



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

INVESTIGACION DE LA GENETICA DEL AUTISMO
APLICADA AL ESTUDIO DE UNA GENEALOGIA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A :

ALBERTO SERAFIN RIVERA CUEVAS

ASESORA: DRA. SANDRA DIAZ BARRIGA ARCEO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

2005.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: ALBERTO SEPAGN

RIVERA CUEVAS

FECHA: 7-8-05

FIRMA: [Signature]

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Investigación de la genética del autismo aplicada al estudio de una genealogía.

que presenta el pasante: Alberto Serafín Rivera Cuevas
con número de cuenta: 9226292 6 para obtener el título de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 30 de agosto de 2005

PRESIDENTE

QFB. Ma. Esther Revuelta Miranda

VOCAL

Dra. Sandra Díaz Barriga Arceo

SECRETARIO

QFB. Rosalba Bonilla Sánchez

PRIMER SUPLENTE

QFB. Gabriela Escalante Reynoso

SEGUNDO SUPLENTE

MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy

[Handwritten signatures and initials of the board members]

Los niños artistas viven en su propio mundo al que no podemos llegar



Construí un puente

*Que partía de ninguna parte, que cruzaba la nada
Y me preguntaba si habría algo en el otro lado.*

Construí un puente

*Que salía de la niebla, que cruzaba la oscuridad
Y esperaba que hubiera luz del otro lado.*

Construí un puente

*Que partía de la desesperación, que cruzaba el olvido
Y sabía que habría esperanza en el otro lado.*

Construí un puente

*Que partía del desamparo, que cruzaba el caos
Y confiaba en que habría fuerza en el otro lado.*

Construí un puente

*Que partía del infierno, que cruzaba el terror
Y era un buen puente, un puente fuerte, un puente hermoso.*

Era un puente que construí yo mismo

*Con solo mis manos por herramientas, mi obstinación por
Pilares, mi fe por tramas y mi sangre por remaches.*

Construí un puente y lo cruce,

Pero no había nadie que me encontrara en el otro lado.

" Jim " (Sue y col. 1996)

DEDICATORIAS

El siguiente trabajo lo dedico al oído de dios protector, a mi eterno lucero de la mañana, a esa gran sabiduría que siempre me acompaña, al amor mas grande de mi vida que me acerca con dios.

Le agradezco a mi madre y hermanas por su incalculable apoyo.

Le agradezco a todas aquellas personas, profesores y amigos que me apoyaron y confiaron en mi. Me seria imposible citarlos a todos ya que temo caería en el terrible error de olvidar colocar algún nombre y a su vez me costaría mucho trabajo decidir quien seria el primero en la lista ya que todos son importantes, por lo tanto me disculpo si no los nombro mas aclaro que en verdad son importantes y se que siempre podré confiar en ustedes

A todos mis amigos, GRACIAS.

ÍNDICE GENERAL

Índice de figuras	VI
Resumen	1
Objetivos	2
Introducción	3
Capítulo 1 Autismo	
1.1. Generalidades del autismo	5
1.1.1. Síndrome de Kanner	8
1.1.2. Síndrome de Asperger	10
1.1.3. Autismo de Alto funcionamiento	11
1.1.4. Autismo atípico	12
1.2. Trastornos que se pueden confundir con el autismo	
1.2.1. Síndrome de Rett	12
1.2.2. Trastorno desintegrativo de la infancia, incluye: psicosis desintegrativa, síndrome de Sèller, demencia infantil, psicosis simbiótica	13
1.2.3. Trastorno hiperkinético con retraso mental y movimientos estereotipados.	14
1.3. Teorías de la causa	14
1.3.1. Sustancias Similares a los opiáceos	15
1.3.2. Teoría de Gluten/Caseína	16
1.3.3. Deficiencia de Dipeptidil peptidasa	16
1.3.4. Teoría de las vacunas y el autismo	16
1.3.5. Teoría del sulfato libre	17
1.3.6. Teoría de la metilación	17
1.3.7. Teoría de la autoinmunidad	17
1.3.8. Teoría de infecciones virales	18
Capítulo 2: Tras la huella del autismo	
2.1. Epidemiología del autismo	19
2.2. La agregación familiar del autismo	21
2.2.1. Los déficits cognoscitivos en hermanos y gemelos	22

2.3. Citogenética del autismo	23
2.3.1. Polimorfismos cromosómicos de regiones constitutivas de heterocromatina y regiones organizadoras del nucleolo	24
2.3.2. Síndrome del X frágil y autismo	25
2.3.3. Síndrome de Rett y autismo	27
2.4. Mapeo genómico para la susceptibilidad de autismo	28
2.4.1. Primer estudio de barrido genómico en el síndrome de Asperger	28
2.4.2. Genes y síndrome de Kanner	29
2.4.3. Cromosoma 3 y el trastorno autista	29
2.4.4. Cromosoma 2 en el desorden autista	30
2.4.5. Estudios genéticos de desórdenes autísticos y el cromosoma 7	31
2.4.6. Consideraciones genéticas y cromosoma 15	36
2.5. NAAR lanza el mayor proyecto de genética del autismo	36
Capítulo 3: Caso clínico	
3.1. Metodología de la investigación	38
Resultados	40
Análisis y discusión	44
Conclusiones	48
Glosario	49
Referencias	53

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1: Trastornos generalizados del desarrollo	6
Figura 2: Modelo dimensional del espectro autista	8
Figura 3: Teoría de Causas	15
Figura 4: Relación de género en el autismo	20
Figura 5: Trastornos presentes en el autismo	21
Figura 6: Aberraciones citogenéticas heredables de una familia estudiada por Ashley-Koch.	24
Figura 7: Metafases parciales en bandejo C	24
Figura 8: Mapa genómico del cromosoma 2	30
Figura 9: Ideograma del cromosoma 7 mostrando la posición relativa de unión encontrados en distintos estudios	33
Figura 10: Pedigrí de la familia estudiada por Ashley-Koch.	34
Figura 11: Notación usada para elaborar un pedigrí	39
Figura 12: Árboles genealógicos de los casos índice	41
Figura 13: Árbol genealógico de la familia nuclear de los casos índice	42
Figura 14: Herencia genética propuesta para nuestro caso clínico	46
Figura 15: Curva de umbral	52

RESUMEN

El autismo es un severo trastorno neuropsiquiátrico que comprende distintas características. Para facilitar la comprensión del espectro, se ha dividido en 2 categorías conocidas como autismo típico y atípico o no específico, a su vez el primero se subclasifica en tres categorías conocidas como síndrome de Kanner, alto funcionamiento y síndrome de Asperger. Existen otros trastornos que se pueden confundir con el autismo como son el síndrome de Rett, el trastorno desintegrativo de la infancia o el trastorno hiperkinético con retraso mental.

Debido a que este padecimiento se aborda clínicamente con la finalidad de tratar de rehabilitar al paciente, se hace muy poco hincapié en el asesoramiento genético para la familia del caso índice. Por ello en la presente investigación, por un lado se realizó un análisis de los avances más recientes en la materia, abordado por los estudios genómicos para que con estos nuevos conocimientos se brindara el primer nivel de asesoramiento a una familia que presenta dos casos de autismo.

La revisión hemerográfica y en red indicó que se han encontrado marcadores genéticos en los cromosomas 1, 3, 4, 6, 13 y 18 en un barrido para el síndrome de Asperger y se obtuvo evidencias para varios marcadores probados en 11 regiones cromosómicas posiblemente ligadas al síndrome de Kanner en los cromosomas 2,4,3,5,6,7,10,15,16,18,19 y X.

El análisis genético realizado en esta tesis se basó en la elaboración de un árbol genealógico el cual se desarrolló a partir de una investigación de campo por medio de entrevistas bajo un formulario preestablecido. Se obtuvo la genealogía hasta la cuarta generación de esta familia. En los resultados observamos alteraciones neurológicas o de lenguaje en parientes de la misma línea filial que nuestros propositus. Se encontró que los factores hereditarios tienen un papel importante y se propone la probable existencia de una heterogeneidad genética considerando al modelo poligénico con participación de genes de complementación, como el más apropiado para entender la herencia de este trastorno.

OBJETIVOS

Desarrollar un compendio informativo sobre los avances más recientes de las investigaciones sobre la genética del autismo, con el fin de contribuir a la elaboración de nuevas estrategias experimentales que ayuden a buscar las causas que provocan este síndrome.

Realizar el análisis genealógico de una familia con 2 hijos, ambos con autismo, para tratar de determinar el modo de herencia genética del padecimiento.

INTRODUCCIÓN

Existen distintos trastornos que alteran la forma del pensamiento y que se supone deben tener relación con la herencia genética, hagamos notar que al hablar de la forma de pensamiento, no estamos hablando de las distintas ideas que pueden surgir o la forma de educación dada que nos lleve a una ideología, más bien hablamos de los distintos procesos biológicos a nivel celular que aún no están bien determinados pero que condicionan de una forma fisiológica la realización del proceso de pensar, percibir e interpretar nuestro entorno.

Un niño autista es una persona con una forma biológica distinta de pensar ya que predomina un razonamiento analítico por encima del razonamiento emocional (o también llamado simbólico), son niños con una amplia capacidad para percibir detalles y una muy variada forma de codificar las señales del ambiente, por lo cual, también son personas de poca adaptación en nuestro entorno.

En esta tesis se trata de dar una explicación, lo más cercana de lo que es un niño autista y sus múltiples características, los distintos trastornos que se pueden confundir con el autismo, algunas de las teorías más relevantes que tratan de explicar el origen del mismo y la influencia genética que tiene este trastorno. Todo esto con la finalidad de brindar elementos para el asesoramiento genético de las familias con niños afectados.

Cuando Kanner y Asperger describen el trastorno en los años cuarenta, destacan en sus informes una peculiar conducta en los padres de niños autistas. En 1943 Kanner atribuía el trastorno al ambiente familiar ya que describía a los padres como seres insensibles, que tienen que descongelarse para procrear un hijo (Sue y col. 1996), posteriormente el mismo Kanner describió a los padres como autistas de éxito siendo uno de los primeros en pensar que posiblemente existía una implicación genética. Con el paso del tiempo la observación en el campo clínico denota a los padres de niños autistas con ciertas características en su conducta que no parecen comunes y que son muy semejantes a las conductas de los niños con el trastorno, entre las cuales encontramos poca sociabilidad, narraciones muy extensas en las pláticas con varios detalles y que gradualmente pierden el sentido con finales irrelevantes, comentarios sin sentido lógico, literalidad en el entendimiento de los comentarios o instrucciones, etc. Estas características que en los años cuarenta no se les

había dado mucha importancia, actualmente han llevado a los psiquiatras y psicólogos a considerar que el trastorno autista tiene importantes implicaciones genéticas.

Para poder determinar el tipo de herencia se inició la búsqueda de alguna relación heredable que se pudieran observar principalmente en hermanos, posteriormente se intentó buscar marcadores citogenéticos como son las aberraciones cromosómicas (sitios frágiles, translocaciones, deleciones, etc.) y actualmente se utiliza la biología molecular para poder determinar alelos implicados.

Aunque se encontraron en algunas familias rasgos citogenéticos importantes, éstos no fueron uniformes en la mayoría de los niños afectados, presentándose inclusive algunos de estos marcadores con cierta frecuencia (principalmente sitios frágiles) en pacientes sanos.

Cuando la investigación sobre el trastorno autista giró su vista hacia los marcadores moleculares se realizaron intensas investigaciones que hasta la fecha no concluyen, en las cuales se encontraron locus implicados en casi todos los cromosomas, sobresaliendo principalmente el cromosoma 2, 7 y con menor importancia el 3, 10 y 15.

La investigación, aunque avanzada, no ha podido determinar en forma precisa algún marcador que se pueda relacionar con el trastorno autista, implicando demasiados genes distribuidos en distintos cromosomas por lo cual se ha llegado a pensar en un posible trastorno de herencia multifactorial.

El caso clínico que se presenta en esta tesis, corresponde a un análisis genealógico donde dos hermanos de distinto sexo y que no son gemelos presentan el trastorno autista. El niño mayor tiene un desorden tipo Kanner, mientras que la niña (hija menor) presenta al parecer un trastorno de Asperger.

Capítulo 1

AUTISMO

1.1. Generalidades del autismo

El autismo es un severo trastorno neuropsiquiátrico de etiología desconocida con profundas consecuencias para los padres y sus familiares, caracterizado por daños en la comunicación social y conductas e intereses estereotipados y repetitivos, correspondientes a alteraciones en la forma de interpretar la información perceptual y a una deficiencia en el proceso cognoscitivo caracterizada por una preponderancia del pensamiento analítico sobre el pensamiento simbólico.

Es un trastorno generalizado del desarrollo (figura 1) y forma parte de lo que se denomina como espectro autista o autístico por ser un complejo abanico de características que no están bien delimitadas dando pie a que pueda existir una gran movilidad en el diagnóstico, es decir, presenta en gran medida una variabilidad de características que se pueden observar durante el desarrollo del niño además, de la profundidad del desorden que presenta cada paciente. Las anomalías en el desarrollo se presentan en los tres primeros años de vida y las características del síndrome permanecen hasta la edad adulta.

Como el autismo es un trastorno del desarrollo, la forma de evaluarlo o diagnosticarlo consiste en evaluar las distintas etapas de éste y las habilidades que los niños deben presentar con relación a su edad como el CI, habilidades motoras tanto finas como gruesas, lenguaje, entre otras; por medio de los distintos test psicológicos, también se apoya el diagnóstico con electroencefalogramas, donde la mayoría de los niños autistas presentan inmaduración cerebral y/o posibles crisis epilépticas, además de la observación psiquiátrica donde se busca concuerden los rasgos del niño con los descritos a continuación.

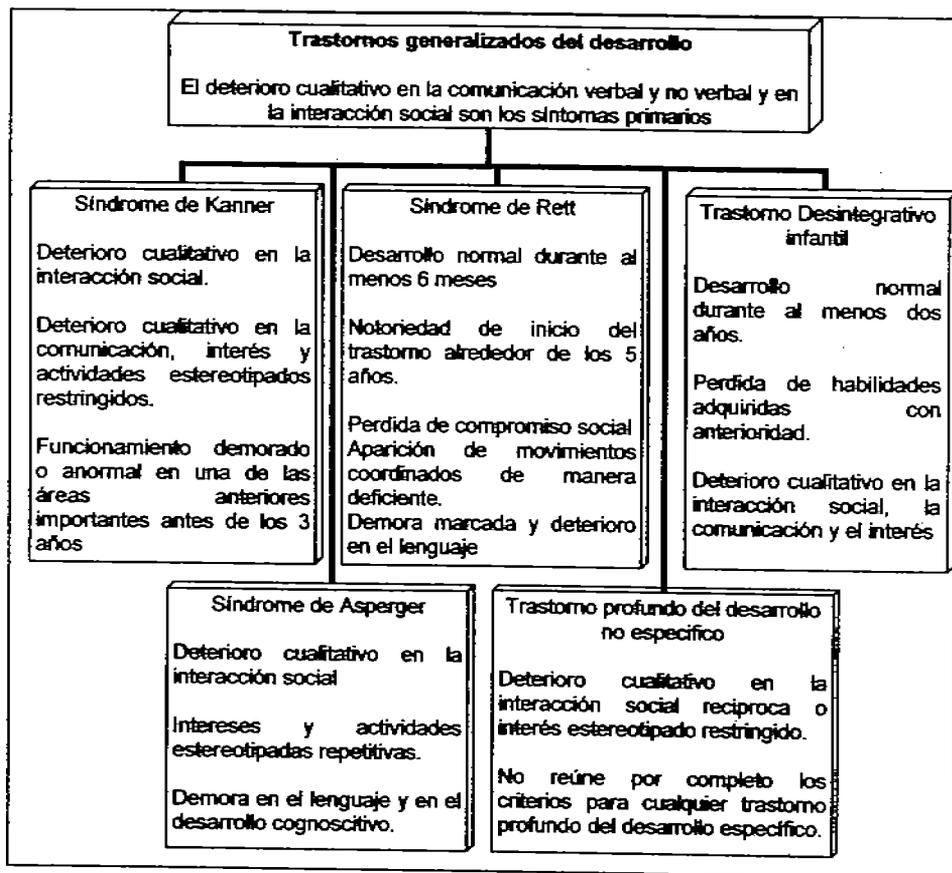


Figura 1. Trastornos generalizados del desarrollo (Sue y col. 1996)

De acuerdo al manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) en su apartado Criterios Diagnósticos 299.00, el Síndrome Autista, requiere para ser diagnosticado:

A) Un total de 6 (o más) síntomas del tipo (1), (2) y (3) con al menos dos del tipo (1), y uno de cada uno de los tipos (2) y (3):

1) Alteración cualitativa de interacción social, manifestada a través de al menos dos de los siguientes puntos:

a) Discapacidad marcada en el uso de comportamientos no-verbales múltiples, tales como mirar a los ojos, expresión facial, postura del cuerpo y gestos para regular la interacción social.

b) Incapacidad de desarrollar relaciones con compañeros de su edad, apropiadas al nivel de desarrollo.

c) Ausencia de la búsqueda espontánea de compartir el disfrute, el interés o los logros personales con otras personas (ej.: ausencia de acciones de mostrar, traer o apuntar los objetos de interés a otras personas).

d) Ausencia de reciprocidad social o emocional (nota: en la descripción, se dan los siguientes ejemplos: no participar activamente en juegos simples sociales, prefiriendo actividades solitarias o involucrando a otros en actividades sólo como simples herramientas o ayudas "mecánicas").

2) Discapacidad cualitativa en la comunicación, manifestada por al menos uno de los siguientes síntomas:

a) Retraso, o ausencia total, del desarrollo del lenguaje hablado (no acompañado por intentos de compensación con modos alternativos de comunicación como el lenguaje de gestos o mímico).

b) En individuos con lenguaje apropiado, discapacidad marcada en la habilidad de iniciar o mantener una conversación con otros.

c) Uso del lenguaje estereotipado y repetitivo o lenguaje idiosincrásico.

d) Ausencia de juegos de representación o imitación social variados y apropiados al nivel de desarrollo.

3) Patrones restringidos, repetitivos y estereotipados, de comportamiento, intereses y actividades, que se manifiestan por al menos uno de los siguientes síntomas:

a) Preocupación que abarca uno o más patrones estereotipados y restrictivos de interés, anormal en intensidad o focalización.

b) Apego aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos no funcionales.

c) Manías motoras repetitivas y estereotipadas (ej.: aleteo o contorsión de manos o dedos, o movimientos complejos del cuerpo completo).

d) Preocupación persistente por partes de objetos (ej.: ruedas de coches).

B) Retraso o funcionamiento anormal en por lo menos una de las siguientes áreas que aparecen antes de los 3 años de edad.

- a) Interacción social.
- b) Lenguaje utilizado en la comunicación social.
- c) Juego simbólico o imaginativo.

C) El trastorno no se explica mejor por un síndrome de Rett o de un trastorno desintegrativo infantil.

El espectro autista puede entonces presentar distintas características por lo cual dificulta su diagnóstico pudiéndose confundir con otro tipo de trastornos parecidos. Para facilitar la comprensión del espectro, se ha dividido en 2 categorías conocidas como autismo típico y atípico o no específico, a su vez el primero se subclasifica en tres categorías conocidas como síndrome de Kanner, alto funcionamiento y síndrome de Asperger (figura 2).

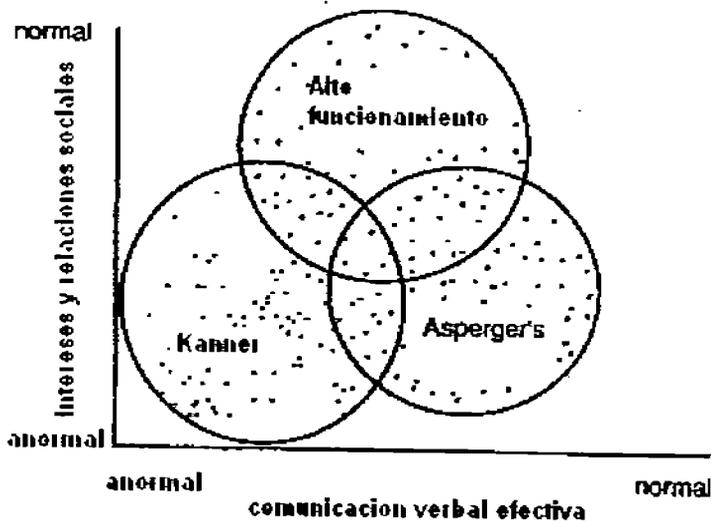


Figura 2. Modelo dimensional del espectro autista (modificado de Bishop, 1989)

1.1.1. Síndrome de Kanner

En 1943 Leo Kanner, un psiquiatra infantil, describió por primera vez un grupo de niños que compartían síntomas junto con niños psicóticos que también exhibían conductas

únicas, aplicando por primera vez el término autismo infantil (Rodríguez, 1997). Dentro de esta categoría se encuentran los casos más severos del espectro, Kanner destaca las siguientes características, que parecían ser comunes a todos los niños que observó:

Extrema soledad. Los niños no se relacionan normalmente con las personas, especialmente con otros niños y parecen felices cuando se les deja solos.

Deseo obsesivo de invarianza ambiental o insistencia en la monotonía. Los niños se molestan enormemente con las perturbaciones en su rutina y con los cambios en sus actividades del momento o con los objetos que les rodean y muestran una gran resistencia tanto en los cambios en su actividad como una especial insistencia en mantener preservado lo más idéntico al ambiente (Sarason, 1996).

Memoria excelente. Los niños que vio Kanner demostraban una capacidad sorprendente para memorizar grandes cantidades de material sin sentido a efectos prácticos, pero las cosas que memorizan tienen que cubrir características de interés para el niño además de ser una memoria fotográfica verbal y/o visoespacial, siendo capaces de reproducir lo que observan o escuchan, por ejemplo, pueden realizar una pintura de algún paisaje pero si su campo visual memorizado contenía algún cartel fragmentado, el niño reproduce la imagen con todo y los textos incompletos sin hacer distinción de omisión o de interpretación de los fragmentos (Sue y col. 1996).

Potencial cognitivo. Kanner creyó que la memoria y destrezas sobresalientes de algunos casos eran el reflejo de una inteligencia fuera de lo común, ya que estos niños presentan grandes capacidades en actividades específicas a pesar de que muchos niños tienen dificultades de aprendizaje. Las habilidades de los niños autistas varían desde una deficiencia mental profunda hasta capacidades superiores, pero incluso una habilidad total superior esta asociada con áreas de menos competencia. En algunas personas autistas la irregularidad es tan marcada que un talento excepcional puede llegar a coexistir con una incompetencia mental total. La mayoría de los niños autistas, quizá un 70%, tienen deficiencia mental con CI de escala completa menor que 70 y no serán adultos independientes (Sue y col. 1996).

Rasgos físicos. Estos niños no presentan rasgos fenotípicos con los que se puedan caracterizar.

Hipersensibilidad a los estímulos. Kanner observó que muchos de los niños reaccionaban intensamente a ciertos ruidos y a algunos objetos, así como una selectividad muy especial con ciertos alimentos o colores, pero este rasgo puede relacionarse también con conductas obsesivas.

Mutismo o lenguaje sin intención comunicativa real. Estos niños normalmente no desarrollan un lenguaje, en los casos en los que sí hay desarrollo se presentan trastornos como palilalia, ecolalia y/o dislalia.

Motricidad y juegos. En general son niños muy hábiles siendo común a todos ellos una serie de movimientos estereotipados muy característicos, tales como, el giro, el aleteo, el balanceo, etc. Una característica muy peculiar es la apraxia presente en estos pacientes, en algunos es tan severa que no tienen idea de cómo imitar gestos, golpear sus pies, saltar o tomar un lápiz. En cuestión a sus juegos podemos decir que no son propositivos, carecen de juego imaginativo y se caracteriza por estar muy limitado a sus estereotipias y manías como puede ser enfilear juguetes, manipular ciertas partes del mismo, correr atrás de alguien o en círculos y se sienten bien jugando solos ya que tienen una notoria incapacidad de incorporar a otro niño en su juego (Sue y col. 1996; Rodríguez, 1997).

Atención: Es muy difícil capturar la atención de una persona con síndrome de Kanner, aunque son capaces de centrar su atención durante horas en su actividad favorita u observando algo que les genere curiosidad, también pueden estar atendiendo todo su entorno "a barridas de ojos" sin posar su vista en rostros humanos o sin aparentar la atención que están poniendo con una actitud dispersa (Rodríguez, 1997).

1.1.2. Síndrome de Asperger

Se trata de un trastorno caracterizado por el mismo tipo de déficit cualitativo de la interacción social propia del autismo, además de la presencia de un repertorio restringido, estereotipado y repetitivo de actividades e intereses (Aldo y Barbero, 2001). Difiere sin embargo del síndrome de Kanner en que no hay déficits o retrasos del lenguaje o del desarrollo cognoscitivo. La mayoría de los afectados son de inteligencia normal, pero suelen ser marcadamente torpes desde el punto de vista motor. En el Trastorno de Asperger el niño habla antes de iniciar la deambulacion, e intenta comunicarse aunque de forma

unilateral, evita el contacto ocular, y vive en "nuestro mundo" pero a su manera, siendo su pronóstico más favorable que en el síndrome de Kanner (Wikipedia, 2005).

El síndrome de Asperger es de detección más tardía ya que muchos pacientes pueden integrarse a la vida social aunque con varias dificultades; estos niños son rechazados socialmente debido a sus conductas tan peculiares, ya que predomina el pensamiento analítico, acostumbran hacer comentarios muy pomposos con varios tecnicismos denotando una actitud aparentemente pedante, son poco sociables debido a que tampoco comprenden los juegos imaginativos, les gusta centrar las pláticas en las cosas que son de su atención y el rasgo que los lleva ante el especialista es su aparente deterioro en la vida académica, inicialmente son considerados niños superdotados ya que su memoria prodigiosa hace creer que tienen un CI muy elevado, pero a medida que se complica la abstracción de los conceptos estos niños van presentando decrementos por no poder desarrollar un buen pensamiento simbólico confundiendo con un niño con problemas de déficit de atención e hiperactividad (Sue y col., 1996)

1.1.3. Autismo de alto funcionamiento

Actualmente no se tiene una división clara entre el síndrome de Kanner y el de Asperger considerándolos en algunos lugares como padecimientos diferentes, mientras que en México, los investigadores más adentrados en el tema consideran que se trata de un mismo trastorno pero con diferentes grados de profundidad; entre las amplias posibilidades de variables que se pueden encontrar en el trastorno autista existe un punto intermedio entre ambos diagnósticos dificultando su ubicación en alguno de estos dos síndromes, estos pacientes son catalogados como autistas de alto funcionamiento (Munro, 2005).

Estos pacientes presentan retrasos tanto en lenguaje como en sus capacidades cognoscitivas pero no llegan a ser invalidantes como en el síndrome de Kanner pero si mantienen manías acentuadas, a su vez tienen mejor destreza motora que los Asperger; el C.I. esta ubicado por encima del retraso mental y en ocasiones puede rebasar los estándares normales, estas personas, aunque llegan a tener apegos emocionales, son aisladas, poco expresivas y predomina el rasgo característico del espectro autista al ser literales en el entendimiento. En general tienen un buen pronóstico y tienen gran posibilidad de lograr una vida independiente en la edad adulta.

1.1.4. Autismo atípico

Se trata de un trastorno generalizado del desarrollo que difiere del autismo por que el desarrollo anormal o alterado se presenta después de los tres años de edad además de no presentar alteraciones en todas las áreas características en el autismo, como ejemplo tenemos la esquizofrenia infantil. También se considera autismo atípico a esos casos donde los individuos tiene otro tipo de problemas patológicos donde el autismo es una consecuencia secundaria, tales como retraso profundo cuyo bajo nivel de rendimiento favorecen la manifestación del comportamiento desviado específico requeridos para el diagnóstico de autismo, otros trastornos graves son X frágil, esclerosis tuberculosa, fenilcetonuria, y un sin fin de padecimientos donde el autismo es una de las múltiples consecuencias provocadas por el padecimiento específico. Tiene sentido, por consiguiente el distinguir el autismo atípico del autismo (Asociación El camino, 2001).

1.2. Trastornos que se puedan confundir con el autismo

1.2.1. Síndrome de Rett (SR)

Se trata de un trastorno descrito hasta ahora sólo en niñas y en ocasiones en síndrome de Klinefelter, cuya causa no está bien comprobada pero que se ha diferenciado por sus características de comienzo, curso y sintomatología de otros trastornos (NIDS, 2005), además de tener un marcador específico en la parte terminal del brazo largo del cromosoma X llamado gen MeCP2.

Este síndrome, a diferencia del autismo, se divide en 4 fases o estadios (Aldo y Barbero, 2000):

Estadio I. Aparición: 6-18 m. tiene una duración de meses, se observa detención del desarrollo, desaceleración del crecimiento de la cabeza/cerebro, desinterés en actividades de juego o en el ambiente, pueden observarse retardos en el desarrollo de la motricidad gruesa, hipotonía congénita benigna, síndrome Prader-Willi. Se le describe como una "niña buena", calmada y plácida.

Estadio II. Estadio Destructivo Rápido, aparece alrededor de 1 a 3 años, dura de semanas a meses. Se caracteriza por regresión rápida del desarrollo con irritabilidad, las habilidades con propósito y el lenguaje hablado y expresivo se pierden, se observa pérdida

del uso propositivo de la mano, convulsiones, estereotipias tales como el retorcimiento y "lavado" de manos sobre la línea media; estrujado, aplausos, palmadas, llevar manos a la boca, manifestaciones autísticas, insomnio, conductas auto-agresivas (morder los dedos, cachetadas), disturbios visuales/auditivos así como desórdenes neurodegenerativos, parálisis cerebral espástica-atáxica, degeneración espino-cerebelar. Comienzan a hacerse notorias las dificultades respiratorias, episodios de apnea e hiperventilación, sin embargo la respiración es normal durante el sueño.

Estadio III: Estadio de Meseta. Aparece en etapa preescolar y Escolar (2 a 10 años), tiene una duración que va de meses a años. Presentan retardo mental severo, demencia aparente con mejoría de las características autistas, convulsiones, estereotipias de manos típicas, ataxia y apraxia prominentes y algunas veces se acompaña de movimiento coreoatéticos, hiperreflexia y rigidez progresiva, hiperventilación, apnea durante la vigilia, pérdida de peso con buen apetito, escoliosis y cifoescoliosis temprana, leucodistrofia, distrofia neuroaxonal, síndrome de Angelman. Se observa una mejoría de la conducta, menos irritabilidad y llanto. Muchas de las niñas con SR permanecen la mayor parte de su vida en este estadio.

Estadio IV. También llamado de Deterioro Motor Tardío. Se presenta cuando cesa el Estadio III, 5-15-25 años y dura décadas. Se caracteriza por una movilidad reducida, algunas niñas cesan de caminar, otras nunca lo han hecho, disturbios tróficos de los pies, ausencia completa de lenguaje expresivo/receptivo, no hay mayor deterioro cognitivo de la comunicación o de las destrezas manuales, los movimientos repetitivos pueden bajar en frecuencia, la escoliosis se convierte en la característica prominente, la rigidez y la distonía también se presentan como características importantes, el contacto visual mejora. La pubertad aparece a la edad esperada en la mayoría de estas niñas.

1.2.2. Trastorno desintegrativo de la infancia, incluye: psicosis desintegrativa, síndrome de Sélzer, demencia infantil, psicosis simbiótica.

Se trata de un trastorno profundo del desarrollo definido por la presencia de una etapa previa de desarrollo normal con una fase bien definida de pérdida de capacidades previamente adquiridas, que tiene lugar en el curso de pocos meses y que afecta como mínimo a varias áreas del desarrollo, junto con la aparición de anomalías típicas del

comportamiento social y de la comunicación. Con frecuencia hay un período prodrómico de enfermedad poco definido, durante el cual el niño se vuelve inquieto, irritable, ansioso e hiperactivo, a lo que sigue un empobrecimiento y una pérdida del lenguaje y el habla, acompañado por una desintegración del comportamiento. En algunos casos la pérdida de capacidad tiene una progresión continua (en general cuando el trastorno se acompaña de una alteración neurológica progresiva diagnosticable), pero con mayor frecuencia el deterioro progresa sólo durante unos meses, se estabiliza y más tarde tiene lugar una mejoría limitada. El pronóstico es malo en general y la mayoría de los individuos quedan afectados de retraso mental grave. No hay certeza de hasta que punto esta alteración es diferente del autismo. En algunos casos el trastorno puede ser secundario a una encefalopatía, pero el diagnóstico debe hacerse a partir de las características del comportamiento (Asociación el camino, 2001).

1.2.3. Trastorno hipercinético con retraso mental y movimientos estereotipados

Se trata de una categoría de dudosa validez nosológica. Se incluye aquí sin embargo, porque los niños con retraso mental (CI inferior a 50) con problemas importantes de hiperactividad y déficit de atención, tienen con frecuencia un comportamiento estereotipado. Además, estos niños no suelen beneficiarse de un tratamiento con fármacos estimulantes (al contrario de aquellos de CI en el rango normal) al que pueden responder con reacciones disfóricas intensas (a veces con inhibición psicomotriz) y en la adolescencia la hiperactividad tiende a ser reemplazada por una hipoactividad (una forma que no es frecuente en los niños hipercinéticos con inteligencia normal). Este síndrome suele acompañarse de tipos variados de retrasos del desarrollo, ya sean específicos o generalizados. No es bien conocido hasta qué punto esta forma de comportamiento está en función del bajo CI o de un daño cerebral orgánico (Asociación el camino, 2001; DSM IV).

1.3. Teorías de causas

La peculiaridad del trastorno autista a generado una gran diversidad de opiniones referentes a que lo causa, y lo único que se puede decir acertadamente es que en general son personas físicamente sanas, y en menor índice presentan trastornos secundarios como son permeabilidad intestinal, intolerancia o alergia a ciertos alimentos (de acuerdo a la experiencia clínica del Hospital Psiquiátrico Infantil de México N. Navarro), por lo cual las distintas teorías que mas adelante se describirán (figura 3), aunque no son erróneas, tampoco

son totalmente acertadas para poder explicar que origina este trastorno, además de que en ninguna de estas posibilidades se conoce realmente el mecanismo de acción o las interacciones químicas o biológicas implicadas que conducen al trastorno autista.



Figura 3. Teorías de causas

1.3.1. Sustancias Similares a los Opiáceos:

Existen al menos tres diferentes tipos de receptores opiáceos: μ , δ y κ . Cuando una molécula opiácea se adhiere a un receptor en el cual "encaja", se desactiva la adenilato ciclasa, llevando a una disminución del AMP cíclico (AMPC) intracelular.

El Dr. Alan Friedman, químico-físico de Johnson & Johnson, ha aislado e identificado péptidos en la orina o suero utilizando una espectrometría simple y de masas. El Dr. Friedman comparó las muestras de un niño normal con las de un niño autista. La cantidad de sustancias en un niño autista resultaron en un orden de magnitud mayor. Algunas de éstas sustancias incluyen Casomorfina, A-Gladina, Dermorfina, Deltorfina II, Péptidos moduladores de Morfina, Péptido Novel de Autismo I y Péptido Novel de Autismo III. Estos péptidos tienen interacción con otros neuropéptidos. Por ejemplo la dermorfina solamente se encuentra en niños autistas y en la parte dorsal de las ranas lanzadoras de veneno que se encuentran en cautiverio. Se piensa que estas moléculas similares a los opiáceos son la causa de los síntomas del autismo (FELAC, 2004).

1.3.2. Teorías de Gluten/Caseína

En algunos individuos que no pueden metabolizar el gluten se produce una Gladina-A, la cual se une a los receptores opiáceos C y D. Estos receptores se asocian con alteraciones en el estado de ánimo y en la conducta; aparentemente una dieta estricta libre de gluten y caseína reduce los niveles de péptidos opiáceos y mejora el autismo en algunas personas (FELAC, 2004).

1.3.3. Deficiencia de Dipeptidil Peptidasa

Alan Friedman y sus colegas han incursionado en el papel potencial que juega la deficiencia de Dipeptidil-Peptidasa IV (DPP-IV) en el autismo. Algunos han llegado a sugerir que la deficiencia de DPP-IV puede ser la explicación de todas las anomalías que se observan en el autismo. Cuando el penúltimo residuo es prolina, la DPP-IV (que es una peptidasa sérica), elimina los dipéptidos de terminal-N secuencialmente de los polipéptidos que tiene terminales N no sustituidas.

La única enzima conocida que divide la casomorfina es la dipeptidil peptidasa IV o DDP-IV, y aparentemente está ausente o reducida en los niños autistas. El gen responsable de esta enzima se encuentra distal de otros genes sospechosos en autismo, en los cromosomas 2 y 7q, y se expresa en riñón, intestino delgado, hígado, la barrera hematoencefálica y está involucrado en la activación de las células T.

La DPP-IV recibe varios nombres. Cuando se presenta en la superficie de una Célula T se le conoce con el nombre de CD26.

El Dr. Friedman postula que la DPP-IV puede estar ausente por mecanismos genéticos (probablemente a través de dos genes recesivos) o porque la enzima ha sido desactivada, posiblemente mediante un mecanismo auto-immune. Se ha propuesto que las personas autistas de nacimiento no producen DPP-IV, y las que se han desarrollado de manera normal y luego han presentado una regresión, tienen el DPP-IV desactivado a través de un mecanismo adquirido (FELAC, 2004).

1.3.4. Teoría de las vacunas y el autismo

El Dr. Andrew Wakefield, gastroenterólogo del Hospital Royal Free de Londres, Inglaterra, descubrió una posible conexión entre el autismo y una infección viral asociada con

la vacuna de MMR (sarampión, paperas y rubéola). Se piensa que el daño en el autismo, es provocado por un tipo de reacción alérgica iniciada por la reacción del cuerpo a dicha vacuna. Esta respuesta autoinmune puede afectar también al Dipeptidil-Peptidasa IV (DPP-IV), reduciendo sus niveles, y por tanto relacionando las vacunas a la teoría de excesos de opiáceos en autismo (Valerian, 2005).

1.3.5. Teoría del sulfato libre

La Dra. Rosemary Waring (1993) ha demostrado niveles bajos de sulfato libre en el plasma de niños autistas. La homeostasis de sulfato libre es regulada primordialmente por su reabsorción en los túbulos renales. Waring, demostró una deficiencia en la capacidad de la sulfurtransferasa de los sujetos con autismo. Esta alteración no es la consecuencia de la falta de una enzima (sulfur transferasa), sino de la insuficiencia de iones de sulfato para que se lleve a cabo la sulfuración. Las pruebas utilizadas para estimar la actividad de la sulfurtransferasa se apoyan en la conversión del paracetamol a su sulfato.

El funcionamiento inadecuado del sistema de la sulfur-transferasa afecta el metabolismo de algunos neurotransmisores. El metabolismo de la serotonina (5-HT) se afecta y aparecen metabolitos inusuales (como el alucinógeno bufotenina).

1.3.6. Teoría de la metilación

La metilación es un procedimiento metabólico importante, que posiblemente se encuentre defectuoso en el autismo, y que participa en el control del exceso de histamina, la promoción de la producción de la serotonina, varias funciones cerebrales y en el control de la expresión (FELAC, 2004).

1.3.7. Teoría de la autoinmunidad

Una posible causa del autismo puede involucrar un defecto en la regulación inmune, particularmente en la autoinmunidad (Warren, 1986).

Los anticuerpos cerebrales para la proteína básica de mielina (anti-MBP) y para la proteína del filamento del axón neuronal (anti-NAFP) han sido encontrados en niños autistas (Singh y col., 1998). Treinta y tres niños autistas (menores de 10 años) fueron comparados con 18 niños normales en las mismas edades. En el 58% de los niños autistas (19 de 33) se encontraron anticuerpos en suero contra proteína básica de mielina, comparado con

solamente 7 de 50 (4%) de los sueros de los niños control (Warren, 1990). El diagnóstico de autismo fue realizado al menos por un psiquiatra pediátrico y un psicólogo clínico infantil, utilizando criterios del DSM-IV. En virtud de que aproximadamente el 60% de los niños autistas presentan retraso mental, se estudiaron 20 niños con retraso mental debido a causas desconocidas y 12 niños con síndrome de Down como controles de estos trastornos. Las pruebas para la detección de anticuerpos contra MBP en suero fueron realizadas con una técnica de inmunoaglutinación de proteínas. Los resultados indicaron que los niños autistas tienen 8.3 veces mayor incidencia de anticuerpos contra MBP que un niño control. Ninguno de los 12 niños con síndrome de Down y solamente 3 de los 20 niños con retraso mental, presentaron reacciones positivas a los anticuerpos. Los autores concluyeron que el retraso mental en un niño autista no está relacionado a la producción de anticuerpos contra MBP (FELAC, 2004).

1.3.8. Teoría de infecciones virales

La teoría viral del autismo se apoya en una inmunosupresión relativa, la cual se piensa está en el tracto intestinal y una infección viral que produce los síntomas del autismo en el sistema nervioso central. La inmunoglobulina A secretora (SIgA) es una importante defensa en el intestino contra las infecciones virales y comúnmente se postula que está disminuida en el autismo.

Se conoce que la Encefalitis viral provoca la aparición de enfermedades similares al autismo, particularmente cuando ocurre en edad temprana (FELAC, 2004).

Entre los virus que pueden invadir el tracto gastrointestinal, se encuentra el herpes simple (HSV), que se ha encontrado en el sistema nervioso entérico humano, del cual migra al SNC incluyendo a la amígdala central (Gesser y col., 1997). Otros estudios han demostrado que HSV tiende a migrar hacia el cerebelo y al lóbulo temporal, es capaz de afectar el lenguaje, puede migrar de manera intraneuronal sin causar encefalitis, y una vez dentro del SNC puede permanecer oculto a la vista por largos periodos de tiempo no hay signos periféricos, y no hay marcadores detectables en Líquido Cefalorraquídeo.

Algunos investigadores especulan sobre un subgrupo en el espectro autista donde la patología gastrointestinal de niños, provee la ruta por la cual el HSV migra al sistema nervioso central y produce los síntomas autistas.

Capítulo 2

2. TRAS LA HUELLA DEL AUTISMO

2.1. Epidemiología del autismo

Inicialmente se pensaba que el trastorno autista era una rara condición, calculándose una prevalencia de 4 a 5 por cada 10000 individuos (Steffenberg y Gillberg, 1986), pero hay que considerar que estaba acotada por muchos factores, cuando se empezó a estudiar este trastorno se creía que era un padecimiento primordialmente de las clases altas ya que era donde había más incidencia, ahora comprendemos que lo que sucedía era que las clases bajas no tenían conocimiento del trastorno y por falta de recursos muchos de los casos que se presentaron en estos estratos sociales no eran reportados; otro factor importante para considerar equivocada esta estadística es que estaba sustentada en estudios de países con alto desarrollo, donde ya se tenía un antecedente del problema, pero en países en vías de desarrollo como es el nuestro, el trastorno autista empezó a ser investigado alrededor de los años 80, casi 40 años después de que fue descrito por Kanner (1943) y por Asperger (1944), por lo cual no se integraban muchos de estos casos a la estadística, confundiendo con otro tipo de trastornos como esquizofrenia infantil, retraso mental ideopático y otros tantos más. En estudios más recientes se han indicado tasas para autismo en creciente aumento. Fombonne en 1999 realizó una investigación epidemiológica con datos de 1966 a 1998 concluyendo que la prevalencia del desorden es alrededor del 18.7 de cada 10000, pero algo que es muy importante denotar es que la mayoría de las estadísticas no incluyen al síndrome de Asperger por lo cual esta cifra corresponde solo a personas con síndrome de Kanner. En 1997 estadísticas publicadas por la sociedad nacional de autismo (USA), sugieren que si estos son incluidos la tasa se eleva a casi 90, acercándose al 1% de la población.

En la mayoría de casos basados en estudios de población, el predominio de autismo en los hermanos de niños autistas se ha estimado en aproximadamente 2% a 3% (August y col. 1981). Mientras este número es pequeño, es 50 a 100 veces mayor que la proporción esperada de autismo en la población que puede ser de 4 a 5 por 10 000, considerando que solo se habla del síndrome de Kanner (Steffenberg y Gillberg, 1986). También puede ser desestimado el riesgo real para el hermano ya que muchas familias con un niño autista escogen limitar la maternidad. En un amplio estudio familiar de autismo, Ritvo y col.

(1989) informaron un riesgo de autismo de 8.6% para los hermanos nacido después del caso índice (el riesgo de la repetición).

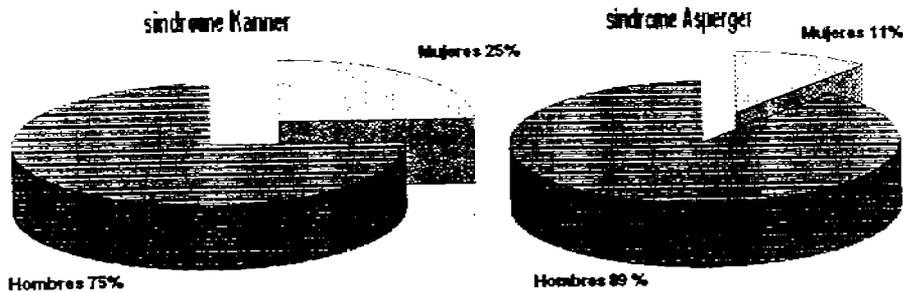


Figura 4. Relación de género en el autismo

La relación de la población con respecto al género también es muy peculiar ya que de cada 4 personas con síndrome de Kanner 3 son hombres y 1 es mujer (figura 4), y de cada 9 con síndrome de Asperger 8 son hombres y solo 1 es mujer (Howlin y Ashgarian, 1999), también podemos incluir en estos datos una incidencia del 35% aproximadamente donde se presenta epilepsia (Rutter, 1970), 25% se relacionan con otros trastornos metabólicos como X frágil (Feinstein y Reiss, 1998) o Esclerosis tuberosa (Smalley, 1998), y alrededor del 80% se relacionan con alguna discapacidad del aprendizaje (figura 5). Como dato de importancia a este respecto podemos indicar que los psiquiatras del Hospital Psiquiátrico Infantil de México N. Navarro reportan una alta incidencia de conductas "raras" o más bien con similitudes en los padres de niños autistas con relación a sus hijos. Por lo tanto las estimaciones de herencia sugieren que más del 90% de la variación fenotípica del desorden autista se debe a causas genéticas (Bailey y col. 1995).

Se han descrito tres tipos de asociaciones genéticas: (1) la agregación familiar del autismo, que es más común en los hermanos de niños afectados; (2) la agregación familiar de otros desórdenes en los miembros familiares del niño autista (una variedad de desórdenes apacibles, pero probablemente relacionados) y (3) El autismo aparece en pocas asociaciones con desórdenes particulares de etiología genética conocida (Folstein y Piven, 2001).

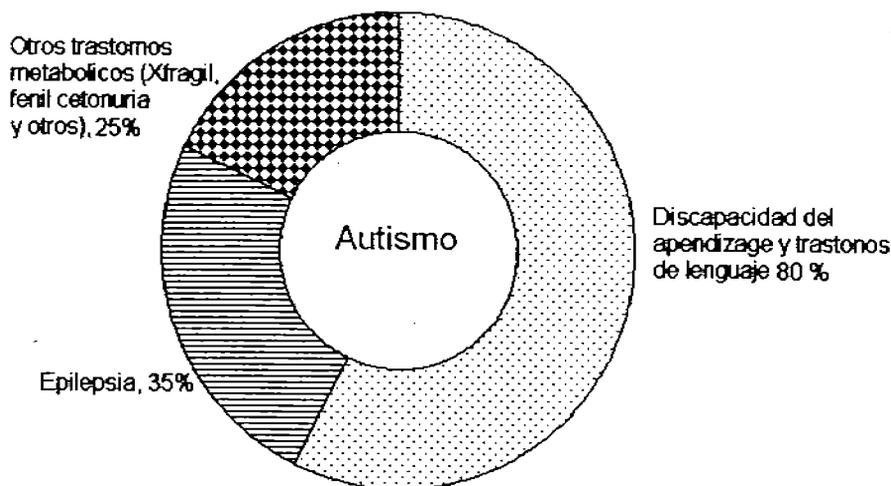


Figura 5. Trastornos presentes en el autismo

2.2. La agregación familiar de autismo

El estudio de miembros familiares fué cada vez más importante por las observaciones clínicas de rarezas sociales en algunos padres y por el informe frecuente de una historia de desórdenes del desarrollo para leer y deletrear en padres y hermanos. Estos déficits o trastornos están siendo recientemente bien documentados usando valoraciones estandarizadas de cognición, personalidad, lenguaje social, y de desorden psiquiátrico. La aparición de rareza social en los padres y hermanos fue aprovechada por Wolff y col. (1988), en un estudio notaron que los padres de niños autistas eran significativamente diferentes a una serie de sujetos control en rasgos como comunicación deficiente, excesivamente cautelosos, y desinhibidos. En un estudio de Landa y col. (1989) se informó una proporción significativamente superior de déficits en dos características, uso social de lenguaje (el lenguaje pragmático) y en concretar relatos (el discurso narrativo) en los padres de individuos autistas comparados también con sujetos control. Donde aproximadamente 30% de los padres de autistas proporcionan demasiados detalles y dan relatos vagos; también son incapaces de dejar su giro interactivo y contar historias que nunca poseían una

conclusión sensata. Estos resultados no podrían atribuirse a CI o educación ya que se igualaron los padres de autistas y los sujetos control.

También se observó que hermanos de individuos con desorden autista tienen del 100 al 150 % más de riesgo para tener el desorden autista comparado con la población en general (Bolton y col, 1994; Bailey y col, 1995). Este riesgo es superior a los riesgos recurrentes de hermano para otros desórdenes genéticos complejos como la esquizofrenia (Risch y col., 1990).

2.2.1. Los déficits cognoscitivos en hermanos y gemelos

En un estudio en gemelos, donde uno de los dos presentaba autismo, de Foistein y Rutter (1977), encontraron una proporción superior de déficits cognoscitivos (ej., lectura, ortografía y articulación desordena; retraso del lenguaje y retraso mental) en el hermano no autístico de gemelos MZ (monocigotos 6/7) que en el hermano no autístico de gemelos DZ (dicigotos 1/10). La proporción de concordancia para las dificultades cognoscitivas (incluyendo aquéllos diagnosticados como autistas) era de 82% para los pares de MZ y 10% para los pares de DZ. Estos resultados se han reproducido por LeCouteur y col. (1989) y sugieren que las anomalías cognoscitivas pueden ser más apacibles, pero la expresión se relaciona con una anomalía genética subyacente en el autismo.

En los estudios anteriores, el diagnóstico de déficits cognoscitivos se basaba principalmente en los registros oficiales de dificultades descritas por la madre. August y col. (1981) con pruebas de lectura, ortografía y CI en los hermanos de niños autistas y comparándolos con los hermanos de sujetos control con síndrome de Down, encontraron una proporción superior de déficits cognoscitivos en los hermanos de niños autistas. Sin embargo, los déficits sólo se encontraron en hermanos cuyo CI estaban por debajo de 90 y además eran hermanos del caso índice autista con retraso mental. Basado en este hallazgo, los autores sugirieron que la agregación de déficits cognoscitivos en vez de reflejar una asociación entre la herencia de déficits cognoscitivos y el retraso mental, es más bien una asociación genética entre los déficits cognoscitivos y autismo.

La agregación de desórdenes cognoscitivos en las familias de individuos autistas se ha dirigido a mayores alcances por varios estudios recientes en familias. Piven y col. (1989) entrevistaron a las madres de 37 casos índices autistas adultos preguntándoles sobre sus

otros hijos (N = 67). Se informó que quince por ciento de los hermanos habían tenido desórdenes cognoscitivos cuando eran niños. Ninguno de los hermanos no autísticos estaba mentalmente retrasado, y la mayoría de sus problemas cognoscitivos era leyendo y deletreando. No había ninguna asociación entre el CI del caso índice y la presencia de desorden cognoscitivo en los hermanos en este estudio.

2.3. Citogenética del autismo

Existen distintas publicaciones cubriendo un amplio espectro de anormalidades relacionadas con el autismo, donde se incluyen deleciones intermedias y terminales, translocaciones balanceadas y desbalanceadas e inversiones, también hay ejemplos de marcadores cromosómicos en aneuploidias en autosomas y cromosomas sexuales. Con excepción de los cromosomas 14 y 20, en todos los demás se ha reportado alguna asociación con el autismo, principalmente para el cromosoma 7, 12 y 19. También se han encontrado anormalidades en el cromosoma 15 y más frecuentemente en los cromosomas sexuales, pero cabe denotar que estas anormalidades son relacionadas a padecimientos asociados con el autismo por los rasgos clínicos que no son exclusivos del síndrome y, por lo tanto no son marcadores de autismo, el trastorno generalizado del desarrollo es mas bien, como se ha venido diciendo en este tipo de problemas, una característica secundaria.

En las investigaciones de autismo profundo se ha observado una asociación con la presencia comúnmente de sitios frágiles entre los que se encuentran involucrados los X frágil. Sin embargo estos sitios frágiles aparecen en la arquitectura normal de los cromosomas y muchos de estos fueron encontrados de forma incidental.

Recientemente Ashley-Koch (1999) identificaron un desorden autista en una familia, donde los tres hermanos presentan una inversión paracéntrica idéntica en el brazo largo del cromosoma 7 (Inv (7) (q22-q31.2)) (figura. 6). La madre de los niños también lleva la inversión, pero no tiene desórdenes autísticos. La abuela materna de los niños no lleva la inversión. Los puntos de ruptura de la inversión paracéntrica en esta familia coinciden con los sitios frágiles FRA7E (7q22) y FRA7G (7q31.2). En esta familia 2 de los hermanos presentan trastorno autista mientras que la hermana presenta trastorno en el lenguaje. Más adelante se expondrán otros estudios realizados a esta familia (figura 10).

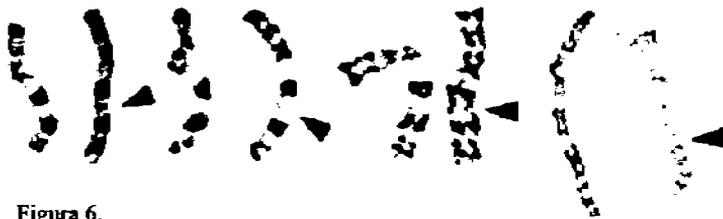


Figura 6.

Aberraciones citogenéticas heredables de una familia, $inv(7)(q22\ q31\ 2)$ en múltiples vistas de cromosomas normales e invertidos del cromosoma 7 del individuo III-1

Las posiciones de inversión se indican con las flechas

2.3.1. Polimorfismos cromosómicos de regiones constitutivas de heterocromatina y regiones organizadoras del nucleolo

En una investigación realizada con 20 individuos (Jucimara y col., 2000), los cuales por la similitud de características fueron todos catalogados comparativamente como individuos con disturbios autísticos, utilizando como sujetos control a individuos con trisomía 21, se buscaron cambios citogenéticos relacionados con el trastorno autistas .

A todos estos niños se les realizó un bandeo G presentando un cariotipo normal con excepción de dos, un caso presentaba un cromosoma 15 extra y el otro presentaba síndrome de X frágil definiendo el cariotipo de ambos respectivamente como 47, XX, der (15) y 46,Y, fra (X)(q27.3). Además se estudiaron sus cariotipos con la técnica de bandeo C y NOR. Los resultados obtenidos demostraban polimorfismos de la heterocromatina o de las regiones organizadoras del nucleolo (RON) en un 75% de los pacientes con disturbios autísticos (figura 7).

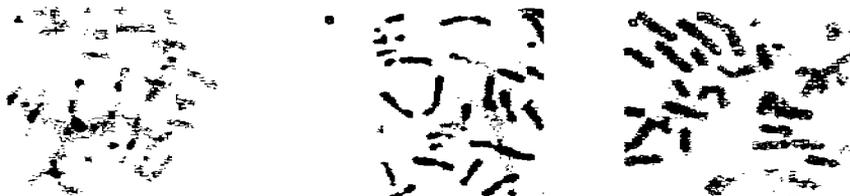


Figura 7. Metafases Parciales en banda C apreciando: (A) cromosoma 1 qh+, (B) cromosoma Dp+, (C) Metafase parcial con coloración de Ag-NOR con satélites predominantes en Dpa+

Se observó tanto aumento como reducción de regiones distales del brazo largo del cromosoma Y (Yqh+ y Yqh- respectivamente), aumento de constricciones secundarias del cromosoma 1 (1qh+) y aumento del brazo corto de uno de los cromosomas del grupo D (Dp+).

En relación a las variantes da RON+ fueron encontrados satélites aumentados en cromosomas de los grupos D y G en siete de los pacientes con disturbio autista (cinco con Dps+ y dos con Gps+).

Aunque estos polimorfismos fueron en cierto modo característicos, cabe aclarar que constituyen variantes comunes observadas también en población normal aunque en menos porcentajes.

Los números de cromosomas marcados con plata (RON+) en las metafases de los pacientes de ambos grupos, fueron semejantes. Mostrándose una variación en ambos pares de cromosomas D.

La mayoría de metafases de los pacientes autistas (63%) presentaron asociaciones de satélites, siendo más frecuente una ocurrencia de una única asociación (41%).

2.3.2. Síndrome del X frágil y autismo

El X frágil (FraX o FRAXA) es un marcador citogenético localizado en Xq27.3 y esta asociado con el síndrome de X frágil (o el síndrome de Martin-Bell). El mecanismo molecular del FRAX es basado en la expansión de un CGG repetido en 5' UTR del gen de FMR1 en la mayoría de pacientes de X frágiles. Este síndrome esta ligado al retraso mental y es la segundo causa genética conocida más común, es ocasionalmente asociado con rasgos físicos particulares como macro-orquidismo, las orejas grandes, y la mandíbula prominente (De Arce y Keams 1994). La región Xq27.3 esta asociada con una proteína llamada FMRP, la cual se encuentra dentro de las neuronas, la proteína FMRP actúa recíprocamente con el mRNA y los ribosomas, haciendo pensar en un papel de regulación de la síntesis proteica. FMRP se sintetiza en las espinas dendríticas como respuesta a la actividad sináptica. La importancia por la cual relacionan este síndrome al autismo es por que los estudios han informado proporciones de FraX en muestras autistas que van de 0% a 16% (Blomquist y col. 1985).

Las estimaciones del predominio agrupado basada en el escrutinio de 614 varones autistas reportados en 12 estudios fue de 7.7% (Brown y col. 1986).

Hay varias posibles explicaciones para la amplia variación en las proporciones informadas de FraX en las muestras de individuos autistas. Primero, cada individuo autista analizado para FraX ha sido tomado en los estudios realizados de distintos lugares (ej, centros residenciales, las clínicas del hospital, las muestras basadas en la población) y puede incluir diferentes poblaciones (ej las proporciones diferentes de sujetos con retraso mental severo). Segundo, los tamaños pequeños de muchas muestras de estudios disminuye la probabilidad de encontrar casos de FraX. Tercero, a la fecha los estudios no han usado las valoraciones estandarizadas y han utilizado diversos criterios de diagnóstico para el autismo. Y, finalmente, el umbral variante (entre 1% y 4% de expresión de FraX) se ha usado para el diagnóstico citogenético de FraX. Además, los recientes registros oficiales de casos han descrito un sitio frágil común a Xq27.2 que puede llevar frecuentemente a resultados falso-positivos en los individuos con los niveles bajos de expresión de FraX (1% a 3%). La naturaleza de la relación entre el autismo y FraX es más complicado por la cuestión de que esta asociación es mediada por el nivel de deterioro cognoscitivo. En la mayoría de los informes que incluyen datos sobre CI, los sujetos autistas con FraX están entre los miembros con mayor deterioro mental de la muestra. Algunos estudios de FraX en el autismo han demostrado que la proporción de FraX en sus muestras del autismo es superior a lo esperado basado en los estudios de la población de FraX en las muestras de personas mentalmente detenidas. Sin embargo, estos estudios no incorporaron a los no autísticos con CI que coincidiera con los grupos control Blomquist y col., 1985). Einfeld y col (1989). examinaron individuos de FraX e individuos sin FraX coincidiendo el CI con el grupo control, sin encontrar alguna diferencia en la proporción de autismo entre los dos grupos. Ellos concluyeron que ese autismo no era asociado con FraX.

Fisch y col (1986), informaron la anomalía de FraX en 12.5% de individuos autistas comparado con 20.6% de los no autísticos de los casos de retraso mental o lento aprendizaje.

La mayoría de los estudios de poblaciones autistas sólo han descubierto FraX en los varones. Un estudio del multicenter en Suecia encuentra X frágil en 13 de 83 varones

(16%) con autismo infantil pero en ninguna de 19 mujeres con autismo infantil (Blomquist y col. 1985). Otros estudios reportan FraX en las mujeres, y unas series más grandes de estudios muestran proporciones similares de FraX en los varones y mujeres con el autismo, aumentando la pregunta de si la asociación previamente informada de FraX en los varones autistas simplemente puede ser debida a los números pequeños de mujeres incluidos en la mayoría de los estudios.

Klauck y col. (1997) concluyeron de los estudios genéticos moleculares de 141 pacientes de 105 familias con casos simples de autismo y 18 familias con casos múltiples, que una asociación de autismo con X frágil es inexistente y que la región de Xq27.3 no es una candidata para el autismo. Stoll (2001) presentó a 11 niños con edad menor a 8 años y con dificultades en el diagnóstico del síndrome de X frágil a esta edad. El autor concluyó en la importancia de realizar la prueba de X frágil para todos los niños con retraso mental, autismo, o el retraso de desarrollo generalizado sin una etiología clara. Aunque sólo un porcentaje bajo de niños con el autismo tiene el síndrome de X frágil, por lo menos la mitad de niños con el síndrome de X frágil tiene las conductas autistas, incluso la no reciprocidad al contacto de los ojos, lenguaje tardío, conductas repetitivas, perturbaciones del sueño, rabieta, conductas autodestructivas, hiperactividad, impulsividad, entre otros.

2.3.3. Síndrome de Rett y autismo

Este trastorno se considera en forma particular ya que sus características clínicas son muy parecidas al autismo además de que presenta un marcador en el cromosoma X en la parte terminal del brazo largo y por lo tanto al inicio lo relacionaban con FraX. Como ya se menciona, este trastorno presenta un marcado llamado gen MeCP2, el cual instruye a las células de todo el cuerpo a producir la proteína Metil-CpG ligante-2 o MeCP2. En el núcleo de las células, la cabeza de la proteína MeCP2 se une directamente al ADN metilado en las regiones de control de determinados genes, mientras que su región posterior se une a un gran complejo de proteínas, que compactan al gen blanco y "silencian" o inhiben su funcionamiento. Esta es la primera enfermedad humana conocida, causada por un defecto en una proteína cuya función sea "silenciar" otros genes (AVR, 2002). El gen está localizado en el cromosoma X (región Xq28, entre los genes para la molécula de adhesión celular (L1CAM) y la región para la ceguera de los colores rojo-verde).

Las niñas con mutación MeCP2, en uno de sus cromosomas X, es capaz de sobrevivir si tienen otro gen MeCP2 normal en su otro cromosoma. A diferencia de las mujeres, los varones poseen un solo cromosoma X, debido a que carecen de una copia que pueda compensar el cromosoma defectuoso, las mutaciones MeCP2 son letales para el feto varón. Esta es la razón por la que el SR solo se presenta en mujeres. Debido a que los dos cromosomas X de las niñas son activados al azar, éstas podrían resultar con un gen MeCP2 normal y activo en algunas células y la copia defectuosa en otras, siendo esta copia defectuosa la que daría pie al desarrollo del Síndrome. De esta forma, la severidad del desorden depende del porcentaje de genes MeCP2 que estén afectados. La porción del gen que hasta el momento ha sido analizado, ha revelado mutaciones que dan cuenta de un aproximado de 50% en los casos de SR, aunque la presencia de la mutación MeCP2 no define el diagnóstico de SR (el cual sigue siendo netamente clínico) ya que la mutación se ha encontrado en sujetos quienes no cumplen con los criterios de SR (podrían estar mostrando una forma leve o más severa del mismo) y, aunque el cuadro clínico es muy parecido al autismo no existe una relación entre estos trastornos (NINDS, 2005).

2.4. Mapeo genómico para la susceptibilidad de autismo.

Se han realizado distintas investigaciones que despejen las relaciones genética existente en el autismo (Barrett y col, 1999; Liu y col, 2001; Philippe y col, 1999; Risch y col, 1999). Muchos de estos estudios se evocan a tratar familias principalmente con casos múltiples de autismo, así como también estudian hermanos gemelos tanto homocigotos como heterocigotos, identificándose varias regiones con posibles implicaciones.

2.4.1. Primer estudio de barrido genómico en el síndrome de Asperger

Algunos investigadores y clínicos piensan que los factores genéticos que causan el síndrome de Asperger son diferentes a los factores genéticos que causan el síndrome de Kanner, aunque ambos trastornos tienen un componente genético.

Investigadores en Finlandia están tratando de aclarar este asunto. Gracias al ADN de 17 familias con antecedentes de síndrome de Asperger, pero sin historia de otros trastornos del espectro autista, los investigadores realizaron el primer estudio de barrido genómico en el síndrome de Asperger. Inicialmente, estos investigadores estudiaron el ADN de 13 familias que incluían 62 individuos con síndrome de Asperger y 4 individuos que no llenaban los

criterios diagnósticos del síndrome pero que tenían rasgos del trastorno. Los investigadores identificaron nueve regiones cromosómicas que podrían contener genes relacionados con el síndrome de Asperger. Estas incluyen regiones en los cromosomas 1, 3, 4, 6, 13 y 18. Análisis adicionales en 17 familias indicaron que las regiones que parecen ser más probables con base en análisis estadísticos se encuentran en los cromosomas 1, 3 y 13. (Ylisaukko y col., 2004).

2.4.2. Genes y síndrome de Kanner

En un estudio realizado en cincuenta y un familias incluyendo hermanos o medios hermanos afectados por autismo, donde la información completa de las características fenotípicas fue proporcionada por los padres (Todas las familias eran caucásicas) con una edad promedio de 13 años para los examinados y una proporción del sexo de 77 niños y 27 niñas, con una distribución del CI no verbal de :CI mayor a 70 para 12.5% de los pacientes, entre 50 y 70 para el 30.5% y menor de 50 para el 57%, se obtuvo evidencias para 12 marcadores de 264 probados en 11 regiones cromosómicas posiblemente ligadas al autismo en los cromosomas 2,4,5,6,10,15,16,18,19 y X. El mayor valor de correlación fue determinado en los cromosomas 18, 19 y 6 y con menor importancia este estudio revelo seis regiones potencialmente involucradas en el autismo en los cromosomas 4q, 5p, 6q, 10q, 18q y Xp. El exceso de alelos compartidos (IBD) fue más significativo en el cromosoma 6q. Otra región potencialmente susceptible fue identificada en el cromosoma 7, el resultado más significativo fue obtenido por una región cerca del marcador D6S283 (Lamb y col., 2000).

2.4.3. Cromosoma 3 y el trastorno autista

Existe evidencia estadística en favor de que en una región del cromosoma 3 puede haber un gen que participa en el desarrollo del autismo. En la actualidad se han identificado dos genes candidatos en este cromosoma: el gen GAT1 y el gen OXTR.

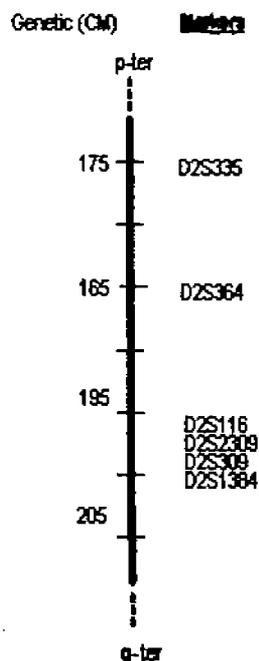
El gen GAT1 codifica para una proteína que actúa en compañía de GABA. Los científicos creen que un exceso o una malfunción de GABA puede sobrestimular el cerebro, ocasionando comportamientos autistas, aunque más bien se relaciona a los procesos epilépticos que llegan a presentar varios niños con este trastorno.

El gen OXTR contiene las instrucciones para fabricar la proteína del receptor de oxitocina. En estudios de animales, el gen OXTR parece funcionar en el cerebro durante la

fase temprana del desarrollo, y probablemente ayuda a que el cerebro se desarrolle. En los seres humanos, el receptor de oxitocina se encuentra en el cerebro, así como en el útero y en las glándulas mamarias. Es interesante anotar aquí que los estudios en animales también han revelado que los ratones que tienen demasiada oxitocina desarrollan comportamientos repetitivos, por ejemplo acicalamiento y actitudes de estiramiento reiterados. Sin embargo, la oxitocina puede actuar de manera diferente en los seres humanos y en los ratones (Explorando el autismo, 2002).

De todos estos marcadores podemos decir que los más relevantes considerando otras investigaciones son el 2, 7 y 15 en los cuales nos evocaremos más adelante

2.4.4. Cromosoma 2 en el Desorden Autista



Existen varios grupos que informan evidencias por ligamiento en la misma región (Buxbaum y col 2001; International Molecular Genetics Study of Autism Consortium [IMGSAC] 2001; Shao y col 2001) del cromosoma 2q, que alberga genes de potencial riesgo para el trastorno autista. Estos investigadores han encontrado una heterogeneidad en los cromosomas 2q (a 186 cM, para D2S364) en un análisis de 95 personas con pares cromosómicos relativamente afectados (ARP) en familias que presentan trastorno autista. Buxbaum y col (2001), restringieron sus análisis a un subconjunto de 49 ARPs (con edad mayor a 36 meses) con trastorno autista y con retraso en el inicio del lenguaje. El análisis de este subconjunto restringido aumentó la evidencia para el ligamiento (bajo el modelo dominante). En un análisis genómico de 99 familias con trastorno autista (Shao y col. 2001), realizado por el Collaborative Autism Team (CAT), se sugiere evidencia para el ligamiento a la misma región del cromosoma 2q

Figura 8. Mapa genómico del cromosoma 2

(D2S116 [198 cM]). Estos picos estaban aproximadamente a 12 cM del pico identificado por Buxbaum y col. (2001) además, se encontró evidencia para el desequilibrio del ligamiento a D2S116. Los marcadores adicionales en la región eran los siguientes genotipos, que incluyen D2S364 y D2S335 (a 175.9 cM), D2S2309 y D2S309 (a 198 cM) y D2S1384 (a 200.4 cM).

D2S364 y D2S335. D2S2309 y D2S309 estaban cercanos al pico que reportan CAT, y D2S1384 flanquea la región (figura 8).

Cabe mencionar que los pacientes con trastorno autista fueron clasificados como si tuviera retraso en el inicio del lenguaje si no dijo su primera palabra antes de los 36 meses identificando cuarenta y cinco familias con autismo y retraso en el inicio del lenguaje y 37 familias con desorden autístico sin retraso en el inicio del lenguaje.

En base a los resultados de Buxbaum y col. (2001), los marcadores del cromosoma 2 fueron reevaluados para el uso de la misma estratificación en retraso del lenguaje. La relación para D2S116 aumentó cuando el análisis se restringió al subconjunto de familias con retraso en el lenguaje. Un marcador adicional, D2S2309, localizado a 198 cM, también dio valores de correlación superiores. La evidencia para la heterogeneidad se disminuyó en el subconjunto de retraso en el lenguaje, desde que la proporción de familias vinculadas presento un aumentó tanto bajo el modelo recesivo como bajo el modelo dominante.

Finalmente, un procedimiento de permutación se dirigió a determinar la importancia del aumento en los valores de correlación para el marcador D2S116. Dando como resultado que es muy improbable que los valores de las correlaciones encontradas para retraso en el lenguaje y el marcador fueran exclusivamente debidos a la casualidad.

2.4.5. Estudios genéticos de desórdenes autísticos y el cromosoma 7

La búsqueda de regiones cromosómicas ligadas al autismo ha indicado que existen genes asociados con este trastorno en el cromosoma 7. Algunos de los genes candidatos en el cromosoma 7 incluyen: FOXP2, WNT2, RELN, HOXA1 y HOXB1.

El primer gen asociado con un trastorno del habla y del lenguaje fue identificado recientemente. El gen FOXP2, descrito por Lai y colaboradores en 2001, está asociado con un trastorno de rara ocurrencia en el que las personas tienen dispraxia verbal del desarrollo y problemas con el procesamiento del lenguaje y con las habilidades gramaticales. Como las personas con autismo también tienen problemas con el desarrollo del habla y del lenguaje, este gen es considerado como un candidato para el autismo, aunque todavía no hay evidencias que indiquen dicha asociación.

El gen WNT2, localizado en el brazo largo del cromosoma 7, está implicado en la dirección del destino de las células. Hay varios tipos de genes WNT, y muchos son activos tanto en el desarrollo del sistema nervioso en los fetos como en el sistema nervioso maduro de los adultos. En el 2001, Wassink y colaboradores informaron haber encontrado una variación en el gen WNT2 más común de lo esperada en individuos con autismo, especialmente en el subgrupo de personas con autismo que presentaban retrasos severos en el desarrollo del lenguaje. Este gen deberá ser estudiado por otros investigadores en otras familias para saber con certeza si está relacionado con el autismo.

El gen RELN en el cromosoma 7 se cree ayuda a regular la manera de como las células cerebrales forman y organizan el cerebro durante el desarrollo fetal. El gen RELN tiene una repetición polimórfica de un trinucleótido, el número de veces que se repite varía en las personas. Investigadores de la Universidad de Duke examinaron la repetición en el gen RELN en las familias participantes del CAT, y en familias del Intercambio de Recursos en Genética del Autismo (AGRE: Autism Genetics Resource Interchange), y encontraron que no existía evidencia significativa para una asociación entre el número de repeticiones en el gen RELN y el trastorno autista. Sin embargo, cuando analizaron separadamente las familias AGRE, sí hallaron evidencia de una posible asociación entre los genes RELN con 8-10 repeticiones y el autismo (Explorando el autismo, 2002).

En 2001, el Dr. Persico y sus colaboradores informaron que en algunos individuos con autismo existían 10 o más repeticiones en el gen RELN. Aunque las diferencias en estos hallazgos de investigación pueden parecer confusas, en conjunto sugieren que las variaciones en el gen RELN justifican estudios adicionales.

Los genes HOXA1 y HOXB1, situados en regiones diferentes del cromosoma 7, están implicados en el desarrollo de una parte del cerebro llamada cerebro posterior (cerebelo y parte del tallo cerebral). Los genes HOX son genes candidatos para el trastorno autista porque algunos individuos con este trastorno tienen cambios en esta parte del cerebro. Las variaciones en el gen HOXA1 en personas con autismo ocurrieron con frecuencia diferente a la que se esperaba estadísticamente. Sin embargo, como también encontraron variaciones en estos genes en individuos sin trastorno autista, aún no está claro si los genes HOXA1 y HOXB1 están implicados directamente en el autismo (Explorando el autismo, 2002).

En estudios recientes se ha encontrado implicación con el cromosoma 7q (IMGSAC, 1998; Philippe y col, 1999). Fisher (y col, 1998) encontró un sitio (SPCH1) en 7q31, que parece ser segregado con una comunicación afectada y un desorden de lenguaje en una extensa genealogía de tres generaciones. El sitio SPCH1 puede ser relevante en el desorden autista debido a las dificultades de lenguaje observadas en los niños con este trastorno. Otro estudio de niños de nivel escolar con y sin comunicación y deterioro de lenguaje sugiere que el sitio SPCH1 o ésta región en 7q también pueden influir en el desarrollo de lenguaje en un nivel más amplio (Tomblin y col, 1998).

En otro estudio (Ashley-Koch y col., 1999) se determinó que una familia (de un conjunto de varias familias estudiadas), tiene una anomalía citogenética en el cromosoma 7q. Se supone que esta aberración altera un gen involucrado en la patogénesis del desorden autista. La acumulación de ésta unión fenotípica y el dato citogenético sugieren que sea probable que el cromosoma 7q albergue un gen con susceptibilidad al trastorno.

El diagnóstico de desorden autista en la familia fue confirmado evaluando tres áreas o dominios de desarrollo: comunicación, habilidades sociales y conducta repetitiva.

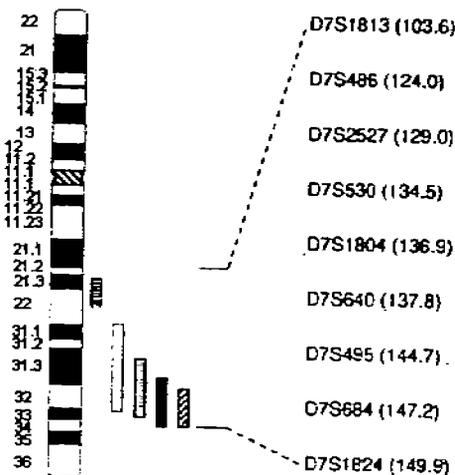


Figura 9. Ideograma del cromosoma 7 mostrando la posición relativa de unión encontrada en distintos estudios. Las distancias están marcadas en centimorgans, el rectángulo con rayas transversales corresponde al estudio realizado por CSLA; el rectángulo blanco corresponde al estudio de Philippe y col.; el rectángulo punteado corresponde al estudio de Ashley-Koch y col.; el rectángulo negro corresponde al estudio de IMGSAC y el rectángulo con rayas diagonales corresponde al estudio de Risch.

Para la genotipificación se usaron marcadores polimorficos microsatelitales escogidos de una región a 35-cM en cromosomas 7q (Marcadores incluidos: D7S1799, D7S1817, D7S2847, D7S2527, D7S530, D7S640, D7S495, D7S684, y D7S1824) mostrados en la figura 9.

En dicha familia se identificó, que dos de los tres hermanos eran afectados con el trastorno autista. La genealogía de la Familia se muestra en la Figura 10. El individuo III-1 presentaba a 43 meses retraso en el desarrollo y conductas sugerentes de autismo. Este individuo presentó rasgos físicos como tamaño de cabeza y talla menores. El individuo III-2 (figura 10) se caracterizó a los 32 meses una edad de 16 meses y características, además no tiene rasgos dismórficos. Durante la evaluación seguida a 72 meses, el criterio de diagnóstico coincidió para el desorden autista.

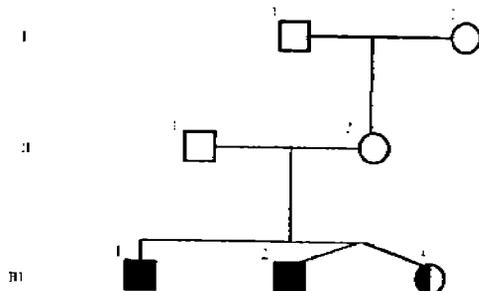


Figura 10. Pedigrí de la familia estudiada por Ashley-Koch. Los símbolos oscuros denotan a los individuos afectados con un desorden autista. El medio círculo oscuro representa a un individuo afectado con desordenes de lenguaje

El individuo III-3, gemelo dicigótico de III-2 (figura 10) fue examinado a 33 meses y se encontró un nivel de desarrollo de 25 meses. Sus habilidades de lenguaje receptivo fueron estimadas para clasificarse en el rango de 15-18 meses y las habilidades de lenguaje expresivo en el rango de 16-20 meses. El examen físico no reveló ningún rasgo dismórfico, pero el peso y el diámetro de la cabeza estaba algo reducido. En 72 meses el individuo III-3 no coincidió con el diagnóstico de autismo. Sin embargo se diagnosticó con un desorden de lenguaje expresivo.

El análisis citogenético de la Familia reveló que los tres niños (individuos III-1, III-2, y III-3), poseen una inversión paraoéntrica descrita anteriormente.

Ni el padre de los niños (individuo II-1) ni el abuelo materno (individuo I-1, figura 10) estaban disponibles para un análisis clínico o de ADN.

En el análisis se encontró correlación para la región entera 7q denotándose valores positivos con mayor evidencia para la unión entre D7S2527, D7S495 y D7S640.

Los marcadores D7S1799, D7S1817, D7S2847 y D7S530 no tuvieron un alto nivel de significancia.

Cuando se estudian las contribuciones parentales por sexo, se denota que la mayoría del efecto está viniendo de la contribución paterna observándose valores importantes en el marcador D7S1824 así como los marcadores D7S530, D7S495, D7S684 y D7S684 en su contribución paterna, y los marcadores D7S2527 y D7S640, también dieron valores importantes, aunque no son estadísticamente significativos, exhibiéndose una tendencia donde la contribución paterna se encuentra asociada con la enfermedad.

Se realizó otro estudio en el 2002 por Alarcón y col. con una muestra de 152 familias determinadas por lo menos con dos niños diagnosticados con un desorden del espectro autista (Síndrome de Kanner, alto funcionamiento o síndrome de Asperger) con una edad media de los niños al momento del estudio de 7 años, excluyéndose los niños con síndrome de X frágil confirmado durante el estudio. Se midió edad de la primera palabra (WORD), edad de la primera frase (PHRASE) y la conducta repetitiva o estereotipada (RSB). A todas las familias, incluyendo padres y hermanos sin afecciones, se les tomó sangre para realizar el cariotipo, purificación y replicación por PCR del ADN, además de ligar con marcadores.

Se presentó correlación importante en lenguaje y conductas repetitivas (WORD; PHRASE Y RBS), aunque no podemos descartar que la variabilidad de los rasgos se pueda ver influenciada por el ambiente además del factor genético.

Los genotipos parentales permitieron la estimación de alelos que comparten (es decir, IBD). La región cromosómica identificada para la edad de la primera palabra en el estudio está cerca de la que se informó previamente como una región de susceptibilidad para el autismo y los desórdenes relacionados al Lenguaje (IMGSAC 1998; Ashley-Koch y col 1999; Philippe y col 1999; Risch y col 1999; Fisher y col 1998). Una región asignada para WORD fue menor a 3 cM fuera de la región de unión al autismo (IMGSAC 1998) y ~25 cM fuera de un loci de unión para una articulación defectuosa y desórdenes del lenguaje (Fisher y col 1998). Ninguna evidencia fue encontrada por unión en cromosoma 7q para PHRASE en el marcador D7S3047. El examen ha proporcionado la evidencia para tres posibles regiones de PHRASE en cromosomas 10, 11 y 20. Es más, una región para WORD puede residir a 21 cM fuera de la región de unión para PHRASE en cromosoma 11. Por último, los resultados del genoma inicial examinado no proveen ni siquiera evidencia modesta para una región para RSB.

2.4.6. Consideraciones Genéticas y cromosoma 15

En otros estudios se han llegado a observar anomalías del cromosoma 15 en la región 15q11-q13. Como una regla, los fenotipos resultantes exhiben rasgos autistas en asociación con retraso mental. La región 15q11-q13 es de particular interés como lo es la región crítica para Prader-Willi y síndrome de Angelman ya que ambos síndromes se involucran con defectos en la región 15q11-q13, además de desórdenes de desarrollo asociados a retraso mental pero demostrando más fenotipos de conducta diferente que los correspondientes a un desorden autista. El síndrome de Angelman resulta de mutaciones o de la ausencia de expresión maternal del Gen UBE3A que codifica la proteína-ubiquitina ligasa E6-AP. El síndrome de Prader-Willi es asociado con la ausencia de expresión de genes 15q11-q13 en el cromosoma paternal. Pericak-Vance (2003) reportaron un débil enlace con el autismo por una región extendida en 15q11.2-q13 y Cook (1998) sostiene que existen enlaces de desequilibrio entre el autismo, el ácido γ -amino butírico y el receptor de la subunidad genética GABRB3, los cuales se localizan en 15q11.2-q12. Otro gen recientemente identificado llamado ATP10C fue estudiado para determinar si ejerce algún papel en el desarrollo del autismo. La función exacta del gen ATP10C no se conoce, pero se cree produce una proteína que ayuda a transmitir iones entre las células del cuerpo (Kim y col., 2002). Varios casos reportados han incluso descrito anomalías cromosómicas de la región 15q11-q13 asociadas con las características del autismo. Sin embargo, estudios detallados de genoma no tienen revelada una profunda unión de autismo al cromosoma 15. Las anomalías estructurales de este cromosoma son sólo asociadas con un fragmento pequeño de la incidencia total de autismo, aunque ellas todavía ocurren con demasiada frecuencia para ser consideradas circunstanciales y pueden considerarse para un subconjunto genéticamente discreto (Cook y col, 1998).

2.5. NAAR Lanza el Mayor Proyecto de Genética del Autismo

NAAR ("Alianza Nacional para la Investigación del Autismo") lanzó el Proyecto Genoma del Autismo el 19 Julio del 2004 en Princeton, New Jersey (Autism Genome Project), el mayor estudio jamás conducido para encontrar los genes asociados con el riesgo heredado de autismo utilizando una nueva tecnología, los microchips de ADN, escaneando el genoma humano de 1,500 familias de Estados Unidos, Canadá y Europa.

La investigación ha sido limitada en parte porque, hasta ahora, no había tecnología que permitiera efectivamente analizar detalladamente el ADN de pacientes con autismo, el cual contiene más de 30,000 genes, para encontrar las mutaciones que tienen en común.

El Proyecto Genoma del Autismo de NAAR incluye un segundo barrido genómico basado en tecnología de microsatélites que será llevado a cabo por el Centro de Investigación de Enfermedades Heredadas (CIDR), una institución central de genotipaje afiliada al Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano y apoyada por los Institutos Nacionales de Estados Unidos de Salud.

Una vez esté completa la primera fase, los investigadores realizarán una cartografía fina de los intervalos cromosómicos identificados por ambos barridos genómicos, seguida de análisis adicionales de las mutaciones genéticas con el propósito de llegar a la identificación de los genes de susceptibilidad (Explorando el autismo, 2002).

Capítulo 3

3. CASO CLÍNICO

3.1. Metodología de investigación

El caso clínico que vamos abordar comprende a una familia con 2 niños, ambos con trastorno generalizado del desarrollo con una posible implicación genética. Los casos índices fueron diagnosticados por medio de distintas instituciones de salud obteniendo el diagnóstico final en el Hospital Psiquiátrico Infantil N. Navarro donde actualmente son atendidos estos niños. Dicha evaluación se realizó en varios pasos que comprenden:

- Valoración del desarrollo psicomotriz en edad temprana.
 - Esta evaluación fué desarrollada por psicólogos utilizando distintos test donde se puede determinar el desarrollo de habilidades motoras tanto finas como gruesas, evaluación del desarrollo cognoscitivo y evaluación del lenguaje adquirido.
 - Revisión psiquiátrica donde se busca una concordancia con el DSM IV
- Valoración del estado de salud que permita determinar si existe algún trastorno físico o metabólico implicado, con apoyo de estudios de laboratorio, audiometría, electroencefalogramas, entre otros.

Para poder saber si existe una implicación genética se elaboró el árbol genealógico de la familia por medio de una serie de entrevistas realizadas a los familiares de nuestros propositus teniendo como base el siguiente cuestionario:

- ¿Lugar de origen de los abuelos?
- ¿Número de familiares y su relación filial?
- ¿Número de hijos nacidos?
- ¿Número de abortos?
- ¿Número de familiares fallecidos y causas?

- ¿Si algún miembro de la familia ha presentado algún trastorno de índole psiquiátrico, tal como: convulsiones, trastorno de lenguaje, retraso mental, esquizofrenia, entre otros?

También se aplicó un pequeño cuestionario adicional exclusivo para los padres de nuestros propositus, con el fin de descartar problemas teratogénicos, sufrimiento fetal o prenatal que pudieran inducir el trastorno.

- ¿Edad de gestación?
- ¿Se utilizó alguna sustancia tóxica (como medicamentos, alcohol o drogas) antes y durante el embarazo?
- ¿Si se presentaron problemas prenatales?
- ¿Trabajo o actividades que se desempeñaron antes y durante el embarazo?
- ¿Alguna enfermedad de índole viral o venérea durante el embarazo?

Para poder estructurar el árbol genealógico se utilizó la siguiente notación (figura 11):

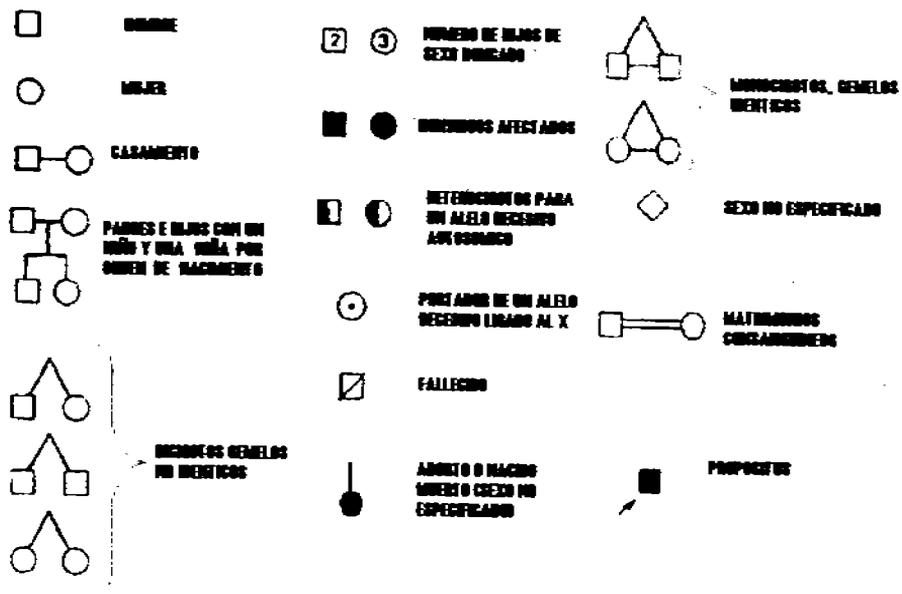


Figura 11. Notación usada para elaborar un árbol genealógico

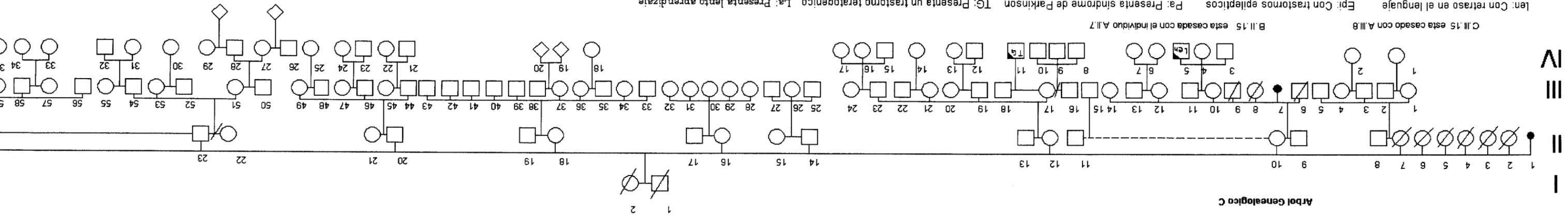
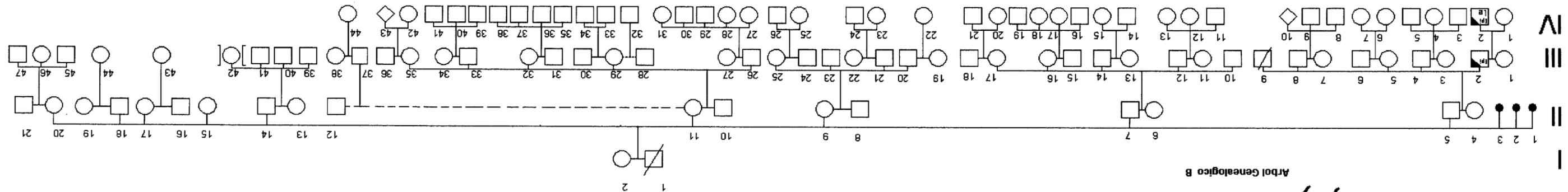
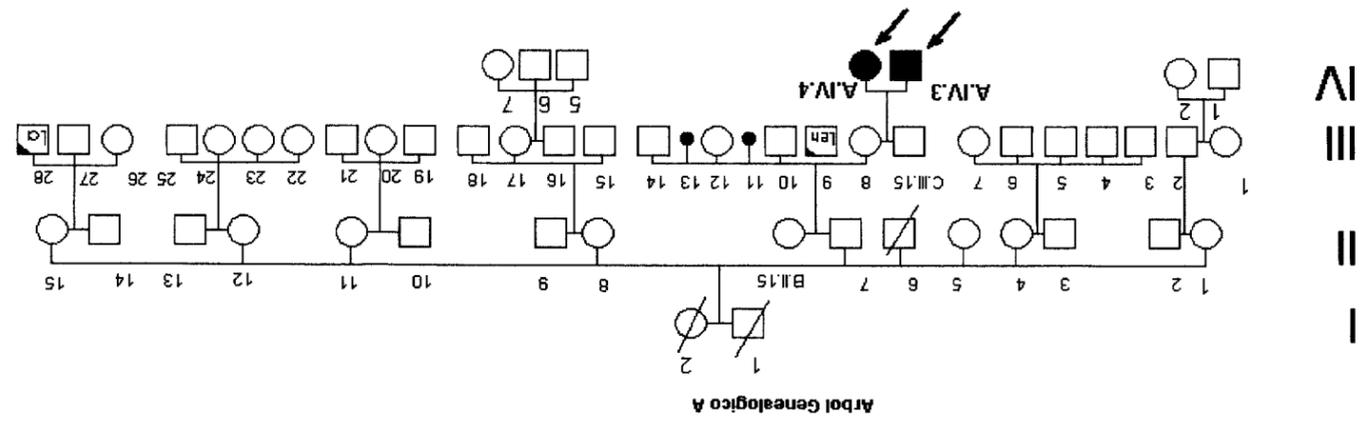
4. RESULTADOS

En base a las entrevistas se logró obtener un árbol genealógico (figura 12) el cual esta dividido en tres fracciones, la primera denotada con la letra A corresponde a la descendencia del abuelo materno de los propositus, la sección B corresponde a la descendencia por parte de la abuela materna y la sección C corresponde a la descendencia de la abuela paterna; no se pudo obtener información por parte del abuelo paterno (individuo C-II-11).

En dicho árbol podemos identificar:

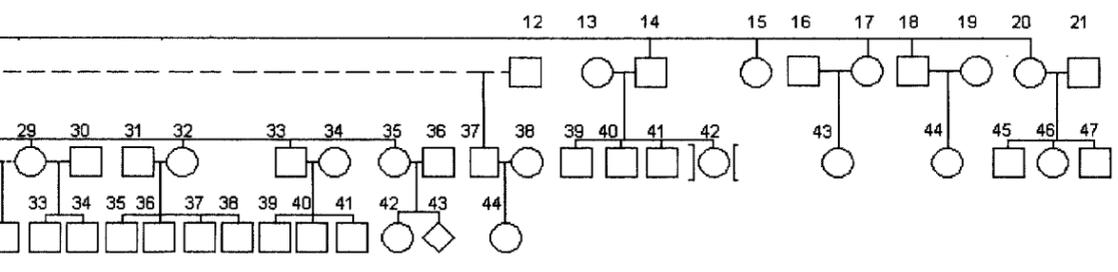
Los bisabuelos de los casos índice indicados como individuos A-I-1 y A-I-2 ya fallecieron, el primero por embolia a los 80 años y era originario del estado de Michoacán y el segundo por cáncer de estómago alrededor de los 68 años (aproximadamente) también originario de Michoacán. El individuo A-II-6 tuvo muerte desconocida en edad infantil. El individuo A-III-9 presentó un ligero retraso en el habla, el individuo A-III-28 presenta lento aprendizaje y los individuos A-III-11 y A-III-13 fueron abortos (estos últimos hermanos de la mamá de nuestros propositus). En relación a la sección B del árbol genealógico podemos observar que el bisabuelo identificado como B-I-1 falleció por alcoholismo y era originario del estado de Querétaro, el individuo B-I-2 aun vive y es originario de San Juan del Río Querétaro, los individuos B-II-1, B-II-2 y B-II-3 fueron abortos. El individuo identificado como B-III-2 presenta epilepsia y el individuo B-IV-2 presenta tanto epilepsia como retraso en el lenguaje, esta persona es hijo de B-III-2, además tiene una hermana B-IV-1 sana. Por último en la sección C podemos ver que los bisabuelos identificados como C-I-1 y C-I-2 ya fallecieron, el primero por embolia cerca de los 60 años originario de Cuauila Tlaxcala y el segundo por problemas respiratorios alrededor de los 84 años originaria de una población ubicada en los límites de Tlaxcala con el estado de Hidalgo, los individuos C-II-1 y C-III-7 son abortos, el individuo C-II-25 presenta parkinson, pero cabe denotar que no tiene un parentesco consanguíneo con nuestros casos índice. Las personas indicadas como C-II-2, C-II-3, C-II-4 y C-II-6 tuvieron muertes desconocidas a edad temprana, el individuo C-II-5 murió aparentemente por viruela y la persona C-II-7 murió en el parto de su hija C-III-5. Los individuos C-III-6 y C-III-8 murieron en los primeros meses y el individuo C-III-9 murió de un accidente a los 8 años de edad.

Arbol genealógico
Arbol genealógico
Arbol genealógico
propositus con



C.III.15 esta casado con A.III.8
B.II.15 esta casado con el individuo A.II.7

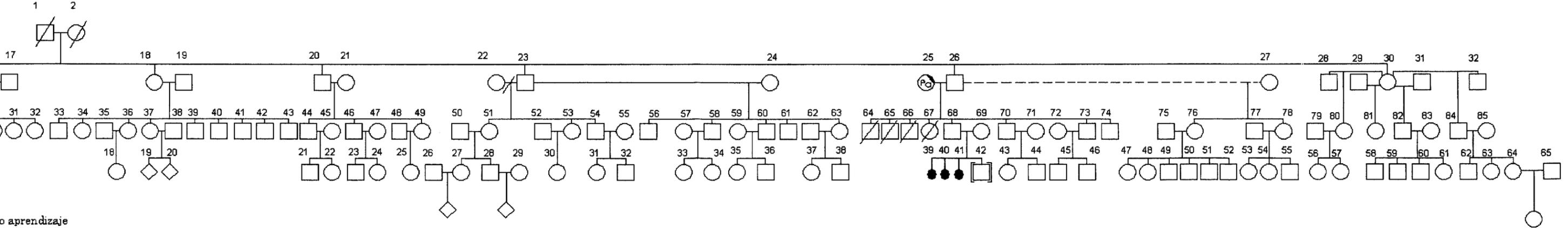
2



Arbol genealógico A: Corresponde a la línea filial paterna de la mamá de nuestros casos índices, aquí esta incluida la familia a estudiar indicando a los propositus con flechas

Arbol genealógico B: Corresponde a la línea filial materna de la mamá

Arbol genealógico C: Corresponde a la línea filial materna del papá

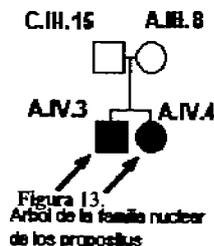


o aprendizaje

La persona identificada como C-IV-5 presentó un ligero retraso en el habla, y C-IV-11 tiene un defecto teratogénico (malformación en cadera y brazos) nacido de un segundo matrimonio donde el padre (que no tiene relación consanguínea con nuestros propositus) presento problemas de infertilidad, pero bajo tratamiento, gesto al individuo antes mencionado.

En base a las entrevistas realizadas a los padres podemos indicar que ninguno de los 2 presenta adicciones o uso de alguna sustancia tóxica antes y durante el embarazo, además de que el trabajo era de bajo riesgo (el padre era vendedor y la madre ama de casa). La edad de los padres al momento de la gestación era de 21 años para ambos.

Nuestros casos índices cuentan con las siguientes características:



El individuo A.IV.3 corresponde a un niño que durante el periodo gestacional presentó amenaza de aborto en la semana 16 de desarrollo, nació por parto natural con un peso de 2.590 Kg. y una talla de 49 cm. con un APGAR de 8-9. El desarrollo fue aparentemente normal hasta 1 año con 8 meses de edad donde empezó a presentar pérdida del poco lenguaje adquirido, pérdida de iniciativa, aislamiento, berrinches

excesivos constantes, insomnio, pérdida del contacto visual y físico además de una conducta autodestructiva. A los 3 años de edad era muy retraído sin lenguaje y sin una comunicación eficiente además de no controlar esfínteres y sin tolerancia a la frustración. A los 3 y medio años presenta palilalia, ecolalia y dislalia muy pronunciadas, presenta desordenes en el electroencefalograma. No se notaron cambios significativos hasta los 5 años donde permitió el contacto físico pero selectivo, disminuyeron las conductas estereotipadas y las conductas autodestructivas además de controlar ya esfínteres. Actualmente es capaz de expresar sus necesidades básicas, tolera contacto visual, sigue presentando intolerancia a la frustración, es poco acentuada la palilalia y la dislalia aunque la ecolalia sigue presente, y se ha diagnosticado con los avances presentados como un trastorno autista del tipo Kanner moderado con transición a alto funcionamiento. En la actualidad la edad de A.IV.3 es de 7 años.

El individuo A.IV.4 corresponde a una niña que durante el periodo gestacional presentó amenaza de aborto en la semana 6 de desarrollo, nació por parto natural con un peso de 2.950 Kg. y una talla de 51 cm., con un APGAR de 8-9. Presentó un desarrollo aparentemente normal hasta los 2 años donde empezó a mostrar pérdida del poco lenguaje adquirido, pérdida de iniciativa, aislamiento, berrinches excesivos constantes, disminución del contacto visual y físico además de una conducta autodestructiva. A los 2 años y medio de edad empezó a desarrollar un lenguaje con palilalia, ecolalia y dislalia muy pronunciados y sin una comunicación eficiente además de no controlar esfínteres y sin tolerancia a la frustración pero con mayor capacidad de socializar que el individuo A.IV.3 y no cuenta con un diagnóstico preciso pero sí se ha determinado un trastorno generalizado del desarrollo que puede oscilar entre un alto rendimiento y un Asperger, este paciente también presentó alteraciones en el electroencefalograma. En la actualidad la edad de A.IV.4 es de 3 años.

5. Análisis y Discusión

En relación a los casos índice que expone esta tesis, podemos observar una serie de características que nos llevan a pensar en una implicación genética. De acuerdo a los datos proporcionados por los padres, no existen evidencias para pensar en un proceso teratogénico, ya que no consumieron ninguna sustancia que pudiera ser considerada como genotóxica; la edad gestante era adecuada y la ocupación de ambos no los exponía a sustancias o ambientes contaminados con agentes de tipo mutagénico que pudieran inducir el trastorno.

Un riesgo existente cuando hay alteraciones genéticas heredables es la presencia de abortos espontáneos, amenazas de aborto o nacimientos prematuros. Esto lo podemos observar en distintos trastorno (Passarge, 2004), un ejemplo de ello es el síndrome de Rett en donde la herencia genética es dominante y heterocigótica, si la persona es homocigótica para los genes que provocan el trastorno se da un aborto espontáneo en las primeras semanas de gestación (NINDS, 2005; AVR, 2002). Es importante mencionar que en ambos casos índice hubo amenaza de aborto. El hecho de que ambos hijos sean autistas también es una característica importante para sospechar de un componente hereditario de la enfermedad. Por ejemplo, podemos considerar que la probabilidad de tener un hijo autista es de 1 de cada 100 nacidos vivos (incluyendo tanto el síndrome de Kanner como el de Asperger) (NINDS, 2005) la cual se considera alta. Pero si tomamos en cuenta que las estadísticas indican que por cada 4 niños una niña presenta el trastorno autista tipo Kanner y por cada 9 niños una niña presenta el síndrome de Asperger, se ve muy disminuida la probabilidad para que el segundo hijo de sexo femenino presente el trastorno, si además consideramos que la probabilidad de que un niño autista tenga un hermano autista es del 8% (factor de repetición), entonces existen suficientes bases para considerar que en esta familia con dos casos de autismo, existe un componente hereditario.

Para tratar de establecer el modo de herencia de este padecimiento en la familia se construyó la genealogía que se presentó en los resultados y en ella se trató de analizar el patrón de herencia. El modelo analizado como primera instancia fue de tipo monogénico, o sea, estudiar si se ajustaba a alguno de los siguientes tipos: autosómico dominante, autosómico recesivo, ligado al cromosoma X dominante y recesivo.

Se descartó el modo de herencia autosómico dominante ya que no cumple con las características propias del rasgo que son: el fenotipo aparece en cada generación, cada individuo afectado posee un progenitor afectado, los miembros fenotípicamente normales no transmiten el fenotipo a sus hijos (Passarge, 2004).

Continuamos con la herencia ligada al cromosoma X, donde el patrón más frecuente de enfermedades de tipo monogénico es la herencia de tipo recesiva. En este supuesto esperaríamos que la madre fuera la portadora del gen afectado, pero aquí nuevamente no se cumplen los postulados de que en la descendencia los afectados solo son varones, ya que existe la hija afectada. La herencia ligada al X dominante se descarta por las mismas razones que en la autosómica dominante, esto es, alguno de los padres tendría que mostrar la enfermedad (Passarge, 2004).

En virtud de que el trastorno solo se observa en los casos índices se puede pensar en un tipo de herencia autosómica recesiva. Las características claves de una genealogía que revela este tipo de herencia son dos: En primer lugar el trastorno o enfermedad aparece entre la descendencia de padres no afectados, y como segunda característica los individuos afectados son indistintamente varones o mujeres (Griffiths, 2002). Si la herencia es recesiva, tendríamos ahora que pensar en explicar el porqué de la diferencia en el fenotipo; como ya se dijo, ambos niños son autistas, pero el trastorno es diferente en profundidad y tipo. Podríamos pensar entonces en una interacción entre alelos de distintos genes, de forma complementaria.

Considerando éste modelo de genes complementarios, podemos suponer que intervienen distintos genes los cuales codifican cada uno para una característica distinta del trastorno de forma recesiva observándose el espectro abanico descrito en los primeros capítulos, un ejemplo de este tipo de herencia la podemos observar en el labio leporino con o sin paladar hendido de origen congénito. Normalmente los padres del niño afectado no tienen la malformación, pero el hecho de que el hijo lo tenga indica que ambos padres tienen algunos genes cuyo efecto aditivo en cada uno no alcanza el umbral necesario para que se manifieste la malformación: existe, un equilibrio crítico entre el número de pares de alelos que producen el labio y paladar hendidos y los que favorecen el desarrollo normal. En el punto en que ese equilibrio se rompe y se excede cierto umbral ocurre la malformación y cuando más se sobrepasa ese umbral, es decir, cuando más pares de alelos causantes de la

malformación hay, mayor es su expresión (Mojica y Ramos,2001; Lisker y Armendares,2001). Esta relación la podemos observar en los parientes, en primer lugar con el individuo A-III-28 que presenta trastorno de lento aprendizaje, y si consideramos este trastorno como la expresión de algún gen implicado podemos pensar que el individuo A-II-7 (abuelo materno) es portador heterocigoto heredando ese gen a su hija (individuo A-III-8). También observamos que el individuo B-III-2 presenta epilepsia (los trastornos neurológicos son característicos en el autismo), considerándolo como homocigoto recesivo para el gen que le provoca este trastorno, siendo su papá y su mamá ambos portadores y por lo tanto uno de los abuelos (B-I-1 ó B-I-2) es portador del gen. Esta herencia la podemos corroborar observando al hijo (individuo B-IV-2) el cual también presenta convulsiones y además es también homocigoto para otro alelo recesivo involucrado en el lenguaje, ya que tiene un ligero retraso en el habla, este individuo tiene una hermana que no presenta ningún trastorno, a la cual podemos considerar heterocigótica para éstos dos trastornos. Considerando ésta influencia, proponemos que la abuela de nuestros casos índice (individuo B-II-15) también es portadora de esos genes en forma heterocigótica, heredándolos a su hija A-III-8; ahora analizando al padre de nuestros casos índice podemos notar que el individuo C-IV-5 presentó retraso en el habla, expresando posiblemente otro gen recesivo relacionado con el lenguaje segregado posiblemente de la madre, la cual es tía de nuestros casos índice y por lo tanto, siendo la abuela C-II-10 portadora heterocigoto de dichos genes recesivos, los heredo también al padre de nuestros propositus (C-II-15). Como no sabemos nada acerca del abuelo paterno (C-II-11) no podemos inferir qué carga genética aportó para el trastorno, así que dicha segregación genética se expresa en la genealogía descrita en la figura 14.

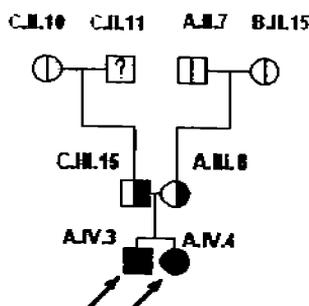


Figura 14. Herencia genética propuesta para nuestro caso clínico

Podemos entonces pensar que las distintas manifestaciones de trastornos del lenguaje o neurológicas en las ramas familiares son la expresión de algunos de esos genes complementarios involucrados en el autismo y a su vez podemos asumir que nuestros casos índices expresan una cantidad mayor de genes involucrados obteniendo así fenotipos característicos en cada individuo. Posiblemente alguno de los padres también exprese parte de esos genes, pero como son genes que influyen en la conducta y posiblemente no los suficientes como para definir el trastorno, se observa como fenotipo solamente una serie de conductas algo diferentes (dispersos o hiperactivos), esto concordaría con la explicación conductual observada por Kanner en referencia a los padres de autistas.

6. CONCLUSIONES

1. Podemos concluir que la genética del autismo es bastante compleja ya que existen múltiples marcadores de riesgo en casi todos los cromosomas y ninguna de estas influencias genéticas es concluyente.
2. Las pruebas genéticas del autismo están dirigidas a estudiar principalmente poblaciones de otros países y la experiencia nos dice que las mutaciones pueden ser diferentes en distintas poblaciones, por lo tanto falta centrar más investigaciones en la población mexicana, abordadas desde las nuevas estrategias Genómicas y Proteómicas.
3. En relación a la familia analizada podemos decir que el autismo es un síndrome conductual con etiologías múltiples y que si tiene una posible implicación genética. Los factores hereditarios juegan un papel importante y por lo tanto es probable que haya una heterogeneidad genética considerando al modelo poligénico, donde participan genes de complementación, como el más apropiado para este trastorno. Sin embargo, hace falta el desarrollo de más investigaciones a nivel de biología molecular que nos permitan verdaderamente determinar cual es la forma de herencia que presenta esta familia y de esta manera brindar el asesoramiento genético más preciso.

GLOSARIO

Angelman Síndrome de: El síndrome de Angelman se caracteriza por retraso mental severo, ataxia, risa inapropiada y un comportamiento alegre. El síndrome de Angelman es causado por pérdida del gen UBE3A heredado de la madre y localizado en la región del síndrome Prader-Willi/Angelman del cromosoma 15 (15q11.2-q13). La etiología del síndrome de Angelman consiste esencialmente en deleciones de la región 15q11.2-q13 maternal, disomía uniparental paternal del cromosoma 15 (dos copias del cromosoma de origen paterno), o mutaciones en el gen UBE3A.

Apnea: suspensión transitoria de la respiración después de una respiración forzada

Apraxia: alteración de la actividad gestual sin que existan defectos efectores centrales o periféricos

Ataxia: Deficiencia de coordinación motora como consecuencia de una falta de sensibilidad profunda consciente (ataxia espinal) o del sistema cerebeloso (ataxia cerebelosa). También puede ser debida a lesiones polineuríticas que afectan a la sensibilidad o a la motilidad, o a ambas facultades, así como a múltiples nervios (ataxia periférica).

Atetosis: Distonía que afecta a las partes distales de las extremidades, lo que hace que muestren movimientos anormales, involuntarios, lentos y reptantes. El término está en desuso, siendo preferible utilizar el de distonía distal.

CI: El cociente intelectual (abreviado CI o, en inglés, IQ) es un número que resulta de la realización de un test estandarizado para medir las habilidades cognitivas de una persona ("inteligencia") en relación con su grupo de edad. Se expresa de forma normalizada para que el CI medio en un grupo de edad sea 100 - es decir, una persona con un CI de 115 está por encima de la media entre las personas de su edad. Lo más normal es que la desviación estándar (σ) de los resultados sea de 15 o 16, y los tests se diseñan de tal forma que la distribución de los resultados sea aproximadamente la distribución normal o gaussiana, es decir, que siguen la curva de campana.

Las puntuaciones en un test dado y en una población dada han tendido a subir a lo largo de la historia de los tests de CI (el efecto Flynn), así que estos tests requieren una renormalización continuada si se desea que los estándares anteriores se mantengan.

Cifoescoliosis: Deformidad de la columna vertebral, resultado de la combinación de cifosis (curvatura antero-posterior, generalmente de la región dorsal) y de escoliosis (desviación lateral).

DSM IV: *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición* (DSM-IV), es el sistema de diagnóstico psiquiátrico que se utiliza actualmente en Estados Unidos y que usan clínicos e investigadores de todo el mundo. Es la última clasificación aceptada internacionalmente de enfermedades psiquiátricas, y data de 1994.

Disfóricas: Mal humor, humor displacentero. En la terminología germana, este término se utilizaba mayoritariamente para referir los cambios de humor (p. ej., excitabilidad, irritabilidad) que se observan en el marco de alteraciones cerebrales.

Dislalia: es la situación e inversión de un fonema por otro y la omisión de los mismos, principalmente en las sílabas compuestas o inversas. Ocurre a veces también la omisión del último fonema.

Distonía: Movimiento anormal involuntario, que se caracteriza por la contracción de músculos antagonistas, la contracción de músculos proximales o posturales y espasmos musculares, lo que produce alteraciones en la postura de las extremidades. Puede ser focal, segmentaria o generalizada, en función de su localización. Ejemplos típicos de distonía focal son el blefarospasmo, el tortícolis espasmódico y el calambre del escribiente.

Ecolalia: Repetición compulsiva de las palabras y frases que oye el paciente.

Escoliosis: Desviación lateral de la columna vertebral, que normalmente es recta.

Espástico: que presenta hipertonia debida a una lesión de las fibras piramidales o corticoespinales que se manifiesta como una exaltación de los reflejos musculares.

Estercotipias: Repetición continuada e innecesaria de expresiones verbales, movimientos o gestos, que aparece preferentemente en estados esquizofrénicos, en demencias preseniles y en algunos tipos de oligofrenia.

Hipercinéticos: Aumento patológico de los movimientos, que aparece en diversas enfermedades tanto psiquiátricas como neurológicas. Puede manifestarse de forma inespecífica o bien respondiendo a determinados patrones, como en el caso de las convulsiones, temblores, tics, etc.

Hiperreflexia: Aumento o exaltación de los reflejos. Se utiliza el término para referirse a la exaltación de los reflejos osteotendinosos o clinicomusculares

Hiperventilación: Aumento del impulso respiratorio, del esfuerzo muscular y del volumen de ventilación por minuto, que justifica un descenso de la presión alveolar de CO₂, por debajo de los valores normales. Puede producirse por hipoxemia, trastornos metabólicos, enfermedades neurológicas, fármacos, enfermedades cardiovasculares, fiebre, sepsis o neumopatías (fibrosis, embolia pulmonar, asma bronquial...).

Klinefelter: anomalía cromosómica (47,XXY) que ocasiona una de las formas más frecuentes de hipogonadismo masculino y esterilidad. Se caracteriza por la existencia de testículos pequeños y duros en el adulto con azoospermia, ginecomastia y elevación de las gonadotropinas plasmáticas. Estos pacientes presentan una gran variedad de trastornos adicionales incluyendo retraso mental, diabetes mellitus, disfunciones tiroideas, anomalías óseas, y trastornos autoinmunes.

Leucodistrofia: enfermedad caracterizada por la desmielinización de la sustancia blanca del cerebro secundaria a alteraciones del metabolismo de lípidos en la vaina de mielina del sistema nervioso central o periférico.

Movimientos coreoatéticos, Trastorno motor hipercinético consistente en la presencia de movimientos anormales tipo coreicos, atéticos o ambos. Se Definen corea y atetosis así:

Corea: Movimientos espontáneos arrítmicos e involuntarios, rápidos e intermitentes, simples o complejos, no repetitivos, distribuidos al azar, de carácter abrupto, de intensidad y frecuencia variable incluso incapacitante que se acompañan de hipotonía y respuesta osteotendinosa tipo pendular.

Atetosis: Trastorno del movimiento con rasgos distónicos y coreicos, con movimientos contorsivos sin patrón ni finalidad, complejos, irregulares, que afectan las partes distales de las extremidades. Hay 3 subtipos:

Rotatoria: Movimientos circulares lentos de las extremidades.

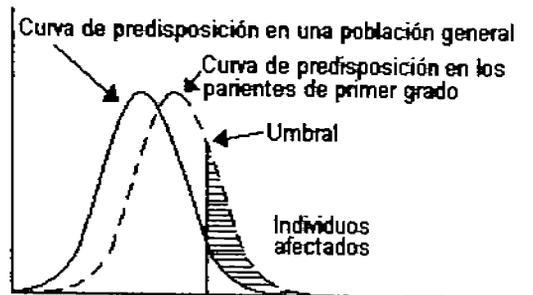
Tremor tetosis: Contracción y relajación de los segmentos de flexoextensión y abducción aducción.

Distónica: Actitudes anómalas mantenidas por segundos o minutos en cuello, tronco y extremidades.

Palilalia: Repetición continua y patológica de una misma frase o palabra con aumento del volumen inicial y disminución del final.

Prader-Willi Síndrome de: Algunos rasgos comportamentales del síndrome de Prader-Willi, entre ellos los retrasos lingüístico, motor y de desarrollo, se superponen con los rasgos del autismo. El síndrome de Prader-Willi se caracteriza por hipotonía, dificultades iniciales en la alimentación seguidas por hiperfagia y aumento excesivo de peso si no es controlada, retraso mental, hipogonadismo y baja estatura. El síndrome de Prader-Willi es causado por pérdida de la región Prader-Willi/Angelman heredada del padre y localizada en el cromosoma 15 (15q11.2-q13). La etiología del síndrome de Prader-Willi consiste esencialmente en deleciones paternas de la región 15q11.2-q13, disomía uniparental maternal (dos copias del cromosoma de origen materno) y defectos de imprinación.

Umbral: Línea divisoria de equilibrio crítico entre el número de pares de alelos que producen un trastorno y el número que codifica un fenotipo sano. Se puede representar en la sobreposición de dos curvas Gaussianas donde la primera describe la predisposición para la población general y la segunda la predisposición para los parientes en primer grado (figura 15).



Los individuos a la derecha del umbral, representado por una línea vertical, tienen suficiente carga genética como para estar afectados. La distribución de los parientes de primer grado está a la derecha de la población general por lo que la proporción de afectados es mucho mayor (zona con rayas) que en la población general (zona gris).

Figura 15. Curva de umbral (Lisker y Armendares, 2001).

REFERENCIAS

- Alarcon Maricela, Cantor Rita M., Liu Jianjun, T. Conrad Gilliam Daniel H. Geschwind, the Autism Genetic Resource Exchange Consortium (2002), Evidence for a Language Quantitative Trait Locus on Chromosome 7q in Multiplex Autism Families, *Am. J. Hum. Genet.* 70:60-71,
- Aldo J. Barbero L. (2001), Síndrome Asperger, <http://www.autismo-congress.net/aldobarbero.html>
- Aldo J. Barbero L. (2000), Revision, Ceril, <http://www.ceril.cl/index.html>
- Ashley-Koch C. Wolpert M. Menold L. Zaem S. Basu S. L. Donnelly S. A. Ravan C. M. Powell M. B. Qumsiyeh A. S. Aylsworth J. M. Vance J. R. Gilbert H. H. Wright R. K. Abramson G. R. DeLong M. L. Cuccaro M. A. Pericak-Vance (1999), Genetic Studies of Autistic Disorder and Chromosome 7, *Genomics* 61, 227-236.
- Asociación el camino (2001), La paz Bolivia, <http://www.members.fortunecity.com/camino2001>
- August, GJ, Stewart MA, Said L, (1981) The incidence of cognitive disabilities in the sibling of autistic children, *Br J. Psychiatry*; 138: 416-422.
- AVR (2002), Asociación Valenciana del síndrome de Rett, <http://www.rett.es>
- Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I (1995). Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 25:63-77.
- Barrett, S., Beck, J. C., Bernier, R., Bisson, E., Braun, T. A., Casavant, T. L., Childress, D., Folstein, S. E., Garcia, M., Gardiner, M. B., Gilman, S., Haines, J. L., Hopkins, K., Landa, R., Meyer, N. H., Mullane, J. A., Nishimura, D. Y., Palmer, P., Piven, J., Purdy, J., Santangelo, S. L., Searby, C., Sheffield, V., Singleton, J., Slager, S (1999). An autosomal genomic screen for autism. Collaborative linkage study of autism. *Am. J. Med. Genet.* 88, 609-615.
- Bishop D. V. M (1989). Autism, Asperger's syndrome and semantic-pragmatic disorder: Where are the boundaries?, *British Journal of Disorders of Communication* 24, 107-121.
- Blomquist HK, Bohuman M, Edusson SO (1985), Frequency of the fragile X syndrome in infantile autism: a Swedish multicenter survey, *Clin Genet*; 27:113-117.
- Bolton P, MacDonald H, Pickles A (1994). A case control family history study of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 35:877-900.
- Brown WT, Jenkins EC, Cohen IL, (1986). Fragil X and autism; a Swedish multicenter survey, *Am J Med Genet*; 23:341-352.

Buxbaum J, Silverman JM, Smith CJ, Kilifarsky M., Reichert J, Hollander E, Lawlor BA, Fitzgerald M, Greenberg DA, Davis K (2001) Evidence for a susceptibility gene for autism on chromosome 2 and for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 68:1514-1520.

Capdevila A, Decha-Umphai W, Song KH, Borchardt RT, Wagner C. (1997), *Arch Biochem Biophys.* 345:1 47-55

Cook EH Jr, Courchesne RY, Cox NJ, Lord C, Gonen D, Guter SJ, Lincoln A, Nix K, Haas R, Leventhal BL, Courchesne E. (1998) Linkage-disequilibrium mapping of autistic disorder, with 15q11-13 markers. *Am J Hum Genet*; 62(5):1077-1083.

De Arce MA, Kearns A. (1994) The fragile X syndrome: the patients and their chromosomes. *J Med Genet*; 21:84-89.

Einfeld S, Molony H, Hall W. (1989) Autism is not associated with the fragile X syndrome. *Am J Med Genet*; 34:187-193.

Explorando el autismo (2002) <http://www.exploringautism.org>

Feinstein C, Reiss AL, (1998). Autism: The point of view from fragile X studies. *J Autism Dev Disord*; 28: 393-405.

FELAC (2004), Federación Latinoamericana de Autismo, <http://www.autismo.org.mx>

Fisch AS, Cohen IL, Wolf EG, Brown WT, Jenkins EC, Gross A, (1986). Autism and the fragile X syndrome. *Am J Psychiatry*; 143:71-73.

Fisher, S. E., Vargha-Khadem, F., Watkins, K. E., Monaco, A. P., Pembrey, M. E. (1998) Localisation of a gene implicated in a severe speech and language disorder. *Nat. Genet.* 18, 168-170.

Fombonne E. (1999), The epidemiology of autism, Review. *Psychological medicine*, 29:769-786.

Folstein Susan E. Joseph Piven, (2001), Etiology of Autism: Genetic Influences, supplement, pediatrics.

Gesser RM, Koo SC. (1997), Latent herpes simplex virus type 1 gene expression in ganglia innervating the human gastrointestinal tract. *J Virol*; 71 (5): 4103-6.

Griffiths A, Millar J, Suzuki D, Lewontin R, Gelbart W, *Genética*, McGraw Hill Interamericana, 7a edición, Madrid,2002.

Holwin P. Ashgarian A. (1999), The diagnosis of autism and Asperger syndrome: findings from a survey of 770 families, *Developmental Medicine and child neurology*, 41: 834-839.

IMGSAC (1998), International Molecular Genetic Study of Autism Consortium. A full genome screen for autism with evidence for linkage to a region on chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 7:571- 578.

IMGSAC (2001), International Molecular Genetics Study of Autism Consortium, Further characterization of the autism susceptibility locus AUTS1 on chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 10:973-982.

Jucimara Colombo, Agnes Cristina Fett Conte, Ana Elizabeth Silva, (2000) Polimorfismos Cromossômicos das Regiões de Heterocromatina Constitutiva e Organizadora do Núcleo em Distúrbios Autísticos e Síndrome de Down, *Revista HB Científica*, vol 7, num 1.

Kim S, Herzing LBK, Veenstra-VanderWeele J, Lord C, Courchesne R, Leventhal BL, Ledbetter DH, Courchesne E, Cook EH, (2002). Mutation screening and transmission disequilibrium study of ATP10C in autism. *Am J Med Genet*, 114(2):137-43

Klauck, S. M.; Munstermann, E.; Bieber-Martig, B.; Ruhl, D.; Lisch, S.; Schmotzer, G.; Poustka, A.; Poustka, F, (1997) Molecular genetic analysis of the FRM-1 gene in a large collection of autistic patients. *Hum. Genet.* 100: 224-229.

Lai, C. S., Fisher, S. E., Hurst, J. A., Vargha-Khadem, F., & Monaco, A. P. (2001) A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature* 413, 519-523.

Lamb Jaine A. More Janette, Bailes Anthony, Monaco Anthony P. (2000), Autism: Recent molecular advances, *Human Molecular Genetic*, vol 9, num. 6; 861-868.

Landa R, Wzorek MM, Piven J (1989), Discourse characteristic children. Presented at the first world congress on psychiatric genetics; August 3-5, Churchill College, Cambridge, England.

Le Couteur A, Bailey AJ, Putter M, Gottesman I, (1989), Presented at the first world congress on psychiatric genetics, August 3-5, Churchill College Cambridge, England.

Liu, J., Nyholt, D. R., Magnussen, P., Parano, E., Pavone, P., Geschwind, D., Lord, C., Iversen, P., Hoh, J., Ott, J., & Gilliam, T. C. (2001) A genome wide screen for autism susceptibility loci. *Am. J. Hum. Genet.* 69, 327-340.

Lisker R., Armendares S. (2001), *Introducción a la genética humana*, 2ª. Edición, Edit. Manual Moderno, México.

Mojica, T., Ramos F. (2001), *Genética Molecular Humana*, Edit. Librería Medica Celsus, Colombia.

Munro Nell, (2005), ¿Cual es la diferencia entre el autismo de alto funcionamiento y el síndrome Asperger? <http://www.autismo-congress.net/munro1.html>

NINDS, (2005), National Institute of neurological disorders and stroke. <http://www.ninds.nih.gov/index.htm>

Passarge E. (2004). *Genética texto y atlas*, Editorial Medica Panamericana, 2ª edición, Buenos Aires.

Pericak-Vance Margaret, (2003) Gene Linked to Autism: A Newsmaker Interview With Margaret Pericak-Vance, PhD, *Am J Hum Genet.* 72 (3).

Persico, A. M., D'Agnuma, L., Maiorano, N., Totaro, A., Militerni, R., Bravaccio, C., Wassink, T. H., Schneider, C., Melmed, R., Trillo, S., Montecchi, F., Palermo, M., Pascucci, T., Puglisi-Allegra, S., Reichelt, K. L., Conciatori, M., Marino, R., Quattrocchi, C. C., Baldi, A., Zelante, L., Gasparini, P., & Keller, F. (2001) Reelin gene alleles and haplotypes as a factor predisposing to autistic disorder. *Mol. Psychiatry* 6, 150-159.

Philippe, A., Martinez, M., Guilloud-Bataille, M., Gillberg, C., Rastam, M., Sponheim, E., Coleman, M., Zappella, M., Aschauer, H., Van Maldergem, L., Penet, C., Feingold, J., Brice, A., Leboyer, M., & van Maldergerme, L. (1999) Genome-wide scan for autism susceptibility genes. Paris Autism Research International SibpairStudy. *Hum. Mol. Genet.* 8, 805-812.

Piven J, Gayle J, Chose GA (1989). A family study of neuropsychiatric disorders in the adult siblings of autistic individual; 29: 177-183.

Risch N, Spiker D, Lotspeich L, Nouri N, Hinds D, Hallmayer J, Kalaydjieva L, McCague P, Dimiceli S, Pitts T (1999), A genomic screen of autism evidence for a multilocus etiology. *Am J. Hum. Genet.* 65: 493-507.

Risch N, M Baron, R Hamburger, LA Sandkuyl, B Mandel, J Endicott, RH Belmaker, J Ott (1990) "The impact of phenotypic variation on genetic linkage analysis: application to X-linkage in manic-depressive illness", *Acta Psychiatr Scand*, 82:196-203

Ritvo ER, Jorde LR, Mason-Brothers A. (1989), The UCLA-University of Utha epidemiologic survey of autism: Recomense risk estimates and genetic counseling, *Am J. Psychiatry*, 146:1032-1036.

Rodríguez Mariela (1997). Autismo: Un síndrome de disfunción neurológica. <http://www.monografias.com/trabajos12/autis/autis.shtml#bi>

Rutter M. (1970), Autistic children: Infancy to adulthood. *Semin. Psychiatry*, 2: 345-350.

Sarason Irwin, Sarason Bárbara (1996). *Psicología Anormal*, 7ª edición, edit. Prentice may, México.

Shao YJ, Wolpert CM, Raiford KL, Menold MM, Donnelly SL, Ravan SA, Bass MP, McClain C, von Wendt L, Vance JM, Abramson RH, Wright HH, Ashley-Koch A, Gilbert JR, DeLong RG, Cuccaro ML, Pericak-Vance MA (2001) A genomic screen and follow-up analysis for Autism. *Am J Med Genet* 114:99-105

Singh VK, Lin SX, Yang VC, (1998), Serological association of measles virus and human hepesvirus-6 with brain autoantibodies in autism. *Clin Immunol Immunopathol*; 89 (1): 105-8.

Smalley SL, (1998), Autism and tuberous sclerosis, *J autism. Dev disord*; 28: 407-414.

- Steffenberg S, Gillberg C, (1986), Autism and autistic like conditions in Swedish rural and urban areas a population study, *Br J. Psychiatry*, 149:81-87.
- Stoll C, (2001). Problems in the diagnosis of fragile X syndrome in young children are still present. *Am J Med Genet*; 100: 110-5
- Sue David, Sue Derald, Sue Stanley (1996). *Comportamiento Anormal*, McGraw Hill, 4ª edición, México.
- Tomblin, J.B., Nishimura, C., Zhang, X., and Murray, J.C. (1998): Association of developmental language impairment with loci at 7q3. *Am. J. Hum. Genet. (Suppl.)* 63: A312.
- Valerian Val, The mechanism of encephelalitic damage from vaccines (2005), <http://www.trufax.org/vaccine/myelin.html>
- Waring R, (1993); Sulphate Metabolism in Allergy-Induced Autism: relevance to the Disease Aetiology; .H. J.M.,
- Warren R. (1986). Immune abnormalities in patients with autism. *J. Aut Devlo. Disord.* 16: 189-197.
- Warren R. (1990). Detection of maternal antibodies in infantile autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 29:873-877.
- Wassink, T. H., Piven, J., Vieland, V. J., Huang, J., Swiderski, R. E., Pietila, J., Braum, T., Beck, G., Folstein, S. E., Haines, J. L., & Sheffield, V. C. (2001) Evidence supporting WNT2 as an autism susceptibility gene. *Am. J. Med. Genet.* 105, 406-413.
- Wolff S, Norayan S, Moges B, (1988), Personality characteristics of parents of autistic children. *J child psychol psychiatry*, 29: 143-153.
- Ylisaukko-oja T, Nieminen-von Wendt T, Kempas E, Sarenius S, Varilo T, von Wendt L, Peltonen L, Jarvela I (2004) Genome-wide scan for loci of Asperger syndrome. *Mol Psychiatry*; 9:161-168.