

## ETIOLOGÍA DEL AUTISMO

VÍCTOR A. GAONA

Departamento de Neuropediatría. Centro Médico La Costa. Asunción, Paraguay

**Dirección postal:** Víctor Gaona. Centro Médico La Costa. Avenida Artigas 1500 Entrepiso Recepción 2. Asunción - Paraguay

**E-mail:** vgaona@gmail.com

### Resumen

El Trastorno del Espectro Autista es una patología de base neurobiológica con alto porcentaje de heredabilidad y amplia lista de posibles etiologías, que presenta cambios muy heterogéneos en la arquitectura, conectividad y sinaptogénesis neuronal, con manifestaciones clínicas características, cuyo origen apunta a causas ambientales, inmunológicas, genéticas y otras, sin haberse confirmado biomarcadores específicos. El diagnóstico se sigue basando en características típicas que incluyen conductas repetitivas y comunicación e interacción social deterioradas. Se revisan sus factores de riesgo genéticos y no genéticos para avanzar en el conocimiento sobre los procesos patológicos que pueden relacionarse a su origen.

**Palabras clave:** autismo, etiología, genética, epigenética

### Abstract

#### *Etiology of autism*

The Autism Spectrum Disorder is a neurobiological based disorder with a high percentage of heritability and a wide list of possible etiologies that presents very heterogeneous changes in neuronal architecture, connectivity and synaptogenesis with characteristic clinical manifestations whose origin points to environmental, immunological, genetic and other causes, without having been confirmed specific biomarkers. Diagnosis continues to be based on typical features including repetitive behaviors and impaired communication and social

interaction. Their genetic and non-genetic risk factors are reviewed to advance knowledge about the pathological processes that may be related to their origin.

**Key words:** autism, etiology, genetics, epigenetics.

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por capacidad disminuida de la interacción social, deficiencias en la comunicación verbal y no verbal, déficit en la reciprocidad social y en los comportamientos comunicativos necesarios para comprender, interactuar y mantener las relaciones. Además, inflexibilidad en el comportamiento, conductas repetitivas e intereses restringidos con dificultad para comprender las intenciones y pensamientos de los demás.

Frecuentemente se encuentra asociado a otros trastornos del neurodesarrollo, condiciones médicas o psiquiátricas: como Discapacidad Intelectual (DI), Trastornos del Lenguaje, Disfunciones Sensoriales, Epilepsia, Trastornos de Deficit Atencional e Hiperactividad (TDAH), Alteraciones Gastrointestinales o de la ingesta; ansiedad, depresión, trastornos del humor, Trastornos Obsesivos Compulsivos (TOC), Daño Cerebral Invisible (DCI) y trastornos del sueño<sup>1,2</sup>.

Se reconoce su relación con la interacción de factores genéticos y ambientales, sin identificar una patogenia clara ni marcadores de diagnóstico específicos para los TEA.

## Factores genéticos

Es un trastorno genético complejo con alta heredabilidad y los estudios epidemiológicos lo respaldan con tasa de concordancia para gemelos monocigóticos de hasta el 98% y del 40 a 60% para los dicigóticos<sup>2</sup>.

Los hermanos menores de familiares con diagnóstico de TEA presentan mayor riesgo de padecerlo, más en hermanos varones menores, hasta unas 20 veces más que en la población general.

En 20 a 25% de los niños o adultos con TEA las causas genéticas pueden identificarse en forma de: mutaciones *de novo*, variaciones genéticas comunes y raras, además de polimorfismos comunes asociados al TEA.

Pueden clasificarse en:

### Sindrómicas:

- Presentan fenotipo orientador en un 30%
- Se describen en alteraciones cromosómicas: síndrome de Williams o de Angelman, o Mendelianas: Fragilidad del Cromosoma X, Complejo de la Esclerosis Tuberosa (CET), etc.

### No sindrómicas:

- Sin fenotipo orientador

Los individuos con variantes patogénicas *de novo* suelen presentar mayor gravedad clínica y mayor déficit intelectual que aquéllos con formas hereditarias o familiares.

Ante algunas mutaciones las mujeres pueden ser hipo o asintomáticas, pero transmitir la carga genética a sus hijos para desarrollar autismo<sup>2</sup>. Ello podría deberse a diferentes factores de protección de hormonas femeninas y masculinas que modifican o modulan la expresión del grupo SHANK y podría explicar la mayor prevalencia de la patología en hombres en relación a mujeres<sup>2,3</sup>.

En todos los casos será importante la consulta genética, para reconocimiento de entidades aún no claramente sindrómicas, interpretación adecuada de estudios y asesoramiento genético.

## Factores epigenéticos

El desarrollo es un proceso coordinado, desde una célula totipotencial, hasta la diferenciación y especificidad de todas las células que configuran el cerebro<sup>4</sup>.

Lo dinámico y lo complejo del proceso definen un período crítico y sensible a factores am-

bientales con posibles consecuencias sobre la arquitectura del SNC.

La epigenética estudia cambios en la actividad de los genes que no implican alteraciones en la secuencia del ADN (ácido desoxirribonucleico). Si bien el ADN no cambia, la forma en que se expresan los genes puede ser modificada por factores ambientales o de estilo de vida<sup>5</sup>.

Este concepto ha ido evolucionando a procesos tales como:

**Reprogramación epigenética:** es un cambio persistente en la función celular como respuesta a un estímulo ambiental temprano. Pese a que el estímulo desaparece, las consecuencias celulares persisten dando origen a patologías diversas.

**Herencia epigenética transgeneracional:** es un tipo de herencia no genética en la cual la memoria de un estímulo ambiental se mantiene, ya en su ausencia, transmitiéndose de generación en generación<sup>5</sup>.

## Factores neuropatológicos

Se han informado anomalías como el aumento de la circunferencia de la cabeza y del volumen intracraneal, en niños de 1 a 4 años de edad, a quienes posteriormente se diagnosticó TEA.

Mediciones volumétricas cerebrales de jóvenes con TEA reportaron alteraciones en el lóbulo occipital, la región pericentral, lóbulo temporal medial, ganglios basales y la zona proximal al opérculo parietal derecho. Por lo tanto, se ha propuesto que el sobrecrecimiento cerebral temprano en el TEA va seguido de una fase de detención durante el desarrollo o incluso de una degeneración<sup>6</sup>.

Muchos genes asociados con un alto riesgo de TEA codifican proteínas cruciales en la función sináptica del cerebro.

Incluyen genes que codifican proteínas de andamiaje postsinápticos (SHANK2/3) genes de la familia de adhesión celular de neurexinas (NRXN1) y a las neuroliginas (NLGN2, NLGN4X)<sup>7</sup>.

*In vitro* e *in vivo* se verifica que genes asociados a TEA están involucrados en vías responsables de la síntesis y degradación de proteínas, la remodelación de la cromatina y la función sináptica, participando en la homeostasis y la plasticidad sináptica.

Por lo tanto, el TEA también se puede considerar como una sinaptopatía y en ellas existen vías de señalización críticas, como la vía mTOR/PI3K, particularmente asociada con el TEA sintromico<sup>7</sup>.

### Factores infecciosos

La inmunosupresión de la madre durante el embarazo la hace más vulnerable a procesos infecciosos y estos se asocian a desarrollo de TEA en sus descendientes; sobre todo cuando ocurren tempranamente

Pese a la conocida asociación con factores genéticos que presenta el TEA, se reportan muchos estudios respaldando la influencia de factores ambientales, sobre todo perinatales, como elementos importantes asociados esta patología.

De entre ellas se sugiere de manera consistente que las infecciones virales pueden contribuir al aumento de los casos de autismo en los descendientes, sobre todo cuando ocurren en el primer trimestre del embarazo. Entre estas infecciones se destacan las generadas por agentas tales como: varicela, sarampión, rubéola, papearas, neumonía o sífilis, herpes y citomegalovirus. Este último citado es conocido por ocasionar daño neurológico grave hasta en el 20% de los nacidos cuando la gestante se halla infectada<sup>5</sup>.

Estudios en modelos animales revelan que las infecciones maternas activan el sistema inmunológico y se detectan citoquinas inflamatorias con anticuerpos anti-cerebrales en plasma, hasta en un 10% de las madres de niños con TEA, pudiendo estas modificar la arquitectura cerebral, ocasionando las alteraciones de desarrollo y conductas que identifican al TEA<sup>8</sup>.

### Factores en la edad de los progenitores

La edad de los padres se sugiere como aumento de riesgo de TEA: una edad materna < 20 años tuvo una *ratio* de riesgo mayor a una de 25 a 29 años, y en madres > 35 años este riesgo aumentaba.

En cuanto a la edad paterna el riesgo aumenta a la edad de 30 años y los mayores de 55 años tienen el doble de riesgo que los menores de esa edad.

La asociación con la edad del padre y el TEA apoyan la hipótesis de que las mutaciones *de novo* contribuyen al desarrollo de la patología,

dada la mayor amplitud en términos de fertilidad y desarrollo de células germinales en el proceso de envejecimiento. El cuanto a la asociación con la edad de las madres, que requieren de más estudios, se relataron cambios cromosómicos y modificaciones genómicas<sup>9</sup>.

### Amenaza de Parto Prematuro (APP)

Un trabajo analizó datos de parejas de madre/hijo seleccionadas en el momento de una APP vs. parejas sin riesgo.

Los resultados muestran que, se produjera un parto prematuro o no, los niños que nacieron tras una APP presentaban un mayor riesgo de TEA, a los 30 meses de edad, en comparación con aquellos sin APP previa.

Así, mientras que el 18% de los niños del grupo de APP tenía riesgo de tener un TEA, ninguno de los del grupo control tenía dicho riesgo. Por otra parte, no se encontraron alteraciones y/o asociaciones genéticas entre estos pacientes<sup>10</sup>.

La APP supone un evento estresante para la gestante, liberando oxitocina y corticoides por parte de la madre, o requerir glucocorticoides como terapia preventiva, afectando el desarrollo fetal.

### Factores gestacionales

Un estudio incluyendo 3 526 174 hijos únicos nacidos entre 1995 y 2015 de poblaciones de Suiza, Finlandia y Noruega, reveló que el 4.7% de dicho grupo nació prematuramente.

- El riesgo de desarrollo de TEA aumentó conforme a la edad gestacional, incrementándose cada semana en prematuros de 20 a 24 semanas y en los de post termino a partir de 40 a las 44 semanas.

- Se presentaron incrementos de riesgo, según las semanas de gestación:

De 22 a 31 el 2.31%

De 32 a 36 el 1.35%

De 43 a 44 el 1.37%

Los autores concluyeron que deben identificarse los grupos de mayor riesgo con factores asociados que pudieran modificarse para disminuir la incidencia de TEA<sup>11</sup>.

Es de considerar que las sustancias que habitualmente se emplean con finalidad recreacional consumidas durante la gestación, tal como el alcohol o la cocaína; o fármacos utilizados en

el tratamiento de la epilepsia, como el ácido valproico o el empleo de ansiolíticos y antidepresivos, se han asociado a la causa etiológica del TEA<sup>2</sup>.

## Factores ambientales

### Contaminación del aire

Un estudio, hecho en Shanghái-China estimó las exposiciones a contaminación del aire por partículas (PM) PM1, PM2.5 y PM10 ambientales de 124 casos de TEA y 1240 controles durante los primeros tres años de vida, encontrando un riesgo significativamente mayor de TEA asociado con la exposición a PM durante los primeros tres años de vida<sup>12</sup>.

Los mecanismos potenciales que explican que la exposición a la contaminación del aire con partículas puede tener un efecto sobre el sistema inmunológico al reducir las células T y aumentar los linfocitos B en sangre del cordón umbilical, y tanto el sistema inmunológico alterado y la neuroinflamación, se han relacionado con el TEA.

### Pesticidas y disruptores endocrinos (EDC)

Los EDC pueden interferir con el sistema endocrino y están presentes en un gran número de hogares y productos industriales. Su posible asociación con el TEA ha sido discutido en los últimos años sin alcanzar conclusiones definitivas.

En el estudio llamado Riesgos del Autismo Infantil debido a la Genética y el Medio Ambiente (CHARGE), exploraron la posible asociación entre la proximidad de las residencias a pesticidas agrícolas durante la gestación y el TEA, o Retraso del Desarrollo (RD).

- Vivir cerca de organofosforados en algún momento durante el embarazo se asoció con un 60% más de riesgo de TEA, mayor si ocurre en el tercer trimestre y para aplicaciones de clorpirifos en el segundo trimestre.
- Niños de madres que viven cerca de aplicaciones de piretroides en períodos previos a la concepción o embarazo en el tercer trimestre, tuvieron en mayor riesgo tanto de TEA como de RD.
- El riesgo de RD fue mayor en aquellos que viven cerca de aplicaciones de carbamatos, sin ningún tipo específico de períodos vulnerables.

Este estudio soporta la asociación entre la exposición a pesticidas durante embarazo, y trastornos del desarrollo neurológico como TEA y RD<sup>13,14</sup>.

### El papel del Zinc

Tiene papel en las uniones de las proteínas y su acople al ADN, participando en la regulación de la expresión génica, apoyando el crecimiento y desarrollo fetal durante el embarazo y el desarrollo siguiente<sup>5</sup>.

Alteraciones en la morfología y la función sináptica se asocian con el TEA, y el zinc actúa sobre las proteínas ProSap/Shank que generan el sostén del andamiaje proteína-proteína post sináptica, y su desregulación afecta esta función, tanto *in vivo* como *in vitro*, ante su deficiencia<sup>15</sup>.

En niños de 0 a 3 años con TEA, el 43.5% de los varones tenían deficiencia de zinc (251/577), y así como el 52.5% (62/118) de las mujeres. Entre los niños autistas de 4 a 9 años, se encontraron altas tasas de deficiencia de zinc en hombres y mujeres (28.1% y 28.7%). Otros autores, no han podido replicar estos hallazgos.

### Abuso de pantallas

Un estudio de la Universidad de Yamanashi, Japón, sobre tiempo frente a la pantalla TV o DVD, en niños de 1 año y el diagnóstico de TEA a los 3 años reveló datos interesantes<sup>16</sup>.

Se pidió a las madres (84 030) que respondieran la cantidad de horas al día que sus hijos eran expuestos a pantallas al año de edad. Al cumplir tres años de edad, se volvió a repetir la misma pregunta incluyendo si sus niños habían recibido diagnóstico de TEA, concluyendo que:

- Un mayor tiempo frente a la pantalla al año de edad se asoció con 3 veces más probabilidades de TEA, incrementándose estas posibilidades según aumentaban las horas expuestas a pantallas.
- La distribución del tiempo frente a la pantalla fue similar entre ambos sexos, pero entre las niñas no se encontró esta asociación<sup>16</sup>.

### Contaminación electromagnética (CEM)

Se encuentran sorprendentes paralelos en los impactos fisiológicos de la frecuencia electromagnética, la exposición a radiofrecuencia (EMF/RFR) y los hallazgos en TEA, como:

- Estrés oxidativo y evidencia de daño de radicales libres, proteínas de estrés celular y deficiencias de antioxidantes como el glutatión y elevación del calcio (Ca) intracelular.

- Los lípidos de la membrana celular pueden estar peroxidados, las mitocondrias pueden ser disfuncionales y son comunes las alteraciones del sistema inmunológico e inflamación y compromiso de la perfusión cerebral.

- La exposición de las embarazadas a los CEM y a la radiación no ionizante (RF y ELF-EMF) se asocian con complicaciones fetales como un aumento de los factores oxidantes, disminución de los factores antioxidantes y un aumento de los parámetros de daño del ADN, así como cambios en la expresión de proteínas en genes de la sangre del cordón umbilical.

- Por otro parte, asocian la exposición materna cercana, en el período prenatal y posnatal, a CEM de líneas eléctricas de alto voltaje con anomalías congénitas (defecto del SNC, espina bífida), trastornos del desarrollo fetal y trastornos del desarrollo neurológico en la infancia<sup>17,18</sup>.

Aunque el número de estudios que examinan los efectos indeseables de la exposición a CEM en humanos es limitado, estos hallazgos deberían impulsar más investigaciones sobre este posible peligro ambiental para las mujeres embarazadas

### El Factor gastro - intestinal

La prevalencia del factor gastro-intestinal (GI) en el TEA oscila entre 20% y 86% y su compromiso parece estar correlacionado con su gravedad, sugiriendo participación en el comportamiento o en la etiología del TEA.

Existe un aumento de la permeabilidad intestinal en pacientes y modelos animales de TEA, base de la hipótesis de que el “intestino permea-

ble” contribuye a la inflamación crónica en los TEA, hecho común en otros trastornos inflamatorios del intestino como la Enfermedad Inflamatoria Intestinal o la Enfermedad Celíaca, lo que implica aún más el papel de los GI y la función inmune<sup>19</sup>.

Las mutaciones en genes que afectan el SNC afectan directamente al GI, causando dismotilidad intestinal. Además, los TEA presentan diversidad bacteriana GI anormal, lo que podría exacerbar la patología y los procesos inflamatorios

Los cambios en la microbiota intestinal y la función anormal de la barrera epitelial intestinal provocan, directa o indirectamente, procesos inflamatorios que afectan la función cerebral, contribuyendo así a la neuropatología del TEA<sup>20</sup>.

### Conclusiones

Los TEA son muy heterogéneos, debido a complejos mecanismos genéticos o epigenéticos, subyacentes y desencadenados por diversos factores.

Hasta la fecha, y pese a todos los avances en procesos científicos, la etiología y los mecanismos patogénicos aún no se conocen completamente.

Pero la presencia de características de comportamientos comunes, que son la base del diagnóstico de TEA, sugieren una patología central compartida por la mayoría de los afectados.

Dado que los TEA están asociados con una sustancial carga socioeconómica, se necesita más investigación sobre su etiología y patología, para identificar posibles biomarcadores y estrategias de tratamiento y prevención, mejorando las terapias existentes y el pronóstico de estos pacientes.

---

**Conflicto de Intereses:** ninguno que declarar

### Bibliografía

1. Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, et al. Comorbidity psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord* 2006; 36: 849-61.
2. Arberas C, Ruggieri V. Autismo: Aspectos genéticos y biológicos. *Medicina (B Aires)* 2019; 79 (Supl 1): 16-21.
3. Berkel S, Eltokhi A, Fröhlich H, et al. Sex hormones regulate SHANK expression. *Front Mol Neurosci* 2018; 11: 337.
4. Legue M. Relevance of epigenetic mechanisms during normal neurodevelopment and consequences of their alterations. *Rev Med CLin Condes* 2022; 33: 347-57.



5. Yoon SH, Choi J, Lee WJ, Do TD. Genetic and epigenetic etiology underlying autism spectrum disorder. *J Clin Med* 2020; 9: 966.
6. Haar S, Berman S, Behrmann M, Dinstein I. Anatomical abnormalities in autism? *Cerebral Cortex* 2016; 26: 1440-52.
7. Parente DJ, Garriga C, Baskin B, et al. Neurologin 2 nonsense variant associated with anxiety, autism, intellectual disability, hyperphagia, and obesity. *Am J Med Genet A* 2017; 173: 213-6.
8. Grzadzinski R, Lord C, Sanders SJ, et al. Children with autism spectrum disorder who improve with fever: Insight from the Simons Simplex Collection. *Autism Res* 2018; 11: 175-84.
9. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 693-700.
10. Ghosn F, Navalón P, Pina-Camacho L, et al. Early signs of autism in infants whose mothers suffered from a threatened preterm labour: a 30-month prospective follow-up study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2022; 31: 1-13.
11. Persson M, Opdahl S, Risnes K, et al. Gestational age and the risk of autism spectrum disorder in Sweden, Finland, and Norway: A cohort study. *PLOS Med* 2020; 17: e1003207.
12. Chen G, Jin Z, Li S, et al. Early life exposure to particulate matter air pollution (PM1, PM2.5 and PM10) and autism in Shanghai, China: A case-control study. *Environ Int* 2018; 121: 1121-7.
13. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 1103-9.
14. Braun JM, Kalkbrenner AE, Just AC, et al. Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: the HOME study. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 513-20.
15. Behl S, Mehta S, Pandey MK. Abnormal levels of metal micronutrients and autism spectrum disorder: a perspective review. *Front Mol Neurosci* 2020;13: 586209.
16. Kushima M, Kojima R, Shinohara R, et al. Association between screen time exposure in children at 1 year of age and Autism Spectrum Disorder at 3 years of age: The Japan Environment and Children's Study. *JAMA Pediatr* 2022;176: 384-91.
17. Herbert MR, Sage C. Autism and EMF? Plausibility of a pathophysiological link - Part I. *Pathophysiology* 2013; 20: 191-209.
18. Kashani ZA, Pakzad R, Fakari FR, et al. Electromagnetic fields exposure on fetal and childhood abnormalities: Systematic review and meta-analysis. *Open Med (Wars)* 2023; 18: 20230697.
19. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The MicrobiotaGut-Brain Axis. *Physiol Rev* 2019; 99: 1877-2013.
20. Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola GB, et al. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients* 2019; 11: 521.