



El niño con TEA y EII; un escenario diferente

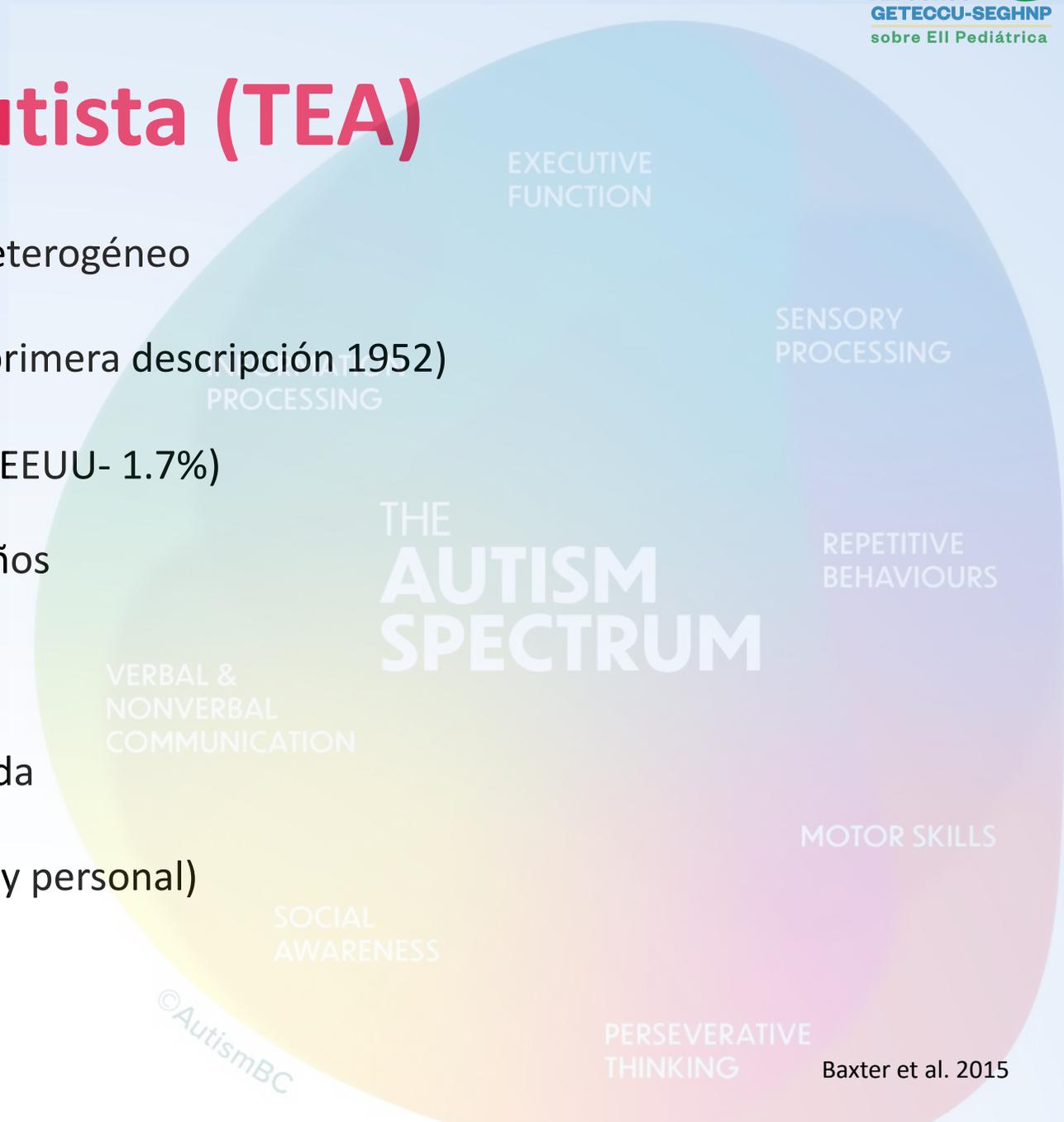
Dra. Gemma Pujol Muncunill

Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona



Trastorno espectro autista (TEA)

- Trastorno del neurodesarrollo hereditario y heterogéneo
- DSM-5 → cambios en criterios diagnósticos (primera descripción 1952)
- Prevalencia: 1-2% de los niños (1/59 niños en EEUU- 1.7%)
 - Aumento de prevalencia en los últimos años
- Patogenia no clara; multifactorial
- Afectación del funcionamiento y calidad de vida
- Alto coste (salud, educacional, social, familiar y personal)



Comorbilidades

- Convulsiones, trastornos del sueño
- Catatonia
- Obesidad
- Trastornos de alimentación, alimentación selectiva

Impacto en calidad de vida niños y familias

- Trastornos digestivos:
 - Dolor abdominal
 - Alteración patrón defecatorio: estreñimiento, diarrea
 - Reflujo gastro-esofágico
 - **Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa**
 - ...

MFV

- 14 años, antecedente de TEA. Selectividad alimentaria
- Diarrea, rectorragia y fiebre intermitente, hiporexia, pérdida de peso



MFV

• Ingreso (9 días):



- ✓ **Analítica sangre:** Hb 7.1 g/dL, leucocitos
- ✓ **Estudio infeccioso en heces:** negativo
- ✓ **CF:** >6000
- ✓ **FEGD:** antritis micronodular (Ureasa +)
- ✓ **FCC:** pancolitis Mayo 2
- ✓ **Ecografía abdominal:** distensión de marco colónico derecho, espesor mural conservado
- ✓ **Ecografía de caderas:** aumento de líquido sinovial en caderas

COLITIS ULCEROSA MODERADA (MAYO 2)

Me pregunto...



¿Hay más incidencia y prevalencia de EII en pacientes con TEA?



¿Por qué?



¿Presentan las mismas características fenotípicas que los pacientes con EII no TEA?

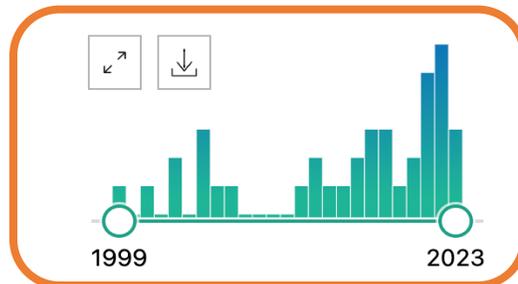


¿Se pueden beneficiar de estrategias diagnósticas y/o terapéuticas específicas?



¿Requieren un seguimiento especial una vez diagnosticados?

¿Qué hay en la bibliografía?



Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease.

1

Agus A, Planchais J, Sokol H.

Cite

Cell Host Microbe. 2018 Jun 13;23(6):716-724. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.003.

Share

PMID: 29902437 [Free article.](#) [Review.](#)



Parental inflammatory bowel disease and autism in children.

2

Sadik A, Dardani C, Pagoni P, Havdahl A, Stergiakouli E; iPSYCH Autism Spectrum Disorder Working Group; Khandaker GM, Sullivan SA, Zammit S, Jones HJ, Davey Smith G, Dalman C, Karlsson H, Gardner RM, Rai D.

Cite

Nat Med. 2022 Jul;28(7):1406-1411. doi: 10.1038/s41591-022-01845-9. Epub 2022 Jun 2.

Share

Evidencia científica



Estudios poblacionales

Meta-análisis y revisiones
sistemáticas

Estudios retrospectivos de cohortes
caso-control

¿Los pacientes con TEA tienen más probabilidad de desarrollar EII?

Prevalencia EII en pacientes con TEA

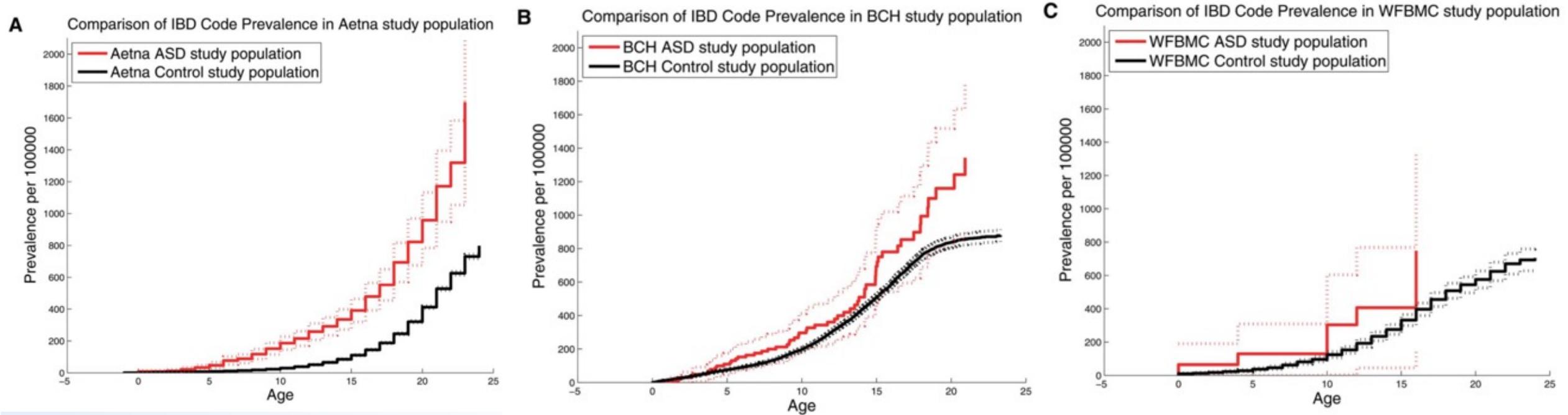
Estudio poblacional EEUU

- 2 hospitales terciarios
- Base de datos nacional

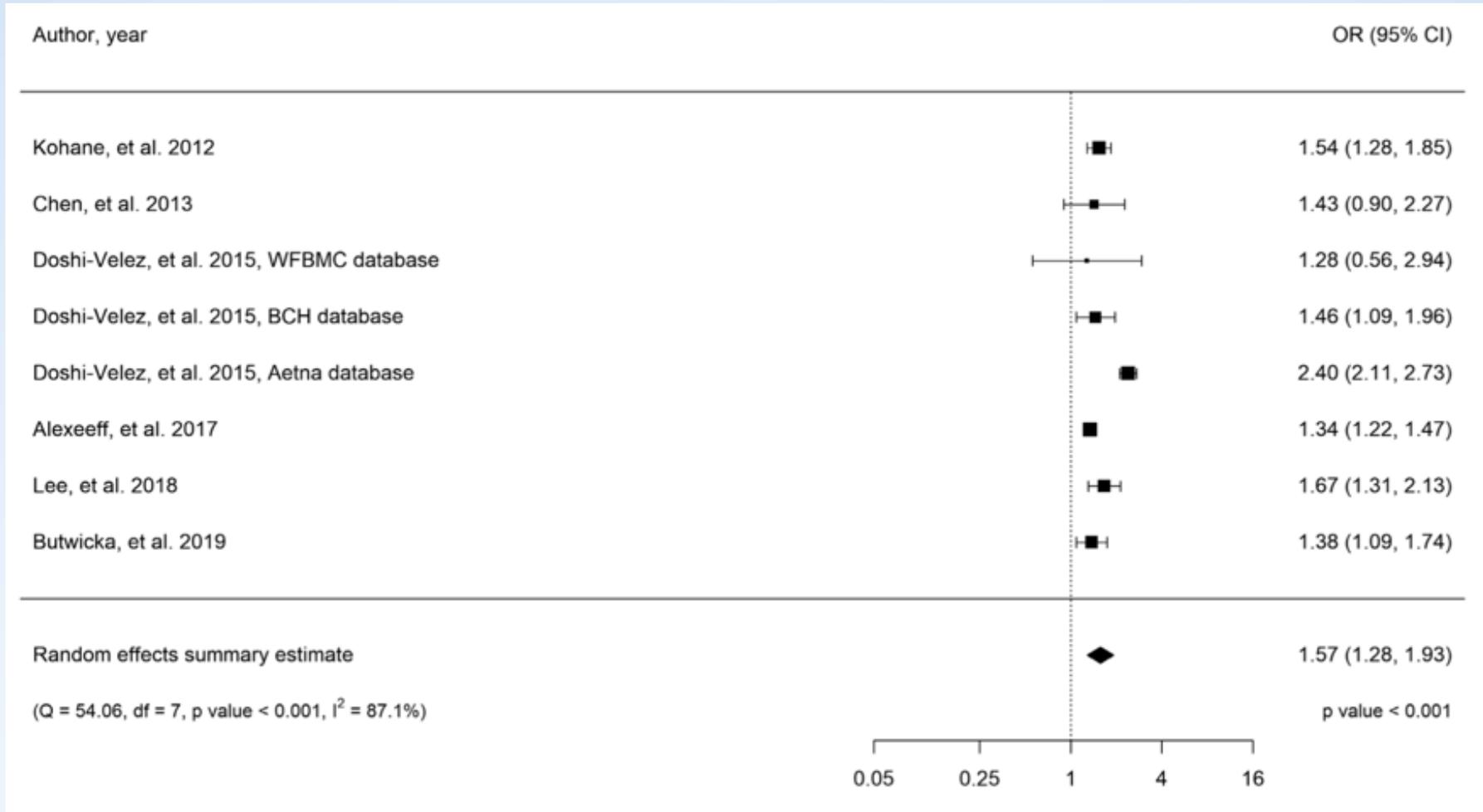
	Aetna	Boston Children Hospital	Wake Forest Baptist Medical Center
Cohorte TEA (n)	52.270	7.201	1.555
Pacientes con EII (n)	210	32	7
Cohorte control (n)	7.151.925	594.684	203.084
Pacientes con EII (n)	14.109	2.886	602

Doshi-Velez et al. Inflamm Bowel Dis 2015;21:2281-2288

Prevalencia EII en pacientes con TEA



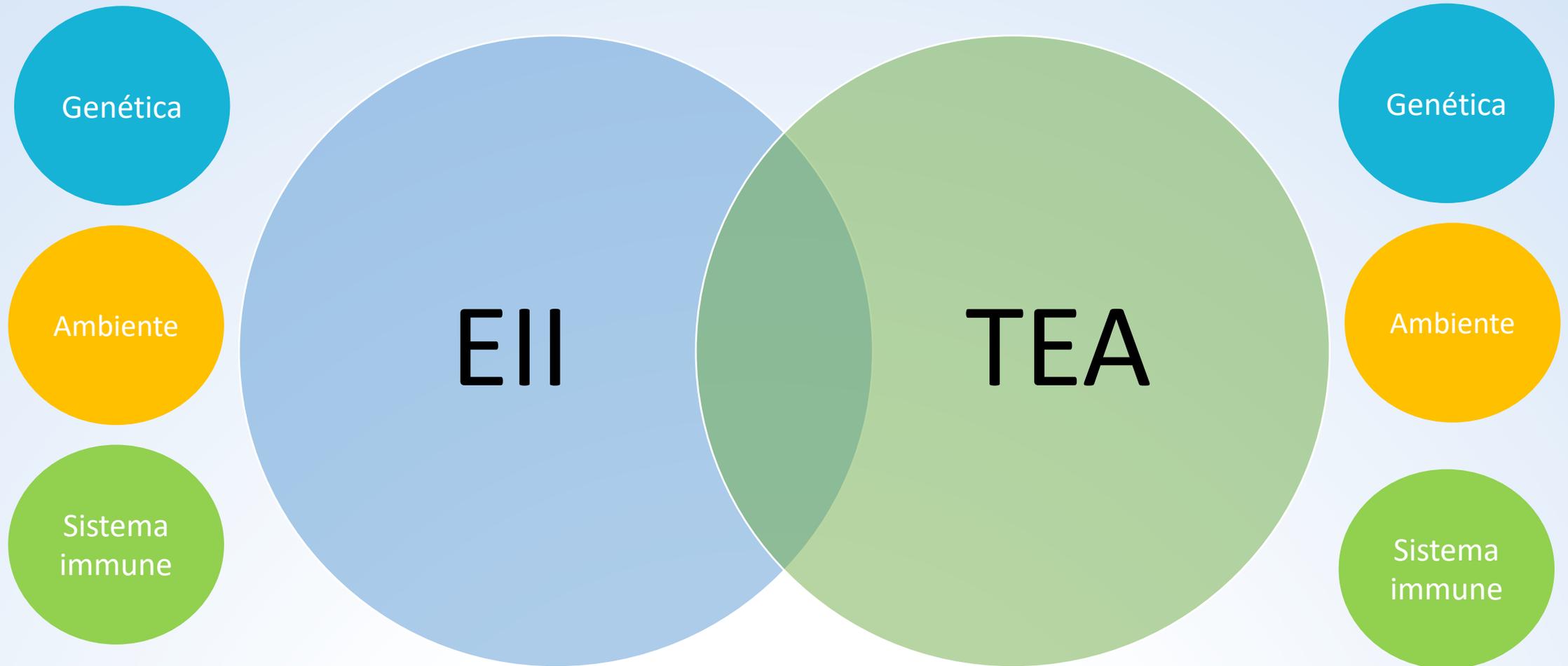
Doshi-Velez et al. Inflamm Bowel Dis 2015;21:2281-2288



Kim et al. Autism Research 2022;15:340-352

¿Por qué?

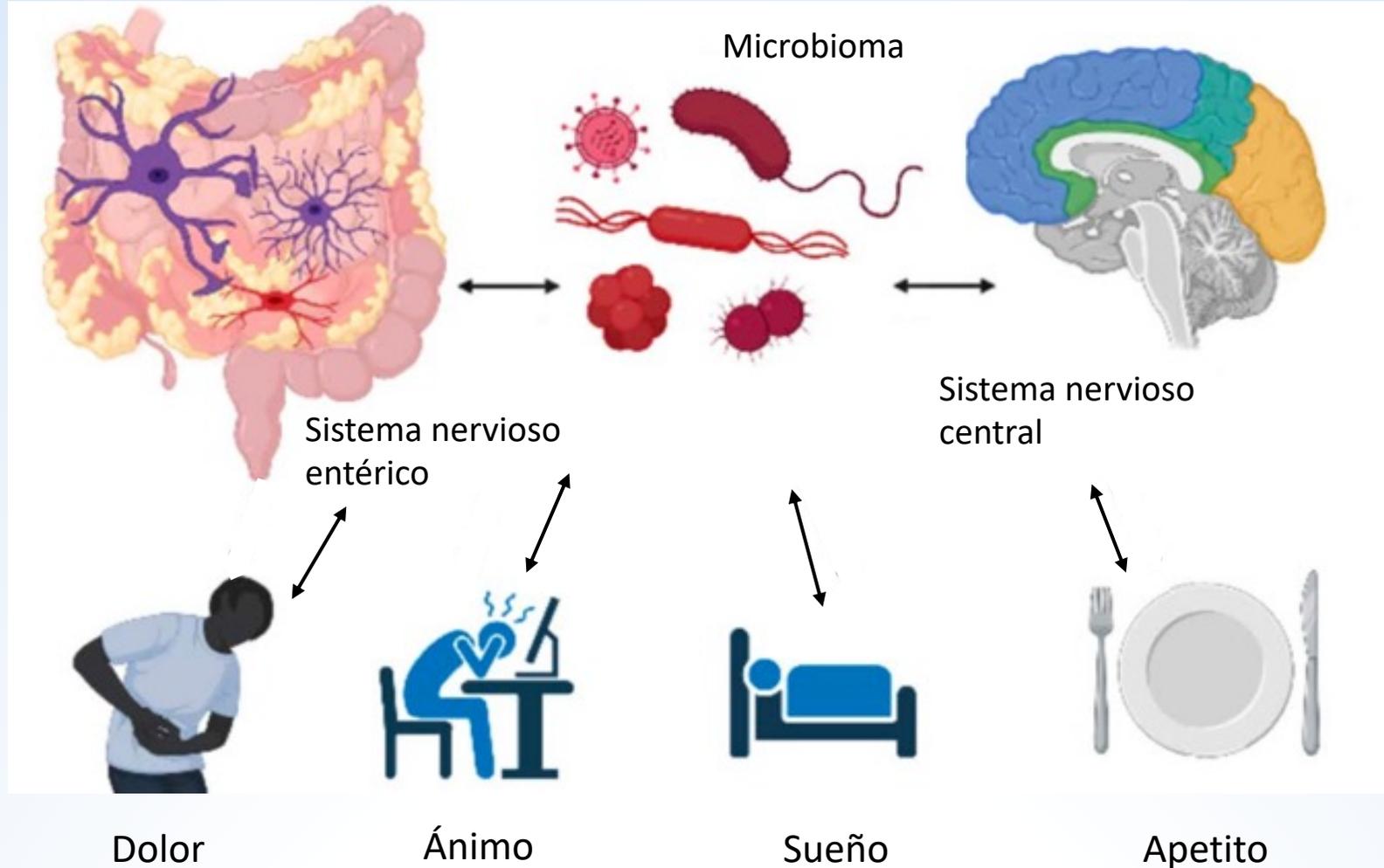
Fisiopatología



Hipótesis

- Interacción eje cerebro-intestino-microbiota
- Genética
- Otros mecanismos asociados?

Eje cerebro-intestino-microbiota



Modelos animales y estudios en humanos

- Ratones expuestos a estrés crónico:
 - Impacto en complejidad y diversidad microbiota intestinal
 - Prevención: uso de simbióticos
- Ratones con trasplante fecal:
 - Pacientes con depresión mayor vs controles sanos
 - Síntomas de depresión y ansiedad en ratones con tx fecal de pacientes con depresión
- Pacientes con TEA → aumento de Clostridia
- Tratamiento con vancomicina → mejoría sintomatología NRL
- Pacientes con depresión → intervención dietética (fruta, verdura, grano entero y pescado)
 - Mejoría clínica depresiva

Microbiota intestinal



- ✓ Cada humano: 160 especies de bacterias diferentes
- ✓ En todos los humanos:
>1150 especies de bacterias diferentes
 - Composición, diversidad
 - Cantidad

Microbiota intestinal

En el niño TEA...



Disfunción SNC
Restricción
alimentaria
Alteración sueño-
ánimo



Disregulación eje
Disbiosis

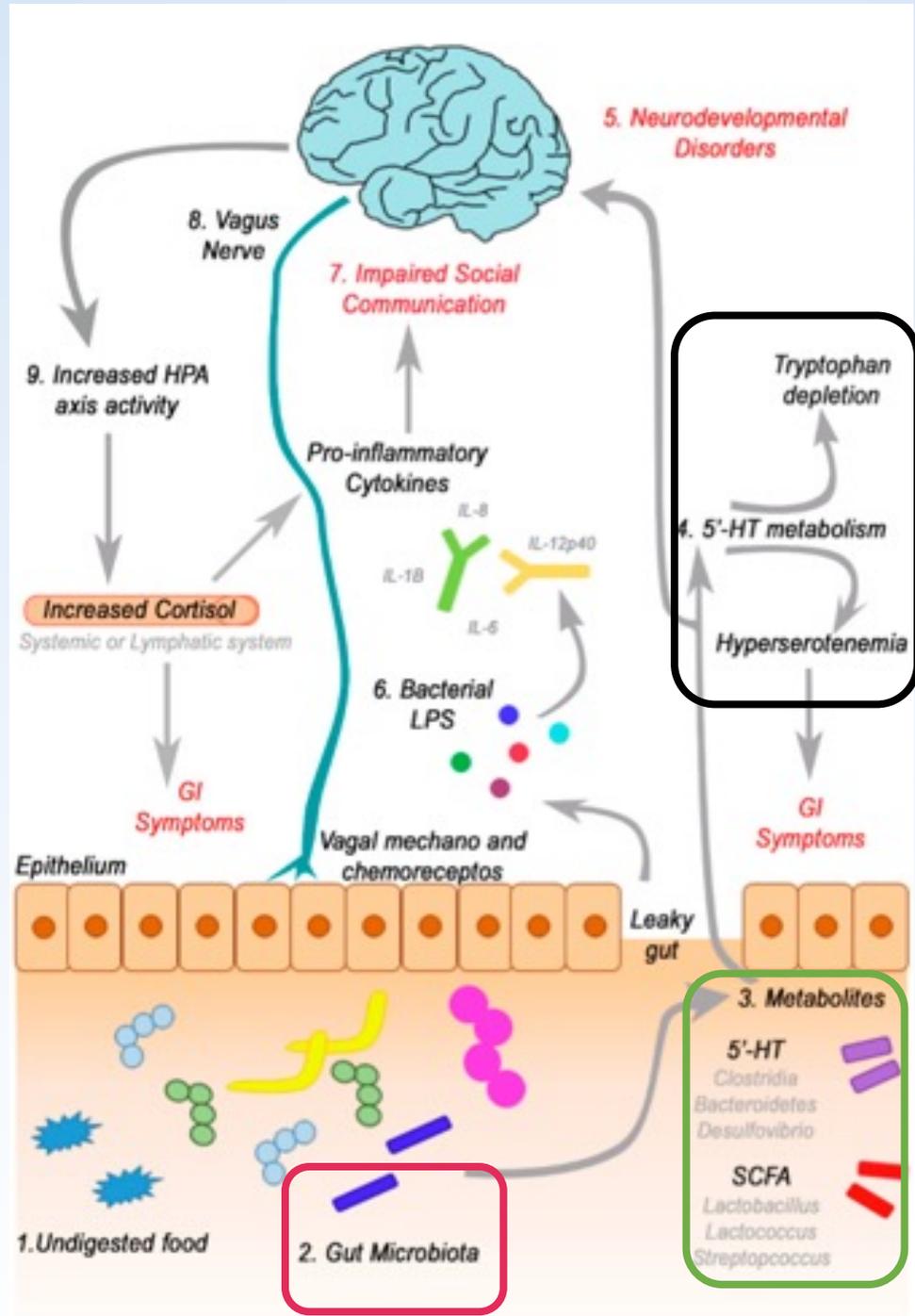
↑ Clostridia
↓ Firmicutes

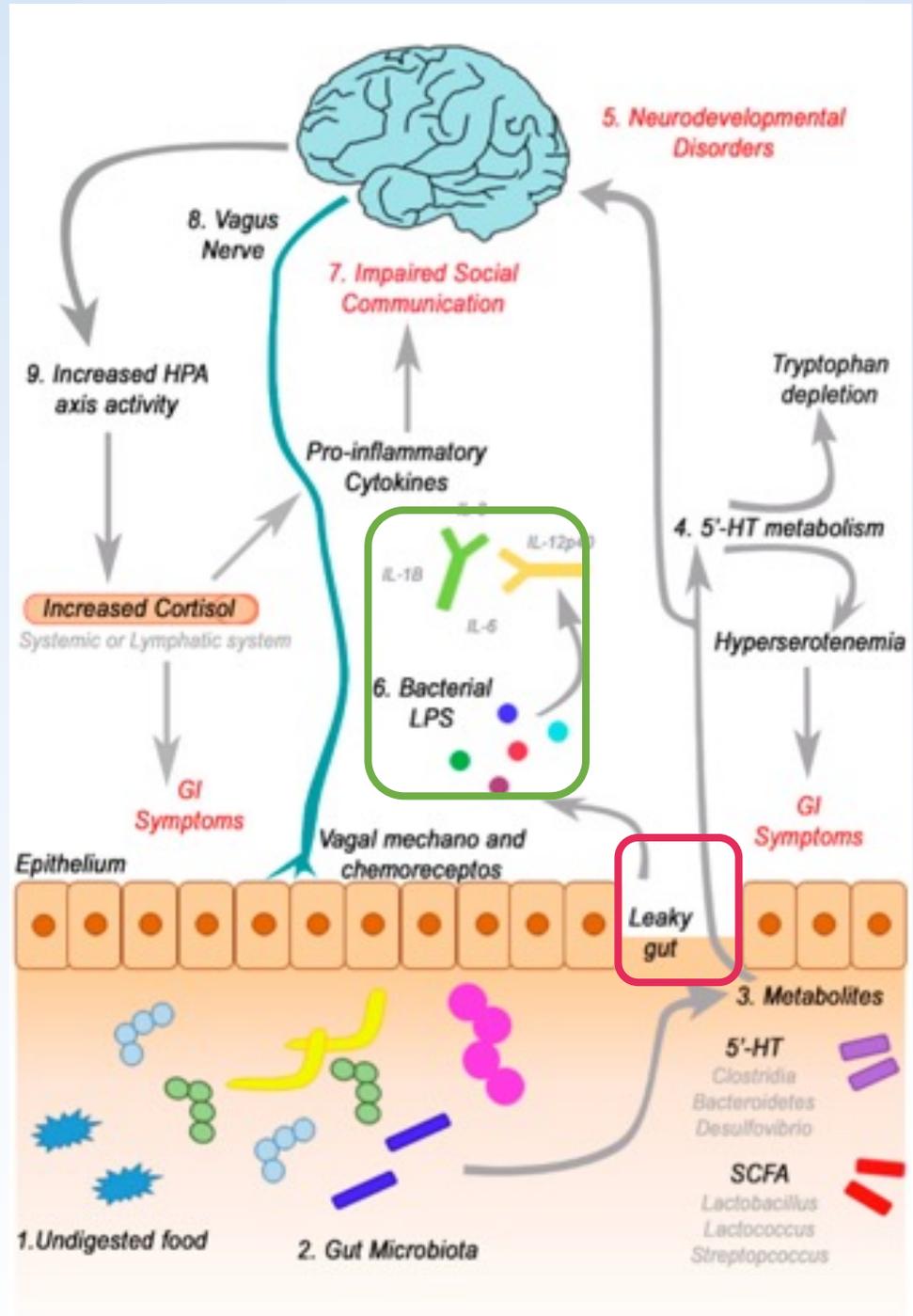


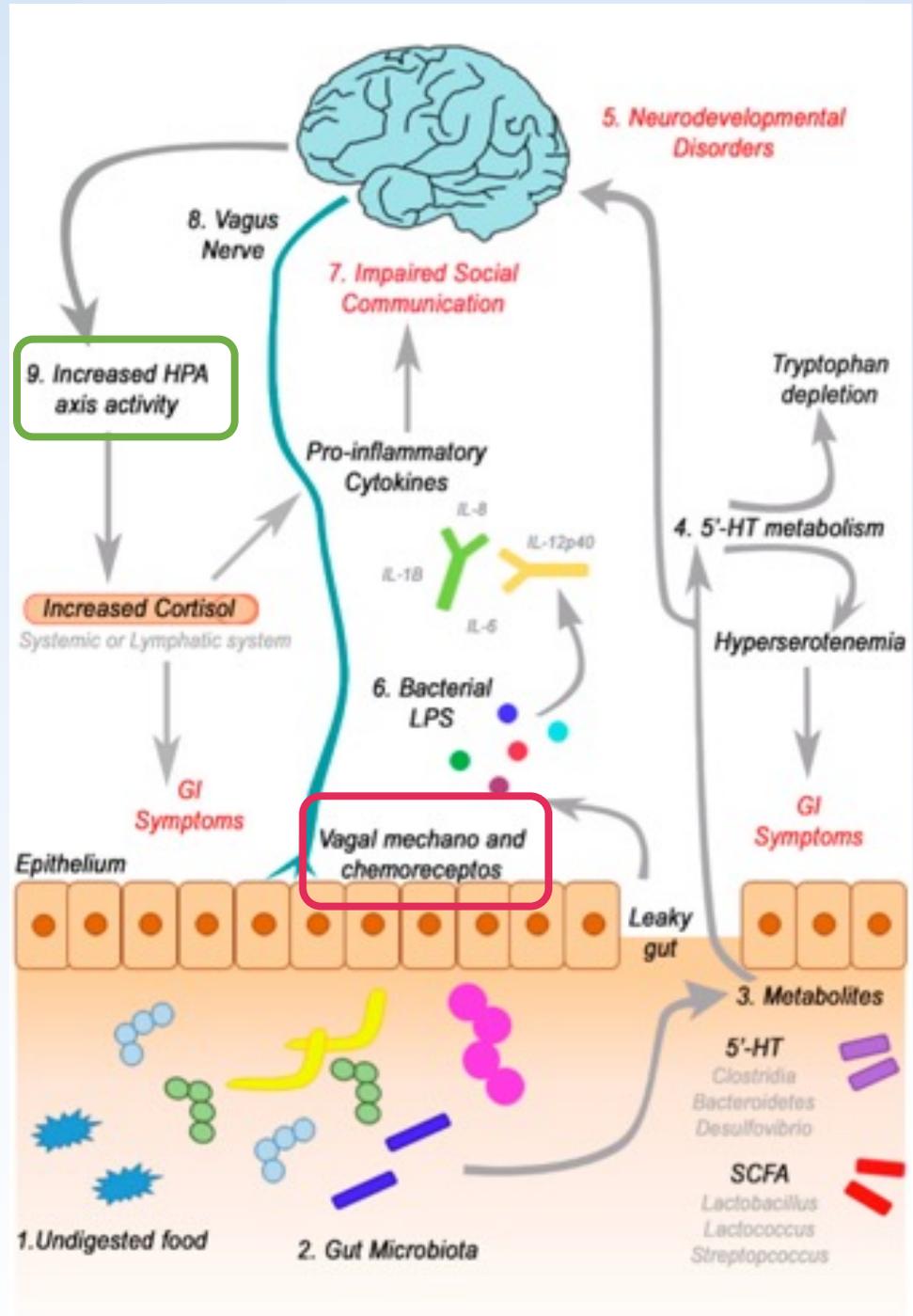
Modulación S.
immune
Alteración perfil
neurotransmisores



Inflamación
Alt conducta
Autoinmunidad







Genética

- **Mutaciones con pérdida de función relacionados con la autofagia** → respuesta inmune anómala
- **Expresión génica en mucosa intestinal:**
 - Solapamiento entre perfiles moleculares entre EII-TEA

Expresión génica diferencial en mucosa intestinal

- TEA con inflamación inespecífica ileal y/o colónica vs EC vs CU vs controles
- Biopsias de íleon terminal y colon

Transcriptómica:

- TEA y controles → diferente
- EC/CU y controles → diferente
- EC/CU y TEA → superposición aunque con algunas características diferenciales en cada grupo

Variante de EII-TEA vs Fase prodrómica de EII clásica

Otros mecanismos?

- **Alteración inmunológica**
- **Vacunas**
 - Triple vírica → **NO evidencia**
- ...

¿Presentan las mismas características fenotípicas?

Limitaciones diagnósticas...

- Dificultad en expresar sintomatología
- Dificultad en interpretar sintomatología
- Síntomas no específicos
- Sospecha de patología funcional



Demora diagnóstica
Complicaciones
Peor pronóstico

Características fenotípicas

- Mayoría 1r dx TEA; 2º dx EII
- Edad de debut:
 - Menor edad al diagnóstico de la EII (12.3 vs 15.5) (Doshi-Velez et al 2015)
 - No diferencias (Lee et al 2018)
- No diferencias entre sexos
- Fenotipos más graves
- Menor calidad de vida
- Otras comorbilidades inflamatorias más frecuentes:
 - Artritis

TABLE 5. Prevalence per 100 of Other Comorbidities in the BCH Study Population with 95% CIs, for Patients with ASD and IBD

Comorbidity	Prevalence in ASD + IBD Study Population	Prevalence in ASD-only Study Population	<i>P</i>
IBD	100.0 (100.0–100.0)	0.3 (0.1–0.4)	0.000
Intellectual disability	18.8 (0.0–37.9)	18.2 (17.3–19.1)	1.000
Rheumatoid arthritis	6.2 (0.0–18.1)	0.2 (0.1–0.3)	0.029
Asthma	25.0 (3.8–46.2)	9.0 (8.4–9.7)	0.051
Celiac disease	0.0 (0.0–0.0)	1.7 (1.4–2.0)	1.000
Specific delays in development	56.2 (31.9–80.6)	62.2 (61.1–63.3)	0.615
Speech or language disorder	18.8 (0.0–37.9)	33.9 (32.8–35.0)	0.291

Doshi-Velez et al. Inflamm Bowel Dis 2015;21:2281-2288

Lee et al. Journal of Autism and Developmental Disorders 2018;48(5):1523-1529

¿Se pueden beneficiar de una estrategia diagnóstica diferente?

Criterios de Oporto



Historia clínica



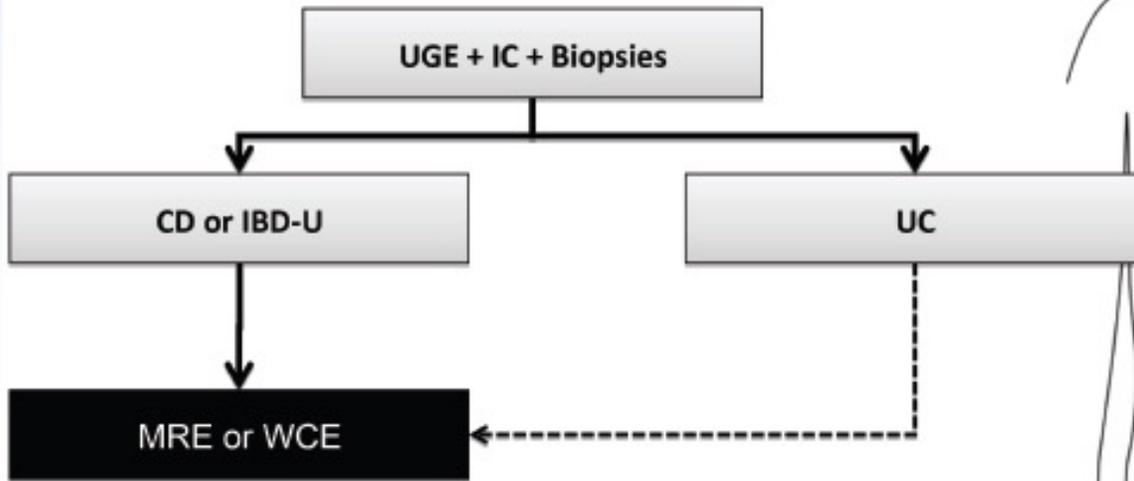
Exploración física



Exploraciones complementarias

ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents

Arie Levine, ¹Sibylle Koletzko, ¹Dan Turner, ⁶Johanna C. Escher, ¹¹Salvatore Cucchiara, ⁸Lissy de Ridder, ⁸Kaija-Leena Kolho, ⁹Gabor Veres, ^{}Richard K. Russell, ¹¹Anders Paerregaard, ¹¹Stephan Buderus, ⁸⁸Mary-Louise C. Greer, ^{|||}⁵Jorge A. Dias, ^{III}⁹Gigi Veereeman-Wauters, ^{***}Paolo Lionetti, ¹¹¹Malgorzata Sladek, ¹¹¹Javier Martin de Carpi, ⁸⁸⁸Annamaria Staiano, ^{||||}Frank M. Ruemmele, and ^{****}David C. Wilson*



Recomendaciones...

- **Diagnóstico precoz**
 - Síntomas inespecíficos, larga evolución
- **Exploraciones no invasivas**
 - Calprotectina fecal ante síntomas de alarma (S 85-99%)
 - Cutoff: 50-200 ug/g?
 - Ecografía abdominal: método no invasivo con alta S en manos expertas
 - Marcadores serológicos: PCR, albumina (S 63%, 48%)
- **Endoscopia digestiva:** confirmación diagnóstica
- **Anticipar acontecimientos**
- **Ambiente seguro. Minimizar la ansiedad durante los procedimientos**

¿Screening a todos
los pacientes con
TEA?

¿Se pueden beneficiar de una estrategia terapéutica diferente?

Elección del tratamiento

Eficacia

- Tipo de enfermedad
- Rapidez de acción
- Durabilidad
- Necesidad de combinación
- Vía de administración

Características del paciente

- Edad
- Comorbilidades
- Preferencias/necesidades paciente

Seguridad

- Riesgo de infección
- Malignidad
- Efectos secundarios específicos

Características de la enfermedad

- Extensión
- Gravedad
- Complicaciones
- MEI's

¿Y en el paciente con TEA?

Eficacia

- Tipo de enfermedad
- Rapidez de acción
- Durabilidad
- Necesidad de combinación
- Vía de administración

Características del paciente

- Edad
- Comorbilidades
- Preferencias/necesidades paciente

**NO ESTUDIOS
ESPECÍFICOS EN
POBLACIÓN TEA**

Seguridad

- Riesgo de infección
- Malignidad
- Efectos secundarios específicos

Características de la enfermedad

- Extensión
- Gravedad
- Complicaciones
- MEI's

¿Y en el paciente con TEA?

Eficacia

- Tipo de enfermedad
- Rapidez de acción
- Durabilidad
- Necesidad de combinación

- **Vía de administración**

Características del paciente

- Edad
- Comorbilidades
- **Preferencias/necesidades paciente**

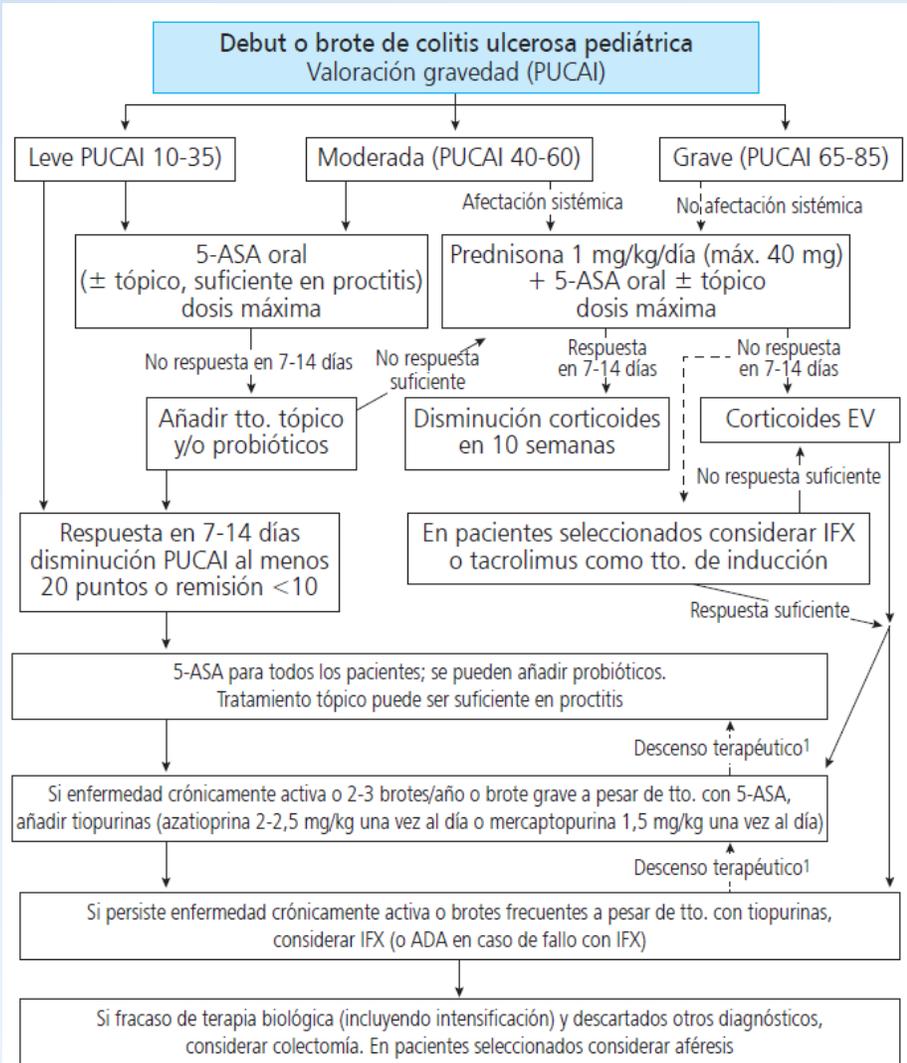
**NO ESTUDIOS
ESPECÍFICOS EN
POBLACIÓN TEA**

Seguridad

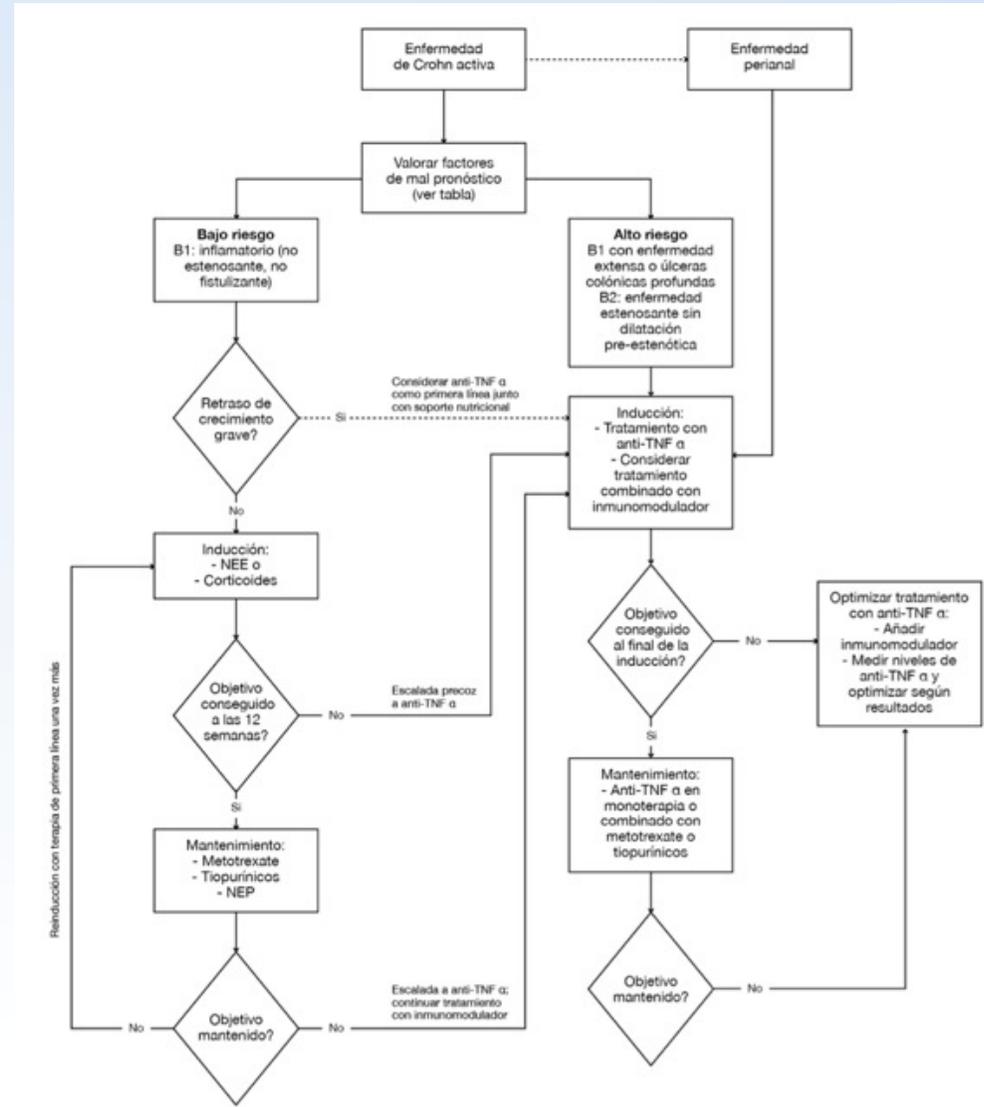
- Riesgo de infección
- Malignidad
- Efectos secundarios específicos

Características de la enfermedad

- Extensión
- Gravedad
- Complicaciones
- MEI's



Turner D, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:257-91



Van Rheenen et al. *J Crohns Colitis* 2020; doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161

Uso de fármacos

	ASD with IBD		No ASD with IBD		Prescription rate ratio (95% confidence interval)
	Total days of supply	Prescription density (days' supply/person-years)	Total days of supply	Prescription density (days' supply/person-years)	
5-ASA	30,808	110.64	116,225	113.64	0.97 (0.96–0.99)
Immunomodulators	14,976	53.78	80,242	78.45	0.69 (0.67–0.70)
Biologics (adalimumab, certolizumab)	6269	22.51	12,489	12.21	1.84 (1.79–1.90)
Biologics (infliximab)	123 ^a	0.44	591	0.58	0.76 (0.63–0.93)
Total	52053 ^a (days of supply only)	186.94	208,956	204.30	0.92 (0.91–0.92)

* Más uso de segundo biológico

MFV

Febrero
2021

- Inducción con prednisona vo + mantenimiento con azatioprina

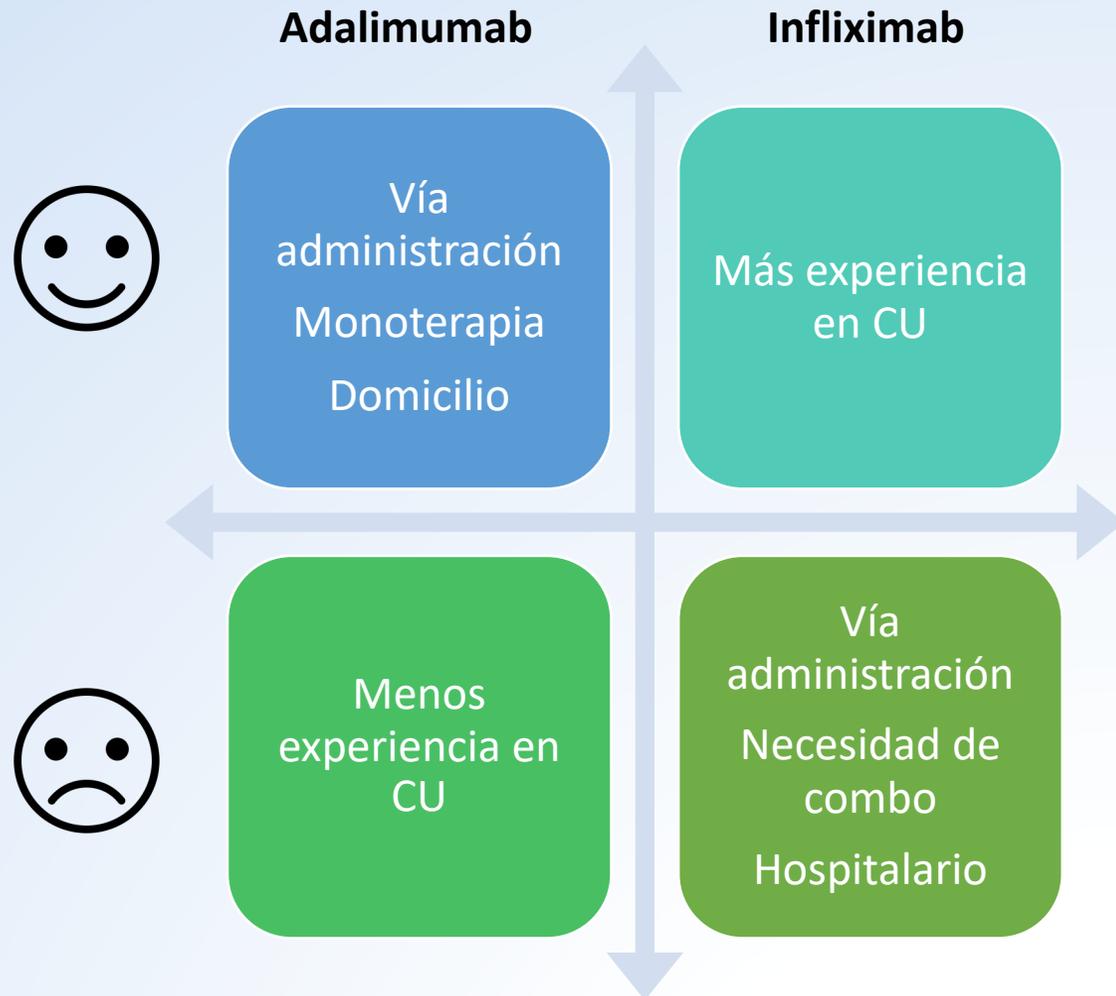
Julio 2021

- Toxicidad medular por azatioprina (pancitopenia + 6TG elevada)
- Inicio mesalazina oral:
 - Granulado → no tolerancia por textura
 - Comprimidos → buena tolerancia

Septiembre
2022

- Brote moderado-grave. FCC con pancolitis Mayo 3. CMV (+)
- Ganciclovir iv
- Inicio de biológico

MFV



Adalimumab:

- Inducción 160-80mg y mantenimiento 80mg c/2 sem (plumas 80mg)
- Al mes...fallo primario
 - PUCAI 45
 - Niveles ADA 18
 - Dificultad administración

¿OPCIONES?

MFV

¿Tratamiento médico vs colectomía?

Vedolizumab

- Inicio de acción lento
- Tratamiento puente
- Administración iv- Hospital

Ustekinumab

- Inicio de acción rápido
- Inducción iv- Mantenimiento sc

Tofacitinib

- Inicio de acción rápido
- Administración oral

MFV

¿Tratamiento médico vs colectomía?

Vedolizumab

- Inicio de acción lento
- Tratamiento puente
- Administración iv- Hospital

Ustekinumab

- Inicio de acción rápido
- Inducción iv- Mantenimiento sc

Tofacitinib

- Inicio de acción rápido
- Administración oral

Respuesta clínica a los 4 días
Remisión clínica a los 10 días
Remisión biológica a los 8 meses
(CF 155)

Considerando fisiopatología...

Posible rol de la modificación de la microbiota?

- Tratamiento dietético
- Trasplante fecal
- ...



Trasplante fecal en EII

- Estudios randomizados controlados (adultos o niños con CU y/o EC)
- Intervención: trasplante fecal
- 12 estudios (11 adultos; 1 niños). N= 550

Resultados:

- **Inducción a la remisión** → podría incrementar la tasa de remisión clínica y endoscópica en la CU. No estudios para la inducción a la remisión en EC
- **Mantenimiento de la remisión** → evidencia incierta en CU y EC
- **Efectos adversos** → evidencia incierta en cuanto los riesgos

Trasplante fecal en TEA

Autor (año)	Tipo estudio	n	Tipo intervención
Pan (2022)	Estudio retrospectivo de cohortes	42	WMT por sonda diario durante 6 días (2-5 ciclos c/4 sem)
Zhang (2022)	Estudio retrospectivo de cohortes	49	WMT por sonda diario durante 6 días (2 ciclos c/4 sem)
Kang (2017)	Ensayo clínico no randomizado	18	FMT vía oral: alta dosis (1) + baja dosis diario durante 8 sem o 1 dosis rectal + baja dosis 7 semanas vía oral
Li (2021)	Ensayo clínico no randomizado	40	FMT vo en cápsulas o vía colonoscopia 1 vez/semana x 4 sem

*WMT: washed microbiota transplant

- Mejoría significativa a nivel de comportamiento en todos los estudios
- Mejoría en la sintomatología GI (consistencia heces)
- **No pacientes con TEA-EII incluidos**

Dossaji et al. Microorganisms 2023;11:806

Considerando fisiopatología...

Posible rol de tratamiento genético?

- Tratamiento individualizado y dirigido a defecto genético
- Lejos...



A día de hoy...

- Estrategia terapéutica eficaz
- Acción rápida
- Durabilidad en el tiempo
- Pocos efectos secundarios
- Fácil administración y adherencia
- Dieta equilibrada y variada, hábitos de sueño adecuados, ejercicio regular, disminución del estrés



En un futuro...tratamiento personalizado, conocimiento bases moleculares y fisiopatológicas

Opinión personal

¿Requieren un seguimiento especial tras el diagnóstico?

Objetivos del seguimiento

- Control de síntomas, remisión de la enfermedad
- Seguimiento no invasivo
- Minimizar procedimientos invasivos: analíticas, endoscopias...
- Decisiones compartidas familia-equipo médico
- Equipo de soporte
- No comprometer el pronóstico del paciente
- Maximizar la calidad de vida



Para llevar a casa...

- Asociación TEA-EII
- Screening de pacientes con síntomas digestivos → diagnóstico precoz
- Algoritmo terapéutico basado en guías EII pediátrica
- Proceso de decisión compartido médico-familia-paciente
- Atención multidisciplinar
- Necesidad de:
 - Estudios básicos → medicina personalizada
 - Guías específicas para pacientes con TEA-EII

MUCHAS GRACIAS