

Genética del Síndrome de Déficit Atencional con Hiperactividad

Genetics of Attention and Hyperactivity Disorder

Dr. Tomás León Rodríguez¹, Dr Jorge González-Hernández².

¹ Residente Psiquiatría. Departamento Psiquiatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Contacto: tileon@uc.cl.

²Docente de Neurología, Hospital de Urgencia Asistencia Pública, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resumen

El Síndrome de Déficit Atencional con Hiperactividad (SDAH) es uno de los trastornos neuro-psiquiátricos más diagnosticados durante la infancia. Tiene una prevalencia de alrededor del 10% y al menos un 50% de estos pacientes continuarán con síntomas hacia la adultez. La etiopatogenia del cuadro apunta hacia factores genéticos hasta en un 70% y a factores ambientales en un 30%.

Dentro de los factores genéticos se han descubierto múltiples proteínas que, al ser modificadas, aumentan el riesgo de padecer SDAH. Dentro de estas se encontrarían los receptores de dopamina DRD4 y DRD5, el transportador de dopamina DAT, y otras proteínas como el DBH, 5-HTT, HTR1B, y SNAP-25.

Si bien ninguna de estas alteraciones es necesaria ni suficiente para explicar el cuadro, otorgan un aumento del riesgo relativo de padecerla. Al parecer más que una causalidad directa, el cuadro de SDAH tendría una serie de alteraciones genéticas en niveles variables entre individuos lo que determinaría no sólo su presencia o ausencia sino que también el perfil sintomático, la respuesta a fármacos y el pronóstico.

Es necesaria mayor investigación para obtener un conocimiento más acabado sobre las injerencia de todos estos genes y saber cómo interactúan entre ellos y el ambiente para obtener un conocimiento integrado y acabado de la enfermedad.

Introducción

El Síndrome de Déficit Atencional con Hiperactividad (SDAH) es uno de los trastornos neuro-psiquiátricos más diagnosticados durante la infancia. Tiene una prevalencia que varía en los distintos trabajos entre un 2- 20%, pero que clásicamente se ha descrito alrededor del 10%. (Faraone et al 2003)

El cuadro clínico caracteriza por síntomas agrupados en dos esferas, pudiendo existir cuadros con predominio de uno, otro, o mixto. Estas esferas son la inatención y la hiperactividad/impulsividad. (Wilens et al 2002) Clásicamente se ha descrito un predominio del género masculino para este diagnóstico, pero esta diferencia va disminuyendo con el paso de los años. Se cree que ocurría ya que los hombres suelen

presentar principalmente síntomas de la esfera hiperactividad/ inatención, por lo que son más fácilmente diagnosticados en la infancia, mientras que las mujeres presentan principalmente síntomas de inatención y tenderían a ser subdiagnosticadas y por lo tanto subtratadas. (Biederman 2004)

Hace algunos años se consideraba que el SDAH era una patología exclusivamente pediátrica pero en el último tiempo se ha visto que persiste en aproximadamente la mitad de los casos hasta la edad adulta. Si bien no hay criterios DSM IV para el trastorno en adulto, distintos grupos han planteado una serie de escalas y criterios como son los criterios de Utah (Wender 2001) en los que destaca:

1. Historia de SDAH durante la infancia, que puede no estar diagnosticado, pero debe existir el antecedente clínico
2. Síntomas de Inatención: Son los más frecuentes en la edad adulta (hasta un 90%)
3. Síntomas de hiperactividad e impulsividad: Pueden no estar presentes o ser menos disruptivos que en edades tempranas.
4. Animo irritable
5. Fluctuaciones anímicas
6. Asociación con conflictos laborales, personales y/o abuso de sustancias

Etiopatogenia del SDAH

Existe numerosa literatura sobre los factores de riesgo y las causas neuronales específicas del SDAH. Si bien no se ha logrado un conocimiento acabado de la etiopatogenia hay numerosas teorías vigentes.

Estudios clásicos han mostrado una heredabilidad de hasta un 70% (Coolidge et al 2000), lo que se ha replicado en múltiples estudios actuales con gemelos mono cigotos, al compararlos con controles dicigotos. Además se ha visto que tener un familiar de primer grado con SDAH aumenta significativamente el riesgo de padecerlo. (Cantwell 1975)

Se han descrito además múltiples factores ambientales capaces de gatillar un SDAH, como son el tabaquismo materno, la hipoxia fetal, el daño neuronal temprano, algunos factores relacionados con el ambiente de crianza, etc. (Monastra 2004) En muchos de estos es difícil aislar el componente genético del ambiental (por ejemplo el tabaquismo materno aumenta el SDAH de los hijos, pero también las madres con SDAH fuman más que las sin SDAH, por lo que puede ser un factor confundente).

Otros factores ambientales que, como la ingesta de azúcares y/o colorantes se han descrito como predisponentes tanto para la aparición como el empeoramiento de los síntomas de SDAH, no han mostrado una clara relación de causalidad en los últimos trabajos. (Johnson 2011)

Neurobiología del SDAH

Al evaluar específicamente los avances en el conocimiento de la fisiopatología del SDAH vemos que ha habido numerosos nuevos descubrimientos. En general estos trabajos han ido consolidando la teoría de que el cuadro clínico del síndrome está

causado por una desregulación de las monoaminas intracerebrales, en especial a nivel de corteza frontal y de ganglios basales, especialmente el estriado.

Existiría en estos pacientes niveles alterados de dopamina, noradrenalina y serotonina. Se ha encontrado en los últimos trabajos una hipodopaminergia cortical (que se ha asociado a los problemas de atención) y una hiperdopaminergia estriatal (que se ha asociado a la hiperactividad). En los últimos años se ha añadido a esta teoría la participación de la hiperadrenergia y de la hiperserotoninergia como contribuyentes a la manifestación sintomática del SDAH. (Duston 2007)

Esta teoría se sustenta además en la efectividad clínica de los medicamentos como el metilfenidato (MFT), las anfetaminas (AFM) y la atomoxetina (ATX), cuya función es bloquear el transportador de dopamina (el MFT y las AFM) y el de noradrenalina (la ATX), para generar un aumento de la concentración extra neuronal. Esto produciría una mejoría directa en los síntomas producidos por la hipodopaminergia. A nivel estriatal el aumento de dopamina produciría un feedback negativo que terminaría disminuyendo el tono mantenido de secreción de dopamina.

Genética del SDAH

Consecuentemente con lo anterior numerosas mutaciones en los circuitos monoaminérgicos se han asociado a la presencia del cuadro. En general se ordenan según la monoamina que afectan:

Relacionadas con la Dopamina:

El receptor (DRD4)

El receptor DRD4 es uno de los más estudiados en relación al SDAH. Se encuentra principalmente en los circuitos frontales-subcorticales. En estudios de neuroimagen y neurofisiológicos se ha visto su participación en los síntomas hiperactivos e inatentos. Se ha visto tanto in vitro como en modelos animales y actualmente en humanos la asociación entre la repetición de 7 veces del Exon III del gen del DRD4 con un mayor riesgo de presentar SDAH. En múltiples estudios familiares se ha asociado con un OR entre 1.4-1.9. Otros polimorfismos en el receptor no han mostrado asociaciones concluyentes. (Faraone 2001)

El receptor (DRD5)

Se ha visto que un polimorfismo en este receptor, caracterizado por un exceso de transcripción del alelo 148-bp se ha asociado a mayor riesgo familiar de tener SDAH, si bien los primeros trabajos eran contradictorios al respecto un meta análisis reciente, con mayor poder estadístico-muestral confirmó la asociación. (Hawi 2003, Barr 2000)

El Receptor DRD2:

Menos estudiado que los anteriores, algunos reportes de casos sugerían la asociación de SDAH con el alelo TaqIA1, pero esto no ha podido ser replicado en estudios con mayor número de pacientes. (Comings 1991,1996)

El Receptor DRD3

Se estudió la posible asociación entre el polimorfismo Ser9Gly exón I de este receptor, que se había asociado previamente a descontrol de impulsos, pero no se ha encontrado una relación significativa con la presencia de SDAH. (Barr 2000)

El transportador de Dopamina (DAT)

Principal foco de acción de los medicamentos estimulantes para el tratamiento de este síndrome. Se ha mostrado que en pacientes con SDAH se encuentra aumentado, y luego del tratamiento con MFT tiende a disminuir sus niveles hasta rangos normales. Múltiples polimorfismos en su gen transcriptor SLC6A3 han mostrado asociación con la presencia y la intensidad de los síntomas de SDAH. (Curran 2001)

Dopamina Beta Hidroxilaza (DBH)

La enzima responsable de la conversión de dopamina en epinefrina. Si bien los estudios son contradictorios pareciera existir una asociación entre la presencia de un polimorfismo TAL1 en el alelo A2 de este gen y la transmisión del SDAH, con un OR que podría llegar hasta 1.3. (Cubells 2003)

Tirosina Hidroxilaza (TH)

Responsable en la creación de dopamina. Los estudios no han mostrado asociación entre esta enzima y el SDAH. (Barr 2000)

Catecol-O-Metiltransferaza (COMT)

Encargada de la degradación de la dopamina, noradrenalina y epinefrina. Estudios iniciales mostraron asociación entre polimorfismos de esta enzima y SDAH, pero recientes meta-análisis han mostrado que no habría una fuerte relación entre ambos. (Quian 2003)

Mono Amino oxidaza A (MAO-A)

Escasos estudios han mostrado asociación entre un polimorfismo de 30bp en la región del promotor de esta enzima y SDAH, en especial en mujeres. Está pendiente la replicación de estos estudios con mayor número de pacientes. (Payton 2001)

Relacionadas con la Noradrenalina

Receptores de noradrenalina (ADRA 2A, 2C y 1C).

Si bien se han estudiado, no hay trabajos con un n° suficiente que hayan mostrado asociación significativa entre estos receptores y el SDAH. (Barr 2001)

Transportador de Noradrenalina (NET1)

Sitio de acción de la ATX, sólo en dos estudios se vio asociación entre alteraciones en su gen SLC6A2 y SDAH y uno de ellos era en pacientes con Sd. Tourette. En los otros trabajos no se ha visto asociación significativa. (De Luca 2004)

Relacionados con la serotonina

Receptores de serotonina (HTR1B y HTR2A)

Algunos estudios han mostrado asociación entre la mutación G861C del receptor HTR1B y la presencia de SDAH en la familia con un OR 1.44. En el caso del receptor HTR2A trabajos en animales han mostrado mejoría de los síntomas al dar inhibidores de éste. En humanos la información es contradictoria pero existen algunos estudios que han mostrado una leve, pero significativa asociación. (Quist 2001, 2003)

Transportador de Serotonina (5HT-T)

Muy estudiado para otras patologías psiquiátricas como los trastornos ansiosos y depresivos. Al igual que en otros trastornos la presencia del alelo largo en el polimorfismo de la región del promotor se ha asociado a la presencia de SDAH, con un OR de 1.3. (Payton 2001)

Triptófano Hidroxilasa.

Enzima clave en la síntesis de serotonina, su alteración se ha asociado a agresividad y descontrol de impulsos pero aún no hay trabajos que la asocien con SDAH. (Li 2003)

Otras enzimas relacionadas con SDAH

Receptores de acetilcolina (CHRNA4 y CHRNA7)

El receptor nicotínico de acetilcolina tiene varias subunidades, dentro de ellas la $\alpha 7$ y la $\alpha 4$. Se ha visto en varios trabajos asociación entre mutaciones en la subunidad $\alpha 4$ y la presencia de SDAH, sobretodo en el tipo inatento. (Comings 2000) En cambio no hay evidencia sobre alteraciones en la subunidad 7 y manifestaciones clínicas de inatención o hiperactividad. (Tang 2003)

Receptores de glutamato (NMDA)

Anteriormente se sospechaba su asociación con SDAH ya que se encuentran en un gen que se ha visto asociado a SDAH. Pero en los últimos estudios no se ha podido demostrar asociación. (Adams 2004)

Proteína sinaptosomal asociada 25 (SNAP 25)

Necesaria para la fusión de las vesículas que permite la exocitosis de los neurotransmisores. En ratones se generó el mutante coloboma que no posee la SNAP 25

y tienen hiperactividad, por una deficiencia de dopamina y serotonina en el estriado, que es reversible con anfetaminas. Mutaciones en este gen han mostrado asociación con SDAH con un OR de 1.19 (Mill 2004)

Discusión

La búsqueda de la etiopatogenia del SDAH ha sido llevada a cabo por múltiples investigadores a lo largo de los últimos 30 años. Si bien los estudios en gemelos han comprobado una alta heredabilidad no se ha demostrado “un gen causante”.

De todos los genes que hemos mencionado en esta revisión ninguno es “necesario ni suficiente” para presentar el cuadro. Se ha visto entonces que el SDAH es de causalidad compleja, en el que probablemente influyen múltiples circuitos, receptores y por lo tanto genes. La alteración de uno de ellos, si bien no es suficiente, confiere un aumento en el riesgo relativo de padecer la enfermedad. Es posible que en las familias que transmiten SDAH existan múltiples mutaciones y que el equilibrio entre estas confiera las características específicas al cuadro, inclinándolo a ser más inatento, hiperactivo o mixto.

Los genes más estudiados y con los que existe alguna evidencia de su asociación con SDAH son el DRD4, DRD5, DAT, DBH, 5-HTT, HTR1B, y SNAP-25. Sin embargo es sólo información inicial y son necesarios más estudios que confirmen estos datos y que evalúen la interacción entre estas modificaciones genéticas y los factores ambientales para entregar una visión más integral y realista de la enfermedad.

Referencias

Adams J, Crosbie J, Wigg K, Ickowicz A, Pathare T, Roberts W, et al (2004): Glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate2A(GRIN2A) gene as a positional candidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in the 16p13 region. *Mol Psychiatry* 9:494–499.

Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Knee D, Tsuang MT (1990): Familygenetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29:526–533

Barr CL, Wigg KG, Feng Y, Zai G, Malone M, Roberts W, et al (2000c): Attention-deficit hyperactivity disorder and the gene for the dopamine D5 receptor. *Mol Psychiatry* 5:548–551.

Barr CL, Wigg KG, Wu J, Zai C, Bloom S, Tannock R, et al (2000d): Linkage study of two polymorphisms at the dopamine D3 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 96:114–117.

Barr CL, Wigg K, Zai G, Roberts W, Malone M, Schachar R, et al (2001b): Attention-deficit hyperactivity disorder and the adrenergic receptors alpha1C and alpha2C. *Mol Psychiatry* 6:334–337

Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tast D, et al (1991): The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 266:1793–1800.

Cubells JF, vanKammen DP, Kelley ME, Anderson GM, O'Connor DT, Price LH, et al (1998): Dopamine beta-hydroxylase: Two polymorphisms in linkage disequilibrium at the structural gene DBH associate with biochemical phenotypic variation. *Hum Genet* 102:533–540.

Curran S, Mill J, Tahir E, Kent L, Richards S, Gould A, et al (2001): Association study of a dopamine transporter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Turkish samples. *Mol Psychiatry* 6:425–428.

Cantwell DP (1975): Genetics of hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry* 16: 261–264.

Coolidge FL, Thede LL, Young SE (2000): Heritability and the comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with behavioral disorders and executive function deficits: a preliminary investigation. *Dev Neuropsychol* 17:273–287.

Durston S. Integrating genetic, psychopharmacological and neuroimaging studies: A converging methods approach to understanding the neurobiology of ADHD *Developmental Review* 27 (2007) 374–395

De Luca V, Muglia P, Vincent J, Lanktree M, Jain U, Kennedy JL (2004a): Adrenergic alpha 2C receptor genomic organization: Association study in adult ADHD. *Am J Med Genet* 127B:65–67.

Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J (2001b): Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine d(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 158: 1052–1057.

Faraone SV, Biederman J (2000): Nature, nurture, and attention deficit hyperactivity disorder. *Dev Rev* 20:568–581.

Hawi Z, Lowe N, Kirley A, Gruenage F, Nothen M, Greenwood T, et al (2003): Linkage disequilibrium mapping at DAT1, DRD5 and DBH narrows the search for ADHD susceptibility alleles at these loci. *Mol Psychiatry* 8:299–308.

Johnson RJ, et al Attention- Deficit/hyperactivity disorder: is it time to reappraise the role of sugar consumption? *Postgrad Med.* 2011 Sep;123(5):39-49.

Li J, Wang YF, Zhou RL, Yang L, Zhang HB, Wang B (2003): [Association between tryptophan hydroxylase gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder with or without learning disorder]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 83:2114–2118.

Mill J, Richards S, Knight J, Curran S, Taylor E, Asherson P (2004b): Haplotype analysis of SNAP-25 suggests a role in the aetiology of ADHD. *Mol Psychiatry* 9:801–810.

Monastra VJ. Parenting Children with ADHD: 10 Lessons That Medicine Cannot Teach. Washington DC: American Psychological Association; 2004.

Payton A, Holmes J, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL, et al (2001a): Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention-deficit hyperactivity disorder: A family-based study. *Am J Med Genet* 105:464–470.

Qian Q, Wang Y, Zhou R, Li G, Wang B, Glatt S, et al (2003b): Family-based and case-control association studies of catechol-O-methyltransferase in attention deficit hyperactivity disorder suggest genetic sexual dimorphism. *Am J Med Genet* 118B:103–109.

Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, et al (2000): Evidence for the serotonin HTR2A receptor gene as a susceptibility factor in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Psychiatry* 5:537–541.

Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, et al (2003): The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 8:98–102.

Tang G, Ren D, Xin R, Qian Y, Wang D, Jiang S (2001): Lack of association between the tryptophan hydroxylase gene A218C polymorphism and attention-deficit hyperactivity disorder in Chinese Han population. *Am J Med Genet* 105:485–488.

Wender PH, et al Adults with ADHD. An overview. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Jun;931:1-16.

Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ (2002): Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Annu Rev Med* 53:113–131.