

Trastornos del neurodesarrollo: de la genética a la conducta y viceversa

Alfonso Amado
Unidad de Neuropediatría. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo.

Los trastornos del neurodesarrollo (TND) —discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastornos del aprendizaje, trastornos de tics y epilepsia, entre otros— afectan a la adquisición de funciones cognitivas, motoras, sociales o del lenguaje desde las primeras etapas de la vida. Comparten una elevada carga genética y una intensa interacción con factores ambientales, y pueden agruparse, de forma práctica, en TND de causa ambiental conocida, TND sindrómicos de herencia mendeliana y TND sin causa específica identificada hasta el momento. El abordaje diagnóstico clásico, basado en el fenotipo morfológico, la exploración y las pruebas complementarias generales, deja sin explicación etiológica a la mayoría de los pacientes. Esta ponencia revisa las bases genéticas de los TND, el papel actual del exoma clínico y la utilidad del fenotipo conductual en el diagnóstico, y propone un algoritmo integrado para orientar la práctica clínica diaria.

La información genética se organiza jerárquicamente desde los cromosomas hasta la secuencia de nucleótidos, y una alteración en cualquiera de estos niveles puede comprometer la función de genes implicados en el neurodesarrollo. No toda variante detectada es clínicamente relevante: su importancia depende de su tamaño, de su frecuencia poblacional y de si afecta a regiones codificantes. Las variantes en el número de copias (CNV) ilustran bien la complejidad de la relación entre genotipo y fenotipo: algunas deleciones, como la 22q11.2, se asocian a un cuadro clínico relativamente específico, mientras que otras, como la 16p11.2, muestran una notable variabilidad fenotípica incluso dentro de una misma familia. Con los criterios clínicos habituales (antecedentes familiares, retraso del crecimiento intrauterino, dismorfias o anomalías congénitas), el estudio mediante hibridación genómica comparada en microarrays (CGH-array) alcanza un rendimiento diagnóstico en torno al 20% de los casos.

En la última década, la secuenciación del exoma clínico ha pasado de ser una prueba de tercer nivel, reservada a los casos sin diagnóstico, a convertirse en una prueba de primera o segunda línea en un número creciente de indicaciones. Las guías de práctica clínica más recientes —el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG, 2021) y la Academia Americana de Pediatría (AAP, 2025)— recomiendan el exoma o el genoma como estudio de primera línea en la discapacidad intelectual y el retraso global del desarrollo, con un rendimiento diagnóstico agregado de entre el 27% y el 38%, claramente superior al de las pruebas convencionales utilizadas de forma aislada. El rendimiento es mayor cuando el estudio se realiza en trío (paciente y ambos progenitores), ya que facilita la interpretación del origen de novo o heredado de las variantes encontradas. El exoma no sustituye, sin embargo, a las pruebas dirigidas cuando existe una sospecha clínica firme de una entidad concreta, ni detecta de forma fiable expansiones de repeticiones, trastornos de la impronta genómica o grandes reordenamientos estructurales, que requieren técnicas específicas.

El fenotipo conductual —un patrón de conducta genéticamente determinado, no aprendido, reconocible en distintos individuos afectos de un mismo síndrome— constituye una vía complementaria, y en ocasiones más sensible, para orientar el estudio genético. Síndromes como el de X frágil, Prader-Willi, Rett, Williams, Angelman o Smith-Magenis presentan patrones conductuales característicos que pueden hacer sospechar el diagnóstico incluso en ausencia de dismorfias evidentes. El fenotipo conductual también resulta útil ante causas ambientales, como el trastorno del espectro alcohólico fetal, especialmente en contextos de riesgo como la adopción o el acogimiento. Su empleo exige, no obstante, tener en cuenta la variabilidad interindividual, los cambios de expresión con la edad y la ausencia de escalas validadas de medición.

A partir de estos elementos se propone un algoritmo diagnóstico integrado: ante todo niño con sospecha de TND se recomienda una historia clínica dirigida y una exploración física y neurológica reglada que incluya la caracterización del fenotipo conductual; si el cuadro sugiere un síndrome concreto, se solicita el estudio dirigido correspondiente, y en caso contrario —o si este resulta negativo— se recomienda un estudio genético de amplio espectro (CGH-array y/o exoma clínico en trío) como primera línea. Si persiste una sospecha razonable de causa genética tras un estudio inicial normal, procede solicitar el exoma clínico si no se había realizado, o bien el reanálisis periódico y la secuenciación del genoma completo, con derivación a una unidad de genética clínica.

Alcanzar un diagnóstico etiológico en los TND no es un fin en sí mismo: permite ofrecer consejo genético familiar, anticipar comorbilidades médicas, establecer un pronóstico más ajustado y, en un número creciente de entidades, orientar intervenciones terapéuticas específicas. La evaluación sistemática del fenotipo conductual, integrada con la exploración clásica y el uso racional del exoma clínico, mejora el rendimiento diagnóstico en los TND y debería formar parte de la práctica pediátrica y neuropediátrica habitual.