

Autismo, epilepsia y genética

J.A. Muñoz-Yunta ^{a,c}, M. Palau-Baduell ^{a,c}, B. Salvadó-Salvadó ^c,
A. Valls Santasusana ^{b,c}, N. Rosendo-Moreno ^d, M. Clofent-Torrentó ^d, F. Manchado ^e

AUTISMO, EPILEPSIA Y GENÉTICA

Resumen. Introducción. La tasa de epilepsia en el autismo es mayor que en otros trastornos del desarrollo, y se estima en un rango de frecuencia del 7 al 42%. Entre el 40 y el 47% de los niños autistas sufre epilepsia clínica. El inicio de la epilepsia puede darse a cualquier edad. Desarrollo. Durante la ontogénesis del sistema nervioso, si el proceso madurativo se ve interferido por un fenómeno epileptógeno, las consecuencias pueden ser graves para la consolidación de las funciones cognitivas emergentes. Las descargas epileptiformes pueden darse en ausencia de crisis clínicas, pero afectando de igual manera al proceso madurativo. Entre el 10 y el 50% de los niños autistas sufre una regresión de la conducta adquirida después de un período de desarrollo normal. La ausencia de crisis clínicas durante la regresión no descarta el origen epileptogénico del proceso regresivo. Conclusiones. Se puede explicar la relación entre los trastornos generalizados del desarrollo y la epilepsia, la actividad epileptiforme y las crisis subclínicas desde un punto de vista neurobiológico, por un lado, mediante un desequilibrio entre el sistema excitador –glutamato– y el sistema inhibitor –ácido gamma-aminobutírico (GABA)– en puntos claves del córtex cerebral y, por otro lado, mediante los estudios de genética molecular y estudio de genes candidatos (FOXP2, WNT2, subunidades de los receptores GABA, neuroquinas, ARX, SCN1A, SCN2A, MECP2, CDKL5 y DLX5). [REV NEUROL 2008; 46 (Supl 1): S71-7]

Palabras clave. Actividad epileptiforme. Autismo. Crisis subclínicas. Epilepsia. GABA. Genes candidatos. Genética. Trastorno generalizado del desarrollo.

INTRODUCCIÓN

El autismo es un trastorno generalizado del desarrollo con una alta heredabilidad, más del 90% [1], y una prevalencia aproximada del 1,6 por 1.000 [2].

La tasa de epilepsia en el autismo es mayor que en otros trastornos del desarrollo. La asociación de autismo y epilepsia puede estimarse en un rango de frecuencia del 7 al 42% [3-5]. Varios estudios describen que entre el 40 y el 47% de los niños autistas sufre epilepsia clínica [6-8].

En el autismo, el inicio de la epilepsia puede darse a cualquier edad; no obstante, se han descrito dos picos de máxima frecuencia, uno durante los tres primeros años de vida, y otro durante la pubertad. Según las series estudiadas, se ha descrito un porcentaje mayor de epilepsia en las niñas [9-11].

Se han notificado múltiples tipos de crisis en pacientes autistas, como crisis parciales complejas, espasmos infantiles (síndrome de West), crisis atónicas, crisis mioclónicas, ausencias atípicas y crisis tonicoclónicas generalizadas [12].

Durante la ontogénesis del sistema nervioso, determinadas áreas cerebrales maduran cronológicamente antes que otras, obedeciendo un programa genéticamente determinado; si este proceso madurativo se ve interferido por un fenómeno epileptógeno, las consecuencias pueden ser graves para la consolidación de las funciones cognitivas emergentes.

Las descargas epileptiformes pueden darse en ausencia de crisis clínicas, pero afectando de igual manera al proceso madurativo.

En los trastornos del espectro autista, se han descrito alteraciones epileptiformes en el electroencefalograma entre un 10,3 y un 72,4%, y alteraciones subclínicas entre un 6,1 y un 31% [13], así como elevada actividad epileptiforme durante el sueño sin sufrir epilepsia clínica [14]. La focalidad de la actividad epileptiforme aparece con predominio en las áreas temporales (30%), y también en el área central (28%), en el área frontal (23%) y en el área occipital (8%) [5].

Las anomalías epileptiformes pueden ser puntas focales, puntas multifocales, complejos punta-onda generalizados o polipuntas generalizadas [15].

Las consecuencias clínicas de las descargas epileptiformes varían en función de si son focales o generalizadas. En las generalizadas se objetiva una mayor afectación de las funciones cognitivas, y en las focales una mayor especificidad, dependiendo de la zona cerebral afectada [16].

Entre el 10 y el 50% de los niños autistas sufre una regresión de la conducta adquirida después de un período de desarrollo normal. Esta regresión abarca las habilidades lingüísticas, la sociabilización y el juego. Aunque en la mayoría de los casos el origen es criptogénico, debe tenerse en consideración el papel de la epilepsia.

La ausencia de crisis clínicas durante la regresión no descarta el origen epileptogénico del proceso regresivo. Las crisis sutiles y subclínicas pueden pasar desapercibidas; no obstante, se ha objetivado que una proporción elevada de niños con autismo presenta actividad epileptiforme subclínica muy variable. Por ello, se admite cada vez más que la regresión sostiene una asociación significativa con las alteraciones epileptiformes en los niños autistas que han sufrido un proceso regresivo. Esta actividad se ubica mayoritariamente en áreas centrotemporales [17,18].

En los trastornos del espectro autista se ha evidenciado una serie de crisis subclínicas, entre las que destacan crispación palpebral sostenida, sintomatología auditiva (se tapan los oídos), facies de temor o pánico, manifestaciones agresivas y de conducta extraña, automatismos (orofaríngeos, gestuales, deambu-

Aceptado: 08.01.08.

^a Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. ^b Servicio de Neurofisiología. Hospital del Mar. ^c Centro de Neuropsicobiología. ^d Red Cenit. ^e Fundació Autisme Mas Casadevall. Barcelona.

Correspondencia: Dr. José Antonio Muñoz Yunta. Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Pg. Marítim, 26-29. E-08003 Barcelona. E-mail: 10030amy@telefonica.net

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

latorios, verbales), signos autonómicos (palidez, enrojecimiento, sialorrea, midriasis), deseo constante de orinar o beber e incluso trastornos del sueño [3,19].

¿CÓMO SE PUEDE EXPLICAR LA RELACIÓN ENTRE LOS TRASTORNOS GENERALIZADOS DEL DESARROLLO Y LA EPILEPSIA, ACTIVIDAD EPILEPTIFORME Y CRISIS SUBCLÍNICAS?

A pesar de la constante investigación neurobiológica de los trastornos generalizados del desarrollo, debido a su complejidad y heterogeneidad, la etiología del autismo continúa estando pobremente definida celular y molecularmente.

Un hecho remarcable para estudiar la fisiopatogenia del autismo es su frecuente asociación con la epilepsia y la actividad epileptiforme, por lo que, recientemente, algunos investigadores han propuesto que el autismo puede estar causado por un desequilibrio entre la excitación y la inhibición en sistemas neurales claves del córtex cerebral [20].

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro. Su función es mantener el estado inhibitorio que contrarresta la excitación neuronal y desempeña un papel importante en diversos procesos del desarrollo, como la migración, la proliferación y la diferenciación celular [21].

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el cerebro. Está directamente implicado en funciones cognitivas (memoria, aprendizaje), epilepsia, plasticidad neuronal, desarrollo neuronal y neurodegeneración.

Varios hallazgos sugieren un papel del sistema gabérgico en la neuropatología del autismo. Se ha descrito decremento de las enzimas del sistema gabérgico y disminución de la disponibilidad de GABA en pacientes autistas; asimismo, en el campo de la genética, se han hallado anomalías en la región cromosómica 15q11-13, en la que se ubican genes de los receptores GABA_A. Por otro lado, el GABA también se relaciona con el desarrollo de las minicolumnas, que en los pacientes autistas son más numerosas, más pequeñas y menos compactas. También regula la proliferación celular en algunas áreas cerebrales, y los receptores GABA están implicados en la migración tangencial de las neuronas [22].

Se han descrito niveles reducidos de las enzimas descarboxilasas del ácido glutámico que sintetizan GABA a partir de glutamato, la GAD65 y la GAD 67, en el córtex parietal y cerebelar de pacientes autistas, lo que implica un déficit de GABA [23].

Los niveles bajos de GABA pueden reducir el umbral para el desarrollo de la epilepsia, tan asociada al autismo [24,25], ya que provocan un déficit de la neurotransmisión inhibitoria y, en consecuencia, una hiperexcitabilidad de las neuronas. El estado de hiperexcitabilidad, junto con la hipersincronía, caracteriza a las neuronas epilépticas, que producen descargas epilépticas. La expresión básica de la descarga epiléptica es el complejo punta-onda. La punta corresponde a la suma de despolarizaciones paroxísticas neuronales que provocan ráfagas de potenciales de acción, y la onda lenta, a la suma de repolarizaciones [26].

¿SE PUEDE EXPLICAR, A TRAVÉS DE LA GENÉTICA, LA EPILEPSIA DE LOS TRASTORNOS DEL DESARROLLO?

En la fisiopatogenia del autismo intervienen múltiples genes. Existen dos mecanismos genéticos mediante los cuales se puede

Tabla. Genes candidatos para el autismo.

Genes	Localización
<i>HOXA1</i> (<i>Homeobox A1</i>)	7p15-p14.2
<i>RELN</i> (<i>Reelin</i>)	7q22
<i>ST7/RAY1</i> (<i>Suppression of tumorigenicity</i>)	7q31.1
<i>IMMP2L</i> (<i>Inner mitochondrial membrane peptidase 2-like</i>)	7q31
<i>WNT2</i> (<i>Wingless-type MMTV integration site family member 2</i>)	7q31
<i>FOXP2/SPCH1</i> (<i>Forkhead box P2/speech and language disorder</i>)	7q31
<i>EN2</i> (<i>Engrailed 2</i>)	7q.36.3
<i>UBE3A</i> (<i>Ubiquitin-protein ligase E3A</i>)	15q11-q13
<i>GABRB3</i> (<i>Gamma-aminobutyric acid A receptor beta-3</i>)	15q11.2-q12
<i>HERC2</i> (<i>Hect domain and RCC1-like-regulator chromosome condensation 1- domain 2</i>)	15q11-q13
<i>NLGN3</i> (<i>Neurexin 3</i>)	Xq13
<i>NLGN4</i> (<i>Neurexin 4</i>)	Xp22.3
<i>ARX</i> (<i>Aristaless-related homeobox</i>)	Xp22.13
<i>GluR6</i> (<i>Glutamate receptor 6</i>)	6q21
<i>GAD 1</i> (<i>Glutamic acid decarboxylase 1</i>)	2q31
<i>SCN1A</i> (<i>Sodium channel, neuronal type I, alpha subunit</i>)	2q24
<i>SCN2A</i> (<i>Sodium channel, neuronal type II, alpha subunit</i>)	2q23-q24.3
<i>SLC6A4</i> (<i>Serotonin transporter</i>)	17q11.2
<i>SHANK3</i> (<i>SH3/Ankyrin domain gene 3</i>)	22q13

explicar el fenotipo tan heterogéneo del autismo. Uno es el modelo de máxima parsimonia, en el cual diversos genes con un efecto leve interaccionan unos con otros para producir el fenotipo. Según este modelo, el autismo se daría en un niño que hubiese heredado tres o cuatro genes susceptibles de uno o ambos padres, y explicaría la variabilidad de gravedad en pares de hermanos y los fenotipos variables en los miembros familiares. De manera alternativa, el autismo puede estar causado por la confluencia de una predisposición genética a los trastornos del lenguaje o una reticencia social combinada con un factor de riesgo ambiental o inmunogenético [27,28].

INSTRUMENTOS EN GENÉTICA CLÍNICA

Estudio de familia y estudio de gemelos

El primer estudio de gemelos fue realizado por Folstein y Rutter en 1977, en el cual demostraron la importancia de los factores genéticos en el autismo, y hallaron una concordancia para el autismo del 36% en gemelos monocigóticos y no concordancia para los gemelos dicigóticos [29]. Estudios posteriores han confirmado la elevada concordancia, entre el 60 y el 96%, dependiendo del estudio, en gemelos monocigóticos, y entre el 0 y el 23,5% en gemelos dicigóticos [30,31].

Existe un riesgo elevado de recurrencia de desarrollo del autismo entre hermanos, en un rango del 2-6%, y un riesgo de recurrencia en una familia del 7-15%.

En 1957, Kanner y Eisenberg observaron que algunos de los padres de niños autistas tenían rasgos de personalidad inusual, como cierta rigidez cognitiva y falta de interés en la interacción social. Los rasgos más comunes encontrados en los padres de los niños autistas son reticencia social, preferencia por la rutina, dificultad para la comunicación (lenguaje pragmático) y dificultad para los cambios. Estos rasgos pueden considerarse como un marcador de la implicación genética del autismo [32].

Análisis de ligamiento

Mediante los análisis de ligamiento se pretende determinar si la transmisión de un segmento cromosómico de una generación a otra coincide con la presencia del fenotipo. Implica identificar genes marcadores que segregan con el trastorno. En el autismo se han realizado estudios de ligamiento en la mayoría de cromosomas [33].

Análisis citogenéticos

La región cromosómica donde se encuentran con más frecuencia anomalías en los pacientes autistas es la región 15q11-13. Esta región también se relaciona con otros trastornos del neurodesarrollo, como el síndrome de Angelman y el síndrome de Prader-Willi. Las anomalías más frecuentes son deleciones y duplicaciones que se producen en la zona proximal del brazo largo de este cromosoma. Los genes de las subunidades de los receptores GABA_A (*GABRB3*, *GABRA5* y *GABRG3*) están situados en la zona proximal del brazo de la región 15q. La expresión de la proteína GABRB3 también está disminuida en el síndrome de Rett [34].

Estudio de genes candidatos

El estudio de genes candidatos para el autismo tradicionalmente se ha concentrado en los cromosomas 7 y 15, aunque actualmente el estudio se extiende a otros cromosomas (Tabla). Existe un gran número de genes candidatos para el autismo, pero en este apartado nos centraremos en los genes relacionados con el autismo y la epilepsia.

GENES CANDIDATOS EN EL CROMOSOMA 7 RELACIONADOS CON LA EPILEPSIA

Gen WNT2

La familia de genes *WNT* (*wingless-type MMTV integration site family*) está implicada en el desarrollo del sistema nervioso central y, en particular, el *WNT2* se expresa en el tálamo. El gen *WNT2* se encuentra en la región del cromosoma 7q31-33, ligado al autismo.

Se ha estudiado *WNT2* como un gen candidato para el autismo por los siguientes hallazgos: un ratón *knock-out* del gen *DVLI*, un miembro de una familia de genes esencial para la función de la vía de *WNT*, manifiesta un fenotipo conductual caracterizado principalmente por una disminución de la interacción social.

Al estudiar la secuencia codificadora para mutaciones de *WNT2* en un gran número de familiares de autistas, se han hallado dos familias que presentaban variantes de secuencia codificadora no conservadora que segregaba con autismo; también se ha identificado un desequilibrio de ligamiento entre un *WNT2* 3'UTR SNP y la muestra de autismo-pares de hermanos afectados y familias [35].

La proteína β -catenina se ha implicado en la epilepsia debi-

do a que su expresión se altera después de una crisis y al papel del *WNT2* en el autismo.

En un modelo animal, para determinar el papel de la β -catenina a la susceptibilidad a crisis se inyecta penitlenetrazol intratecal en el córtex cerebral e hipocampo de un ratón *knock-out* específico para β -catenina, y posteriormente se analiza la latencia, número y duración de cuatro fases de la crisis: I) actividad sin crisis; II) sacudidas mioclónicas; III) crisis clónicas generalizadas; y IV) crisis tónicas. El ratón *knock-out* gasta significativamente más tiempo en la fase III y la fase IV y muestra significativamente menos tiempo en estado no convulsivo (fase I).

La tinción de Nissl y de cloruro de oro muestra la presencia del córtex subdesarrollado, y ausencia de cuerpo calloso y de estructuras del hipocampo.

Estos hallazgos indican que la disfunción de la β -catenina produce malformación cortical e incrementa la susceptibilidad a crisis [36].

Gen FOXP2

El gen *FOXP2* tiene función en el desarrollo de los sistemas neurales que median el habla y el lenguaje, y regula el desarrollo de la arquitectura cerebral desde fases muy tempranas de la embriogénesis.

El gen *FOXP2* codifica una proteína que contiene varios dominios funcionales: un tracto de poliglutaminas (poliQ), un dominio de dedos de zinc (ZnF), una cremallera de leucinas (LeuZ), un dominio FOX de cabeza de tenedor (*forkhead box-FOX*) de unión al ADN, y un dominio ácido final.

La proteína FOXP2 actúa como factor de transcripción, modulando la activación de otros genes mediante su unión con el ADN.

Las mutaciones *R328X* y *R553H* se han hallado en múltiples miembros afectados en familias con trastorno del desarrollo del habla y el lenguaje. La mutación *R553H* es un cambio de nucleótido de G a A que produce una sustitución de aminoácido de arginina a histidina en el codón 553 en el exón 14, y la mutación *R328X* es un cambio de nucleótido de C a T que produce una sustitución de aminoácido de arginina a codón *stop* en el codón 328 en el exón 7 [37,38].

Su relación directa con la epilepsia es poco clara; sin embargo, los estudios electroencefalográficos y mediante magnetoencefalografía realizados a niños con trastorno específico del lenguaje expresivo y receptivo muestran anomalías paroxísticas uni o bilaterales en el área frontal y el área temporal media en forma de puntas y punta-onda, sin estar asociados a crisis epilépticas clínicas. Estas áreas afectadas forman parte de la zona perisilviana, en la cual se ubican las áreas funcionales para el desarrollo del lenguaje; por tanto, la actividad epileptiforme en estas áreas interferiría en el proceso de desarrollo del lenguaje [39].

GENES CANDIDATOS EN EL CROMOSOMA 15 RELACIONADOS CON LA EPILEPSIA

Genes de las subunidades de los receptores GABA_A

Tres genes de las subunidades de los receptores de GABA_A se localizan en esta región crítica 15q11-13: *GABRB3*, *GABRA5* y *GABRG3*.

La mayoría de los efectos inhibitorios rápidos del GABA son mediados por el receptor ionotrópico de GABA_A, un canal iónico activado por ligando.

El complejo canal/receptor transduce la señalización por GABA e inicia un flujo de cloro hacia el interior de la célula,

que hiperpolariza la membrana neuronal postsináptica. Es inhibidor de la conducción nerviosa.

El receptor de GABA_A es una proteína pentamérica transmembrana compuesta de cinco subunidades, las cuales forman el canal iónico (canal de cloro).

Las mutaciones de los receptores GABA_A están implicadas en la génesis de la epilepsia idiopática generalizada, comprometiendo los mecanismos de activación del receptor, la expresión y el tráfico de los receptores sobre la superficie celular.

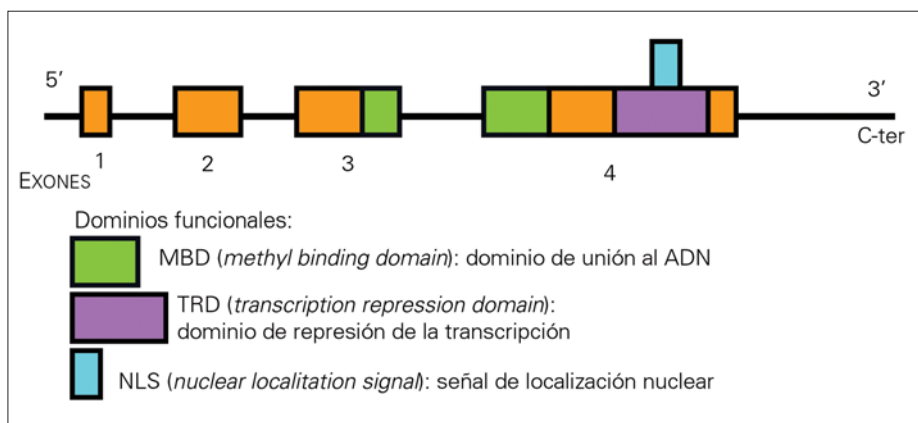


Figura. Estructura del gen *MECP2*.

OTROS GENES CANDIDATOS RELACIONADOS CON LA EPILEPSIA

Gen glutamato descarboxilasa (GAD)

El enzima glutamato descarboxilasa sintetiza GABA a partir de glutamato. En el autismo, se ha descrito una disminución de los niveles de isoforma de la proteína GAD67 en el cerebelo (células de Purkinje), codificada por el gen *GAD1* (situado en la región 2q31), lo que provoca una regulación anormal de la síntesis de GABA, desencadenando alteraciones en el sistema gabérgico, en el sistema límbico y en las áreas cerebrocorticales, así como también alteraciones en la función motora y cognitiva [40,41].

GABA y minicolumnas

Las minicolumnas en el cerebro de los pacientes autistas son más estrechas, con una organización interna alterada. El espacio del neuropilo periférico es más pequeño, y por dicho espacio circulan proyecciones inhibitorias.

Un defecto en estas fibras gabérgicas puede correlacionar con la prevalencia incrementada de crisis en los pacientes autistas.

Las interneuronas gabérgicas resultan vitales para la correcta diferenciación minicolumnar y el procesamiento de señal, por lo que proporcionan un correlato para la sintomatología autística [42].

Neurologinas (NLGN)

La familia de neurologinas humanas (*NLGN*) está constituida por cinco genes situados en los cromosomas 3, 17, X e Y: *NLGN1* en 3q26, *NLGN2* en 17p13, *NLGN3* en Xq13, *NLGN4* en Xp22 y *NLGN4Y* en Yq11.

Las neurologinas participan en la sinaptogénesis. Son proteínas de adhesión celular postsináptica, las cuales pueden formar contactos transsinápticos con β -neurexinas presinápticas y están implicadas en la etiología del autismo.

Su estructura está formada por un dominio extracelular O-glicosilación grande y una cola citoplasmática C-terminal pequeña. Su unión a β -neurexinas es dependiente del calcio. Predominan en sinapsis glutamatérgicas.

Distintos hallazgos de mutaciones en las neurologinas han evidenciado su relación con el autismo, como las mutaciones en los genes de dos neurologinas ligadas a X, *NLGN3* y *NLGN4*. *Splice variants* pueden producir neurologinas *NLGN3* y *NLGN4* potencialmente anormales. Una mutación en una neurologina hallada en trastornos del espectro autista deteriora el transporte

de superficie celular, pero no suprime completamente la formación de sinapsis y las mutaciones en los genes que codifican las neurologinas ligadas a X: *NLGN3* y *NLGN4* afectan a moléculas de adhesión celular localizadas en la sinapsis y sugieren que un defecto en la sinaptogénesis puede predisponer al autismo.

La implicación de *NLGN3* y *NLGN4X* en el desequilibrio entre inhibición y excitación en circuitos neurales se ha propuesto como uno de los mecanismos del autismo [43-48].

Receptor de glutamato 6 (GluR6)

El receptor de glutamato 6 (situado en la región 6q21) está en desequilibrio de ligamiento con el autismo. Existe una asociación entre GluR6 y autismo ($p = 0,013$) [49,50].

Gen ARX

El gen *ARX* (*Aristaless-related homeobox*), situado en la región Xp22, está implicado en el desarrollo del cerebro humano. Tiene un papel importante en la diferenciación, la migración radial y tangencial y el mantenimiento de subtipos neuronales específicos en el córtex cerebral (crucial para el desarrollo de las funciones cognitivas).

Contribuye significativamente a varias formas de retraso cognitivo ligado al cromosoma X: epilepsia, lisencefalia con genitales anormales, distonía en manos y autismo [51-53].

Las mutaciones en el gen *ARX* están asociadas con un amplio espectro de trastornos, tales como retraso mental no síndrome ligado a X asociado a epilepsia, formas sindrómicas (síndrome de West, síndrome de Proud, síndrome de Partington, lisencefalia ligada a X con genitales anormales) con anomalías cerebrales y genitales anormales, así como autismo [54].

El gen *ARX* es crucial para el desarrollo de las interneuronas gabérgicas [55]. Ratones *knock-out* de *ARX* manifiestan alteraciones en la proliferación de los neuroblastos y alteraciones en la migración de las interneuronas gabérgicas [56].

Genes SCN1A y SCN2A (voltage-gated sodium channel alpha subunit)

Se ha descrito un *locus* de susceptibilidad para el autismo en el cromosoma 2, cerca de los genes del canal de sodio dependiente de voltaje, específicamente el *SCN1A* y el *SCN2A*, que son genes susceptibles para las crisis convulsivas.

Mutaciones en estos genes producen epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus y epilepsia mioclónica grave de la infancia [57,58]

TRASTORNOS DEL DESARROLLO ESPECÍFICOS RELACIONADOS CON EPILEPSIA Y TRASTORNO GENÉTICO CONOCIDO

Existen trastornos del desarrollo específicos con la alteración genética conocida y que están asociados a epilepsia; entre ellos figuran el síndrome de Rett, el síndrome de Angelman, la esclerosis tuberosa y el síndrome X frágil.

Síndrome de Rett

Gen MECP2

Mutaciones puntuales en el gen *MECP2*, situado en Xq28, producen el 60% de los casos de síndrome de Rett.

El gen *MECP2* tiene cuatro exones que codifican dos isoformas diferentes de la proteína MeCP2 (Figura).

La proteína MeCP2 es una proteína de unión al ADN metilado en dinucleótidos CpG.

Estos dinucleótidos predominan en regiones que son transcripcionalmente silentes (heterocromatina) y en la región promotora de muchos genes. El 60% de las citosinas localizadas en pares CpG está metilado. La proteína MeCP2 se une a residuos de citosina metilados a través de su *methyl binding domain* (MBD). Recluta Sin3A a través del dominio de represión de la transcripción *transcription repression domain* (TRD), el cual a su vez interactúa con la histona desacetilasa (HDAC). La desatilación de las histonas compacta la cromatina y silencia la transcripción. Constituye un mecanismo de represión de la transcripción [59].

Las mutaciones del gen *MECP2* de tipo *missense* o de cambio de aminoácido son de menor gravedad y mejor desarrollo del lenguaje. Las mutaciones situadas en el dominio TRD producen mejor crecimiento cefálico y las situadas en el dominio MBD producen mayor uso de la mano. Las mutaciones *non-sense* o aparición de un codón *stop* producen mayor afectación y no conservación del lenguaje, y siempre resultan más graves [60,61].

La fisiopatogenia del síndrome de Rett desorganiza los circuitos neuronales. Existen anomalías en la densidad de receptores sinápticos del neurotransmisor excitatorio (glutamato) y neurotransmisor inhibitorio (GABA).

La proteína MeCP2, alterada en la mayoría de las niñas con síndrome de Rett, se expresa predominantemente en neuronas y aparece en el desarrollo durante el proceso de sinaptogénesis [62].

Gen DLX5

La proteína MeCP2 controla la expresión del factor neurotrófico, incrementando la neurotransmisión glutamérgica en las sinapsis excitadoras. También controla la proteína Dlx5, una proteína de unión al ADN. La proteína Dlx5 se expresa en muchas neuronas gabérgicas y regula la producción de enzimas que sintetizan el GABA, estimulando la síntesis de GABA.

El síndrome de Rett afecta al desarrollo de las sinapsis, específicamente las sinapsis glutamérgicas y las gabérgicas, y por ello su gran relación con la epilepsia [63].

Cuando la proteína MeCP2 está activa, puede reprimir la transcripción mediante la formación de un *loop* de ADN inactivo. Los genes situados en el *loop* están silentes. De esta manera se regula el gen *DLX5*.

Cuando la proteína MeCP2 está ausente no se forma el *loop*, lo que causa la sobreexpresión del gen *DLX5* y, en consecuencia, se incrementa la producción de proteína Dlx5, que actúa so-

bre la síntesis de GABA y tiene consecuencias en el desarrollo del cerebro y la epilepsia [61].

Gen CDKL5

El gen *CDKL5* (*cyclin-dependent kinase-like 5* o *STK9*, *serine/threonine kinase 9*) está situado en el cromosoma X, en Xp22, y tiene actividad catalítica.

Se han identificado mutaciones en el gen *CDKL5* que provocan epilepsia de inicio precoz (antes de los 3 meses de vida) y síndrome de West o espasmos infantiles. Los pacientes con mutaciones *CDKL5* presentan características clínicas similares al síndrome de Rett [63]. Mutaciones del gen *CDKL5* [64-67]:

- *Mutaciones asociadas al síndrome de West ligado a X*: t (X;6), t (X;7).
- *Mutaciones asociadas al síndrome de Rett atípico con crisis de inicio precoz*: 183 delección T (síndrome de Rett atípico, autismo, crisis neonatales en un varón), 163_166 del GAAA, 455 G → T, IVS7-2A → G, 525 A → T, 1892-1893dupTA, IVS13-1G → A, 2047 del G, IVS16 + 1G → C, 2634_2635 del CC, 2635_2636 del CT.

El solapamiento del síndrome de Rett con otros TGD, tanto en la vertiente fenotípica como en la genotípica, y su relación con la epilepsia es evidente [68-70].

Las niñas con síndrome de Rett presentan características fenotípicas similares al síndrome de Angelman:

- Se han hallado mutaciones en el gen *MECP2* en niñas con síndrome de Angelman.
- Se han descrito casos de niñas con mutaciones en el gen *MECP2* y cambios en la región 15q11-q13.
- Se han encontrado defectos en la expresión de los genes *UBE3A/E6AP* (Angelman) y *GABRB3* (15q11-q13) en casos con mutaciones en *MECP2*.

Síndrome de Angelman

El síndrome de Angelman está causado por la ausencia de la contribución materna de la región cromosómica 15q11-q13.

El gen *UBE3A* está situado en la región cromosómica 15q11.2-q13 y codifica para la proteína ubiquitina ligasa.

Existen cuatro mecanismos genéticos que pueden causar el síndrome de Angelman: delección cromosómica (68%), mutación del gen *UBE3A* (13%), disomía uniparental paterna (3%) y defecto de *imprinting* (3%).

Esclerosis tuberosa

La esclerosis tuberosa es un trastorno autosómico dominante causado por una mutación en el gen *TSC1* o en el gen *TSC2*. El gen *TSC1* está situado en el cromosoma 9q34, y el gen *TSC2*, en el cromosoma 16p13 [71,72].

Síndrome X frágil

El gen *FMR1* está situado en el brazo largo del cromosoma X, en la posición Xq27.3.

La deficiencia de la proteína FMRP1 en el síndrome X frágil provoca un aumento de la excitabilidad neuronal y un aumento de la susceptibilidad a la epilepsia asociada a alteraciones de las espinas dendríticas [73].

CONCLUSIONES

La relación autismo y epilepsia se está entendiendo en los últi-

mos años como un proceso genético en el cual intervienen, por una parte, el fallo en el proceso de maduración (sinaptogénesis y adhesiones celulares), y, por otra parte, la implicación de proteínas que intervienen simultáneamente en el fracaso del proceso

madurativo, y que son las responsables del desequilibrio GABA-glutamato. Su manifestación puede ser en forma de actividad epileptiforme, de crisis subclínicas, de epilepsia marcada y de síndrome regresivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zafeiriou DI, Ververi A, Vargiami E. Childhood autism and associated comorbidities. *Brain Dev* 2007; 29: 257-72.
2. Wong VC, Hui SL. Epidemiological study of autism spectrum disorder in China. *J Child Neurol* 2007; Dec 26 [E-pub ahead of print].
3. Muñoz-Yunta JA, Salvadó-Salvadó B, Ortiz-Alonso T, Amo C, Fernández-Lucas A, Maestú F, et al. Clínica de la epilepsia en los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol* 2003; 36 (Supl 1): S61-7.
4. Canitano R, Luchetti A, Zapella M. Epilepsy, electroencephalographic abnormalities, and regression in children with autism. *J Child Neurol* 2005; 20: 27-31.
5. Reinhold JA, Molloy CA, Manning-Courtney P. Electroencephalogram abnormalities in children with autism spectrum disorders. *J Neurosci Nurs* 2005; 37: 136-8.
6. Gabis L, Pomeroy J, Andriola MR. Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behav* 2005; 7: 652-6.
7. Hughes JR, Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clin EEG Neurosci* 2005; 36: 15-20.
8. Carod FJ, Prats JM, Garaizar C, Zuazo E. Clinical-radiological evaluation of infantile autism and epileptic syndromes associated with autism. *Rev Neurol* 1995; 23: 1203-7.
9. Ritvo ER, Freeman BJ, Pingree C, Mason-Brothers A, Jorde L, Jenson WR, et al. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: prevalence. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 194-9.
10. Tuchman RF, Rapin I, Schinnar S. Autistic and dysphasic children II: epilepsy. *Pediatrics* 1991; 88: 1219-25.
11. Elia M, Musumeci SA, Ferri R, Bergonzi P. Clinical and neurophysiological aspects of epilepsy in subjects with autism and mental retardation. *Am J Ment Retard* 1995; 100: 6-16.
12. Gillberg C, Coleman M. The biology of the autistic syndromes. London: Mac Keith Press; 2000. p. 185-96.
13. Kagan-Kushnir T, Roberts SW, Snead OC III. Screening electroencephalograms in autism spectrum disorders: evidence-based guideline. *J Child Neurol* 2005; 20: 197-206.
14. Chez MG, Chang M, Krasne V, Coughlan C, Kominsky M, Schwartz A. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 267-71.
15. Kim HL, Donnelly JH, Tournay AE, Book TM, Filipek P. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center. *Epilepsia* 2006; 47: 394-8.
16. Etchepareborda M. Tratamiento de los niños con electroencefalograma paroxístico sin crisis. *Rev Neurol* 2003; 37: 293-7.
17. Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997; 99: 560-6.
18. Muñoz-Yunta JA, Palau-Baduell M, Salvadó-Salvadó B, Valls-Santasusana A. Autismo y epilepsia. *Acta Neurol Colomb* 2006; 22: 112-7.
19. Muñoz-Yunta JA, Ortiz T, Palau-Baduell M, Martín-Muñoz L, Salvadó-Salvadó B, Valls-Santasusana A, et al. Magnetoencephalographic pattern of epileptiform activity in children with early-onset autism spectrum disorders. *Clin Neurophysiol* 2007; Dec 26 [Epub ahead of print].
20. Polleux F, Lauder JM. Toward a developmental neurobiology of autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 303-17.
21. Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl 3): S8-12.
22. Schmitz C, Kooten IAJ, Hof PR, Van Engeland H, Patterson PH, Steinbusch HWM. Autism: neuropathology, alterations of the GABAergic system, and animals models. In Dhossche DM, ed. *GABA in autism and related disorders*. San Diego: Elsevier/Academic Press; 2005. p. 1-26.
23. Palmen SJMC, Van Engeland H, Hof PR, Schmitz C. Neuropathological findings in autism. *Brain* 2004; 127: 2572-83.
24. Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, Kanodia R, Schulz SC, Realmuto GR. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 805-10.
25. Blatt GJ, Fitzgerald CM, Gupta JT, Booker AB, Kemper TL, Bauman ML. Density and distribution of hippocampal neurotransmitter receptors in autism: an autoradiographic study. *J Autism Dev Disord* 2001; 31: 537-43.
26. Thomas P, Arzimanoglou A. Conceptos elementales sobre la fisiopatología de las epilepsias. In Thomas P, Arzimanoglou A, eds. *Epilepsias*. Barcelona: Mayo; 2005. p. 7-18.
27. Folstein SE, Rosen-Sheidley B. Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 943-55.
28. Acosta MT, Pearl PL. Genetic aspects of autism. In Tuchman R, Rapin I, eds. *Autism: a neurological disorder of early brain development*. London: Mac Keith Press; 2006. p. 93-114.
29. Folstein S, Rutter M. Genetic influences and infantile autism. *Nature* 1977; 265: 726-8.
30. Ritvo ER, Freeman BJ, Mason-Brothers A, Mo A, Ritvo AM. Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of afflicted twins. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 74-7.
31. Newschaffer CJ, Fallin D, Lee NL. Heritable and nonheritable risk factors for autism spectrum disorders. *Epidemiol Rev* 2002; 24: 137-53.
32. Kanner L, Eisenberg L. Early infantile autism, 1943-1955. *Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc* 1957; 7: 55-65.
33. Gupta AR, State MW. Recent advances in the genetics of autism. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 429-37.
34. Hogart A, Nagarajan RP, Patzel KA, Yasui DH, Lasalle JM. 15q11-13 GABA_A receptor genes are normally biallelically expressed in brain yet are subject to epigenetic dysregulation in autism-spectrum disorders. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 691-703.
35. Wassink TH, Piven J, Veland VJ, Huang J, Swiderski RE, Pietila J, et al. Evidence supporting WNT2 as an autism susceptibility gene. *Am J Med Genet* 2001; 105: 406-13.
36. Campos VE, Du M, Li Y. Increased seizure susceptibility and cortical malformation in beta-catenin mutant mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 320: 606-14.
37. Pérez-Jurado LA. Genética y lenguaje. *Rev Neurol* 2005; 41 (Supl 1): S47-50.
38. MacDermot KD, Bonora E, Sykes N, Coupe AM, Lai CS, Vernes SC, et al. Identification of FOXP2 truncation as a novel cause of developmental speech and language deficits. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 1074-80.
39. Muñoz-Yunta JA, Palau-Baduell M, Salvadó-Salvadó B, Rosendo N, Valls-Santasusana A, Perich-Alsina X, et al. Trastornos específicos del lenguaje: diagnóstico, tipificación y estudios con magnetoencefalografía. *Rev Neurol* 2005; 40 (Supl 1): S115-9.
40. Yip J, Soghomonian JJ, Blatt GJ. Decreased GAD67 mRNA levels in cerebellar Purkinje cells in autism: pathophysiological implications. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007; 113: 559-68.
41. Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, Kanodia R, Schulz SC, Realmuto GR. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 805-10.
42. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Cohen M, Switala AE, Roy EL. Disruption in the inhibitory architecture of the cell minicolumn: implications for autism. *Neuroscientist* 2003; 9: 496-507.
43. Varoqueaux F, Aramuni G, Rawson RL, Mohrmann R, Missler M, Gottmann K, et al. Neuroligins determine synapse maturation and function. *Neuron* 2006; 51: 741-54.
44. Lise MF, El-Husseini A. The neuroligin and neurexin families: from structure to function at the synapse. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 1833-49.
45. Talebizadeh Z, Lam DY, Theodoro MF, Bittel DC, Lushington GH, Butler MG. Novel splice isoforms for NLGN3 and NLGN4 with possible implications in autism. *J Med Genet* 2006; 43: 21.
46. Chubykin AA, Liu X, Comoletti D, Tsigelny I, Taylos P, Sudhof TC. Dissection of synapse induction by neuroligins: effect of a neuroligin mutation associated with autism. *J Biol Chem* 2005; 280: 22365-74.
47. Jamain S, Quach H, Betancur C, Rastam M, Colineaux C, Gillberg IC, et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 2003; 34: 27-9.
48. Laumonnier F, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, Blanc R, Davis A, Moizard MP, et al. X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 552-7.
49. Jamain S, Betancur C, Quach H, Philippe A, Fellous M, Giros B, et al. Paris Autism Research International Sibpair (PARIS) Study. Linkage and association of the glutamate receptor 6 gene with autism. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 302-10.
50. Shuang M, Liu J, Jia MX, Yang JZ, Wu SP, Gong XH, et al. Family-

- based association study between autism and glutamate receptor 6 gene in Chinese Han trios. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 131: 48-50.
51. McKenzie O, Ponte I, Mangelsdorf M, Finniss M, Colasante G, Shoubridge C, et al. Aristaless-related homeobox gene, the gene responsible for West syndrome and related disorders, is a Groucho/transducin-like enhancer of split dependent transcriptional repressor. *Neuroscience* 2007; 146: 236-47.
 52. Turner G, Partington M, Kerr B, Mangelsdorf M, Gecz J. Variable expression of mental retardation, autism, seizures, and dystonic hand movements in two families with an identical ARX gene mutation. *Am J Med Genet* 2002; 112: 405-11.
 53. Stromme P, Mangelsdorf ME, Scheffer IE, Gecz J. Infantile spasms, dystonia, and other X-linked phenotypes caused by mutations in Aristaless related homeobox gene, ARX. *Brain Dev* 2002; 24: 266-8.
 54. Chaste P, Nygren G, Anckarsater H, Rastam M, Coleman M, Leboyer M, et al. Mutation screening of the ARX gene in patients with autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144: 228-30.
 55. Kato M. A new paradigm for West syndrome based on molecular and cell biology. *Epilepsy Res* 2006; 70 (Suppl 1): S87-95.
 56. Sherr EH. The ARX story (epilepsy, mental retardation, autism, and cerebral malformations): one gene leads to many phenotypes. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 567-71.
 57. Weiss LA, Escayg A, Kearney JA, Trudeau M, MacDonald BT, Mori M, et al. Sodium channels SCN1A, SCN2A and SCN3A in familial autism. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 186-94.
 58. Kamiya K, Kaneda M, Sugawara T, Mazaki E, Okamura N, Montal M, et al. A nonsense mutation of the sodium channel gene SCN2A in a patient with intractable epilepsy and mental decline. *J Neurosci* 2004; 24: 2690-8.
 59. Tejada MI. Síndrome de Rett: actualización diagnóstica, clínica y molecular. *Rev Neurol* 2006; 42 (Supl 1): S55-9.
 60. Percy AK. Rett syndrome. Current status and new vistas. *Neurol Clin* 2002; 20: 1125-41.
 61. Horike S, Cai S, Miyano M, Cheng JF, Kohwi-Shigematsu T. Loss of silent-chromatin looping and impaired imprinting of DLX5 in Rett syndrome. *Nat Genet* 2005; 37: 31-40.
 62. Johnston MV, Blue ME, Naidu S. Rett syndrome and neuronal development. *J Child Neurol* 2005; 20: 759-63.
 63. Evans JC, Archer HL, Colley JP, Ravn K, Nielsen JB, Kerr A, et al. Early onset seizures and Rett-like features associated with mutations in CDKL5. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 1113-20.
 64. Bienvenu T, Chelly J. Molecular genetics of Rett syndrome: when DNA methylation goes unrecognized. *Nat Rev Genet* 2006; 7: 415-26.
 65. Scala E, Ariani F, Mari F, Caselli R, Pescucci C, Longo I, et al. CDKL5/STK9 is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasms. *J Med Genet* 2005; 42: 103-7.
 66. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, Friend KL, McKenzie OL, Archer H, et al. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 1079-93.
 67. Archer HL, Evans J, Edwards S, Colley J, Newbury-Ecob R, O'Callaghan F, et al. CDKL5 mutations cause infantile spasms, early onset seizures, and severe mental retardation in female patients. *J Med Genet* 2006; 43: 729-34.
 68. Watson P, Black G, Ramsden S, Barrow M, Super M, Kerr B, et al. Angelman syndrome phenotype associated with mutations in MECP2, a gene encoding a methyl CpG binding protein. *J Med Genet* 2001; 38: 224-8.
 69. Longo I, Russo L, Meloni I, Ricci I, Ariani F, Pescucci C, et al. Three Rett patients with both MECP2 mutation and 15q11-13 rearrangements. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 682-5.
 70. Hitchins MP, Rickard S, Dhalla F, Fairbrother UL, De Vries BB, Winter R, et al. Investigation of UBE3A and MECP2 in Angelman syndrome (AS) and patients with features of AS. *Am J Med Genet* 2004; 125: 167-72.
 71. Curatolo P, Bombardieri R, Cerminara C. Current management for epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 119-23.
 72. Curatolo P, Porfirio MC, Manzi B, Seri S. Autism in tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2004; 8: 327-32.
 73. Berry-Kravis E. Epilepsy in fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 724-8.

AUTISM, EPILEPSY AND GENETICS

Summary. Introduction. The rate of epilepsy in autism is higher than in other developmental disorders and estimates point to a frequency range of between 7% and 42%. Between 40% and 47% of autistic children suffer from clinical epilepsy. Onset of epilepsy may occur at any age. Development. During the ontogenesis of the nervous system, if the maturing process is upset by some epileptogenic phenomenon, the consequences on the consolidation of the emerging cognitive functions can be severe. Epileptiform discharges can occur although clinical seizures are absent, but nevertheless they still have an effect on the maturing process. Between 10% and 50% of autistic children undergo a regression of acquired behaviour following a period of normal development. The absence of clinical seizures during regression does not rule out the epileptogenic origin of the regressive process. Conclusions. The relation between pervasive developmental disorders and epilepsy, epileptiform activity and subclinical seizures can be explained from a neurobiological point of view, on the one hand, by an imbalance between the excitatory system –glutamate– and the inhibitory system –gamma-aminobutyric acid (GABA)– in key points in the cerebral cortex and, on the other, by means of molecular genetic studies and studies of candidate genes (FOXP2, WNT2, subunits of GABA receptors, neuroligins, ARX, SCN1A, SCN2A, MECP2, CDKL5 and DLX5). [REV NEUROL 2008; 46 (Supl 1): S71-7]

Key words. Autism. Candidate genes. Epilepsy. Epileptiform activity. GABA. Genetics. Pervasive development disorder. Sub-clinical seizures.