

## DESÓRDENES DEL NEURODESARROLLO: DEL LABORATORIO AL AULA DE CLASE

MARIA TERESA ACOSTA

*National Human Genome Research Institute National Institutes of Health. Bethesda. MD (USA)*

**Resumen** Los desórdenes del Neurodesarrollo son en conjunto los diagnósticos más frecuentes en la práctica clínica en Neurología Infantil. De los años 70', se desarrolló una terminología usada para denominar estos desordenes, con el objetivo de obtener mejor atención en servicios médicos y educativos para los afectados. A lo largo de los años, las clasificaciones han cambiado, pero el proceso fundamental del diagnóstico sigue siendo el mismo. Existe actualmente un movimiento para cambiar y establecer una nueva clasificación, basada en los déficits biológicos asociados con el fenotípico clínico. Esta nueva aproximación diagnóstica tiene como objetivo entre tantos otros, el diseño de intervenciones específicas que prometerían un mayor potencial curativo, a diferencia de las actuales opciones de tratamiento, que se basan en el manejo de síntomas. Importantes progresos se han hecho ya en este campo. Por ejemplo, algunos fenotipos conductuales en condiciones genéticas ampliamente conocidas como el Síndrome de Down, síndrome de X Frágil, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa entre otros, han permitido proponer correlaciones biológicas con fenotipos comunes en pacientes con autismo, trastornos por déficit de atención, entre otros. Adicionalmente, el extenso estudio que actualmente se lleva a cabo sobre las denominadas enfermedades raras, que se asocian hasta en un 80% con trastornos del neurodesarrollo, ha abierto la posibilidad para muchas más correlaciones biológicas-comportamentales. En el futuro, será posible esperar oportunidades para la identificación de déficits biológicos moleculares, asociados con fenotipos clínicos cognitivos-conductuales y que, a partir de ellos se puedan diseñar intervenciones individuales a los problemas que hoy conocemos globalmente como los desórdenes del neurodesarrollo.

**Palabras clave:** fenotipo clínico, trastornos del neurodesarrollo, biomarcadores

**Abstract** *Neurodevelopmental disorders: from the laboratory to the classroom.* Neurodevelopmental disorders are the most common diagnosis in the clinical practice in child neurology. Since the 70's the terminology used for the diagnosis of these conditions, was developed with the goal of obtaining better services for those individuals affected. Over the years the classification has changed but the fundamental process for diagnosis continues the same. There is a new movement aiming to change the current classification and propose a new one based in the molecular deficits associated with the clinical phenotype rather than a collection of symptoms. This new approach focusses on the identification of the molecular defect causing of the specific to design targeted interventions that will promise a curative approach, rather than the current symptom-based interventions available. Important progress has been done already, given the high association between cognitive/compartmental phenotype in some well-known genetic defects like Neurofibromatosis, TSC, Down syndrome, and the high association between different cognitive/compartmental phenotype in rare diseases. The future will hold opportunities to properly identify the molecular deficit and a tailored intervention for those conditions today called Neurodevelopmental disabilities.

**Key words:** phenotype, neurodevelopmental disabilities, biomarkers

Los desórdenes del neurodesarrollo constituyen en conjunto los diagnósticos más comunes de la práctica clínica en Neurología Infantil. Sin embargo, a pesar de los grandes avances en tecnología, genética y herramientas de investigación biológica y molecular, los progresos en el entendimiento de la neurobiología, así como tratamiento

de los desordenes del neurodesarrollo siguen aún sin cambios significativos por más de 50 años.

Una de las principales razones que limitan los progresos neurobiológicos tiene que ver con la definición y los constructos fenotípicos sobre los que se fundamenta el diagnóstico de los trastornos del neurodesarrollo a lo largo de los años. Estas definiciones se establecieron con el principal objetivo de dar soporte a los esfuerzos legislativos que permitirían garantizar servicios de soporte para los individuos afectados y sus familias, especialmente en lo referente a salud y educación. Con el paso del tiempo las definiciones han cambiado de acuerdo con las necesidades de la población y para brindar mayor

**Dirección postal:** Maria Teresa Acosta. Pediatric Neurologist. Undiagnosed Disease Program. Gene Therapy Program -GM1. National Human Genome Research Institute National Institutes of Health Clinical Center Building 10, Room 3 I485 NE. Bethesda, MD 20892-3717

e-mail: acostam@mail.nih.gov

cobertura de salud y educación a sectores mas amplios de la población, pero el fundamento de la identificación categórica de síntomas o signos como pilar fundamental del diagnóstico, no se ha modificado desde su creación.

Ejemplos de estos diagnósticos incluyen, desordenes del espectro autista, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, discapacidad intelectual, parálisis cerebral, entre otras.

Estas definiciones diagnósticas se basan en observaciones clínicas, que en la mayoría de los casos, carecen de un marcador biológico que permitan confirmar dichos diagnósticos y así mismo replicar estas observaciones clínicas. De esta manera dos individuos pueden compartir los síntomas centrales, suficientes para tener el mismo diagnóstico, pero pueden tener bases neurobiológicas, moleculares y opciones terapéuticas muy diferentes. Sin embargo, dada la constelación de síntomas comunes, caerán en la misma definición clínica

Bajo las actuales definiciones diagnósticas, los individuos afectados pueden acceder a servicios de remediación y rehabilitación basados en la colección de síntomas presentes, independientemente de la etiología.

Sin embargo, con el advenimiento de avances en tecnología, genética y biología es claro que cada vez se hacen mayores progresos en el diseño individualizado de intervenciones terapéuticas, que además ya no pretenden ser solo paliativas y de remediación, sino en muchos casos curativas. De esta manera, en los últimos años ha crecido el interés por encontrar alternativas a esta clasificación actual, que permitan explorar más efectivamente las bases neurobiológicas de los desordenes del neurodesarrollo.

La presente revisión se enfoca en describir las bases que soportan la actual clasificación de los trastornos del neurodesarrollo, las razones para estas clasificaciones; describir las propuestas actuales para la modificación de las clasificaciones actuales; la relevancia de la identificación de marcadores biológicos y su importancia en el diseño específico de tratamientos para estas condiciones tan comunes en la práctica de la neurología infantil en todo el mundo.

Solo con una aproximación biológica es posible explorar tratamientos específicos y dirigidos directamente a minimizar el impacto a largo plazo en los individuos y la sociedad de los trastornos del neurodesarrollo. Mientras persistamos definiendo los trastornos de el neurodesarrollo como una "colección" de síntomas o signos asignados a un individuo, el tratamiento de estos será solo de tipo remedial, como ha sido desde hace mas de 50 años.

### Orígenes de las actuales clasificaciones

Por mucho tiempo los individuos con discapacidad carecían de la cobertura necesaria de servicios de atención

medica y educación, como corresponde a sus necesidades individuales. A consecuencia de esto, un importante movimiento cívico y de derechos legales, tuvo lugar en los 70's en los EE.UU., llevando a la definición del término "Discapacidades del desarrollo". Este término permitía agrupar de una manera global a aquellos individuos antes definidos en la categoría de "Retardo mental y otras discapacidades relacionadas".

Estos esfuerzos, fructificaron en la creación de leyes que facilitaban la implementación de servicios y políticas de salud pública en esta población que tanta necesidad tenían de protección<sup>1</sup>. En 1978, esta definición se extendió y permitía cubrir todas aquellas condiciones consideradas como desórdenes crónicos de inicio en la infancia que ocasionen limitaciones funcionales importantes, conllevando a la necesidad de un apoyo prolongado en servicios de salud y educación. Estas definiciones han cambiado y evolucionado a lo largo del tiempo.

La actual definición, incluye todas las discapacidades que ocurren en un individuo antes de los 22 años de edad, que es muy probable que continúen a lo largo de la vida de manera indefinida y que resulte en una limitación funcional en por lo menos tres de las siguientes categorías: auto cuidado, lenguaje expresivo y receptivo, aprendizaje, movimiento, autodirección, y habilidad para proporcionarse un sustento económico que le garantice una vida independiente<sup>1</sup>. Algunos aspectos importantes de esta definición permitirían incluir a todos los individuos afectados independientemente de que la causa de la discapacidad fuera congénita o adquirida, o de que el impedimento funcional se basara en una condición que afectara el sistema nervioso central o no.

Mas tarde, se genera el termino Discapacidades del Neurodesarrollo, que permite incluir todas aquellas condiciones crónicas que afectan el funcionamiento del sistema nervioso central (SNC) durante el desarrollo y que compromete las capacidades motoras, cognoscitivas, de comunicación y del comportamiento.

Bajo esta nueva definición, se excluían desordenes de la infancia que afectaran el sistema musculo esquelético y el sistema nervioso periférico (por ejemplo, espina bífida o distrofias musculares). De esta manera, en este grupo de desórdenes se agruparon aquellas condiciones que compartían impedimentos funcionales y del comportamiento como, por ejemplo: retardo y regresión en el desarrollo, discapacidad intelectual, parálisis cerebral, epilepsia, autismo, trastornos específicos del aprendizaje, desordenes del desarrollo del lenguaje, déficit de atención e hiperactividad, déficits sensoriales como sordera y ceguera.

Esta nueva definición, no pretende identificar causas biológicas de los problemas descritos, sino agrupar a los pacientes de acuerdo con las necesidades específicas en función de su discapacidad.

Las causas pueden ser múltiples y muy variadas e incluyen entre otras: eventos hipoxico-isquémicos,

trauma, exposición a tóxicos, infecciones, nutricionales, metabólicos, genéticos, iatrogénicos, estructurales, oncológicos entre otros. En general cualquier evento que pueda ocasionar una limitación funcional de acuerdo con la definición de desórdenes del neurodesarrollo.

Debido a que un número significativo de síntomas de los desórdenes del neurodesarrollo se presenta también en diagnósticos relacionados con salud mental, estos se incluyeron en el Manual estadístico de trastornos mentales (DSM). Así una determinada constelación de síntomas es considerada para cada diagnóstico en esta clasificación. A pesar de los esfuerzos por hacer este proceso más efectivo, sistemático y eliminar los sesgos en el diagnóstico, esta aproximación diagnóstica está sujeta a una gran variabilidad de acuerdo con el criterio del clínico, y a su vez al comparar diferentes evaluadores existen importantes diferencias en la fiabilidad de un diagnóstico basado en comportamientos o en el conteo de síntomas presentes, haciendo aún más complejo el avance en el entendimiento de estas condiciones.

### Caracterización de los desórdenes del neurodesarrollo como unidades únicas

Uno de los problemas que trae consigo las actuales clasificaciones es que en la gran mayoría de los individuos afectados con desórdenes del neurodesarrollo, es bastante raro encontrar solo una categoría afectada. En la gran mayoría, la afectación de un área conlleva el compromiso de otras, llevando a diagnósticos múltiples y dificultades funcionales en múltiples áreas. Es común encontrar que individuos con discapacidad intelectual, tienen frecuentemente trastornos de comunicación, parálisis cerebral, epilepsia entre otros. En pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es común encontrar, además, trastornos de coordinación motora, trastornos comportamentales y trastornos específicos del aprendizaje<sup>2</sup>.

De la misma manera otros problemas se presentan cuando se trata de asignar un grado de severidad a una característica clínica o el grado de impedimento funcional en un marco específico ambiental. ¿Cuándo un niño torpe pasa a tener un trastorno del desarrollo de la coordinación motora?, ¿Cuál es la definición de autismo o de TDAH de acuerdo con la severidad de presentación de los síntomas?, ¿Cuándo pasamos del diagnóstico de trastorno del lenguaje pragmático a el diagnóstico de autismo?, ¿Cómo definimos lo que es una limitación funcional?, ¿De acuerdo con la sociedad?, ¿Con las necesidades del individuo?, ¿Con las expectativas ambientales?

Todos estos aspectos hacen difícil unificar criterios para diagnóstico y tratamiento que puedan ser replicados en múltiples latitudes. De la misma manera interfieren con la identificación de los fenómenos neu-

robiológicos subyacentes al contaminar las muestras con una gran variabilidad en la selección de criterios para estudio.

La falta de un marcador biológico origina el cuestionamiento de la sociedad científica sobre la validez de estos diagnósticos, así como preocupaciones sobre un diagnóstico de estas condiciones, dado que sin límites, ni definiciones claras, variaciones normales del desarrollo infantil pudieran ser sobre diagnosticadas como entidades patológicas en el espectro de los desórdenes del neurodesarrollo.

### La búsqueda de marcadores biológicos

Cada día conocemos más sobre las correlaciones entre el funcionamiento cerebral y el comportamiento humano. De la misma manera cada vez se encuentran mayores y mejores descripciones del impacto que tiene en el neurodesarrollo y el comportamiento algunas condiciones genéticas o biológicamente diagnosticadas.

El aumento progresivo en la identificación de defectos genéticos asociados con enfermedades humanas ha permitido a su vez, mejorar las descripciones fenotípicas de estas entidades clínicas. La asociación entre alteraciones y genéticas y desórdenes del neurodesarrollo es muy alta. Hasta un 80% de las condiciones genéticas descritas se asocian clínicamente con desórdenes del neurodesarrollo<sup>3</sup>.

En el caso de condiciones genéticas más frecuentes como síndrome de Down, síndrome de Frágil X, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, entre muchas otras, entidades, hemos avanzado en el reconocimiento de el impacto en el neurodesarrollo y el comportamiento que una alteración genética específica o el impacto de una vía molecular tiene en los individuos afectados<sup>4</sup>. Así mismo, el avance en investigación en enfermedades raras ha permitido cada vez identificar cada día más fenotipos conductuales asociados con condiciones genéticas poco frecuentes<sup>3</sup>. De esta manera hoy conocemos como desórdenes del neurodesarrollo son parte de las manifestaciones clínicas de conectopatías, sinaptopatías, dendritopatías, desórdenes de neurotransmisores, condiciones neurodegenerativas, defectos genéricos o fenómenos epigenéticos<sup>5</sup>. La explicación de cómo estas alteraciones en los mecanismos biológicos ocasionan los desórdenes del comportamiento u otras manifestaciones observadas en los trastornos del neurodesarrollo, no está aún claramente entendida. Sin embargo, una aproximación a las correlaciones entre los defectos biológicos y la expresión fenotípica parecen ser la nueva línea de investigación en este campo. Estas correlaciones entre las alteraciones moleculares y la expresión fenotípica de las mismas, se espera que ayuden a una mejor comprensión de las bases biológicas de estas conductas humanas<sup>3-5</sup>.

## Impacto del desarrollo cerebral en la presentación de los desórdenes del neurodesarrollo

Un aspecto adicional que se debe tener en consideración al momento de entender las expresiones fenotípicas de los desórdenes del neurodesarrollo, tiene que ver con la expresión de estos de acuerdo con el nivel de desarrollo y maduración cerebral del individuo afectado.

Es ampliamente conocida la dinámica relación espacial y temporal que existe entre la severidad de los desórdenes del neurodesarrollo asociados con los procesos de maduración cerebral que se afectan en el momento en el cual ocurre el insulto, así como las extensión y severidad de este. Estas características espaciales y temporales van a determinar la inmensa variabilidad de la expresión fenotípica de un mismo agente etiológico.

Por ejemplo, la severidad y extensión de los déficits motores después de una injuria perinatal, va a estar definida por el momento en que el insulto ocurre en relación con el desarrollo de las vías sensoriomotoras (comparando un evento isquémico que ocurre in-utero, vs el mismo evento ocurriendo post natal).

Es igualmente importante, entender que la expresión fenotípica de los desórdenes del neurodesarrollo va a estar también unida a la expresión funcional de las vías afectadas. Las manifestaciones de esas alteraciones funcionales solo van a ser identificadas al momento que se espera que una conducta específica haga su aparición en el proceso normal de desarrollo cerebral. Así, los déficits cognoscitivos asociado con prematurez, solo se podrán observar cuando conductas “normales para la edad” no se desarrollen de acuerdo con lo esperado. De manera similar, diagnósticos como parálisis cerebral solo serán presentes cuando se evidencie una ausencia de adquisición de los patrones de desarrollo motor esperados para la edad, por ejemplo, gatear, caminar, etc. Esta carencia de marcadores biológicos y la necesidad de esperar a la falta de aparición de un patrón de desarrollo esperado para establecer el diagnóstico, tiene un impacto significativo en los procesos de recuperación, al perderse tiempo importante para establecer intervenciones tempranas<sup>6</sup>.

## Genética, neuro-imágenes, avances en neurociencias

Además de la genética otras áreas de las ciencias han evolucionado considerablemente en las últimas décadas, para facilitar nuestro entendimiento neurobiológico en estas condiciones clínicas. Así, el desarrollo de las neuroimágenes, ha permitido abrir una ventana a la observación “in-vivo” del cerebro humano con muy pocos riesgos para los individuos. Modelos animales que nos permiten estudiar y entender no solo la biología sino explorar op-

ciones terapéuticas, se han convertido en herramientas fundamentales para descifrar la complejidad de ciertas condiciones clínicas. Estos modelos animales, han sido también muy útiles para evaluar pre-clínicamente alternativas terapéuticas y su impacto en el amplio fenotipo de muchas de estas expresiones clínicas<sup>7</sup>.

Múltiples modalidades de neuro-imágenes han permitido mejorar nuestro conocimiento de las relaciones espaciales y temporales que tienen las redes neuronales en un determinado individuo y encontrar similitudes o diferencias en patrones de conectividad cerebral, mielinización y desarrollo neuronal, facilitando la comprensión de los factores moleculares subyacentes a la expresión fenotípica.

Algunos ejemplos de los progresos en esta área y en los beneficios de estos avances tecnológicos, se pueden apreciar en condiciones como las epilepsias pediátricas. Durante las últimas décadas la clasificación funcional y semiológica de las epilepsias infantiles, ha venido progresivamente siendo re-emplazada por una clasificación basada en genética molecular. Esta aproximación diagnóstica ha abierto las puertas a importantes opciones terapéuticas basadas en la identificación del mecanismo molecular causante de algunas de las epilepsias en niños.

El desarrollo de técnicas de secuenciamiento genético ampliamente disponible y el avance continuo de estas tecnologías, han permitido que hoy por ya exista una importante información genética disponible en los desórdenes del neurodesarrollo y que cada día sean más los descubrimientos que conforman el mapa biológico de la conducta y el desarrollo humano<sup>3</sup>.

La carrera hacia un mejor entendimiento de las relaciones estructura-función-diagnóstico-tratamiento en los desórdenes del neurodesarrollo ha empezado y no se detendrá. Hoy conocemos más de 1000 genes que se han encontrado asociados con el diagnóstico de discapacidad intelectual. En autismo la aproximación genética y la correlación con fenotipos complejos como esclerosis tuberosa o neurofibromatosis han permitido identificar vías potencialmente implicadas en la expresión fenotípica, así como evaluar el impacto de tratamientos para estas condiciones en las manifestaciones clínicas del autismo<sup>7,8</sup>.

De igual manera entendiendo el fenotipo conductual y cognoscitivo de condiciones como síndrome de Angelman, PraderWilli y síndrome de Rett, todas ellas asociadas a desórdenes de la maquinaria epigenética, podremos proponer intervenciones enfocadas a la solución molecular de los problemas presentes<sup>3</sup>.

## Qué nos depara el futuro cercano y lejano

La corriente actual de investigación se enfoca al conocimiento biológico y molecular de los desórdenes del neurodesarrollo como un requisito para diseñar opciones

terapéuticas individualizadas efectivas, abandonando el paradigma de intervenciones sintomáticas y temporales en los desórdenes del neurodesarrollo.

A partir del mejor conocimiento de las relaciones comportamiento/neurobiología, podremos establecer correlaciones en condiciones comunes y raras para entender los mecanismos biológicos subyacentes. Mas del 80% de las enfermedades raras se asocian a un fenotipo conductual o del desarrollo. La identificación del mecanismo neurobiológico afectado en estas condiciones permitirá explorar las correlaciones con las expresiones fenotípicas comportamentales<sup>4</sup>.

Cambios en esta aproximación ya están en marcha. No estamos aún listos para abandonar las actuales clasificaciones de los desórdenes del neurodesarrollo. En la practica clínica y para efectos de servicios de salud y educativos, continúan siendo útiles. Sin embargo en el futuro la asociación neurobiológica directa con los trastornos del neurodesarrollo permitirán una identificación temprana, un tratamiento dirigido a la alteración molecular específica, con planes de intervención inmediata con el objetivo de curar los trastornos del neurodesarrollo. El futuro nos espera.

Con nuestro actual conocimiento, los tratamientos disponibles se limitan a disminuir el impacto de los déficits funcionales en el individuo y mejorar síntomas específicos. Solo con el conocimiento de los mecanismos biológicos subyacentes a los comportamientos presentes en los individuos con desórdenes del neurodesarrollo, permitirá el evaluar potenciales opciones terapéuticas con fines curativos

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Developmental Disabilities Assistance and Bill of Rights Act, Public Law 95-602, 92 Stat 1978 3004-5. En: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/STATUTE-92/pdf/STATUTE-92-Pg2955.pdf#page=28>
2. Houween S, Visser L, van der Putten A, Vlaskamp C. The interrelationships between motor , cognitive and language development in children with and without intellectual and developmental disabilities. *Res Dev Disabil* 2016; 53-54: 19-31.
3. Sanders JS, Sahin M, Hostyk J, et al. A framework for the investigation of rare genetic disorders in genetic disorders in neuropsychiatry. *Nature Med* 2019; 25: 1477-87.
4. Kaczorowski JA, Smith TF, Shrewsbury AM, Thomas LR, Knopik VS, Acosta MT. Neurofibromatosis type 1 implicates Ras Pathways in the genetic architecture of neurodevelopmental disorders. *Behav Genet* 2020; 50: 191-202.
5. Smith TF, Kaczorowski JA, Acosta MT. An executive functioning perspective in Neurofibromatosis type 1: from ADHD and autism spectrum disorder to research domains. *Childs Nerv System* 2020; 36: 2321-32.
6. Sadowska M, Sarecka-Hugar B, Kopyta I. Analysis of selected risk factors depending on the type of cerebral palsy. *Brain Sci* 2021; 11: 1448.
7. Shofty B, Bergmann E, Zur G, et al. Autism associated *Nf1* deficiency disrupts corticocortical and corticostratal functional connectivity in human and mouse. *Neurobiol Dis* 2019; 130: 104479.
8. Morris SM, Acosta MT, Garg S, et al. Disease burden and symptom structure of autism in neurofibromatosis type 1: A study of the International NF1-ASD Consortium Team (INFACT). *JAMA Psychiatry* 2016 1; 73: 1276-84.