

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSa). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSa), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Síndromes PTEN y su asociación con autismo

PTEN syndromes and their association with autism



¹**Dra. Astrid Carolina Cartín Ramírez**

Autism Awareness Costa Rica, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-5963-8605>

²**Dra. Nicole Brenes Meseguer**

Centro Médico Santa Elena, Cartago, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-8471-9746>

³**Dra. Alejandra Maya Cancino**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-2997-6253>

RECIBIDO

06/02/2020

CORREGIDO

12/04/2020

ACEPTADO

01/06/2020

RESUMEN

El gen PTEN, mejor conocido como PTEN tirosina fosfatasa, es gen supresor de tumores en el cromosoma 10q23, es el segundo gen más frecuentemente mutado / deleciónado en cáncer. La alteración genética de este gen puede crear hamartomas, los cuales se observan en los síndromes tumorales hamartomatoso asociados al gen PTEN. Los síndromes asociados son un grupo heterogéneo de trastornos clínicos y que comparten una mutación germinal, caracterizado por múltiples hamartomas, sobrecrecimiento, neoplasias que pueden aparecer en cualquier lugar del cuerpo. Este puede sinergizar con mutaciones en otros genes contribuyendo así en un pequeño subconjunto de niños(as) diagnosticados con trastorno del espectro autista asociado a macrocefalia, al igual que otros síndromes relacionados entre sí. Dentro de estos trastornos se incluye el síndrome de Cowden, el síndrome de Bannayan Riley Ruvalcaba, la enfermedad de Lhermitte-Duclos en edad adulta y el trastorno del espectro autista asociado a macrocefalia. Se ha observado que aproximadamente una quinta parte de estos síndromes se asocian directamente con el trastorno del espectro autista el cual es un trastorno del neurodesarrollo, que tiene su inicio en la niñez temprana y se caracteriza por un deterioro en la interacción social y la comunicación, acompañado de comportamientos repetitivos y estereotipados.

¹Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), cod. [MED16085](#). dracartin@gmail.com

²Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), cod. [MED16056](#). nicolebrenesm15@gmail.com

³Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), cod. [MED16129](#). alemaya94@gmail.com



PALABRAS CLAVE: trastorno autista; tumores; genética; síndrome hamartomatoso; PTEN fosfatohidrolasa.

ABSTRACT

The PTEN gene, better known as PTEN tyrosine phosphatase, is a tumor suppressor gene on chromosome 10q23, it is the second most frequently mutated / deleted gene in cancer. The genetic alteration of this gene can create hamartomas, which are observed in hamartomatous tumor syndromes associated with the PTEN gene. The associated syndromes are a heterogeneous group of clinical disorders that share a germ mutation, characterized by multiple hamartomas, overgrowth, neoplasms that can appear anywhere in the body. This can synergize with mutations in other genes contributing to a small subset of children diagnosed with autism disorder spectrum disorder associated with macrocephaly, as well as other related syndromes. These disorders include Cowden syndrome, Bannayan Riley Ruvalcaba syndrome, Lhermitte-Duclos disease in adulthood and autism spectrum disorder associated with macrocephaly. It has been observed that approximately one fifth of these syndromes are directly associated with autism spectrum disorder which is a neurodevelopmental disorder, which begins in early childhood and is characterized by a deterioration in social interaction and communication, accompanied by repetitive and stereotyped behaviors.

KEYWORDS: autistic disorder; neoplasm; genetics; hamartoma syndrome; PTEN phosphohydrolase.

INTRODUCCIÓN

La incidencia del trastorno del espectro autista (TEA) se ha visto aumentado en las últimas tres décadas, concomitante al descubrimiento de más de 1000 genes que se han visto asociados (1,2). La mayoría de los casos de TEA ocurren por etiología desconocida, pero hay varios genes de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollarlo (3). Dentro de ellos se encuentra el gen PTEN tirosina fosfatasa quien fue recientemente descubierto en el año 1997 (4). Existen los síndromes de sobrecrecimiento hamartomatosos conocidos colectivamente como síndromes tumorales Hamartomatosos asociados a PTEN (PHTS), los cuales una quinta parte se han asociado con

TEA (3,5-7). Dentro de estos síndromes se encuentran el Síndrome de Cowden (CS), Síndrome de Bannayan Riley Ruvalcaba (BRRS), Enfermedad de Lhermitte Duclos (LDD) y TEA asociado a macrocefalia (8,9).

Esta revisión resumirá la literatura general y actualizada sobre PHTS, así como sus asociaciones al autismo con macrocefalia; con el objetivo de que se obtengan los datos necesarios para poder asociar los PHTS al TEA. De esta forma se tomarán en cuenta sus características conjuntas para que la realización de un adecuado diagnóstico temprano de ambas condiciones. Teniendo un diagnóstico temprano se aumenta el rango de diagnósticos

diferenciales asegurando un adecuado plan de abordaje del mismo.

MÉTODO

Se usaron buscadores como Google Scholar y Pubmed con palabras claves como: “autism spectrum disorder/genetics”, “PTEN autism” y “PHTS” donde se obtuvo un total de 3779 artículos de los cuales se seleccionaron 20 artículos para realizar la revisión de tema.

Se utilizaron como referencias, solamente aquellos artículos en que se pudo revisar el texto completo y se descartaron los que se consideraron con una deficiencia metodológica importante, los que no fueron adecuados al tema específico, o que presentaran información ofrecida de manera suficiente en otros considerados de mayor calidad y/o actualización. Adicionalmente se consultaron libros de referencia como el Nelson textbook pediatrics 21th Edition (2019). Toda la bibliografía utilizada fue publicada en un período no mayor a los cinco años del año actual, además de ser parte de fuentes importantes de información para la comunidad genética, pediátrica y psiquiátrica.

GEN PTEN

El gen PTEN tirosina fosfatasa se encuentra en el cromosoma 10q23, el cual fue descubierto como un supresor tumoral en 1997 de forma independiente por tres laboratorios, su expresión a menudo se pierde en los tumores (4,6). Este gen es el principal antagonista de la vía fosfatidilinositol- 3-kinasa (PI3K) / proteína quinasa B (PKB / AKT)

hidrolizando fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3) a fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2) (3,4,10,11). Se ha observado que el PTEN es el segundo gen supresor de tumores que se llega a mutar o eliminar con mayor frecuencia en el cáncer en los humanos, solo después de TP53 (tumor proteína p53) (12).

Varios estudios de la última década también han comprobado el papel que toma PTEN en la regulación metabólica, ya que juega un parte importante en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, así como en la regulación de las funciones mitocondriales, crecimiento celular, proliferación y muerte celular (4,12).

La regulación de la actividad enzimática y la diversidad funcional de PTEN es compleja e involucra múltiples procesos celulares e interacciones con otras proteínas, haciendo que esta capacidad restrinja la diferentes señalizaciones como lo son la pro-crecimiento, pro-supervivencia y pro-proliferación, lo que hace que proteja contra la oncogénesis (7).

Las variantes patogénicas de la línea germinal en el gen PTEN pueden dar lugar a síndromes de sobrecrecimiento hamartomatosos conocidos colectivamente como Síndromes Tumoraes Hamartomatoso asociados a PTEN (PHTS) (3,5,6).

Dentro de las causas de las alteraciones en el gen PTEN se encuentran las variaciones de su nucleótido, reordenamiento genómico o microdeleciones de 10q23 que abarcan el locus PTEN (13,14).

Por lo tanto, la deficiencia de cualquiera de sus funciones va a contribuir a la creación de las diferentes enfermedades asociadas.

TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Es un trastorno del neurodesarrollo, que tiene un inicio en la niñez temprana, el cual se caracteriza por un deterioro en la interacción tanto social como a nivel comunicativo, acompañado de comportamientos repetitivos y estereotipados, en conjunto con hipersensibilidad sensorial y presencia de intereses restringidos (1,8). La mayoría de los casos de TEA ocurren por etiología desconocida, pero hay varios genes de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar TEA (3).

Se ha observado un aumento masivo en la incidencia del autismo en las últimas tres décadas (1,2). Este aumento es, al menos en parte, el resultado de una mayor creación de conciencia, una detección temprana y una inclusión de casos de autismo menos severos dentro del trastorno (1,2). El Centro para el Control la Prevención de Enfermedades (CDC) indica que la incidencia de TEA aumentó de 1 de cada 150 niños en 2000, 1 de 68 en 2012, a 1 de cada 59 niños en 2018, (15) dentro de los cuales 1 de cada 36 varones cumplen con criterios de TEA (1,2).

El TEA tiene un gran componente hereditario, hasta el 30% de los casos de TEA pueden tener una etiología genética detectable, lo que puede resultar de una serie de anomalías genéticas, incluida la variación del número de copias cromosómicas, mutaciones simples genéticas, cambios epigenéticos y herencia compleja (8,16). Las variantes hereditarias raras y las variantes de novo son los principales contribuyentes al riesgo individual para padecer de un trastorno del espectro autista, las últimas

siendo responsables en un 15% a 25% aproximadamente (8,17,18).

Actualmente se han encontrado más de 1000 genes potencialmente implicados, la gran mayoría se encuentran asociados al desarrollo del cerebro y la función sináptica (1,17). También se ha visto que los hijos nacidos de familias con un hermano mayor afectado tienen un 20% de probabilidad de desarrollar TEA (17). A pesar de todo lo anteriormente descrito, sólo el 10-20% de los casos de TEA tienen una etiología específica identificada (16).

CLASIFICACIÓN DE SÍNDROMES TUMORALES HAMARTOSOS ASOCIADOS A PTEN

Los PHTS abarcan diferentes trastornos sindrómicos que comparten mutaciones autosómicas dominantes del gen supresor de tumores PTEN (5,6,9). Estos síndromes se caracterizan de manera variable con macrocefalia, sobrecrecimientos hamartomatosos y neoplasias malignas, la cual se ha visto más casos de tumores en mama y tiroides (7,11,19).

Dentro de estos trastornos asociados se encuentran el Síndrome de Cowden (CS), Síndrome de Bannayan Riley Ruvalcaba (BRRS), Enfermedad de Lhermitte Duclos (LDD) y TEA asociado a macrocefalia (3,5,8,9).

• SÍNDROME DE COWDEN

El síndrome de Cowden (CS) es una afección autosómica dominante, causada por mutaciones donde se pierde la función en el gen PTEN (1-11). Este síndrome es una enfermedad rara multisistémica que

fue descrita por primera vez en 1963, sin embargo no fue hasta 1997, un año después de que se descubrió el gen PTEN, donde se asoció directamente con esta mutación. Actualmente se ha descrito que solo un 25-35% de los casos que cumplen con los criterios diagnósticos clínicos de CS, han sido asociados con una mutación en PTEN (5,11).

El CS se caracteriza por un riesgo elevado de por vida de generar tumores benignos y malignos tanto de mama y tiroides, así como se ha visto asociado a trastornos del neurodesarrollo como lo es TEA (10,11). Las manifestaciones más comúnmente reportadas son macrocefalia, anomalías tiroideas, enfermedad fibroquística y carcinoma de mama, hamartomas gastrointestinales, leiomiomas uterinos de inicio temprano múltiple, retraso en el desarrollo y lesiones mucocutáneas, las últimas siendo patognomónicas casi en un 100% de los casos de CS a los 30 años (1,10). Este síndrome generalmente se presenta en pacientes que se encuentran a finales de los veinte años, con expresión variable y penetrancia relacionada con la edad (10).

- **SÍNDROME DE BANNAYAN RILEY RUVALCABA**

El síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS) fue descrito por primera vez por Riley y Smith en 1960 como un síndrome de "Macrocefalia, Pseudopapiloedema y Hemangioma Múltiple", posteriormente a finales de los años 70's Bannayan y luego Zonana

describieron un síndrome asociado a macrocefalia, angiomas, lipomas y hamartomas intestinales. Pero no fue hasta 1988 que por primera vez se vio la similitud en estos síndromes y salió el nombre del Síndrome Bannayan Riley Ruvalcaba (6).

Esta condición es un trastorno pediátrico raro y sus características clínicas más comunes son la macrocefalia congénita, pólipos intestinales hamartomatosos, trastorno del espectro autista, retraso del desarrollo o discapacidad intelectual, malformaciones arteriovenosas, lipomas y máculas pigmentadas en el pene (5,6,11). En el caso de BRRS se encuentra que un 60% de los casos tienen una mutación en PTEN (5,11).

Similar al CS, las personas con BRRS pueden presentar manifestaciones fenotípicas leves a severas, incluido el retraso del neurodesarrollo (11).

- **LA ENFERMEDAD DE LHERMITTE-DUCLOS**

La enfermedad de Lhermitte-Duclos (LDD, gangliocitoma displásico del cerebelo) es un hamartoma raro y de crecimiento lento que generalmente se diagnostica cuando los pacientes tienen entre 20 y 30 años (5). Esta enfermedad puede presentarse con ataxia o síntomas de presión intracraneal elevada (5,6).

Fue asociada a el síndrome de Cowden mucho antes de que se descubriera el gen PTEN sin embargo aún no se sabe con exactitud su incidencia en el síndrome (5,6).

- **TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA CON MACROCEFALIA**

La mayoría de los casos de TEA ocurren por etiología desconocida, pero existen varios genes que aumentan el riesgo de desarrollar TEA, dentro de ellos se encuentra el gen PTEN, que aunque está directamente asociado a los PHTS, también se han visto asociado a personas con TEA y macrocefalia (3,20).

El tamaño anormal de la cabeza ha sido reconocido como una condición coexistente en TEA (3,10,20). Leo Kanner originalmente describió la macrocefalia en TEA en 1943. Se estima que aproximadamente 10 al 20% de los pacientes con TEA se han visto asociados con un aumento en el tamaño de la cabeza los mismos asociados a un deterioro intelectual en un 10% de los casos (3,10,20).

Se han identificado mutaciones de la línea germinal en PTEN, hasta en un 20%, en los niños con TEA y macrocefalia y se asocian con anomalías marcadas en la sustancia blanca del cerebro (11,16). También se han encontrado mutaciones PTEN en individuos con macrocefalia y TEA, pero que carecen de un diagnóstico de PHTS (8).

La frecuencia estimada de mutaciones en las porciones de PTEN que codifican proteínas en dichos pacientes varía entre un <2 a 20% (8,11).

Múltiples descubrimientos de mutaciones PTEN de novo confirman que es un gen de riesgo para TEA (8).

PTEN Y TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Se ha visto que aproximadamente una quinta parte de las personas afectadas por PHTS también presentan trastorno del espectro autista (7). Se sabe que PTEN regula la proliferación de las células gliales radiales en las primeras etapas del neurodesarrollo, mediante la inhibición de la vía de PI3K AKT-mTOR (8,15). Estudios recientes informaron que el gen PTEN se encontraba elevado en células astrogiales en personas con trastorno del espectro autista, sin embargo, lo que desencadena la inhibición de PTEN en TEA, se mantiene incierto (15). Esto sugiere que existe una proliferación excesiva de células gliales en TEA como factor desencadenante (15).

En otros estudios se identificaron correlaciones únicas de metabolitos individuales, con combinaciones particulares de fenotipo-genotipo, como por ejemplo el lactato elevado se encontraba asociado con trastornos del neurodesarrollo independientemente del genotipo. También se encontró que la disminución del fumarato se asociaba más fuertemente con TEA y no con el cáncer, lo que sugiere que, además de PTEN, tales factores pueden contribuir a manifestaciones fenotípicas específicas de PHTS (11,19). Se observaron alteraciones del metabolito del ciclo del ácido tricarboxílico (TCA) en individuos con TEA idiopática, lo que sugiere que el ciclo de TCA también puede ser una vía común afectada en los trastornos de desarrollo neurológico esporádicos y sindrómicos (11).

PTEN no solo es importante durante el desarrollo completo del organismo y la

supresión tumoral, sino también durante la neurogénesis y el mantenimiento neuronal (3). Se vio que en los pacientes con mutaciones PTEN y TEA asociados a un déficit del desarrollo, tienen muchas probabilidades de llegar a tener problemas motores, tanto a nivel de motora fina como gruesa, una velocidad de procesamiento más lenta y mayores deficiencias a nivel de la memoria de trabajo, pero también tienden a tener un comportamiento desregulado menor (19). En un estudio publicado en el 2019 se demostró que los pacientes con PTEN-TEA en comparación a los pacientes con PTEN-no TEA tenían un peor rendimiento en todos los dominios cognitivos y también se observaron mayores síntomas de disfunción conductual y sensorial (16). También se destacó que los individuos con TEA y PHTS parecen tener un patrón específico de materia blanca aumentada y poco desarrollada con déficits en la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo, que se extienden más allá de las disminuciones generales del funcionamiento intelectual de cada uno de ellos (16).

Cuando un niño(a) presenta macrocefalia, con grave trastorno del lenguaje y trastorno social y además presentan TEA se debe estudiar el gen PTEN. El estudio genético facilita la detección de PTEN ayudándonos a encontrar grupos con fenotipos similares

y que subyace en el Trastornos del Espectro Autista. Permitiéndonos por hacer dispersar medidas para efectuar diagnósticos precoces en los niños(as). Esto tiene como objetivo iniciar un tratamiento conductual y psicopedagógico el cual se limita a las terapias conductuales agresivas centradas en aumentar la independencia y reducir las principales características del TEA (15). Si existe un diagnóstico precoz, gracias a la plasticidad cerebral que se observa en los niños más pequeños, se podrá de manera interdisciplinaria iniciar con terapias para optimizar el pronóstico del diagnóstico.

CONCLUSIÓN

Es crucial que los profesionales de la salud tengan en cuenta el diagnóstico diferencial genético tanto de PHTS y TEA y que sean capaces de asociarlos. Es importante que se realice un diagnóstico precoz de ambas enfermedades mencionadas en la revisión. Esto tiene como objetivo iniciar un tratamiento conductual y psicopedagógico. Por lo tanto, una mejor comprensión de los puntos en común entre las distintas causas permitirá desarrollar medidas de prevención, realizar diagnósticos precoces y dirigir el tratamiento de acuerdo a su base etiológica, lo que tendrá mayor impacto en el pronóstico funcional de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Carolyn F. Bridgemohan. Autism Spectrum Disorder. En Robert M. Kliegman, editor. Nelson textbook pediatrics. 21th Edition. ELSEVIER; (2019). p. 294-302.
2. Frazier TW. Autism Spectrum Disorder Associated with Germline Heterozygous PTEN Mutations. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2019 07 15;9(10):a037002. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a037002>

3. Rademacher S, Eickholt BJ. PTEN in Autism and Neurodevelopmental Disorders. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2019 08 19;9(11):a036780. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036780>
4. Chen C, Chen J, He L, Stiles BL. PTEN: Tumor Suppressor and Metabolic Regulator. Frontiers in Endocrinology. 2018 07 09;9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00338>
5. Pilarski R. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: A Clinical Overview. Cancers. 2019 06 18;11(6):844. <https://doi.org/10.3390/cancers11060844>
6. Macken WL, Tischkowitz M, Lachlan KL. PTEN Hamartoma tumor syndrome in childhood: A review of the clinical literature. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2019 Oct 14;181(4):591-610. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31743>
7. Smith IN, Thacker S, Seyfi M, Cheng F, Eng C. Conformational Dynamics and Allosteric Regulation Landscapes of Germline PTEN Mutations Associated with Autism Compared to Those Associated with Cancer. The American Journal of Human Genetics. 2019 05;104(5):861-878. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.03.009>
8. Skelton P, Stan R, Luikart B. The Role of PTEN in Neurodevelopment. Molecular Neuropsychiatry. 2019;5(1):60-71. <https://doi.org/10.1159/000504782>
9. Plamper M, Gohlke B, Schreiner F, Woelfle J. Phenotype-Driven Diagnostic of PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: Macrocephaly, But Neither Height nor Weight Development, Is the Important Trait in Children. Cancers. 2019 07 11;11(7):975. <https://doi.org/10.3390/cancers11070975>
10. Yehia L, Keel E, Eng C. The Clinical Spectrum of PTEN Mutations. Annual Review of Medicine. 2020 01 27;71(1):103-116. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052218-125823>
11. Yehia L, Ni Y, Feng F, Seyfi M, Sadler T, Frazier TW, Eng C. Distinct Alterations in Tricarboxylic Acid Cycle Metabolites Associate with Cancer and Autism Phenotypes in Cowden Syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome. The American Journal of Human Genetics. 2019 Oct;105(4):813-821. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.09.004>
12. De la Rosa J, Weber J, Rad R, Bradley A, Cadiñanos J. Disentangling PTEN-cooperating tumor suppressor gene networks in cancer. Molecular & Cellular Oncology. 2017 05 04;4(4):e1325550. <https://doi.org/10.1080/23723556.2017.1325550>
13. Goldenberg A, Marguet F, Gilard V, Cardine A, Hassani A, Doz F, Radi S, Vasseur S, Bou J, Branchaud M, Houdayer C, Baert-Desurmont S, Laquerriere A, Frebourg T. Mosaic PTEN alteration in the neural crest during embryogenesis results in multiple nervous system hamartomas. Acta Neuropathologica Communications. 2019 Dec;7(1). <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0841-0>
14. Zahedi Abghari F, Moradi Y, Akouchekian M. PTEN gene mutations in patients with macrocephaly and classic autism: A systematic review. Med J Islam Repub Iran. [Internet]. 2019 [Consultado el 08 enero 2020];33:10. Disponible en: <https://doi.org/10.34171/mjiri33.10>
15. Abdelli LS, Samsam A, Naser SA. Propionic Acid Induces Gliosis and Neuro-inflammation through Modulation of PTEN/AKT Pathway in Autism Spectrum Disorder. Scientific Reports. 2019 06 19;9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45348-z>

16. Busch RM, , Srivastava S, Hogue O, Frazier TW, Klaas P, Hardan A, Martinez-Agosto JA, Sahin M, Eng C. Neurobehavioral phenotype of autism spectrum disorder associated with germline heterozygous mutations in PTEN. *Translational Psychiatry*. 2019 Oct 08;9(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0588-1>
17. .Ramaswami G, Geschwind D. Genetics of autism spectrum disorder. *Neurogenetics*, Part I. [Internet]. 2018 [Consultado el 08 enero 2020];:321-329.Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00021-X>
18. Satterstrom F, Kosmicki J, Wang J, Breen M, De Rubeis S, An J et al. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*. [Internet]. 2020 [Consultado el 08 enero 2020];180(3):568-584.e23.Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.036>
19. Biomarker May Predict Cancer Versus Autism Risk in Pten Hamartoma Tumor Syndrome: Decreased levels of fumarate were more strongly associated with autism than cancer in persons with PTEN mutations. *American Journal of Medical Genetics Part A*. [Internet]. 2019 [Consultado el 08 enero 2020];182(1):7-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.6122011>
20. Wu H, Li H, Bai T, Han L, Ou J, Xun G, Zhang Y, Wang Y, Duan G, Zhao N, Chen B, Du X, Yao M, Zou X, Zhao J, Hu Z, Eichler EE, Guo H, Xia K. Phenotype-to-genotype approach reveals head-circumference-associated genes in an autism spectrum disorder cohort. *Clinical Genetics*. 2019 Nov 14;97(2):338-346. <https://doi.org/10.1111/cge.13665>