

# Trascendiendo barreras en el entendimiento del autismo desde una perspectiva genética

Curso Integral de Genética Médica en la Atención Primaria a la Salud - 27 de noviembre del 2020

Ponente: *Dra. Hidalgo-Ostoa Miriam*

Redactó: *Gamboa-Del Castillo Laura Vianey*

Se define al Trastorno del Espectro Autista (TEA) como un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por déficit en la comunicación y la presencia de intereses restringidos y comportamientos repetitivos, según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5).

En cuanto a su epidemiología, los cuadros clínicos compatibles con el TEA no son raros. Actualmente se considera que entre el 1 y 2% de la población general presenta este diagnóstico, el cual debe ser otorgado con base en una valoración integral del paciente que determine el grado en que se encuentra y su manejo posterior.

Durante los últimos años se ha referido en distintas fuentes al aumento de la prevalencia del TEA como una epidemia aparente. Según Lotter (1966), existían en promedio 4:10,000 niños reportados con dicha entidad, siendo una prevalencia similar a la considerada actualmente para las enfermedades raras. Posteriormente, otros autores (1979) continuaron manejando una prevalencia parecida de 5:10,000 niños. Fue hasta el año 2016 que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ofreció una prevalencia mundial de 1:160 niños. En 2018 los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) mencionaron que, a los 8 años de edad, 1:59 niños cuenta con TEA.

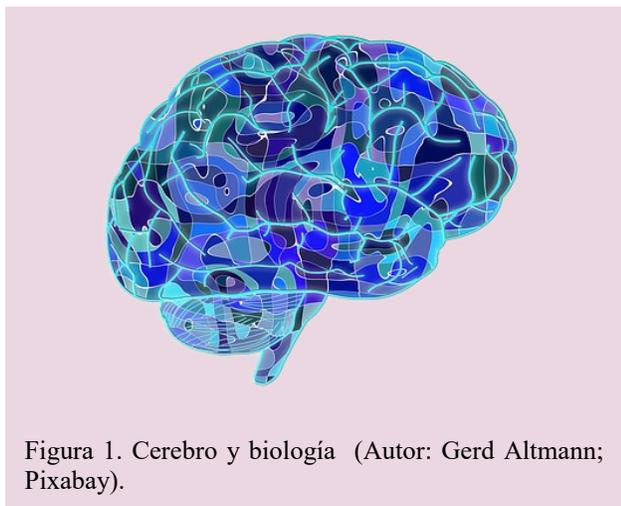
En un estudio realizado durante el periodo de 1966 a 2001, E. Fonbonne comparó todos aquellos reportes que analizaban la prevalencia y encontró que el TEA aumentó aproximadamente un 1300% durante dichas décadas, deduciendo así que el diagnóstico se duplicó cada dos años durante este período. Posterior al año 2001, la prevalencia ha sido menor comparada con los reportes previos, sin embargo,

sigue siendo muy alta a comparación de otras enfermedades. Cabe destacar la mayor promoción de la importancia de las medidas para la detección temprana, como es el caso del Día Mundial de Concienciación Sobre el Autismo, celebrado el 2 de abril de cada año.

Respecto a la prevalencia por género, se ha descrito que existe una relación de 4-5:1 en varones afectados a comparación con las mujeres. Hasta el momento se desconoce una causa clara de dicha diferencia, la hipótesis probable guarda relación con genes alterados encontrados principalmente en el cromosoma X. Es de importancia mencionar la presencia de un alto riesgo de recurrencia sobre los hermanos, es decir, al momento de que una pareja con un hijo previamente diagnosticado con TEA desee un nuevo embarazo, el riesgo empírico sin realizar estudios genéticos para dicho producto es de 3 a 8%, cifras que apoyan la necesidad de un asesoramiento genético adecuado.

Existen múltiples condiciones médicas asociadas al TEA. Aproximadamente 31% de los pacientes presenta déficit intelectual, 20 a 37% epilepsia, así como una alta prevalencia de otros padecimientos neurocognitivos o neuropsiquiátricos, como problemas de ansiedad, depresión, TDAH o trastorno del sueño. Así mismo, se han observado otras alteraciones como las gastrointestinales y mayor predisposición a padecer alergias. Dichas condiciones son explicadas por múltiples mecanismos fisiopatológicos y etiopatogénicos que intervienen en su desarrollo, los cuales se resumen en un desequilibrio en el balance simpático tanto de estímulos excitadores como inhibidores, causando así los déficits en las funciones sociales y cognitivas de estos pacientes.





Las anomalías cromosómicas estructurales y numéricas son una parte fundamental del origen.

Para el diagnóstico genético del TEA se realizan distintos estudios dependiendo de la valoración que se efectúe. En primera instancia, el cariotipo es una herramienta sumamente útil que otorga un 2 a 5% de probabilidad de encontrar una anomalía cromosómica en aquellos pacientes en los que existe una sospecha clínica. Las anomalías de carácter estructural se han descrito en todos los cromosomas, es decir, no existe un solo par cromosómico visto como única localización. Estas suelen ir desde deleciones, duplicaciones, inversiones, translocaciones hasta cromosomas marcadores. Al momento de solicitar un abordaje diagnóstico genético inicial, es importante reconocer la presencia de otras alteraciones asociadas, sobre todo las de carácter dismórfico, ya que estas aumentan la probabilidad de encontrar anomalías cromosómicas de gran tamaño.

En el caso de aquellos pacientes con un cariotipo normal, es vital no descartar el origen genético como causa del TEA y proseguir con un segundo estudio como son los microarreglos. Estos permiten observar regiones cromosómicas que no son visibles al cariotipo, revelando así, la presencia de alteraciones cromosómicas en una cifra de 7 a 14% de aquellos pacientes que obtuvieron un cariotipo normal previamente.

Al momento de analizar a los pacientes mediante

dicho estudio, se comprende un sinnúmero de anomalías presentes, sin embargo, la más frecuente es una microduplicación en la región 15q11-15q13, detectada en 1 a 3% de los niños con TEA. La relevancia de esta región radica en la presencia de distintos genes relacionados con el funcionamiento cerebral normal. Entre ellos los más importantes incluyen *GABRA-5* y *GABRB3* para los receptores GABA; proteínas que son componentes del proteosoma para la degradación de enzimas y proteínas, como *UBE3A*, importante en el síndrome de Angelman, y *HERC2*; genes implicados en el procesamiento de los RNAm, como *SNRPN*; *CYFIP*, que codifica una proteína importante que interactúa con la implicada en el síndrome X frágil, entre otros. Además, dicha región presenta otra característica importante: es la región crítica para el síndrome de Angelman y el síndrome de Prader-Willi, pero a diferencia del TEA, estos síndromes son causados hasta en un 70% por una microdelección.

Otras alteraciones de importancia incluyen a la región 22q11, crítica para el síndrome de DiGeorge; y hasta en 1% de los pacientes con TEA se encuentra una alteración en la región 16p11.

Abordando las anomalías cromosómicas numéricas, tenemos que el síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, síndrome de XYY, neurofibromatosis, entre otros, engloban dentro de su cuadro clínico al TEA y en muchos casos dificultan su diagnóstico individual o simplemente se pasa por alto.

Otras entidades de suma importancia al momento del diagnóstico son los síndromes genéticos monogénicos, donde en un 5 a 10% de los niños valorados, y a quienes se les puede realizar estudios de secuenciación, se encuentra la causa de origen monogénico. Este tipo de genes afectados son muy importantes, ya que la mayoría regula la expresión a su vez de otros genes, principalmente aquellos que tienen que ver con el metabolismo a nivel cerebral.

La distrofia muscular de Duchenne, la neurofibromatosis tipo 1 y algunas alteraciones genéticas me-

tabólicas como la fenilcetonuria o el síndrome de Smith-Lemli-Opitz son otros síndromes monogénicos que pueden presentar un fenotipo compatible con el TEA. No obstante, el principal síndrome a considerar como posible causa dentro de este grupo es el síndrome de X frágil, encontrado en un 1 a 3% de todos los pacientes. Siempre debe ser sospechado en todo paciente que durante la valoración curse con un cuadro clínico de déficit intelectual.



Figura 2. Manera autista de jugar. (Autor: desconocido).

Recientemente, algunos autores mencionan que se han encontrado mutaciones a nivel del DNA mitocondrial que pueden ser causa del TEA.

Relacionado a la epigenética, el análisis de los mecanismos que regulan la expresión de los genes sin una modificación en la secuencia del DNA, se encuentra en estudio la existencia de mutaciones en aquellos genes que codifican para proteínas histonas principalmente, dando como resultado un mal plegamiento del DNA, confiriéndole mayor suscep-

tibilidad al daño. Un ejemplo claro de ello es el gen *HIST1H1E*, que codifica para la proteína H1 enlazadora de histonas, la cual provoca que otras proteínas a su vez tengan una menor expresión. Algo similar sucede con la hipermetilación del DNA y su consecuente mecanismo de traducción negativa.

Por último, respecto a los pacientes con TEA aparentemente idiopático, en los cuales el diagnóstico no es atribuible por medio de cariotipo o microarreglos, se recurre a un estudio de secuenciación, el cual ha revelado la causa en un 5 a 14% de los individuos. Generalmente se encuentran mutaciones de novo en genes expresados en el cerebro. El estudio de secuenciación es novedoso ya que apoya ventajosamente la valoración del paciente y permite la identificación adicional de variantes de riesgo que involucran más de 1000 genes diferentes.

A manera de conclusión, se enfatiza que el TEA se considera un trastorno heterogéneo o multifactorial, es decir, no es plenamente genético. Ésto explica por qué el 100% de los pacientes no necesariamente tendrá una causa de esta índole, aunque hasta en un 30% de todos ellos, al contar con un abordaje por genética, se encuentra la causa. Esto es algo muy importante desde el punto de vista genético. Conforme se avanza en aquellos factores que involucra el abordaje genético, se observa que, en sí, tiende a ser complicado. Para el sector salud es de carácter obligatorio promover las herramientas para la detección temprana del TEA y garantizar que el paciente tenga un abordaje integral para un posterior manejo oportuno y pronóstico favorable, lo cual debe ser siempre una prioridad.