

Aspectos genéticos del trastorno de atención con hiperactividad (ADHD).

Genetic aspects of attention with hyperactivity (ADHD) disorder.

Francisco Lopera¹

Resumen

Los trastornos de la atención con o sin hiperactividad y los problemas de aprendizaje en los niños en edad escolar son de origen multifactorial. Factores ambientales, familiares, sociales, psicológicos, pedagógicos, pueden tener diferentes grados de importancia en su generación. En los últimos años se viene llamando la atención sobre la importancia de algunos factores genéticos. Los estudios de familias, gemelos y niños adoptados sugieren que algunos factores genéticos influyen en el ADHD y en los trastornos de aprendizaje.

Palabras clave: trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad, factores asociados, genes.

¹ Coordinador Grupo de Neurociencias de Antioquia, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia, AA 5923, E mail: flopera@epm.net.co

Abstract

Disorders of attention with or without hyperactivity and problems of learning in children age school are multifactorial in origin. Environmental, social, psychological, pedagogical, factors can have different degrees of importance in his generation. In recent years it comes calling attention to the importance of genetic factors. Studies of families, twins and adopted children suggest that some genetic factors play a role in ADHD and learning disorders

Key words: attention deficit disorder with or without hyperactivity, associated factors, genes.

Introducción.

Los trastornos de la atención con o sin hiperactividad y los problemas de aprendizaje en los niños en edad escolar son de origen multifactorial. Factores ambientales, familiares, sociales, psicológicos, pedagógicos, pueden tener diferentes grados de importancia en su generación. Milberger et al, 1997, encontraron en 140 niños de 6-17 años comparados con un grupo de 120 niños control una asociación positiva entre ADHD (Attention deficit hyperactivity disorder) y antecedentes de problemas en el embarazo, parto o complicaciones en la infancia.

Revista Virtual de Ciencias Sociales y Humanas "PSICOESPACIOS"
Vol. 1- N 1/enero-diciembre 2006
<http://www.iue.edu.co/revistas/iue/index.php/Psicoespacios>

Por otro lado, en los últimos años se viene llamando la atención sobre la importancia de algunos factores genéticos. Los estudios de familias, gemelos y niños adoptados sugieren que algunos factores genéticos influyen en el ADHD y en los trastornos de aprendizaje.

La mayoría de los investigadores piensan que en el ADHD intervienen factores poligénicos, es decir, que participan varios genes. Hay evidencias que apoyan la existencia de estos factores genéticos: 1) los hermanos de los niños con ADHD tienen de 5-7 veces más riesgo de presentar los síntomas que los hermanos de los niños de familias no afectadas. 2) los hijos de un padre con ADHD tienen un 50% de probabilidad de tener los mismos síntomas de su padre. 3) el riesgo de sufrir ADHD para un niño cuyo gemelo idéntico lo sufre es de 11-18 veces el riesgo que tiene un niño no gemelo cuando un hermano padece el trastorno. 4) Cuando uno de dos gemelos idénticos tienen ADHD el 55-92% de su gemelo tiene los mismos síntomas. 5) Se han encontrado tasas de concordancia en ADHD en monocigotos y dicigotos de 81 y 29% respectivamente (Gillis et al, en 1992).

Con la finalidad de discriminar y cuantificar los componentes genético y ambiental en el desarrollo del trastorno de atención con o sin hiperactividad, Lopera y col (1999) realizaron un análisis de segregación compleja de un grupo de 53 familias detectadas partir de probandos afectados de ADHD residentes en Medellín, Colombia. El modelo que explica mejor los datos es el de gen mayor (dominante/codominante). Este gen mayor explica más del 99.99% de la varianza del fenotipo ADHD, lo que permite asumir un bajo aporte del componente ambiental a la varianza total en la etiología del ADHD en estas familias.

El 70-80% de los niños con ADHD responden al tratamiento con psicoestimulantes. Se ha postulado una hipótesis hipodopaminérgica como base del trastorno y por ello las

26

Citación del artículo: Lopera, F. (2006). Aspectos genéticos del trastorno de atención con hiperactividad (ADHD). *Revista Psicoespacios*, Vol. 1, N. 1, pp. 24-35. Disponible en <http://www.iue.edu.co/revistas/iue/index.php/Psicoespacios>

Recibido 14. 01. 2006
Arbitrado 20. 02.2006
Aprobado 5.03.2006

investigaciones moleculares se han centrado en el estudio de los genes que regulan la actividad de la dopamina.

El patrón neuropsicológico de los niños con ADHD muestra alteración de la función ejecutiva y de la memoria de trabajo, fenotipo similar al de los adultos con lesión frontal. Esto significa que la corteza frontal o las proyecciones subcorticales que van hacia la corteza frontal están alteradas en por lo menos algunos de estos niños. Estas vías son muy ricas en catecolaminas (Faraone et al, 1998).

Genes que regulan dopamina

Varios genes que tienen que ver con la regulación de la dopamina se han candidatizado como posibles genes responsables involucrados en el ADHD (Tabla 1). El primero de ellos, el gen transportador de la dopamina, Gen DAT1 fue postulado por Cook et al en 1995. Los niños con ADHD tienen con mayor probabilidad una variación en el gen transportador de la dopamina comparados con los niños normales. Parece que éste gen tiene relación con el ADHD de tipo combinado pero no con el fenotipo inatento (Wadman et al, 1998).

Igualmente (LaHoste et al, 1996) encontraron que la variante D4 del gen del receptor de la dopamina, el cual parece mediar una respuesta intracelular a la dopamina y se encuentra preferencialmente en la corteza y el sistema límbico, es más frecuente en niños con ADHD y podría estar actuando como un factor de expresión de los síntomas. Pero Castellanos et al, 1998, en un grupo de 41 niños con severo ADHD y un grupo 56 niños controles no encontraron diferencias significativas en la presencia de la lelo con 7 repetición es en el exon 3 del receptor D4 de la dopamina (DRD4*7R). Por otro lado, en ese mismo estudio,

27

Citación del artículo: Lopera, F. (2006). Aspectos genéticos del trastorno de atención con hiperactividad (ADHD). *Revista Psicoespacios*, Vol. 1, N. 1, pp. 24-35. Disponible en <http://www.iue.edu.co/revistas/iue/index.php/Psicoespacios>

Recibido 14. 01. 2006

Arbitrado 20. 02.2006

Aprobado 5.03.2006

características conductuales y hallazgos morfológicos en neuroimágenes de resonancia nuclear magnética que previamente habían discriminado entre afectados y controles no fueron diferentes entre los niños portadores y no portadores del alelo DRD4*7R

Defectos en el gen del receptor D2 de la dopamina se han relacionado con ADHD pero también con alcoholismo, drogadicción, tabaquismo, síndrome de Gilles de la Tourette y trastornos compulsivos (Blum et al, 1995).

Genes que regulan norepinefrina

Halperin et al, 1997, reportaron un incremento significativo de Norepinefrina en el plasma de niños con ADHD con trastornos de lectura y otros trastornos cognitivos comparados con otros niños con ADHD sin problemas de lectura. En base a este hallazgo Comings et al, 1999 buscaron y encontraron una asociación entre los genes de la Noradrenalina y ADHD especialmente con relación al grupo de niños que presenta ADHD asociado a dificultades de aprendizaje.

El gen de la Catecol-o-metiltransferasa COMT también parece estar comprometido en el metabolismo de la dopamina y norepinefrina, neurotransmisores implicados fuertemente en la etiología del ADHD especialmente con el fenotipo impulsivo-hiperactivo (Eisenberg, 1999).

Gen del GUILLES DE LA TOURETTE

La asociación entre Guilles de la Tourette y ADHD ha llevado a algunos autores a pensar que el ADHD es una manifestación pleiotrópica del gen del Gilles de la Tourette. El ADHD está presente en el 49-83% de los pacientes con Guilles de la Tourette y más del 50% de los niños con ADHD han tenido tics crónicos o historia familiar de tics crónicos. El 61% de los familiares de pacientes con GT tienen trastorno de atención sin hiperactividad y el 36% ADHD (Knell et al, 1993).

La asociación frecuente del ADHD con trastorno obsesivo compulsivo (TOC), Tics y Síndrome de Guille de la Tourette ha permitido plantear la idea de que existe un gen o una familia de genes que se expresan con un amplio y variado espectro de características fenotípicas.

Comings et al 1993 sugieren que un gen común que afecta el metabolismo de la serotonina puede estar implicado en el Guilles de la Tourette, en el ADHD, en el alcoholismo y en otros trastornos relacionados.

ADHD, trastornos del sueño y piernas inquietas

Otro hecho interesante es que el trastorno de atención con hiperactividad (ADHD) puede presentarse asociado amioclonus nocturno y piernas inquietas. Los mioclonus nocturnos ocurren con más frecuencia en niños con ADHD (26%) que en sujetos con

trastornos del sueño sin ADHD (5.3%). La prevalencia de piernas inquietas es mucho más alta en pacientes con ADHD y Mioclonus nocturno (Picchietti et al, 1998).

Con frecuencia los niños con ADHD tienen más problemas de inicio y mantenimiento del sueño que los niños controles. En otro estudio de Picchietti et al, 1999, el 64% de los niños con ADHD tenían más de 5 mioclonus nocturno por hora de sueño mientras que ninguno de los niños controles los presentaban en esa proporción. El 21% de los primeros tenían más de 20 mioclonus por hora de sueño. Los niños con ADHD que tienen Mioclonus nocturno tienen mayor número de interrupciones del sueño o despertares y menor porcentaje de sueño REM que el grupo control.

El Síndrome de las piernas inquietas es un trastorno común en adultos y puede estar presente en diferentes grados de severidad en el 2-5% de la población. Se caracteriza por una sensación de inestabilidad en las piernas (disestesias) con una irresistible urgencia de moverlas (2-5). Las disestesias se empeoran cuando la persona está sentada o acostada y se mejoran al menos parcialmente con el movimiento. Los síntomas se empeoran típicamente durante la noche. El Mioclonus Nocturno puede ocurrir con o sin piernas inquietas pero el 80-90% de los pacientes con trastornos de las piernas inquietas tienen mioclonus nocturno (Montplaisir et al, 1997).

Por otro lado, el 32% de los padres biológicos de niños con ADHD tienen criterios de síndrome de piernas inquietas en el estudio de Picchietti et al, 1999, mientras que ninguno de los padres biológicos de los niños controles cumplía los criterios. El porcentaje de padres con piernas inquietas se incrementa hasta el 67% cuando se compara a los niños con ADHD con mioclonus nocturnos con aquellos que teniendo ADHD no tienen las mioclonias (20%)

30

Citación del artículo: Lopera, F. (2006). Aspectos genéticos del trastorno de atención con hiperactividad (ADHD). *Revista Psicoespacios*, Vol. 1, N. 1, pp. 24-35. Disponible en <http://www.iue.edu.co/revistas/iue/index.php/Psicoespacios>

Recibido 14. 01. 2006

Arbitrado 20. 02. 2006

Aprobado 5.03.2006

El síndrome de las piernas inquietas parece ser un trastorno autosómico dominante en un gran número de pedigríes (Montplaisir et al, 1997). Esto sugiere que algunos de los niños con ADHD pueden tener el gen de las piernas inquietas. Los síntomas de piernas inquietas aunque ocasionalmente son severos, usualmente son leves e intermitentes y es difícil obtener una historia positiva en niños. Es muy posible que exista una asociación entre piernas inquietas/ mioclonus nocturno y ADHD y que estén relacionados genéticamente, o que tengan una deficiencia dopaminérgica común. Los tres trastornos responden a agentes dopaminérgicos (Brodeur et al, 1988).

Otros genes involucrados en ADHD

Odell y col (1997) buscaron en 31 niños, sus madres y 26 de sus padres asociación con 2 genes reguladores del sistema inmune comparados con un grupo control. Encontraron que el 55% de los sujetos con ADHD portaban uno de esos dos genes en uno de sus cromosomas comparados con el 8% de los casos controles.

Tabla 1: Genes candidatos o genes de susceptibilidad en ADHD

Genes	Código	Fenotipo	Autor
Transportador de Dopamina	DAT1	ADHD combinado	Cook, 1995
Receptor de Dopamina	DRD4*7R	Impulsivo-compulsivo	La Hoste, 1996
Receptor de Dopamina	DRD2	Impulsivo-adictivo-compulsivo	Blum et al, 1995
Catechol-O-Methyltransferasa	COMT	Impulsivo-Hpk	Lachman et al, 1996

Genes de NE	ADRA2a, ADRA2c, DBH	ADHD + Dislexia	Comings et al, 1999
Complejo mayor de Histocompatibilidad	C4B, DR	ADHD	Odell et al, 1997
Triptofano, 2,3 dioxigenasa	TDO2	ADHD, GT, Alcoholismo	Comings et al, 1993
Gen de Serotonina	?	GT, ADHD, TOC	Comings, 1993
Piernas inquietas	?	Piernas inquietas, Mioclonus ADHD	

Fuente: Autor

Referencias

Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Guite J, Tsuang MT. Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit-hyperactivity disorder: issues of gene-environmentinteraction. *Biol. Psychiatry*, 1997, 41:65-75.

Gillis JJ, Gilger JW, Pennington BF, and DeFries JC. Attention deficits disorder in reading-disabled twins: Evidence for a genetic etiology. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 1992,20:303-315.

Lopera F, Palacio LG, Jiménez I, Villegas P, Puerta IC, Pineda D, Jiménez M, Arcos-Burgos M. Discriminación de factores genéticos en el déficit de atención. *Revista Española de Neurología*, 1999; 28 (7): 660-664.

32

Citación del artículo: Lopera, F. (2006). Aspectos genéticos del trastorno de atención con hiperactividad (ADHD). *Revista Psicoespacios*, Vol. 1, N. 1, pp. 24-35. Disponible en <http://www.iue.edu.co/revistas/iue/index.php/Psicoespacios>

Recibido 14. 01. 2006

Arbitrado 20. 02.2006

Aprobado 5.03.2006

Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention -deficit hyperactivity disorder: *Biol. Psychiatry*, 1998, 44:951-958.

Cook E.H, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, Leventhal BL. Association of attention-deficit hyperactivity disorder and the dopamine transporter gene: *Am J. Hum. Genet*, 1995, 56:993-998.

Wadman ID, Rowe DC, Abramowitz A, Kozel ST, Mohr JH, Sherman SL, Cleveland HH, Sanders ML, Gard JM, Stever C. Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit-hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. 1998, 63:17-67-1776).

LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, Kennedy JL. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 1996, 1:121-124)

Blum K, Sheridan PJ, Wood RC, Braverman ER, Chen TJ, Comings DE. Dopamine D2 receptor gene variants: association and linkage studies in impulsive-addictive-compulsive behaviour. *Pharmacogenetics*, 1995, 5:121-141.

Castellanos FX, Lau E, Tayebi N, Lee P, Long RE, Giedd JN, Sharp W, Marsh WL, Walter JM, Hamburger SD, Ginns EI, Rapoport JL. Lack of an association between a dopamine-4 receptor polymorphism and attention -deficit hyperactivity disorder: genetic and brain morphometric analyses. *Mol. Psychiatry*, 1998, 3:431-434

Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Zohar A, Gritsenko I, Nemanov L, Ebstein RP. Haplotype relative risk study of catechol-o-methyltransferase (COMT) and ADHD: Association of the high-enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *Am. J. Med. Genet.* 1999, 88:4597-502.

Odell JD, Warren RP, Warren WL, Burger RA, Maciulis A. Association of genes within the major histocompatibility complex with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*, 1997, 35:181-186.

Knell ER; Comings DE. Tourette's syndrome and attention-deficit-hyperactivity disorder. Evidence for a genetic relationship. *J. Clin. Psychiatry*. 1993, 54:331-337

Comings DE, Serotonin and the biochemical genetics of alcoholism: lessons from studies of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and Tourette syndrome. *Alcohol Suppl*, 1993, 2:237-241.

Halperin JM, Newcorn JH, Koda VH, Pick L, McKay KE, Knott P. Noradrenergic mechanisms in ADHD children with and without reading disabilities: a replication and extension. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997: 36: 1688-1696.

Comings, DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Blake H, Wu S, MacMurray JP. Additive effect of three noradrenergic genes (ADRA2a, ADRA2c, DBH) on attention-deficit-hyperactivity disorder and learning disabilities in Tourette syndrome subjects: *Clin. Genet*, 1999, 55:160-172.

Picchiatti DL, England SJ, Walters AS, Willis K, Verrico T. Periodic limb movement disorder and restless leg syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1998, 13:588-594.

PicchiattiDL, Underwood DJ,Farris WA, Walters AS, Shah MM, Dahl RE, Trubnick LJ, et al. FURTHER STUDIES ON PERIODIC Limb Movement Disorder and Restless Legs Syndrome in Children with Limb Movement Disorder and Restless legs Syndrome in Children With Attention - Deficit Hyperactivity Disorder.*Mov Disorders* 1999, 14,6: 1000-1007.

The International Restless Legs Syndrome Study Group. Toward a better definition of restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995, 10:634-642.

Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical Polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria, *Mov Disord*, 1997, 12:61-65.

Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R,Marinier R. Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-Dopa: a double-blind, controlled study. *Neurology* 1998, 38:1845-1848.