de países de Europa y Estados Unidos.
- Importante relación entre HLA-DRB1 y Autismo.
- Diferencia evidente de la frecuencia del patrón del alelo DRB1 entre niños autistas y controles sanos (P=0.047).

Factores Endocrinológicos



- Se ha asociado también el desarrollo de TEA con diversos factores endocrinológicos como panhipopituitarismo, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, y pubertad precoz.
- De todos ellos, parecen revestir importancia los **trastornos tiroideos**, principalmente las formas de origen autoinmune.

Factores Digestivos y Nutricionales



- Entre los factores nutricionales y digestivos relacionados con los TEA, se han descrito casos asociados con enfermedad celiaca y con enfermedad inflamatoria intestinal.
- Base autoinmune.
- De estos dos, parece existir evidencia de la asociación de algunos casos de TEA con **sensibilidad neurológica al gluten**, aunque estos pacientes no suelen mostrar estigmas digestivos de celiaquía.

The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis

ELENA LIONETTI¹ | RUGGIERO FRANCAVILLA² | PIERO PAVONE¹ | LORENZO PAVONE¹ |
TERESA FRANCAVILLA³ | ALFREDO PULVIRENTI⁴ | ROSALBA GIUGNO⁴ | MARTINO RUGGIERI^{5,6}

Special Article

Celiac Disease Presenting as Autism

Stephen J. Genuis, MD, FRCSC, DABOG, DABEM, FAAEM, and
Thomas P. Bouchard, BSc

Journal of Child Neurology
Volume 000 Number 00
Month 2009 1-6
© 2009 The Author(s)
10.1177/0883073809336127
<http://jcn.sagepub.com>

Gluten-restricted diets have become increasingly popular among parents seeking treatment for children diagnosed with autism. Some of the reported response to celiac diets in children with autism may be related to amelioration of nutritional deficiency resulting from undiagnosed gluten sensitivity and consequent malabsorption. A case is presented of a 5-year-old boy diagnosed with severe autism at a specialty clinic for autistic spectrum disorders. After initial investigation suggested underlying celiac disease and varied nutrient deficiencies, a gluten-free diet was instituted along with dietary and supplemental measures to secure nutritional sufficiency.

The patient's gastrointestinal symptoms rapidly resolved, and signs and symptoms suggestive of autism progressively abated. This case is an example of a common malabsorption syndrome associated with central nervous system dysfunction and suggests that in some contexts, nutritional deficiency may be a determinant of developmental delay. It is recommended that all children with neurodevelopmental problems be assessed for nutritional deficiency and malabsorption syndromes.

Keywords: autism; autistic spectrum disorder; gluten sensitivity; celiac disease; nutrition; malabsorption



Tóxicos y TEA



- Se ha intentado relacionar los TEA con determinados factores tóxicos como son plomo, hierro, mercurio, bismuto, aluminio, y arsénico.
- Mucho se ha escrito sobre la asociación entre **mercurio, vacunas y TEA**, aunque no existe ninguna evidencia científica al respecto.
- Sin embargo, algunos casos de TEA parecen relacionarse con exposición a niveles elevados de **plomo** en el medio ambiente, principalmente en aquellos países que siguen utilizando conducciones de agua con este metal (por ejemplo, China).

Autismo y vacunas: ¿punto final?

Josep Artigas-Pallarés



Introducción. Entre las múltiples teorías etiológicas del autismo ha alcanzado gran resonancia popular la implicación de la vacuna triple vírica como causa de autismo. La conexión entre vacunas y autismo se sustenta en dos teorías. Por una parte, se atribuye a la fracción antisarampionosa de la vacuna el desarrollo de una enteropatía malabsortiva que facilitaría la absorción de neuropéptidos tóxicos, cuyo efecto en el cerebro favorecería la aparición del autismo. La otra teoría involucra al timerosal (combinación de etilmercurio y tiosalicilato) utilizado como preservativo en algunas vacunas, entre ellas la triple vírica. Los datos en favor de estas hipótesis han generado una gran alarma social, especialmente en ciertos entornos proclives a la aceptación de hipótesis y terapias ‘alternativas’.

Desarrollo y conclusiones. Este artículo analiza los datos sobre los cuales se sustenta la implicación de la vacuna triple vírica en el autismo. Por otra parte, pone en evidencia la debilidad de los argumentos antivacuna, así como la contundente réplica, basada en trabajos experimentales y epidemiológicos, que se ha generado tras la dramática alarma social. De modo paralelo al debate científico ha existido un debate jurídico, consecuencia de las más de 5.000 demandas legales generadas en Estados Unidos, cuyas peticiones de compensación económica superaban en conjunto los dos billones de dólares. El fallo del tribunal, ejemplarizado en el caso concreto de la niña Michelle Cedillo, dictaminaba el 12 de febrero de 2009 que el peso global de la evidencia era abrumadoramente contrario a las teorías planteadas por los demandantes.

Palabras clave. Autismo. Mercurio. MMR. Timerosal. Vacunas.

Unidad de Neuropediatría;
Hospital de Sabadell.
Centre Mèdic Psyncron.
Sabadell, Barcelona, España.

Correspondencia:
Dr. Josep Artigas Pallarés.
Apdo. Correos 379.
E-08200 Sabadell (Barcelona)

E-mail:
7280jap@comb.es.

Aceptado tras revisión externa:
18.01.10.

Cómo citar este artículo:
Artigas-Pallarés J. Autismo y vacunas: ¿punto final? Rev Neurol 2010; 50 (Supl 3): S91-9.

© 2010 Revista de Neurología

Orientación Sindrómica TEA



Displays indifference



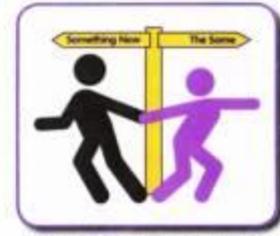
Joins in only if adult insists and assists



One sided interaction



No eye contact



Variety is not the spice of life



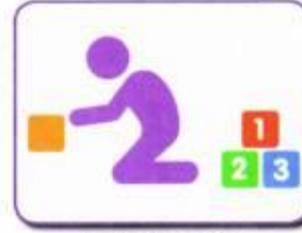
Indicates needs by using an adult's hand



Does not play with other children



Talks incessantly about only one topic



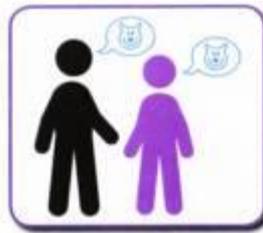
Lack of creative pretend play



Bizarre behaviour



Inappropriate laughing or giggling



Echolalic, copies words like a parrot

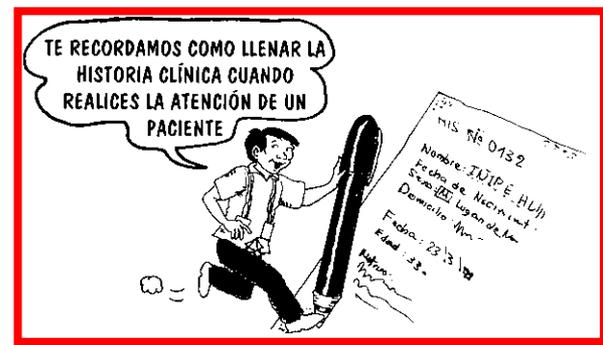


Likes to spin objects



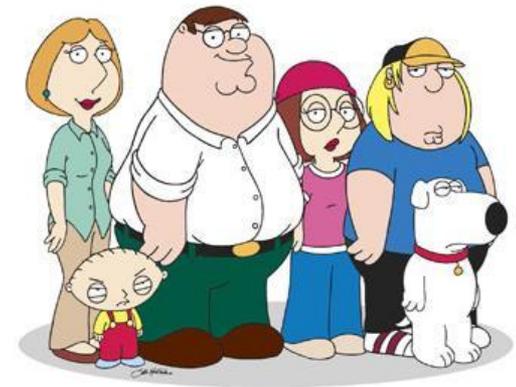
Can do some things very well, very quickly but not tasks involving social understanding

Abordaje Etiológico de los TEA-1



- Mucho se discute actualmente sobre qué pruebas complementarias se deben solicitar en el abordaje etiológico de los niños con TEA.
- Lo fundamental de nuestra valoración inicial es realizar una **historia clínica minuciosa**, prestando especial énfasis en la identificación de antecedentes familiares y personales patológicos, así como practicar una completa exploración física pediátrica y neurológica con el fin de orientar nuestras pesquisas etiológicas.

Abordaje Etiológico de los TEA-2



- **Entre los antecedentes familiares**, prestaremos especial atención a factores como consanguineidad de los padres, antecedentes de TEA, antecedentes de retraso mental, antecedentes de epilepsia, antecedentes neuropsiquiátricos (Tourette, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión, esquizofrenia, y anorexia nerviosa) y potenciales alteraciones de los patrones sociales en los padres.

Abordaje Etiológico de los TEA-3



- **Entre los factores prenatales**, investigaremos la edad materna avanzada, fiebre o proceso infeccioso durante la gestación, contacto con enfermedades exantemáticas, exposición a tóxicos y alcohol, historia de abortos previos, historia de alteraciones de la fertilidad (FIV), metrorragias durante la gestación, hipotiroidismo materno, y el antecedente de adopción de países del Este de Europa.

Abordaje Etiológico de los TEA-4



- **Entre los factores perinatales y neonatales,** indagaremos sobre prematuridad, sufrimiento fetal agudo, crecimiento intrauterino retardado (CIR), crisis neonatales, hipoglucemias sintomáticas, hiperbilirrubinemia severa (sobre todo en PreT); y además comprobaremos la correcta realización de las pruebas del talón y del estudio de otoemisiones acústicas.

Abordaje Etiológico de los TEA-5



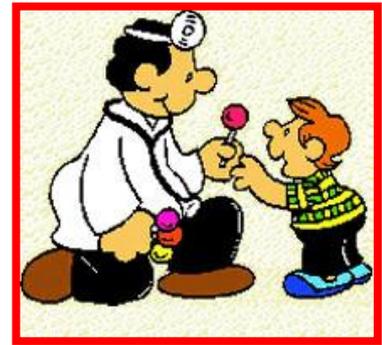
- **Entre los factores postnatales**, valoraremos el antecedente de infecciones del SNC, deshidratación grave en lactantes, encefalopatías agudas no filiadas en lactantes, crisis epilépticas en lactantes, retraso pondero-estatural llamativo, estigmas celiacos, y/o signos de malnutrición.

Abordaje Etiológico de los TEA-6



- Investigaremos la presencia de un **retraso previo** en los hitos del desarrollo psicomotor o bien la presencia de un cuadro de **regresión**, ya sea como regresión global del desarrollo o como “regresión autista”.

Abordaje Etiológico de los TEA-7



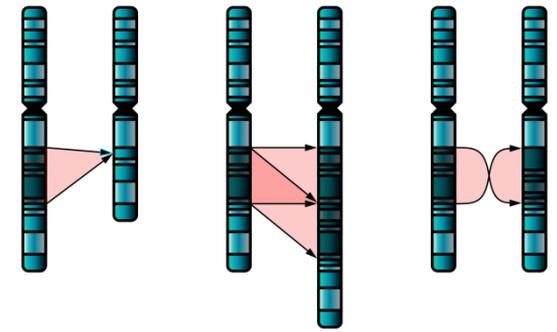
- **En la exploración física**, consideraremos un detallado examen clínico pediátrico general, una somatometría completa, despistaje de discromías cutáneas y organomegalias, valoración de rasgos dismórficos y estigmas malformativos, y realizaremos una exploración neurológica completa (Contacto. Alerta. Reactividad. Atención. Interacción social. Estereotipias. Ritualismos. Manierismos. Lenguaje verbal y no verbal. Motor. Sensitivo. Neurosensorial. Pares craneales. Fondo ojo. Pruebas cerebelosas. Signos extrapiramidales Coordinación. Marcha).

Abordaje Etiológico de los TEA-8



- **Con todos estos datos, valoraremos si se trata de:**
 - Un TEA aislado.
 - Un TEA con discapacidad intelectual.
 - Una encefalopatía con rasgos TEA.
 - Una regresión autista.
 - Un complejo autismo-epilepsia.

Pruebas a Considerar



- **Analítica general:** indicadores patología sistémica.
- **Genéticas:** cariotipo, FRAX, MLPA, CGH-Arrays, WES...
- **Estructurales:** RM cerebral, SRM cerebral...
- **Neurofisiológicas:** EEG, VEEG sueño, PEAT, PEC...
- **Metabólicas (S/O/LCR):** metabolismo intermediario, otras.
- **Neuropsicológicas:** ED, CI, teoría de la mente, psicopatología.
- **Otras:**
 - Inmunológicas. Autoinmunes. Celiaquía.
 - Biopsia Muscular (mitocondriales).

Abordaje Etiológico de los TEA-9



- En los casos de TEA aislado, sin retraso mental ni regresión ni signos de encefalopatía ni epilepsia previa o concomitante, la rentabilidad de las pruebas complementarias es muy baja.
- Tan sólo podemos obtener resultados positivos con el estudio de **CGH-arrays**, especialmente cuando se solicitan los Arrays de 180 Kb dirigidos a regiones cromosómicas bien definidas para TEA.
- Por otra parte, se desconoce aún cuál es la rentabilidad real de los **paneles de genes** específicos de autismo o bien el estudio del **exoma** (individual o mediante trío) en este grupo de pacientes.
- En este grupo de pacientes con TEA sin signos asociados, la rentabilidad de pruebas como cariotipo, genética molecular de cromosoma X frágil, estudios de neuroimagen (RMC / RMS), pruebas metabólicas y EEG es menor del 3%

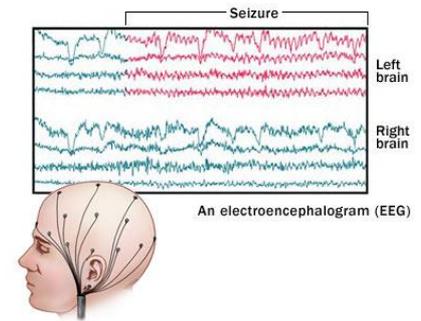
Abordaje Etiológico de los TEA-10



IT'S NOT

- **En el resto de los pacientes con TEA,** valoraremos las pruebas de forma individual, en virtud de los antecedentes, la presencia o no de regresión, la existencia de retraso mental u otros síntomas neurológicos, y la potencial coexistencia de signos sistémicos.

Abordaje Etiológico de los TEA-11



- **En TEA sintromico puede ser útil la realización de otros estudios complementarios**, aparte de los referidos CGH-arrays, como genética molecular de cromosoma X frágil, estudio de genes específicos como MeCP2, resonancia magnética (RM) cerebral y RM espectroscópica cerebral (pico de creatina y pico de lactato), estudios de vídeo-EEG-poligrafía de sueño, estudios de metabolismo intermediario (aminoácidos, ácidos orgánicos, metabolismo de la creatina, biotinidasa, CDT, acilcarnitinas, metabolismo del piruvato y/o estudios de purinas y pirimidinas), y eventualmente, siempre según la sospecha clínica, la realización de otras pruebas como estudios de LCR (citoquímica, lactato y/o neurotransmisores) y biopsia muscular con estudio de enfermedad mitocondrial.

Conclusiones



Conclusiones



- Los TEA representan un grupo muy heterogéneo de trastornos tanto en cuanto a su expresión clínica como en cuanto a las posibles etiologías implicadas en el desarrollo de los mismos.
- Las etiologías genéticas representan el grupo con mayor peso específico en este tipo de trastornos.
- El abordaje etiológico debe realizarse siempre de forma individualizada y bien orientada, considerando principalmente los datos obtenidos de una minuciosa historia clínica y de una exploración física completa y protocolizada.
- Las pruebas complementarias se deben solicitar de forma distinta si consideramos casos de TEA aislado o bien formas de TEA asociadas a retraso mental, epilepsia, regresión, signos de encefalopatía y/o manifestaciones no neurológicas.

Gracias por vuestra atención sostenida

Encouragement

