

Variaciones dismórficas en el autismo primario

Dysmorphic variations in primary autism

Daniel Quintana Hernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9838-5591>

Araceli Lantigua Cruz² <https://orcid.org/0000-0002-8549-2571>

Teddy Osmin Tamargo Barbeito³ <https://orcid.org/0000-0002-9107-9601>

Denia Tasé Vila⁴ <https://orcid.org/0000-0002-3909-3959>

Yohandra Calixto Robert⁴ <https://orcid.org/0000-0001-5724-4979>

Dayami Dorta Garcías¹ <https://orcid.org/0000-0002-2996-7843>

¹Hospital Materno Infantil “Manuel Piti Fajardo”. Mayabeque, Cuba.

²Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

³Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

⁴Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: daniel.quintana@infomed.sld.cu

RESUMEN

Objetivo: Analizar dismorfológicamente las características de los niños con autismo primario.

Métodos: Se realizó un estudio de casos y controles pareados en 126 niños con autismo primario, atendidos en el Servicio de Referencia Nacional de Genética Médica, del Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”, de La Habana, y en la Consulta Provincial de Neurodesarrollo, de Mayabeque, entre octubre 2014 y septiembre 2019. Las variables estudiadas incluyeron: rasgos dismórficos, número de dismorfias y regiones anatómicas. En el análisis estadístico se utilizaron medidas de frecuencias y asociación.

Resultados: Fueron dismórficos 21 % de los casos, mientras que 8,7 % de los controles tenía esa categoría. En cuanto al sexo, en los casos tuvo dismorfias 58,8 % de las hembras y 43,1 % de los varones. Las dismorfias (en los casos) predominaron en la región de cabeza - cuello (62,7 %). Se describieron 66 dismorfias diferentes; la más

frecuente en los casos y controles fue la macrocefalia con 42,9 % y 16,7 %, respectivamente. Se demostró asociación entre el número de dismorfias y el diagnóstico de autismo primario con un OR= 1,994; IC 95 %: 1,613 - 2,463. Las alteraciones de cabeza - cuello y tegumentarias estuvieron asociadas con el autismo primario (OR= 5,750 y OR= 2,174, respectivamente).

Conclusiones: La evidencia sugiere que los rasgos dismórficos son más frecuentes en niños con autismo primario que en controles neurotípicos, principalmente los de las regiones de cabeza - cuello y tegumentos. La probabilidad de tener este trastorno se incrementa a medida que el número de dismorfias es mayor.

Palabras clave: autismo; fenotipo; dismorfia; macrocefalia; regiones corporales; genes.

ABSTRACT

Objective: To dysmorphologically analyze the characteristics of children with primary autism.

Methods: A matched case-control study was carried out in 126 children with primary autism, who were assisted at the National Reference Service for Medical Genetics, at Juan Manuel Márquez Pediatric Teaching Hospital in Havana, and at the Provincial Consultation of Neurodevelopment, in Mayabeque, from October 2014 to September 2019. The variables studied included dysmorphic features, number of dysmorphies, and anatomical regions. The statistical analysis, measures of frequencies and association were used.

Results: 21% of the cases were dysmorphic, while 8.7% of the control cases had this category. 58.8% of the female subjects and 43.1% of the male ones had dysmorphia. In these cases, dysmorphia predominated in the head - neck region (62.7%). Sixty-six different dysmorphies were described; macrocephaly was the most frequent one in cases (42.9%) and control cases (16.7%). An association between the number of dysmorphs and the diagnosis of primary autism was demonstrated with an OR = 1,994; 95% CI: 1.613-2.463. Head-neck and integumentary alterations were associated with primary autism (OR = 5,750 and OR = 2,174, respectively).

Conclusions: The evidence suggests that dysmorphic features are more frequent in children with primary autism than in neurotypical control cases, mainly those of the

head-neck and integument regions. The probability of having this disorder increases as the number of dysmorphies increases.

Keywords: autism; phenotype; dysmorphia; macrocephaly; body regions; genes.

Recibido: 10/11/2020

Aprobado: 15/01/2021

Introducción

El autismo primario consiste en un trastorno del neurodesarrollo de etiología inespecífica, cuya base genética aún no está esclarecida totalmente. Se caracteriza por una mayor incidencia en el sexo masculino, por ausencia de marcador biológico y, clínicamente, por deficiencias en la socialización, la comunicación verbal y no verbal, y patrones de comportamiento restringidos y repetitivos, que, por lo general, son evidentes en el niño antes de los tres años de edad.⁽¹⁾

La investigación biológica en el autismo intenta mejorar la comprensión de sus mecanismos neurobiológicos. Los estudios realizados en ciencias (genética, neuroquímica, neurofarmacología, neuroendocrinología, neuroanatomía, neuroimágenes y neuroinmunología), aún no ha identificado un modelo etiológico, marcador biológico - conductual, o proceso psicopatológico específico. Es frecuente obtener resultados negativos, contradictorios o asociaciones no replicadas.⁽²⁾

En cuanto a los factores genéticos, se ha avanzado en la identificación de una cierta arquitectura genética subyacente, tales como reordenamientos cromosómicos conocidos o trastornos con herencia mendeliana. Patrones poligénicos, epistáticos y de herencia compleja, como la heterocigosidad oligogénica, parecen contribuir a la etiopatogenia del autismo primario.⁽²⁾

Los estudios familiares y de gemelos han demostrado una heredabilidad en el autismo superior a 90 %, por lo cual tiene un gran determinante genético. A pesar de la significativa heredabilidad reportada, definir la causa del autismo continúa siendo un reto para los equipos médicos que atienden niños con estos trastornos neuropsiquiátricos, debido a la complejidad genética y la variación fenotípica. Tal heterogeneidad en el autismo ha llevado a los investigadores a buscar nuevos

instrumentos de diagnóstico fiables para crear subgrupos fenotípicamente homogéneos que permitan sugerir paneles de secuenciación genómica de nueva generación.⁽³⁾

Varios estudios indican que el autismo está asociado con una mayor tasa de anomalías congénitas y que estas son más frecuentes entre niños con autismo que en los grupos de comparación o población general.⁽⁴⁾

Los rasgos dismórficos representan desviaciones morfológicas de gran valor etiológico porque pueden utilizarse como indicadores fenotípicos de interacciones génicas o para la identificación de mutaciones de los numerosos genes involucrados en el desarrollo embrionario de las estructuras cráneo faciales y del sistema nervioso central. Permite, además, según la topografía de las dismorfias, orientar la etiología del autismo, ya que podrían revelar la interacción de las complejas regulaciones celulares que dependen de interacciones génicas; ya sean con expresión codificante o reguladora, que incluyen las epigénicas durante los períodos críticos de desarrollo, generalmente, dentro del primer trimestre de gestación e inicios del segundo.⁽³⁾

Existen sólidas evidencias de que, en el autismo primario, la identificación de características dismorfológicas podría, a nivel fenotípico, orientar hacia la búsqueda de genes e interacciones de variantes génicas involucrados en esta enfermedad, por lo que el objetivo del presente estudio es analizar dismorfológicamente las características de los niños con autismo primario.

Métodos

Se realizó una investigación observacional de casos y controles pareados en niños con autismo primario, atendidos en el Servicio de Referencia Nacional de Genética Médica, del Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”, de La Habana, y en la Consulta Provincial de Neurodesarrollo, de Mayabeque, en el período comprendido entre octubre de 2014 y septiembre de 2019.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, entre 3 y 7 años de edad, con diagnóstico de autismo primario realizado por especialistas en Psiquiatría infantil, quienes utilizaron los

criterios de la CIE-10 y se apoyaron en los instrumentos psicológicos: escala de evaluación de autismo infantil (CARS) y prueba de Bo Olsson.

- Pacientes con resultados normales de potenciales evocados auditivos de tallo cerebral, cariotipo convencional, pruebas metabólicas en orina y cuantificación de histidina.
- Pacientes con evaluación clínica *De Vries* con seis o más puntos, pero con estudio molecular negativo para el diagnóstico de síndrome frágil X.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedentes de retraso del desarrollo psicomotor asociados a eventos perinatales o antecedentes de infección del sistema nervioso central.
- Pacientes como historia prenatal sugestiva de enfermedad o síndrome genético o variaciones de expresividad de síndromes genéticos específicos.

De un total de 137 pacientes, se excluyeron 11 y la muestra quedó formada por 126 casos que residían en las 15 provincias cubanas.

El total de controles neurotípicos fue prefijado a razón (1:1) con 126 controles, los que debieron cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Niños de igual sexo y edad con ± 2 años que el caso.
- Pacientes que residieran en las proximidades del caso.

Se excluyeron:

- Niños con alguna enfermedad neurológica.
- Pacientes con antecedente de infección del sistema nervioso central, retraso del neurodesarrollo, trastornos del desarrollo del lenguaje o conducta, historia prenatal con diagnóstico de defectos congénitos o marcadores indirectos de cromosomopatías.
- Pacientes con enfermedades maternas relacionadas con el embarazo y exposición a teratógenos.

En los padres de casos y controles, siempre que fue posible, también fueron evaluadas las dismorfias para descartar síndromes genéticos excluyentes o rasgos étnicos que

podrían considerarse dismorfias. De existir ausencia de uno o ambos padres, se evaluaron fotografías para no incluir rasgos familiares.

Variables

Los casos fueron examinados por un genetista clínico del equipo de trabajo; fueron descartados enfermedades o síndromes genéticos cuyos diagnósticos eran eminentemente clínicos. Los controles neurotípicos fueron examinados por dos especialistas de Genética Clínica de la provincia de residencia, quienes luego de un entrenamiento siguieron el patrón de examen del equipo, excepto los pertenecientes a las provincias La Habana y Mayabeque, que fueron examinados por los investigadores. Se realizó un examen físico completo. Se enfatizó en la búsqueda de rasgos dismórficos cualitativos y cuantitativos. Para la interpretación de los rasgos dismórficos cuantitativos se utilizaron tablas y curvas de evaluación antropométricas, según edad y sexo.^(5,6) Se emplearon instrumentos de medición clásicos en la clínica médica como la balanza con tallímetro, cinta métrica y la regla milimétrica.

Las dismorfias se dividieron en cinco subgrupos que reflejaron las regiones anatómicas del cuerpo: 1) cabeza - cuello, 2) miembros superiores e inferiores, 3) genitales, 4) tronco, 5) tegumentos.

Se realizó la clasificación de casos y controles según el número de dismorfias, y siguiendo los estándares de otros investigadores:⁽⁷⁾ cuando se detectó 0, 1 o 2 rasgos se consideró “no dismórfico”; mientras que la confluencia de 3 o más dismorfias se clasificó como “dismórfico”.

Procesamiento estadístico

La información cualitativa se resumió con frecuencias absolutas y porcentajes, y las cuantitativas con la mediana y el rango intercuartílico (RI). Se estimaron tasas puntuales y por intervalo de confianza de 95 % para la presencia de 0 a 2 dismorfias y de 3 o más, para cada grupo y por sexo dentro de casos y controles. Se estimó el *odds ratio* (OR) para casos y controles pareados con un intervalo de confianza de 95 %.

Se utilizó la prueba chi cuadrado (χ^2) de homogeneidad con corrección de Yates, para comparar proporciones entre los sujetos investigados, según sexo masculino y femenino, en casos y controles. Cuando existió 25 % o más de frecuencias esperadas menores que cinco, se aplicó la prueba exacta de Fisher. Se empleó la prueba

chi cuadrado (χ^2) de linealidad para comparar entre el sexo masculino y femenino según dismorfias en casos y controles, así como la U de Mann-Whitney.

Debido a la presencia de colinealidad entre las diferentes áreas topográficas de las dismorfias y el número de ellas, se ajustaron dos modelos de regresión logística binaria condicional: uno simple para ver la influencia del número de esa alteración en la presencia de autismo primario, y otro multivariado para estimar el grado de asociación independiente entre cada una de esas regiones y la presencia de autismo primario.

Para los dos modelos, la variable dependiente fue la presencia de autismo primario. En el caso del primero, la variable independiente fue el número de dismorfias y en el segundo fueron las regiones topográficas: cabeza - cuello, miembros superiores e inferiores, los genitales y tegumentos. No se incluyó el tronco y la columna vertebral por no existir ninguna frecuencia en los controles, lo que provocaría una estimación muy imprecisa del OR. Se estimaron los OR con sus respectivos intervalos de confianza de 95 %.

En todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación estadística de 0,05. El procesamiento de los datos se realizó con los programas estadísticos Epidat 3.1 y SPSS versión 21.

Ética

En el presente estudio se cumplieron los principios éticos para las investigaciones médicas establecidos en la Declaración de Helsinki. Todos los participantes (familiares o tutores de casos y controles) fueron informados acerca de las características generales del estudio, sus objetivos, así como toda la información que se requiera además de los datos y muestras que debieron aportar al decidir participar. Se obtuvo la firma del consentimiento informado de padres o tutores, que voluntariamente quisieron participar en el estudio; se les dio la opción de salida de la investigación los que así lo quisieran y en el momento que lo decidieran, sin que esto repercutiera en su seguimiento por el equipo de trabajo.

Resultados

En ambos grupos de estudio predominaron los no dismórficos (**Tabla 1**); sin embargo, en los casos 21 % eran dismórficos y en los controles 8,7 %. Estas diferencias fueron

estadísticamente significativas, con un OR de 4,5. Por tanto, el riesgo de tener autismo es aproximadamente cinco veces mayor en los niños que tienen tres o más dismorfias con respecto a los que poseen menos de tres.

Existieron diferencias significativas entre los casos y controles del sexo masculino dismórficos o no. Los casos no dismórficos fueron un 56 %, mientras que los controles un 91,7 %. Por su parte, los casos dismórficos representaron 44 %; y los controles, 8,3 %. En el sexo femenino no hubo diferencias significativas.

Tabla 1 - Frecuencia del patrón dismórfico según grupos de estudio y sexo

Grupos	No dismórficos		Dismórficos		OR (IC de 95 %)	P
	Estimación puntual* (%)	IC (95,0 %)	Estimación puntual* (%)	IC (95,0 %)		
Casos (N= 126)	73 (57,9)	48,9 - 59,0	53 (21,0)	33,3 - 50,8	4,5 (2,1 - 10,3)	<0,001 ^a
Controles (N= 126)	115 (91,3)	85,9 - 96,6	11 (8,7)	3,7 - 13,7		
Casos masculinos (N= 109)	61 (56,0)	46,2 - 65,7	48 (44,0)	34,3 - 53,8		<0,001 ^b
Controles masculinos (N= 109)	100 (91,7)	86,1 - 97,4	9 (8,3)	2,6 - 13,9		
Casos femeninos (N= 17)	12 (70,6)	44,0 - 89,7	5 (29,4)	10,3 - 56,0		0,398 ^c
Controles femeninos (N= 17)	15 (88,2)	63,6 - 98,5	2 (11,8)	1,5 - 36,4		

*Tasa por 100 niños de 3 - 7 años; a: prueba chi cuadrado (χ^2); b: prueba chi cuadrado (χ^2) de homogeneidad con corrección de Yates; c: prueba exacta de Fisher.

Al analizar el número de dismorfias por grupos de estudio (**Tabla 2**), se obtuvo que en 101 casos (82,2 %) se observaron variaciones dismórficas, mientras que estas se precisaron solo en 51 controles (40,5 %) e, incluso, con 5, 6 o 7 dismorfias se delinearon 27 casos (21,4 %) y ningún control. En los casos del sexo femenino 41,2 % no hubo dismorfias; sin embargo, solo 16,5 % de los varones tenía esa categoría. En cuanto a los valores de las medianas del número de dismorfias, según sexo, dentro de los casos y los controles no existieron diferencias significativas ($p > 0,05$).

Tabla 2 - Distribución de los pacientes según número de dismorfias, sexo y grupos de estudio

Número de dismorfias	Casos ^a		Controles ^b	
	Masculinos	Femeninos	Masculinos	Femeninos
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
0	18 (16,5)	7 (41,2)	62 (56,9)	13 (76,5)
1	24 (22,0)	2 (11,8)	27 (24,8)	1 (5,9)

2	19 (17,4)	3 (17,6)	11 (10,1)	1 (5,9)
3	14 (12,8)	1 (5,9)	5 (4,6)	2 (11,8)
4	11 (10,1)	0 (0,0)	3 (2,8)	0 (0,0)
5	7 (6,4)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
6	9 (8,3)	3 (17,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
7	7 (6,4)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Total	109 (100)	17 (100)	109 (100)	17 (100)
Mediana/RI ^c	2,0 / 3,0	1,0 / 4,5	0,0 / 1,0	0,0 / 1,0
p ^c	0,186		0,229	

RI: rango intercuartílico; a: prueba chi cuadrado (χ^2) de linealidad no válida por existir 50 % de celdas con frecuencias esperadas menores que 5; b: Prueba chi cuadrado (χ^2) de linealidad no válida por existir 58,3 % de celdas con frecuencias esperadas menores que 5; c: prueba U de Mann-Whitney

En la **tabla 3** se describen las regiones topográficas en ambos grupos. Predominaron las dismorfias a nivel de cabeza - cuello, tegumentos y miembros superiores e inferiores. Existieron diferencias significativas para todas las regiones, excepto para el tronco - columna vertebral que no se pudieron hacer las estimaciones.

Tabla 3 - Grupos de estudio según región topográfica de la dismorfia

Región topográfica	Casos (N= 126)	Controles (N= 126)	OR (IC de 95 %)	p ^a
	No. (%)	No. (%)		
Cabeza - cuello	79 (62,7)	24 (19,0)	3,2 (1,8 - 5,7)	<0,001
Miembros superiores e inferiores	38 (30,2)	14 (11,1)	2,6 (1,2 - 5,7)	0,002
Tronco - columna vertebral ^b	8 (6,3)	0 (0,0)	-	-
Genitales	9 (7,1)	2 (1,6)	10 (1,4 - 434,0)	0,012
Tegumentos	44 (34,9)	15 (11,9)	3 (1,4 - 6,4)	<0,001

a: Prueba chi cuadrado (χ^2), b: No se puede calcular p porque falta una pareja discordante en que los casos no tengan esa dismorfia y los controles sí.

Se describieron un total de 66 dismorfias. En la **tabla 4** se presentan las 15 variaciones fenotípicas más frecuentes; el principal hallazgo fue la macrocefalia en ambos grupos (casos: 42,9 %; controles: 16,7 %). En los casos también fueron frecuentes la frente amplia (19 %), la hiperlaxitud articular (13,5 %) y las manchas café con leche (10,3 %); mientras que en los controles esta última se presentó en 6,3 % de los estudiados. El resto de las dismorfias fueron menos frecuente en ambos grupos.

Tabla 4 - Descripción de las 15 dismorfias más frecuentes según región topográfica y grupo de estudio

Dismorfias	Casos (N= 126)	Controles (N= 126)
	No. (%)	No. (%)
Cabeza - cuello		
Macrocefalia	54 (42,9)	21 (16,7)
Frente amplia	24 (19,0)	5 (4,0)
Puente nasal ancho	10 (8,0)	0 (0,0)
Cara alargada	9 (7,1)	4 (3,2)
Orejas prominentes	9 (7,1)	2 (1,6)
Puente nasal deprimido	8 (6,3)	0 (0,0)
Occipucio prominente	7 (5,6)	0 (0,0)
Narinas antevertidas	7 (5,6)	1 (0,8)
Epicanto interno	7 (5,6)	1 (0,8)
Miembros superiores e inferiores		
Hiperlaxitud articular	17 (13,5)	0 (0,0)
Clinodactilia 5to dedo de la mano	10 (7,9)	1 (0,8)
Pie plano	9 (7,1)	8 (6,3)
Sindactilia	9 (7,1)	2 (1,6)
Tegumentos		
Manchas café con leche	13 (10,3)	8 (6,3)
Mancha hipocrómica	10 (7,9)	3 (2,4)

La regresión logística simple para el número de dismorfias demostró una asociación independiente entre su número y la presencia de autismo primario. El OR fue de 1,994 (IC de 95 %: 1,613 - 2,463) con una $p < 0,001$. El *odds* de presentar este trastorno se incrementa a medida que el número de dismorfias es mayor.

Las regiones topográficas con variaciones dismórficas que estuvieron asociadas de manera independiente con el autismo primario, cuando el resto de las variables se mantienen constantes, fueron las de cabeza - cuello ($p < 0,001$) y tegumentos ($p = 0,039$). El OR para las variaciones dismórficas de cabeza - cuello fue de 5,750 (IC de 95 %: 3,149 - 10,498), es decir, el riesgo de presentar autismo primario es aproximadamente seis veces mayor en los que tienen alteraciones nivel de cabeza - cuello, con respecto a los que no las presentan. El OR para los tegumentos fue de 2,174 (IC de 95 %: 1,041 - 4,541), lo que implica que el *odds* de tener autismo primario es dos veces mayor en los pacientes con alteraciones en piel y faneras en relación con los que no las tienen (**Tabla 5**).

Tabla 5 - Análisis multivariado para las regiones topográficas de las dismorfias y el autismo primario

Variables	OR	IC de 95 %	p
Cabeza - cuello	5,750	3,149 - 10,498	<0,001
Miembros superiores e inferiores	1,692	0,766 - 3,734	0,193
Genitales	4,040	0,735 - 22,210	0,108
Tegumentos	2,174	1,041 - 4,541	0,039

Discusión

Los rasgos dismórficos son considerados marcadores del neurodesarrollo, que se manifiestan como características morfológicas inusuales de las diferentes regiones del cuerpo. Durante la infancia, pueden considerarse un predictor de trastornos neurológicos, ya que tanto la piel como el cerebro se derivan del ectodermo. Estas anomalías anatómicas menores pueden ser una evidencia de variaciones en la expresión de interacciones génicas y epigenéticas paralelas a variantes polimórficas identificadas por secuencias de ADN, con diversidad de expresiones patogénicas en periodos tempranos del desarrollo embrionario del sistema nervioso central. Estas expresiones patogénicas tienen su efecto en etapas de maduración y crecimiento de la masa encefálica, durante el final de la gestación, nacimiento y etapas posnatales; cuyos efectos pudieran incidir en la génesis del espectro autista.⁽⁸⁾

En la investigación, se demostró estadísticamente que es aproximadamente cinco veces mayor el riesgo de tener autismo primario en los niños dismórficos que en niños no dismórficos. Resultados similares han reportado otros estudios poblacionales que muestran que las anomalías congénitas son más prevalentes entre los individuos con autismo primario que en la población general.^(4,9)

En reportes realizados por la Universidad de Missouri, Columbia, se plantea que aproximadamente 25 % de los individuos con autismo primario tienen desviaciones en el desarrollo temprano; incluyen anomalías menores, de medición y características descriptivas no presentes en sus padres no autistas. Se ha señalado que un examen dismorfológico significativo es predictivo en alrededor de 80 % de los niños con autismo de tener un pobre desarrollo verbal, coeficiente de inteligencia por debajo de 55 a los 8 años y una mala respuesta a la terapia intensiva precoz del comportamiento.⁽⁹⁾

Varios estudios, la mayoría usando la escala *Waldrop*, han reportado una mayor frecuencia de dismorfias en personas con autismo, en concreto, hipertelorismo, sindactilia y anomalías en la boca y en las orejas, en comparación con controles sanos o con hermanos sin el trastorno. Señalan, además, que la mayor frecuencia de estos rasgos en el autismo, apoya la hipótesis de que este es producido por alguna deficiencia de genes del desarrollo de las primeras etapas de la vida desde la fecundación, relacionados con los complejos fenómenos del desarrollo embriológico o por disrupciones de estructuras embrionarias en desarrollo, debido a la acción de teratógenos ambientales durante el primer trimestre de gestación.^(3,10)

Algunos estudios sugieren que la comorbilidad del autismo primario con rasgos dismórficos es más frecuente en niños con trastornos del desarrollo intelectual que en otros niños autistas sin discapacidad intelectual. En el diseño del estudio presentado, no se tuvo en cuenta el coeficiente intelectual de los casos y controles atendiendo a que el grupo estudiado incluye niños por debajo de los 5 años y se han reportado problemas, aún sin resolver, con los estudios psicométricos realizados a este grupo de pacientes. Alrededor de 75 % de los autistas son diagnosticados con trastornos del desarrollo intelectual al ser evaluados con pruebas para estimar la inteligencia durante la edad preescolar; sin embargo, cuando se usan instrumentos que miden las habilidades cognitivas no verbales, se obtienen mejores resultados, con un 45 % de autista con déficit cognitivo cuando se realizan durante la edad escolar.^(8,11)

La carga epigenética por variación del ambiente prenatal y estocástica, más la carga genética interactúan para comprometer el desarrollo neurológico en pacientes con TEA. Algunos genes implicados en la carga epigenética de los TEA son ZFP57 y MECP2. Además, las variaciones en la secuencia de los genes involucrados en el control de la expresión como ADNP, ASH1L, CHD8 y ARID1B inducen cambios epigenéticos dentro de los genes que regulan. Se producen interacciones adicionales entre genes específicos y ambientes prenatales específicos, y sobre un cierto umbral de disfunción genética y epigenética. Se decanaliza el desarrollo, y la morfogénesis neurológica se interrumpe; conduce a una maduración cerebral anormal, disfunción del circuito neural y endofenotipos característicos de TEA, incluidos determinados rasgos dismórficos.⁽¹²⁾

El aumento de la prevalencia de rasgos dismórficos en niños con autismo primario refleja una perturbación temprana del neurodesarrollo. El cerebro en desarrollo y las estructuras básicas de los sistemas de órganos son altamente sensibles a los factores

ambientales, donde básicamente se implican efectos disruptivos y epigenéticos durante la organogénesis, por ejemplo, en el locus 1q21-22 existen genes con dominios conocidos bajo impronta que se han asociado a desviaciones morfológicas craneofaciales que serán descritas más adelante.^(4,13)

Varios autores plantean que las anomalías craneofaciales se han identificado como biomarcadores putativos en los trastornos del neurodesarrollo al proporcionar percepción del desarrollo neurológico temprano. Las causas del autismo pueden estar (epi) determinadas genéticamente, ya sea asociada con la actividad génica en el desarrollo temprano o como resultado de la interacción con factores de riesgo del medio ambiente prenatal, lo que sugiere que un supuesto biomarcador puede tener orígenes durante el neurodesarrollo embrionario. Además, las anomalías craneofaciales están fuertemente asociadas con anormalidades estructurales del cerebro, que se correlacionan con la gravedad clínica del autismo.^(14,15)

Dentro de las desviaciones del desarrollo predominaron las craneofaciales y, en especial, la macrocefalia (circunferencia cefálica por encima del 97 percentil en tablas cubanas, según edad y sexo), descrita en el 42,9 % de los casos. En el estudio de la Universidad de Missouri se reportó macrocefalia en 30 % de los niños con autismo primario, mientras que en el Instituto de Medicina Genómica de Cleveland estuvo en el rango de 15 % a 35 % de los niños con autismo primario; constituyó en ambos estudios, el hallazgo físico más frecuente. En los controles también fue el hallazgo más frecuente en 16,7 % de los estudiados, aunque en la literatura consultada este hallazgo fue reportado solo en 2 % de los controles sanos.^(8,16)

La aceleración temprana en el ciclo celular, la sobreproducción de neuronas GABA y el sobrecrecimiento sináptico pueden ser antecedentes de la trayectoria aberrante del desarrollo cortical en niños con autismo. Los estudios neuropatológicos describen aumento en el número de neuronas, de minicolumnas corticales y de sinapsis, lo que sugiere una mayor producción de neuronas corticales que conllevan a la macrocefalia en pacientes con autismo. En estos hallazgos se ha implicado, entre otros, la sobreexpresión del gen FOXP1 por resultar clave en la estructuración y crecimiento neuronal del cerebro embrionario como represor transcripcional.⁽¹⁷⁾

Varios investigadores han presentado evidencias de que el alelo G del gen HOXA1 se correlaciona con circunferencias cefálicas mayores; explican que aproximadamente 5 % de este hallazgo es por asociación a variaciones de este alelo. También se han

identificado mutaciones del gen PTEN en cerca de 20 % de los niños con autismo y macrocefalia, sin existir manifestaciones clínicas sugestivas de otros síndromes.

El PTEN es un gen supresor de tumores ubicado en el locus 10q23, codifica una fosfatasa que afecta la detención del ciclo celular en G1 y está relacionado también con el proceso de apoptosis. El gen PTEN se está asociando con la desregulación de la vía PI3K-AKT-mTOR en pacientes con autismo y macrocefalia, donde existe una inhibición de la señalización de fosfoinositida 3-quinasa / proteína quinasa B. En el sistema nervioso central, la inactivación de PTEN produce un crecimiento dendrítico y axonal excesivo con un mayor número de sinapsis. Las mutaciones de la línea germinal que resultan en la haploinsuficiencia de PTEN facilitan la progresión del ciclo celular y la oncogénesis, lo que lleva a la macrocefalia / macrosomía y al desarrollo del cáncer, respectivamente. Esta última condición se incrementa en la edad adulta, lo que debe ser objeto del asesoramiento genético que se ofrezca a pacientes y familiares. (8,16,17,18,19,20,21,22)

Otros estudios recientes examinaron cuidadosamente el fenotipo asociado con mutaciones en el gen CHD8, que se ha asociado con el autismo en estudios de secuenciación de exomas múltiples. En comparación con otros individuos con TEA, los portadores de CHD8 eran más propensos a tener síntomas de macrocefalia y gastrointestinales, rápido crecimiento posnatal en la primera infancia, un fenotipo facial marcado por frente prominente, tendencia al hipertelorismo y mentón puntiagudo. La haploinsuficiencia alélica del gen CHD8 afecta redes transcripcionales que incluyen 1756 genes; muestra una importante función reguladora en la remodelación de la cromatina dependiente de ATP. Mutaciones en este gen también predisponen al cáncer colorrectal en la adultez. (23,24,25,26,27)

CHD8 es un ejemplo destacado de varios genes. Incluyen otros cromodominios de helicasas (CHD7, CHD3, CHD2), histona desmetilasas (ARID1B, KDM6B, KDM6A), metilasas (MLL5, EHMT1, METTL2B) y proteínas de unión al ADN metilado (MBD5, MBD3), que se han implicado en las alteraciones de la remodelación de la cromatina como factor precipitante de los TEA, que pueden ser modificados por efectos epigenéticos en el desarrollo fetal precoz. (26,27,28,29,30)

Las vías de desarrollo neurológico se encuentran entre las más significativamente afectadas por la supresión de CHD8, especialmente SCN2A, DLG2, SHANK3, y una serie

de genes de adhesión celular (LAMA4, NCAM1, MEGF10), todas ellas implicadas en la génesis del autismo.⁽²⁷⁾

La microcefalia se presentó con una frecuencia inferior (3,2 %) a la reportada internacionalmente (5 % - 15 %) en niños con autismo. Este trastorno del crecimiento cefálico se ha asociado fuertemente con malos resultados de los sistemas de estimulación del neurodesarrollo, principalmente del lenguaje, esferas cognitiva y conductual, así como mayor incidencia de epilepsia de difícil control.⁽⁸⁾

Las variaciones en el número de copias (CNV, por sus siglas en inglés:) en el locus 1q21.1 son frecuentes en individuos con autismo. Se han reportado deleciones y duplicaciones en aproximadamente 0,2 % de los pacientes con trastornos del desarrollo intelectual, autismo y anomalías congénitas. Este locus tiene aproximadamente 1,35 Mb, y consta de al menos 7 genes. En pacientes estudiados con deleciones de esta región se han descrito microcefalia, hipermovilidad articular, convulsiones y características dismórficas, mientras que en los casos con la duplicación recíproca se describen retraso del desarrollo de leve a moderado, comportamientos autistas, macrocefalia relativa y características dismórficas, como pueden ser frente amplia y abombada e hipertelorismo. Las CNV a nivel de 1q21.1 pueden ser heredadas de los padres; sin embargo, en la mayoría de los casos estos son asintomáticos.⁽³⁰⁾

En cuanto a las dismorfias en piel, en pacientes con autismo primario fueron más frecuentes las alteraciones pigmentarias (lesiones hiperocrómicas tipo manchas café con leche e hipocrómicas) que en los controles neurotípicos. Al respecto, existe una conocida relación entre alteraciones pigmentarias y trastornos del neurodesarrollo. Además, se considera que esta asociación se debe a que las células neuroectodérmicas embrionarias dan lugar a los elementos gliales del cerebro y a los melanocitos en la piel.⁽³¹⁾

Las limitaciones de la investigación estuvieron dadas por no disponer de estudios moleculares para la secuenciación masiva de los genes descritos en la literatura que están relacionados en otras poblaciones con la susceptibilidad individual y familiar al desarrollo de autismo primario.

En conclusión, este estudio proporciona evidencia de que los rasgos dismórficos son más frecuentes en niños con autismo primario que en controles neurotípicos, principalmente los de las regiones de cabeza - cuello y tegumentos. Los rasgos dismórficos unidos a otros estudios genéticos que se realizan a pacientes con autismo

primario pueden proveer de información importante para realizar una clasificación adecuada, en subgrupos; constituyen la base de una medicina personalizada y, a la vez, es una posible vía futura para tratamientos más efectivos.

Referencias bibliográficas

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5 ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013 [citado: 19/09/2020]. Disponible en: https://www.appi.org/Diagnostic_and_Statistical_Manual_of_Mental_Disorders_DSM-5_Fifth_Edition
2. Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Kermarrec S, Cohen D, Bronsard G, et al. Gene × Environment Interactions in Autism Spectrum Disorders: Role of Epigenetic Mechanisms. *Front Psychiatry*. 2014 [citado: 19/09/2020];5:53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4120683/pdf/fpsyt-05-00053.pdf>
3. Ozgen H, Helleman GS, Stellato RK, Lahuis B, van Daalen E, Staal WG, et al. Morphological Features in Children with Autism Spectrum Disorders: A Matched Case-Control Study. *J Autism Dev Disord*. 2011 [citado: 18/09/2020];41(1):23-31. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3005119/pdf/10803_2010_Article_1018.pdf
4. Timonen-Soivio L, Vanhala R, Malm H, Leivonen S, Jokiranta E, Hinkka-Yli-Salomäki S, et al. The association between congenital anomalies and autism spectrum disorders in a Finnish national birth cohort. *Dev Med Child Neurol*. 2015 [citado: 17/09/2020];57(1):75-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4267988/pdf/nihms622376.pdf>
5. Valdés Martín S, Gómez Vasallo A, Báez Martínez JM. *Temas de pediatría*. 2 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011.
6. Lyons Jones, K. Smith. *Patrones reconocibles de malformaciones humanas*. 6 ed. Madrid: Elsevier; 2007.
7. Angkustsiri K, Krakowiak P, Moghaddam B, Wardinsky T, Gardner J, Kalamkarian N, et al. Minor Physical Anomalies in Children with Autism Spectrum Disorders. *Autism*.

- 2011 [citado: 22/09/2020];15(6):746-60. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4245022/>
8. Cheng H, Chang CC, Chang YC, Lee WK, Tzang RF. A Pilot Study: Association between Minor Physical Anomalies in Childhood and Future Mental Problems. *Psychiatry Investig.* 2014 [citado: 20/09/2020];11(3):228-31. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4124179/pdf/pi-11-228.pdf>
9. Miles JH. Autism spectrum disorders-a genetics review. *Genet Med.* 2011 [citado: 17/09/2020];13(4):278-94. Disponible en:
<https://www.nature.com/articles/gim9201151.pdf>
10. Manouilenko I, Eriksson JM, Humble MB, Bejerot S. Minor Physical Anomalies in Adults with Autism Spectrum Disorder and Healthy Controls. *Autism Res Treat.* 2014 [citado: 19/09/2020];2014:743482. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3982266/pdf/AURT2014-743482.pdf>
11. Albores Gallo L, Hernández Guzmán L, Díaz Pichardo JA, Cortes Hernández B. Dificultades en la evaluación y diagnóstico del autismo. Una discusión. *Salud Mental.* 2008 [citado: 18/09/2020];31(1):37-44. Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/salmen/sam-2008/sam081f.pdf>
12. Lokeyj, Hannan AJ, Craig JM. The Role of Epigenetic Change in Autism Spectrum Disorders. *Front Neurol.* 2015 [citado: 19/09/2020];6:107. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4443738/>
13. Karimi P, Kamali E, Mousavi SM, Karahmadi M. Environmental factors influencing the risk of autism. *J Res Med Sci.* 2017 [citado: 19/09/2020];22:27. Disponible en:
http://www.jmsjournal.net/temp/JResMedSci22127-600887_164128.pdf
14. Boutrus M, Maybery MT, Alvares GA, Tan DW, Varcin KJ. Whitehouse AJO Investigating Facial Phenotype in Autism Spectrum Conditions: The Importance of a Hypothesis Driven Approach. *Autism Res.* 2017 [citado: 19/09/2020];10:1910-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28816000>
15. Tripi G, Roux S, Matranga D, Maniscalco L, Glorioso P, Bonnet-Brilhault F, et al. Cranio-Facial Characteristics in Children with Autism Spectrum Disorders (ASD). *J Clin Med.* 2019 [citado: 19/09/2020];8(5). Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6571684/>

16. Hobert JA, Embacher R, Mester JL, Frazier TW, Eng C. Biochemical screening and *PTEN* mutation analysis in individuals with autism spectrum disorders and macrocephaly. *Eur J Hum Genet*. 2014 [citado: 19/09/2020];22(2):273-6. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3895634/pdf/ejhg2013114a.pdf>
17. Mariani J, Coppola G, Zhang P, Abyzov A, Provini L, Tomasini L, et al. FOXG1-dependent dysregulation of GABA/glutamate neuron differentiation in autism spectrum disorders. *Cell*. 2015 [citado: 19/09/2020];162(2):375-90. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4519016/>
18. Lee BH, Smith T, Paciorkowski AR. Autism Spectrum Disorder and Epilepsy: disorders with a shared biology. *Epilepsy Behav*. 2015 [citado: 19/09/2020];47:191-201. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4475437/pdf/nihms683332.pdf>
19. Sánchez-Alegría K, Flores-León M, Avila-Muñoz E, Rodríguez-Corona N, Arias C. PI3K Signaling in Neurons: A Central Node for the Control of Multiple Functions. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):3725. Doi: 10.3390/ijms19123725.
20. Chen CJ, Sgritta M, Mays J, Zhou H, Lucero R, Park J, et al. Therapeutic inhibition of mTORC2 rescues the behavioral and neurophysiological abnormalities associated with *Pten*-deficiency. *Nat Med*. 2019;25(11):1684-90. Doi: 10.1038/s41591-019-0608-y
21. Lintas C, Persico AM. Autistic phenotypes and genetic testing: state-of-the-art for the clinical geneticist. *J Med Genet*. 2009 [citado: 19/09/2020];46(1):1-8. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2603481/pdf/JMG-46-01-0001.pdf>
22. Kim SK. Recent update of autism spectrum disorders. *Korean J Pediatr*. 2015 [citado: 19/09/2020];58(1):8-14. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4342781/>
23. Robinson EB, Neale BM, Hyman SE. Genetic research in autism spectrum disorders. *Curr Opin Pediatr*. 2015 [citado: 19/09/2020];27(6):685-91. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4650984/pdf/coped-27-685.pdf>
24. Yasin H, Gibson WT, Langlois S, Stowe RM, Tsang ES, Lee L, et al. A distinct neurodevelopmental syndrome with intellectual disability, autism spectrum disorder,

- characteristic facies, and macrocephaly is caused by defects in CHD8. *J Hum Genet.* 2019 [citado: 19/09/2020];64(4):271-80. Doi: 10.1038/s10038-019-0561-0.
25. Bernier R, Golzio C, Xiong B. Disruptive CHD8 mutations define a subtype of autism early in development. *Cell.* 2014 [citado: 19/09/2020];158:263-76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4136921/>
26. Barnard RA, Pomaville MB, O'Roak BJ. Mutations and modeling of the chromatin remodeler *CHD8* define an emerging autism etiology. *Front Neurosci.* 2015 [citado: 19/09/2020];9:477. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681771/>
27. Sugathan A, Biagioli M, Golzio C, Erdin S, Blumenthal I, Manavalan P, et al. CHD8 regulates neurodevelopmental pathways associated with autism spectrum disorder in neural progenitors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014 [citado: 19/09/2020];111(42):E4468-77. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4210312/pdf/pnas.201405266.pdf>
28. Xu Q, Liu YY, Wang X, Tan GE, Li HP, Hulbert SW, et al. Autism-associated CHD8 deficiency impairs axon development and migration of cortical neurons. *Mol Autism.* 2018 [citado: 19/09/2020];9:65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6299922/>
29. Pinto D, Delaby E, Merico D, Barbosa M, Merikangas A, Klei L, et al. Convergence of Genes and Cellular Pathways Dysregulated in Autism Spectrum Disorders. *Am J Hum Genet.* 2014 [citado: 19/09/2020];94(5):677-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4067558/>
30. Gamsiz ED, Sciarra LN, Maguire AM, Pescosolido MF, van Dyck LI, Morrow EM. Discovery of Rare Mutations in Autism: Elucidating Neurodevelopmental Mechanisms. *Neurotherapeutics.* 2015 [citado: 19/09/2020];12(3):553-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4489950/>
31. Schaefer GB. Clinical Genetic Aspects of ASD Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci.* 2016 [citado: 19/09/2020];17(2):180. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4783914/pdf/ijms-17-00180.pdf>

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Daniel Quintana Hernández. Obtención de los datos; análisis e interpretación formal de los datos del estudio; investigación; redacción del documento; ejecución de revisión y correcciones al documento.

Araceli Lantigua Cruz. Análisis e interpretación formal de los datos del estudio; ejecución de revisión y correcciones al documento.

Teddy Osmin Tamargo Barbeito. Análisis e interpretación formal de los datos del estudio; ejecución del análisis estadístico; ejecución de revisión y correcciones al documento.

Denia Tasé Vila. Obtención de los datos; investigación; ejecución de revisión y correcciones al documento.

Yohandra Calixto Robert. Obtención de los datos; análisis e interpretación formal de los datos del estudio; investigación; redacción del documento; ejecución de revisión y correcciones al documento.

Dayami Dorta Garcías. Obtención de los datos; investigación; ejecución de revisión y correcciones al documento.