

Activación inmune durante el embarazo y riesgo de Trastorno del Espectro Autista

Maternal immune activation and risk of Autism Spectrum Disorder

Carolina Heresi Venegas^a

^aDepartamento de Pediatría y Cirugía Infantil Norte, Universidad de Chile. Hospital de niños Dr. Roberto del Río

Resumen

En los últimos años se ha intentado comprender la etiología del Trastorno del Espectro Autista (TEA), evidenciándose que existe una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales. Estudios epidemiológicos y en modelos animales sugieren que la activación inmune de la madre durante el embarazo puede asociarse un mayor riesgo de desarrollar TEA en los hijos, destacando el rol de las citoquinas proinflamatorias, los auto-anticuerpos y el rol de la microglia activada en la poda sináptica durante el desarrollo embrionario. Comprender mejor los factores asociados con los Trastornos del Neurodesarrollo permitirá en el futuro desarrollar estrategias de manejo y detección precoz en población de riesgo.

Palabras clave:

Autismo;
neurodesarrollo;
activación inmune
materna

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) etiology has been related with complex interaction between genetic and environmental factors. In the last years, numerous studies have suggested that maternal immune activation during pregnancy could be related to ASD in the offspring. This relation could be explained by the effects of pro-inflammatory cytokines, autoantibodies and microglial synaptic pruning during early embryonic development. Better understanding of Neurodevelopmental Disorders risk factors will support appropriate strategies of screening and management of risk population.

Keywords:

Autism;
neurodevelopment;
maternal immune
activation

Correspondencia:
Carolina Heresi Venegas
caroheresi@u.uchile.cl

Los Trastornos del Neurodesarrollo son un conjunto de condiciones que relacionadas con desarrollo atípico del encéfalo durante su maduración, que determinan un grado variable de dificultades en la adaptación, participación social y/o en la realización de actividades básicas para la supervivencia¹. De acuerdo al DSM-5 este grupo incluye a la Discapacidad Intelectual, los Trastornos de la Comunicación, el Trastorno del Espectro Autista (TEA), el Trastorno por Deficit de Atención e Hiperactividad, los Trastornos Específicos del Aprendizaje y los Trastornos motores¹. La prevalencia del grupo de Trastornos del Neurodesarrollo se estima en 7% en población pediátrica en países desarrollados².

Dentro del grupo de Trastornos del Neurodesarrollo, el Trastorno del Espectro Autista (TEA) es una de las condiciones más devastadoras para el paciente y su familia. Se caracteriza por la alteración en la reciprocidad de la interacción social y de la comunicación, asociado a conductas e intereses repetitivos y restringidos¹. Su prevalencia se estima en 1/59 escolares de 8 años, afectando más frecuentemente a hombres (H:M = 4:1) de acuerdo al último estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos³. Casi un tercio de los niños con TEA tienen además Discapacidad Intelectual (31%)³, lo que determina un mayor deterioro en su funcionalidad.

Los factores etiológicos del TEA se han estudiado extensamente, y durante los últimos años varias revisiones han planteado una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales, que incluyen fenómenos relacionados con activación inmune materna durante el embarazo⁴⁻⁷.

Las investigaciones en seres humanos y en modelos animales orientan a una asociación entre la activación inmune materna durante el embarazo y la presencia de Trastornos del Neurodesarrollo en sus hijos⁷ (Figura 1), destacando el posible rol de la activación de la microglía y su impacto en la poda sináptica⁸, el

impacto del aumento de citoquinas inflamatorias maternas durante el embarazo, particularmente de IL-6 e IL-17⁹, con un perfil diferenciado si se trata de TEA asociado o no a Discapacidad Intelectual¹⁰; y el eventual rol de anticuerpos maternos contra proteínas del cerebro fetal¹¹. Se ha observado que los anticuerpos contra DNA doble hebra pueden tener reacción cruzada contra los receptores de glutamato tipo NMDA, y que estos autoanticuerpos en pueden atravesar la barrera placentaria, afectando el desarrollo del cerebro fetal en un modelo animal de Lupus Eritematoso Sistémico materno¹². Otros antígenos neuronales que son reconocidos por anticuerpos maternos se están empezando a describir¹³, lo que abre la posibilidad de comprender mejor como evitar las alteraciones del neurodesarrollo que se producen como consecuencia de la activación inmune materna.

En los últimos años se ha acumulado evidencia en modelos animales en los que la activación inmune materna simulando una infección viral usando poly(I:C) durante el embarazo se asocia en la descendencia a mayor frecuencia de síntomas centrales del TEA, como disminución de la comunicación, disminución de la interacción social y aumento de las conductas repetitivas/restrictivas¹⁴. Se ha observado además en modelos animales que la activación inmune materna produce desregulación inmune en la descendencia que sucede en forma permanente y está relacionada con síntomas característicos de TEA¹⁵. Estos cambios en la descendencia pueden evitarse cuando se realiza trasplante de médula ósea sana, que restaura el sistema inmune materno¹⁵. Una revisión reciente de los modelos animales que han estudiado la interacción entre la activación inmune materna y los síntomas sugerentes de TEA en la descendencia concluye que el tipo, la severidad y el momento en el que se produce la activación inmune materna durante el embarazo pueden influenciar la sintomatología¹⁶.

Además de la evidencia derivada de modelos animales, los estudios en seres humanos han mostrado una posible relación entre infecciones maternas y aumento del riesgo de TEA en sus hijos. Un reciente meta-análisis incluyó 15 estudios en seres humanos (2 estudios de cohorte y 13 estudios caso-control), que en conjunto involucran más de 40.000 personas con TEA. Los resultados muestran que una infección materna durante el embarazo puede asociarse a un riesgo aumentado de TEA en los descendientes (OR = 1,13, 95% IC: 1,03-1,23), riesgo que es mayor si la infección determina hospitalización materna (OR = 1.30, 95% IC 1,14-1,50). Estos resultados apoyan la relación entre infección materna y riesgo de autismo en la descendencia, pero los autores reconocen que los estudios incluidos en esta revisión sistemática no tienen óptima calidad, y es necesario contar con estudios prospectivos

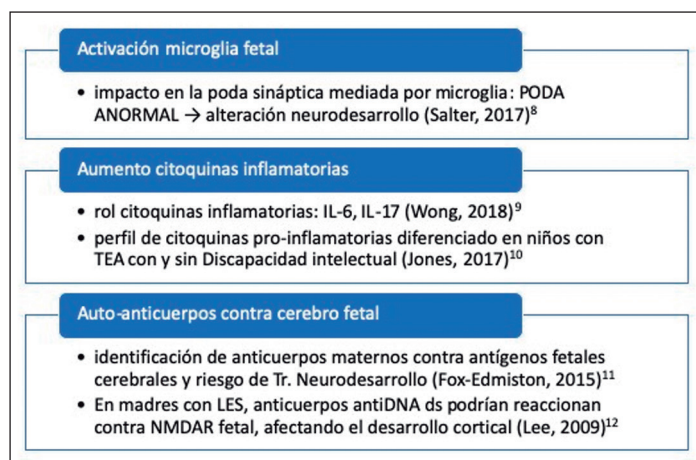


Figura 1. Inmunidad materna y neurodesarrollo.

que eviten sesgos para poder confirmar esta relación¹⁷.

El impacto de la inmunidad en el neurodesarrollo no se limita a la presencia de infecciones durante el embarazo. Estudios epidemiológicos han sugerido la asociación entre enfermedades inmunomediadas en los padres y la presencia de TEA en la descendencia, pero muchos de ellos cuentan con muestras pequeñas, o con sesgos de selección. Un reciente meta-análisis que incluyó 11 estudios (3 estudios de cohorte, 6 casos-contróles y 2 transversales), concluyó que la historia familiar de enfermedades autoinmunes, tanto paterna como materna, se asocia a un 28% (95% IC: 12-48%) de mayor riesgo de TEA en la descendencia. El riesgo de TEA en los niños se asoció en forma estadísticamente significativa a tener historia familiar de Hipotiroidismo (OR = 1,64, 95% IC: 1,07-2,50), Diabetes Mellitus Tipo 1 (OR = 1,49, 95% CI: 1,23-1,81), Artritis Reumatoidea (OR = 1,51, 95% CI: 1,19-1,91) y Psoriasis (OR = 1,59, 95% CI: 1,28-1,97)¹⁸. Estos resultados sugieren un componente genético en la relación inmunidad-TEA, dado que el aumento del riesgo incluye no sólo el antecedente materno de condición inmunomediada, sino también el antecedente paterno.

El análisis de la cohorte nacional de 689.196 niños nacidos en Dinamarca (1993-2004) permitió demostrar asociación entre TEA, diagnosticado por Psiquiatras con evaluación estandarizada, y el antecedente familiar de Diabetes Mellitus tipo 1, Artritis Reumatoidea materna y Enfermedad Celíaca materna. Los autores concluyen que pueden existir factores genéticos involucrados (tanto paternos como maternos), además de posibles mecanismos derivados de la desregulación del sistema inmune materno durante el embarazo¹⁹.

El primer estudio en seres humanos que apoya la hipótesis de que la inflamación materna puede contribuir a la severidad de los síntomas relacionados con el TEA se publicó en 2018. Los autores analizaron una cohorte de 220 pacientes con TEA buscando la relación entre condiciones inmunes maternas y severidad síntomas relacionados con TEA²⁰. Todos los niños fueron evaluados con test ADOS-2 (*Autism Diagnostic Observation Schedule*) y SRS (*Social Responsiveness Scale*) y se realizó cuestionario sobre condiciones maternas durante el embarazo. Las madres fueron clasificadas en tres grupos: sin condiciones inmunes asociadas (N: 149), con condición inmune relacionada con factores externos, por ejemplo asma y alergias (N: 49) y

con enfermedades autoinmunes (N: 30). Concluyen que el antecedente de activación inmune en las madres (relacionada con alergias y asma) se asoció en forma estadísticamente significativamente con tener sintomatología más severa de TEA (relaciones sociales, cognición y manierismos). Sin embargo, el antecedente de tener enfermedades autoinmunes maternas no se asoció con mayor severidad de los síntomas del TEA en este estudio. Esto podría explicarse por que el grupo de enfermedades autoinmunes fue considerablemente menos numeroso que los otros dos, y en él se incluyó sólo una madre con Lupus Eritematoso Sistémico, y un conjunto de madres con hipotiroidismo de diagnóstico postnatal. Por otro lado, no se explicitó la magnitud del compromiso inflamatorio de las madres del grupo de enfermedades autoinmunes, siendo posible que no tuvieran activación inflamatoria durante el embarazo evaluado. Si bien este estudio es el primero realizado en seres humanos que orienta a una relación entre la activación inmune materna y la severidad de los síntomas del TEA, hacen falta estudios prospectivos que permitan analizar esta relación evitando sesgos.

En un análisis reciente de las investigaciones sobre factores riesgo de TEA se observa que antecedentes maternos como la edad sobre 35 años, y el síndrome metabólico tienen evidencia convincente como posibles factores de riesgo de autismo, mientras que el antecedente de enfermedad autoinmune materna, y biomarcadores relacionados con inflamación materna (como IL1 β e IL6) tienen sólo un nivel de evidencia moderado hasta la fecha²⁰.

En conclusión, en los últimos años se ha acumulado evidencia epidemiológica y derivada desde los modelos animales que orienta a una posible relación entre la activación inmune materna durante el embarazo y el riesgo de desarrollar TEA en los hijos, pero aún no se han establecido con claridad los mecanismos involucrados. En la medida en que se comprendan mejor los factores involucrados (genéticos, epigenéticos, inmunológicos, ambientales), seremos capaces de reconocer a la población en riesgo y establecer medidas de prevención y manejo oportuno.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Zablotsky B, Black LI, Blumberg SJ. Estimated Prevalence of Children With Diagnosed Developmental Disabilities in the United States, 2014-2016. NCHS Data Brief. 2017;(291):1-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29235982>.
3. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in a Total Population Sample-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2018;67(6):1-25. doi:10.15585/mmwr.ss6706a1.

4. Beversdorf DQ, Stevens HE, Jones KL. Prenatal Stress, Maternal Immune Dysregulation, and Their Association With Autism Spectrum Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2018;20(9). doi:10.1007/s11920-018-0945-4.
5. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science (80-)*. 2016;353(6301):772-7. doi:10.1126/science.aag3194.
6. Meltzer A, Van De Water J. The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(1):284-298. doi:10.1038/npp.2016.158.
7. Edmiston E, Ashwood P, Van de Water J. Autoimmunity, Autoantibodies, and Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry.* 2017;81(5):383-90. doi:10.1016/j.biopsych.2016.08.031.
8. Salter MW, Stevens B. Microglia emerge as central players in brain disease. *Nat Med.* 2017;23(9):1018-27. doi:10.1038/nm.4397.
9. Wong H, Hoeffler C. Maternal IL-17A in autism. *Exp Neurol.* 2018;299:228-40. doi:10.1016/j.expneurol.2017.04.010.
10. Jones KL, Croen LA, Yoshida CK, et al. Autism with intellectual disability is associated with increased levels of maternal cytokines and chemokines during gestation. *Mol Psychiatry.* 2017;22(2):273-9. doi:10.1038/mp.2016.77.
11. Fox-Edmiston E, Van de Water J. Maternal Anti-Fetal Brain IgG Autoantibodies and Autism Spectrum Disorder: Current Knowledge and its Implications for Potential Therapeutics. *CNS Drugs.* 2015;29(9):715-24. doi:10.1007/s40263-015-0279-2.
12. Lee JY, Huerta PT, Zhang J, et al. Maternal lupus and congenital cortical impairment. *Nat Med.* 2009;15(1):91-6.
13. Edmiston E, Jones KL, Vu T, Ashwood P, Van de Water J. Identification of the antigenic epitopes of maternal autoantibodies in autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun.* 2018;69:399-407. doi:10.1016/j.bbi.2017.12.014.
14. Malkova N V., Yu CZ, Hsiao EY, Moore MJ, Patterson PH. Maternal immune activation yields offspring displaying mouse versions of the three core symptoms of autism. *Brain Behav Immun.* 2012;26(4):607-16. doi:10.1016/j.bbi.2012.01.011.
15. Hsiao EY, McBride SW, Chow J, Mazmanian SK, Patterson PH. Modeling an autism risk factor in mice leads to permanent immune dysregulation. *Proc Natl Acad Sci.* 2012;109(31):12776-81. doi:10.1073/pnas.1202556109.
16. Careaga M, Murai T, Bauman MD. Maternal Immune Activation and Autism Spectrum Disorder: From Rodents to Nonhuman and Human Primates. *Biol Psychiatry.* 2017;81(5):391-401. doi:10.1016/j.biopsych.2016.10.020
17. Jiang H yin, Xu L lian, Shao L, et al. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2016;58:165-72. doi:10.1016/j.bbi.2016.06.005.
18. Wu S, Ding Y, Wu F, et al. Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;55:322-32. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.05.004.
19. Atladottir HO, Pedersen MG, Thorsen P, et al. Association of Family History of Autoimmune Diseases and Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics.* 2009;124(2):687-94. doi:10.1542/peds.2008-2445.
20. Patel S, Masi A, Dale RC, et al. Social impairments in autism spectrum disorder are related to maternal immune history profile. *Mol Psychiatry.* 2018;23(8):1794-7. doi:10.1038/mp.2017.201.