

PSIQUIATRÍA Y GENÉTICA

*Andrés Dulcey **

¿A partir de cuáles evidencias podemos plantear la posibilidad de un componente hereditario en la conducta humana sea esta patológica o no?. La respuesta a este cuestionamiento, forzosamente incompleta, será lo que pretendemos desarrollar a lo largo y ancho de este capítulo.

El matrimonio genética - psiquiatría ha pasado por varias etapas y es visto en la actualidad desde dos perspectivas diametralmente distintas: una de ellas lo acoge con evidente beneplácito, pues desde esa óptica aporta a la psiquiatría mucho de la ciencia que a esta disciplina le ha faltado; la otra corriente cuestiona esta alianza y la mira con notorio recelo, casi con temor, pues cree que con este tipo de uniones se dará paso a una tendencia eminentemente "biologista".

Así las cosas, se da un fenómeno bastante singular dentro de la alianza que citamos, pero también es claro que siendo la conducta humana algo complejo, sutil e inasible muchas veces, su estudio a partir de cualquier disciplina se verá rodeado siempre de circunstancias especiales.

Debido a factores de diferente índole legal, cultural y ético, no siempre es deseable ni posible establecer un

control de los elementos heredables de la conducta humana, salvo en situaciones particulares muy concretas. Los gemelos idénticos nos ofrecen, cuando son adoptados por familias distintas, la opción de establecer similitudes de conducta atribuibles fundamentalmente al aspecto genético en los casos de crianza en ambientes diferentes. Es por decir lo menos, llamativa la sorprendente igualdad de gustos, aficiones, preferencias religiosas y políticas, vocaciones laborales, en resumen comparten rasgos de personalidad y ese compartir tiene un origen claro, sus genes. Sin embargo, estos sugerentes trabajos no descartan la presencia influyente del entorno en la conducta final de los individuos. El gen sería un importante factor condicional, mas no el único.

Todo parece indicarnos que las pautas complejas de comportamiento son transmitidas por un conjunto de varios genes, lo cual torna todavía más difícil de recorrer este camino.

El trabajo clásico de Bouchard y colaboradores sobre características comunes de gemelos univitelinos, adoptados por padres distintos y por ende viviendo experiencias de crianza diferentes, comparó las huellas dactilares (la variable control no influida por el am

* Médico Siquiatra, Profesor de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.

biente) y un cuestionario para evaluar los rasgos de personalidad de los sujetos a estudio: el MMPI.

En este trabajo se pudo evidenciar que existía una concordancia, igual para ambas variables, en otros términos estos gemelos eran idénticos también en su modo de ser.

Pero, ¿cuál será el factor o factores heredados en este caso? Considero que esta última pregunta tardará bastante en resolverse. Desde principios de la década de los noventa una serie de trabajos sumamente sugestivos empezaron a describir de manera sistemática la presencia de familias con variadas patologías del sistema nervioso central, patologías que se manifestaban con cambios en la esfera mental de los pacientes, entre otros síntomas. La lista cuenta con la enfermedad de Alzheimer, la corea de Hungtinton, la ataxia espinocerebelar del tipo 1, la atrofia palidolusial, etc.

En estas entidades existe ya una teoría que demuestra el origen genético y logra precisar con exactitud la mutación que genera los cuadros clínicos, pero en psiquiatría estamos todavía lejanos de tales avances, por tanto en este capítulo se resumirán los hallazgos de las investigaciones genéticas sobre el origen de las psicosis afectivas, esquizofrenia, ataque de pánico y lo que últimamente se denomina de modo por demás pretencioso: síndrome neuroautoinmune (el síndrome de Guilles de la Tourette y el trastorno obsesivo compulsivo).

La correlación entre heredabilidad y esquizofrenia se conoce desde Kraepelin. Esta enfermedad posee una prevalencia estable en todo el mundo del 1%, independiente de nacionalidad, raza, condición socioeconómica o aspectos geográficos; esta cifra tan estable incluso en el tiempo, sólo se modifica ante la consanguinidad.

El riesgo de ser esquizofrénico se incrementa de modo exponencial mientras más cercanía genética exista con el enfermo esquizofrénico, pasando del 1% citado en población general hasta un 46% observado en los gemelos idénticos y en los hijos de dos esquizofrénicos. Estas cifras también nos expresan que el modelo hereditario en caso de existir no es mendeliano clásico y deben estar involucrados muy probablemente modelos multifactoriales poligénicos. Emil Kraepelin anotaba ya a finales del siglo pasado, la correlación entre herencia y esquizofrenia, las cifras por él citadas no eran muy lejanas de las conocidas en la actualidad. Al respecto de esquizofrenia, en 1996 Le De Lisi publicó la mejor revisión hasta esa época y concluía al cabo

de ella que aunque existe "heredabilidad" y alta, el modelo de herencia parece ser no-mendeliano y complejo. Hasta ese entonces existían varios genes candidatos pero sus "candidaturas" abarcaban 50% del genoma, por tanto era forzoso pensar en sesgos falso-positivos. Sin embargo reclamaba atención hacia ciertos candidatos de interés:

El cromosoma 8, a nivel de los loci p22, p21 y d8s621, separados entre sí por no más de 14 centimorgans.

El principal factor en contra para estos estudios realizados sucesivamente por Pulver, Levinson y Kendler entre 1994 y 1996 consistía en que aún cuando trabajaron los 3 grupos sobre un mismo brazo del mismo cromosoma, no se replicaron entre si sus resultados.

El cromosoma 18, el cual posee para quienes plantean la existencia de una psicosis única, un interés especial. En 1994 Berretini y su equipo encontraron un loci común para trastorno afectivo bipolar y esquizofrenia en la región peri-centromérica de este cromosoma. Este hallazgo fue replicado sólo parcialmente por De Lisi y Wildenauer en 1996, encontrándose un lod score mayor de 2.0 para el loci referido.

El cromosoma X. Desde finales de los años 80 Timothy Crow sugería a este cromosoma en su brazo corto como el origen genético de las psicosis, basando su hipótesis en la pérdida de la normal asimetría morfológica del cerebro de pacientes esquizofrénicos, lo cual está determinado por el factor de crecimiento cerebral ligado al cromosoma. De esta manera, al menos de modo parcial, existiría una correlación entre los fenómenos de lateralización funcional cerebral y por tanto también de fenómenos cognitivos con una anomalía cromosómica. Sonaba interesante, no hay duda, pero también hemos de admitir que tal hipótesis toma muchos atajos pretendiendo demostrarse a si misma. Aunque no deben ignorarse algunos fenómenos referidos por Crow: hasta 1996 un 50% de los genes asociados al retraso mental se asociaban a este cromosoma y la presencia de una prevalencia discretamente mayor de esquizofrenia en los casos de cromosomas X supernumerarios. Factor en contra? La esquizofrenia no es una entidad recesiva ligada al sexo como lo muestran las diferentes familias estudiadas.

Otros trabajos como el de Whrigt y col. del Instituto de Psiquiatría del King's College Hospital de Londres, pretenden seguir el camino contrario: ubicar cuales locus del genoma no se relacionan con la esquizofrenia.

Así, basados en la fuerte asociación negativa entre artritis reumatoide y esquizofrenia buscan marcadores antigénicos para la artritis reumatoide (HLA DRB1) y conociendo cual es el origen cromosómico del marcador proceden a tipificarlo en pacientes con esquizofrenia (94 en total) y en madres de pacientes esquizofrénicos no relacionadas con el primer grupo (92). También tomaron un grupo control de 177 sujetos sanos y al cabo del estudio se demuestra una marcada asociación negativa entre ser esquizofrénico o familiar de esquizofrénico y el locus 6p 21.3 (que codifica el antígeno HLADBR1). Meritorio, sin duda, pero descartar un solo locus de todo el genoma no es un avance demasiado notorio.

Un trabajo que reviste, a criterio propio, especial atención es el de Papolos y su equipo del Instituto Albert Einstein del Colegio de Medicina de la Universidad de Yeshiva, quienes realizaron una evaluación sistemática de un grupo grande de pacientes con síndrome velocardiofacial, (entidad caracterizada por más de 40 anomalías somáticas, dificultades del aprendizaje y desordenes conductuales asociados a microdelección del segmento cromosómico 22q11).

A través de entrevistas estructuradas y tomando los criterios diagnósticos del DSM III R se logró determinar en el estudio citado, una fuerte asociación entre el síndrome velocardiofacial y el trastorno afectivo bipolar: cerca del 64% de los pacientes con el síndrome velocardiofacial cumplían criterios diagnósticos para trastorno afectivo bipolar y en ellos el inicio de esta patología se daba en la adolescencia con una edad de inicio de 12 años \pm 3 años. Adicionalmente 20% de los pacientes con trastorno bipolar diagnosticado cumplían con criterios diagnósticos para el trastorno por déficit de atención sin hiperactividad; considerando que las tasas de prevalencia para el trastorno afectivo bipolar son de alrededor de 1.5% y que su edad de presentación promedio son los 24 años, estaríamos al frente de una modalidad de trastorno bipolar muy agresivo y vinculado causalmente al segmento cromosómico 22q11, lo cual sin duda abriría toda una puerta de investigaciones fructíferas.

Basados en la hipótesis dopaminérgica de las psicosis, que sugieren sin una base experimental firme, la asociación causal entre hiperactividad de dopamina y los cuadros psicóticos no orgánicos, varios grupos de investigadores han buscado genes vinculados con la producción de dopamina o sus receptores, sin poder establecer asociaciones estadísticamente signifi-

cativas. Los ejemplos más recientes que pudimos determinar, los de Asherson y col. de la Unidad de Neuropsiquiatría Genética del Colegio de Medicina de la Universidad de Gales; este grupo realizó un análisis de ligamiento de marcadores para el segmento cromosómico 4p en una muestra de 24 familias afectadas por esquizofrenia y desordenes relacionados encontrando lod scores de 1.12 con el marcador D4S03, lo cual no da un soporte estadísticamente significativo. El objetivo de estos estudios era intentar asociar el marcador referido (el cual se asocia con la producción de la proteína receptora para dopamina: D5), con la génesis de una modalidad familiar de esquizofrenia. La hipótesis original finalmente no se demostró pero encontraron un dato de interés: la coexistencia en varias familias de esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar, trastorno monopolar depresivo y tal fenómeno los hace plantear la existencia de un fenotipo múltiple para un genotipo único, fenómeno referido por Dulcey y Arcos-Burgos en un estudio sobre un foco de psicosis de tipo familiar en El Tambo, Cauca, Colombia.

Otro tópico interesante nos lo plantean Arturas Petronis y James Keneddy en un artículo muy elogiado en su momento (año 1995). Tal trabajo se titulaba: "genes inestables-¿mente inestable?", y en que citaban la avalancha de estudios que demostraban el origen genético de varias entidades como la atrofia palidolusial, la corea de Huntington, el síndrome del cromosoma X frágil, entre otros, enfermedades causadas por el mismo mecanismo biológico el cual era novedoso en ese momento: la repetición anómala de una cadena de trinucleotidos que hacía bautizar al DNA como "inestable". Esa inestabilidad del gen se asocia concomitantemente con otro fenómeno: la anticipación, anomalía consistente en una mayor severidad y un inicio progresivamente más precoz en las generaciones subsecuentemente afectadas.

Pues bien, Petronis y Keneddy revisaron toda la literatura disponible sobre anticipación en psicosis mayores y reevaluaron los datos sobre familias con esta patología (estudios en gemelos, de adopción y familias) encontrando datos más que sugerentes: en una serie de 30 familias la edad de la primera hospitalización por una crisis esquizofrénica -medida directa de la edad de inicio de la enfermedad-, se tornaba progresivamente más precoz: en abuelos 41.3 \pm 15.9 años; en los padres de 34 \pm 17 años y en la generación índice de 26.2 \pm 8.3 años, diferencias todas con una alta significación estadística. Análisis semejantes arrojaron los estudios sobre trastorno afectivo bipolar. Una situa-

ción idéntica ocurría común las medidas de severidad (numero de recaídas) es decir mayor severidad con el cambio generacional.

En esa misma extensa revisión los autores encontraron la presencia de una mayor severidad mientras mayor cercanía genética existiese con el probando afectado, así mientras más concordancia en gemelos estudiados mayor severidad, y el fenómeno inverso también ocurría: a mayor cercanía genética mayor fenómeno de anticipación. Todo lo anterior los lleva a plantear la hipótesis de la existencia de genes inestables como los responsables genéticos de las psicosis mayores. Esta hipótesis posee una ventaja cierta: se puede comprobar o refutar experimentalmente mediante análisis de ligamiento o la detección de expansión del DNA en familias con pacientes psicóticos. La presencia de DNA inestable en estas enfermedades permitiría explicarnos hechos como los modelos no mendelianos de herencia en estos cuadros, la concordancia no completa en gemelos monocigóticos y constituiría un nuevo paradigma en la aproximación al estudio de la etiología de la enfermedad mental.

Siguiendo esa misma línea de pensamiento Battaglia, Bertella y su equipo del departamento de neoropsiquiatría del Colegio de Medicina de la Universidad de Milán determinaron anticipación en trastorno de pánico (entidad psiquiátrica caracterizada por crisis severas, abruptas e incapacitantes de miedo terrorífico injustificado y sin que se pierda el juicio crítico de realidad). Los resultados publicados en mayo de 1998 comprueban la presencia de dicho fenómeno: inicio en promedio 12 años antes para la generación subsiguiente y una mayor severidad, la probabilidad de un resultado debido al azar fue de $p < 0.000001$.

A criterio personal, estos datos poseen incluso mayor relevancia que los expuestos previamente pues el pánico es uno de los últimos reductos del fundamentalismo psicoanalítico, pero estudios como el anterior que expresan la presencia de un fuerte componente hereditario deben forzosamente modificar muchos dogmas y preconceptos.

En genética y psiquiatría nada está definido. Se están dando pasos no vacilantes hacia el esclareci-

miento de las enfermedades más angustiantes para el género humano, y la razón fundamental de esos esfuerzos académicos e investigativos: los pacientes ya lo están valorando y agradeciendo. En un reciente sondeo de opinión a pacientes mujeres norteamericanas afectadas por el trastorno afectivo bipolar, 95% afirmaron querer recibir -si fuese posible- consejería genética.

El camino con más dudas que certezas está abierto y es prometedor..

BIBLIOGRAFIA

1. Bouchard T, Lykken D, McGue M, et al. Sources of human psychological differences: the Mennetota twin study of twins reared apart. *Science* 1990; 223-228
2. Bouchard T. Genes, environment and personality. *Science* 1994; 264: 1700-1701
3. De Waal F. Bases genéticas y ambientales de la conducta. *Investigación y ciencia* 2000; 1: 48-53
4. Dulcey A, Arcos M, Ardila G. Trastorno afectivo bipolar: análisis de segregación compleja y heterogeneidad fenotípica en un grupo familiar extenso en El Tambo-Cauca-Colombia. *Biomédica* 1999; 19(4): 274-285
5. De Lisi LE. The genetics of schizophrenia: past, present and future concepts. *Schizophrenia research* 1997; 28 (3): 163-175
6. Levinson D, Mahati M, Nancarrow D, et al. Genoma scan of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (6): 741-750
7. Rish N, Botstein D. A maniac depressive history. *Nature genetics* 1996; 12 (4): 351-353
8. Mackinnon D, Xu J, Mc Mahon F, et al. Bipolar disorder and panic disorder in families: an analysis of chromosome 18 data. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (6): 829-831
9. Asherson P, Mant R, Williams N, et al. A study of chromosome 4p markers and dopamine D5 receptor gene in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol psychiatry* 1998; 3 (4): 310-320
10. Petronis A, Kennedy J. Unstable genes-unstable mind?. *Am J Psychiatry* 1995; 152 (2): 164-173
11. Battaglia M, Bertella S, Bajo S, et al. Anticipation of age at onset in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (5): 590-595