EXPRESIVIDAD VARIABLE EN PACIENTES CON AUTISMO ASOCIADO A VARIANTES EN SHANK3

Carlos Ardel Castillo-Rodríguez, Ivana Espadas-Pérez, Alena González-Lázaro, Paulina Rosado-Civeira
Universidad Marista de Mérida

Palabras clave: SHANK3; autismo; expresividad variable; genética.

El trastorno del espectro autista (TEA) es una condición del neurodesarrollo caracterizada por dificultades en la comunicación e interacción social y comportamientos restringidos y repetitivos. El gen *SHANK3*, localizado en la región 22q13.33 del cromosoma 22, codifica una proteína esencial para la organización de la densidad postsináptica, la plasticidad y la comunicación neuronal. Sus variantes patogénicas se asocian con manifestaciones clínicas heterogéneas, incluso entre individuos con alteraciones genéticas similares. [1] El objetivo de nuestra investigación fue identificar los factores genéticos modificadores asociados con la variabilidad fenotípica en pacientes con TEA y variantes patogénicas en *SHANK3*, buscando contribuir a una caracterización clínica más precisa y un abordaje médico individualizado.

Método. Se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA, mediante búsquedas en PubMed, Scopus y ClinicalTrials.gov, considerando publicaciones entre 2021 y 2026. Se incluyeron estudios en humanos con variantes patogénicas o probablemente patogénicas confirmadas molecularmente y datos clínicos relacionados con la variabilidad fenotípica. Se excluyeron estudios sin confirmación molecular, variantes de significado incierto, modelos animales y revisiones. De 38 registros identificados, cinco estudios cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en una síntesis narrativa.

Resultados. Se identificó una amplia heterogeneidad clínica asociada con variantes en *SHANK3*. Las manifestaciones descritas incluyeron alteraciones cognitivas e intelectuales (83%), del lenguaje y comunicación (72%), neurológicas y motoras (56%), psiquiátricas (44%) y somáticas (22–28%). Estas comprendieron discapacidad intelectual de gravedad variable, mutismo, regresión del lenguaje, hipotonía, retraso motor, epilepsia, conductas autolesivas y trastornos del sueño. Predominaron las variantes *de novo* y las alteraciones *frameshift*, aunque también se identificaron variantes *missense*, *nonsense* y microdeleciones.[2] Entre los posibles factores modificadores destacaron el mosaicismo parental, las variantes secundarias y la carga poligénica, sin encontrarse asociaciones consistentes que permitieran predecir la gravedad clínica**.**

Discusión y conclusión. Los hallazgos sugieren que la expresividad variable del TEA asociado a *SHANK3* podría estar influida por factores genéticos adicionales. Sin embargo, la evidencia disponible resulta insuficiente para establecer una relación directa entre estos modificadores y las manifestaciones fenotípicas. Las muestras reducidas, la heterogeneidad en las evaluaciones clínicas y genéticas y la limitada información longitudinal dificultan establecer asociaciones concluyentes. Se requieren investigaciones con poblaciones más amplias, caracterización fenotípica individualizada y análisis genéticos integrales para comprender mejor esta variabilidad y favorecer un abordaje médico personalizado.

1. Loureiro LO, Howe JL, Reuter MS, et al. A recurrent SHANK3 frameshift variant in Autism Spectrum Disorder. NPJ Genom Med. 2021;6(1):91. doi:10.1038/s41525-021-00254-0.

2. Havdahl A, Niarchou M, Starnawska A, Uddin M, van der Merwe C, Warrier V. Genetic contributions to autism spectrum disorder. Psychol Med. 2021;51(13):2260-2273.