

BASES GENÉTICAS DEL TEA



Dra. Alicia Díaz Kuan
Médico Especialista en Medicina Genética
Instituto de Medicina Genética
adiaz@genetica.com.pe

El trastorno del espectro autista o TEA, está formado por un grupo de condiciones que se caracterizan por la habilidad inadecuada de comunicarse y relacionarse con otras personas ⁽¹⁾. La definición completa y la última clasificación del espectro autista puede encontrarse en el DSM-5, que en sus siglas en inglés corresponde al Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual de diagnóstico y estadística de las enfermedades mentales) ⁽²⁾.

Hasta el momento el TEA se considera un trastorno multifactorial, es decir, se produce por una interacción de factores ambientales aun no determinados y la susceptibilidad genética ⁽³⁾. Dentro de los factores ambientales, se ha descartado por completo el uso de las vacunas como un factor predisponente de TEA ^(4,5). Por otro lado, la edad materna y paterna, en especial esta última incrementa el riesgo de autismo en la descendencia ⁽⁶⁾. La susceptibilidad genética es la predisposición que una persona hereda. Si bien se conoce que muchas anomalías cromosómicas, mutaciones genéticas y errores innatos del metabolismo están asociadas al autismo, estas alteraciones sólo se encuentran en un 10% de todos los pacientes TEA ⁽⁷⁾. En la gran mayoría, no se encuentra una causa. La prevalencia de TEA es de 0.6 a 0.9% en la población, y es casi cinco veces más frecuente en niños que en niñas ⁽⁸⁾. En general, la prevalencia parece estar en aumento ⁽⁹⁾. Entonces, la discusión se centra en: si este aumento se debe a la aparición de más casos o al mejor reconocimiento de los síntomas y al diagnóstico adecuado. Aún no sabemos cuál es la respuesta.

Los seres humanos tenemos 23 pares de cromosomas. Los cromosomas contienen a su vez cientos de genes, que almacenan la información que determina cómo nuestro cuerpo va a funcionar, que tan inteligentes vamos a ser, nuestra talla final, etc. Las anomalías de cromosomas, como las deleciones (pérdida de un pedazo de un cromosoma) y las duplicaciones (ganancia de un pedazo de cromosoma) pueden ser la causa de TEA, según la región comprometida. Se sospecha de un rearrreglo cromosómico, sobre todo, si el paciente presenta otros síntomas, como rasgos faciales peculiares o dismórficos y defectos congénitos. Por eso, el primer paso para la evaluación genética de TEA es realizar un cariotipo, para detectar

alguna anomalía visible al microscopio. De ser normal, aún existe la posibilidad de que haya un rearrreglo cromosómico tan pequeño que no sea visible al ojo humano usando un microscopio. En estos casos, se realiza un microarray de cromosomas o CGH (hibridación genómica comparativa) ⁽⁹⁾. Por ejemplo, una deleción frecuente, que va acompañada de defecto cardíaco congénito, rostro particular, deficiencia inmune e hipocalcemia es la deleción en brazo largo del cromosoma 22, conocida como el síndrome de DiGeorge ⁽¹⁰⁾. Es una deleción de tamaño variable, si es grande podrá ser visible en el cariotipo, si es muy pequeña, sólo podrá ser identificada con un microarray.

Las mutaciones o alteraciones genéticas también pueden producir TEA. Se conocen ya más de 100 genes que están asociados a autismo. El uso de la secuenciación del exoma, una tecnología nueva, que consiste en analizar los 25,000 genes conocidos, aceleró el descubrimiento de los genes candidatos ⁽¹¹⁾. Estos genes, tienen diferentes funciones, entre ellas el desarrollo neuronal, de sinapsis y conexiones dendríticas ⁽¹²⁾. Un ejemplo, es el gen PTEN, que está asociado a autismo y macrocefalia ⁽¹³⁾. Otro síndrome relativamente frecuente y asociado a TEA, es el síndrome de X frágil. Si bien no se identifica con la secuenciación, pero sí con otro método molecular, es un síndrome a tener en cuenta, sobre todo si existe una historia familiar de varones afectados con discapacidad intelectual ⁽¹⁴⁾. En la actualidad, es posible analizar todos los genes asociados a autismo con sólo una muestra de sangre. Esto se hace, luego de tener análisis normal de cariotipo, microarray de cromosomas y X frágil.

Los errores innatos del metabolismo tratables, son condiciones que pueden ser identificadas a los días de nacido con el uso del Tamizaje Neonatal Ampliado. Cuando no son tratadas, causan secuelas neurológicas, como discapacidad intelectual, epilepsia, y en algunos casos TEA. Un ejemplo es el de la fenilcetonuria ⁽⁹⁾. Cabe recordar, que a pesar de todos estos avances en el campo del TEA, sólo se descubrirá una causa genética, ya sea una anomalía de cromosomas o una mutación genética en un grupo pequeño de pacientes ⁽⁷⁾. Es por eso que la investigación en TEA es intensa y continúa, porque entender el mecanismo de la enfermedad

lleva a un mejor diagnóstico, tratamiento y prevención, así como saber el riesgo de recurrencia en los hijos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Elsabbagh M, Divan G, Koh YK, Kim YS, Kauchali S, Marcin C, Montiel-Nava C, Patel V, Paula CS, Wang C, Yasamy MT, Fombonne E. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. *Autism Res.* 2012, 5(3): 160-179.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: Am. Psychiatr. Assoc. 2013, 5th Ed.
3. Genetics of Common Disorders with Complex Inheritance. En: Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Hamosh A. *Thompson and Thompson Genetics in Medicine*, 7ma Ed. Saunders Elsevier 2007.
4. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*. 2006, 118(1):e139-50.
5. Richler J, Luyster R, Risi S, et al. Is there a 'regressive phenotype' of autism spectrum disorder associated with the measles-mumps-rubella vaccine? A CPEA study. *J Autism Dev Disord*. 2006, 36:299-316.
6. Croen LA, Najjar DV, Freeman B, Grether JK. Maternal and Paternal Age and Risk of Autism Spectrum Disorders. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2007, 161(4), 334-340.
7. Plauché Johnson C, Myers SM, and the Council on Children With Disabilities. *Identification and Evaluation of Children With Autism Spectrum Disorders*. *Pediatrics* 2007, 121:1183-1215.
8. Augustyn M. *Autism spectrum disorder: Terminology, epidemiology, and pathogenesis*. Uptodate 2015.
9. Mehta S, Geschwind D. Chapter 110: *Autism Spectrum Disorders*. En: Rimoin DL, Pyeritz RE, Korf BR (Eds.). *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, 6ta ed. Elsevier 2012.
10. <http://omim.org/entry/188400>
11. De Rubels S, He X, Goldberg AP, Christopher S, Poutney CS, Samocha K, Cicak AE. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature* 2014, 515(7526):209-15.
12. Gilman, S. R., et al. Rare De Novo Variants Associated with Autism Implicate a Large Functional Network of Genes Involved in Formation and Function of Synapses. *Neuron* 2011, 70(5), 898-907.
13. omim.org/entry/601728?search=pten&highlight=pten
14. omim.org/entry/300624?search=fragile%20x&highlight=x%20fragile