

GENÉTICA DEL TDAH EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

SARA LÓPEZ-MARTÍN^{1,2}, JACOBO ALBERT², BEATRIZ CALLEJA-PÉREZ³,
DANIEL MARTÍN FERNÁNDEZ-MAYORALAS⁴, ANA LAURA FERNÁNDEZ-PERRONE⁴,
ANA JIMÉNEZ DE DOMINGO⁴, ALBERTO FERNÁNDEZ-JAÉN^{4,5}

¹ Centro Neuromotivita, ²Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Madrid, ³Atención Primaria de Pediatría, Centro de Salud "Doctor Cirajas", ⁴Servicio de Neurología Infantil, Sección de Neurogenética, Hospital Universitario Quirónsalud, Madrid, ⁵ Facultad de Medicina, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

Dirección postal: Alberto Fernández-Jaén. Hospital Universitario Quirónsalud Madrid. Servicio de Neurología infantil. C/Diego de Velazquez 1, Madrid, Pozuelo de Alarcón 28024, Spain

E-mail: aferjaen@telefonica.net

Resumen

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo complejo y heterogéneo desde una perspectiva causal, clínica y pronóstica. La investigación refleja su carácter multifactorial con un papel destacado de los factores genéticos. Los estudios poblacionales han señalado históricamente la implicación de numerosas variantes genéticas de escaso tamaño de efecto, las cuales por sí mismas apenas incrementan el riesgo de TDAH y difícilmente justifican su elevada heredabilidad. Muchas de ellas están presentes en más del 60% de la población general, lo que sugiere su papel modulador más que causal. No obstante, gracias a la irrupción de nuevas técnicas genéticas en los últimos 15 años, se están identificando un mayor número de casos con trastornos genéticos (muchos de ellos monogénicos), cuyas variantes genéticas explican por sí mismas la presencia del TDAH. El estudio detallado de los antecedentes personales y familiares, así como una exploración física completa, puede ayudar a identificar algunos de ellos. La identificación de la causa en este conjunto de casos tiene un valor crucial en el asesoramiento clínico, el consejo genético-familiar y la anticipación pronóstica, así como en la realización o evitación de estudios complementarios y en el diseño del plan terapéutico.

Palabras clave: TDAH, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, genética, polimorfismos, variantes genéticas

Abstract

Genetics of ADHD in clinical practice

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a complex and heterogeneous neurodevelopmental disorder from a causal, clinical and prognostic perspective. Research reflects its multifactorial nature with a prominent role of genetic factors. Population studies have historically pointed to the involvement of numerous genetic variants of small effect size, which hardly by themselves increase the risk of presenting the disorder and hardly justify its high heritability. Many of them are present in more than 60% of the general population, suggesting their modulatory rather than causal role. However, after the irruption of new genetic techniques in the last 15 years, a greater number of cases are being identified with genetic disorders (many of them monogenic), whose genetic variants alone explain the presence of ADHD. A detailed study of the personal and family history, as well as a complete physical examination, can help to identify some of them. The identification of the cause in this group of cases has a crucial value in clinical counseling, genetic-familial counseling and prognostic anticipation, as well as in the performance or avoidance of complementary studies and in the design of the intervention plan.

Key words: ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder, genetics, polymorphisms, genetic variations

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos del neurodesarrollo más frecuentes y también más investigados. Es un trastorno que se caracteriza por su elevada heredabilidad, pero también por su notable heterogeneidad etiológica y clínica, resultado de complejas interacciones genéticas y ambientales¹. Los estudios en familias afectas han señalado una elevada prevalencia de TDAH entre padres y hermanos de pacientes con TDAH. El riesgo o probabilidad de recurrencia familiar (padre a hijo) se sitúa en el 25-50%. Asimismo, un padre o hermano de niño con TDAH tiene 2-8 veces más riesgo de tener este mismo trastorno que la población general. Según otros estudios, el 18-25% de padres con niños con TDAH, pueden tener este mismo trastorno.

Bases genéticas: estudios previos

Los estudios realizados sobre gemelos revelan la elevada carga genética del TDAH. La concordancia diagnóstica entre gemelos monocigóticos se sitúa entre el 70% y el 80% y se reduce al 30% en gemelos dicigóticos. Estos trabajos han permitido estimar una heredabilidad media del TDAH del 74%². Se debe señalar que la heredabilidad es similar a la observada en otros trastornos del neurodesarrollo (TND) como el trastorno del espectro del autismo (TEA) y además, en una proporción relevante, compartida con ellos.

En el estudio de los genes de riesgo o de las posiciones o regiones específicas de los genes implicadas en el TDAH se ha empleado históricamente estudios poblacionales o estudios caso-control y familiares. Entre las regiones con un ligamiento significativo podemos señalar las siguientes: 16p13, 17p11, 7p13 y 15q15. Además, se han vinculado también con el TDAH las regiones 5p13, 5q33, 6q14, 9q33, 11q25, 11q22 y 20q13. Algunas de ellas están vinculadas de nuevo con otros TND², e incluso con otros trastornos psiquiátricos, lo que sugiere a la presencia de un riesgo genético compartido entre trastornos.

Los estudios de caso-control muestran una relación entre el TDAH y distintos genes que codifican transportadores dopaminérgicos, receptores catecolaminérgicos, enzimas metabolizadoras de catecolaminas, factores o receptores neurotróficos o proteínas vinculadas a la plas-

ticidad y regulación sináptica, receptores serotoninérgicos o incluso glutamatérgicos. Actualmente la relación parece significativa entre el TDAH y algunos polimorfismos de genes como SLC6A3, DRD4, DRD5, SNAP-25, LPHN3, GIT1, 5-HTT y HTR1B². Estudios de las variaciones estructurales en el número de copias (CNV por sus siglas en inglés, *copy number variation*), que a menudo eliminan o duplican largos segmentos de parte de un gen o incluso de uno o varios genes, han implicado igualmente a ciertos receptores glutamatérgicos (GRM1, GRM5, GRM7 y GRM8)².

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han permitido igualmente identificar numerosas variantes de riesgo. Un reciente estudio meta-analítico identificó 27 loci de riesgo, implicando genes expresados tempranamente en el desarrollo del sistema nervioso central³.

Sin embargo, las variantes genéticas señaladas tienen una magnitud de efecto discreta y justifican únicamente una pequeña porción del efecto genético. Estudios recientes señalan que la proporción de heredabilidad basada en variantes de un solo nucleótido es del 22%, la cual es notablemente menor de la estimada a partir de los estudios de gemelos anteriormente descrita⁴. Paralelamente, la presencia de muchos de los polimorfismos en más del 60% de la población con desarrollo típico sugiere que estas variantes genéticas tienen un papel modulador en la neurobiología del TDAH o en su sintomatología, pero probablemente no causal en sí mismo⁵.

Arrays: de la investigación a la práctica clínica

Un conjunto no menor de síndromes genéticos se caracteriza por cumplir los criterios diagnósticos de distintos TND. Así, se han descrito casos, tanto con discapacidad intelectual como sin ella, que muestran trastornos del lenguaje, de la coordinación motora, TEA y/o TDAH, en genopatías muy conocidas como el síndrome de Williams-Beuren, el síndrome velocardiofacial, el síndrome de Prader Willi, la distrofia miotónica de Steinert o el síndrome de Sotos. El TDAH está presente en un amplio número de pacientes con estos síndromes (se estima que entre el 20%-60% de estos casos).

La aparición de nuevas técnicas genéticas ha permitido explicar la causa genética específica en numerosos casos con TND. Entre ellas, debemos destacar la hibridación genómica comparativa o CGH y la secuenciación paralela o de siguiente generación (NGS, *next generation sequencing*). Recientes estudios han demostrado la presencia estadísticamente significativa de más CNV (tanto deleciones como duplicaciones) en pacientes con TDAH que, en controles, con independencia de su nivel de funcionamiento intelectual⁶. Estas CNV tienden a implicar genes que codifican proteínas estructurales neuronales, sinápticas o canales⁷. Paralelamente, debe señalarse que el TDAH, ya sea con o sin discapacidad intelectual, se observa en muchos síndromes genéticos relacionados con microdeleciones o microduplicaciones⁸.

Se ha llegado a proponer que ciertas deleciones explicarían en mayor medida el TEA o la discapacidad intelectual, mientras que las duplicaciones de las mismas regiones se vincularían más a trastornos del aprendizaje o el propio TDAH. Si bien, las duplicaciones tienden a mostrar un impacto clínico más “leve”, síndromes por deleción adecuadamente establecidos en este momento (22q11, 2p15-16.1 o 1q21.2, entre otros) pueden mostrar un TDAH con o sin rasgos dismórficos o malformaciones asociadas.

Una reciente revisión sobre los *arrays* señala una rentabilidad diagnóstico-causal del 7-8% en el TEA, del 10-19% en el retraso del desarrollo o la discapacidad intelectual y entre el 7% y el 20% en la epilepsia⁹. La rentabilidad clínica de esta técnica en individuos con TDAH ha sido menos estudiada. Resultados de algunos estudios recientes muestran la presencia de CNVs patogénicas o probablemente patogénicas en el 8-17% de los casos afectos¹⁰. Esta cifra es superior ante la presencia de discapacidad intelectual o rasgos autistas, aunque sin mostrar diferencias significativas (10). La mayor parte de estas variantes están presentes en padres sanos o también afectos. Estas formas asociadas a CNV patológicas, tienden a ser causales en sí mismas, asociándose a un componente poligénico escaso¹¹.

NGS: de la investigación a la práctica clínica

En el mismo sentido, las técnicas de NGS están permitiendo conocer la compleja arquitec-

tura de los TND con estudios más amplios en la discapacidad intelectual y los TEA. Variantes en genes implicados en la regulación de la transcripción, la estructura sináptica, la actividad de canales o el citoesqueleto neuronal, se han relacionado causalmente con ambos trastornos.

Investigaciones recientes nos demuestran cómo los estudios de secuenciación completa aportan una tasa diagnóstica del 40% en trastornos supuestamente genéticos¹²; estos datos son congruentes con el 42% de tasa diagnóstica en la discapacidad intelectual según otro reciente estudio meta-analítico¹³. Esta cifra asciende al 68.3% ante la presencia de dismorfias¹⁴.

Desconocemos, sin embargo, la rentabilidad diagnóstico-causal del NGS en el TDAH. Muchos de los genes implicados en la DI y el TEA se han detallado también en el TDAH^{15,16}. Así, algunos grupos empiezan a proponer redes genéticas relacionadas con el TDAH, las cuales parecen estar involucradas en los procesos neurobiológicos previamente señalados (estructura del SNC, sinapsis, transmisión sináptica, esqueleto neuronal, etc.)^{17,18}.

Arrays y NGS en la práctica clínica

En nuestra práctica clínica, hemos podido confirmar la presencia de variantes genéticas patogénicas como deleciones, duplicaciones o variantes más sutiles en niños y adolescentes con TDAH. Hasta la fecha hemos aplicado estas técnicas en pacientes con antecedentes personales de graves problemas en el desarrollo motor o del desarrollo del lenguaje; un cociente intelectual total (CIT) menor de 70-75; presencia de determinadas malformaciones (p.e., óseas o cardíacas); presencia de familiares biológicos cercanos con trastorno del espectro del autismo (TEA), discapacidad intelectual, trastornos del lenguaje graves o esquizofrenia; rasgos dismórficos, talla atípica (muy alta o muy baja) o macro/microcefalia¹⁹. En nuestra propia experiencia, hemos podido encontrar CNV causales en el 18% de estos casos, con independencia del funcionamiento intelectual (CIT). Este hallazgo ahonda en la necesidad de un estudio detallado de los antecedentes personales y familiares, así como una exploración física completa en todos los casos. Con la secuenciación exómica masiva, hemos podido identificar variantes patogénicas en pacientes con TDAH sin TEA ni discapacidad

intelectual en genes conocidos como el *ARID1A*, *ANKRD11*, *DNMT3A*, *GRIN2B* o *KMT2A*, entre otro. En este momento, más de 300 trastornos genéticos de la base de datos OMIM® (*An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders*), en su mayoría monogénicos, están relacionados con el TDAH.

La utilidad de la identificación de la causa genética en el TDAH no difiere utilidad en otros TND. Entre otras, destacamos la posibilidad de intervenir no sólo en base al diagnóstico clínico, sino al diagnóstico etiológico; evitar pruebas innecesarias y abortar hipótesis e intervenciones alternativas; aportar consejo genético-familiar (planificación familiar, valoración de pruebas complementarias en trastornos genéticos con afectación multisistémica); anticipar el pronóstico y la presencia de enfermedades médicas relacionadas; o tratar específicamente en base a la causa, o aplicar los tratamientos más habituales según el trastorno genético^{19, 20}.

Conclusiones

El TDAH es, sin duda, un trastorno del neurodesarrollo de origen multifactorial con con-

tribución de factores ambientales como especialmente genéticos. En el apartado genético, probablemente estemos atendiendo a un grupo de pacientes con TDAH cuya etiología se relaciona con la presencia combinada de múltiples variantes genéticas que son comunes en la población general. Cada una de estas variantes apenas incrementan el riesgo de TDAH y, por tanto, es su combinación junto con otros factores ambientales en interacción con la propia genética la que parece generar el trastorno. Paralelamente, atendemos otro grupo de casos con un TDAH secundario a variantes genéticas poco comunes que por sí mismas incrementan el riesgo de TDAH de manera notable y que muestran un escaso componente poligénico. Estos últimos casos deben identificarse en la práctica clínica dado su relevancia para el diagnóstico y el diseño del plan terapéutico, así como por su importante valor en el pronóstico clínico.

Agradecimientos: Este trabajo se realizó con el apoyo del proyecto PID2022-141420NB-I00 del programa de Proyectos de Generación de Conocimiento del Ministerio de Ciencia e Innovación (cofinanciado por la Unión Europea).

Bibliografía

1. Grimm O, Kranz TM, Reif A. Genetics of ADHD: What Should the Clinician Know? *Curr Psychiatry Rep* 2020; 22: 18.
2. Fernandez-Jaen A, Fernandez-Mayoralas DM, Calleja-Perez B, Munoz-Jareno N, Lopez-Arribas S. Endofenotipos genómicos del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2012; 54 Suppl 1: S81-7.
3. Demontis D, Walters GB, Athanasiadis G, et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *Nat Genet* 2023; 55: 198-208.
4. Balogh L, Pulay AJ, Rethelyi JM. Genetics in the ADHD Clinic: How Can Genetic Testing Support the Current Clinical Practice? *Front Psychol* 2022; 13: 751041.
5. Gatt JM, Burton KL, Williams LM, Schofield PR. Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. *J Psychiatr Res* 2015; 60: 1-13.
6. Williams NM, Zaharieva I, Martin A, et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* 2010; 376: 1401-8.
7. Elia J, Gai X, Xie HM, et al. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 637-46.
8. Niarchou M, Martin J, Thapar A, Owen MJ, van den Bree MB. The clinical presentation of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Amer J Med Genetics Part B* 2015; 168: 730-38.
9. Castells-Sarret N, Cueto-Gonzalez AM, Borregan M, et al. Array CGH como primera opción en el diagnóstico genético: 1.000 casos y análisis de coste-beneficio. *An Pediatr (Engl Ed)* 2018; 89: 3-11.
10. Baccarin M, Picinelli C, Tomaiuolo P, et al. Appropriateness of array-CGH in the ADHD clinics: A comparative study. *Genes Brain Behav* 2020; 19: e12651.
11. Martin J, O'Donovan MC, Thapar A, Langley K, Williams N. The relative contribution of common and rare genetic variants to ADHD. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e506.

12. Clark MM, Stark Z, Farnaes L, et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genom Med* 2018; 3: 16.
13. Sanchez-Luquez KY, Carpena MX, Karam SM, Tovo-Rodrigues L. The contribution of whole-exome sequencing to intellectual disability diagnosis and knowledge of underlying molecular mechanisms: A systematic review and meta-analysis. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2022; 790: 108428.
14. Scocchia A, Wigby KM, Masser-Frye D, et al. Clinical whole genome sequencing as a first-tier test at a resource-limited dysmorphology clinic in Mexico. *NPJ Genom Med* 2019; 4:5.
15. Mitchell KJ. The genetics of neurodevelopmental disease. *Curr Opin Neurobiol* 2011; 21: 197-203.
16. Lotan A, Fenckova M, Bralten J, et al. Neuroinformatic analyses of common and distinct genetic components associated with major neuropsychiatric disorders. *Front Neurosci* 2014; 8: 331.
17. Hawi Z, Cummins TD, Tong J, et al. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 289-97.
18. Poelmans G, Pauls DL, Buitelaar JK, Franke B. Integrated genome-wide association study findings: identification of a neurodevelopmental network for attention deficit hyperactivity disorder. *The American journal of psychiatry* 2011; 168: 365-77.
19. Fernandez-Jaen A, Cigudosa JC, Martin Fernandez-Mayoralas D, et al. Genetica aplicada a la practica clinica en trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol* 2014; 58 Suppl 1: S65-70.
20. Calleja-Perez B, Fernandez-Perrone AL, Fernandez-Mayoralas DM, et al. Estudios geneticos y neurodesarrollo. De la utilidad al modelo genetico. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 Suppl 2: 26-30.