

Litio como terapia de rescate para los rasgos de regresión y catatonía en dos pacientes SHANK3 con trastorno del espectro autista: informe de un caso

Sylvie Serret*, Susanne Thümmeler, Emmanuelle Dor, Stephanie Vesperini, Andreia Santos y Florence Askenazy

Resumen

Antecedentes: El síndrome de Phelan-Mc Dermid es un trastorno contiguo resultante de la delección 22q13.3 que implica al gen *SHANK3*. El fenotipo típico incluye hipotonía neonatal, discapacidad intelectual de moderada a grave, ausencia o retraso del habla, rasgos dismórficos menores y autismo o comportamiento de tipo autista. Recientemente, se han identificado mutaciones puntuales o microdelecciones del *SHANK3*, acompañadas de un fenotipo diferente de la descripción clínica inicial en el síndrome de Phelan Mc Dermid.

Presentación de casos: Presentamos aquí dos casos clínicos con diagnóstico psiquiátrico y genético similares, así como historia clínica y evolución parecidas. Los dos pacientes fueron diagnosticados de trastornos del espectro autista en la infancia y presentaron regresión con rasgos de catatonía y trastornos conductuales tras un acontecimiento estresante durante la adolescencia. Curiosamente, ambos pacientes presentaban mutación/microdelección del gen *SHANK3*, induciendo un codón de parada prematuro en el exón 21. Diferentes tratamientos farmacológicos (antipsicóticos, benzodiazepinas, fármacos estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos y metilfenidato) no consiguieron mejorar los síntomas clínicos y provocaron múltiples acontecimientos adversos. En cambio, la terapia con litio revirtió la regresión clínica, estabilizó los síntomas conductuales y permitió a los pacientes recuperar su nivel de funcionamiento previo a la catatonía, sin efectos secundarios significativos.

Conclusiones: Estos casos apoyan la hipótesis de un fenotipo SHANK3 específico. Este fenotipo podría estar vinculado a un deterioro similar a la catatonía para el que el uso de litio podría ser un tratamiento eficaz. Por lo tanto, estos casos suponen una importante contribución al campo de la investigación del autismo, la genética clínica y las posibles respuestas farmacológicas.

Palabras clave: Autismo, Gen *SHANK3*, Litio, Regresión, Catatonía

Fondo

Los trastornos del espectro autista (TEA) incluyen una amplia gama de fenotipos representados por un continuo que va de una disfunción leve a grave de la interacción social y la comunicación, así como un comportamiento restrictivo y estereotipado [1]. Entre las múltiples etiologías del TEA, los estudios subrayan un fuerte componente genético con mutaciones y descritas en múltiples genes [2]. El gen *SHANK3* del cromosoma 22q13.3 parece ser de especial interés, ya que está implicado en aproximadamente el 2% de los pacientes con TEA con deficiencia intelectual [3]. *SHANK3* es una proteína postsináptica de plegamiento escafo, implicada en la regulación de la

organización estructural de las espinas dendríticas, y un socio de unión de las neuroglinas [4].

Las delecciones de la región cromosómica 22q13.3, incluido el gen *SHANK3*, son responsables de las manifestaciones clínicas del síndrome de Phelan-Mc Dermid (SPM) [5]. Este síndrome se caracteriza por hipotonía neonatal, discapacidad intelectual (DI) de moderada a grave, ausencia o retraso del habla, rasgos dismórficos menores y autismo o comportamiento de tipo autista. Además, se ha descrito una pérdida progresiva de habilidades clínicamente significativa, trastornos bipolares atípicos, catatonía y trastornos del comportamiento [6-9]. Se cree que el gen *SHANK3* desempeña un papel importante en el fenotipo neuroconductual, la evolución clínica y el comportamiento. deterioro neurológico en el SPM [7]. Curiosamente, la regresión de los avances cent sugieren que las mutaciones de *SHANK3* pueden dar lugar a fenotipos diferentes de la PMS, que aún no han sido claramente identificados [3].

* Correspondenciaserret.s@pediatrie-chulnval-nice.fr

Centro de Recursos para el Autismo, Departamento Universitario de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Hospitales Infantiles de Niza CHU-Lenval, CoBTek EA7276 Universidad de Niza Sophia Antipolis, Niza, Francia.

disponibles en este artículo, a menos que se indique lo contrario.

Aquí describimos dos pacientes con TEA y una mutación/microdelección del gen *SHANK3*. Ambos pacientes presentaban regresión, rasgos de catatonía y trastornos conductuales. Es importante destacar que los síntomas clínicos se revirtieron con la terapia de litio, tras el fracaso y los múltiples efectos secundarios de otros medicamentos psicotrópicos (Archivos adicionales 1 y 2).

Presentación de casos

Caso 1

El paciente 1 es un varón de 21 años con un diagnóstico de TEA basado en los criterios del DSM-5, así como en la Entrevista de Autismo Revisada (ADI-R) [10] y el Programa de Observación Diagnóstica del Autismo (ADOS) [11]. Es el segundo hijo de padres no consanguíneos y no tiene antecedentes perinatales. Fue evaluado por primera vez a los 6 años (véase la Tabla 1). A nivel verbal, su lenguaje se limitaba a vocabulario sencillo de la vida cotidiana, con comprensión literal. Utilizaba palabras y frases cortas para hacer una petición y presentaba ecolalia y estereotipado. A nivel cognitivo, presenta discapacidad intelectual grave. A nivel motor, no presentaba retraso psicomotor precoz y le gustaba hacer deporte y practicaba ciclismo durante varias horas a la semana. A los 13 años, al pasar de la guardería de autismo habitual a una unidad de autismo no específica, se observaron cambios clínicos importantes.

De los 13 a los 15 años: regresión y trastornos del comportamiento En lo sucesivo, el paciente 1 redujo progresivamente su iniciativa motora y verbal, abandonó sus actividades favoritas, presentó una regresión del lenguaje y perdió capacidades de autonomía. Además, los trastornos del comportamiento (actos impulsivos, gestos imprevisibles y oposición) se alternaron con la apatía. Por último, aparecieron trastornos del sueño e insomnio.

Tabla 1 Resumen del desarrollo temprano de los pacientes y primera evaluación (y: años, m: meses)

Diagnóstico (DSM 5)	Paciente 1	Paciente 2
	ASD	ASD
Desarrollo temprano		
Historia perinatal	No	No
Caminar (y,m)	1,2	1,3
Limpieza de día y de noche (y)	3	3
Lengua (primeras palabras) (y,m)	3,5	2,3
Edad de la primera evaluación	6	9
Intensidad del autismo (CARS-T)	36	34,5
Nivel intelectual (Terman-Merill) (y,m)	2,9	2,9
Retraso del habla, ecolalia, lenguaje estereotipado	sí	sí
Vineland I : Comunicación (y,m)	2,3	2,8
Habilidades de la vida diaria (s,m)	2,4	2,1
Socialización (y,m)	1,8	2,3

De los 15 a los 19 años: síntomas de catatonía y efectos secundarios de los medicamentos

A los 15 años, los trastornos de conducta requirieron una hospitalización en una unidad psiquiátrica para niños y adolescentes. La evaluación neurológica, que incluyó resonancia magnética (RM) cerebral y electroencefalografía (EEG), así como los análisis biológicos, no mostraron anomalías. La evaluación genética diagnosticó una microdelección de 4 bases en el exón 21 del gen *SHANK3* (c.3653_3656delCCCT), responsable de un codón de parada prematuro (p.Ser1218CysfsX81).

El paciente 1 recibió diferentes medicaciones psicotrópicas que fueron parcialmente efectivas, pero acompañadas de múltiples efectos secundarios. (1) Los antipsicóticos lograron controlar los comportamientos agresivos y el insomnio, pero indujeron catatonía con una evaluación positiva según la Escala de Calificación de Catatonía de Bush Francis (BFCRS) [12] y enzimas musculares elevadas (creatina fosfoquinasa= 1286 UI/l, normal <175, y lactato deshidrogenasa = 735 UI/l, normal: 200-480). (2) Las benzodiacepinas redujeron los síntomas de catatonía pero no controlaron las acciones impulsivas, e indujeron excitación verbal y motora, confusión e insomnio. (3) Los fármacos estabilizadores del estado de ánimo no tuvieron eficacia clínica e indujeron problemas somáticos como la citólisis con ácido valproico y el síndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) con carbamazepina. (4) Los antidepresivos no mostraron ninguna eficacia. (5) Entre las asociaciones de múltiples fármacos, sólo la terapia conjunta de aripiprazol y clonazepam mostró una eficacia parcial, mejorando la regresión, la autonomía, el lenguaje y las habilidades motoras durante unos 12 meses, pero sin estabilizar el comportamiento. (5) El metilfenidato no fue eficaz e indujo insomnio, violencia y gritos. (6) El litio se introdujo inicialmente en asociación con otros fármacos psicotrópicos (por ejemplo, metilfenidato) y durante un breve periodo (<2 meses), sin efectos clínicos claros.

De los 19 a los 21 años: tratamiento con litio y reversión de los síntomas

Como no hubo mejoría de los síntomas, se sospechó el diagnóstico de trastornos bipolares atípicos. Por ello, se decidió reintroducir el litio (1500 mg/día), únicamente asociado a melatonina (4 mg/día). A continuación, los síntomas se estabilizaron progresivamente durante los 3 meses siguientes. Desaparecieron la agitación, la heteroagresividad y la impulsividad. La paciente recuperó la autonomía en la vida cotidiana, y la incontinencia urinaria y fecal cesó. Además el paciente ya no mostraba oposición y volvió a participar en diferentes actividades con otros pacientes. Por último, volvió a montar en bicicleta. Como el paciente ya no presentaba trastornos del sueño, se pudo suspender la melatonina tras 3 meses de tratamiento con litio. Con un seguimiento de 2 años, el tratamiento con litio permitió revertir la regresión y estabilizar los trastornos del comportamiento y es bien tolerado (1500 mg/día, nivel de litio en sangre =0,8 mEq/l, normal: 0,6-1). Un año después del inicio del tratamiento con litio,

el paciente integró una unidad de vida para adultos. Recuperó un nivel de funcionamiento similar al que tenía antes de la regresión (véanse las figuras 1 y 2).

Caso 2

La paciente 2 es una adolescente de 17 años con un diagnóstico de TEA basado en los criterios del DSM-5, así como en el ADI-R y la ADOS. Fue evaluada por primera vez a los 9 años (ver Tabla 1). Es hija única de padres no consanguíneos sin antecedentes perinatales. A nivel verbal, presenta ecolalia y lenguaje estereotipado con palabras y frases cortas utilizadas en la vida cotidiana y en contexto. A nivel cognitivo, presenta intelectual grave. A nivel motor, no presentaba retraso psicomotor precoz y le gustaban los deportes, especialmente la escalada y la gimnasia. A los 12 años, se observaron cambios clínicos importantes al mismo tiempo que cambiaba la guardería por una unidad específica de autismo.

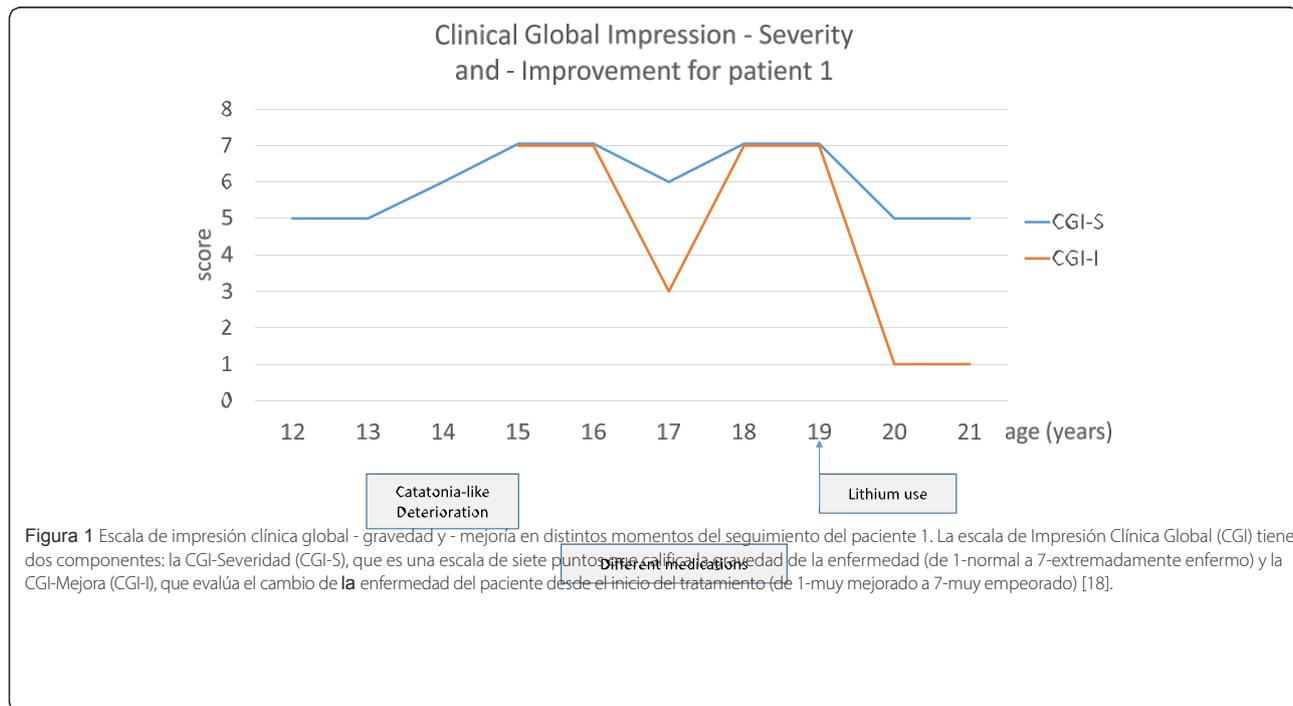
De los 13 a los 15 años: regresión y trastornos de conducta

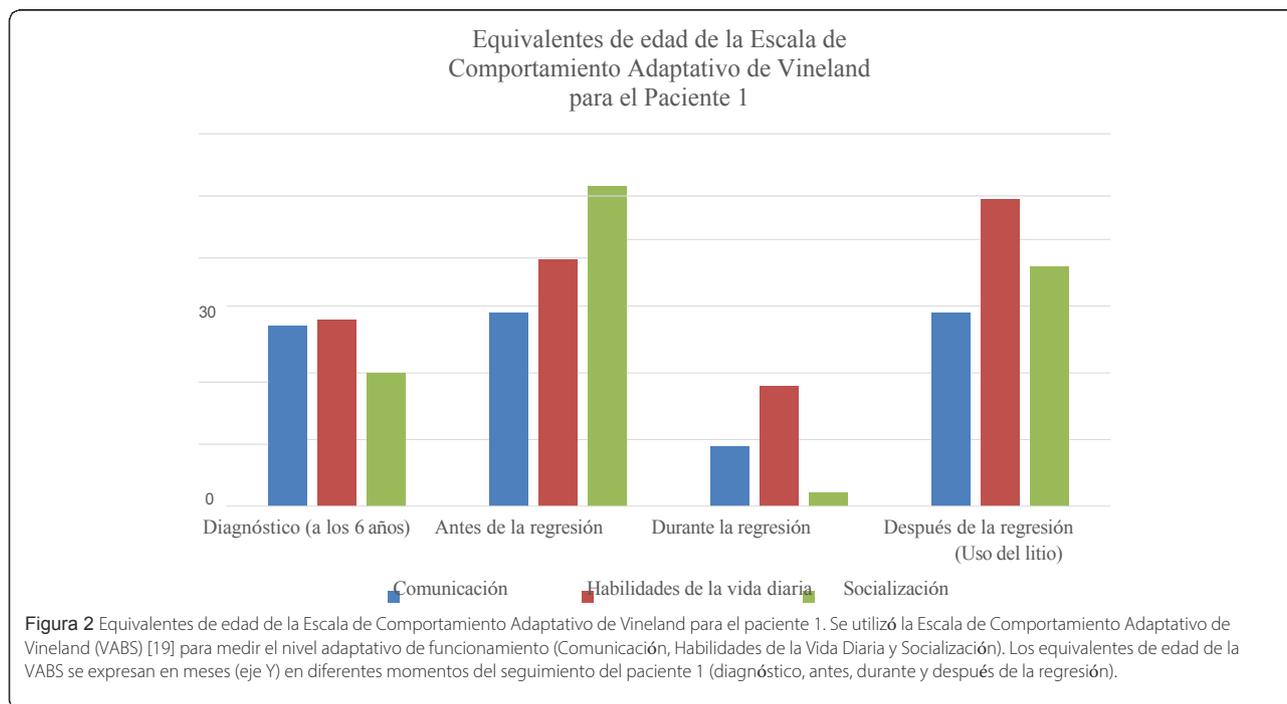
Después de los 12 años, la paciente presentó regresión y trastornos de conducta. Perdió la autonomía urinaria nocturna, redujo lentamente su iniciativa afectando a las habilidades motoras y verbales, y desarrolló impulsivas y agresivas contra otros niños. A continuación, la paciente modificó su postura corporal volviéndose abovedada y permaneció frecuentemente inmóvil necesitando estimulación física para poder moverse. Por último, presentó deterioro de las habilidades y de la autonomía, incontinencia urinaria y fecal, así como

como trastornos del sueño (insomnio). La resonancia magnética cerebral, el electroencefalograma y el análisis bio-lógico fueron normales. La evaluación genética halló una mutación puntual en el exón 21 del gen *SHANK3* (c.2425G> T) responsable de un codón de parada prematuro (p.Glu809X).

De los 15 a los 16 años: características de la catatonía y efectos secundarios de la medicación

La presentación clínica sugería el diagnóstico de síntomas similares a la catatonía sin el cuadro completo de catatonía (evaluación negativa mediante BFCRS y análisis de sangre normales, incluidas las enzimas musculares). De acuerdo con esta hipótesis, decidimos instaurar un tratamiento benzodiacepínico con clonazepam (0,9 mg/día). La paciente mejoró rápidamente y recuperó en pocos meses la capacidad motora, la postura corporal normal, el lenguaje, la participación y la autonomía. Los trastornos del sueño y la incontinencia fecal cesaron, pero persistió la incontinencia urinaria nocturna. Estas mejoras continuaron durante unos 8 meses. Sin embargo, la excitación verbal y motora aumentó progresivamente. Sorprendentemente, la paciente perdió peso progresivamente, mientras que seguía comiendo con normalidad (pérdida de 8 kg en 8 meses) y sin otros síntomas clínicos como vómitos. Su índice de masa corporal (IMC) inicial de 19,7 disminuyó a 16,4. Por lo tanto, decidimos retirar progresivamente la medicación. Por lo tanto, decidimos retirar progresivamente el clonazepam. Durante los 4 meses siguientes, la paciente recuperó peso (IMC = 18,1), pero luego volvió a retroceder, perdiendo habilidades motoras y verbales. Por último, volvió a presentar síntomas similares a la catatonía, incluidos trastornos del comportamiento (hetero-

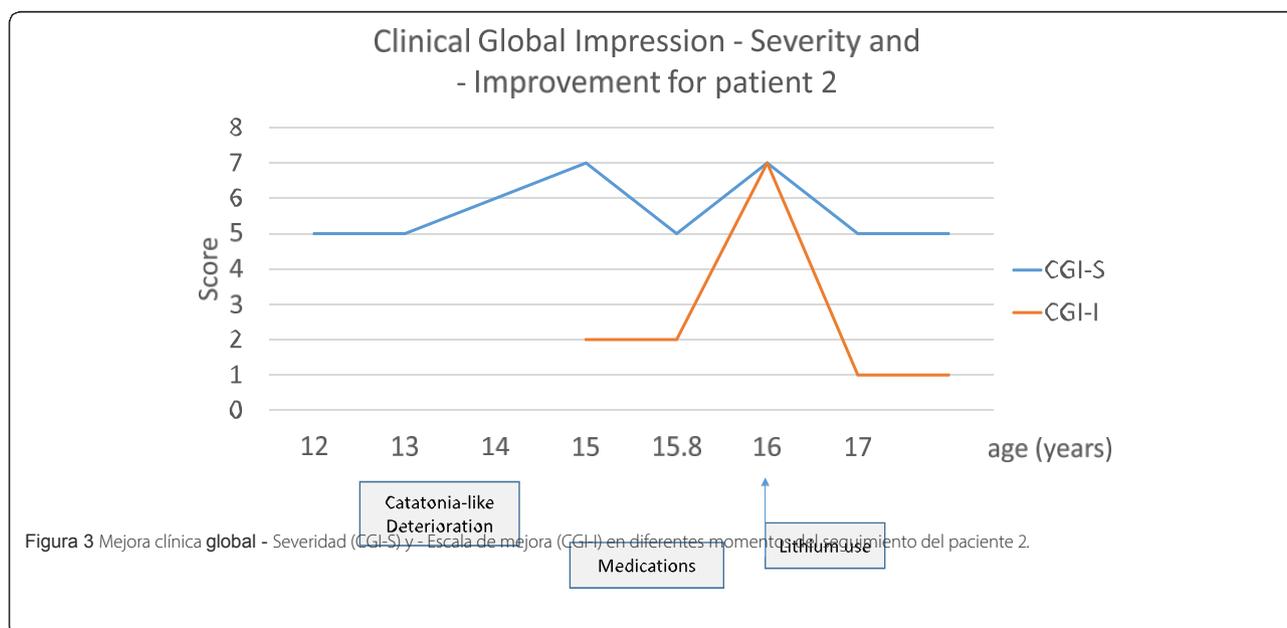




agresividad) e insomnio. Se reintrodujo el clonazepam (0,9 mg/día). Dos días después, se observó excitación motora y verbal, acciones impulsivas repentinas e insomnio total que requirieron hospitalización en la unidad de hospitalización psiquiátrica. Se cambió el clonazepam por lorazepam (3 mg/día), complicándose con confusión, incontinencia fecal, agitación e insomnio.

De los 16 a los 17 años: tratamiento con litio y reversión de los síntomas

Basándonos en las similitudes clínicas entre los pacientes 1 y 2, en nuestra experiencia clínica con el paciente 1 y en la hipótesis de un trastorno bipolar atípico, decidimos introducir litio, asociado a dosis muy bajas de clonazepam (0,2 mg/día). El paciente 2 estabilizó los síntomas conductuales



y mejoraron progresivamente las capacidades verbales y motoras, la participación, el sueño y la autonomía. Sin embargo, persistió la incontinencia urinaria nocturna. Se suspendió el clonazepam al cabo de 4 meses. Tras un año con tratamiento de litio (1000 mg/día, nivel de litio en sangre 0,7 mEq/l, normal 0,6- 1), la paciente recuperó un nivel de funcionamiento similar al anterior a la regresión (ver Figura 3 y Figura 4). El litio revirtió la regresión y estabilizó los trastornos de conducta sin efectos secundarios.

Conclusión

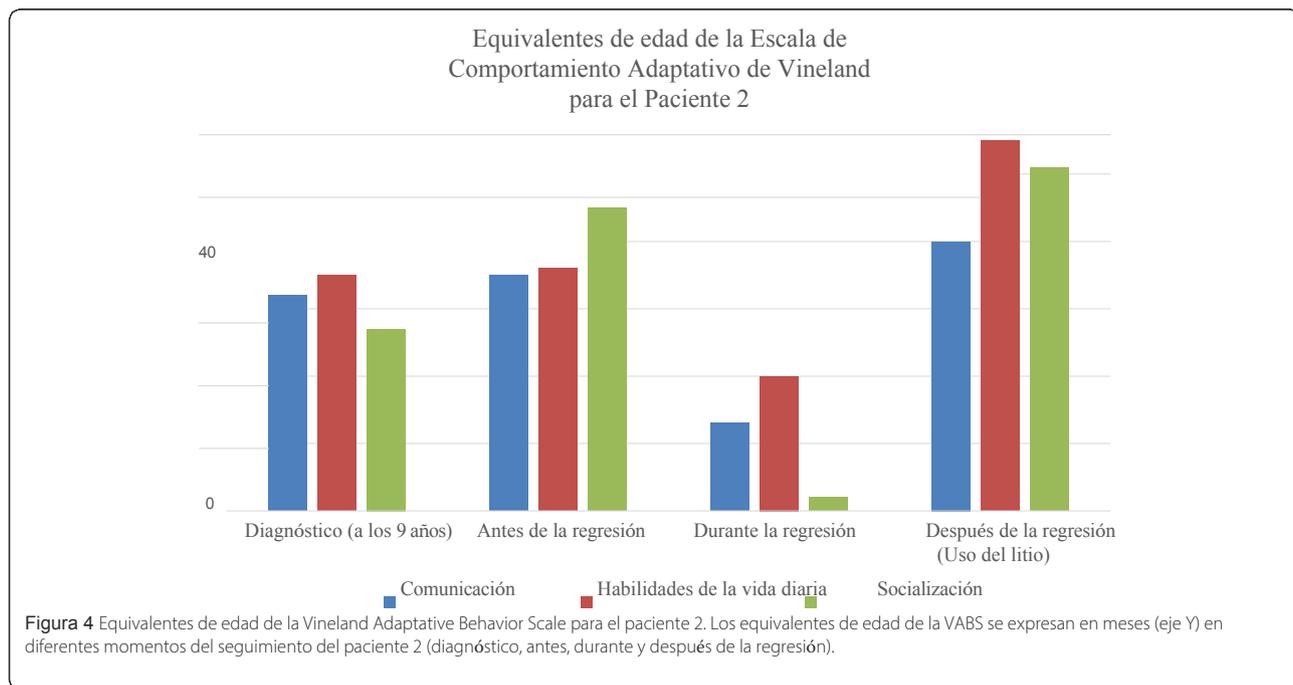
Los dos pacientes descritos en este artículo tenían un diagnóstico psiquiátrico (TEA) y genético similar (mutación/microdelección del gen *SHANK3* que induce un codón de parada prematuro en el exón 21), así como una clínica, historia y evolución similares (regresión con rasgos de catatonía tras un acontecimiento estresante en la adolescencia). Por el contrario, los múltiples medicamentos psicotrópicos fueron parcialmente o no eficaces y se acompañaron de importantes efectos secundarios. Finalmente, la terapia con litio permitió la reversibilidad de la regresión y la catatonía, y la estabilización de los trastornos conductuales sin efectos secundarios significativos.

A diferencia de la mayoría de las descripciones clínicas de pacientes que presentan deleciones *SHANK3* y síndrome de Phelan-McDermid, nuestros pacientes presentan un fenotipo algo diferente que podría estar relacionado con el tamaño y la localización de las anomalías moleculares [3,13]. No había antecedentes de hipotonía y el nivel motor permitía la práctica regular de deportes [5]. La pérdida progresiva de las capacidades (ver- bales, motoras y de autonomía) asociada a los rasgos de catatonía, a los trastornos del comportamiento y a las alteraciones del sueño es

sugestivo del "deterioro similar a la catatonía" descrito en pacientes con TEA tras un acontecimiento estresante [14].

Sin embargo, describimos por primera vez dos casos en los que se constató la reversibilidad de esos síntomas tras el tratamiento con litio. El litio es un fármaco estabilizador del estado de ánimo con una larga historia en psiquiatría. Se utiliza principalmente en pacientes adultos para tratar los episodios maníacos del trastorno bipolar y la depresión resistente al tratamiento [15]. Nuestro hallazgo de la eficacia clínica del litio concuerda con la idea reciente de que los pacientes *SHANK3* con TEA pueden presentar una forma atípica de trastornos bipolares [8,9]. Es importante destacar que el tratamiento con litio se propuso tras varios fracasos terapéuticos que provocaron graves efectos secundarios. De hecho, los estudios sugieren que los pacientes con TEA *SHANK3* podrían ser más vulnerables a los psicofármacos que otros pacientes con TEA [7]. Además, se ha identificado que el litio tiene una acción en la modulación sináptica con un posible papel neuroprotector en enfermedades neurodegenerativas [16]. El litio podría ser una terapia de rescate para algunos pacientes que presentan shankopatías al revertir parcialmente el deterioro de la función sináptica y los defectos de los circuitos neuronales [17]. Se necesitan más estudios clínicos y biológicos para explorar esta hipótesis.

El presente informe subraya la importancia de tender puentes entre la genética y el seguimiento clínico, no sólo para comprender mejor los trastornos psiquiátricos genéticos, sino también para tomar decisiones terapéuticas. Aunque este informe presenta limitaciones (dos casos y sólo un año después), abre nuevas vías para el estudio de las shankopatías para las que las descripciones del fenotipo y las recomendaciones de tratamiento siguen siendo escasas.



Consentimiento

Los tutores legales de los pacientes han dado su consentimiento por escrito para que se publique este caso clínico.

Archivos adicionales

Archivo adicional 1: CARE Checklist (2013).

Archivo adicional 2: Cronología.

Abreviaturas

ADI-R: Autism diagnostic interview-revised; ADOS: Autism diagnostic observation schedule; TEA: Trastornos del espectro autista; BFCRS: Bush-Francis catatonia rating scale; IMC: Índice de masa corporal; CARS: Childhood autism rating; CGI-I: Clinical global impression - severity; CGI-I: Clinical global impression - improvement; DRESS: Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos; EEG: Electroencefalografía; DI: Discapacidad intelectual; MRI: Resonancia magnética; SPM: síndrome de **Phelan-McDermid**; VABS: Escala conductual adaptativa de Vineland.

Intereses contrapuestos

Los autores declaran no tener intereses contrapuestos.

Contribuciones de los autores

SS fue el principal clínico implicado en la evaluación, gestión y seguimiento de los pacientes. ED, ST y FA participaron en el seguimiento de los pacientes. Todos los autores contribuyeron a la revisión de la literatura y la preparación del manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Agradecimientos

Damos las gracias a los pacientes y sus familias, así como a todas las personas implicadas en el cuidado de los pacientes, las evaluaciones clínicas y las investigaciones.

Recibido: 25 de febrero de 2015 Aceptado: 27 de abril de 2015

Published online: 07 May 2015

Referencias

- Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5th ed. Washington: Asociación Americana de Psiquiatría; 2013. 978-0-89042-554-1.
- Kumar RA, Christian SL. Genética de los trastornos del espectro autista. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009;9:188-97.
- Leblond C, Nava C, Polge A, Gauthier J, Huguet G, Lumbroso S, et al. Meta-análisis de las mutaciones SHANK en los trastornos del espectro autista: un gradiente de gravedad en los trastornos cognitivos. *PLoS Genet.* 2014;10:9.
- Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, Bockmann J, Chaste P, Fauchereau F, et al. Las mutaciones en el gen que codifica la proteína de andamiaje sináptico SHANK3 se asocian con trastornos del espectro autista. *Nat Genet.* 2007;39:25-7.
- Phelan K, McDermid HE. The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). *Mol Syndromol.* 2012;2:186-201.
- Bonaglia MC, Giorda R, Beri S, De Agostini C, Novara F, Fichera M, et al. Mecanismos moleculares que generan y estabilizan deleciones terminales 22q13 en 44 sujetos con síndrome de Phelan/McDermid. *PLoS Genet.* 2011;7:7.
- Denayer A, Van Esch H, de Ravel T, Frijns JP, Van Buggenhout G, Vogels A, et al. Neuropsicopatología en 7 Pacientes con el Síndrome de Deleción 22q13: Presencia de Trastorno Bipolar y Pérdida Progresiva de Habilidades. *Mol Syndromol.* 2012;3:14-20.
- Verhoeven WMA, Egger JIM, Willemsen MH, De Leijer GJM, Kleefstra T. Síndrome de Phelan-McDermid en dos hermanos adultos: ¿trastorno bipolar atípico como su fenotipo psicopatológico? Enfermedad neuropsiquiátrica y tratamiento. 2012;8:175-9.
- Verhoeven WMA, Egger JIM, Cohen-Snuijff R, Kant SG, de Leeuw N. Síndrome de **Phelan-McDermid**: informe clínico de una mujer de 70 años. *Am J Med Genet.* 2013;161A:158-61.
- Rutter M, Le Couteur A, Lord C. ADI-R: The Autism Diagnostic Interview-Revised. Los Angeles: Western Psychological Services; 2003.
- Lord C, Rutter M, DiLavore PC, Risi S. Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS). Los Angeles: Western Psychological Services; 2000.
- Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A, Catatonia I. Escala de valoración y examen estandarizado. *Acta Psychiatr Scand.* 1996;93:129-36.
- Wang X, Xu Q, Bey AL, Lee Y, Jiang Y. Transcriptional and functional complexity of Shank3 provides a molecular framework to understand the phenotypic heterogeneity of SHANK3 causing autism and Shank3 mutant mice. *Autismo molecular.* 2014;5:30.
- Wing L, Shah A. A systematic examination of catatonia-like clinical pictures in autism spectrum disorders. *Int Rev Neurobiol.* 2006;72:21-39.
- Cipriani A, Giralda F, Agrimi E, Barichello A, Beneduce R, Bighelli I, et al. Effectiveness of lithium in subjects with treatment-resistant depression and suicide risk: a protocol for a randomised, independent, pragmatic, multicentre, parallel-group, superiority clinical trial. *BMC Psychiatry.* 2013;13:212.
- Pérez-Martínez DA. El papel del litio en las enfermedades neurodegenerativas: nuevos registros para viejos actores. *Neurología.* 2009;24:143-6.
- Wang X, Bey AL, Chung L, Krystal AD, Jiang YH. Enfoques terapéuticos para las shankopatías. *Dev Neurobiol.* 2014;74:123-35.
- Busner J, Targum SD. La escala de impresión clínica global. *Psychiatry.* 2007;4(7):28-37.
- Sparrow S, Balla D, Achetti D. Vineland Adaptive Behaviour Scales, Artículos Rines. MN: American Guidance Service; 1984.

Envíe su próximo manuscrito a BioMed Central y aproveche todas las ventajas:

- **Cómodo envío en línea**
- **Revisión inter pares exhaustiva**
- **Sin limitaciones de espacio ni gastos por cifra de color**
- **Publicación inmediata tras la aceptación**
- **Inclusión en PubMed, CAS, Scopus y Google Scholar**
- **Investigación libremente disponible para su redistribución**

Envíe su manuscrito www.biomedcentral.com/submit

