

Psicología Iberoamericana

ISSN: 1405-0943

psicología.iberoamericana@uia.mx

Universidad Iberoamericana, Ciudad de

México

México

Manghi, Eliana R.; Jiménez González, Patricia; Esquivel Pla, Marcela; Monge Monge, Silvia; Fallas Delgado, Marietha; Fournier, Eduardo; Bondy, Pamela; Castelle, Kathryn; McInnes, Alison  
Un Estudio Genético del Autismo en Costa Rica: Un Modelo de Trabajo para Latinoamérica

Psicología Iberoamericana, vol. 14, núm. 1, 2006, pp. 46-57

Universidad Iberoamericana, Ciudad de México

Distrito Federal, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=133926960009>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

# Un Estudio Genético del Autismo en Costa Rica: Un Modelo de Trabajo para Latinoamérica\*

*A Genetic Study of Autism in Costa Rica:  
A Work Model for Latinoamerica*

Elina R. Manghi\*\*

UNIVERSIDAD DE ILLINOIS, CHICAGO, EUA

Elina R. Manghi, Patricia Jiménez González, Marcela Esquivel Pla,  
Silvia Monge Monge, Marietha Fallas Delgado y Eduardo Fournier

HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS DR. SÁENZ HERRERA, SAN JOSÉ, COSTA RICA

Pamela Bondy

UNIVERSIDAD DE ILLINOIS, CHICAGO, EUA

Kathryn Castelle y Alison McInnes

MOUNT SINAI SCHOOL OF MEDICINE, NUEVA YORK, EUA

## Resumen

El autismo es un trastorno neuropsiquiátrico que afecta la comunicación y la interacción social, y tiene un fuerte componente genético. A tal efecto se están reclutando y evaluando todos los casos posibles de autismo en una población aislada: el Valle Central de Costa Rica (vCCR), con el objeto de llevar a cabo un estudio genético de este trastorno.

Se concluye que los estudios genéticos de poblaciones latinoamericanas son viables. Se necesita entrenar a los equipos correspondientes en las técnicas diagnósticas de vanguardia del autismo y se necesita usar "mejores estimadores" familiarizados con la cultura y la lengua del país. Debido a que en nuestra muestra hay un alto número de casos con retardo mental, se está implementando una estrategia para incrementar el reclutamiento de probandos con autismo de alto funcionamiento. Todos los casos de nuestra muestra diagnosticados con retardo mental serán sometidos a un análisis cromosómico intenso usando el arsenal de hibridación genómica comparativa (ACGH).

**Descriptores:** autismo, retardo mental, estudio genético, análisis cromosómico, hibridación genómica comparativa

## Abstract

Autism is a neuropsychiatric disorder that affects communication and social interaction and has a strong genetic component. For this reason, every possible case of autism is being recruited and assessed in the isolated population of the Central Valley of Costa Rica (cvCR) in order to carry out a genetic study of this disorder.

In conclusion, genetic studies of Latin American populations are viable. It is necessary to train technical teams in the cutting-edge techniques for the diagnosis of autism and "best estimators" who are familiar with the culture and the language of the country should be used. Owing to the fact that there are a high number of cases of mental retardation in our sample, we are implementing a strategy to increase the recruitment of probands with highly functional autism and all the cases in our sample that have been diagnosed with mental retardation shall be submitted to an intense chromosome analysis using array-based comparative genomic hybridization (ACGH).

**Key words:** Autism, mental retardation, genetic study, chromosome analysis, comparative genomic hybridization

\* Parte de este artículo fue presentado en la conferencia sobre autismo patrocinada por Clima y la Universidad Iberoamericana, en la Ciudad de México el 9 de septiembre de 2005. Este estudio es subvencionado por el National Institute of Neurological Disorders and Stroke de los Estados Unidos, a través de la beca número R01 NS043540.

\*\* Contacto: Psy. D., Department of Disability and Human Development (MC 727), University of Illinois at Chicago, 1640 W. Roosevelt Rd. (R 112), Chicago, IL 60608-6904. Correo electrónico: elina25@uic.edu

## Introducción

El autismo<sup>1</sup> es una discapacidad severa y crónica del desarrollo que aparece normalmente durante los primeros tres años de vida, y está reconocida en Estados Unidos como una crisis nacional de salud. No se conocen las causas del autismo y si bien existen tratamientos efectivos para el manejo de los síntomas nucleares de este síndrome, hasta el momento no existe una cura.

El Centro para el Control de Enfermedades (Center for Disease Control) de Estados Unidos informa que la incidencia de autismo en ese país es de 1 por mil individuos para el autismo clásico; si incluimos el trastorno generalizado del desarrollo (TGD) la incidencia es de 1 por 500 individuos, y si también incluimos el trastorno de Asperger la incidencia es de 1 por 166 individuos (Center for Disease Control [CDC], 2004; Kadesjö, Gillberg & Hagberg, 1999; Rapin, 1999).

El autismo es más frecuente en varones que en mujeres (3.5 a 4.0 varones x 1 mujer) (Fombonne, 2003; Volkmar, Sztmari & Sparrow, 1993). La proporción de varones a mujeres es más elevada para aquellos individuos que tienen impedimentos a nivel cognitivo y aquellos con características dismórficas (Fombonne, 1999). Se desconoce la razón de esta diferencia de género. Estudios internacionales indican que el autismo afecta a individuos de todas las nacionalidades (Davidovitch, Holtzman & Tirosh, 2001; Honda, Shimizu, Misumi, Niimi & Ohashi, 1996; Kielinen, Linna & Moilanen, 1999).

Existe un debate acerca del posible incremento de la frecuencia de autismo, ya sea que la frecuencia esté aumentando o que anteriormente los estudios realizados pudieran haber subestimado la frecuencia de autismo. Fombonne (2003) realizó una revisión de estudios epidemiológicos para determinar el rango de frecuencia de autismo analizando 32 estudios publicados entre los años 1966 y 2001, concluyendo que ha habido un incremento en la frecuencia de autismo. Se estima que los factores que contribuyen al aumento del cálculo de la frecuencia incluyen cambios en la formulación del autismo con un criterio diagnóstico más amplio, cambios en los métodos diagnósticos y un incremento en la conciencia sobre la existencia

de este trastorno (Baird, Cass & Slonims, 2003). Factores genéticos o del entorno también pueden contribuir al aumento en el número de individuos con autismo. De acuerdo a Wing y Potter (2002) la evidencia con respecto a los factores del entorno no es muy convincente.

Se estima que el autismo tiene un componente hereditario. Los hermanos de un individuo con autismo tienen una probabilidad de 50% de tener autismo también, proporción mayor que la de la población en general. Los estudios de mellizos muestran que ambos tienen mayor probabilidad de tener autismo si son monocigóticos (idénticos), es decir, que comparten los mismos genes (60-91%) que si son dicigóticos (sólo comparten la mitad de los genes), donde la concordancia es similar a la de hermanos no mellizos (Fombone, 2003). Se estima que una combinación de genes múltiples y de factores ambientales contribuye a la etiología del autismo, lo que hace difícil la tarea de aislar los genes responsables de este trastorno. Es más, se predice que el fenotipo de autismo involucraría alelos de 10 a 100 genes, muchos de efecto pequeño (Risch *et al.*, 1999; Pritchard, 2001). Cuando un fenotipo es tan complicado como el del autismo, hay dos estrategias que se usan para tratar de limitar la heterogeneidad genética. Una de ellas incluye la identificación de subfenotipos homogéneos. Por ejemplo, en el caso del autismo se realizan estudios familiares en donde se explora la posibilidad de que otros miembros de la familia también sufran del mismo trastorno. En el caso del autismo los estudios familiares se han centrado en aquellas familias que tienen por lo menos dos hermanos afectados con autismo. En estos casos se usa el análisis de ligamientos que determina un puntaje de LOD (*logarithm of the odds ratio*) que es una medida estadística usada para evaluar el significado del ligamiento o de datos genéticos de base familiar. Si bien los estudios familiares permiten una localización amplia del gen de la enfermedad, tienen como desventaja la necesidad de estudiar cientos de genes dentro del mismo intervalo (McInnes *et al.*, 2005). La otra estrategia consiste en el uso de poblaciones aisladas, que provienen de un número pequeño de fundadores y que crecen en forma exponencial y en aislamiento, de tal manera que un número pequeño de alelos de la enfermedad que fueron introducidos por los fundadores serán distribuidos en forma amplia por éstos. El Valle Central de Costa Rica es una población conveniente para un mapeo genético de población (MGP), ya que fue fundada aproximadamente 15 generaciones atrás por un número pequeño de familias provenientes

<sup>1</sup> En este artículo se usará el término autismo para referirse a los individuos que cumplen con los criterios del DSM IV-TR para este trastorno. El término trastorno del espectro de autismo (TEA) se usará para referirse a los individuos con autismo, trastorno generalizado del desarrollo, no especificado, o trastorno de Asperger.

del sur de España. El MCP ha sido utilizado para encontrar genes bipolares en el VCCR (Escamilla *et al.*, 2001; McInnes *et al.*, 2001) y para genes del síndrome de Tourette (Mathews *et al.*, 2004). Estos estudios han demostrado que hacer análisis genéticos de trastornos neuropsiquiátricos en VCCR es viable (McInnes *et al.*, 2005).

El estudio genético de autismo en VCCR no había sido posible debido a que los instrumentos considerados de vanguardia no estaban traducidos al español y los profesionales a cargo del diagnóstico del trastorno del espectro autista (TEA) carecían del entrenamiento y de la certificación necesarios para utilizarlos. A través de este proyecto se encaró la traducción de los instrumentos y el entrenamiento del equipo y se inició el reclutamiento de sujetos con autismo y sus padres para encarar un estudio genético de población. El objetivo de este artículo es el de brindar información sobre 81 casos en VCCR que han sido evaluados y que están completos, y el de ofrecer un modelo de trabajo que pueda ser replicado en otros países latinoamericanos.

## Método

### Muestra

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional de Niños de San José y por el Institutional Review Board de la Escuela de Medicina de Mount Sinai, en Nueva York (Mount Sinai School of Medicine). Este proyecto está dirigido por la investigadora principal, Dra. L. Alison McInnes, Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina de Mount Sinai, Nueva York. Los adultos que participan en el proyecto dan su consentimiento por escrito, mientras que los padres de sujetos menores lo proveen también así, igual que los menores que puedan hacerlo.

El reclutamiento de sujetos se realizó a través del Hospital Nacional de Niños (HNN) que se encuentra en San José, la capital de Costa Rica. El HNN es el más importante del VCCR y cuenta con una unidad de neurodesarrollo dirigida por la doctora Patricia Jiménez González (PJG), la investigadora principal del proyecto en Costa Rica, quien tiene una extensa experiencia en el ámbito de los retrasos del desarrollo, cuenta también con una extensa práctica privada, aprobó los cursos de certificación para la investigación de la Dra. Catherine Lord (Universidad de

Michigan, EUA) y cuenta con un equipo profesional que la asiste en el reclutamiento y el diagnóstico de la muestra.

El objetivo de este estudio genético es obtener una muestra de 200 sujetos con autismo y sus padres. Se busca reclutar a ambos padres en la manera que sea posible. Se incluyen en la muestra sujetos que tengan autismo y que tengan por lo menos cuatro años de edad. Todos los sujetos deberán ser descendientes del VCCR, con por lo menos cuatro (del mismo lado, o sea madre o padre) de los ocho abuelos originarios de este valle.

Los sujetos serán incluidos en el estudio si cumplen con los siguientes criterios: *a)* cumplen con los criterios del DSM IV-TR para un autismo definido o probable con inicio de síntomas antes de los 18 años; *b)* sujetos con diagnóstico de Asperger; *c)* por lo menos uno de los padres biológicos está disponible para la extracción de sangre; *d)* cuatro de los ocho abuelos son de descendencia del VCCR. Serán excluidos del estudio los sujetos que no cumplen con los criterios anteriores y aquellos que presentan cualquiera de los siguientes: coeficiente intelectual (*c1*) menor a 35; autismo secundario a una condición médica (fenilcetonuria, neurofibromatosis, herpes congénito, rubéola congénita, esclerosis tuberosa, Síndrome de Rett).

## Instrumentos

Es importante que el diagnóstico de autismo sea efectuado por profesionales clínicos con experiencia extensa en el área de los TEA y usando fuentes múltiples de información que deben incluir una historia médica de desarrollo, observaciones de los cuidadores y observación directa del niño. Se eligieron los instrumentos usados más frecuentemente en el diagnóstico de autismo, los cuales se describirán a continuación.

*El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales-IV TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV TR) (DSM-IV TR)* (American Psychiatric Association, 1994). El DSM-IV TR es el sistema diagnóstico de mayor uso en Estados Unidos para el diagnóstico del TEA y presenta los criterios de comportamiento que deben estar presentes para el diagnóstico específico. El DSM-IV TR ha sido diseñado para uso por profesionales entrenados en el sistema en forma confiable. Bajo la categoría de Trastornos Generales del Desarrollo, el DSM-IV TR incluye los siguientes trastornos del espectro del autismo: autismo, trastorno

de Asperger, trastorno desintegrativo de la infancia, trastorno de Rett y trastorno generalizado del desarrollo no especificado. De acuerdo al DSM-IV TR los criterios diagnósticos para los trastornos más comunes del espectro de autismo son los siguientes:

**Autismo.** Se diagnostica cuando hay un impedimento cualitativo en la interacción social en la comunicación. El individuo presenta además restringidos patrones de comportamiento, repetitivos y estereotipados. El retraso y funcionamiento anormal en la interacción social, la comunicación social y el juego simbólico o imaginativo debe estar presente antes de los tres años. El patrón de comportamiento comprometido no puede ser explicado por otro trastorno neurológico.

**Trastorno de Asperger.** Se diagnostica cuando hay impedimentos severos y prolongados en los comportamientos sociales y el individuo presenta patrones de comportamiento, intereses y actividades restringidos y repetitivos. No hay retraso en el lenguaje, en el desarrollo cognitivo o en los comportamientos adaptativos o en su curiosidad por el entorno.

**Trastorno generalizado del desarrollo no especificado.** Se diagnostica cuando el individuo presenta impedimentos en la interacción social recíproca o en la comunicación, o cuando existen patrones de comportamiento, intereses y actividades restringidos, repetitivos y estereotipados, pero no cumple el criterio completo para otro trastorno.

*Entrevista diagnóstica de autismo-revisada (Autism Diagnostic Interview-Revised) (ADI-R)* (Rutter, LeCouteur & Lord, 2003). El ADI-R es una entrevista semiestructurada que se utiliza con los padres o cuidadores del sujeto, con el objetivo de obtener información sobre síntomas de autismo en las áreas de interacción social, comunicación y preocupaciones. Esta entrevista es válida para individuos con una edad mental de 2 años y lleva aproximadamente 90 minutos de administración. Su uso requiere entrenamiento extenso para obtener confiabilidad. Se obtiene un algoritmo diagnóstico que corresponde al criterio diagnóstico establecido por el DSM-IV TR. Su validez ha sido demostrada en numerosas investigaciones (De Bildt, Sytema, Ketelaars *et al.*, 2004; Lord, Rotter, LeCouteur, 1994; Cox *et al.*, 1999). Valeria Nanclares tradujo este instrumento al español (para una descripción detallada del proceso de traducción referirse a McInnes *et al.*, 2005).

*Entrevista de observación diagnóstica de autismo (Autism Diagnostic Observation Schedule) (ADOS)* (Lord, Rutter, DiLavore & Risi, 2001). El ADOS es un

instrumento semiestructurado de observación que incluye actividades de interés para los niños que tienen TEA y permite la observación directa del sujeto en las áreas de comunicación, interacciones sociales y reciprocas, juego, comportamientos estereotipados, intereses restringidos y otros comportamientos atípicos. El ADOS consta de cuatro módulos que están basados en la edad del sujeto y en su nivel de lenguaje. La administración tarda aproximadamente de 30 a 45 minutos. El rango de edad cubre desde los 2 años hasta adultos. Su uso requiere entrenamiento extenso para obtener confiabilidad. Su validez es sólida cuando el ADOS es administrado por examinadores bien entrenados (Lord *et al.*, 2000). Valeria Nanclares también tradujo este instrumento al español (para una descripción detallada del proceso de traducción referirse a McInnes *et al.*, 2005).

Siguiendo los lineamientos establecidos por la Asociación Americana de Retraso Mental (American Association of Mental Retardation) (AAMR), el retardo mental se evalúa con una prueba de inteligencia y con el puntaje de comportamiento adaptativo. Para tal efecto se utilizan las versiones en español de los siguientes instrumentos: *Bayley Scales of Infant Development-II* (1993); *McCarthy Scales of Children's Abilities* (1972); *Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R)* (1981); *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Third Edition* (2002) (*WPPSI-III*); *Leiter International Performance Scale-Revised* (1997); *Vineland Adaptive Behavior Scale, Survey Form (VABS)* (Sparrow, Balla & Cicchetti, 1984).

**Examen físico y exámenes de laboratorio.** Se hace un examen físico de cada probando que incluye un examen neurológico, una evaluación para determinar si hay características dismórficas y una evaluación dermatológica para determinar si hay signos de trastornos neurocutáneos, incluyendo la esclerosis tuberosa y la hipomelanosis de Ito (usando la lámpara de Wood). Si el probando tiene problemas gastrointestinales se le deriva a medicina interna para una evaluación. Se obtiene el cariotipo de todos los probandos y si es necesario se solicitan tomografías computarizadas de algunos probandos. La evaluación de X Frágil se realiza en todos los casos y cuando es necesario se realiza la prueba de fenilcetonuria (PKU), ya que hasta hace aproximadamente 10 años este examen no se realizaba en forma rutinaria.

**Historia médica-social.** Se utiliza la información contenida en el legajo del probando y la obtenida a través de la entrevista médica con los padres. Se utiliza el formulario Historia Clínica orientado por factores de riesgo.

*Verificación genealógica.* Ésta es realizada por don Eduardo Fournier, un historiador costarricense con experiencia en genealogía y en investigación. Él obtiene información del Registro Civil y de las actas de matrimonio y certificados de defunción de las iglesias y centros cívicos, con el objetivo de determinar el lugar de nacimiento de los abuelos y bisabuelos. Para su inclusión en el estudio el protocolo requiere que mínimo cuatro de los ocho abuelos de los probandos hayan nacido en VCCR.

*Proceso de "Mejor estimación".* El ADI-R y el ADOS son evaluados en forma independiente por Elina R. Manghi (ERM), quien es entrenadora aprobada del ADI-R y experta clínica en autismo y Pamela Bondy, MS-CCC-L (PB). PB es una fonoaudióloga bilingüe con más de diez años de experiencia profesional en el campo de la discapacidad, quien ha sido entrenada en el uso de ambas técnicas por ERM. Además, ERM revisa todos los casos para asegurarse de que están completos. En caso de discrepancias en el diagnóstico, éstas se resuelven siguiendo los procedimientos estándar de "mejor estimación" incluyendo la revisión de la información colateral, examen clínico y de laboratorio (Leckman *et al.*, 1982).

### Procedimiento

Se invita a participar en el estudio a las familias que tienen un individuo con autismo o posible autismo siguiendo el protocolo establecido. Se realiza un tamizaje utilizando la versión abreviada del ADI-R (cuestionario de tamizaje de autismo) que incluye síntomas médicos y aquéllos relacionados a TEA. Todas las evaluaciones se realizan en la Unidad de Neurodesarrollo del HNN. Previo a la evaluación se verifica la genealogía. Aquellas familias que son invitadas a participar son entrevistadas por PJG o la doctora Marieta Fallas Delgado (MFD) quien es pediatra y trabaja bajo la supervisión de PJG, y ha sido entrenada en el uso del ADI-R. Ellas obtienen la historia médica y realizan el examen médico y el ADI-R. PJG o Sylvia Monge Monge, M.A. (SM), psicopedagoga, administran el ADOS. Se hace un video de ambas administraciones (ADOS y ADI-R) que luego son evaluados independientemente por ERM o PB. Se obtiene la muestra de laboratorio para cada probando. Esta muestra se envía al laboratorio del Hospital Mount Sinai en NY, EUA para la creación de líneas de células inmortalizadas para el estudio genético. Marcela Esquivel Pla (ME), psicóloga, y SM obtienen una medida de inteligencia

utilizando el instrumento más adecuado para el probando. ME también obtiene el nivel adaptativo del probando. Una vez que el equipo completa la evaluación, ME compila los datos y envía copia con copia de los videos a ERM para la determinación del mejor estimado. Los casos completos y aceptados a través de este proceso se envían a la doctora McInnes para su estudio genético.

### Resultados

Hasta la fecha se han reclutado 150 familias de las cuales 148 han sido aceptadas en el estudio. Una familia fue excluida por genealogía y otra familia decidió no participar debido a problemas de salud de la madre. Dado el tiempo que lleva completar cada caso (mínimo de dos a tres citas), se han completado 81, incluyendo el mejor estimado. Las características demográficas de los primeros 81 casos se pueden observar en la tabla 1. En general, las edades de los probandos oscilan entre los 2 y los 13 años de edad. El total de los varones es de 71 y el de mujeres es de 10. Se estima que el número alto de varones se debe a un problema de reclutamiento y del orden de las citas y no de un problema de proporción varones/mujeres. La mayoría de los progenitores de los probandos tienen estudios secundarios incompletos (45%). Las madres por lo general son amas de casa y los padres trabajadores no especializados. La muestra incluye 3 pares de hermanos, 2 pares de mellizos y 6 pares de casos relacionados a través de 5-8 generaciones. Los puntajes promedio para el ADI-R fueron de  $23.0 \pm 6.1$  en el área social. Los puntajes promedio en el área de comunicación no verbal y verbal fueron de  $11.8 \pm 2.1$  y  $16.8 \pm 4.0$  respectivamente. Los puntajes promedio del área de patrones de comportamientos repetitivos y estereotipados son de  $5.7 \pm 2.5$ . Los puntajes del ADOS reflejaron la severidad de los puntajes obtenidos en el ADI-R. El perfil de comportamientos adaptativos del Vineland muestra un rango de <20 a 127 con un puntaje promedio de  $51.8 \pm 17.7$ . 15% de probandos demuestra un CI entre 71 y 123 y 76% de los probandos tiene retardo mental (RM) de leve a moderado. Dos probandos tienen epilepsia, uno de ellos presenta epilepsia secundaria a la toxoplasmosis en útero. El retraso en el comienzo del lenguaje de frases está presente en 57 casos (70%). Un caso dio positivo para el síndrome de Rett, otro caso tiene el síndrome de Ito. Tenemos un caso posible de síndrome de Moebius, otro

caso presenta parálisis cerebral y cuatro casos parecen sindrómicos debido a características faciales inusuales (dismorfismos). El análisis cromosómico de uno de los casos indica una supresión atípica del síndrome de Williams y se están investigando los otros casos. Un caso ha sido diagnosticado con espectro autista y dos casos recibieron un diagnóstico de PDD-NOS. Hasta la fecha ningún caso fue diagnosticado con X Frágil o fenilcetonuria, y no tenemos ningún caso con historia de trastorno autoinmune.

## Discusión

El análisis de datos de este estudio muestra que de los casos analizados hasta el presente los puntajes de ADI-R son comparables a otros estudios genéticos tales como los reportados por Silverman *et al.* (2002), basados en la muestra del Autism Genetic Resource Exchange (AGRE) o aquellos reportados por el IMGSAC *et al.* (1998) (International Molecular Genetic Study of Autism Consortium). AGRE no reportó datos sobre coeficiente intelectual o puntajes adaptativos de VABS, sin embargo IMGSAC reportó un puntaje promedio para el VABS de  $47.44 \pm 16.15$  y nuestros casos obtuvieron un puntaje promedio de  $51.8 \pm 17.7$ . Anteriormente se estimaba que 75% de los sujetos con autismo tenían algún tipo de RM (nuestra muestra presenta un RM de 76%). Fombone (2003) realiza una cuidadosa revisión de todos los estudios epidemiológicos sobre autismo, mostrando que en los estudios publicados después de 1991 la incidencia de autismo ha aumentado, así como también el porcentaje de los casos de autismo con CI normal, a 60%. Este aumento en el CI puede deberse a que hemos ampliado la definición de *autismo*, mejorando la información sobre este trastorno y mejorando los servicios clínicos que se proveen (Barbaresi *et al.*, 2005), de tal manera que podría ser que el retardo mental no sea un componente central del fenotipo de autismo y que muchos casos de autismo de alto funcionamiento que se definen como autismo sin retraso mental no se vieran en tratamiento antes de 1991, ya sea porque no presentaban suficiente severidad como para llamar la atención clínica o porque los clínicos no reconocían el autismo. Estos datos sostienen que es posible que, de acuerdo al nivel de funcionamiento cognitivo, existan determinantes genéticos y del entorno diferentes. Nosotros también hemos notado una carga genética familiar de RM, aunque no en parientes cercanos. Starr *et al.* (2001) realizaron un estudio para determinar si el

autismo con RM severo era distinto del endofenotipo de autismo con mayores impedimentos cognitivos familiares. A tal efecto Starr *et al.* (2001) estudiaron 47 probandos con autismo y con CI <50 y los compararon con una muestra de 99 sujetos con autismo, la mayoría de los cuales tenía un CI >50 (Bolton *et al.*, 1994). Resulta ser de interés el hallazgo de una carga elevada del fenotipo de autismo que era comparable en ambas muestras, lo que apoya la evidencia previa de que la misma labilidad genética dentro de una misma familia puede aplicarse al autismo y al espectro de autismo más allá del nivel intelectual. Puede que también haya otras explicaciones para el bajo CI observado en nuestra muestra. Primero, el CI ha sido calculado usando normas americanas o, cuando existen, normas mexicanas o españolas, debido a que Costa Rica no tiene normas locales para estos instrumentos. En algunos casos, nuestros puntajes de VABS son más altos que los puntajes de CI lo que podría indicar un nivel de funcionamiento intelectual más alto que el reflejado en los puntajes de CI. Segundo, ninguno de los casos de nuestra muestra ha sido expuesto a la intervención temprana debido a que este servicio no existe en CR. En Estados Unidos el porcentaje de casos con bajo CI es mayor en aquellos estudios realizados antes de 1991 que en los realizados recientemente. Entendemos que esto se debe a varias razones. Primero, hemos ampliado la definición de autismo. Segundo, en Estados Unidos se empieza a ofrecer servicios de intervención temprana a niños con autismo a partir de 1991-1992 permitiendo una gran mejora en el funcionamiento cognitivo de los niños con el trastorno (Filipek *et al.*, 2000). De acuerdo a estudios realizados, los individuos con bajo CI y autismo pueden alcanzar un gran mejoramiento en el funcionamiento intelectual, el lenguaje y el aprendizaje de habilidades visoespaciales si reciben por los menos dos años de intervención temprana (Smith, Groen & Wynn, 2000; Harris & Handlomen, 2000). Estos programas de intervención temprana existen desde hace más de 20 años en Estados Unidos y aproximadamente 10 años en Europa, de tal forma que puede que hayan influenciado los resultados de estudios epidemiológicos realizados en ambas regiones. Finalmente, la información sobre autismo y epilepsia también sugiere que los probandos en nuestra muestra pueden tener un funcionamiento más alto que el demostrado. Por ejemplo, en un estudio realizado por Pavone *et al.* (2004) se observó que en una muestra de probandos con autismo y una enfermedad médica comórbida (por ejemplo convulsiones

antes de los 2 años) 60% de la muestra presentaba RM severo. Además, 20% de probandos con autismo y RM severo pero sin enfermedad médica comórbida sufrió convulsiones antes de los 5 años. El promedio de edad en nuestra muestra es de 6.5 años, y sólo 3 probandos (3.7%) han tenido epilepsia, por lo que es improbable que el autismo de nuestra muestra esté relacionado a otros factores médicos. Paralelamente, la proporción de varones a mujeres con autismo ha sido citada generalmente de 4:1. Sin embargo, Fombone (2003) también ha demostrado que la proporción de varones/mujeres con autismo y RM moderado a severo ( $c_1 < 50$ ) es sólo de 1.9:1 y que sube a 5.75:1 en los casos que no tienen RM. Nuestra muestra tiene una proporción alta de varones/mujeres (7:1). Debido al alto porcentaje de probandos con RM que tenemos en nuestra muestra, hemos implementado recientemente un proceso intenso de reclutamiento de casos con autismo de  $c_1$  normal y normal alto. Estos casos serán reportados en una futura publicación. Tomados en conjunto, estos datos sugieren que los casos de autismo de alto funcionamiento podrían representar un grupo más homogéneo para el estudio genético. Esto no significa que los casos de autismo y retardo mental y otros signos de aberraciones citogenéticas como la dismorfología no comparten ciertos determinantes genéticos (hace más de 15 años se realizaron estudios de heredabilidad y la mayoría de los casos tenían RM) sino que muchos de los casos sindrómicos con características de autismo pueden complicar los estudios genéticos de este subgrupo. Debido a ello, todos los casos diagnosticados con RM de nuestro estudio serán sometidos a un análisis cromosómico intenso usando el arsenal de hibridación genómica comparativa (ACGH).

La frecuencia de anormalidades citogenéticas<sup>2</sup> en el autismo son determinadas generalmente a través de G-bandas cromosómicas estándares en 550 resoluciones y han sido estimadas entre 2.8 y 4.8% (resumidas en Reddy, 2005). Los casos de autismo secundario y anormalidades cromosómicas tienen RM. Las anormalidades cromosómicas submicroscópicas no son visibles si se usa el cariotipo estándar y dan cuenta de alguno de estos casos. Éstas incluyen, pero no se limitan al 15q11.13 (suprimido en los sindro-

mes de Angelman/Prader Willi), 17p11.2 (síndrome de Smith-Magenis), 22q11.2 (síndrome DiGeorge), 7q11.23 (síndrome de Williams), 2q37.3 (síndrome de Albright), 5q35 (síndromes de Sotos y Weaver), 22q13.3 (un fenotipo de retraso del desarrollo) y 16p13.3 (síndrome de Rubenstein-Taylor). Con la aparición del ACGH podemos ahora tamizar el genoma para estas anormalidades submicroscópicas (Sebat *et al.*, 2004). Las submicroduplicaciones/delecciones están ampliamente presentes en los casos de RM, problemas de aprendizaje y características dismórficas, como ha sido determinado con el ACGH del genoma amplio. A pesar de que todavía no se ha publicado un estudio formal del ACGH aplicado al autismo, varios grupos están usando esta tecnología para tamizar casos de problemas de aprendizaje no específicos con RM y características dismórficas (Kirchoff, Rose & Lundsteen *et al.*, 2001; Vissers *et al.*, 2003; Shaw-Smith *et al.*, 2004; De Vries *et al.*, 2005). En general estos estudios indican que más de 15% de estos sujetos tienen alteraciones únicas que podrían ser la causa de su fenotipo clínico.

A medida que en estudios de sujetos con problemas de aprendizaje, RM y dismorfismos se continúen encontrando microduplicaciones y delecciones múltiples y únicas que afectan el desarrollo y el aspecto cognitivo, se estima que los hallazgos similares podrían ser características de sujetos que tienen autismo y RM. Más aún, los métodos para escanear el genoma para dichas microduplicaciones y delecciones no estaban disponibles, así que no sabemos si esas anormalidades podrían producir el fenotipo del autismo. La presencia de estos casos en las muestras de estudios genéticos posiblemente ha confundido los análisis de estudios de larga escala de ligamiento y asociación, es por ello que es esencial que estos casos sean identificados en forma válida con el propósito de investigación y en relación a las implicaciones con respecto a los estudios genéticos prenatales y a la consejería genética de estas familias. De tal manera que en nuestro estudio también investigaremos la siguiente hipótesis usando el método de ACGH:

- 1a. Se estima que aproximadamente 15% o más de los casos que presentan autismo de bajo funcionamiento y retardo mental (con o sin dismorfología) estarán asociados con duplicaciones y/o delecciones submicroscópicas, mientras que el autismo de alto funcionamiento (sin retardo mental) no estará asociado con estas aneusomías.

<sup>2</sup> Para definiciones de términos genéticos el lector puede consultar los siguientes glosarios:

<http://www.um.es/bbmbi/ayudasdocentes/glosario/glosario/index.htm>  
<http://www.geocities.com/collegepark/campus/7835/hglaes2n.htm>  
<http://www.nature.com/glossary/clinicalpractice/alpha.do?initial=A>

- 1b. Los genes dentro de estas aneusonomias podrían ser de susceptibilidad para el autismo.
2. Las variabilidades genómicas polimórficas pueden estar asociadas al autismo.
3. Los efectos epistáticos, microduplicaciones y delecciones y las variantes de alelos pueden ocurrir produciendo una severidad variable del fenotipo de autismo.
4. Complicaciones obstétricas ocurren con una frecuencia más elevada para aquellos casos de autismo con duplicaciones y/o delecciones submicroscópicas.

## Conclusión

En nuestra experiencia, los casos analizados hasta la fecha presentan puntajes de autismo comparables a otras muestras realizadas en Estados Unidos. Nuestra muestra tiene un número elevado de retardo mental similar al que se reportaba antes del advenimiento de la intervención temprana aplicada al autismo. Debido a que estos casos de retardo mental pueden complicar los estudios genéticos, todos los casos en nuestra muestra diagnosticados con retardo mental serán sometidos a un análisis cromosómico intenso usando el arsenal de hibridación genómica comparativa (ACGH).

Este trabajo de investigación demuestra que los estudios genéticos de poblaciones latinoamericanas

son viables. Para emprender un estudio genético de esta magnitud en países latinoamericanos es necesario tener en cuenta los siguientes factores: *a)* se necesita entrenar al equipo técnico en los instrumentos de diagnóstico de autismo; *b)* el equipo técnico debe ser confiable en el uso de dichos instrumentos; *c)* es importante el uso de "mejores estimadores" familiarizados con la cultura y la lengua del país; *d)* debemos resolver las dificultades relacionadas con la falta de normas locales para los instrumentos psicológicos, y *e)* es importante que se implemente una estrategia para reclutar probandos con autismo de alto funcionamiento.

Existen además beneficios para las familias del VCCR que participan en nuestro estudio y para aquellas que recibirán servicios en el Hospital Nacional de Niños. Estos beneficios incluyen: *a)* un equipo técnico entrenado en las técnicas de vanguardia para el diagnóstico de autismo; *b)* un acceso rápido a nueva información sobre el autismo (a través de nuestro estudio realizamos una conferencia anual a cargo de AMI, ERM y PJG, abierta a profesionales y padres con el objetivo de diseminar información sobre el autismo), y *c)* la publicidad utilizada para el reclutamiento de familias ha incrementado la conciencia sobre el problema de autismo a nivel comunitario. El beneficio de este estudio se extenderá más allá del periodo en el que éste se lleva a cabo, beneficiando a muchas comunidades de familias y de profesionales.

**Tabla 1. Resumen demográfico\***

Caso	Social total	Comunica-ción no verbal total	Comunica-ción verbal total	Comporta-miento total	Edad de las primeras palabras	Edad de las primeras frases	Género	Edad en el momento de la entrevista (ADI-R)	ci Total	Vineland Puntaje de comportamiento adaptativo
001	29		18	10	1	1	M	7.83	NA	37
002	29		20	5	0	0	M	5.67	<50 <sup>s</sup>	53
003	28		25	6	0	1	M	6.75	87 <sup>t</sup>	60
004	27		14	8	1	1	M	7.50	<50 <sup>s</sup>	30
005	26		22	10	1	1	F	5.42	57 <sup>t</sup>	51
006	9		20	5	1	1	M	6.25	67 <sup>t</sup>	54
007	21		20	10	0	1	M	10.00	NA	<20
008 <sup>i</sup>	29		12	8	0	0	M	5.08	NA	45
009	27		19	9	0	1	M	8.08	34 <sup>t</sup>	46
010	27		21	5	0	1	M	9.25	43 <sup>t</sup>	35
011	27		16	6	0	1	M	10.50	NA	50

continúa...

Tabla 1. Resumen demográfico (continuación)\*

Caso	Social total	Comunica- ción no verbal total	Comunica- ción verbal total	Comporta- miento total	Edad de las primeras palabras	Edad de las primeras frases	Género	Edad en el momento de la entrevista (ADI-R)	ci Total	Vineland Puntaje de comporta- miento adaptativo
012	20	8	14	8	1	1	M	5.25	72 <sup>7</sup>	70
013	29	14	16	6	0	0	M	4.33	<50 <sup>5</sup>	44
014	29	13	19	6	1	1	M	6.50	<50 <sup>5</sup>	51
015	30		14	9	0	1	F	5.03	<50 <sup>5</sup>	46
016	28	12	20	12	1	1	M	13.00	60 <sup>6</sup>	39
018	27	11		7	1	0	M	3.67	<50 <sup>5</sup>	67
019	29		17	7	0	0	M	7.25	Pendiente	63
022	30		20	6	1	1	M	11.58	38 <sup>7</sup>	38
025	28	12		8	0	0	M	7.83	<50 <sup>5</sup>	24
027	24		18	6	1	1	M	4.25	<50 <sup>5</sup>	55
028	29	14		3	0	1	M	5.42	<50 <sup>5</sup>	47
029 <sup>2</sup>	16		9	2	1	1	M	6.83	Pendiente	127
030	27	13		5	1	0	M	5.66	<50 <sup>5</sup>	43
031	29		15	4	1	1	M	7.08	70 <sup>6</sup>	52
032	16	11		4	1	0	M	5.42	<50 <sup>5</sup>	42
033	18	8		6	0	0	F	4.83	<50 <sup>5</sup>	46
034	25	9		5	1	0	M	4.92	<50 <sup>5</sup>	46
035	18		15	5	1	1	M	7.08	<50 <sup>5</sup>	45
036	29	14		3	0	0	M	6.33	<50 <sup>5</sup>	32
037	20	11		5	0	0	M	3.08	<50 <sup>5</sup>	65
038	21	12		6	0	0	M	2.67	<50 <sup>5</sup>	55
039	30	14		5	0	0	M	9.82	<50 <sup>5</sup>	21
040	15		15	5	1	1	M	3.08	75 <sup>5</sup>	80
045	28		22	11	1	1	M	7.75	63 <sup>7</sup>	74
046	25	12		5	1	1	M	2.58	51 <sup>5</sup>	67
047	22		10	8	1	1	M	3.25	56 <sup>5</sup>	65
048	23	11		4	0	1	M	2.92	<50 <sup>5</sup>	59
049	29	14		9	1	1	M	13.25	<50 <sup>5</sup>	<20
050	21	13		6	1	1	M	2.92	Pendiente	60
051	30	14		8	0	1	F	5.50	<50 <sup>5</sup>	39
052	20	12		10	1	1	M	3.83	<50 <sup>5</sup>	64
053	29		18	8	0	0	M	5.83	105 <sup>6</sup>	55
054	18		16	7	1	1	M	4.42	68 <sup>6</sup>	72
055	11		13	4	1	1	M	4.83	48 <sup>5</sup>	66
056	28		21	7	0	1	M	6.00	56 <sup>5</sup>	49
057	20	11		3	1	1	M	3.58	<50 <sup>5</sup>	72
058	13		13	8	0	1	M	3.75	<50 <sup>5</sup>	60
060	21	7		4	1	0	M	6.67	<50 <sup>5</sup>	42
061	14	8		4	1	1	M	3.25	55 <sup>5</sup>	76
062	22	13		9	2	1	M	2.92	<50 <sup>5</sup>	55
063	17		17	10	1	1	M	3.83	<50 <sup>5</sup>	87
064	24		17	4	1	1	M	10.42	85 <sup>9</sup>	69
065	27	14		4	0	0	M	10.5	<50 <sup>5</sup>	20
066	12	7		6	1	1	M	3.08	<50 <sup>5</sup>	72
067	30	14		9	1	1	M	10	48 <sup>7</sup>	25
068	27	12		7	1	1	F	7.33	42 <sup>7</sup>	36
069	22	14		6	1	1	F	3.58	<50 <sup>5</sup>	54
070	13		13	2	1	1	M	4.75	63 <sup>7</sup>	68

continua...

Tabla 1. Resumen demográfico (continuación)\*

Caso	Social total	Comunica-ción no verbal total	Comunica-ción verbal total	Comporta-miento total	Edad de las primeras palabras	Edad de las primeras frases	Género	Edad en el momento de la entrevista (ADI-R)	c1 Total	Vineland Puntaje de comportamiento adaptativo
071	9	10		5	1	1	M	3.33	<50 <sup>5</sup>	65
072	19		12	3	1	1	M	3.83	58 <sup>6</sup>	69
073	23		17	2	1	1	M	10.42	36 <sup>7</sup>	36
075	12		11	1	1	1	F	3.25	54 <sup>8</sup>	77
076	22	11		2	1	1	M	4.25	<50 <sup>5</sup>	53
077	28		21	4	1	1	M	6.58	47 <sup>6</sup>	43
079	14	12		4	1	1	M	5.33	<50 <sup>5</sup>	51
082	27	14		4	0	1	M	8.67	42 <sup>7</sup>	31
083	15		16	4	1	1	M	3.42	<50 <sup>5</sup>	73
084	27		16	6	1	0	F	11.5	52 <sup>7</sup>	27
085	20		17	5	1	1	M	5.42	66 <sup>6</sup>	50
088	27		15	3	1	1	F	7	49 <sup>7</sup>	47
089	28		20	6	0	0	M	8	94 <sup>9</sup>	49
092	12		10	2	1	1	M	4.08	92 <sup>7</sup>	61
093	27		21	3	1	1	F	8.75	73 <sup>7</sup>	41
094	26		18	5	1	1	M	7.75	79 <sup>8</sup>	66
098	25	13		2	1	1	M	6.5	82 <sup>7</sup>	36
099	16		9	7	1	1	M	8.42	53 <sup>7</sup>	38
103	26		21	8	0	0	M	10	123 <sup>9</sup>	54
104	11		7	3	0	1	M	5.67	56 <sup>7</sup>	51
108	28		20	3	1	1	M	12.42	79 <sup>9</sup>	34
110	26		21	3	1	1	M	11.5	<50 <sup>5</sup>	40
43 <sup>3</sup>	22	12		5	0	0	F	4.83	NA	41
44 <sup>4</sup>	27	11		2	1	1	F	5.75	NA	50

<sup>1</sup> Síndrome de Angelman<sup>2</sup> Síndrome de Asperger<sup>3</sup> Síndrome de Rett<sup>4</sup> Síndrome de Moebius<sup>5</sup> Bayley<sup>6</sup> WPPSI<sup>7</sup> Leiter<sup>8</sup> McCarthy<sup>9</sup> WISC-RNA indica que el c1 no se pudo obtener ya sea por el grado de retardo mental o por el severo grado de distracción del probando.

\* Esta tabla es una versión abreviada de los datos descriptivos que se obtuvieron para cada probando, incluyendo el sexo y la edad en el momento de la entrevista. Se incluyen los puntajes para cada área del ADI-R así como también los puntajes totales de c1 y los puntajes de comportamientos adaptativos del Vineland. Los subscripts numerales al lado del c1 indican el tipo específico de prueba intelectual que se usó.

## Referencias

- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders-Text Revision (4<sup>th</sup> ed.)*. Washington, DC: Author.
- Baird, G., Cass, H. & Slonims, V. (2003). Diagnosis of autism. *British Medical Journal*, 327(7413), 488-493.
- Barbaresi, W.J., Katusic, S.K., Colligan, R.C., Weaver, A.L., Jacobsen, S.J., (2005). The incidence of autism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1997: Results from a population-based study. *Archives Pediatric Adolescence Medicine*, 159, 37-44.
- Bayley, N. (1993). *The Bayley Scales of Infant Development*. San Antonio, TX: The Psychological Corp.
- Bolton, P., Macdonald, H., Pickles, A., Rios, P., Goode, S., Crowson, M. et al. (1994). A case-control family history study of autism. *Journal of Child Psychology & Psychiatry*, 1994, 35, 877-900.
- Centers for Disease Control and Prevention <http://www.cdc.gov>
- Cox, A., Klein, K., Charman, T., Baird, G., Baron-Cohen, S., Swettenham, J. et al. (1999). Autism spectrum disorders



- Shaw-Smith, C., Redon, R., Rickman, L., Rio, M., Willatt, L., Fiegler, H. et al. (2004). Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. *Journal of Medical Genetics*, 41(4), 241-248.
- Silverman, J.M., Smith, C.J., Schmeidler, J., Hollander, E., Lawlor, B.A., Fitzgerald, M. et al. (2002). Autism Genetic Research Exchange Consortium: Symptom domains in autism and related conditions: Evidence for familiarity. *American Journal of Medical Genetics*, 114, 64-73.
- Smith, T., Groen, A.D., Wynn, J.W. (2000). Randomized trial of intensive early intervention for children with pervasive developmental disorder. *American Journal of Mental Retardation*, 105, 269-285.
- Sparrow, S.S., Balla, D.A., Cicchetti, D.V. (1984). *Vineland Adaptive Behavior Scales*. Estados Unidos: American Guidance Service.
- Starr, E., Berument, S.K., Pickles, A., Tomlins, M., Bailey, A., Papanikolaou, K., Rutter, M., (2001). A family genetic study of autism associated with profound MR. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31, 89-96.
- Vissers, L.E., De Vries, B.B., Osoegawa, K., Janssen, I.M., Feuth, T., Choy, C.O. et al. (2003). Array-based comparative genomic hybridization for the genome-wide detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. *American Journal of Human Genetics*, 73(6), 1261-70.
- Volkmar, F. R., Szatmari, P. & Sparrow, S. S. (1993). Sex differences in pervasive developmental disorders. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 23(4), 579-591.
- Wechsler, D. (2002). *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* (3<sup>rd</sup> ed.). San Antonio, TX: Harcourt Assessment Inc.
- Wechsler, D. (1981). *Escala de Inteligencia Revisada para el Nivel Escolar*. México, DF: Editorial El Manual Moderno.
- Wing, L. & Potter, D. (2002). The epidemiology of autistic spectrum disorders: Is the prevalence rising? *Mental Retardation & Developmental Disabilities Research Reviews*, 8(3), 151-161.