

Autismo y síndrome de Down: ajustar el diagnóstico y profundizar en la genética

Angela I. Rachubinski, Susan Hepburn, Ellen R. Elias, Kathleen Gardiner, Tamin H. Shaikh

TAMIN H. SHAIKH trabaja en la Facultad de Medicina Denver, Universidad de Colorado. Correo-e: shaikh@ucdenver.edu

EN RESUMEN | El diagnóstico de trastorno del espectro autista (TEA) es significativamente más frecuente en las personas con síndrome de Down que en el resto de la población. Saber diferenciar los síntomas de TEA de los que aparecen en una discapacidad intelectual grave supone todo un desafío, lo que ha llevado a desarrollar métodos más refinados en la evaluación clínica del TEA en el síndrome de Down. La mejoría en los métodos de caracterización fenotípica no sólo proporciona mejor calidad diagnóstica del TEA, sino que puede ser útil para dilucidar la etiología o causa de esta mayor prevalencia. Puesto que todas las personas con la presentación clásica de síndrome de Down tienen trisomía 21, es posible que quienes tengan el doble diagnóstico de TEA y síndrome de Down posean una variante genética adicional que actúe como modificadora del fenotipo y de ese modo origine el desarrollo del TEA.

ABSTRACT | Individuals with Down syndrome (DS) are diagnosed with autism spectrum disorder (ASD) at a significantly higher frequency than the typical population. The differentiation of ASD symptoms from those of severe intellectual disability presents diagnostic challenges, which have led to more refined methods in the clinical evaluation of ASD in DS. These improved phenotypic characterization methods not only provide better diagnosis of ASD in DS, but may also be useful in elucidating the etiology of the increased prevalence of ASD in DS. Because all individuals with the classic presentation of DS have trisomy 21, it is possible that those with co-occurring DS and ASD may have additional genetic variants which can act as modifiers of the phenotype, leading to the development of ASD.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down, que en la mayoría de los casos se debe a la trisomía completa del cromosoma 21 humano, es el trastorno cromosómico más frecuente, con una incidencia de aproximadamente 1 por cada 700 a 1000 nacimientos vivos en todo el mundo, y se estima que en Estados Unidos nacen anualmente 5.300 (1,2)¹. Más del 90% de los casos de la trisomía completa se debe a errores no-disyunción, aunque también pueden deberse a translocaciones robertsonianas entre el cromosoma 21 y otro cromosoma, o pueden presentarse en forma mosaico. Se caracteriza por mostrar rasgos faciales dismórficos, anomalías digitales, discapacidad intelectual e hipotonía, así como toda una serie de diversas alteraciones de tipo médico —comorbilidades— como puede ser la mayor incidencia de cardiopatías congénitas, apnea del sueño, leucemia y trastorno del espectro autista (TEA) (3-6)

¹En España ha habido un descenso fulminante en la natalidad. Se calcula que entre 2011 y 2015 nacieron una media de 285 niños con síndrome de Down por año, mientras que entre 1976 y 1980 la media anual fue de 1.023 (Huete A., Rev Síndrome de Down 33: 38-50, 2016).

La prevalencia del trastorno del espectro autista (TEA) en los niños con síndrome de Down (edades 2-11 años) es significativamente mayor que en la población regular. Los estudios en los que se han utilizado criterios propios de DSM-V e instrumentos de evaluación, que han sido validados en múltiples niveles del desarrollo (p. ej., el ADOS) y no excluyen a los individuos con niveles más bajos de funcionamiento en su desarrollo, indican que aproximadamente entre 10 y el 18 % de personas con síndrome de Down cumplen los criterios diagnósticos de TEA (diagnóstico dual, SD + TEA) (9-12), en comparación con el 1 % en la población regular (13). Aunque es más probable que los síntomas de autismo se aprecien en las personas con síndrome de Down que presentan una discapacidad intelectual grave, todas las personas con síndrome de Down, sea cual sea su nivel de funcionamiento intelectual, están en riesgo de presentar un TEA.

Habitualmente, los individuos con síndrome de Down muestran algún nivel de discapacidad intelectual y de retraso en el desarrollo de sus habilidades motóricas. Sin embargo, la mayoría alcanza importantes habilidades vitales en el curso de su propio desarrollo, y muchos adolescentes y adultos son capaces de ser independientes en buena parte de las actividades de su vida cotidiana. Tanto los niños como los adultos con síndrome de Down muestran normalmente una buena motivación social e intentan comunicarse, a pesar de sus limitaciones en la comunicación verbal (14-16). En contraste, los individuos con SD + TEA muestran una conducta adaptativa menos desarrollada y menores habilidades de auto-ayuda, así como mayores limitaciones en su lenguaje expresivo y en sus intentos de comunicarse (17-20). Muestran igualmente dificultades específicas en la reciprocidad social, incluida su escasa capacidad de orientación social, escasos intentos de abrirse socialmente, pobre integración de conductas tanto verbales como no verbales, escasa atención compartida, limitación en compartir afectos, respuestas sociales inconstantes, poco interés en la imitación, y una incapacidad para desarrollar medios funcionales de comunicación, más allá de las conductas maladaptativas (12,16). Los individuos con SD + TEA tienen mayor riesgo de desarrollar problemas importantes de conducta, como son la autolesión y la agresión. Cada vez resulta más evidente que una persona con SD + TEA se caracteriza por mostrar trastornos en la capacidad esencial de relacionarse, en la intención de comunicarse y de imitar conductas. Comprender qué rasgos son los específicos del TEA en el síndrome de Down nos ha llevado a mejorar nuestras baterías de evaluación diagnóstica.

CONSIDERACIONES SOBRE EL DIAGNÓSTICO DE TEA EN EL SÍNDROME DE DOWN

El marcado trastorno cognitivo propio de TEA + SD obliga a que el diagnóstico preciso sea especialmente desafiante. Los profesionales del diagnóstico han de considerar si el funcionamiento socio-comunicativo de la persona se ajusta a su nivel de desarrollo global. Porque si falta esta perspectiva del desarrollo, los retrasos en el desarrollo social podrían ser mal interpretados como síntomas de trastorno social, como el TEA, o como una manifestación de discapacidad intelectual. Por ejemplo, los niños con SD + TEA son cualitativamente distintos de otros niños con síndrome de Down con funcionamiento bajo, los cuales pueden exceder la puntuación de corte de autismo en el *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS), pero se decide que no tienen autismo de acuerdo con la observación clínica. En un reciente estudio realizado en una pequeña muestra de niños pequeños con síndrome de Down e importante discapacidad intelectual, se decidió que las características definitorias del fenotipo autista incluían las diferencias en el juego funcional, en la intención comunicativa y en la integración de conductas no verbales con el juego funcional (12). De este modo, los niños con SD + TEA pueden ser identificados de una manera fiable sólo mediante técnicas de valoración que tomen en consideración específicamente el impacto de la escasa cognición sobre la conducta social y comunicativa (21).

El diagnóstico diferencial de TEA en una persona con síndrome de Down requiere también que el clínico se centre en los síntomas negativos (es decir, la ausencia de progresos específicos del desarrollo durante un tiempo concreto), y no sólo en los síntomas positivos (es decir, conductas

poco habituales, fáciles de reconocer). Por ejemplo, a un niño con síndrome de Down que está funcionando en el nivel de desarrollo de 24 meses o más, se le supone que comparte los afectos, y que inicia y responde a a propuestas de atención compartida. La falta en el desarrollo de estas conductas de comunicación social propias de un desarrollo a los 24 meses será considerada como un síntoma negativo e indicará la posible presencia de TEA. A la inversa, la mayoría de los niños con síndrome de Down muestran algunas conductas repetitivas y restricción en sus intereses; por tanto, estos síntomas positivos poco comunes en la población general pero fácilmente observables en el síndrome de Down no son específicos de TEA en el síndrome de Down (16,22). Es importante también reconocer los síntomas negativos que pueden ir asociados al autismo, pero ser, en cambio, indicadores de otro problema. Por ejemplo, síntomas como pueden ser el retraimiento social y la falta de reciprocidad, si surgen en la adolescencia, sin historia previa, serán más fácilmente atribuibles a una depresión (23) o a un trastorno desintegrador recientemente descrito en los adolescentes (24), y no a un TEA. Para los individuos con síndrome de Down, la distinción de un diagnóstico de TEA reside en la aparición temprana de dificultades para la comunicación social y en la limitación de reciprocidad social. En resumen, los criterios para llegar al diagnóstico de comorbilidad SD +TEA deben incluir la presencia temprana y persistente de problemas en la relación nuclear social que no sean atribuibles a otras explicaciones. Por consiguiente, el diagnóstico preciso de SD + TEA exige un procedimiento de evaluación que esté ajustado específicamente a las personas con síndrome de Down.

Procedimientos de evaluación para el SD +TEA

Evaluar el desarrollo es un primer paso crítico en la evaluación del TEA. Las pruebas estandarizadas del desarrollo proporcionan estimaciones del funcionamiento en conjunto de una persona, en función del desarrollo. Los diagnosticadores pueden necesitar a veces administrar mediciones que han sido normalizadas para personas más jóvenes que la que va a ser evaluada, con el fin de captar el margen o intervalo adecuado de habilidades del desarrollo. De este modo, aun cuando no sean factibles las puntuaciones estándar, estas valoraciones pueden ofrecer una estimación expresiva del nivel de desarrollo global de la persona.

Una vez evaluados la historia del desarrollo y el actual funcionamiento de la persona, se pueden valorar las habilidades de comunicación. El clínico puede examinar si estas habilidades concuerdan con su nivel de desarrollo global, o más bien muestran un trastorno específico en las habilidades pragmáticas. Además, es importante individualizar la batería con el fin de investigar otros factores potencialmente importantes que estén contribuyendo a un fenotipo complejo en una persona con síndrome de Down, que puede incluir además depresión, dificultades en las funciones ejecutivas, retrasos/trastornos motores u otros problemas coexistentes de tipo médico/neurológico.

En nuestro trabajo usamos una batería completa para evaluar el TEA en el síndrome de Down, que incluye los siguientes componentes.

1. Informe de los padres sobre los síntomas

Se sigue investigando sobre los mejores instrumentos para que los padres informen sobre los síntomas de TEA en las personas con síndrome de Down de diversas edades. La *Modified Checklist for Autism in Toddlers Revised with Follow-Up (M-CHAT-R/F)* (25) y el *Social-Communication Questionnaire* (26,27) ofrecen buena sensibilidad pero pobre/moderada especificidad en el diagnóstico de TEA en niños con muy bajos niveles de desarrollo. Las entrevistas de seguimiento con los padres ayudan a reducir los falsos positivos. La *Social Responsiveness Scale* (2ª ed.) (SRS-II) ofrece medidas cuantificables de síntomas de TEA y los diferencia de los debidos a otros problemas coexistentes (28-30). La *Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)* ofrece los datos más completos de desarrollo y de conducta, y es especialmente útil cuando se usa en conjunción con el ADOS (ver más adelante) (31); pero exige un tiempo sustancial y formación clínica específica, por lo que puede no ser aplicable en todas las circunstancias.

2. Funcionamiento cognitivo y adaptativo

Se necesita una evaluación estandarizada de las habilidades cognitivas y adaptativas para determinar el nivel global de desarrollo de una persona, que será la que sirva para definir las expectativas de desarrollo de las habilidades sociales. Se puede usar el informe del cuidador del *Adaptive Behavior Assessment System*, 3ª ed. (ABAS-3) (32) para ofrecer estimaciones del desarrollo sin tener que recurrir a pruebas cognitivas estandarizadas (que con frecuencia adolecen de importantes efectos suelo).

3. Observaciones directas de síntomas de autismo

La prueba de oro para caracterizar los síntomas de autismo es el *Autism Diagnostic Observation Schedule 2* (ADOS-2). Esta entrevista en profundidad, basada en el juego, está diseñada para provocar síntomas de TEA y proporciona sub-puntuaciones para los intentos de comunicación y conductas sociales. El ADOS-2 ha sido validado psicométricamente en personas con síndrome de Down (7, 31-33). Además, una revisión completa del caso clínico puede proporcionar un “diagnóstico clínico como mejor estimación posible”, siendo considerado por los creadores del ADOS como un método particularmente apropiado para estudiar subpoblaciones complejas (34).

Otros instrumentos de una batería bien desarrollada valoran variables contextuales y/o explicaciones alternativas frente a los problemas del desarrollo de una persona. Un instrumento como el *Aberrant Behavior Checklist* (ABC) ofrece importante información sobre los problemas funcionales de la conducta (35), y las subescalas de la ABC pueden ser útiles para discriminar entre SD + TEA y síndrome de Down sin TEA (36). La evaluación del humor y la depresión, el funcionamiento ejecutivo (en particular el cambio de atención) y conductas problemáticas de interrogación pueden tener su importancia en casos individuales. Por eso, es necesaria en la evaluación del TEA en el síndrome de Down una batería completa, para que el diagnóstico sea preciso, y para proporcionar tanta especificidad fenotípica como sea posible. Además, el fenotipado detallado de los síntomas de TEA en el síndrome de Down, usando una batería estandarizada, será de gran utilidad para dilucidar los factores actualmente desconocidos que pueden ser causa de una desconocida incidencia.

EXPLORACIÓN DE LA ETIOLOGÍA DEL TEA EN EL SÍNDROME DE DOWN: ¿HAY UNA CAUSA GENÉTICA?

Los datos que se van acumulando apoyan la idea de que existe un fuerte componente genético en la población regular con TEA (37). Las enfermedades mendelianas asociadas al TEA, como son el síndrome X-frágil causado por mutaciones en *FMR1* (MIM:300624), el síndrome de Rett por mutaciones en *MECP2* (MIM:312750) y la esclerosis tuberosa por mutaciones en *TSC1/TSC2* (MIM:191100; MIM:61324), ilustran el papel de las mutaciones de un solo gen en la etiología del TEA. Sin embargo, no se entiende bien por qué sólo un subgrupo de pacientes con estos diagnósticos de base manifiestan autismo, lo que sugiere que complejos factores genéticos contribuyen a un fenotipo de autismo. Los estudios de asociación en todo el genoma, usando polimorfismos de un único nucleótido (*single nucleotide polymorphisms: SNP*) y variaciones en el número de copias (*copy number variations: CNVs*) han identificado una miríada de variantes frecuentes y raras asociadas con el riesgo de TEA (37). En estudios basados en familias se han identificado variaciones genéticas de novo, incluidas CNVs y variaciones de nucleótido único (SNVs), con susceptibilidad al TEA (38-42). Por tanto, es probable que también ciertos factores genéticos contribuyan significativamente al riesgo de TEA + SD, y han de ser explorados en un estudio que sea sistemático y completo.

El papel potencial de los genes del Hsa21 en el SA +TEA

La mayoría de los estudios genéticos en el síndrome de Down se han centrado en los genes del cromosoma 21 (Hsa21). Es de prever que la trisomía del Hsa21 origine el aumento de la expresión de

los genes Hsa21. Los estudios de expresión del ARN en tejidos y líneas celulares de personas con síndrome de Down y en modelos de ratón de síndrome de Down confirma un aumento general del 50 % en la expresión de genes trisómicos (43). Además, se ha demostrado que la sobreexpresión de un cierto número de genes Hsa21 individuales, o sus ortólogos, en sistemas modelo provocan anomalías neurológicamente importantes, incluidos déficits en el aprendizaje en la memoria, en la plasticidad sináptica, y anomalías en la morfología neuronal (44,45). Así, pues, se piensa por lo general que los fenotipos observados en las personas con síndrome de Down, incluidos los síntomas de perfil TEA, son resultados de la sobreexpresión de genes Hsa21.

Es notable que varios genes Hsa21 se encuentran en las listas de candidatos del TEA para la población general, como son las bases de datos AutismKB (<http://autismkb.chi.pku.edu.cn/>), AutDB (<http://ebi.ac.uk/miriam/main/collections/MIR.00000415>) y SFARIgene (<https://gene.sfari.org/autdb/Welcome.do>). Algunos de estos genes portan variantes patógenas en personas con TEA, mientras que otros ejercen funciones que son relevantes para la patogenia del TEA, o sus productos proteicos interactúan con, o se encuentran dentro de, las mismas vías funcionales en las que actúan conocidos genes del TEA (tabla 1).

[Tabla 1] GENES CON PAPELES POTENCIALES EN SD + TEA.

GEN	FUNCIÓN / PROCESO CELULAR
DYRK1A	Proteína cinasa, mutaciones y sobreexpresión causan discapacidad intelectual (41,46,47)
APP	Proteína precursora de amiloide; mutaciones causan enfermedad de Alzheimer (48,50)
DSCAM	Molécula de adhesión celular en el síndrome de Down (51)
ITSN1	Endocitosis; señalización MAP-cinasas (52)
TMPRSS2	Serina proteasa (53)
BRWS1	Dominio bromo; repetición Trp-Asp; activador de la transcripción (53)
WDR4	Repetición Trp-Asp (46, 54)
CBS	Cistationina- β -sintetasa; mutaciones causan discapacidad intelectual (54)
DIP2A	Guía de axones (55,56)
ITGB2	β -integrina (55, 56)
SUMO3	Modificación de proteínas por sumoilación (53)
PTTG1IP	Proto-oncogén (57)
CSTB	Cistatina B; inhibidor de catepsina; inhibidor autofagia (58)

Los números entre paréntesis corresponden a las citas bibliográficas

Se ha implicado directamente al gen DYRK1A en la patología TEA a partir del descubrimiento de mutaciones de *novo* perturbadoras en un síndrome caracterizado por discapacidad intelectual y autismo (46,47). La observación de aumento de secreción de APP α en personas con autismo grave ha implicado al gen APP en la etiología del TEA (48-50). Los genes WDR4, CBS, y PTTG1IP son miembros de redes genéticas y vías que han sido implicadas en el TEA (54,57). Por tanto, la sobreexpresión de estos u otros genes Hsa21 pueden jugar cierto papel en el riesgo de TEA dentro del síndrome de Down.

El papel potencial de una variación genética adicional en el SD + TEA

El hecho de que el TEA se diagnostique en sólo un subgrupo de personas con síndrome de Down sugiere que la trisomía del Hsa21 sola no es suficiente para explicar la etiología. En la población regular se ha sugerido que el TEA se origina debido a una combinación de raras variantes perju-

diciales y una mirada de alelos de bajo riesgo resultantes de variaciones comunes, que se definen como fondo genético (59). Se propone que este fondo genético sirve como un 'buffer' genético con una fuerza variable (baja, moderada o alta), y el desarrollo del TEA puede verse precipitado por la aparición de variantes adicionales con capacidad perjudicial (59). De este modo, una posible explicación para el aumento de prevalencia de TEA en el síndrome de Down sería el efecto combinado de la trisomía de genes Hsa21 más la presencia de algunas variantes genéticas adicionales. Estas variantes adicionales se supone que actuarían como modificadores genéticos, exacerbando el desarrollo de los síntomas TEA en una población previamente sensibilizada de individuos con trisomía 21, llegando así al diagnóstico de SD + TEA.

Cada vez hay más datos que sugieren que, incluso en trastornos de una etiología aparentemente definida, la presencia de variantes adicionales del fondo genético puede ocasionar fenotipos variables, y a menudo más graves. Un ejemplo de esto bien destacado es el síndrome debido a la delección 22q11.1, que se caracteriza por un fenotipo altamente variable, que incluye cardiopatías congénitas, hendidura palatina, problemas de inmunidad y/o retraso en el desarrollo, trastornos mentales y autismo (60). Análisis de todo el genoma en individuos con este síndrome, con y sin cardiopatías congénitas, demostraron que tanto CNVs comunes como raros fuera de la región de delección 22q11.2 eran más abundantes en el grupo de individuos con cardiopatías (61,62). Además, estos CNVs afectaban a las dosis de genes que más probablemente modifican el riesgo de cardiopatía en pacientes con dicho síndrome (61,62). En otro estudio genómico, una microdelección en 16p12.1 está asociada a un grave retraso del desarrollo (63). Pero un hallazgo más interesante fue que los probandos afectados portaban con mayor probabilidad una segunda gran CNV, y estos individuos mostraban un fenotipo más grave si se comparaba con los que sólo tenían la microdelección 16p12.1 (63). Por supuesto, el fenotipo autismo varía cuando está asociado a otras patologías cuya etiología genética es bien conocida. Por ejemplo, si bien la tasa de TEA en el síndrome de Down es más baja que la que se observa en el síndrome X-frágil y otros síndromes con discapacidad intelectual, algo nos dice el hecho de que las personas con síndrome de Down que no tienen TEA muestran habilidades sociales relativamente fuertes, mientras que éstas se encuentran comprometidas en las personas con SD + TEA. Esta fortaleza en habilidades sociales no se aprecia normalmente en los niños que sólo presentan síndrome X-frágil, los cuales incluso muestran importante ansiedad social aun cuando no tengan TEA.

Las cardiopatías congénitas están presentes en alrededor del 50 % de los individuos con síndrome de Down, y se ha estudiado el papel que juegan las variaciones genéticas adicionales a la hora de explicar ese aumento de riesgo de cardiopatía congénita observado en el síndrome de Down (64-66).





Aun cuando estos estudios se han realizado en muestras pequeñas, pudieron identificar SNPs y CNVs en el Hsa21 así como genes y regiones genómicas no-Hsa21 que estaban enriquecidas en individuos con SD + cardiopatías frente a individuos con síndrome de Down sin cardiopatías (64-66). Estas observaciones apoyan la probabilidad de que variaciones genéticas de fondo jueguen un papel significativo en la variabilidad fenotípica que se observa en el síndrome de Down.

INVESTIGACIÓN DE LA VARIACIÓN GENÉTICA QUE ESTÁ ASOCIADA AL SD + TEA

La identificación de variantes genéticas adicionales que aumenten el riesgo de TEA en el síndrome de Down requerirá un análisis genético comparado entre personas con síndrome de Down y personas con SD + TEA. Las variantes genéticas de interés pueden ser SNVs o pequeñas deleciones de inserción (indels) que afecten a genes individuales, o CNVs que originen pérdidas o aumentos de número de copias en uno o más genes. Las técnicas que estudien el genoma en su totalidad, de modo que capturen todas las formas de variaciones genéticas, mejorarían grandemente la identificación de variantes que puedan modificar el riesgo de TEA en el síndrome de Down. En un estudio piloto, se realizó un análisis de CNV usando microarrays basados en SNP en una pequeña muestra de individuos con síndrome de Down ($n = 48$) y con SD + TEA ($n = 12$), con al menos confirmación de uno de los padres de que se trataba de trisomía completa (es decir, no traslocación ni mosaicismo). No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la carga total de CNVs, quizá debido al pequeño tamaño de la muestra. Sin embargo, se apreció un enriquecimiento moderadamente significativo ($p = 0,03$) de unos pocos CNVs comunes (frecuencia de población $> 5\%$) en las muestras SD + TEA frente a las muestras de sólo síndrome de Down Tamin Shaikh, no publicado). Además, se identificaron un gran número de CNVs raros y comunes

en las muestras de SD + TEA. Muchas de estas CNVs afectaron a genes implicados en la regulación de la función neuronal que son relevantes en la patofisiología del TEA.

La secuenciación de todo el exoma (*whole exome sequencing*, WES) en un subgrupo de estas muestras (10 con síndrome de Down y 10 con SD + TEA) identificó variantes raras perjudiciales en unos 150 genes específicos para las muestras SD + TEA. El grupo génico estaba enriquecido en aquellos propios de la familia cadherina, que codifica proteínas implicadas en la adhesión celular y otras funciones que son críticas para el desarrollo de los circuitos neuronales y se encuentran implicadas en el autismo y en otros fenotipos con problemas del neurodesarrollo (67). Se identificaron también variantes raras en 20 genes del Hsa21, incluido el DSCAM, gen que ha sido considerado recientemente como candidato en el autismo mediante WES y WGS (51). Otra muestra en el grupo SD + TEA mostró una mutación nueva en el gen MED13L, que ha sido implicada en un síndrome caracterizado por discapacidad intelectual y rasgos faciales y cardíacos (MRFACD, MIM: 616789), y al que se le considera también como poderoso gen candidato de autismo basándose en WES y perfil de transcriptoma (68). Aunque todos estos estudios preliminares son intrigantes, se ven muy limitados por realizarse en muestras de pequeño tamaño, ya que muchas variantes ocurrirán en sólo muestras de SD + TEA o de sólo síndrome de Down por simple azar. Para que gocen de poder estadístico para detectar variaciones que sean relevantes para establecer riesgo de TEA en el síndrome de Down, se necesita investigar más con muestras de mayor tamaño.

El trabajo futuro se beneficiará enormemente con el uso de técnicas WGS para detectar todas las formas de variación genética, tanto en regiones codificantes como no codificantes. Además, los análisis genéticos necesitarán ir acompañados de análisis funcionales para verificar la importancia de las variantes genéticas observadas en el desarrollo del TEA en el síndrome de Down. La caracterización funcional debería incluir experimentos en organismos modelo, como los ratones, o en las células derivadas de los pacientes, incluido el tejido cerebral post-mortem y las células pluripotentes inducidas, diferenciadas hacia tipos de células neuronales.

Implicaciones para los test genéticos

El cribado prenatal no invasivo de síndrome de Down es ya práctica habitual en Estados Unidos. Los laboratorios de diagnóstico genético ofrecen también paneles de cribado que pueden detectar CNVs y otras variantes en genes cuya asociación con el TEA en la población regular es conocida. La cantidad de información disponible a partir de los múltiples cribados puede ser atractiva para futuros padres. Sin duda, el beneficio crítico del diagnóstico precoz de TEA en personas con o sin síndrome de Down puede acelerar el acceso a terapias de intervención tempranas y más intensas, las cuales son cruciales para el óptimo desarrollo.

Sin embargo, existen varias cuestiones que hacen prematuras las pruebas de comprobación de TEA en personas con síndrome de Down. En primer lugar, está todavía por ver si las variantes genéticas que subyacen en el SD + TEA son las mismas que se detectan en la población general. En segundo lugar, debido a la compleja etiología del TEA, la presencia de variantes en genes candidatos de TEA no predice los resultados de la enfermedad. Se necesitarán futuros estudios que ayuden a evaluar mejor las correlaciones genotipo-fenotipo, antes de que el análisis de las variantes asociadas al TEA resulte útil en el síndrome de Down.

Nota. Este artículo es traducción española autorizada del publicado por los autores: The co-occurrence of Down syndrome and autism spectrum disorder: is it because of additional genetic variations? Prenatal Diagnosis 2016; 36: 1-6.

REFERENCIAS

- Parker SE, Mai CT, Canfield MA, et al. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. *Birth Defects Res Part A-Clin and Mol Teratol* 2010;88(12):1008–16.
- de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimates of the live births, natural losses, and elective terminations with Down syndrome in the United States. *Am J Med Genet A* 2015;167(4):756–67.
- Hickey F. Medical concerns in individuals with DS-ASD. In *When Down Syndrome and Autism Intersect: A Guide to DS-ASD for Parents and Professionals*, Margaret Froehle RN, Zaborek R (eds). Woodbine House; 2013. p 31–40.
- Cotton SM, Richdale AL. Sleep patterns and behaviour in typically developing children and children with autism, Down syndrome, Prader-Willi syndrome and intellectual disability. *Res Autism Spectr Disord* 2010;4(3):490–500.
- Lee P, Bhansali R, Izraeli S, et al. The biology, pathogenesis and clinical aspects of acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Leukemia* 2016;30(9):1816–23.
- Roubertoux PL, Kerdelhue B. Trisomy 21: from chromosomes to mental retardation. *Behav Genet* 2006;36(3):346–54.
- DiGuiseppi C, Hepburn S, Davis JM, et al. Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome population prevalence and screening test characteristics. *J Dev Behav Pediatr* 2010;31(3):181–91.
- Moss J, Richards C, Nelson L, et al. Prevalence of autism spectrum disorder symptomatology and related behavioural characteristics in individuals with Down syndrome. *Autism* 2013; 17(4): 390–404.
- Huerta M, Bishop SL, Duncan A, et al. Application of DSM-5 criteria for autism spectrum disorder to three samples of children with DSM-IV diagnoses of pervasive developmental disorders. *Am J Psychiatry* 2012;169(10):1056–64.
- Ohashi K, Mizuno Y, Miyachi T, et al. Concordance of DSM-5 and DSM-IV-TR classifications for autism spectrum disorder. *Pediatr Int* 2015;57(6):1097–1100.
- Carter JC, Capone GT, Gray RM, et al. Autistic-spectrum disorders in Down syndrome: further delineation and distinction from other behavioral abnormalities. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144B(1):87–94.
- Hepburn S, Philofsky A, Fidler DJ, et al. Autism symptoms in toddlers with Down syndrome: a descriptive study. *J Appl Res Intellect Disabil* 2008;21(1):48–57.
- Christensen DL, Baio J, Braun KVN, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2012. *MMWR CDC Surveill Summ* 2016;65(3):1–23.
- Dolja AS, Coster W, Lilja M. Functional performance in children with Down syndrome. *Am J Occup Ther* 2004;58(6):621–29.
- Evans DW, Kleinpeter FL, Slane MM, et al. Adaptive and maladaptive correlates of repetitive behavior and restricted interests in persons with Down syndrome and developmentally-matched typical children: a two-year longitudinal sequential design. *PLoS One* 2014;9(4).
- Hepburn SL, MacLean WE. Maladaptive and repetitive behaviors in children with Down syndrome and autism spectrum disorders: implications for screening. *J Ment Health Res Intellect Disabil* 2009;2(2):67–88.
- Fidler DJ. The emerging Down syndrome behavioral phenotype in early childhood—implications for practice. *Infants Young Child* 2005;18(2):86–103.
- Kim YS, Fombonne E, Koh Y-J, et al. A comparison of DSM-IV pervasive developmental disorder and DSM-5 autism spectrum disorder prevalence in an epidemiologic sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53(5):500–08.
- Hepburn S, Fidler D. What autism looks like in a child with Down syndrome: the behavioral phenotype. In *When Down Syndrome and Autism Intersect: A Guide to DS-ASD for Parents and Professionals*, Margaret Froehle RN, Zaborek R (eds). Woodbine House; 2013. p 71–96.
- Gibbs MV, Thorpe JG. Personality stereotype of noninstitutionalized Down syndrome children. *Am J Ment Defic* 1983;87(6):601–05.
- Howlin P, Wing L, Gould J. The recognition of autism in children with Down syndrome—implications for intervention and some speculations about pathology. *Dev Med Child Neurol* 1995;37(5):406–14.
- Ji NY, Capone GT, Kaufmann WE. Autism spectrum disorder in Down syndrome: cluster analysis of Aberrant Behavior Checklist data supports diagnosis. *J Intellect Disabil Res* 2011; 55: 1064–77.
- Capone GT, Aidikoff JM, Goyal P. Adolescents and young adults with Down syndrome presenting to a medical clinic with depression: phenomenology and characterization using the Reiss scales and Aberrant Behavior Checklist. *J Ment Health Res Intellect Disabil* 2011; 4(4): 244–64.
- Worley G, Crissman BG, Cadogan E, et al. Down syndrome disintegrative disorder: new-onset autistic regression, dementia, and insomnia in older children and adolescents with Down syndrome. *J Child Neurol* 2015;30(9):1147–52.
- Robins DL, Casagrande K, Barton M, et al. Validation of the Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-up (M-CHAT-R/F). *Pediatrics* 2014;133(1):37–45.
- Magyar CI, Pandolfi V, Dill CA. An initial evaluation of the Social Communication Questionnaire for the assessment of autism spectrum disorders in children with Down syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2012;33(2):134–45.
- Warner G, Moss J, Smith P, et al. Autism characteristics and behavioural disturbances in similar to 500 children with Down's syndrome in England and Wales. *Autism Res* 2014; 7(4): 433–41.
- Constantino JN, Gruber CP. *Social Responsiveness Scale*, 2nd ed. Western Psychological Services: Los Angeles, CA; 2012.
- Moul C, Cauchi A, Hawes DJ, et al. Differentiating autism spectrum disorder and overlapping psychopathology with a brief version of the Social Responsiveness Scale. *Child Psychiatry Hum Dev* 2015;46(1):108–17.
- Channell MM, Phillips BA, Loveall SJ, et al. Patterns of autism spectrum symptomatology in individuals with Down syndrome without comorbid autism spectrum disorder. *J Neurodev Disord* 2015;7(1):5. doi: 10.1186/1866-1955-7-5.
- Bay MJ, Talisa VB, Vaurio RG, et al. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) and the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in diagnosing autism spectrum disorder (ASD) in children with Down syndrome (DS). *Ann Neurol* 2013;74S145-S.
- Harrison PL, Oakland T. *Adaptive Behavior Assessment System-3rd ed.* WPS Publishing: Torrance, CA; 2015.
- Sappok T, Diefenbacher A, Budczies J, et al. Diagnosing autism in a clinical sample of adults with intellectual disabilities: how useful are the ADOS and the ADI-R? *Res Dev Disabil* 2013; 34(5): 1642–55.
- Risi S, Lord C, Gotham K, et al. Combining informa-

- tion from multiple sources in the diagnosis of autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(9):1094–1103.
35. Aman MG, Burrow WH, Wolford PL. The Aberrant Behavior Checklistcommunity— factor validity and effect of subject variables for adults in group homes. *Am J Ment Retard* 1995; 100(3): 283–92.
 36. Capone GT, Grados MA, Kaufmann WE, et al. Down syndrome and comorbid autism spectrum disorder: characterization using the Aberrant Behavior Checklist. *Am J Med Genet A* 2005;134A(4):373–80.
 37. Chen JA, Penagarikano O, Belgard TG, et al. The emerging picture of autism spectrum disorder: genetics and pathology. In *Annu Rev Pathology: Mechanisms of Disease*, Abbas AK, Galli SJ, Howley PM (eds)10; 2015 111-144.
 38. Jamain S, Quach H, Betancur C, et al. Mutations of the x-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 2003;34(1):27–29.
 39. Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat Genet* 2007;39(1):25–27.
 40. Iossifov I, Ronemus M, Levy D, et al. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron* 2012;74(2):285–99.
 41. O’Roak BJ, Vives L, Girirajan S, et al. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature* 2012;485(7397):246–U136.
 42. Neale BM, Kou Y, Liu L, et al. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. *Nature* 2012;485(7397):242–U129.
 43. Vilardell M, Rasche A, Thormann A, et al. Meta-analysis of heterogeneous Down syndrome data reveals consistent genome-wide dosage effects related to neurological processes. *BMC Genomics* 2011;12(1):1–16.
 44. Sturgeon X, Le T, Ahmed MM, et al. Pathways to cognitive deficits in Down syndrome. *Prog Brain Res* 2012;197:73–100.
 45. Rueda N, Flórez J, Martínez-Cué C. Mouse models of Down syndrome as a tool to unravel the causes of mental disabilities. *Neural Plast* 2012;2012:584071. doi: 10.1155/2012/584071.
 46. van Bon BWM, Coe BP, Bernier R, et al. Disruptive de novo mutations of DYRK1A lead to a syndromic form of autism and ID. *Mol Psychiatry* 2016;21(1):126–32.
 47. Chang J, Gilman SR, Chiang AH, et al. Genotype to phenotype relationships in autism spectrum disorders. *Nat Neurosci* 2015;18(2):191–98.
 48. Ray B, Long JM, Sokol DK, et al. Increased secreted amyloid precursor protein- (sapp) in severe autism: proposal of a specific, anabolic pathway and putative biomarker. *PLoS One* 2011;6(6e20405).
 49. Lahiri DK, Sokol DK, Erickson C, et al. Autism as early neurodevelopmental disorder: evidence for an sapp -mediated anabolic pathway. *Front Cell Neurosci* 2013;7:94.
 50. Bailey AR, Hou H, Song M, et al. Gfap expression and social deficits in transgenic mice overexpressing human sapp . *Glia* 2013;61(9):1556–69.
 51. Turner Tychele N, Hormozdiari F, Duyzend Michael H, et al. Genome sequencing of autism-affected families reveals disruption of putative noncoding regulatory DNA. *Am J Hum Genet* 2016;98(1):58–74.
 52. Wen Y, Alshikho MJ, Herbert MR. Pathway network analyses for autism reveal multisystem involvement, major overlaps with other diseases and convergence upon MAPK and calcium signaling. *PLoS One* 2016;11(4):.
 53. Jacquemont ML, Sanlaville D, Redon R, et al. Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. *J Med Genet* 2006;43(11):843–49.
 54. Pinto D, Delaby E, Merico D, et al. Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. *Am J Hum Genet* 2014;94(5):677–94.
 55. Pinto D, Pagnamenta AT, Klei L, et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature* 2010;466(7304):368–72.
 56. Gai X, Xie HM, Perin JC, et al. Rare structural variation of synapse and neurotransmission genes in autism. *Mol Psychiatry* 2012;17(4):402–11.
 57. Voineagu I, Wang X, Johnston P, et al. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature* 2011;474(7351):380–84.
 58. Rossignol DA, Frye RE. The use of medications approved for Alzheimer’s disease in autism spectrum disorder: a systematic review. *Front Pediatr* 2014;2:87.
 59. Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci* 2015;16(9):551–63.
 60. Antshel KM, Kates WR, Roizen N, et al. 22q11.2 deletion syndrome: genetics, neuroanatomy and cognitive/behavioral features keywords. *Child Neuropsychol* 2005;11(1):5–19.
 61. Mlynarski EE, Sheridan MB, Xie M, et al. Copy-number variation of the glucose transporter gene SLC2A3 and congenital heart defects in the 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Hum Genet* 2015;96(5):753–64.
 62. Mlynarski EE, Xie M, Taylor D, et al. Rare copy number variants and congenital heart defects in the 22q11.2 deletion syndrome. *Hum Genet* 2016;135(3):273–85.
 63. Girirajan S, Rosenfeld JA, Cooper GM, et al. A recurrent 16p12.1 microdeletion supports a two-hit model for severe developmental delay. *Nat Genet* 2010;42(3):203–U24.
 64. Sailani MR, Makrythanasis P, Valsesia A, et al. The complex SNP and CNV genetic architecture of the increased risk of congenital heart defects in Down syndrome. *Genome Res* 2013;23(9):1410–21.
 65. Ramachandran D, Mülle JG, Locke AE, et al. Contribution of copy number variation to Down syndrome-associated atrioventricular septal defects. *Genet Med* 2015;17(7):554–60.
 66. Ramachandran D, Zeng Z, Locke AE, et al. Genome-wide association study of Down syndrome-associated atrioventricular septal defects. *Gene Genome Genet* 2015;5(10):1961–71.
 67. Redies C, Hertel N, Hübner CA. Cadherins and neuropsychiatric disorders. *Brain Res* 2012;1470:130–44.
 68. Codina-Solà M, Rodríguez-Santiago B, Homs A, et al. Integrated analysis of whole-exome sequencing and transcriptome profiling in males with autism spectrum disorders. *Mol Autism* 2015;6(1):1–16.