La Genética del Síndrome de Tourette: Cómo ocurre en las familias & quienes pueden verse afectados

La Asociación para el Síndrome de Tourette aprecia enormemente la asesoría profesional y la experiencia ofrecidas por David Pauls, Ph.D. y Jeremiah Scharf, M.D., Ph.D. durante el desarrollo y la evaluación de este folleto.

Hay más de 3,000 trastornos genéticos heredados conocidos y entre ellos está el Síndrome de Tourette (ST). En la medida en que lea este folleto, por favor tenga en mente que aunque contiene la más actualizada información que poseemos sobre la transmisión hereditaria del ST, de ninguna manera representa la respuesta final.

El Síndrome de Tourette (ST) ocurre en todas partes y afecta a personas de todos los grupos étnicos. Típicamente el ST comienza en la infancia y dura toda la vida pero no es una condición mortal. En la gran mayoría de casos los síntomas son leves o moderados y frecuentemente disminuyen con la adultez temprana.

Las investigaciones han hecho grandes avances en la comprensión de cómo el ST se presenta en las familias. Trabajos que están siendo realizados por el *National Institutes of Health*, NIH – Institutos Nacionales de la Salud - e investigadores genéticos financiados por TSA representan una promesa real de la posibilidad de tener una visión más completa del modo de transmisión hereditaria y de las causas del TS. Por otra parte, ahora que la secuencia del genoma humano ha sido descubierta, se revelará finalmente la localización y el funcionamiento de todos los genes que determinan las características y trastornos humanos heredados. Cuando eso pase, los científicos conocerán con mucha más precisión las causas de esas condiciones y cómo limitar sus efectos.

¿Qué es el Síndrome de Tourette?

El Síndrome de Tourette es un trastorno neuroconductual que produce movimientos y vocalizaciones involuntarios conocidos como tics. Aun cuando esos síntomas de ST pueden surgir en cualquier momento (usualmente entre los 2 y los 18 años) típicamente se inician entre los 6 y los 9 años. Aunque sus causas aun se desconocen, una teoría es que el ST es un desorden del "límite" que normalmente separa los pensamientos internos y las funciones de la conducta externa.

El ST generalmente persiste a lo largo de la vida y su severidad varía y puede oscilar entre síntomas leves que no interrumpen el crecimiento o el desarrollo y síntomas severos que pueden ser perjudiciales y causar dificultades considerables para algunos individuos. Actualmente el mejor estimado de prevalencia de las formas más perjudiciales, entre niños y adolescentes, es de 1 por cada 1,000 individuos. Estudios recientes han sugerido que la prevalencia de las formas leves de ST pueden ser mucho más altas de lo que se pensaba antes, acercándose al 0.6% de la población general.

Estudios han demostrado que el ST no empeora progresivamente a lo largo de la vida pero usualmente alcanza su punto más alto en el periodo que va desde el fin de la niñez hasta el final de la adolescencia. En la gran mayoría de casos los síntomas comienzan a disminuir en la adultez temprana.

No existen exámenes médicos a través de los cuales se pueda diagnosticar el ST. El diagnóstico se hace tomando la historia médica y realizando una observación clínica basada en criterios médicamente acordados. Para obtener un diagnóstico, ambos, los tics motores y los vocales deben presentarse y persistir por al menos un año o más.

ST y Herencia

En una abrumadora mayoría de casos el ST es heredado; por lo tanto la vulnerabilidad frente a los síntomas de ST pasa de padres a hijos. Esta susceptibilidad de heredar el ST no necesariamente significa que los hijos siempre presenten síntomas, en otras palabras, heredar una vulnerabilidad genética al ST puede no resultar en la presencia de síntomas después de todo. De otro lado es posible que una serie de síntomas se expresen en algún grado.

El género parece jugar un papel en la forma en que los genes que causan susceptibilidad al TS se expresan; por lo tanto, hay de 2 a 3 veces más posibilidades de que los tics ocurran entre los hijos varones de un padre con TS que en sus hijas. Sin embargo, las hijas son de 2 a 3 veces más propensas que los hijos varones a tener rasgos de obsesividad compulsiva sin tics. De modo similar, otros parientes varones de alguien con ST son más propensos a tener tics, mientras las parientes de sexo femenino de la misma persona son más propensas a tener comportamientos obsesivo compulsivos.

Debido a que una persona puede tener genes susceptibles al ST pero no mostrar ningún síntoma, otros factores se han sugerido como influencias para que los síntomas aparezcan. Esos factores pueden incluir eventos ocurridos durante el embarazo o cerca del momento del parto. El hecho de que el ST y las condiciones relacionadas con él no ocurran en algunas personas que tienen susceptibilidad genética no significa que los hijos de aquellos que no presentan síntomas estén necesariamente en un nivel inferior de riesgo de desarrollar ST y condiciones asociadas. En esta situación, la susceptibilidad genética puede aun pasar a algunos de sus hijos y sus descendientes están en un creciente riesgo de desarrollar ST y condiciones asociadas en comparación con el riesgo de la población general. Con el fin de determinar cuál es el riesgo para los niños en estas situaciones, es necesario que profesionales expertos realicen, muy cuidadosamente, historias médicas familiares que puedan determinar la probabilidad de que un individuo que no está afectado tenga genes susceptibles al ST. Sólo cuando eso se hace es posible dar estimados del riesgo de los niños.

Condiciones Asociadas con el ST

Los investigadores creen que algunos trastornos crónicos transitorios de tics son condiciones causadas por los mismos genes responsables de causar el ST pero esas condiciones son más leves en su expresión. Apareciendo en la infancia, un tic crónico puede ser vocal o motor y persistir por un año o más. Un tic transitorio comienza en la infancia o en la adolescencia pero típicamente desaparece en un año. La creciente frecuencia de trastornos de tics crónicos entre los parientes o personas con ST ofrece firme evidencia de que ambas son manifestaciones con las mismas bases genéticas. Estudios actuales sugieren que la mayoría de formas de trastornos crónicos de tics y algunas formas de tics transitorios son causadas por los mismos factores genéticos que son responsables del ST. Se cree que los tics crónicos y los tics transitorios son formas

leves de TS. Sin embargo, es posible que individuos con esas condiciones aun puedan experimentar síntomas seriamente incapacitantes.

La posibilidad o "riesgo" de un trastorno crónico de tics en un pariente o en alguien que tiene, ya sea ST o tics crónicos, va del 10 al 17%. Esta es una cifra muy superior a la del 1 al 2% de frecuencia de tics crónicos entre familias sin ST en la población general. Esos porcentajes indican que hay bases genéticas comunes tanto para el ST como para los trastornos crónicos de tics.

Tal vez la evidencia más sólida de las bases genéticas comunes entre el ST y el trastorno crónico de tics, viene de estudios de gemelos idénticos y mellizos. (Los gemelos idénticos tienen la misma dotación genética mientras que los mellizos no son diferentes genéticamente a sus hermanos nacidos en tiempos distintos). Cuando un gemelo idéntico tiene ST o un trastorno crónico de tics, la posibilidad de que el otro gemelo tenga ya sea ST o tics motores crónicos es del 77%. En comparación, sólo el 23 por ciento de los mellizos de personas que tienen ST o un trastorno de tic crónico resultan tener ya sea ST o tics crónicos.

Comportamientos Obsesivos – Compulsivos (COC)

Entre los síntomas de otro trastorno que parece estar genéticamente relacionados con el ST están los comportamientos obsesivos - compulsivos. Estos pueden ser pensamientos repetitivos, involuntarios, intrusos y no deseados o actividades similares a rituales que pueden ser leves o pueden causar angustia e interferir con la vida diaria. Esos comportamientos pueden envolver una necesidad compulsiva de simetría como la de alinear los zapatos de un modo exacto o rituales de corrección o perfeccionamiento. La evidencia de que existen bases genéticas comunes para el ST y estos comportamientos le da el hecho de que al menos el 35% de las personas con ST y el 10% de sus familiares tienen esas características, con sólo entre el 2 - 3 % de la población general exhibiendo COC. También el florecimiento del Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC) ocurre tres veces más frecuentemente entre los parientes de sexo femenino de personas con ST o con tics motores crónicos que entre sus familiares de sexo masculino.

Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)

Otra condición que ocurre frecuentemente entre personas con ST, tics crónicos y (COC), es el Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad o TDAH. Se ha notado que los déficits de atención e hiperactividad ocurren en algunos niños que más tarde desarrollan trastornos de tics. Sin embargo, a diferencia de la conexión genética confirmada entre el ST y el COC hay menos certeza de que el TDAH o algunas formas leves de problemas de atención/hiperactividad estén genéticamente relacionadas con el ST. Algunos estudios han encontrado evidencia de la existencia de una relación genética entre el ST y el TDAH, mientras otros han encontrado que no es más frecuente la presencia de TDAH entre familiares de personas con ST que entre familiares de personas sin ST. Actualmente se cree que ciertas formas de TDAH, pero no todas, pueden de hecho compartir algunos de los genes susceptibles al ST. Una respuesta definitiva a esta pregunta no puede darse hasta que esos genes sean específicamente identificados.

¿Cómo se Hereda el ST?

Los primeros estudios familiares de la herencia del ST sugieren que el ST, los tics motores crónicos y el COC pueden ser transmitidos a través de las familias en un patrón autosómico dominante. Eso ocurre cuando la madre o el padre han sido afectados por el ST, por tics crónicos o por COC; entonces ese patrón transmite uno de esos trastornos a uno o más de sus hijos. El modelo genético más simple para explicar ese tipo de transmisión es uno que propone que un gen simple de susceptibilidad al ST tiene un mayor efecto sobre la manifestación de ST y condiciones asociadas. Se asume que el padre o la madre afectados transmiten este gen a uno o más de sus hijos y entonces esos niños aumentan el riesgo de desarrollar el ST. Es importante recordar que aun en este escenario el "gen del ST" no va a transmitirse necesariamente a todos los niños.

Sin embargo, mas recientes estudios de la herencia del ST sugieren que los mecanismos genéticos fundamentales son mucho más complejos de lo que se pensaba antes y que no hay un solo "gen de ST". De hecho, para la mayoría de los individuos es probable que muchos genes, en concierto con factores ambientales, no genéticos, se unan para incrementar la susceptibilidad genética de una persona a desarrollar el ST y condiciones relacionadas. Por otra parte, en muchos casos, esa susceptibilidad genética puede heredarse de ambos lados de la familia. Esto no significa que el ST sea "menos genético", sólo significa que hay altas probabilidades de que haya varios genes que pueden incrementar el riesgo de tener el ST y condiciones relacionadas. Con el fin de entender completamente la genética fundamental del ST, los científicos primero deben encontrar todos esos genes para determinar si interactúan para causar el incremento del riesgo en aquellos que los han heredado y cómo lo hacen.

Conclusión

El ST, los tics crónicos y los comportamientos obsesivos-compulsivos afectan a millones de personas al rededor del mundo. Ninguna de estas condiciones es potencialmente mortal y en la vasta mayoría de casos son leves y frecuentemente disminuyen considerablemente en la adultez. Se han hecho grandes avances en la revelación de patrones en los que la susceptibilidad a esos trastornos es heredada. Adicionalmente, las medicinas y otros tratamientos han probado ser efectivas en la reducción de muchos de los síntomas de TS.

La identificación de uno o más de esos genes responsables de causar ST y trastornos asociados puede ocurrir en el futuro cercano. Una vez que descubramos esos genes, nuevas investigaciones clarificarán cómo estos causan esos trastornos; saber esto debe llevarnos a mejorar los tratamientos existentes y eventualmente a encontrar una cura.

PREGUNTAS COMUNES SOBRE EL ST Y LA GENÉTICA

Los factores de riesgo citados aquí surgen de análisis supremamente cuidadosos y complicados de historias familiares tomadas de cientos de familias no muy diferentes a las del lector. Esta forma de determinar probabilidades es llamada "estudio de datos empíricos de riesgo". Ya que no existe un examen para diagnosticar el ST, este es el método que debe ser usado por profesionales genéticos expertos.

P. ¿Cuál es la probabilidad de que un niño tenga el ST o uno de sus trastornos relacionados si su padre o su madre tienen ST?

Si el padre o la madre tienen ST y vienen de una familia en la que otros miembros tienen ST o una de sus condiciones relacionadas, se incrementa el riesgo de que su hijo o su hija tengan ST o una de sus condiciones relacionadas. El riesgo es diferente para niños y niñas. Específicamente, la posibilidad de que un hijo desarrolle ST es aproximadamente de 10 - 15%. Pero además la probabilidad de que manifieste tics crónicos es más o menos del 15 - 20% y la posibilidad de que vaya a tener COC sin tics es aproximadamente del 5-10%. Así, el riesgo promedio de que un hijo manifieste algo dentro del espectro del ST es aproximadamente del 40 - 45%. El riesgo de una hija es aproximadamente del 3-5% para ST, del 10 -15% para tics crónicos y del 10 - 20% para COC sin tics. El riesgo promedio para una hija es aproximadamente del 25-35%.

Esos factores de riesgo aumentan seriamente cuando ambos padres tienen ST y/o TOC. En esta situación, el riesgo de la descendencia a adquirir ST puede llegar al 25-50% con el riesgo de tics motores crónicos de un 15% adicional. El riesgo general de una condición dentro del espectro ST y obsesión compulsiva para un niño de dos padres con ST y/o TOC puede ser del 70-90%. Debe anotarse, sin embargo, que esas tazas de recurrencia en familias bilineales son de un estudio muy pequeño proveniente de una sola muestra clínica y por lo tanto puede haber una sobreestimación del riesgo real. También es importante anotar que, en general, la mayoría de individuos que heredan la susceptibilidad genética al ST tienen condiciones muy leves por lo que no buscan atención médica.

P. ¿Cuál es la probabilidad de que un niño tenga ST cuando los padres ya tienen un hijo con ST o un trastorno relacionado?

Si el segundo hijo no es un gemelo idéntico el riesgo es el mismo descrito anteriormente. Sin embargo, si el niño con ST es un gemelo idéntico hay una posibilidad del 75%-90% de que el segundo gemelo también tenga uno de esos trastornos.

P. ¿Si ninguno de los padres parece tener ST, COC o tics crónicos, cuál es la probabilidad de que esa pareja tenga un hijo con ST?

En este caso, determinar el riesgo del niño requiere que se haga una historia familiar muy cuidadosa para saber, si es el caso, cuantos familiares tienen ST y/o condiciones relacionadas. Si hay familiares afectados el riesgo de ST, tics crónicos y/o COC va a disminuir dependiendo de qué tan distante es la relación del familiar afectado con el niño que se espera. En general el riesgo para los familiares de segundo grado (nietos(as) y sobrinos(as)) va a estar alrededor de la mitad de los descritos anteriormente para niños(as) de padres afectados por el ST. El riesgo en el caso de los familiares de tercer grado (primos hermanos(as), bisnietos(as), sobrinos(as) del

tercer grado) se van a reducir aun más. Esos riesgos variarán dependiendo del sexo de los familiares afectados y del sexo del niño que se espera. Si no hay una historia familiar de ST, tics o COC, el riesgo para el niño no será mayor que el de cualquier persona de la población en general.

P. ¿Puede la severidad del ST en un descendiente predecirse basándose en la severidad del ST del padre afectado?

Desafortunadamente, en este momento no es posible predecir la severidad del ST o de sus trastornos asociados en neonatos o en niños pequeños. Sin embargo en la gran mayoría de casos, el ST, los tics crónicos y el COC son leves y la mayoría de estudios a largo plazo de personas con esos trastornos sugieren que los síntomas disminuyen con la edad y son con frecuencia esencialmente imperceptibles al llegar a la adultez.

P. A parte de la genética, ¿hay factores de riesgo en el entorno familiar compartido que puedan manipularse para reducir la posibilidad de que se desarrollen los síntomas?

Debido a que los estudios no han identificado ningún factor de riesgo claro para el ST o sus condiciones relacionadas en el entorno familiar compartido, no hay medidas que puedan ser tomadas para prevenir la aparición de síntomas. Sin embargo es importante recordar que los síntomas del ST son involuntarios y niños y adultos no escogen manifestar esos síntomas. Paciencia, entendimiento y apoyo familiar son formas importantes de aliviar el malestar y las preocupaciones de una persona.

P. ¿Se ha probado definitivamente que existen genes que causen ST?

Si bien hay algunas pistas alentadoras, en este momento, no se ha probado consistentemente que incrementen el riesgo de desarrollar ST. El Consorcio Internacional para la Genética del TSA - *TSA International Consortium for Genetics* - una colaboración entre genetistas de todo el mundo financiados por el NIH y la TSA ha identificado una región del genoma humano en el cromosoma 2 que parece albergar un gen de susceptibilidad al ST, pero el gen específico no ha sido identificado aun. Otro investigador financiado por el NIH y la TSA ha identificado unos pocos individuos con ST que muestran raras mutaciones en un gen llamado SLITRK1. Actualmente esas posibilidades parecen estar presentes sólo en 1 de cada 1,000 casos de TS (0.1%) y análisis de este gen no han demostrado aun ser útiles fuera del contexto de la investigación. Sin embargo, proyectos investigativos en curso de estos y otros grupos ofrecen grandes promesas de avanzar en la identificación más definitiva de los genes susceptibles del ST en los próximos años.

P. ¿Puede el ST ser diagnosticado a través de un examen genético?

Hasta que los genes de susceptibilidad del ST sean verificados, un examen de diagnóstico no puede ser desarrollado. Sin embargo el ritmo acelerado de las investigaciones genéticas del ST es una promesa de la posibilidad de desarrollar un examen de diagnóstico.

P. El hijo adulto de un padre con ST parece no estar afectado. ¿Cuál es el riesgo para la descendencia de ese hijo?

Una vez más, es necesario obtener una historia médica familiar detallada para tener estimaciones más precisas de los riesgos. En este caso lo que debe determinarse primero es la probabilidad de que la descendencia de un adulto herede los genes del padre afectado. Esta probabilidad depende defactores como el sexo y la edad de la descendencia del adulto y el sexo del padre afectado. Una vez esas probabilidades sean estimadas, se incluye la probabilidad de riesgo para los hijos de este adulto no afectado. Los individuos que quieran este tipo de información deben buscar la orientación de un asesor genético experto en el riesgo familiar de tener ST y condiciones relacionadas.

P. ¿Cuáles son los riesgos de que el hijo del hermano no afectado de alguien con ST vaya a tener ST?

Los factores de riesgo son los mismos descritos anteriormente.

P. ¿Otros factores pueden causar ST?

Aun cuando los factores genéticos claramente contribuyen al desarrollo del ST la genética no es la única responsable. Hay factores no genéticos que son muy importantes, ambos causantes y modificadores del ST. Factores de desarrollo y medioambientales son probablemente responsables de un amplio rango de síntomas observados entre diferentes individuos, incluyendo por supuesto, severidad y clase de síntomas, así como el desarrollo de trastornos asociados como el TOC y el TDAH. Estudios de factores no genéticos se han enfocado principalmente en eventos estresantes y de otro tipo ocurridos en el periodo prenatal, perinatal o en el inicio de la vida, particularmente aquellos que pueden causar daño al cerebro en desarrollo. Aun cuando hay poca información en esta área y mucha de esta información es retrospectiva, estudios han indicado que niños con tics o con ST presentan de algún modo tasas más altas de la presencia de complicaciones obstétrico/maternas como un nacimiento traumático, con fórceps o hipoxia cuando se compara con la población general. En particular la exposición prenatal a la nicotina y/o el alcohol parece incrementar tanto la severidad de los tics como el riesgo de desarrollar TOC. El resultado de dos estudios que examinaron gemelos idénticos, en los que un gemelo tiene ST y el otro no, muestran una disminución en el peso al nacer del gemelo con ST comparado con el gemelo no afectado. En la población general, la disminución del peso al momento de nacer está frecuentemente asociada con un medio ambiente fetal comprometido. A pesar de nos ser conclusivos, estos estudios señalan la importancia potencial de los factores ambientales que afectan el desarrollo temprano del cerebro en la posterior aparición y expresión de síntomas del ST.

GLOSARIO

Autosómica dominante: Un modelo de herencia genética en el que la enfermedad es causada por una alteración de la copia de un gen en uno de los 22 cromosomas humanos no relacionados con el sexo. Con enfermedades y trastornos causados por este modelo hereditario hay una probabilidad de un 50/50 de que la condición sea transmitida por uno de los padres a su hijo. Nota: Ya no se cree que el ST sea heredado por este modelo, con la posible excepción de casos muy raros.

Herencia bilineal: herencia de factores genéticos de riesgos de ambos padres.

Estudio Familiar: Cuando un trastorno genéticamente causado es investigado en los miembros de una familia para determinar cómo este trastorno es heredado.

Gen: Una unidad de material hereditario que determina un rasgo particular o características como una condición médica o el color del cabello o los ojos. Todos los genes están conformados por una sustancia química conocida como ácido desoxirribonucleico o ADN. En cualquier gen particular, el ADN tiene un orden específico, secuencial y lineal que determina los efectos de dicho gen.

Gen de efecto principal: Un gen que determina principalmente un rasgo o una característica como el color del pelo o un trastorno hereditario.

Genoma: El conjunto completo de todos los genes humanos que se encuentran en casi todas las células del cuerpo. El genoma humano contiene de 30,000-40,000 genes.

Estudio de gemelos y mellizos: Un estudio en el que la aparición de un trastorno o un rasgo es estudiado en gemelos idénticos y mellizos para determinar si el rasgo es genético.

Si los lectores tienen preguntas adicionales deben consultar directamente con un profesional experto en genética del ST. La información contenida en este documento es proporcionada solamente para aclarar las creencias actuales sobre los factores genéticos del ST. De hecho, la investigación genética que se realiza actualmente puede generar nueva información que podría cambiar nuestra percepción de la herencia de este trastorno. Si eso ocurre, la TSA se esforzará por proporcionar esa nueva información a sus miembros de manera oportuna.

JUNTA DE ASESORES MÉDICOS

John T. Walkup, M.D., Presidente
Hospital Johns Hopkins, División de Psiquiatría Infantil y Adolescente - *División of Child & Adolescent Psychiatry (Psiquiatría Infantil y Adolescente)*

Cheston M. Berlin, Jr., M.D.
The Milton S. Hershey Medical Center - Centro Médico Milton S. Hershey
(Pediatría)

Cathy L. Budman, M.D.
North Shore University - Universidad de North Shore
Long Island Jewish Health System - Sistema Judío de Salud de Long Island
NYU School of Medicine - Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York
(Psiquiatría & Neurología)

Leon S. Dure, M.D.
Children's Hospital - Hospital Infantil
(Pediatría & Neurología)

Donald L. Gilbert, M.D., M.S.
Cincinnati Children's Hospital Medical Center - Centro Médico Hospitalario Infantil de Cincinnati
(Pediatría Neurológica)

Jorge L. Juncos, M.D.
Emory University School of Medicine - Escuela de Medicina de la Universidad Emory
(Neurología)

Katie Kompoliti, M.D.
Rush University Medical Center - Centro Médico de la Universidad Rush
(Neurología)

Carol Mathews, M.D.
University of California – San Francisco - Universidad de California - San Francisco
(Psiquiatría)

James T. McCracken, M.D.
UCLA Neuropsychiatric Institute - Instituto Neuropsiquiátrico de UCLA
(Psiquiatría Infantil, Adolescente y Adulta)

Tanya Murphy, M.D., M.S.
University of South Florida - Universidad del Sur de la Florida
All Children's Hospital - Hospital de Todos los Niños
(Psiquiatría)

Paul Sandor, M.D.
University of Toronto - Universidad de Toronto
(Neuropsiquiatría)

Lawrence Scahill, M.S.N., Ph.D.
Yale University School of Nursing - Escuela de Enfermería de la Universidad de Yale
Child Study Center - Centro de Estudios Infantiles
(Psiquiatría Infantil)

Douglas W. Woods, Ph.D.
University of Wisconsin-Milwaukee - Universidad de Wisconsin-Milwaukee
(Psicología)

Samuel H. Zinner, M.D.
University of Washington School of Medicine - Escuela de Medicina de la Universidad de Washington
(Pediatría Conductual y de Desarrollo)

Revisado 2008

Autorización para reproducir esta publicación en cualquier forma debe ser obtenida de la Asociación para el Síndrome de Tourette, Inc.

Tourette Syndrome Association, Inc.
42-40 Bell Boulevard • Suite 205
Bayside, New York 11361-2820
Tel: 718-224-2999 • Fax 718-279-9596
ts@tsa-usa.org • www.tsa-usa.org
©2008, 2011 Tourette Syndrome Association, Inc.