

MAREMAGNUM

publicación galega sobre os trastornos do espectro do autismo

CG nº 15 - 2011

REPENSAR O AUTISMO



REPENSAR O AUTISMO

AUTISMO GALICIA

En galego, en todas as direccións



XUNTA
DE GALICIA

MAREMAGNUM

 AUTISMO GALICIA

Nº 15. Ano 2011

Número Ordinario
galego/castelán

Director

Cipriano Luís Jiménez Casas
ciprianoluis@menela.org

Consello de Redacción

Ana Martínez Díez

Enma Cuesta Fernández

Susana Rodríguez Blanco

Estrela Vázquez Allegue

Cipriano Luís Jiménez Casas

Corrección Lingüística

Secretaría Xeral de Política Lingüística e

Felicia Estévez Salazar

Ilustración portada

Manuel R. Moldes

Edita

AUTISMO GALICIA

Rúa Home Santo de Bonaval, 74 baixo

15703 Santiago de Compostela

Tfno. 34 981 589365

Fax 34 981 589344

E-mail: info@autismogalicia.org

www.autismogalicia.org

I.S.S.N. 1698-5966

Dep. Legal: 378-1997

Impresión

Difux, S.L.

Sumario

7

Editorial

REPENSAR O AUTISMO

13

XENÉTICA DOS TRASTORNOS DO ESPECTRO DO AUTISMO

Ángel Carracedo Álvarez

27

AUTISMO E INTERVENCIÓN: QUE SABEMOS?

Giacomo Vivanti

53

PROGRAMA PARA A ATENCIÓN MÉDICA INTEGRAL AOS
TRASTORNOS DO ESPECTRO DO AUTISMO: PROGRAMA AMI-TEA

Leticia Boada Muñoz

67

PLANIFICAR A ATENCIÓN DAS PERSOAS MAIORES CON
DISCAPACIDADE (AUTISMO) E DEPENDENCIA

Patricia Olveira Timiraos

79

CREANDO LUGARES PARA VIVIR

Pura Díaz-Veiga

87

TENDENDO PONTES

Antuña Dominguez, Iria; González Arias, Victoria; Lago Cabaleiro, Amanda; Maquieira Prieto, Amparo; Martín Lorenzo, Lourdes; Martínez Iglesias, Pedro; Meijide Rico, Berta; Paz Jiménez, M^a Antonia; Rodríguez Blanco, Susana; Rodríguez Casal, Bibiana; Rodríguez Díaz, Ana

101

AUTISMO E DEREITOS

José Antonio Seoane Rodriguez

115

O ESTIGMA NA DISCAPACIDADE: REFLEXO E EVOLUCIÓN NA LITERATURA E NA PUBLICIDADE

Alicia Díaz Balado

123

O SUFRIMENTO DOS NENOS, O MAL E DEUS

Andrés Torres Queiruga

129

MANUEL ANTONIO, ENFERMO DE HORIZONTES

Xosé Luis Axeitos Agrelo

XENÉTICA DOS TRASTORNOS DO ESPECTRO DO AUTISMO

Ángel Carracedo Álvarez¹

*Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica-SERGAS
Grupo de Medicina Xenómica- Ciberer-Universidade de Santiago
de Compostela*

RESUMO

Os Trastornos do Espectro do Autismo (TEA) afectan a 1 de cada 110 individuos no mundo occidental e nos últimos vinte anos está a aumentar a súa frecuencia de forma constante. É un grupo enormemente heteroxéneo clinicamente, cuns rasgos comúns como a aparición antes dos tres anos, problemas na comunicación, dificultade nas funcións sociais, comportamentos repetitivos e interese restrinxido (Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network 2009).

Existen moitos outros síntomas e pódense definir varios subgrupos clínicos pero a complexidade do cadro e o feito de que non haxa entre eles diferenzas replicables na súa etioloxía ou evolución fixo que os expertos en clasificación de trastornos mentais (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders –DSM– American Psychiatric Association 2000), propuxesen para a quinta edición-DMS 5 (prevista para maio do 2013) reunir todos os subgrupos clínicos como Trastornos do Espectro do Autismo (TEA).

¹ Doutor en Medicina pola Universidade de Santiago de Compostela (1982), onde se Licenciou en Medicina (1978). Director da Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (Consellería de Sanidade – Xunta de Galicia). Catedrático de Medicina Legal e Director do Instituto de Medicina Legal de Santiago de Compostela (desde 1994). Director do Centro Nacional de Xenotipado (nodo USC). Membro do CIBER de enfermidades raras (CIBERER). O grupo de investigación que dirixe; Grupo de Medicina Xenómica, consta de unhas noventa persoas de alúmenos 15 países.

É autor de 10 libros e 340 artigos en revistas SCI en Medicina Xenómica, Xenética Clínica e Xenética Forense e de poboacións incluíndo artigos en Nature, Nature Genetics, PNAS, American Journal of

Introducción

A severidade dos Trastornos do Espectro do Autismo é moi variable creando outra dimensión de importancia na definición do fenotipo pois van desde formas non clínicas a formas moi severas e teñen, ademais, unha importante comorbilidade con outros procesos como esquizofrenia, epilepsia ou discapacidade intelectual.

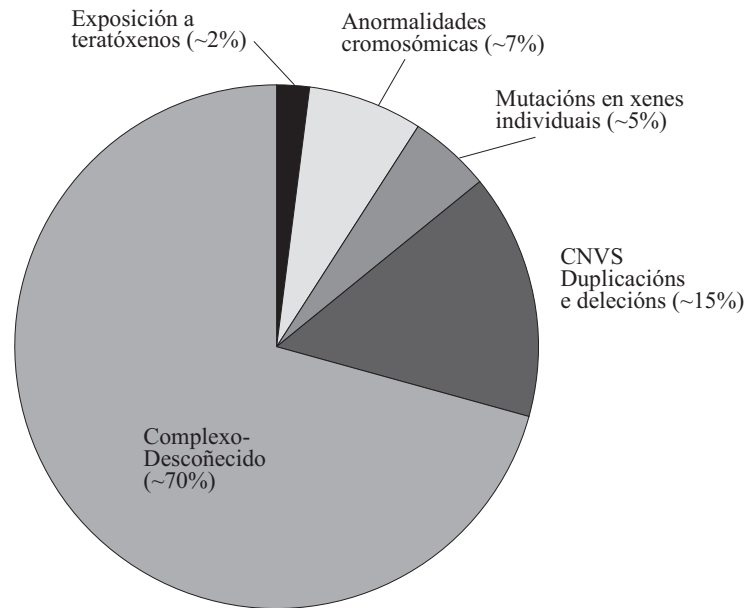
Desde hai máis de trinta anos os estudos familiares principalmente en xemelgos proporcionaron unha forte evidencia da importancia da xenética, isto é da herdanza, no desenvolvemento do autismo idiopático, o que é común con outros moitos trastornos mentais (Abrahams and Geschwind 2008; O’Roak and State 2008; Szatmari et al. 1998; Veenstra-Vanderweele et al. 2004).

Pero en todos eles estamos a falar de caracteres complexos nos que en maior ou menor grao inflúe a xenética e o ambiente e onde mesmo o problema xenético non é sempre herdable. En calquera caso, a porcentaxe da influencia dos xenes en relación co ambiente estímase que é do 80%, semellante á esquizofrenia e máis grande que a depresión maior ou o trastorno obsesivo compulsivo.

Os avances en investigación xenómica e particularmente a introdución dos microarrays ou chips de ADN (CGH arrays ou microarrays de SNPs de alta densidade) cambiaron o panorama da investigación xenética do autismo, de modo que nunha cuarta parte dos casos se podería encontrar unha causa xenética potencialmente responsable do cadro (Figura 1)

Human Genetics, ademais das principais revistas de xenética e Medicina Forense. Dirección de Teses Doutorais (48, todas coa máxima cualificación e 19 con Premio Extraordinario do Doutorado). Membro do “board” de sociedades nacionais e internacionais de xenética e cancro. Presidente da Sociedade Española de Farmacogenética e Farmacogenómica. Vicepresidente da Academia Internacional de Medicina Legal (desde 2000). Presidente da Academia Mediterránea de Ciencias Forenses. Membro de organismos reguladores (EMEA, Forensic DNA, Regulator UK, DNA ISFG Commission). Editor da revista Forensic Science International: Genetics e membro do Consello Editorial de 15 revistas internacionais de Xenética e Medicina Forense. Recibiu numerosos premios de investigación: Premio Rey Jaime I, Medalla Galien, Premio Galicia de Investigación, Medalla Castelao, Premio Nova Santos, Medalla de Galicia, Premio Gallegos del Mundo, Cruz al Mérito Policial, entre outros. Doutor Honoris Causa por varias universidades de América e Europa e Medalla de Ouro de Galicia 2011 (Xunta de Galicia).

FIGURA 1. CAUSAS POTENCIALMENTE RESPONSABLES DOS TRASTORNOS DO ESPECTRO AUTISTA



Pero hai que recordar que cada individuo é o resultado de variantes xenéticas comúns e raras, factores epixenéticos, xenes modificadores e factores ambientais. Estes últimos teñen que xogar un papel clave no autismo ben directamente ou mediante cambios postraslacionais do xenoma, habida conta de que a prevalencia dos TEA aumentou sobre un 600% nas últimas décadas.

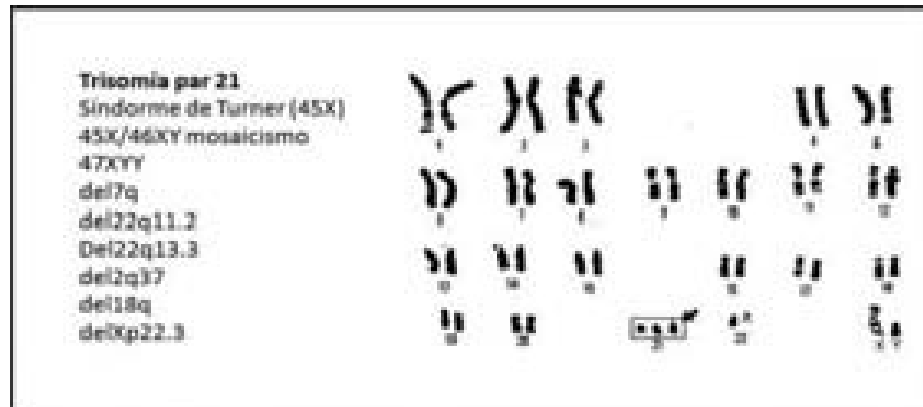
En calquera caso os factores xenéticos identificados como potenciais causas de autismo son moi numerosos e unha listaxe moi completa pode verse en Scherer e Dawson (2011).

Cromosomopatías como causa e TEA

Dentro das causas xenéticas, os TEA aparecen nun certo número de cromosomopatías, e así, na trisomía do par 21 a síndrome de Down. Os nenos afectados de síndrome de Down teñen TEA con máis frecuencia do esperado, estimándose unha frecuencia do 7% (Kent et al. 1999).

Pero noutras moitas cromosomopatías achouse TEA asociados ao cadro clínico e as máis frecuentes poden verse na Figura 2.

FIGURA 2. CROMOSOMOPATÍAS MÁIS FRECUENTES COMO CAUSA DE TEA



É particularmente importante a duplicación na rexión 15q11-q13 da síndrome de Prader-Willi/Angelman que é a anomalía cromosómica máis comunmente encontrada no autismo e que se detecta no 1 ao 3% dos nenos con TEA.

Habitualmente esta duplicación é o resultado dun cromosoma isodiscéntrico supernumerario de novo 15q e menos frecuentemente o resultado dunha traslocación dun cromosoma paterno ou unha duplicación intersticial 15 derivada da nai.

Mediante análises citoxenéticas de rutina pódese detectar o 15q isodiscéntrico supernumerario pero as duplicacións intersticiais esixen técnicas máis especializadas como FISH ou arrays de CGH.

A duplicación 15q11-q13 derivada da nai é unha causa de autismo altamente penetrante, mentres que se é derivada do pai ten nada ou moi pouco efecto fenotípico, o que indica a influencia do imprinting nesta rexión (Hogart et al 2010).

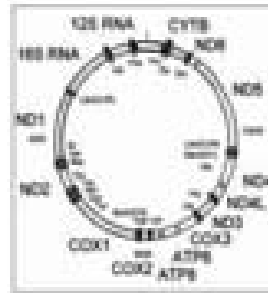
Alteracións xénicas como causa de TEA

Aínda que en xeral son enfermidades raras que cursan con TEA, son moi numerosas (describíronse máis de 40) e afectan tanto ao ADN nuclear como ao ADN mitocondrial (mtDNA). Algunhas das máis frecuentes pódense ver na figura 3, anque unha descrición máis detallada está en Scherer e Dawson (2011).

FIGURA 3: MUTACIÓNS EN XENES INDIVIDUAIS COMO CAUSA DE TEA

Mutacións en xenes individuais

- Síndrome do X fráxil
- Mutacións en PTEN
- Síndrome de Rett
- Síndrome de De Lange
- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
- Síndrome de Smith-Magenis
- Esclerose tuberosa
- Síndrome CHARGE
- Síndrome de Sotos
- Hipomelanose de Ito
- Síndrome de San Filippo
- Síndrome de Williams
- Síndrome de Timothy
- Síndrome de Joubert
- NF1
- WAGR
- Distrofia muscular de Duchenne



mtDNA

- Alteracións do metabolismo das purinas
- Alteracións do metabolismo das pirimidinas
- Alteracións do metabolismo do GABA
- Alteracións do metabolismo da creatina

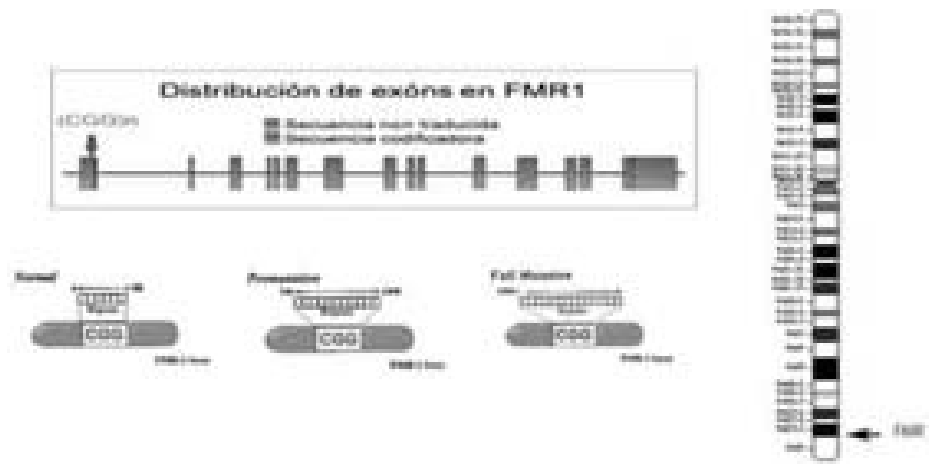
De todas elas a máis importante como causa do TEA é a *Síndrome do X fráxil* (Figura 4).

Polo menos a metade dos nenos con *Síndrome do X fráxil* teñen comportamentos autistas e supoñen un total do 1 ao 3% dos nenos diagnosticados de TEA. A frecuencia nalgúns series é maior e depende moito de se foi ou non buscado para pacientes específicos ou de forma rutinaria para todos os casos.

Nalgúns países e centros a *Síndrome de X fráxil* forma parte dos programas de screening pero noutros, como ocorre en Galicia, está infradiagnosticado.

Das distintas síndromes do X fráxil a máis frecuente como causa de TEA son as expansións do triplete CGG no xene FMR1 (Figura 4)

FIGURA 4. SÍNDROME DO X FRÁXIL

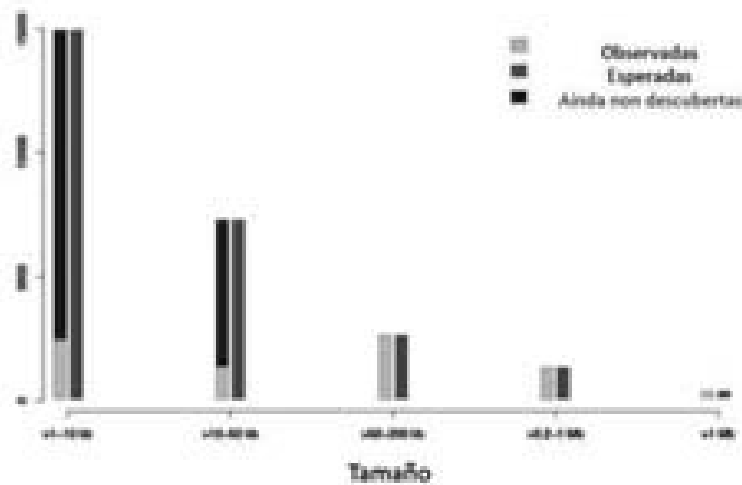
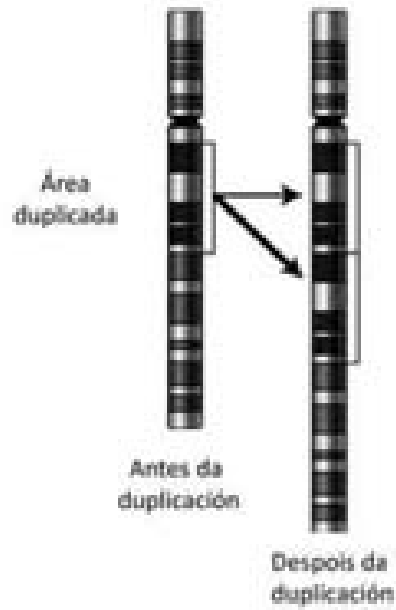


Variantes de número de copia (CNVs) como causa de autismo

A gran revolución do diagnóstico xenético do autismo foi o descubrimento de que variantes do número de copias (CNVs) son causa frecuente de TEA (Figura 5).

As variantes do número de copias son unha forma de variación estrutural do xenoma, e resultan dun anormal número de copias produto de duplicacións (máis copias do normal) e deleccións (menos copias do normal) en diversas zonas de xenoma. Estas variacións que poden ir desde unha kilobase (1000 bases) de tamaño a varias megabases supoñen ata un total do 12% da variación do xenoma humano entre individuos e son unha causa frecuente de enfermidades xenéticas, sobre todo de enfermidades psiquiátricas.

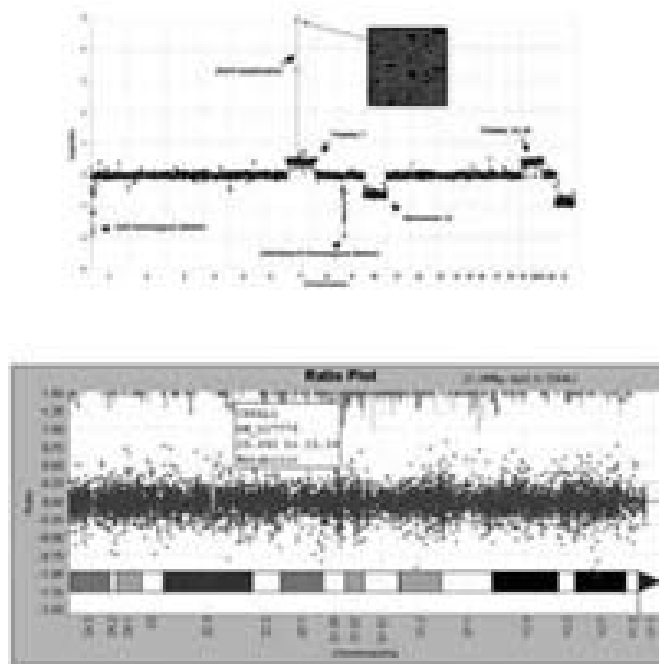
FIGURA 5: VARIANTES DO NÚMERO DE COPIA (CNVS) NO XENOMA HUMANO



Os CNVs poden ser actualmente analizados cunha serie de métodos dos que os máis importantes son os arrays de CGH (aCGH) e os chips de alta densidade que conteñen millóns de sondas para ver variacións simples do xenoma.

Un exemplo de ámbolos dous pode verse na Figura 6.

FIGURA 6: EXEMPLO DE ANÁLISE DE VARIACIÓNS ESTRUTURAIS UTILIZANDO ACGH E CHIPS DE ALTA DENSIDADE DE SNPS.

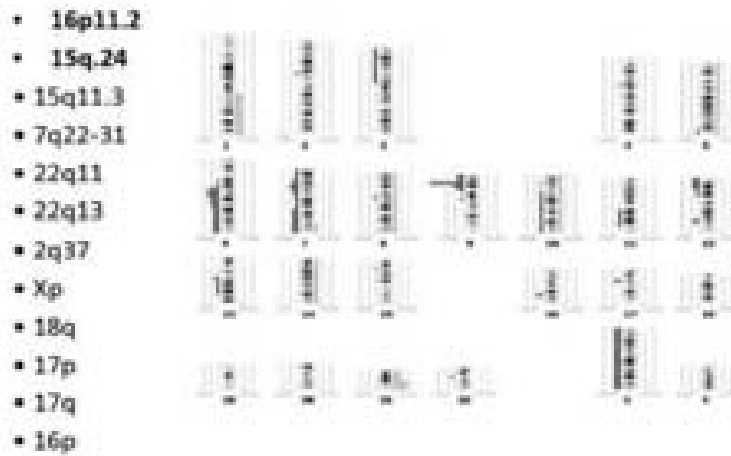


O CNV máis comunmente encontrado en TEA é a deleción 16p11.2 caracterizada por un retraso no desenvolvemento, discapacidade intelectual e TEA. Os retrasos no desenvolvemento nesta deleción están máis relacionados coa linguaxe e as funcións cognitivas que con funcións motoras. En canto á linguaxe, a linguaxe expresiva está máis afectada que a linguaxe receptiva. Anque os coeficientes de intelixencia son normais a miúdo se ven afectados polo retraso no desenvolvemento da linguaxe e os TEA.

Weiss e col. (2008) encontraron esta deleción no 1% dos nenos con TEA e no 1.5% dos nenos con retraso serio da linguaxe e estudos posteriores corroboran ou aumentan esta frecuencia.

15q24 é outra área crítica que sofre microdeleicións frecuentemente encontrada nos TEA (McInnes et al. 2010) pero hai outras moitas, algunhas das cales poden verse na Figura 7.

FIGURA 7. CNVS IMPLICADOS EN AUTISMO



A porcentaxe de CNVs implicados no autismo varía moito dunhas series a outras, e poden supoñer do 5 ao 20% dos casos de TEA, apuntando as series máis amplas a unha frecuencia arredor do 10% o que supón que os CNVs son a causa xenética de TEA máis frecuente.

Xenes de predisposición e TEA

Estudos de asociación de todo o xenoma (GWAS) permitiron encontrar variantes comúns na poboación que poden predispoñer a TEA, o que demostra, aínda máis, a natureza multifactorial dos TEA.

Os GWAS utilizan polimorfismos nucleotídicos simples (SNPs) que son variantes moi simples, moi abundantes e distribuídas por todo o xenoma e que se analizan mediante chips de ADN nun grupo control libre de autismo e outro de individuos afectados de TEA. Estúdanse habitualmente arredor dun millón de SNPs por individuo e cando se encontra un SNP asociado coa enfermidade implica que xenes situados arredor dese SNP poden contribuír ao desenvolvemento do TEA (non por si só senón en combinación con outras causas xenéticas e ambientais).

Anque o descubrimento destas variantes comúns explica porcentualmente unha parte, aínda pequena, da variación xenética asociada aos TEA, abren novas vías para entender a patoxenia do trastorno. Ademais, sabemos que estas

variacións comúns teñen un efecto aditivo e a súa combinación aumenta o risco relativo de TEA (Carayol et al. 2010).

Asesoramento xenético no autismo

Tendo os TEA unha compoñente xenética importante, a pregunta máis frecuente das familias é que risco terían de ter outro fillo autista. A falta de diagnóstico xenético na maior parte dos casos non hai máis remedio que recorrer ao risco empírico.

O risco empírico agregado dos irmáns de individuos afectados con TEA de causa descoñecida varía pero considérase que está entre o 5 e o 10% para o autismo e 10 a 15% para síntomas moderados incluíndo problemas sociais, de linguaxe ou problemas psiquiátricos (Miles et al 2005).

Para as familias con dous ou máis fillos afectados, o risco de recorrencia estímase nun 35% [Ritvo et al 1989].

Os irmáns dun probando con autismo esencial teñen un risco estimado do 7% de autismo e un 7% adicional de risco de síntomas do TEA moderados. As irmás dun probando teñen un risco do 1% de autismo e é aínda descoñecido o risco de síntomas de TEA moderados (Miles et al 2005).

Con todo isto enténdase a importancia do diagnóstico xenético do autismo nos casos nos que sexamos capaces. O diagnóstico destes casos non só permite un consello xenético máis exacto senón que posibilita ir asociando o xenotipo ao fenotipo e así lograr unha disección etiolóxica do TEA baseado nas súas causas e non nos seus síntomas.

Aínda así o diagnóstico xenético non é fácil. A maior parte da compoñente xenética está posiblemente ocasionada por xenes de baixa penetrancia que interactúan entre si e co ambiente, que non son ben coñecidos e que na maior parte dos casos ignoramos as bases xenéticas do problema.

En todo caso, nunha cuarta parte dos casos podemos encontrar unha potencial causa xenética (herdada ou non xa que hai moitas mutacións que xorden de novo) e que nalgúns casos saberemos o seu significado e noutros casos non, xa que as variantes de significado incerto son un problema nos TEA.

Existen diferentes proxectos e redes para acumular información sobre as variacións que son causa potencial de autismo (a máis importante a nivel mundial é o Human Variome Proxect, <http://www.humanvariomeproxect.org/>) e os países deben implementar proxectos estratéxicos para a comunicación do risco. O consello xenético e a comunicación do risco distan moito de ser fáciles e teñen que estar moi profesionalizados.

En calquera caso, aínda que ao meu modo de ver as vantaxes potenciais da comunicación do risco superan os inconvenientes, existen pros e contras que teñen que ser considerados e que se enumeran na Táboa 1

TÁBOA 1 PROS E CONTRAS DA ANÁLISE XENÓMICA E COMUNICACIÓN DO RISCO EN TEA

Pros

Diagnóstico e prognóstico
Correlación fenotipo-xenotipo
Fin de “odiseas” diagnósticas
Orientación do tratamento e manexo médico
Identificación de situacións de co-morbilidade
Progreso da investigación: Subclasificación molecular dos TEA
Detección precoz
Mellor entendemento das causas
Identificación de potenciais dianas terapéuticas e desenvolvemento de terapias
Estimación máis exacta do risco individual
Mellor consello xenético

Contras

En bastantes casos é diagnóstico incerto
Dificultades no diagnóstico xenético
As variantes incertas poden orixinar odiseas diagnósticas
Aumento dos sentimentos de culpabilidade e estigma
Custo
Necesidade de estruturas diagnósticas
Formación dos profesionais expertos en consello
Algunhas personas poden pensar que o diagnóstico xenético é máis importante que o psicolóxico ou psiquiátrico

Pero repito que na miña opinión os pros son moito máis importantes respectando sempre o dereito a saber e non saber das familias.

En Galicia a Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (SERGAS) xunto coa Consellería de Sanidade e o apoio da Fundación María Xosé Xove van iniciar en breve un proxecto para facilitar o diagnóstico xenético en casos de TEA coa fin última de acumular información, investigar nas causas de TEA, poder entender mellor o trastorno e poder axudar os individuos e as familias que o sofren.

Bibliografía

- ABRAHAMS BS, GESCHWIND DH (2010) Connecting genes to brain in the autism spectrum disorders. *Arch Neurol* 67:395–399.
- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network (2009) Prevalence of autism spectrum disorders—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. *MMWR Surveill Summ* 58:1–20 ss5810a1[pii]
- CARAYOL X, SCHELLENBERG GD, TORES F, HAGER X, ZIEGLER A, DAWSON G (2010) Assessing the impact of a combined analysis of four common low-risk genetic variants on autism risk. *Mol Autism* 1:4.
- HOGART A, WU D, LASALLE XM, SCHANEN NC (2010) The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13. *Neurobiol Dis.* 38(2):181-91.
- KENT L, EVANS X, PAUL M, SHARP M (1999) Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 41(3):153-8.
- MCINNES A, NAKAMINE A, PILORGE M, BRANDT T, XIMÉNEZ GONZÁLEZ P, FALLAS M, MANGHI ER, EDMANN L, GLESSNER X, HAKONARSON H, BETANCUR C, BUXBAUM XD (2010) A large-scale survey of the novel 15q24 microdeletion syndrome in autism spectrum disorders identifies an atypical deletion that narrows the critical region. *Mol Autism.* 19;1(1):5.
- MILES XH, TAKAHASHI TN, BAGBY S, SAHOTA PK, VASLOW DF, WANG CH, HILLMAN RE, FARMER XE (2005) Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtypes. *Am J Med Genet A* 135:171–180.
- O’ROAK BX, STATE MW (2008) Autism genetics: strategies, challenges, and opportunities. *Autism Res* 1:4–17.
- RITVO ER, XORDE LB, MASON-BROTHERS A, FREEMAN BX, PINGREE C, XONES MB, MCMAHON WM, PETERSEN PB, XENSON WR, MO A (1989) The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: recurrence risk estimates and genetic counseling. *Am J Psychiatry.* 146(8):1032-6

GENÉTICA DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO DEL AUTISMO

Angel Carracedo Álvarez¹

*Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica-SERGAS
Grupo de Medicina Xenómica- Ciberer-Universidade de Santiago
de Compostela*

RESUMEN

Los Trastornos del Espectro del Autismo (TEA) afectan a 1 de cada 110 individuos en el mundo occidental y en los últimos 20 años está aumentando su frecuencia de forma constante. Es un grupo enormemente heterogéneo clínicamente, con unos rasgos comunes como la aparición antes de los tres años, problemas en la comunicación, dificultad en las funciones sociales, comportamientos repetitivos e interés restringido (Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network 2009).

Existen muchos otros síntomas y se pueden definir varios subgrupos clínicos pero la complejidad del cuadro y el hecho de que no haya entre ellos diferencias replicables en su etiología o evolución ha hecho que los expertos en clasificación de trastornos mentales (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders –DSM– American Psychiatric Association 2000), han propuesto para la 5 edición-DMS 5 (prevista para mayo del 2013) reunir a todos los subgrupos clínicos como Trastornos del Espectro del Autismo (TEA).

1 Doctor en Medicina por la USC (1982), en donde se Licencio en Medicina (1978). Director de la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (Consellería de Sanidade – Xunta de Galicia). Catedrático de Medicina Legal y Director del Instituto de Medicina Legal de Santiago (desde 1994). Director del Centro Nacional de Xenotipado (nodo USC). Miembro del CIBER de enfermedades raras (CIBERER). El grupo de investigación que dirige; Grupo de Medicina Xenómica, consta de unas noventa personas de al menos 15 países. Es autor de 10 libros y 340 artículos en revistas SCI en Medicina Genómica, Genética Clínica y Genética Forense y de poblaciones incluyendo artículos en Nature, Nature Genetics, PNAS, American Journal of Human Genetics, además de las principales revistas de genética y Medicina Forense. Dirección

Introducción

La severidad de los Trastornos del Espectro del Autismo es muy variable creando otra dimensión de importancia en la definición del fenotipo pues van desde formas no clínicas a formas muy severas y tienen, además, una importante comorbilidad con otros procesos como esquizofrenia, epilepsia o discapacidad intelectual.

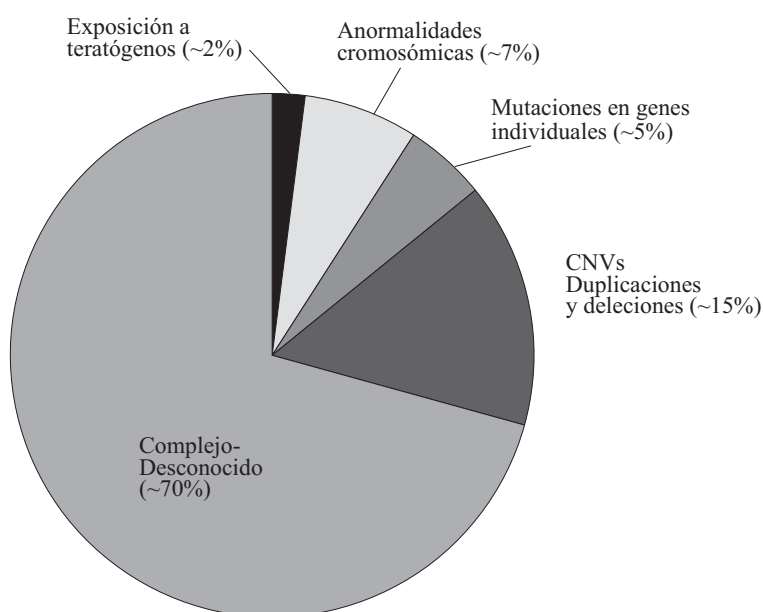
Desde hace más de 30 años los estudios familiares principalmente en gemelos han proporcionado una fuerte evidencia de la importancia de genética, esto es de la herencia, en el desarrollo del autismo idiopático, lo que es común con otros muchos trastornos mentales (Abrahams and Geschwind 2008; O’Roak and State 2008; Szatmari et al. 1998; Veenstra-Vanderweele et al. 2004).

Pero, como en todos ellos, estamos hablando de caracteres complejos donde en mayor o menor grado influye la genética y el ambiente y donde incluso el problema genético no es siempre heredable. En cualquier caso, el porcentaje de la influencia de los genes en relación con el ambiente se estima que es del entorno del 80%, similar a la esquizofrenia y mayor que la depresión mayor o el trastorno obsesivo compulsivo.

Los avances en investigación genómica y particularmente la introducción de los microarrays o chips de ADN (CGH arrays o microarrays de SNPs de alta densidad) han cambiado el panorama de la investigación genética del autismo, de modo que en una cuarta parte de los casos se podría encontrar una causa genética potencialmente responsable del cuadro (Figura 1)

de Tesis Doctorales (48, todas con la máxima cualificación y 19 con Premio Extraordinario del Doctorado). Miembro de la “board” de sociedades nacionales e internacionales de genética y cáncer. Presidente de la Sociedad Española de Fármaco genética y Fármaco genómica. Vicepresidente de la Academia Internacional de Medicina Legal (desde 2000). Presidente de la Academia Mediterránea de Ciencias Forenses. Miembro de organismos reguladores (EMEA, Forensic DNA, Regulator UK, DNA ISFG Commission). Editor de la revista Forensic Science International: Genetics y miembro del Consejo Editorial de 15 revistas internacionales de Genética y Medicina Forense. Recibió numerosos premios de investigación: Premio Rey Jaime I, Medalla Galien, Premio Galicia de Investigación, Medalla Castelao, Premio Nova Santos, Medalla de Galicia, Premio Gallegos del Mundo, Cruz al Merito Policial, entre otros. Doctor Honoris Causa por varias universidades de America y Europa y recientemente la Medalla de Oro de Galicia 2011 (Xunta de Galicia).

FIGURA 1. CAUSAS POTENCIALMENTE RESPONSABLES DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO DEL AUTISMO



Pero hay que recordar que cada individuo es el resultado de variantes genéticas comunes y raras, factores epigenéticos, genes modificadores y factores ambientales. Estos últimos tienen que jugar un papel clave en el autismo bien directamente o mediante cambios postraslacionales del genoma, habida cuenta de que la prevalencia de los TEA ha aumentado sobre un 600% en las últimas décadas.

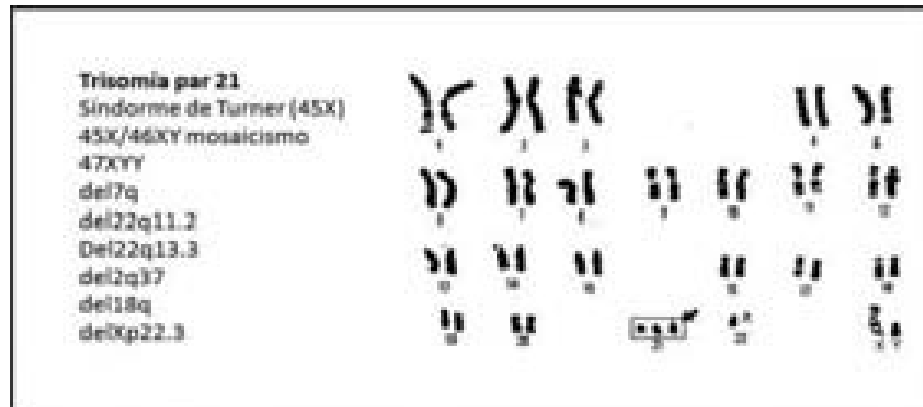
En cualquier caso los factores genéticos identificados como potenciales causas de autismo son muy numerosos y un listado muy completo puede verse en Scherer y Dawson (2011).

Cromosomopatías como causa y TEA

Dentro de las causas genéticas, los TEA aparecen en un cierto número de cromosomopatías, y, así, en la trisomía del par 21 o síndrome de Down, los niños afectados de síndrome de Down tienen TEA con más frecuencia de lo esperado, estimándose una frecuencia del 7% (Kent et al. 1999).

Pero en otras muchas cromosomopatías se han encontrado TEA asociados al cuadro clínico y las más frecuentes pueden verse en la Figura 2.

FIGURA 2. CROMOSOMOPATÍAS MÁS FRECUENTES COMO CAUSA DE TEA



Es particularmente importante la duplicación en la región 15q11-q13 del síndrome de Prader-Willi/Angelman que es la anomalía cromosómica más comúnmente encontrada en el autismo y que se detecta en el 1 al 3% de los niños con TEA.

Habitualmente esta duplicación es el resultado de un cromosoma isodiscéntrico supernumerario de novo 15q y menos frecuentemente el resultado de una traslocación de un cromosoma paterno o una duplicación intersticial 15 derivada de la madre.

Mediante análisis citogenéticos de rutina se puede detectar el 15q isodiscéntrico supernumerario pero las duplicaciones intersticiales exigen técnicas más especializadas como FISH o arrays de CGH.

La duplicación 15q11-q13 derivada de la madre es una causa de autismo altamente penetrante, mientras que si es derivada del padre tiene nada o muy poco efecto fenotípico, lo que indica la influencia del imprinting en esta región (Hogart et al 2010).

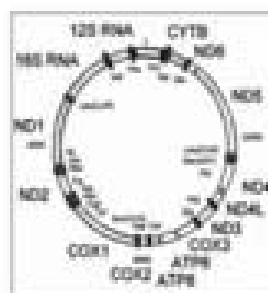
Alteraciones génicas como causa de TEA

Aunque en general son enfermedades raras que cursan con TEA, son muy numerosas (se han descrito más de 40) y afectan tanto al ADN nuclear como al ADN mitocondrial (mtDNA). Algunas de las más frecuentes se pueden ver en la figura 3, si bien una descripción más detallada se puede ver en Scherer y Dawson (2011).

FIGURA 3: MUTACIONES EN GENES INDIVIDUALES COMO CAUSA DE TEA

Mutaciones en genes individuales

Síndrome del X frágil
 Mutaciones en PTEN
 Síndrome de Rett
 Síndrome de De Lange
 Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
 Síndrome de Smith-Magenis
 Esclerosis tuberosa
 Síndrome CHARGE
 Síndrome de Sotos
 Hipomelanosis de Ito
 Síndrome de San Filippo
 Síndrome de Williams
 Síndrome de Timothy
 Síndrome de Joubert
 NF1
 WAGR
 Distrofia muscular de Duchenne



mtDNA

- Alteraciones del metabolismo de las purinas
- Alteraciones del metabolismo de las pirimidinas
- Alteraciones del metabolismo del GABA
- Alteraciones del metabolismo de la creatina

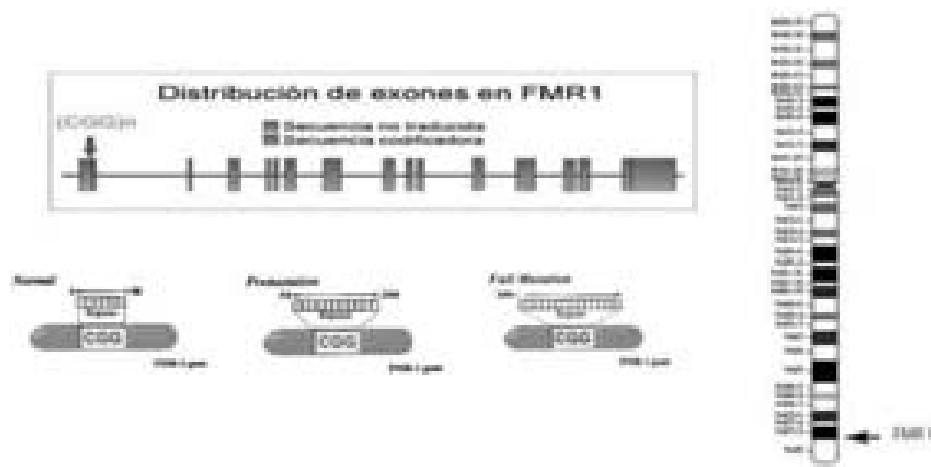
De todas ellas la más importante como causa del TEA es el Síndrome del X frágil (Figura 4).

Al menos la mitad de los niños con síndrome del X frágil tienen comportamientos autistas y suponen un total del 1 al 3% de los niños diagnosticados de TEA. La frecuencia en algunas series es mayor y depende mucho de si ha sido o no buscado para pacientes específicos o de forma rutinaria para todos los casos.

En algunos países y centros el síndrome de X frágil forma parte de los programas de screening pero en otros, como ocurre en Galicia está infradiagnosticado.

De los distintos síndromes del X frágil el más frecuente como causa de TEA son las expansiones del triplete CGG en el gen FMR1 (Figura 4)

FIGURA 4. SÍNDROME DEL X FRÁGIL

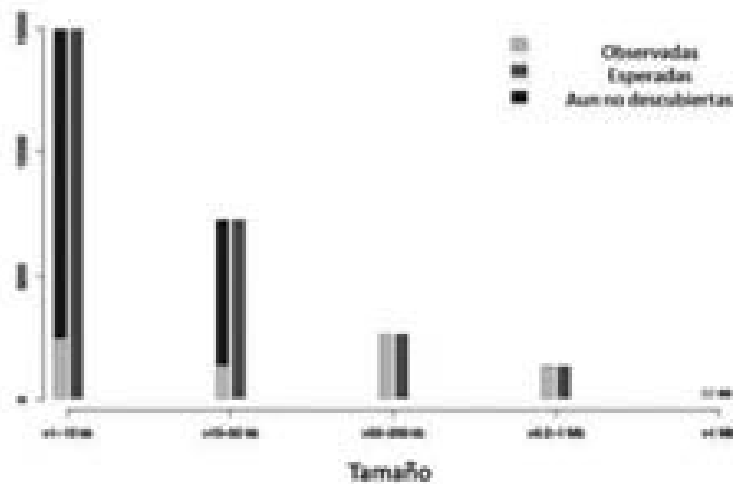
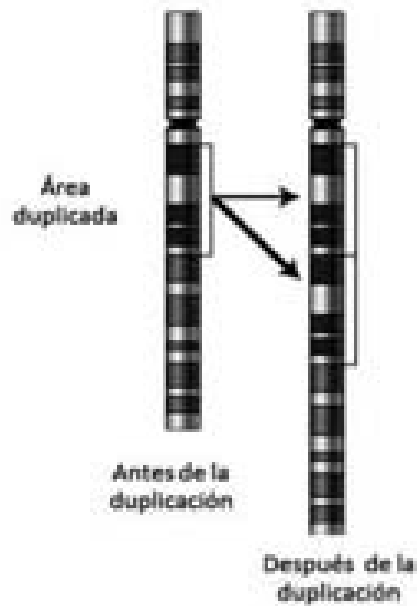


Variantes de número de copia (CNVs) como causa de autismo

La gran revolución del diagnóstico genético del autismo fue el descubrimiento de que variantes del número de copias (CNVs) son causa frecuente de TEA (Figura 5).

Las variantes del número de copias son una forma de variación estructural del genoma, y que resultan de un anormal número de copias producto de duplicaciones (más copias de lo normal) y deleciones (menos copias de lo normal) en diversas zonas de genoma. Estas variaciones que pueden ir desde una kilobase (1000 bases) de tamaño a varias megabases suponen hasta un total del 12% de la variación del genoma humano entre individuos y son una causa frecuente de enfermedad genética, sobre todo de enfermedades psiquiátricas.

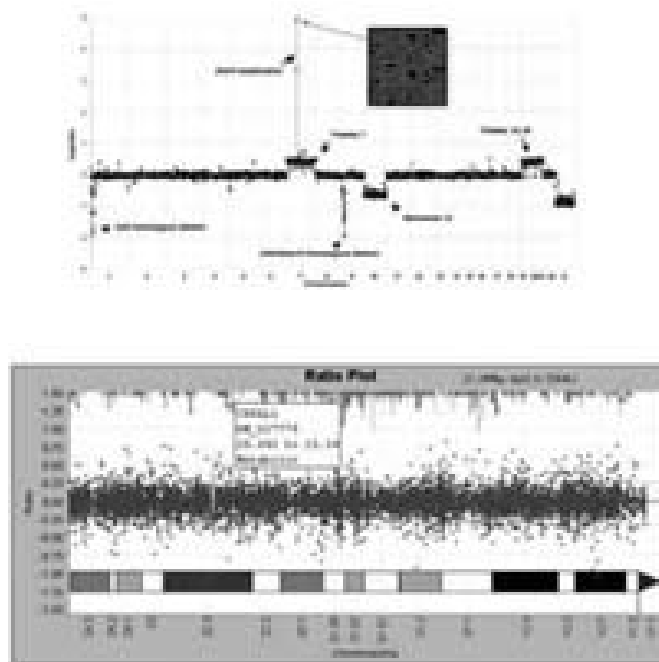
FIGURA 5: VARIANTES DEL NÚMERO DE COPIA (CNVs) EN EL GENOMA HUMANO



Los CNVs pueden ser actualmente analizados con una serie de métodos de los que los más importantes son los arrays de CGH (aCGH) y los chips de alta densidad que contienen millones de sondas para ver variaciones simples del genoma.

Un ejemplo de ambos puede verse en la Figura 6.

FIGURA 6: EJEMPLO DE ANÁLISIS DE VARIACIONES ESTRUCTURALES UTILIZANDO ACGH Y CHIPS DE ALTA DENSIDAD DE SNPS.

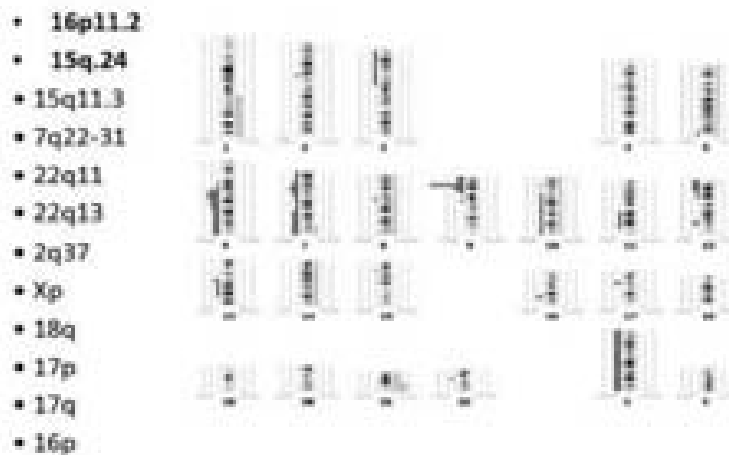


El CNV más comúnmente encontrado en TEA es la delección 16p11.2 caracterizada por un retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual y TEA. Los retrasos en el desarrollo en esta delección están más relacionados con el lenguaje y las funciones cognitivas que con funciones motoras. En cuanto al lenguaje el lenguaje expresivo está más afectado que el receptivo. Aunque los coeficientes de inteligencia son normales a menudo se ven afectados por el retraso en el desarrollo del lenguaje y los TEA.

Weiss y col. (2008) encontraron esta delección en el 1% de los niños con TEA y en el 1.5% de los niños con retraso serio del lenguaje y estudios posteriores corroboran o aumentan esta frecuencia.

15q24 es otra área crítica que sufre microdelecciones frecuentemente encontrada en los TEA (McInnes et al. 2010) pero hay otras muchas algunas de las cuales se pueden ver en la Figura 7.

FIGURA 7. CNVS IMPLICADOS EN AUTISMO



El porcentaje de CNVs implicados en autismo varía mucho de unas series a otras, y pueden suponer del 5 al 20% de los casos de TEA, apuntando las series más amplias a una frecuencia del entorno del 10% lo que supone que los CNVs son la causa genética de TEA más frecuente.

Genes de predisposición y TEA

Estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han permitido encontrar variantes comunes en la población que pueden predisponer a TEA, lo que demuestra, aún más si cabe, la naturaleza multifactorial de los TEA.

Los GWAS utilizan polimorfismos nucleotídicos simples (SNPs) que son variantes muy simples, muy abundantes y distribuidas por todo el genoma y que se analizan mediante chips de ADN en un grupo control libre de autismo y otro de individuos afectados de TEA. Se estudian habitualmente alrededor de un millón de SNPs por individuo y cuando se encuentra un SNP asociado con la enfermedad implica que genes situados alrededor de ese SNP pueden contribuir al desarrollo del TEA (no por si solo sino en combinación con otras causas genéticas y ambientales).

Aunque todavía el descubrimiento de estas variantes comunes explica porcentualmente una pequeña parte de la variación genética asociada a los TEA, abren nuevas vías para entender la patogenia del trastorno. Además,

sabemos que estas variaciones comunes tienen un efecto aditivo y su combinación aumenta el riesgo relativo de TEA (Carayol et al. 2010).

Asesoramiento genético en el autismo

Teniendo los TEA un componente genético importante la pregunta más frecuente de las familias es que riesgo tendrían de tener otro hijo autista. A falta de diagnóstico genético en la mayor parte de los casos no hay más remedio que recurrir al riesgo empírico.

El riesgo empírico agregado de los hermanos de individuos afectados con TEA de causa desconocida varía pero se considera que está entre el 5 y el 10% para el autismo y 10 a 15% para síntomas moderados incluyendo problemas sociales, de lenguaje o problemas psiquiátricos (Miles et al 2005).

Para las familias con dos o más hijos afectos el riesgo de recurrencia se estima en un 35% [Ritvo et al 1989].

Los hermanos de un probando con autismo esencial tienen un riesgo estimado del 7% de autismo y un 7% adicional de riesgo de síntomas del TEA moderados. Las hermanas de un probando tienen un riesgo del 1% de autismo y es aún desconocido el riesgo de síntomas de TEA moderados (Miles et al 2005).

Con todo esto se entiende la importancia del diagnóstico genético del autismo en los casos en los que seamos capaces. El diagnóstico de estos casos no solo permite un consejo genético más exacto sino que posibilita ir asociando el genotipo al fenotipo y así lograr una disección etiológica del TEA basado en sus causas y no en sus síntomas.

Con todo el diagnóstico genético no es fácil. La mayor parte del componente genético está posiblemente ocasionado por genes de baja penetrancia que interactúan entre sí y con el ambiente y que no son bien conocidos y en la mayor parte de los casos no conocemos las bases genéticas del problema.

En todo caso, en una cuarta parte de los casos podemos encontrar una potencial causa genética (heredada o no ya que hay muchas mutaciones que surgen de novo) y que en algunos casos sabremos su significado y en otros no ya que las variantes de significado incierto son un problema en los TEA.

Existen diferentes proyectos y redes para acumular información sobre las variaciones que son causa potencial de autismo (la más importante a nivel mundial es el Human Variome Project, <http://www.humanvariomeproject.org/>) y los países deben implementar planes estratégicos para la comunicación del riesgo. El consejo genético y la comunicación del riesgo distan mucho de ser fáciles y tienen que estar muy profesionalizados.

En cualquier caso, aunque a mi modo de ver las ventajas potenciales de la comunicación del riesgo superan a los inconvenientes, existen pros y contras que tiene que ser considerados y que se enumeran en la Tabla 1

TABLA 1 PROS Y CONTRAS DEL ANÁLISIS GENÓMICO Y COMUNICACIÓN DEL RIESGO EN TEA

Pros
Diagnóstico y pronóstico
Correlación fenotipo-genotipo
Fin de “odiseas” diagnósticas
Orientación del tratamiento y manejo médico
Identificación de situaciones de co-morbilidad
Progreso de la investigación: Subclasificación molecular de los TEA
Detección precoz
Mejor entendimiento de las causas
Identificación de potenciales dianas terapéuticas y desarrollo de terapias
Estimación más exacta del riesgo individual
Mejor consejo genético
Contras
En bastantes casos diagnóstico incierto
Dificultades en el diagnóstico genético
Las variantes inciertas pueden originar odiseas diagnósticas
Aumento de los sentimientos de culpabilidad y estigma
Coste
Necesidad de estructuras diagnósticas
Formación de los profesionales expertos en consejo
Algunas personas pueden pensar que el diagnóstico genético es más importante que el psicológico o psiquiátrico

Pero repito que en mi opinión los pros son mucho más importantes respetando siempre el derecho a saber y no saber de las familias.

En Galicia la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (SERGAS) junto con la Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia) y el apoyo de la

Fundación María José Jove van a iniciar en breve un plan para facilitar el diagnóstico genético en casos de TEA con el fin último de acumular información, investigar en las causas de TEA y poder entender mejor el trastorno y poder ayudar a los individuos y las familias que lo sufren.

Bibliografía

- ABRAHAMS BS, GESCHWIND DH (2010) Connecting genes to brain in the autism spectrum disorders. *Arch Neurol* 67:395–399.
- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network (2009) Prevalence of autism spectrum disorders—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. *MMWR Surveill Summ* 58:1–20 ss5810a1 [pii]
- CARAYOL J, SCHELLENBERG GD, TORES F, HAGER J, ZIEGLER A, DAWSON G (2010) Assessing the impact of a combined analysis of four common low-risk genetic variants on autism risk. *Mol Autism* 1:4.
- HOGART A, WU D, LASALLE JM, SCHANEN NC (2010) the comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13. *Neurobiol Dis.* 38(2):181-91.
- KENT L, EVANS J, PAUL M, SHARP M (1999) Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 41(3):153-8.
- MCINNES LA, NAKAMINE A, PILORGE M, BRANDT T, JIMÉNEZ GONZÁLEZ P, FALLAS M, MANGHI ER, EDELMANN L, GLESSNER J, HAKONARSON H, BETANCUR C, BUXBAUM JD (2010) A large-scale survey of the novel 15q24 microdeletion syndrome in autism spectrum disorders identifies an atypical deletion that narrows the critical region. *Mol Autism.* 19; 1(1):5.
- MILES JH, TAKAHASHI TN, BAGBY S, SAHOTA PK, VASLOW DF, WANG CH, HILLMAN RE, FARMER JE (2005) Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtypes. *Am J Med Genet A* 135:171–180.
- O’ROAK BJ, STATE MW (2008) Autism genetics: strategies, challenges, and opportunities. *Autism Res* 1:4–17.
- RITVO ER, JORDE LB, MASON-BROTHERS A, FREEMAN BJ, PINGREE C, JONES MB, McMAHON WM, PETERSEN PB, JENSON WR, MO A (1989) The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: recurrence risk estimates and genetic counseling. *Am J Psychiatry.* 146(8):1032-6.
- SZATMARI P, JONES MB, ZWAIGENBAUM L, MACLEAN JE (1998) Genetics of autism: overview and new directions. *J Autism Dev Disord* 28:351–368

- SCHERER S, DAWSON G (2011) Risk factors for autism: translating genomic discoveries into diagnostics. *Hum Genet* 130:123–148.
- VEENSTRA-VANDERWEELE J, CHRISTIAN SL, COOK EH JR (2004) Autism as a paradigmatic complex genetic disorder. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 5:379–405.
- WEISS LA, SHEN Y, KORN JM, ARKING DE, MILLER DT, FOSSDAL R, SAEMUNDSEN E, STEFANSSON H, FERREIRA MA, GREEN T, PLATT OS, RUDERFER DM, WALSH CA, ALTSHULER D, CHAKRAVARTI A, TANZI RE, STEFANSSON K, SANTANGELO SL, GUSELLA JF, SKLAR P, WU BL, DALY MJ (2008) Association between microdeletion and microduplication at 16p11**2 and autism. *N Engl J Med* 358:667–675.

FEDERACIÓN AUTISMO GALICIA

XUNTA DIRECTIVA

PRESIDENTE: Antonio de la Iglesia Soriano

VICEPRESIDENTE: Cipriano Luis Jiménez Casas

SECRETARIO: Fernando Domínguez González

TESOUREIRO: José Antonio García Villar

MEMBROS DE AUTISMO GALICIA

APACA

Asociación de Pais de Autistas e Psicóticos da
Comarca de Arousa
✉ Rúa Moreira, nº 29
36613 Vilagarcía de Arousa (Pontevedra)
☎ 986 501 548
E-mail: a.apaca@wanadoo.es

APACAF

Asociación de Pais de Persoas con Trastorno
do Espectro Autista do Centro de Apoio
Familiar "A Braña"
✉ Rúa Pracer, nº 5-3º B
36202 Vigo (Pontevedra)
☎ 986 226 647
E-mail: info@apacaf.org
www.apacaf.org

APA MECOS

Asociación de Pais de Persoas con Autismo
"Os Mecos"
✉ Rúa Xistro nº 28 - Coiro
36947 Cangas do Morrazo (Pontevedra)
☎ 986 708 640
E-mail: apamecos@yahoo.es

A.S.P.A.N.A.E.S.

Asociación de Pais de Persoas con Trastorno
do Espectro Autista T.E.A. da Provincia
da Coruña
✉ Rúa Camiño da Igrexa, nº 40 - baixo
15009 A Coruña
☎ 981 130 044
☎ 981 130 787
E-mail: administracion@aspanaes.org
www.aspanaes.org

AUTISMO OURENSE

Asociación Autismo Ourense
✉ Rúa Alférez Provisional, nº 2 entrecán
32003 Ourense
☎/☎ 988 219 389
E-mail: info@autismoourense.org
www.autismoourense.org

AUTISMO VIGO

Asociación Autismo Vigo
✉ Rúa Camelias, nº 108, oficina 2
36201 Vigo (Pontevedra)
☎ 986 437 263
☎ 986 228 528
E-mail: autismovigo@gmail.com
www.autismovigo.org

APA CASTRO NAVÁS

Asociación de Pais do Centro "Castro Navás"
✉ Rúa Navás, nº 11-Priegue
36391 Nigrán (Pontevedra)
☎ 986 365 558
E-mail: apacastronavas@yahoo.es

FUNDACIÓN MENELA

✉ Avda. Marqués de Alcedo, nº 19
36203 Vigo (Pontevedra)
☎ 986 423 433/902 502 508
☎ 986 484 228
E-mail: fundacion@menela.org
www.menela.org

FUNDACIÓN AUTISMO CORUÑA

✉ Rúa Camiño da Igrexa, nº 40-baixo
15009 A Coruña
☎/☎ 981 130 553 Fax: 981 130 787
E-mail: autismocoruna@yahoo.es

APA MENELA

Asociación de Pais do Centro "Menela"
✉ Camiño da Veiguiña, nº 15 - Alcabre
36212 Vigo (Pontevedra)
☎ 986 240 703
E-mail: apamenela@terra.es

RAIOLAS - LUGO

Asociación de Pais de Persoas con Trastornos
Xeneralizados do Desenvolvemento
✉ Rúa Lamas de Prado, 75 - baixo
27003 Lugo
☎ 982 214 504
E-mail: raiolas-lugo@mundo-r.com

FUNDACIÓN TUTELAR CAMIÑO DO MIÑO

✉ Rúa Xoanelo, nº 2
36202 Vigo (Pontevedra)
☎ 986 222 023
☎ 902 502 508
E-mail: ttutelar@cmino.org

Colabora



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE



**SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE**

CG
OUTISMO GALICIA