

## REUNIÓN DE PRIMAVERA DE LA SCCALP

### Conferencia

## Las distintas formas del autismo y sus causas genéticas

J. FERNÁNDEZ TORAL<sup>1,2</sup>, I. LLANO RIVAS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Prof. Titular de Pediatría. Universidad de Oviedo. <sup>2</sup>Unidad de Genética. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

### INTRODUCCIÓN

El autismo es un conjunto de síntomas y signos, variables en su expresión dentro de un conjunto encuadrable en un síndrome, pero no es un diagnóstico. Lo será cuando en cada niño o adulto afectado podamos decir la causa exacta que lo originó, y ello nos llevará al camino que puede desembocar en su mejoría o curación. Mientras ello llega, la identificación precoz y el consiguiente tratamiento psicopedagógico y conductual adaptado a cada paciente, es la mejor terapia que poseemos.

### ALGO DE HISTORIA

En el año 1911, el psiquiatra Eugen Bleuler acuñó el término autismo (del griego "eafismos"), (autos), para señalar uno de los síntomas de la esquizofrenia: el aislamiento social, la separación de la realidad externa, la exaltación hasta el límite de la vida interior. Pero este rasgo biológico no es voluntario, no es la búsqueda intencionada de la paz en el silencio de una celda cartujana, sino un disturbio cerebral que condiciona dolorosamente la vida de las personas que la sufren y de su familia.

Pasemos ahora al año 1943. Leo Kanner, también psiquiatra, da a conocer once niños con incapacidad afectiva para establecer relaciones normales con su familia y el resto de la sociedad, manifestándose así desde las primeras semanas de vida, porque su condición biológica le impone a su mente una reclusión en su propio ser y un rechazo de la rela-

ción y comunicación social. Estos niños, adultos futuros que van a seguir conservando este modo de ser, no captan fácilmente las emociones ni las expresan, ni con gestos ni con lenguaje apropiado, sólo les interesa, y de forma rutinaria y exaltada a veces hasta lo patológico, alguna actividad concreta que no suele ser común a los de su edad, y asociadamente y desgraciadamente, muchos de ellos suman déficit intelectual, lo que dificulta su tratamiento e integración laboral y social.

### LA SOSPECHA

El diagnóstico clínico –que es fundamental que sea precoz como en otros muchos aspectos de la medicina–, es sutil: la madre refiere que la sonrisa social es escasa, de pobreza expresiva o incluso inexistente; el niño (y digo en masculino porque hay unos 4 niños por cada niña), no sigue con la mirada a las personas de su entorno; es poco o nada cariñoso porque no parecen gustarle los mimos y los abrazos (y no levanta los brazos cuando intuye que lo van a coger), ni los juegos elementales de cada etapa del desarrollo psíquico... y tarda en hablar, haciéndolo defectuosamente para su edad, con habituales y persistentes repeticiones de frases, como si de un eco se tratara, y hay veces en que a sí mismo se refiere como tú o él, lo que se denomina inversión pronominal.

Más tarde, se aprecia la búsqueda del aislamiento: teniendo hermanos prefiere jugar solo, no imita las actividades rutinarias como dormir al muñeco, darle de comer... Su imaginación es limitada. Ni se ríe cuando los demás lo hacen,

Correspondencia: Dr. Joaquín Fernández Toral. Avd. de Galicia 8, 2º. 33005 Oviedo  
Correo electrónico: jftjfb@hotmail.com

© 2010 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

y procura evitar tanto el contacto físico afectivo como el visual: la mirada parece dirigirse al infinito cuando habla con otro, o agacha la cabeza, o la tuerce y mira para otro lado. Está en su mundo de reclusión innata. Y los juegos son especiales, rutinarios, persistentes, cual si de un ritual se tratara, como ordenar siempre de la misma forma distintos objetos, con irritación y rabieta si alguno se le cambia de posición. Luego vienen las estereotipias motóricas en forma de aleteo de manos, movimientos de rotación, golpeteos de manos... y las risas inmotivadas... Y todo ello en un estado de ausencia de reconocimiento del entorno, con distintas reacciones a los sonidos: a veces se asustan enormemente por un bocinazo, un ruido de tumulto... o al contrario, se comportan como sordos totales. Es una pieza que no acaba de encajar bien en la sociedad.

Todo ello persiste a la hora de ir a la escuela: se aísla, su rendimiento es escaso, no entiende los chistes, ni las segundas intenciones pues para él todo es literal, ni miente con picardía... y puede sufrir las burlas de sus compañeros lo que incrementa más aún su innata pasión por la soledad.

Lo visto hasta ahora, ha de ser apreciado no como hechos aislados sino conjuntados y persistentes en el tiempo, variables con la edad pero con un nexo común: el fallo en la relación social y afectiva, la comunicación verbal y expresiva y los intereses restringidos a áreas concretas, inmutables, rutinarios y cuyos cambios le originan un gran disturbio en su comportamiento.

Si no se ha diagnosticado antes, ya empieza a ser tarde para el tratamiento, porque cuando sospechado, ya debió de haber sido instaurado.

Lo dicho hasta ahora es el paradigma del autismo puro. Pero no todos son así, porque la variabilidad expresiva hace que el cuadro clínico no esté perfilado dentro de un marco estricto de síntomas, sino que es un espectro de amplia anchura: desde formas menores a mayores, con o sin afectación intelectual, con mayor o menor grado de implicación de la relación afectiva (¿puedo decir amor externalizado?), con distintas dificultades de comunicación de verbo y expresión...

## ¿CUÁNTOS HAY Y POR QUÉ?

Hasta hace pocos años, el Autismo era una cosa rara para la mayoría de los pediatras generales. Una gran parte de los niños que mostraban alguno de los rasgos orientativos, eran definidos por el síntoma que asociadamente se da en ellos con alta frecuencia: el retraso psico-motor o el déficit de aprendizaje escolar más tarde, y se ponían en manos de los equipos de Atención Temprana o de los equipos de Orien-

tación Escolar, o del psiquiatra. Se buscaba la causa posible de su déficit y si se encontraba (menos veces de las deseadas), se tipificaba como retraso mental de tal origen, con componente autista. Si no se hallaba, como de causa desconocida. Esto era así tanto para las formas puras como para las asociadas o sindrómicas, así llamadas porque aúnan otros problemas o síntomas: malformaciones o dismorfias, déficits sensoriales, alteraciones funcionales viscerales... y en cuyo caso el interés del pediatra era mayor porque las posibilidades de encontrar un origen orgánico (cromosomopatía, enzimopatía...) era superior.

Sin embargo, desde hace 10 años, la situación ha cambiado: se dice que en los últimos 40 años los diagnósticos de autismo se han multiplicado por 10, y que la incidencia de las formas puras es ahora de 1 o 2 niños por cada 1.000 mientras que los trastornos relacionados, la entidades que asocian componente autista es de 2 a 6 por 1.000. ¿Qué ha pasado? ¿Acaso estamos viviendo una epidemia? ¿Habrá algún factor externo, ambiental, que condicione esa explosión de diagnósticos? No parece tal. Los niños y adultos autistas estaban ahí, pero no se diagnosticaban adecuadamente: eran simplemente personas con algún grado de déficit mental y sus manías, o eran gente rara, poco sociable, o acaso tímidos extremos. Así se decía de ellos.

Se buscaron causas exógenas: desde excipientes de vacunas, posibles infecciones víricas intrauterinas, condicionantes de padres de alto nivel social y emocionalmente fríos... pero sin negar la posibilidad de que algún agente externo pueda tener cierto grado de influencia, las evidencias actuales van más por el camino de un origen genético del autismo puro, más poligénico que monogénico, y por cuya combinación genética se expliquen las distintas intensidades del ser autista. Esta investigación está ahora abierta y cabe que en un tiempo se pueda dar un diagnóstico genético de predisposición e incluso de plena afirmación.

## EL DIAGNÓSTICO

Pero la familia y el pediatra siguen siendo las piezas básicas de la sospecha diagnóstica. La familia porque se alarma al apreciar que su hijo, nieto... no es como los demás niños en los signos precoces del desarrollo psicomotor y afectivo, y el médico, porque oye las preocupaciones, pregunta, explora y pone en marcha la investigación clínica y complementaria. A partir de aquí, empieza un camino que puede ser de por vida.

Ante la posibilidad de que el niño que viene a la consulta tenga algún rasgo autista, se aplica uno de los protocolos diagnósticos –y hay varios adaptados para edades dis-

tintas, tal como el Cuestionario para el Autismo en niños pequeños: CHAT, diseñado para la detección a los 18 meses, que con fiabilidad elevada es de ejecución rápida (unos 15 minutos)–. Se hacen una serie de preguntas a los padres y tras ello el pediatra valora las reacciones del niño. Con la puntuación obtenida, se orienta a la existencia o no del autismo y la asociación o no con retraso mental. Con ello, se abre una puerta que puede llevar a buen puerto: el tratamiento precoz, psico-pedagógico y conductual.

**Preguntas a los padres (o a la cuidadora)**

1. ¿Sonríe frente a la sonrisa del adulto?
2. ¿Hace pucheros cuando ve llorar a alguien?
3. ¿Cambia de expresión al cambiar la del adulto?
4. Normalmente, ¿Mira a los ojos cuando se le habla?
5. ¿Pide cosas señalando con el índice?
6. ¿Mira al sitio que se le señala?
7. ¿Señala con el dedo para mostrar interés, compartir...?
8. ¿Muestra, ofrece o da objetos o juguetes para iniciar una actividad en común?
9. ¿Intenta atraer la atención hacia lo que hace?
10. ¿Se alegra al ver a sus padres o hermanos tras una ausencia y se disgusta ante extraños?
11. ¿Disfruta con juegos interactivos: cinco lobitos...?
12. ¿Parece ignorar a las personas y/o prefiere estar solo?
13. ¿Se ha sospechado sordera y/o parece que oye unos sonidos sí y otros no?
14. ¿Suele buscar consuelo cuando se hace daño?
15. ¿Realiza movimientos repetitivos (balanceos, aleteos, giros, etc.)?
16. ¿Juega por ej. con un coche imitando el ruido del motor?
17. ¿Juega a hacer como si bebiera de una taza o a dar de comer a una muñeca?
18. ¿Se interesa por otros niños?

NOTA: Normalidad, es contestar SÍ a todas, menos a las 12,13 y 15.

**Observaciones del explorador (en la consulta)**

1. ¿Establece fácilmente contacto ocular? (cuando se le mira de cerca)
2. ¿Mira, dirige su atención a donde se le señala? (mirándole a la cara e indicando con el dedo)
3. Si le ofrece una muñeca y una cuchara ¿Le da de comer?
4. ¿Reacciona apropiadamente a sonidos diversos? (canciones, timbre, perro...)
5. ¿Realiza repetidamente algún movimiento físico? (esterotipias)
6. ¿Acepta jugar a juegos de tipo interactivo? (toca palmitas, que viene papá...)



Figura 1.

7. Si se le pregunta por la localización de algún objeto muy conocido ¿Lo señala?

NOTA: Normalidad, es contestar SÍ a todas, menos a la 5.

**Valoración: La puntuación señala los puntos que no realiza.**

- Entrevista a los padres
  - Entre 0 y 5: Puntuación normal.
  - Entre 6 a 10: ¿Retraso mental? No autista. Hacer seguimiento.
  - Entre 11 y 18: Posible autismo.
- Observación clínica
  - Entre 0 y 3: Puntuación normal
  - Entre 4 y 7: Derivar a psiquiatra (sobre todo, si coincide con puntuación superior a 8 en la sección A).

Mas no sólo existe la discriminación en la consulta del pediatra. Las puericultoras en Guarderías y Escuelas Infantiles, los profesores de las etapas escolares iniciales... tienen acceso a algunos de los carteles diseñados para la detección precoz (Fig. 1). Y ellos son los que pueden dar la voz de alarma.

## EL PRONÓSTICO

Pero las manifestaciones autistas tienen un amplio espectro de expresión. Hay un porcentaje de personas que tienen una capacidad intelectual normal o incluso muy alta para algunos aspectos concretos. Se dice que personajes que han sido fundamentales en la ciencia, en la economía o verdaderos artistas en la música, tenían rasgos autistas: no eran buenos en la relación social ni en la afectiva. Por esta razón, personas con alta capacidad en algún aspecto concreto de la mente, pueden fracasar en la vida porque no obtienen rendimiento de sus virtudes.

Puedo adelantar aquí una aproximación pronóstica de la persona autista, que no lo va ser solamente en la infancia, sino durante toda su vida:

- **Será mejor si:** Su inteligencia es normal, el lenguaje se desarrolla adecuadamente, el temperamento es agradable, vive en un ambiente familiar y social integrador, y con un diagnóstico precoz, es temprana la intervención educativa, y la terapia conductual.
- **Será peor si:** La inteligencia está disminuida, el lenguaje es pobre o ausente, asocia déficits neurológicos, sensoriales o epilepsia, no se ha diagnosticado precozmente, y el ambiente familiar y social en el que se cría es desfavorable, acaso negativo, no integrador y sin colaboración con el tratamiento. Con este cúmulo de circunstancias, el porvenir es desesperanzador.

## EL SÍNDROME DE ASPERGER

En 1944, Hans Asperger, pediatra austriaco, dio a conocer una forma especial de autismo en donde lo afectado era práctica y exclusivamente el área social, mientras que la capacidad intelectual habitualmente era normal o alta. Su trabajo fue desconocido durante muchos años hasta que fue descubierto por Lorna Wing en 1981, dándole el honor de su nombre al bueno de Hans: síndrome de Asperger. Y hoy, en 2010, aún no sabemos cual es su causa.

Aquí, los síntomas tienen unas particularidades como son que tras un cierto retraso en el aprendizaje verbal, aparece luego un lenguaje especial, sobredimensionado y con cierto toque de seriedad y monotonía en la entonación y expresión, como si de un adulto se tratara siendo un niño, sin mirar al interlocutor, y con un discurso que no se deja interrumpir... tal como lo describió el propio Asperger. Habla sólo de lo que le interesa, y no escucha al otro. Los primeros meses de su vida pueden pasar desapercibidos, o acaso se podrían apreciar algunos rasgos menores del fallo

en la relación social y afectiva. Por ello, el diagnóstico suele hacerse después de los 2 años. Y también aquí la mayoría son hombres, aunque cabe que el diagnóstico en las mujeres sea menor porque su sintomatología es menos llamativa, menos intensa ¿Será porque la innata tendencia femenina a hablar y a relacionarse socialmente se conjuga mal con las características aspergerianas? Luego aparecen las aficiones, discordantes con las comunes de su edad: acaso astronomía, egiptología, lectura compulsiva de temas concretos... juegos para los que tienen habilidades especiales o capacidades artísticas excepcionales: pueden aprender solos a tocar el piano... Y todo ello con muy escasa relación con los de su entorno, máxime con los compañeros de colegio o barrio. Súmese la dificultad congénita para entender las señales emocionales de los demás y para expresar las propias, la rigidez de su comportamiento y las manías de perfeccionismo en lo que es de su interés. Todo ello lleva a una disarmonía en la función cerebral y de ahí pueden derivarse otros problemas como la ansiedad y la depresión, la hiperactividad y el déficit de atención... y el fallo escolar. Y si no se detecta a tiempo y se inicia el tratamiento, el fracaso en la vida por venir.

La valoración ante un supuesto Asperger se basa en la aplicación de Protocolos como la Escala Australiana (recogida en Equipo Deletrea), que cuantifica, entre otros, el grado de:

- I. Habilidades sociales y emocionales: ¿Sabe jugar con otros niños? ¿Los busca en el recreo o prefiere estar solo? ¿Interviene socialmente a destiempo o de forma inadecuada? ¿Entiende las expresiones emocionales?...
- II. Habilidades de comunicación: ¿Sabe encontrar un segundo sentido a las frases? ¿Es monótono en su forma de hablar sin enfatizar en lo importante? ¿Procura evitar el contacto visual en las conversaciones? ¿Su lenguaje es demasiado preciso o pedante? ¿Lleva el tema de las conversaciones a lo que a él le gusta sin importarle cortar la frase a los demás?...
- III. Preferencias de conocimientos: ¿Están por encima de lo habitual para su edad? Lee compulsivamente sobre temas que no suelen ser los comunes a su edad como por ej. prefiere profundizar en astronomía y no le tientan los libros de aventuras. ¿Tiene una excelente memoria de detalles de tiempo atrás ya olvidados por la mayoría?

A lo que se suma el miedo o angustia inusual a algunos sonidos del ámbito normal o a ruidos estridentes ocasionales, caricias suaves, lugares atestados de gente...o la tendencia a aletear las manos, balancearse o a mostrar tics faciales, máxime si está nervioso, o el umbral alto para el dolor.

## LOS "SAVANT"

A finales del S. XVIII, Benjamín Rush describe un paciente psiquiátrico que hacía sorprendentes cálculos numéricos en cuestión de segundos, denominándole "idiot savant", porque en otros aspectos de su intelecto estaba disminuido. Un siglo más tarde, Sir Langdon Down usa el mismo término para las personas que con bajo cociente intelectual tienen alguna y concreta habilidad mental. Desde entonces, estos excepcionales y discordantes casos han sido objeto de estudio para conocer que secretos guarda nuestro cerebro que es capaz de tan extraordinarias luces. Pero incluso con la aplicación de las más sofisticadas técnicas, no se ha podido llegar a un conocimiento de su causa íntima.

¿Se dan con frecuencia estos rasgos? No. Se evalúa que uno de cada 2.000 deficientes mentales tiene alguna habilidad inesperada: artística, numérica, memorística, lingüística... y que la mitad de los "savant" tienen algún rasgo autista. Y si consideramos a la generalidad de los autistas, uno de cada 10 tiene alguna capacidad excepcional para algo fuera de lo común. Son los llamados autistas sabios.

Para todos los "savant", su facilidad numérica, o su memoria fotográfica persistente y exacta es tan natural como la de andar sin pensar en que hay que guardar el equilibrio y mover alternativamente las piernas, pero en general, su uso queda limitado por el fallo en otros aspectos intelectuales: son bibliotecas cerebrales de libros cerrados. Y también aquí se da el caso de que la mayoría son varones.

Pero no todos los "savant" son deficientes mentales ni autistas, aunque puedan asociar alguna excentricidad o rareza en su comportamiento social, en sus relaciones afectivas... sin entrar de lleno en el campo patológico, aunque sí pudieran rozarlo. Ni tampoco todos son congénitos, pues se han descrito formas adquiridas tras lesiones cerebrales en que con o sin detrimento de otras, se destapaban capacidades inusitadas y desconocidas por el paciente. Nuestro cerebro sigue estando lleno de enigmas.

## OTROS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA)

Muchas otras formas de expresión autista existen, porque cada persona tiene sus propias características, e incluso en los casos en que en una familia se da más de un paciente, estos pueden ser diferentes en su expresión. Así, no todos encajan en los cuadros neuro-psiquiátricos vistos previamente y por ello hay que considerar el **Trastorno Desintegrativo Infantil**, encuadrable en algunos casos en lo que antes se denominaba Demencia Infantil de Heller, y que tras

un tiempo de normalidad clínica que incluso puede llegar a los 2 años, muestran una regresión progresiva de lo adquirido en lenguaje, comportamiento social, control de esfínteres, habilidades motoras... apareciendo manías motóricas repetidas y formas de comportamiento anómalas. En estas situaciones, hay que valorar la posibilidad de estar ante un error innato del metabolismo, tal como ocurre en la enfermedad de Sanfilippo, en una forma de neurolipidosis de manifestación tardía...

Y cuando no encaja en cuadro alguno de los anteriores, ni se define una causa primaria, estamos ante un **Trastorno General del Desarrollo no Específico**: reúne datos del espectro autista, asocia déficit intelectual, frecuentes convulsiones y suele ser varón.

## AFECCIONES CONCRETAS QUE PUEDEN ASOCIAR RASGOS DEL ESPECTRO AUTISTA

En ella, la causa, siempre genética, es conocida:

- **El síndrome de Andreas Rett**, más frecuente en niñas (lo que rompe la tradición masculina del autismo), de también variable expresión, que en su forma clásica se manifiesta por una microcefalia manifestada post-natalmente y que asocia tras un periodo de meses de normalidad (o pseudo-normalidad), un freno e incluso regresión mental, con movimientos repetidos de los que el paradigmático es el frotarse las manos como si de lavarlas se tratara, acompañándose de fascinación por la música y el agua, alteraciones EEG... Además, hay formas de manifestación neonatal, sin periodo de latencia, y otras con lenguaje preservado, sin olvidar los varones con microcefalia y retraso mental habitualmente importante. Una minoría (entre un 3-10%), tienen algo del comportamiento autista. Su origen está en una mutación, microdelección o duplicación del gen MECP2, situado en Xq28, habiéndose identificado otros (CDKL5 con convulsiones, y FOXP1 de manifestación post-neonatal precoz) que pueden originar expresiones parecidas. Lo más sorprendente de este cuadro clínico, es que hay familias en las que la alteración identificada en una paciente en el gen MECP2, se encuentra en su madre o en otra hermana, clínicamente normales, y ello derivado muy posiblemente de la inactivación del cromosoma X portador de la mutación. Ello implica una total inseguridad a la hora del asesoramiento genético, cuya transmisión se hace bajo el patrón dominante ligado a X.
- **El síndrome FRAXA o fragilidad Xq27**, es la causa hereditaria más frecuente de retraso mental, y la segunda genética tras el S. de Down, haciéndolo merced al meca-

nismo de transmisión semidominante ligado a X. La mayoría son varones con grados variables de retraso psicomotor y déficit mental en la vida adulta. Asocian retraso inicial del lenguaje, con ecolalia posterior, risa inmotivada y a destiempo, hiperactividad y déficit de atención, y suelen tener orejas grandes y despegadas, cierto grado de macrocefalia, cara alargada y a veces con asimetría, tendencia a la hiperlaxitud ligamentosa (con mayor incidencia de prolapso de la válvula mitral), y a partir de la pubertad, macroorquidismo llamativo sin mayor líbido. Sin embargo, entre un 15-20% pueden tener algún rasgo autista: no miran a los ojos, rechazan el contacto físico, asocian estereotipias, se retraen en lo social... La identificación, por técnicas de genética molecular, permite hallar la mutación completa (más de 200 expansiones del triplete CCG) y déficit consiguiente en la formación de la proteína FMR1, lo que conlleva las manifestaciones clínicas obligadas en los hombres, o el estado de premutación (entre 50 y 200 expansiones) tanto en hombres y mujeres (varones y mujeres sanos portadores), o la mutación completa en mujeres, que pueden ser de inteligencia normal o disminuida. Un hecho interesante es que en el caso de la premutación, las mujeres tienen mayor incidencia tanto de menopausia precoz por fallo ovárico, y de inestabilidad emocional, mientras que los varones, de temblor y pérdida de memoria a edades relativamente precoces en la vida adulta. El consejo genético es fundamental tras el descubrimiento de una persona afectada (se evalúa en 1/4.000 varones y representa el 2% de todas las personas con rasgos autistas), sabiendo que tras una mujer o un varón con este déficit mental, hay obligadamente una madre portadora (la expansión sólo se amplifica en la meiosis materna), y que tras ella puede haber un abuelo portador de premutación o una abuela con pre o mutación completa, y de ahí se ha de seguir el hilo conductor para el asesoramiento genético familiar como único mecanismo de prevención, dado que no existe tratamiento curativo.

Otras afecciones pueden asociar rasgos autísticos, aunque con una baja tasa de incidencia. Ellas son la **Neurofibromatosis de Von Recklinghausen (NF1)**, afección de transmisión autosómica dominante, de manifestaciones clínicas evolutivas: manchas café con leche y efélides, neurofibromas puntuales o plexiformes, deformidades óseas en etmoides o raquis preferentemente, nódulos de Lisch, gliomas del nervio óptico y otros riesgos tumorales... y que puede cursar con macrocefalia y dificultades de aprendizaje que junto a algún rasgo de fallo en la comunicación social, aislamiento... remeda al autismo.

Otra entidad relacionada es la **Esclerosis Tuberosa de Bourneville**, sospechada ante manchas hipocrómicas habitualmente de forma lanceolada y confirmadas con la lámpara ultravioleta, que en la etapa pediátrica puede cursar de forma poco sintomática mientras no aparezcan convulsiones, calcificaciones cerebrales, afectación en la piel, corazón o quistes renales... y cuya demostración genética pasa por el estudio de los genes TSC1 y 2.

Además, se ha citado componente autista en niños con **Alteraciones Cromosómicas**: en S. de Down (trisomía 21), al igual que en otras cromosomopatías estructurales: del(22q13) o dup(15q11-13) que significan 1-2% de TEA, o deleción de la misma región en el cromosoma materno (S. de Angelman), en 7q22 (gen RELN) o en 7q31 (gen MET)..., bien visibles al microscopio, bien detectadas por técnicas citogenético-moleculares (MLPA subtelerómicas, CGH arrays), y que significan entre un 10-15% de los niños y niñas que se estudian por TEA (Brkanac).

Ocasionalmente concurren en **patologías de causa genética** como el S. de Smith-Lemli-Opitz, metabolopatía del colesterol por error innato del metabolismo de su enzima precursora (colesterol reductasa) y transmitido de forma autosómica recesiva (Gen DHCR7), que condiciona una encefalopatía de grado intenso con dismorfias faciales, genitales..., o en la forma congénita de la Miopatía de Steinert, de patrón autosómico dominante y debida a la expansión patológica del triplete CTG..., o en el S. de Smith-Magenis, el de Cowden-Bannayan-Riley-Ruvalcaba (gen PTEN) (Herman), el de Juan Sotos (Gen NSD1)...

También se han visto TEA en niños nacidos de madres alcohólicas, con lesiones residuales de embriopatía rubéolica, citomegálica, o por hidantoínas en el curso de tratamientos de embarazadas epilépticas, o en pacientes con fenilcetonuria, o con embriopatía thalidomídica...(Muhle)

Y por supuesto que es preciso plantear **Diagnósticos Diferenciales** en algunos pacientes. Así, los niños en orfandad recluida en asilos, muestran rasgos autistas que desaparecen al normalizar su vida de relación afectiva; niños con hipoacusia y déficit visual que pueden remedar un autismo precoz; el mutismo electivo y ocasional aunque repetido; la esquizofrenia que ocasionalmente aparece en la primera infancia tras un periodo de plena normalidad, con alucinaciones e ilusiones características, lenguaje incoherente..., más ausencia de desarrollo social; el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC): Conducta y gustos inusuales, conservando el lenguaje y las habilidades sociales y comunicativas; el trastorno evitativo de la personalidad con ansiedad y negación a enfrentarse a algunas situaciones sociales... y por supuesto el retraso mental de causa desconocida que puede

tener algún rasgo de TEA pero en donde la valoración de sus capacidades suele mostrar una línea bastante uniforme frente al autista con retraso mental asociado en que hay puntas de habilidades no sólo normales sino a veces superiores.

Todos ellos son discriminados por el psiquiatra infantil que es el que en última instancia pone en su justo sitio el diagnóstico de la existencia o no de un Trastorno del Espectro Autista.

**Y CON TODO LO VISTO ¿CUÁL ES LA CAUSA DE LAS FORMAS PURAS DE AUTISMO, QUE SIGNIFICAN HASTA EL 90% DE TODOS LOS PACIENTES CON TEA?**

Empiezo por decir que no existe un marcador biológico común, por lo que el diagnóstico sigue apoyándose en la clínica. Excluidas las formas sindrómicas como las leídas en líneas precedentes, la investigación etiológica del Autismo de Kanner y del S.de Asperger, es como decía un clásico español sobre el largo puente del río Manzanares con tan escasa agua: “Muchos ojos para tan pocas lágrimas”, pues muchas son las investigaciones abiertas, y pocos y aislados, los resultados. Sin embargo, hay suficientes conocimientos para pensar que su causa no es única –lo que explica la variabilidad expresiva–, más genética que ambiental y más poli que unigénica.

Clásicamente se estudió la incidencia familiar, la diferencia entre gemelos y el reparto por sexos, con el hallazgo de la ostensible y mayor concordancia entre monozigotos, la baja frecuencia en mujeres y la más alta intrafamiliar, y sus resultados dieron las bases para excluir las teorías iniciales del origen ambiental puro en familias emocionalmente frías y con poca afectividad hacia sus hijos.

Los datos a tener en cuenta son:

- El 95% son esporádicos. Las formas familiares, no siguen patrón mendeliano.
- La concordancia es del 75% en gemelos monozigotos y de menos del 10% para los dizigotos: demostración de factores genéticos.
- El riesgo para un 2º hijo autista es de 5 a 6% (el general para un único hijo afectado es 1/750): Por tanto, se incrementa en más de 40 veces.
- El predominio en varones es de 3-4/1 como media de varios estudios. Se plantea así la posible influencia gonosómica en el marcaje cerebral.
- Se da en todas las razas y etnias, con alta incidencia en judíos: ¿Consanguinidad? ¿Factor étnico?
- ¿Influencia de la añosidad reproductiva? Se ha publicado que la maternidad y/o la paternidad superior a 40

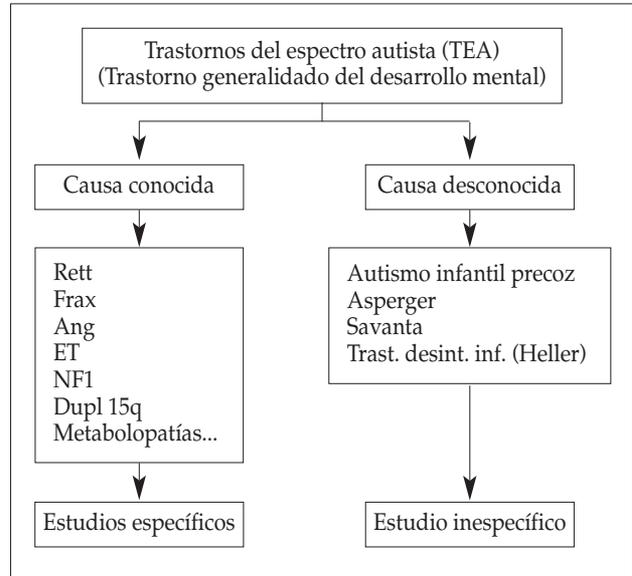


Figura 2.

años favorecen el autismo en la descendencia. Así, por cada 5 años de incremento en la edad materna, el riesgo aumenta un 18%, o sea, una mujer de 30 años tiene 18% más de probabilidades de tener un hijo autista que una de 25 años, y así sucesivamente. (Shelton)

- Dermatoglifos inhabituales: Número total de crestas digitales disminuido por exceso de arcos, así como bajo valor del a-b total y aumento del número de crestas palmares aberrantes (Arrieta).
- Y cuando hay “Carga Familiar”: Trastornos de afectividad, ansiedad, timidez... en los padres, la pregunta es: *¿Se trata de un factor genético o es acaso ambiental?*

**PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO ANTE UN PACIENTE**

Como en todas las ramas de la medicina clínica, los pasos a seguir son la anamnesis y la exploración, más las preguntas dirigidas específicamente a conocer rasgos similares en otras personas de la familia inmediata, las incidencias gestacionales, del parto y periodo neonatal, el desarrollo psicomotor y sus características afectivas, el ambiente de crianza... y si con todo ello encontramos datos sugerentes de una forma sindrómica (5-10% de casos), orientamos el estudio de forma específica, tal como se recoge en la figura 2.

Si aún a dismorfias, retraso mental, micro o macrocefalia no familiares, epilepsia, sordera, déficit visual... el estu-

dio es más genérico en la búsqueda de alteraciones cromosómicas –más estructurales que numéricas–, y con frecuencia se precisa para su identificación del cariotipo de alta calidad. Si el cariotipo es normal, el estudio de regiones subtelo méricas, acaso la hibridación in situ fluorescente, o la hibridación genómica (CGH arrays) que encarece obviamente la investigación, aunque justificada plenamente cuando hallamos la causa y podemos ofrecer un asesoramiento genético eficaz. (Fig. 3).

El planteamiento anterior es válido para las formas puras, pues en un 75% se suma algún grado de déficit mental y en un 10-25% epilepsia, amén de la común macrocefalia.

### ¿Y CUÁLES SON LOS RESULTADOS?

En un reciente estudio (Shen) de 933 pacientes con TEA, y con relación hombre/mujer de 4.24/1, el cariotipo halló alteraciones en el 2.23% y el estudio de expansión para el S. FRAXA, tan sólo el 0.23%, mientras que por CGH arrays para todo el genoma, el porcentaje de alteraciones cromosómicas clínicamente significativas fue del 7%, predominando las deleciones sobre las duplicaciones (6.3/3.7). No se halló patología alguna en los 31 pacientes con Asperger.

### ¿QUÉ OTROS GENES PUEDEN ESTAR RELACIONADOS CON LOS TEA?

- Los estudios en familias en donde había más de una persona afectada por TEA, han permitido señalar la influencia de distintos genes cuyas mutaciones pudieran estar implicadas en la causa del autismo, puro o sindrómico (Lintas):
- Haploinsuficiencia del gen SHANK3/PROSAP2: 22q13. (Involucrado en sinapsis) (1% TEA). Conlleva déficit severo de lenguaje y sociabilidad (Moessner)
  - Delección o duplicación microcitogenética: 7q31-32 (gen SPCH1): asocia ausencia de bulbos olfatorios e hipocusia.
  - Delección Xq13 y Xq22.3 (genes NLGN3 y 4: neuroligina) ¿Implican defecto en la sinaptogénesis?. Asocian tics y ansiedad. (Thomas, Jamain) (<1% de TEA).
  - HOXA1 (gen homeobox en 7p15), que muta en recesivo para asociar autismo con sordera, anomalías tronco-encefálicas y alteraciones visuales. (Bosley)
  - Genes de susceptibilidad: Neurexina (NRXN 1, 2, 3), en 2q32, 11q13, 14q24.3...Representan el 1.5% de TEA.. Suman variables síntomas tales como hiperactividad,

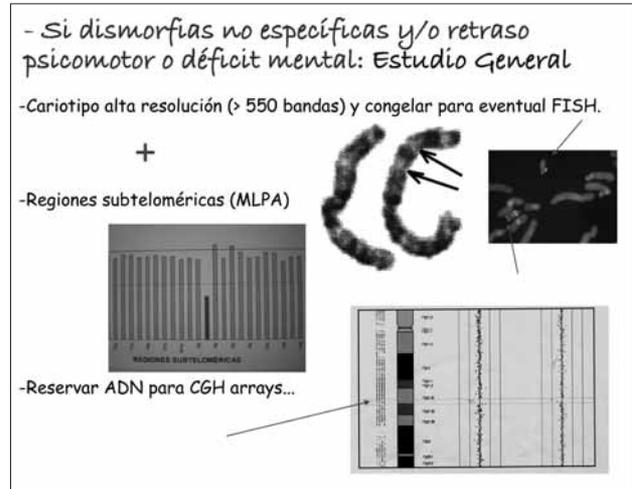


Figura 3.

depresión, convulsiones, dificultades de aprendizaje y acaso dismorfias (Kim).

- Genes involucrados en la mielinización: SLC25A12 en el Cr2 que está involucrado en la función mitocondrial y el mantenimiento de los niveles de ATP en la célula. La mielinización afecta a la conectividad neuronal y ésta puede ser parte de la causa del comportamiento de las personas con TEA. (Courchesne)
- GABRA4 y GABRB1, genes receptores GABA. Tienen un papel en la ansiedad. Asociados con el autismo, su disrupción puede manifestarse como epilepsia.
- Captación de serotonina: En cerca de 30% de los individuos con TEA se observan niveles elevados de serotonina. Al tratar a estos pacientes con inhibidores de la reutilización de serotonina, los síntomas mejoran. Se piensa que algunas variantes del gen 5-HTTLPR pueden contribuir a las manifestaciones de TEA.
- Y otros.

### Y CON TODO ELLO ¿QUÉ CAMINO DE INVESTIGACIÓN SE SIGUE?

Belmonte y Bourgeron proponen un modelo de interpretación biológica del ser autista en donde genes conocidos de causas sindrómicas como el FMR1 (S.FRAXA), MECP2 (S. RETT), PTEN (Cowden-Bannayan), TSC, NF1..., originan modificaciones en la red neuronal de acción derivándose de ello y en función de la especificidad de cada uno, anomalías en el número, forma y conexión de las sinapsis que abocarían a déficit mental, desbalance entre excita-

ción e inhibición (Glutamato-GABA) con susceptibilidad a la epilepsia y fallos en el procesamiento de la información neuronal, incremento del número de células cerebrales con la macrocefalia habitual, y aumento de la serotonina que tendría implicación en los trastornos obsesivos-compulsivos. Esta podría ser una explicación para la Fragilidad Xq27, el S. de Rett, la duplicación de 15q11-q13...

Para las formas no sindrómicas, la combinación de varios polimorfismos con variable número de copias (CNV-s), estarían implicados en desbalance en el desarrollo y función cerebral del ser autista, lo que apoya el concepto de herencia oligogénica propuesto por Brkanac, en la cual hay un efecto aditivo de genes de susceptibilidad para el autismo, los cuales presentan en su secuencia un número variable de copias de nucleótidos normales. El conocimiento de los rasgos genéticos de las familias con más de un afectado, puede llevar a diseñar biochips que permitan el diagnóstico biológico en las formas puras.

## BIBLIOGRAFÍA

- Arrieta MI, Martínez B, Criando B, Simón A, Salazar L, Lostao CM. *Am J Med Genet.* 2005; 35: 1-9.
- Asperger H. Die "Autistischen Psychopathen" im Kindersalter. *Arch Psych Nervenkr.* 1944; 117: 76-136.
- Belmonte MK, Bourgeron T. Fragile X syndrome and autism at the intersection of genetic and neural networks. *Nature Neurosci.* 2006; 9: 1221-1225.
- Bleuler E. Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien. En: Anschaffenburg G, ed. *Handbuch der Psychiatrie.* 1911.
- Boslye TM, Salih MA, Alorainy IA, Oystreck DT, Nester M, Abu-Amero KK et al. Clinical characterization of the HOXA1 syndrome BSAS variant. *Neurology.* 2007; 69: 1245-1253.
- Brkanac Z, Raskind WH, King BH. Pharmacology and genetics of autismo: implications for diagnosis and treatment. *Per Med* 2008; 5: 599-607.
- Courchesne E, Pierce K. Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. *Curr Opin Neurobiol.* 2005; 15: 225-230.
- Equipo Deletrea: Sandra Freire Prudencio, María Llorente Comí, Ana González Navaro, Juan Martos Pérez, Candelas Martínez Díaz-Jorge, Raquel Ayuda Pascual. Josep Artigas. Un acercamiento al Síndrome de Asperger. Una guía teórica y práctica. Asociación Asperger de España y Real Patronato de Prevención de la Discapacidad. Madrid. 2004.
- Herman GE, Butter E, Enrile B, Pastore M, Prior TW, Sommer A. Increasing knowledge of PTEN germline mutations: Two additional patients with autismo and macrocephaly. *Am J Med Genet.* 2007; 143: 589-593.
- Jamain S, Quach H et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autismo. *Nat Genet.* 2003; 34: 27-28.
- Kanner L. Autistic disturbance of affective contact. *Nerv Child.* 1943; 2: 2-7.
- KimHG, Kishikawa S, Higgins AW, Seong IS, Donovan DJ, Shen Y et al. Disruption of neurexin 1 associated with autismo spectrum disorders. *Am J Hum Genet.* 2008; 82: 199-207.
- Lintas C, Persico AM. Autistic phenotypes and genetic testing: state of the art for the clinical geneticist. *J Med Genet.* 2009; 46: 1-8.
- Moessner R, Marshall CR, Sutcliffe JS, Skaug J, Pinto D, Vincent J et al. Contribution of SHANK3 mutations to autismo spectrum disorders. *Am J Hum Genet.* 2007; 81: 1289-1297.
- Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autismo. *Pediatrics.* 2004; 113: e472-486.
- Shelton JF, Tancredi DJ, Hertz-Picciotto I. Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autismo risk. *Autism Research.* 2010; 3: 30-39.
- Shen Y, Dies KA, Holm IA, Bridgemohan C, Sobeih MM, Caronna EB et al. Clinical genetic testing for patients with autismo spectrum disorders. *Pediatrics.* 2010; 125: 727-735.
- Thomas NS et al. Xp deletions associated with autismo in three females. *Hum Genet.* 1999; 104: 43-48.
- Wing L. A Asperger's syndrome: A clinical account. *Psychol Med.* 1981; 11: 115-129.