

Genética Molecular y Trastornos del Espectro Autista

Luciana Fariña¹, Estefanía Galli¹, Magela Lazo¹, Lucía Mattei¹, Víctor Raggio^{2*}

Resumen

Los Trastornos del Espectro Autista son un grupo de trastornos neuropsiquiátricos heterogéneos tanto en su fenotipo como en su etiología. La importancia del tema radica en el aumento de la prevalencia, siendo actualmente la prevalencia mundial de 60 a 90 casos cada 10.000 personas. En Uruguay no se cuenta con datos epidemiológicos sobre estos y otros trastornos del desarrollo pero se estima aproximadamente entre 6 a 7 casos cada 1000 personas. El siguiente trabajo monográfico intenta actualizar sobre la etiología, diagnóstico y aplicaciones de la genética molecular en los Trastornos del Espectro Autista con el fin de contribuir a la comprensión de los mismos, generando una posible herramienta para los profesionales de la salud. Estos trastornos son uno de los cuadros de la psiquiatría infantil con mayor impacto familiar y es de destacar la importancia del componente genético en su etiología. Se ha puesto en evidencia tanto en estudios clásicos de genética como a través de las nuevas tecnologías como Genome Wide Association Studies, microarrays y secuenciación del genoma completo el rol que juega la genética en la etiología de dichos trastornos. El conocimiento de la base genética que subyace a los Trastornos del Espectro Autista posibilita la detección de casos de acuerdo a un perfil genético que ayude a encontrar grupos con fenotipos similares. Esto permitirá en un futuro 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 de estos pacientes.

Palabras clave

Genética clínica, genética molecular, trastornos del espectro autista, autismo, neuropsiquiatría.

Title

Molecular genetics of autism spectrum disorder.

Abstract

Autism Spectrum Disorders are a group of heterogeneous neuropsychiatric disorders in both their phenotype as in their aetiology. The importance of the issue lies in the increased prevalence, currently being the worldwide prevalence 60 to 90/10,000. In Uruguay there's no epidemiological data on these and other developmental disorders, but it is estimated that there are approximately between 6 to 7 cases every 1,000 people. The following monographic work attempts to update on the aetiology, diagnosis, and applications of molecular genetics in the Autism Spectrum Disorders, in order to

1. Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

2. Docente supervisor. Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

* Contacto: Víctor Raggio, Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Universidad de la República Uruguay. General Flores 2125, 11800 Montevideo, Uruguay. Teléfono: (598) 29243414 / 3469

E-mail: vraggio@fmed.edu.uy

contribute to their understanding, generating a useful tool for health professionals. These disorders are one of child psychiatry's pathology with greater impact in family dynamics and it is crucial to highlight the importance of the genetic component in their aetiology. It has become evident, in both classical genetics studies and through new technologies such as Genome Wide Association Studies, microarrays and complete genome sequencing, the role that genetics plays in the aetiology of these disorders. The knowledge of the genetic basis that underlies the Autism Spectrum Disorders makes it possible to detect cases according to a genetic profile that will help to find groups with similar phenotypes. In the future, this will allow us to develop preventive measures, early diagnosis and lead treatment according to their etiologic basis, which will have a greater impact on the prognosis of these patients.

Key Words

Clinical genetics, autism spectrum disorders, autism, neuropsychiatry.

Introducción

Los Trastornos del Espectro Autista (TEA) abarcan un grupo de enfermedades que tienen como características en común: afectación de la interacción social, escasa actividad imaginativa, alteración de la comunicación verbal y no verbal, así como comportamientos estereotipados y repetitivos. Estos trastornos del neurodesarrollo se caracterizan por una enorme hetero-

geneidad y complejidad, desde el punto de vista neurobiológico y clínico [1-5].

El psiquiatra austríaco Leo Kanner lo describió por primera vez como un síndrome comportamental en 1943 [1]. El DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) denominó a los TEA como "trastornos generalizados del desarrollo" en niños que presentan alteraciones de la interacción social como síntoma

Criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 5ta edición, DSM-V*, para el Diagnóstico del Trastorno del Espectro Autista

A	Deficiencias persistentes en la comunicación social y en la interacción social en diversos contextos.
B	Patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades.
C	Los síntomas han de estar presentes en las primeras fases del período de desarrollo (pero pueden no manifestarse totalmente hasta que la demanda social supera las capacidades limitadas, o pueden estar enmascarados por estrategias aprendidas en fases posteriores de la vida).
D	Los síntomas causan un deterioro clínicamente significativo en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento habitual.
E	Estas alteraciones no se explican mejor por la discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o por el retraso global del desarrollo.

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de los Trastornos del Espectro Autista. Tomado del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 5ta edición, de la Asociación Psiquiátrica Americana, 2014.

* DSM-V del inglés: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition.

predominante. Actualmente el DSM-V (2014) (Tabla 1) elimina ese término y lo reemplaza por “trastornos del espectro autista”. Se crea una categoría que incluye el trastorno autista, el trastorno generalizado del desarrollo no especificado y al trastorno de Asperger, dejando afuera el trastorno de Rett (el cual tiene actualmente una etiología genética establecida) y el trastorno desintegrativo infantil (que es excepcional y cursa con pérdida de habilidades ya adquiridas) [6].

Se estima una prevalencia de alrededor de 10 casos por cada 1000 personas entre 3 y 17 años. En los últimos años se ha evidenciado un aumento en la frecuencia de los TEA. Este incremento podría deberse a: cambios en los criterios diagnósticos, mayor concientización o mejora en las herramientas diagnósticas y la ampliación del diagnóstico a casos más leves [2, 7, 8].

En una entrevista realizada a la Maestra Josefina Clavier, que dirige una escuela especializada en niños y adolescentes con TEA en Montevideo, ella cuenta que el impacto familiar es severo cuando se diagnostica a un niño con TEA. Relata que algunos padres “pasan por una etapa de negación, después de bronca y después de descuido, que no quieren ni ver a su hijo” y “cada caso es completamente distinto y las necesidades son variadas”. Comenta también que “la principal preocupación de las familias es el futuro del niño, desde lo económico y todo lo que va a pasar, que no quieren que termine internado en un psiquiátrico”. Agrega que “hace falta lograr que los colegios tengan una subespecialización con atención integral, que cuenten con un área de educación especial”.

La Prof. Agda. Dra. Gabriela Garrido, psiquiatra infantil especializada en autismo, nos relató que es uno de los cuadros de mayor impacto familiar. Explica que se pueden considerar diferentes momentos en el proceso de aceptación de la enfermedad. Un primer momento de incertidumbre donde generalmente son los padres los que detectan los problemas y viven la angustia que les genera no ser escuchados por el equipo de salud. Cuando los padres señalan una alteración en el desarrollo lo debemos tener siempre presente, es

un dato de alta especificidad y sensibilidad. Un segundo momento se da en el diagnóstico, donde hay confusión por las diferentes opiniones recibidas frente a un diagnóstico que es clínico y en el cual hay diferencias en el manejo por parte de los profesionales. Se suma la convivencia con un niño que empieza a manifestar síntomas, lo que obliga a la familia a readaptarse y “las respuestas del niño condicionan las respuestas de los padres”. Un tercer momento es la inclusión educativa, donde hay un desbalance entre las necesidades y la oferta de recursos. No es menor el impacto económico que tiene esta enfermedad: se estima un gasto mensual de 35.000 pesos.

Por estos motivos se hace necesario conocer en profundidad las bases genéticas de los TEA para poder entender su etiología, diagnosticarlo precozmente, así como también para poder implementar tratamientos a partir de este conocimiento.

En este trabajo analizamos la etiología, diagnóstico y aplicaciones de la genética molecular en los TEA, basados en una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed (National Center for Biotechnology Information) y SciELO (Scientific Electronic Library Online), de artículos de revisión de los últimos 10 años. Se usaron además artículos recomendados por expertos.

Etiología

Estudios familiares y de gemelos

Estos estudios demuestran una fuerte base genética para la susceptibilidad al TEA, 2 a 3% de las familias con un miembro autista tenía más de un niño con este padecimiento. En estudios con gemelos, se evidenció una concordancia significativamente mayor en los gemelos monocigóticos (50% a 90%) que en los dicigóticos (menor al 10%) [7, 9, 11-14]. También se reportó gran variabilidad de características de personalidad, alteraciones del lenguaje y trastornos psiquiátricos en familias con autismo, lo que resalta el concepto de “espectro” de alteraciones [5].

A su vez, el autismo es cuatro veces más frecuente en hombres que en mujeres, lo que estaría

en parte vinculado a diferencias en los cromosomas sexuales [1, 7].

La heredabilidad se calcula en 90%, una de las más altas para enfermedades multifactoriales relativamente frecuentes [13, 15-17]. En la mayoría de los casos no se observa un patrón de herencia mendeliano sino una agregación familiar de casos y la presencia de alteraciones menores en otros familiares [18]. El riesgo de recurrencia para un familiar es significativamente mayor que para la población general: 4% si el primer hijo estaba afectado y 7% si el primer hijo afectado fue una niña. Estos riesgos aumentan hasta 50% si el segundo hijo es también autista [19]. Estos datos epidemiológicos apoyan la teoría del autismo como trastorno genético complejo con herencia multifactorial.

Factores de riesgo

Este trabajo se centra en los factores de riesgo genéticos, pero es de destacar la importancia de la interacción entre éstos y factores ambientales. Se describen factores de riesgo prenatales, perinatales y postnatales (Tabla 2) [11, 15, 18, 20-26].

Genes relacionados

El primer gen identificado asociado a un síndrome que incluía al TEA como una parte importante de su fenotipo fue FMR1, vinculado al Síndrome de X frágil (SXF). En 1991 se determinó que el SXF es causado por mutaciones en el gen FMR1, ubicado en el brazo largo del cromosoma X [27]. En el 99% de los casos el defecto molecular consiste en la expansión del trinucleótido CGG en la región 5' no traducida del gen [14, 28, 29]. En aproximadamente un 30% de los niños con SXF se realiza un diagnóstico de autismo.

La importancia de este gen radica en sus funciones en la regulación de la traducción de un gran número de proteínas que se encargan de la plasticidad sináptica: entre ellas, las neuroliginas, neurexinas, proteína SHANK, PTEN, CYFIP, PSD95; todas proteínas asociadas al autismo

[14, 29]. Otro de los genes que se ha asociado clásicamente a TEA es MECP2, vinculado al síndrome de Rett [30].

Heterogeneidad genética en TEA

En función de los estudios genómicos, la presentación clínica y familiar del TEA, los podemos dividir en 3 grupos. El primer grupo, que incluye la mayoría de los casos, es de etiología multifactorial, siendo su fenotipo el resultado de la interacción genoma-ambiente. El segundo grupo, son síndromes genéticos que incluye al TEA como parte de su espectro fenotípico. El último grupo, tiene un perfil fenotípico específico, basándose su etiología en mutaciones de novo de efecto mayor [9, 17].

1. Formas multifactoriales.

Gracias a los avances tecnológicos y en medicina genómica, se han realizado un gran número de estudios de tipo Genome Wide Association Studies (GWAS). La ventaja de estos estudios es que no es necesario tener una sospecha diagnóstica previa, partiendo ahora de la base de un genotipo (genotype first approach). La heterogeneidad de los TEA convierte este test en una forma eficaz para su estudio que sería imposible desde un punto de partida fenotípico [3, 15, 21, 31, 32].

Se han detectado variantes genéticas en más de 100 genes para los que cuenta con evidencia suficiente de su vinculación al TEA, pero en general, no explicarían por sí solos el origen de los mismos, sino que requieren de la interacción con factores ambientales para la expresión del fenotipo [9]. Dentro de los genes que han sido asociados al autismo, la mayoría codifican proteínas que interactúan en las vías de la estructura neuronal, formación, función y transmisión de las sinapsis [1, 19, 33].

En las enfermedades multifactoriales la susceptibilidad genética es probabilística y no determinista ya que el efecto de las variantes genéticas varía según el contexto ambiental. No son ni necesarias ni suficientes para producir la afección; no son genes de determinada enfermedad,

Factores de Riesgo	
Prenatales	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragias durante el embarazo - Diabetes gestacional - Fármacos - Infecciones virales maternas (posible interacción con IL-6) - Rubéola congénita - Exposición fetal al alcohol, talidomida, ácido valproico, misoprostol, antidepresivos ISRS. - Exposición durante el embarazo a insecticidas organofosforados (clorpirifos)
Perinatales	<ul style="list-style-type: none"> - Presentación fetal (por complicaciones del cordón umbilical) - Sufrimiento fetal - Lesiones durante el parto - Parto múltiple - Hemorragias materna - Nacimiento en verano - Bajo peso al nacer o pequeño para la edad gestacional - Puntuación de Apgar baja al minuto - Aspiración de meconio - Anemia neonatal - Incompatibilidad ABO o Rh - Hiperbilirrubinemia
Postnatales	<ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes de meningitis - Traumatismo encéfalo craneano - Crisis epilépticas - Otitis media crónica - Empleo de fármacos ototóxicos - Deprivación afectiva
Asociaciones Epidemiológicas	<ul style="list-style-type: none"> - Edad del padre (por cada año que aumenta la edad del padre, también lo hacen las mutaciones en la espermatogénesis) - No hay evidencias que relacionen las vacunas y el estatus socioeconómico con el desarrollo de TEA

Tabla 2. Clasificación de factores de riesgo ambientales asociados al desarrollo de Trastornos del Espectro Autista.

sino que indican susceptibilidad [34].

2. Síndromes genéticos y alteraciones cromosómicas vinculados al TEA.

Diversos síndromes de herencia mendeliana asocian TEA como parte de su fenotipo. Estos dan cuenta de aproximadamente un 10% de los

casos. Otro 5% está relacionado a alteraciones cromosómicas (Tabla 3) [17].

3. Mutaciones poco frecuentes de efecto mayor.

En los últimos tiempos ha habido un progreso significativo para identificar variantes de riesgo para TEA gracias a la disponibilidad de nuevas tecnologías con mayor resolución (microarrays,

Síndrome	Frecuencia de co-diagnóstico	Gen/Región
X Frágil	45-70%	FMR1
CHARGE	?	CHD7
Timothy	75%	CACNA1C
Rett	50%	MECP2
Down	5-15%	Trisomía Cr. 21
Angelman	50%	UBE3A (materno)
Neurofibromatosis	4%	NF1/NF2
Potocki-Lupski	90%	Duplicaciones Cr. 17p
Smith-Lemli-Opitz	50-75%	DHCR7
Esclerosis tuberosa	40-50%	TSC1/TSC2
Macrocefalia	75%	PTEN
Turner	?	Monosomía X
Prader-Willi	19%	Delección Cr.15q11-q13

Tabla 3. Síndromes genéticos y alteraciones cromosómicas vinculados al TEA, con su respectiva frecuencia de co-diagnóstico.

secuenciación del exoma o genoma completo). El exoma comprende aproximadamente el 1% del genoma y es el que codifica para proteínas y es el componente que más probablemente incluya mutaciones que derivan en fenotipos clínicos [4].

A través de la tecnología de microarrays se han descubierto nuevas mutaciones (microduplicaciones y microdelecciones) que no podían ser detectadas por estudios convencionales. Ésta se ha convertido en una técnica de primera línea dentro de los estudios genéticos [35].

En un estudio reciente en el que se tomó una muestra de 32 familias donde al menos uno de sus integrantes tenía autismo se usó WGS para detectar mutaciones de novo -las que no se encuentran en el genoma de la madre ni del padre- que puedan explicar dicho trastorno. La mayoría

ocurre en la espermatogénesis, por eso la edad del padre es considerada un factor de riesgo para TEA [36]. En este estudio se detectaron 2097 mutaciones puntuales de novo y 164 de tipo indels (inserciones/delecciones). Se encontró que un 47% de los individuos con TEA tiene una mutación deletérea, esto es un gran avance diagnóstico y de conocimiento etiológico ya que antes se encontraba en sólo un 20% de los casos [37].

Rol de modificaciones epigenéticas en TEA

La epigenética estudia las variaciones en la expresión del ADN y del fenotipo de un organismo, determinado por modificaciones del ADN, de las histonas, de la estructura local de la cromatina y la expresión de microARNs, pero sin alteraciones en la secuencia de bases del genoma [11, 38-40]. Estos mecanismos actúan en la inter-

faz entre los factores de riesgos genéticos y ambientales (Tabla 2), y pueden ser importantes en la complejidad del autismo. Las modificaciones epigenéticas de la cromatina pueden ser congénitas o postnatales, adquiridas o heredables, y proporcionan efectos de larga duración sobre la expresión génica y el fenotipo [11, 38, 39].

Se ha encontrado un patrón específico de metilación asociado a la gravedad de TEA y correlaciones significativas entre la metilación del ADN -con una menor expresión de genes como el del receptor de oxitocina, previamente implicado en TEA por estudios familiares- y las puntuaciones de rasgos autistas [38, 39, 41]. Se ha reportado una hipometilación de todo el genoma, hipermetilación de regiones específicas y daño oxidativo del ADN en niños con autismo [38, 39].

Las modificaciones de las histonas se encuentran alteradas en diversas enfermedades del neurodesarrollo. En la corteza prefrontal de los autistas se ha identificado la metilación alterada de histona H3 en loci implicados en la regulación de la conectividad neuronal, comportamientos sociales y la cognición [38].

Las regiones CpG metiladas del ADN suelen ser blanco de proteínas como la Methyl CPG binding protein 2 (MECP2) que es un regulador de la estructura de la cromatina y la expresión genética de varios genes relacionados a trastornos del espectro autista y cuyas mutaciones causan el síndrome de Rett [21, 38, 29, 42].

Superposición etiopatogénica del TEA con otras afecciones

Trastornos tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, trastorno por déficit atencional con hiperactividad (ADHD) y TEA son frecuentes y se acompañan de una morbimortalidad significativa. A pesar de estar clasificados en categorías de desórdenes específicos, muestran superposición clínica, cosegregación familiar y mecanismos moleculares en común que subyacen a su etiopatogenia y que implican genes involucrados en el neurodesarrollo, la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria.

Frecuentemente los pacientes presentan rasgos de más de un trastorno: se estima que entre un 30-80% de los niños con TEA asocian ADHD, a su vez entre un 20-50% de los niños con diagnóstico de ADHD cumplen los criterios de los TEA [43].

Estudios familiares han demostrado que la historia familiar de esquizofrenia, trastorno bipolar, TEA y ADHD se asocian a un riesgo cruzado, es decir que individuos poseedores de alguna de estas enfermedades pueden desarrollar las otras. A su vez, se ha observado que los hijos de los afectados por alguno de estos trastornos tienen mayor riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos [44].

Un estudio reciente identificó cuatro genes asociados con esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, trastorno por déficit atencional

con hiperactividad y TEA.

Se comprobó que existe una significativa correlación entre la esquizofrenia y los TEA. Microdeleciones y duplicaciones identificadas como de riesgo para desarrollar esquizofrenia afectan genes involucrados en diferentes procesos de señalización, mielinización y metabolismo de los neurotransmisores. Estas alteraciones muestran penetrancia incompleta y efectos pleiotrópicos, resultando en fenotipos clínicamente variables como TEA, trastorno por déficit atencional con hiperactividad y trastornos de ansiedad, epilepsia, malformaciones congénitas y retraso del desarrollo.

Genes con mutaciones de novo en esquizofrenia se superponen con aquéllos con mutaciones de novo en TEA y discapacidad intelectual. Éstas asocian pérdida de función de dichos genes demostrando la existencia de superposición genética entre esquizofrenia, TEA y discapacidad intelectual no sólo a nivel de genes puntuales sino también de mutaciones con efectos funcionales similares [45-47].

Es importante destacar que variantes genéticas no sólo son factores de riesgo para patología psiquiátrica sino que podrían ejercer efectos protectores. La delección 22q11.2 es un factor de riesgo genético fuerte para esquizofrenia. Se observó que la duplicación de esa región era menos frecuente en pacientes portadores de esquizofrenia que en el resto de la población.

Otra superposición del autismo se da con el síndrome de Tourette (ST). Se ha estimado que 4-5% de la población general con ST es diagnosticado también con autismo. Además, 5% comparten diagnóstico con síndrome de Asperger, 17% tienen tres o más síntomas autistas y hasta un 65% tiene déficits relacionados con TEA. Ambos comienzan en la infancia y afectan en mayor proporción a varones. Clínicamente comparten síntomas: rasgos obsesivos, comportamientos compulsivos, movimientos involuntarios (tics en el ST y movimientos estereotipados en los TEA) y trastornos del habla.

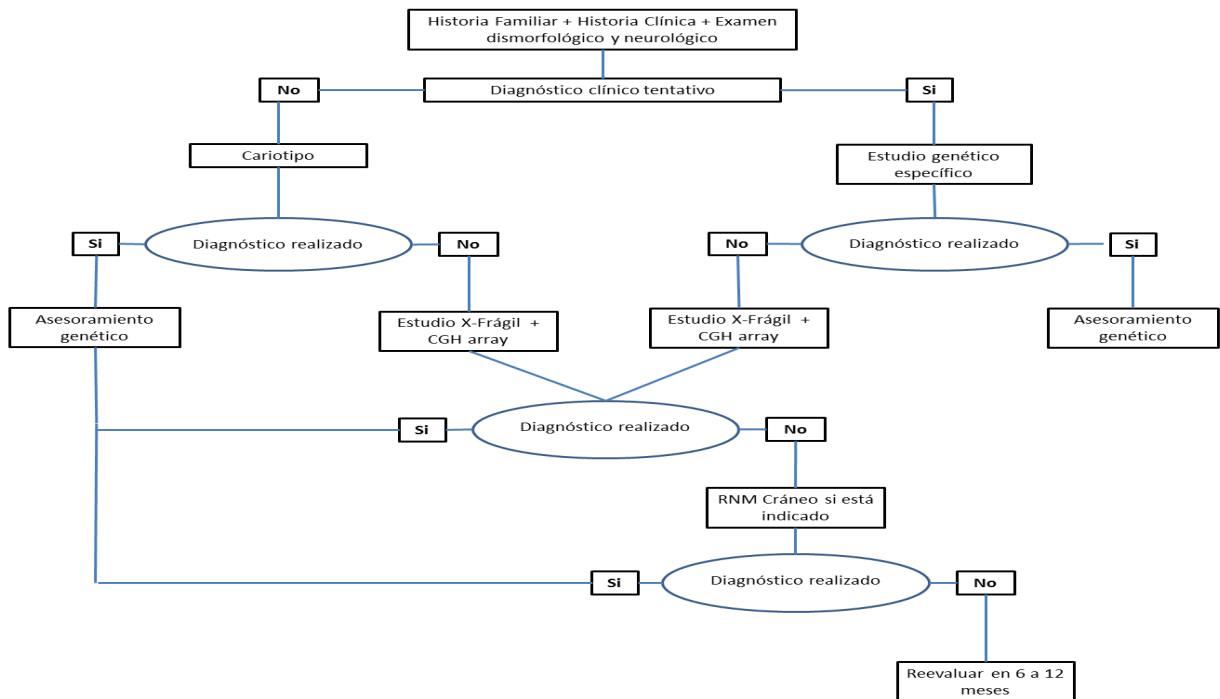


Figura 1. Algoritmo diagnóstico usado para la evaluación de pacientes con discapacidad intelectual de causa desconocida. El mismo también se aplica en pacientes con TEA. Adaptado de Deth RC (4) según la experiencia de la Policlínica del Genética del Departamento de Genética.

Cinco genes con reordenamientos genómicos se han asociado directamente con el ST, estos son *IMMP2L*, *NRNX1*, *CTNNA3*, *NLGN4X* y *CNTNAP2*. De estos, la alteración de *NLGN4X* se asocia con TEA. Además, hay evidencia de asociación independiente de *IMMP2L*, *NRNX1*, *CTNNA3*, *NLGN4X* y *CNTNAP2* con el autismo.

Por lo antes expuesto, se demuestra que existe una superposición entre ambos trastornos que sobrepasa los aspectos clínicos y epidemiológicos evidentes, teniendo su base en la genética molecular [48].

Sabiendo que los TEA incluyen comportamientos obsesivo-compulsivos parece lógico sospechar una posible superposición con el trastorno obsesivo compulsivo (TOC). Varios estudios familiares han mostrado que familiares de pacientes autistas presentan TOC en diferentes grados de severidad. Al comparar los pacientes

con TEA se encontró que los individuos con una mayor tasa de comportamiento repetitivo tenían un riesgo tres veces mayor de tener uno o ambos padres con TOC [49].

Es evidente que, el estudio de la arquitectura genética de los diferentes trastornos psiquiátricos y su superposición nos permitirá avanzar hacia nuevos y más eficaces sistemas de diagnóstico y tratamiento.

Aplicaciones Clínicas

Diagnóstico genético

El autismo es actualmente de diagnóstico clínico, basado fundamentalmente en la historia médica y familiar, la historia de desarrollo, ayudado por herramientas tales como ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) y ADI-R (Autism Diagnostic Observation Interview-Revised) [21, 24, 50].

Si se considera probable el diagnóstico de TEA se recomienda realizar el asesoramiento genético y estudios genéticos (Figura 1) [4].

Cabe destacar la necesidad de contar con nuevos marcadores de la enfermedad que permitan acortar los tiempos entre la consulta inicial, el diagnóstico y el inicio del tratamiento. Habitualmente son los padres quienes notan primero comportamientos inusuales en sus hijos. Si bien muchas veces estas dificultades se perciben antes de los 2 años, el diagnóstico se retrasa hasta los 4 años aproximadamente. Hay evidencias contundentes que indican cómo el diagnóstico precoz y el comienzo temprano del tratamiento mejoran el pronóstico funcional [24, 51].

Actualmente no existen marcadores genéticos de utilidad demostrada para el diagnóstico o pronóstico de los TEA. El cariotipo y el test molecular para síndrome de X frágil son recomendados para el diagnóstico etiológico de TEA, pero solamente en un 5% de los casos. Los microarrays, que revelan alteraciones genómicas (microreordenamientos) en un 10-20% de los casos, han probado ser mejores a la hora de detectar anomalías genéticas y por lo tanto se consideran estudios de primera línea [37]. En algunos casos se recomienda realizar estudios en genes específicos o buscar otros cambios genéticos que no sean detectables por microarrays [24, 51].

Como estrategia para resolver la dificultad planteada por el hecho que no hay dos pacientes iguales, se ha planteado identificar subgrupos fenotípicos, estratificando a la población y clasificando los biomarcadores según los grupos obtenidos y facilitar lo que a veces es una verdadera “odisea diagnóstica” [50].

Dado el importante beneficio que tiene la terapia precoz en estos niños, ha sido fundamental fijar metas en la búsqueda de biomarcadores, tanto de riesgo como de diagnóstico. Si bien éstas no se alcanzaron aún se esperan avances en los próximos años que permita complementar los criterios diagnósticos actuales, como ya ha ocurrido en otras afecciones.

Tratamiento

Dada la amplia heterogeneidad que caracteriza a estos trastornos y la dificultad que esto implica en el diagnóstico, en el momento de plantear un tratamiento es necesario individualizarlo. En la práctica actual no existe un tratamiento único y específico para el autismo, sino que se debe realizar un abordaje integral que incluye desde terapias educativas hasta tratamientos farmacológicos sintomáticos.

Se busca tratar al autismo como una afección global, sin centrarse únicamente en los síntomas más llamativos de esta enfermedad [38, 53-55]. En cuanto al tratamiento no farmacológico, se ha comprobado que la terapia conductual y educativa precoz logran una mejoría en el comportamiento de estos niños, siendo necesario un abordaje multidisciplinario. Existen otras terapias alternativas de uso general para los pacientes con TEA, por ejemplo: suplementos de vitamina C y B12, suplementos de piridoxina y magnesio, melatonina (trastornos del sueño), probióticos, oxigenoterapia hiperbárica, oxitocina, omega 3 y dieta rica en antioxidantes [38, 53, 55, 56].

Hay diversos agentes farmacológicos que pueden ser efectivos en el tratamiento de los síntomas comportamentales, los cuales de no ser controlados pueden interferir en la vida diaria. Entre ellos se destacan: antipsicóticos atípicos (Risperidona, Aripiprazol), inhibidores de la recaptación de neurotransmisores (Fluoxetina, Escitalopram), antidepresivos tricíclicos (Clomipramina, Nortriptilina), anticonvulsivantes (Divaloprex, Lamotrigina, Levetiracetam), medicamentos para el trastorno de déficit atencional/hiperactividad (Metilfenidato, Atomoxetina), antagonistas del glutamato (Amantadina, Memantina) [53, 56, 57].

Existe una gran variabilidad en la respuesta a estos fármacos, la que puede ser explicada por la heterogeneidad genética de estos trastornos y en las respuestas farmacocinéticas [58]. Los avances en farmacogenética son un área de potencial utilidad en la mejora en los tratamientos individualizados según el genotipo del paciente [59].

Conclusiones y perspectivas

Es de destacar la importancia del componente genético en la etiología de los TEA, puesto en evidencia tanto en estudios clásicos (estudios de gemelos y familiares) como a través de las nuevas tecnologías como GWAS, microarrays y secuenciación del genoma completo.

Es importante reconocer el impacto que genera a nivel familiar el diagnóstico de esta alteración, lo que deberá ser tenido en cuenta para un abordaje integral, precoz y multidisciplinario.

Los avances en el descubrimiento de nuevos factores implicados en la etiología de los TEA son de suma importancia a la hora de realizar un diagnóstico precoz asistido por la genética. Entre estos factores se destacan los hallazgos en cuanto a las mutaciones de novo, factores epigenéticos y de factores genéticos compartidos entre distintas afecciones neuropsiquiátricas.

El conocimiento de la base genética que subyace a los TEA posibilitaría la detección de casos de acuerdo a un perfil genético con fenotipos similares. Esto 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

- Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Perrone AL, Fernández-Jaén A. Trastornos del espectro autista. Puesta al día (I): introducción, epidemiología y etiología. *Acta Pediatr Esp*. 2013;71(8):e217-e223.
- Díaz-Anzaldúa A, Díaz-Martínez A. Contribución genética, ambiental y epigenética en la susceptibilidad a los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol*. 2013;57:556-68.
- Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res*. 2011 Mar 22;1380:42-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2010.11.078>
- Deth RC. Genomics, intellectual disability, and autism. *N Engl J Med*. 2012 Jun 7;366(23):2231-2. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1204397#SA1>
- Trottier G, Srivastava L, Walker CD. Etiology of infantile autism: a review of recent advances in genetic and neurobiological research. *J Psychiatry Neurosci*. 1999;24(2):103-15.
- Asociación Americana de Psiquiatría. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Arlington: Asociación Americana de Psiquiatría, 2013.
- Lintas C, Persico AM. Autistic phenotypes and genetic testing: state-of-the-art for the clinical geneticist. *J Med Genet*. 2009 Jan;46(1):1-8. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2008.060871>
- Quaak I, Brouns MR, Van de Bor M. The dynamics of autism spectrum disorders: how neurotoxic compounds and neurotransmitters interact. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10(8):3384-408. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph10083384>
- Eapen V, Crnčec R, Walter A. Exploring links between genotypes, phenotypes, and clinical predictors of response to early intensive behavioral intervention in autism spectrum disorder. *Front Hum Neurosci*. 2013;11(7):567. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2013.00567>
- Müller R-A. The study of autism as a distributed disorder. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2007;13(1):85-95. <http://dx.doi.org/10.1002/mrdd.20141>
- Banerjee S, Riordan M, Bhat MA. Genetic aspects of autism spectrum disorders: insights from animal models. *Front Cell Neurosci*. 2014 Feb 24;8:58. <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2014.00058>
- Veenstra-VanderWeele J, Cook EH. Molecular genetics of autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*. 2004 Sep;9(9):819-32. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001505>
- Hoekstra RA, Bartels M, Verweij C, Boomsma DI. Heritability of autistic traits in the general population. *Arch Pediatr Adolesc*

- Med. 2007;161(4):372-7. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.161.4.372>
14. Marco EJ, Skuse DH. Autism-lessons from the X chromosome. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2006 Dec;1(3):183-93. <http://dx.doi.org/10.1093/scan/nsl028>
 15. Freitag CM, Staal W, Klauck SM, Duketis E, Waltes R. Genetics of autistic disorders: review and clinical implications. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010 Mar;19(3):169-78. <http://dx.doi.org/10.1007/s00787-009-0076-x>
 16. El-Fishawy P, State MW. The genetics of autism: key issues, recent findings and clinical implications. *Psychiatr Clin North Am*. 2010 Mar;33(1):83-105. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2009.12.002>
 17. Levitt P, Campbell DB. Review series. The genetic and neurobiologic compass points toward common signaling dysfunctions in autism spectrum disorders. *J Clin Invest*. 2009;119(4):747-54. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI37934>
 18. Kinney DK; Munir KM, Crowley DJ, Miller AM. Prenatal stress and risk for autism. *Neurosci-Biobehav Rev*. 2008 Oct;32(8):1519-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.06.004>
 19. Álvarez I, Camacho-Arroyo I. Bases genéticas del autismo. *Acta Pediatr Mex*. 2010;31(1):22-8.
 20. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012 Sep;14(3):281-92.
 21. Hu VW. From Genes to Environment: Using integrative genomics to build a "systems level" understanding of autism spectrum disorders. *Child Dev*. 2013 Jan-Feb;84(1):89-103. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8624.2012.01759.x>
 22. Williams S. Genetics: searching for answers. *Nature*. 2012 Nov 1;491(7422, supp):S4-S6. <http://dx.doi.org/doi:10.1038/491S4a>
 23. Camino León R, López Laso E. El espectro autista. *Vox Paediatrica*. 2006;14(2):7-15.
 24. Johnson NL, Giarelli E, Lewis C, Rice CE. Genomics and autism spectrum disorder. *J Nurs Scholarsh*. 2013 Mar;45(1):69-78. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1547-5069.2012.01483.x>
 25. Patterson, Paul H. Modeling autistic features in animals. *Pediatr Res*. 2011;69(5 pt 2):34R-40R. <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e318212b80f>
 26. Stamou, M, Streifel KM, Goines PE, Lein PJ. Neuronal connectivity as a convergent target of gene × environment interactions that confer risk for Autism Spectrum Disorders. *Neurotoxicol. Teratol*. 2013 Mar-Apr;36:3-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2012.12.001>
 27. Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breaking point cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell*. 1991;65(5):905-14.
 28. Bagni C, Tassone F, Neri G, Hagerman R. Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *J Clin Invest*. 2012;122(12):4314-22. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI63141>
 29. Chonchaiya W, Schneider A, Hagerman RJ. Fragile X: A family of disorders. *Adv Pediatr*. 2009;56:165-186. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yapd.2009.08.008>
 30. Bienvenu T, Carrié A, de Roux N, Vinet MC, Jonveaux P, Couvert P. et al. MECP2 mutations account for most cases of typical forms of Rett syndrome. *Hum Mol Genet*. 2000;9:1377-84.
 31. Mefford HC, Eichler EE. Duplication hotspots, rare genomic disorders and common disease. *Curr Opin Genet Dev*. 2009 Jun;19(3):196-204. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gde.2009.04.003>
 32. Buxbaum JD. Multiple rare variants in the etiology of autism spectrum disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(1):35-43.
 33. Devlin B, Scherer SW. Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Curr Opin*

- Genet Dev. 2012 Jun;22(3):229-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gde.2012.03.002>
34. Raggio V, Roche L. Perfil genómico de riesgo en la práctica clínica. *Rev Méd Urug.* 2009;25(1):45-58.
 35. Carter MT, Scherer SW. Autism spectrum disorder in the genetics clinic: a review. *Clin Genet.* 2013 May;83(5):399-407. <http://dx.doi.org/10.1111/cge.12101>
 36. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature.* 2012 Apr 4;485(7397):237-41. <http://dx.doi.org/10.1038/nature10945>
 37. Jiang Y, Yuen RKC, Jin X, Wang M, Chen N, Wu X, et al. Detection of clinically relevant genetic variants in autism spectrum disorder by whole-genome sequencing. *Am J Hum Genet.* 2013 Aug 8;93(2):249-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.06.012>
 38. Siniscalco D, Cirillo A, Bradstreet JJ, Antonucci N. Epigenetic findings in autism: new perspectives for therapy. *Int J Environ Res Public Health.* 2013 Sep;10(9):4261-73. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph10094261>
 39. Lasalle JM. Epigenomic strategies at the interface of genetic and environmental risk factors for autism. *J Hum Genet.* 2013 Jul;58(7):396-401. <http://dx.doi.org/10.1038/jhg.2013.49>
 40. LaSalle JM. A genomic point-of-view on environmental factors influencing the human brain methylome. *Epigenetics.* 2011 Jul;6(7):862-9. <http://dx.doi.org/10.4161/epi.6.7.16353>
 41. Jiang, Yong-hui, Ehlers MD. Modeling Autism by SHANK gene mutations in mice. *Neuron.* 2013 April 10;78(1):8-27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.03.016>
 42. Berko ER, Suzuki M, Beren F, Lemetre C, Alaimo CM, Calder RB, et al. Mosaic epigenetic dysregulation of ectodermal cells in autism spectrum disorder. *PLoS Genet* [Internet]. 2014 May [consultado 2015 agos 31];10(5):e1004402. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1004402> <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1004402>
 43. Rommelse N, Franke B. Shared heritability of attentiondeficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2010 Mar;19(3):281-295. <http://dx.doi.org/10.1007/s00787-010-0092-x>
 44. Brennand KJ, Simone A, Tran N, Gage F. Modeling psychiatric disorders at a cellular and network levels. *Mol Psychiatry.* 2012 Dec;17(12):1239-1253. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2012.20>
 45. Doherty JL, Owen MJ. Genomic insights into the overlap between psychiatric disorders: implications for research and clinical practice. *Genome Med.* 2014 Jan;6(4):29. <http://dx.doi.org/10.1186/gm546>
 46. Owen MJ. Implications of genetic findings for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012 Sep;38 (5):904-907. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbs103>
 47. Carroll LS, Owen MJ. Genetic overlap between autism, schizophrenia and bipolar disorder. *Genome Med.* 2009;1(102). <http://dx.doi.org/10.1186/gm102>
 48. Clarke RA, Lee S, Eapen V. Pathogenic model for Tourette syndrome delineates overlap with related neurodevelopmental disorders including Autism. *Translational Psychiatry.* 2012 Oct;2:e163. <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2012.93>
 49. Jacob S, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF. Autism Spectrum and Obsessive-Compulsive Disorders: OC behaviors, phenotypes and genetics. *Autism Res.* 2009 Dec;2(6):293-311. <http://dx.doi.org/10.1002/aur.108>
 50. Hu VW. Subphenotype-dependent disease markers for diagnosis and personalized treatment of autism spectrum disorders. *Dis Markers.* 2012 Jan;33(5):277-88. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/123456>

- dx.doi.org/10.3233/DMA-2012-0916
51. Voineagu I, Yoo HJ. Current progress and challenges in the search for autism biomarkers. *Dis Markers*. 2013 Jan;35(1):55-65. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/476276>
 52. Shen Y, Dies KA, Holm IA, Bridgemohan C, Sobeih MM, Caronna EB, et al. Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2010 Apr [consultado 2015 agos 31];125(4):e727-35. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/125/4/e727.long> <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-1684>
 53. Kumar B, Prakash A, Sewal RK, Medhi B, Modi M. Drug therapy in autism: a present and future perspective. *Pharmacol Rep*. 2012;64(6):1291-304.
 54. Lee YJ, Oh SH, Park C, Hong M, Lee AR, Yoo HJ, et al. Advanced pharmacotherapy evidenced by pathogenesis of autism spectrum disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2014 Apr;12(1):19-30. <http://dx.doi.org/10.9758/cpn.2014.12.1.19>
 55. Vismara LA, Rogers SL. Behavioral treatments in autism spectrum disorder: what do we know? *Annu. Rev. Clin. Psychol*. 2010;6:447-68. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.121208.131151>
 56. Sung M, Chin CH, Lim CG, Liew HSA, Lim CS, Kashala E, et al. What's in the pipeline? Drugs in development for autism spectrum disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Jan;10:371-81. <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S39516>
 57. Owley T, Brune CW, Salt J, Clin D, Laura Walton L, Guter S, et al. A pharmacogenetic study of escitalopram in autism spectrum disorders. *Autism Res*. 2010 Feb;3(1):1-7. <http://dx.doi.org/10.1002/aur.109> doi: 10.1002/aur.109
 58. Polanczyk G, Bigarella MP, Hutz MH, Rohde LA. Pharmacogenetic approach for a better drug treatment in children. *Curr Pharm Des*. 2010 Jan;16(22):2462-73. <http://dx.doi.org/10.2174/138161210791959872>
 59. Correia CT, Almeida JP, Santos PE, Sequeira AF, Marques CE, Miguel TS, et al. Pharmacogenetics of risperidone therapy in autism: association analysis of eight candidate genes with drug efficacy and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J*. 2010 Oct;10(5):418-30. <http://dx.doi.org/10.1038/tpj.2009.63>