

# El autismo síndrómico:

## II. Síndromes de base genética asociados a autismo

J. Artigas-Pallarés<sup>a</sup>, E. Gabau-Vila<sup>b</sup>, M. Guitart-Feliubadaló<sup>c</sup>

*SYNDROMIC AUTISM: II. GENETIC SYNDROMES ASSOCIATED WITH AUTISM*

**Summary.** Introduction and development. *In this study we report on the different genetic syndromes in which autism has been described as one of the possible manifestations. Conclusions. Certain genetic syndromes are providing us with extremely valuable information about the role played by genetics in autism. This is the case of the following syndromes: Angelman syndrome, Prader-Willi syndrome, 15q11-q13 duplication, fragile X syndrome, fragile X premutation, deletion of chromosome 2q, XYY syndrome, Smith-Lemli-Opitz syndrome, Apert syndrome, mutations in the ARX gene, De Lange syndrome, Smith-Magenis syndrome, Williams syndrome, Rett syndrome, Noonan syndrome, Down syndrome, velo-cardio-facial syndrome, myotonic dystrophy, Steinert disease, tuberous sclerosis, Duchenne's disease, Timothy syndrome, 10p terminal deletion, Cowden syndrome, 45,X/46,XY mosaicism, Myhre syndrome, Sotos syndrome, Cohen syndrome, Goldenhar syndrome, Joubert syndrome, Lujan-Fryns syndrome, Moebius syndrome, hypomelanosis of Ito, neurofibromatosis type 1, CHARGE syndrome and HEADD syndrome. [REV NEUROL 2005; 40 (Supl 1): S151-62]*

**Key words.** Angelman syndrome. Autism. Behavioural phenotypes. Fragile X syndrome. Prader-Willi syndrome.

### DELECCIONES Y DUPLICACIONES 15q11-q13

En los últimos años ha despertado gran interés en el estudio del autismo la región 15q11-q13. Se supone que esta región está implicada en el 1-4% de los casos de autismo [1,2], con lo cual se convierte en una de las causas genéticas identificadas más frecuentes.

En esta región se pueden distinguir tres situaciones distintas asociadas a autismo: síndrome de Prader-Willi (SPW) con autismo, síndrome de Angelman (SA) con autismo y duplicación 15q-q13 con autismo.

#### *Síndrome de Prader-Willi*

El SPW se genera por una falta de expresión de 15q11-q13 de origen paterno. Hay que decir que la expresión de 15q11-q13 es distinta en el alelo paterno y en el alelo materno; por ello, según deje de expresarse uno u otro, aparecerá el SPW (falta de expresión de 15q11-q13 de origen paterno) o el SA (falta de expresión de 15q11-q13 de origen materno). En el SPW, la desactivación de los genes de esta zona puede tener tres orígenes distintos: (1) mutación del gen de origen paterno, (2) disomía uniparental (DUP) de origen materno, y (3) mutación de la impronta. Esta región se regula de acuerdo con el mecanismo de la impronta. La impronta es el mecanismo (metilación) por el cual ciertos genes, o grupos de genes, son modificados de forma distinta según sean heredados del padre o de la madre, por ello se expresa de forma distinta el alelo paterno o materno. Por lo tanto, si existe una delección en el alelo procedente del padre, la zona borrada, no puede ser compensada por el alelo materno a causa de su impronta.

Si existe una disomía uniparental de origen materno, ambos alelos llevan la impronta materna, por este motivo, no puede expresarse la zona que debería aportar el padre. En este caso,

*Aceptado: 30.01.05.*

<sup>a</sup> Unidad de Neuropediatría. <sup>b</sup> Unidad de Genética. <sup>c</sup> Laboratorio de Genética (UDIAT-Centre Diagnòstic). Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell, Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Josep Artigas. Apartado de Correos 379. E-08200 Sabadell (Barcelona). E-mail: 7280jap@comb.es

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

los efectos prácticos son similares a los de la delección de procedencia paterna. La mutación de la impronta paterna también genera dos alelos con impronta materna, por tanto, en este caso, ocurre lo mismo que en la delección paterna (Fig. 1).

La figura 2 muestra la región 15q11-q13, distinguiendo la región correspondiente a la expresión paterna, responsable del SPW y la región materna responsable del SA. En un individuo normal, cada alelo funciona de forma distinta permitiendo únicamente la expresión paterna o materna en función de la impronta.

El SPW se caracteriza por: hipotonía, hipogonadismo, retraso mental y obesidad. Su fenotipo conductual, muy característico, consiste en: conducta centrada en la obtención de comida, tozudez, conducta manipuladora y síntomas obsesivo-compulsivos [3]. En cuanto al perfil cognitivo, existen buenas capacidades perceptivas visuoespaciales, si bien la memoria a corto plazo, visual, motora y auditiva, suele ser débil. Acostumbran a tener buenas aptitudes domésticas, tales como cocinar y hacer la limpieza. Sin embargo, sus habilidades sociales son escasas. En general son muy habladores, con tendencia a ser perseverativos y llevar la conversación a un abanico de temas, respecto a los cuales son reiterativos. En un estudio que realizamos en 27 pacientes afectados de SPW mediante el cuestionario de Achenbach; pudimos apreciar que algunas de las conductas que manifiestan los niños con SPW son habituales en el retraso mental; pero una parte de ellas son específicas del síndrome, es decir no vinculadas al retraso mental. Comparando las respuestas al cuestionario de Achenbach del grupo de pacientes con el SPW con las obtenidas en una muestra de pacientes con retraso mental, de la misma edad y nivel intelectual, las conductas más frecuentes en el grupo SPW y, por tanto, supuestamente no ligadas al retraso mental fueron: come demasiado, roba en casa, le gusta estar solo, roba fuera de casa y se preocupa demasiado por el orden y la limpieza [4].

Por lo menos una parte del fenotipo conductual del SPW, podría explicarse por una alteración en el metabolismo de la oxitocina. Se conoce que la región crítica del SPW del cromosoma 15 podría relacionarse con algunas formas de trastorno obsesivo-compulsivo [5]. Se ha visto que los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo tienen niveles más altos de oxitocina que la población normal [6]. A su vez, la oxitocina se relaciona con

diversas conductas, entre ellas: la limpieza obsesiva, la agresividad, la regulación del apetito y el apego. Se ha visto que en el SPW están disminuidas las neuronas secretoras de oxitocina en el núcleo paraventricular del hipotálamo. También se ha podido comprobar que en el SPW existe un elevado nivel de oxitocina en el líquido cefalorraquídeo. De ello se concluye que los niveles alterados de oxitocina pueden relacionarse con falta de saciedad, compulsión, pellizcamiento de la piel y otras conductas dentro del espectro de manifestaciones obsesivo-compulsivas [7].

En otro estudio, utilizando el cuestionario Brief, que valora las funciones ejecutivas a partir de las conductas observadas por los padres, se identifica un fuerte componente disejecutivo en la muestra de niños con SPW [8], dato que supone una aproximación al autismo, puesto que la disfunción ejecutiva se sitúa en el núcleo neurocognitivo del autismo [9].

Si bien la mayor parte de pacientes con SPW no son autistas; se deben tomar en consideración dos hechos. Por un lado han sido descritos casos que comparten los dos diagnósticos: autismo y SPW [10,11]. Resulta sumamente interesante el hecho de que los casos de autismo y SPW coincidan todos con una DUP materna, lo cual sugiere que el autismo podría estar vinculado a una sobreexpresión de un gen 'materno' en esta región (Fig. 2).

Por otro lado, analizando detenidamente como se manejan socialmente y teniendo en cuenta sus disfunciones ejecutivas, emergen una serie de características que permiten aproximar los pacientes con SPW a los trastornos del espectro autista (TEA). Dichas conductas son:

- Dificultad para entender las emociones: las personas con SPW solo reconocen dos o tres emociones dentro de un continuo de felicidad extrema a gran tristeza.
- Dificultad para predecir la conducta o estado emocional de los otros.
- Problemas para inferir intenciones en los otros.
- Sentido de la justicia, extraordinariamente desarrollado, pero generalmente sesgado en su provecho.
- Egocentrismo, con poca habilidad para monitorizar las conductas.
- Excesiva rigidez e incapacidad para alterar su conducta.

Estas características, propias del autismo, se han puesto en evidencia en las personas con SPW mediante la utilización de las siguientes escalas: *Autism Behaviour Rating Scale*, *William Autism Rating Scale*, *Australian Asperger Scale* y *Social Skills Rating Scale* [12].

El interés del SPW con respecto al autismo, no viene tanto a partir de la poco frecuente asociación entre ambos trastornos, sino porque permite entender alguno de los mecanismos genéticos y neuroendocrinos implicados en el autismo.

### Síndrome de Angelman

El SA tiene una gran similitud genética con el SPW, aunque ambos síndromes son clínicamente muy distintos. Las tres alteraciones genéticas descritas para el SPW pueden generar el SA, pero en este caso la alteración ocurre en el alelo de procedencia materna. Además en el SA también es posible la existencia de una mutación en un solo gen, el *UBE3A/E6AP* [13]. Esta mutación puntual se detecta en el 20-25% de pacientes. Independientemente de que la causa del SA sea la mutación *UBE3A/E6AP*, o cualquiera las alteraciones genéticas descritas previamente, el gen responsable del fenotipo del SA es el *UBE3A*, que codifica

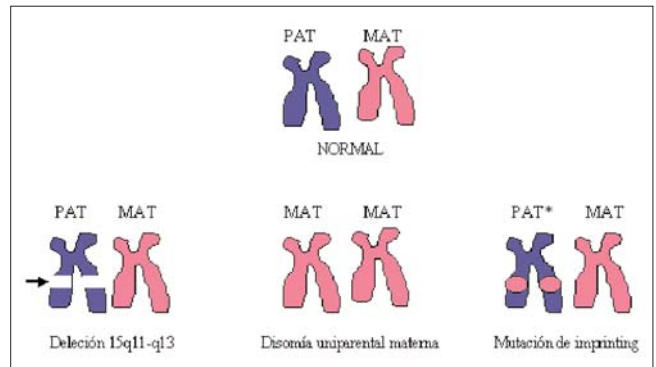


Figura 1. Alteraciones genéticas del síndrome de Prader-Willi.

la E6AP-3A ubiquitinproteínligasa, importante para la degradación de proteínas en las neuronas. En los pacientes con SA, el retraso en el desarrollo es evidente de forma precoz. La mayoría de niños con SA pronuncian apenas algunas palabras simples. A partir del primer año suelen mostrarse cariñosos, con risa fácil y apariencia feliz, sin la necesidad de un estímulo apropiado. Las alteraciones neurológicas también son muy típicas. Hay hipotonía de tronco con hipertonia de extremidades, tendencia a caminar con las piernas rígidas, amplia base de sustentación y brazos flexionados. La falta de equilibrio es habitual. Suele haber temblor. Suelen ser hiperactivos, fácilmente excitables, y es característico el movimiento de aleteo de las manos. Es común el estrabismo. También resulta frecuente la existencia de convulsiones, a veces de muy difícil control. El perímetro craneal suele estancarse. Se observa protusión lingual, babeo y movimientos masticatorios. Los niños con SA acostumbran a sentir fascinación por el agua y por la música. A veces, la conducta puede parecer agresiva por su tendencia a tirar de los cabellos, pegar y pellizcar. Los niños con SA suelen ser fáciles de reconocer, tanto por sus características físicas como conductuales. Sin embargo, dado su retraso profundo, es difícil identificar el autismo en los niños con SA, sobretodo teniendo en cuenta que algunos síntomas de SA también son propios del autismo; como son: ausencia de lenguaje, aleteo de manos y problemas de relación social. La relación genética entre el SA y el autismo consiste en que en casos de autismo familiar se ha encontrado un desequilibrio en el extremo de gen *UBE3A*, tal como se pudo comprobar en 94 hermanos de familias con autismo idiopático [14]. Parece pues que este locus es importante por su efecto aditivo con otros genes relacionados con el autismo. En un estudio que ha valorado la prevalencia de autismo en el SA, se encontró que el 42% de pacientes con SA cumplían los criterios de autismo de acuerdo con el *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS). Además los pacientes con SA que fueron diagnosticados de autismo con el ADOS también cumplieron las condiciones exigidas por el *Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R); pero además mostraban unas puntuaciones más bajas en lenguaje, conducta de adaptación, y cognición. Estos datos ponen en evidencia la superposición que existe entre autismo y SA, y por tanto da soporte a que una disregulación en el gen *UBE3A* desempeña un papel importante en la base genética del autismo [15].

### Inversión-duplicación 15q11-q13

Las duplicaciones proximales 15q han sido halladas en individuos con autismo y con diversos grados de retraso mental. En

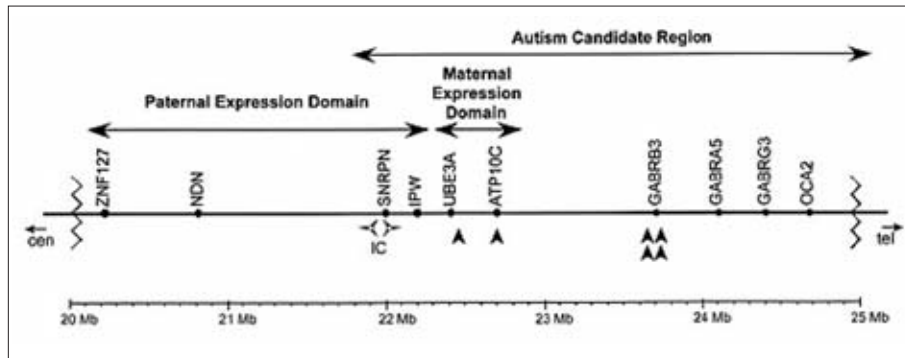


Figura 2. Región 15q11-13 del cromosoma 15.

algunos casos, madres no afectadas presentan la misma duplicación que sus hijos afectados. En un estudio en el que una madre era portadora de la duplicación, dos hijos autistas habían heredado de su madre la duplicación 15q11-q13, mientras que un tercer hijo no afectado, no había heredado la duplicación. La duplicación 15q11-q13 de la madre procedía *de novo* del cromosoma 15 paterno. Este caso pone en evidencia la importancia del origen paterno o materno de la duplicación, puesto que una herencia paterna de la duplicación produce un fenotipo normal, en tanto que la herencia materna genera autismo [16]. La explicación plausible de la razón del distinto impacto de la duplicación de procedencia paterna o materna ha de basarse en el fenómeno de impronta.

Este genotipo se ha encontrado en el 2-4% de autistas de causa desconocida. El fenotipo de estos pacientes comporta fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, epicantus, raíz nasal amplia, hipotonía, articulaciones metacarpofalángicas hiperextensibles, sindactilia parcial, criptorquidia y en algún caso macrocefalia. Tienen retraso mental o inteligencia límite y es frecuente el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDA/H) [17]. No todos los individuos con duplicación 15q de origen materno, tienen TEA. En un estudio con 17 pacientes procedentes de 6 familias, solo 4 tenían TEA, aunque el resto mostraban déficit sociales o de lenguaje de carácter leve. En dos casos había epilepsia, 11 tenían retraso mental leve, 3 tenían capacidad intelectual límite y 3 CI normal. La mayoría de estos pacientes no tenían rasgos dismórficos, aunque varios mostraban hipotonía, laxitud articular, desviación de las fisuras palpebrales hacia abajo y labios gruesos [18].

En cierto modo, la duplicación 15q11-q13 actúa de la misma manera que la DUP de origen materno, capaz de generar autismo, tal como se ha comentado en el apartado referente al SPW. La región duplicada puede contener otros genes contiguos, no vinculados a la impronta (marcador supernumerario invertido duplicado del cromosoma 15). Ello hace sospechar la intervención de estos genes, además del gen *UBE3A*, como se ha señalado en el SA. Estos genes, tal como se puede ver en la figura 2, son los genes receptores del GABA (ácido gamma-aminobutírico). La función de estos genes aporta interesantes sugerencias sobre la genética del autismo, puesto que intervienen en la transmisión gabérgica, en el establecimiento de la conectividad neuronal y tienen un papel central en el mantenimiento del tono inhibitorio en el cerebro adulto [19]. Por otro lado los agonistas de receptores GABA se han usado para tratar problemas relacionados con el fenotipo autista, incluyendo las convulsiones, la ansiedad y la fobia social. El gen candidato de esta región es el gen *GABRB3* [20].

## SÍNDROME X FRÁGIL

Entre el 4 y el 6% de los pacientes autistas tiene el síndrome X frágil (SXF) [21-23]. Casi todos los pacientes con el diagnóstico de SXF tienen síntomas de autismo (aleteo de manos, mal contacto visual, defensa táctil, lenguaje perseverante y problemas de relación social) [24]. Pero, si bien algunos síntomas del SXF se pueden considerar próximos a los TEA, otras manifestaciones, igualmente típicas del SXF, van en sentido contrario. Este es el caso del lenguaje receptivo y de la capacidad de imitación, que pueden

considerarse puntos relativamente fuertes del SXF.

La mayoría de estudios sobre prevalencia de autismo en SXF dan cifras entre el 25-33% [25-27]. El estudio de Sally Rogers, que obtiene una prevalencia del 33% de autismo, en preescolares con SXF, muestra que los niños que tenían ambas condiciones, mostraban un CI inferior al de los que únicamente tenían SXF o autismo. Además se ha comprobado que no hay correlación entre autismo y número de repeticiones CGG, cantidad de FMRP o cantidad de ARNm. Ello sugiere que los niños con autismo y SXF tienen un factor genético o ambiental adicional que contribuye al desarrollo del autismo. En algunos casos, el factor adicional es obvio, como ocurre cuando el SXF se asocia a otro síndrome neurológico, pues en estos casos la probabilidad de aparición de autismo se incrementa mucho. Esta situación ocurre cuando el SXF se asocia a síndrome de Down, parálisis cerebral, convulsiones y fenotipo Prader-Willi.

En un estudio más reciente, utilizando el ADOS en niños con mutación completa, la prevalencia de autismo y TEA se estimó en el 49% (33 y 16%, respectivamente) [28]. Con el uso de escalas más inespecíficas como el *Developmental Behaviour Checklist* (DBC-P), se ha obtenido que el 73% de pacientes con SXF presentan una puntuación superior al valor de corte para sospecha de autismo [29]. Ello sugiere que los niños con SXF tienden a presentar puntuaciones altas en los instrumentos diagnósticos de autismo, obviamente condicionado por el hecho de que, al igual que sucede con el SA, ambas condiciones comparten síntomas. Por esta razón, las pruebas de autismo, quizás deberían tener escalas específicas para los pacientes con SXF.

El SXF es la causa genética más frecuentemente hallada en el autismo. Por este motivo, la Sociedad Americana de Genética Humana, la Academia Americana de Pediatría, la Academia Americana de Neurología [30], y en nuestro país el Grupo de Estudio de los TEA del Instituto de Salud Carlos III [31], recomiendan el estudio molecular del SXF como rutina de estudio diagnóstico en los pacientes autistas.

## PREMUTACIÓN SXF

Hasta fechas recientes se ha venido considerando que el estado de premutación era totalmente asintomático [32-35]. Sin embargo, progresivamente, se han ido aportando datos en el sentido contrario. Si bien las manifestaciones clínicas en los individuos premutados pueden ser sutiles, vale la pena tomarlas en consideración, pues permiten entender a fondo la enfermedad. La repercusión clínica en la premutación se expresa a nivel físi-

co, cognitivo, emocional, endocrinológico y en relación con un síndrome de deterioro progresivo en edad avanzada. Por lo que respecta al fenotipo físico, aun sin tener la mutación completa, se pueden tener rasgos menos aparentes pero dentro del espectro de rasgos físicos propios del SXF [36,37]. En el aspecto cognitivo, hasta fechas recientes, no se habían encontrado datos que pudieran sugerir que los individuos premutados estuvieran afectados. Sin embargo, cuando se han buscado correlaciones entre variables cognitivas y nivel de FMRP se han empezado a encontrar argumentos positivos en este sentido [38-40]. Al estudiar aspectos más específicos del aprendizaje en mujeres premutadas se ha hallado un rendimiento más bajo en el cálculo matemático con relación a la lectura y la escritura. Este perfil, hallado en las premutadas, es el mismo, pero menos acentuado, que el de las mujeres con la mutación completa [41]. Así mismo, cuando se ha dirigido el estudio a aspectos neuropsicológicos específicos, tales como la función ejecutiva, también se ha hallado correlación entre la disfunción ejecutiva y el estado de premutación [42].

El hallazgo clínico más reciente entre los premutados es la descripción de un síndrome de temblor cerebeloso y atrofia cortical cerebelosa (FXTAS) en hombres de edad avanzada con la premutación FMR1. Nueve abuelos con la premutación y ARNm elevado desarrollaron temblor cerebeloso y atrofia cortical. Previamente habían mostrado dificultades para vestirse, conducir, escribir y comer. La resonancia magnética cerebral mostró: ventrículos dilatados, ligera atrofia cortical y atrofia cerebelosa grave. El inicio se sitúa entre los 53-63 años. Las pruebas neuropsicológicas mostraron pérdida de memoria, además de déficit de funciones ejecutivas y habilidades visuoespaciales. El curso es progresivo. La conclusión es que un déficit moderado de FMRP o un excesivo aumento de FMR1-ARNm pueden generar patología retardada del sistema nervioso central (SNC) en un limitado número de pacientes con la premutación, posiblemente interactuando con otras mutaciones que afectan al SNC [43,44].

Al margen de los pacientes con FXTAS, ha sido demostrado que en los varones premutados están aumentados de tamaño, el cerebelo, el complejo amígdala-hipocampo, el caudado, la ínsula, el tálamo izquierdo y el giro pre y poscentral derecho [45], tal como se ha visto mediante estudios volumétricos de resonancia magnética cerebral. Además, también se ha demostrado que los cambios en el caudado y la ínsula están relacionados con el nivel de ARNm [46].

La relación entre el autismo y la premutación SXF ha adquirido en los últimos años considerable interés pues nos va a ayudar a desvelar alguno de los eslabones en la comprensión del autismo. Si bien la mayor parte de varones premutados no presentan ninguna manifestación neurocognitiva se ha encontrado que algunos de ellos cumplen los criterios de TEA. La prevalencia de TEA en premutación SXF se ha estimado en 1 de 6 premutados [47], 4 de 10 [48] y 2 de 7 [49], si bien las muestras de estos estudios son muy sesgadas, por proceder de grupos de premutados, reclutados precisamente por tener algún problema. En un estudio más reciente, cuyos resultados son preliminares, se incluyen 25 pacientes premutados, de los cuales 15 fueron identificados a partir de haber consultado por algún problema neurocognitivo y 10 fueron seleccionados simplemente por ser hermanos premutados de pacientes con SXF. En el grupo de premutados que consultaban por algún problema, el 60% tenían puntuaciones dentro del rango de TEA en el SCQ (*Social Communication Questionnaire*); en tanto que entre los premutados

hermanos de pacientes con SXF el 10% también se podían incluir dentro de los TEA, de acuerdo con el mismo cuestionario [50]. Esto indica que la relación entre autismo y premutación no se puede explicar simplemente por un sesgo de selección de premutados que consultan precisamente por tener algún problema. Aunque no se conoce la causa de la coincidencia de TEA y premutación, se especula que podría estar en relación con el aumento del ARNm, el cual que pudiera tener un efecto tóxico sobre las neuronas y los astrocitos [50].

## SÍNDROME DE WILLIAMS

Se caracteriza por la presencia de rasgos físicos peculiares que incluyen: cara de duende, problemas cardíacos y vasculares, irritabilidad, anomalías renales y dentales, hiperauctasia y problemas músculo esqueléticos. El síndrome de Williams (SW) está causado por una microdelección del gen de la elastina y del gen de un enzima denominado LIM-cinasa [51]. Ambos genes se ubican en la pequeña zona 7q11.23 [52]. Los niños con SW pueden tener prolapso rectal, hernias inguinales e hipercalcemia idiopática, que se manifiesta durante los dos primeros años de vida. Presentan un retraso en su desarrollo motor y cognitivo, sin embargo son muy charlatanes con un discurso muy típico por sus deficiencias pragmáticas al cual se le ha denominado *cocktail party*. También es común que presenten hipersensibilidad a determinados sonidos, tales como los producidos por aparatos eléctricos, aspiradoras, fuegos artificiales y explosiones de globos. A pesar de que pueden destacar sus habilidades en áreas como leguaje, música y relaciones interpersonales, su cociente intelectual es bajo (entre 40-85) y tienen serias dificultades visuoespaciales [53]. La notable habilidad musical y habilidad verbal de los individuos con SW sugiere que los niños con SW han servido de inspiración para cuentos y leyendas. Es prácticamente constante la falta de concentración y la fácil distractibilidad. La mayoría de niños con SW tienen una relación bastante pobre con sus compañeros, lo cual les hace buscar la compañía y relación con los adultos. Pueden estar muy preocupados, incluso obsesionados por objetos, por personas o por ciertas actividades. Tienen una excesiva ansiedad por los problemas de salud y por lo que va a ocurrir. Son muy lábiles emocionalmente. Las familias suelen describirlos como amigables, cariñosos y pendientes de los sentimientos de los demás.

Si bien los niños con SW en general no pueden ser considerados como autistas, presentan algunas características en su fenotipo conductual que son propias del autismo, entre las cuales destacan las deficiencias pragmáticas en el lenguaje. La baja capacidad de percepción visual de la globalidad que tienen los pacientes con SW, también contribuye a disociarlos del entorno. Ello les genera dificultad para captar las claves sociales transmitidas a partir de lenguaje no verbal. También han sido descritos pacientes con SW que con cuadros típicos de autismo [54,55].

## SÍNDROME DE RETT

El síndrome de Rett (SR) es un trastorno muy severo del desarrollo del sistema nervioso que afecta a las mujeres. Fue descrito por Andreas Rett en 1966 [56]. Los aspectos clínicos más representativos son: regresión psicomotora, movimientos estereotipados, marcha atáxica y conducta autística.

Es el único síndrome específico incluido en el DSM-IV entre los trastornos generalizados del desarrollo, con lo cual ya se nos da a entender que se trata de una entidad bien definida y con unos límites bastante nítidos en comparación con lo que llamamos espectro autista.

Su incidencia se estima entre 1 por 10.000 y 1 por 20.000 recién nacidos [57-59]. El desarrollo es aparentemente normal hasta la edad de 6 a 18 meses. Una vez se inicia la regresión, suele ser bastante rápida. Se pierden las habilidades motoras, tanto en lo que se refiere al equilibrio y coordinación, como en los movimientos propositivos de las manos. Suele aparecer un leve temblor de las manos y sobre todo movimientos estereotipados consistentes en actividad manual de lavado de manos. También es posible una tendencia estereotipada a llevarse las manos a la boca. Se pierden, si es que se habían adquirido, las habilidades lingüísticas y la capacidad de comunicación tanto verbal como no verbal. En conjunto su conducta puede definirse como autística, por su falta de interacción social, su incapacidad para comunicarse y la presencia de estereotipias. Muchas niñas afectas muestran también problemas conductuales y emocionales, incluyendo ansiedad, bajo estado anímico y conducta autoagresiva.

Las niñas con SR desarrollan microcefalia y pueden tener convulsiones que aparecen entre los 2-4 años. Además es bastante común la presentación de disfunción respiratoria periódica, trastornos de alimentación, retardo del crecimiento, constipación distonía y escoliosis.

El período de regresión rápida es seguido de un *plateau* con persistencia de las conductas autísticas y el trastorno motor.

El gen causante del SR, *MeCP2*, fue descubierto en el año 1999 [60]. Se ubica en el brazo largo del cromosoma X (Xq28). Las mujeres tienen dos cromosomas X, por lo cual parecería deberían estar menos afectadas. Una explicación posible puede ser que la ausencia de una copia funcional del *MeCP2* sea letal para el feto masculino antes del nacimiento. Otra cuestión es porque las mujeres están afectadas, a pesar de que uno de sus cromosomas X es normal. Esto se debe a la inactivación del cromosoma X, un proceso normal según el cual el cromosoma X es inactivado aleatoriamente en cada célula. Esta deficiencia parcial permite a las mujeres sobrevivir y desarrollarse normalmente durante la primera infancia. A pesar de que puede ser heredado, más del 95% de casos, son mutaciones de novo. El gen *MeCP2* codifica una proteína que inhibe la función de otros genes que deben dejar de actuar de forma sincronizada para regular el desarrollo del cerebro. La actuación de ciertos genes, fuera del tiempo que les corresponde, genera alteraciones en el desarrollo del cerebro.

### DELECIÓN 2q37.3

La deleción 2q37.3 ha sido hallada en algunos pacientes autistas [61]. El fenotipo es muy variable. Los síntomas más constantes son: bajo peso al nacer, retraso en el desarrollo somático y mental, alteraciones craneofaciales de ojos, orejas y nariz, cuello corto, deformidades de los dedos y defectos de corazón y pulmones. Algún paciente puede tener características similares al SR, por presentar dispraxia y estereotipias de lavado de manos.

El hallazgo de esta deleción asociada al autismo lleva a considerar el cromosoma 2 como otro de los candidatos al autismo, específicamente en los puntos de rotura de la deleción.

Esta alteración puede ser detectada por técnicas citogenéticas.

### SÍNDROME XYY

El síndrome XYY es una trisomía relativamente frecuente, que se presenta en uno de cada 894 recién nacidos de sexo masculino. No tienen rasgos dismórficos y su CI, suele estar dentro de los límites de la normalidad. Sin embargo tienen talla elevada, trastornos del aprendizaje y problemas emocionales. El desarrollo puberal está retrasado.

En aproximadamente la mitad de los individuos con el síndrome XYY se describen problemas psicosociales. A partir de la escuela primaria presentan un riesgo mayor que la población normal de tener problemas psiquiátricos, y entre ellos el autismo, por lo cual muchos de ellos han de seguir programas de educación especial, a pesar de tener inteligencia normal [62,63].

### SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ

Es un síndrome polimalformativo que comporta retraso mental, microcefalia, retraso de crecimiento, anomalías craneofaciales, nariz corta con narinas antevertidas, hipogenitalismo, alteraciones de las extremidades, hipotonía y varias alteraciones viscerales. Este síndrome está causado por una alteración en la biosíntesis de colesterol por déficit de 7-dehidrocolesterol reductasa, por lo cual podría incluirse entre los errores congénitos del metabolismo, aunque tradicionalmente se clasifica entre los síndromes polimalformativos con retraso mental. El gen implicado se ubica en 11q12-q13. Debe sospecharse este síndrome en los pacientes en los cuales el autismo se asocia a retraso mental, talla corta y microcefalia [64]. En un estudio con 17 pacientes, se encontró que 9 de ellos, o sea el 53%, cumplían los criterios de autismo de acuerdo con el algoritmo del ADI-R [65].

### SÍNDROME DE APERT

Se trata de una mutación autosómica dominante que se caracteriza por acrocefalosindactilia y retraso mental. Pueden estar asociadas malformaciones cerebrales como: hidrocefalia, agenesia de cuerpo caloso, agenesia de septo, displasia septoóptica, megalencefalia, trastornos de la migración, encefalocele e hipoplasia de la sustancia blanca. La mayor parte de casos de síndrome de Apert son esporádicos, aunque ha sido recogido en la literatura algún caso de transmisión paterna [66] o materna [67]. El gen implicado está situado en 10q26, zona responsable también de otras craneostenosis, como el síndrome de Crouzon. Se ha descrito algún caso aislado asociado a autismo [68].

### MUTACIONES DEL GEN ARX

El gen *ARX* (*Aristaless-related homeobox, X-linked*) ha sido identificado en la región Xp22.13. Este gen es interesante por haberse descrito diversos cuadros clínicos relacionados con mutaciones del mismo. Se ha implicado el *ARX* en: síndrome de West [69], epilepsia mioclónica con retraso mental y espasticidad [70], lisencefalia ligada al cromosoma X con genitales ambiguos [71], retraso mental ligado al cromosoma X [72], síndrome de Proud (convulsiones, microcefalia adquirida y agenesia del cuerpo caloso) [73] y síndrome de Partington (retraso mental ligado al X, movimientos distónicos, ataxia y convulsiones). En individuos con estos complejos sindrómicos vinculados al gen *ARX* han sido descritos cuadros de autismo típico o conductas autísticas [74], por lo cual se debe considerar la mutación del *ARX* cuando el autismo se asocia a alguno de estos cuadros clínicos.

### SÍNDROME DE DE LANGE

El síndrome de De Lange (SDL), cuya alteración genética se sitúa en 5p13.1, se caracteriza por retraso de crecimiento, microcefalia, sinofiria, anomalías de las extremidades, hipertriosis, manos y pies pequeños y cara típica. Los rasgos dismórficos que con mayor probabilidad pueden sugerir el diagnóstico es la combinación de: cejas características (bien delimitadas y arqueadas), *filtrum* largo y labios delgados. Por el contrario las anomalías faciales que con mayor probabilidad inducen a diagnósticos erróneos son: la hipertriosis, la sinofiria y las cejas pobladas. El fenotipo conductual, además del retraso mental (que puede oscilar de límite a profundo), se caracteriza por: hiperactividad, tendencia a autolesionarse, trastorno del sueño, conducta autística, frecuentemente con estereotipias y alteración grave del lenguaje [75]. Además del SDL con todas las características típicas, han sido descritas formas leves del síndrome, con lo cual sus límites pueden resultar imprecisos [76].

### SÍNDROME DE SMITH-MAGENIS

Los pacientes con el síndrome de Smith-Magenis (SMG) presentan un aspecto típico consistente en braquicefalia, raíz nasal ancha, aplanamiento facial, boca en forma de cupido y alteraciones en la forma y posición de los pabellones auriculares. También suelen tener trastorno del sueño, estatura corta y convulsiones. Lo más característico del SMG es el patrón conductual en el cual es muy peculiar la presentación de movimientos de abrazo espasmódico, casi patognomónicos de este síndrome. Son muy manifiestos los problemas de integración sensorial que inciden en su perfil conductual, generando frecuentes *tantrums* desencadenados por estímulos irrelevantes. Los niños afectados de este síndrome son muy demandantes de atención, de modo que presentan conductas autoagresivas o heteroagresivas cuando no reciben la atención exclusiva que tienden a exigir. Ello les puede llevar a desarrollar automutilaciones. También es muy común el déficit de atención con o sin hiperactividad. Aceptan mal los cambios de rutina. Sin embargo, a pesar de estas conductas disruptivas suelen ser educados, predispuestos a mostrarse agradables y simpáticos [77,78]. El defecto genético del SMG ha sido identificado como una delección parcial o total de 17p11.2 [79].

### SÍNDROME DE NOONAN

El síndrome de Noonan en un trastorno genético cuyo gen se ha identificado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q22), con expresión y penetrancia variable [80]. Se trata de un síndrome polimalformativo, caracterizado por cara típica (hipertelorismo, cejas arqueadas, orejas de implantación baja, *filtrum* acanalado, base nasal amplia), paladar arqueado, exceso de piel en la nuca, línea de cabello en la nuca de implantación baja, talla corta, retraso puberal, criptorquidia, malformaciones esqueléticas y cardiopatía congénita. La cardiopatía, generalmente estenosis pulmonar, la presentan el 80%, aunque la mayoría de las veces es leve.

Desde el punto de vista neurocognitivo, pueden presentar retraso mental y/o trastornos del aprendizaje, con problemas visuoespaciales y de coordinación visuomotora. También han sido descritas conductas fóbicas, perseveraciones, terquedad y dificultad para la relación con los niños de su edad. Sin embargo su fenotipo conductual es variable puesto que en oca-

siones pueden ser niños afables y sensibles a las relaciones interpersonales. También ha sido descrita la asociación de autismo típico y síndrome de Noonan [81,82].

### SÍNDROME DE DOWN

Los pacientes con síndrome de Down asocian al retraso mental características conductuales, en cierto modo opuestas al autismo, puesto que suelen ser alegres, simpáticos y con tendencia espontánea a la sociabilidad. No por ello dejan de ser en ocasiones difíciles de manejar a causa de su tozudez. Son obstinados y caprichosos. Si bien se detectan problemas psicopatológicos que requieren un diagnóstico y una atención especial, suelen presentarse menos problemas que en otras causas de retraso mental. Los trastornos observados más frecuentemente son el trastorno de conducta de oposición desafiante, el TDA/H y la conducta agresiva. En los adultos es relativamente común la depresión. La prevalencia de autismo en el síndrome de Down ha sido estimada entre el 5-9% [83-85]. También se ha destacado el retraso en el diagnóstico de autismo en los niños con síndrome de Down [86,87]. De todos modos no se debe dejar de señalar que la frecuencia con la que se da el autismo en el síndrome de Down no sólo no excede la que se puede hallar en el retraso mental del mismo nivel que el síndrome de Down, sino que incluso sea posiblemente inferior [88], por lo cual resulta plausible pensar que el fenotipo conductual del síndrome de Down pueda representar un factor protector para el autismo.

### SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL

El síndrome velocardiofacial (SVCF), ocasionado por una delección de un pequeño segmento del brazo largo del cromosoma 22 (22q11), es una de las causas de retraso mental de base genética más frecuentes. El síntoma más común, que ha dado lugar a la denominación de este síndrome, es la insuficiencia velofaríngea [89]. Otros síntomas son rasgos faciales característicos (nariz en forma de pera, hendidura palpebral estrecha, hipertelorismo, retrognatia, hendidura del paladar sin labio leporino y displasia de las orejas), voz nasal, tendencia a las infecciones de oído con posible pérdida auditiva y microcefalia. A nivel cardiovascular se describen diversas alteraciones entre las cuales las más frecuentes son las cardiopatías congénitas. También se pueden hallar alteraciones esqueléticas y del crecimiento tales como: retraso de crecimiento, hiperextensibilidad de los dedos, pie equinovaro y escoliosis. En el aparato genitourinario lo más común es la displasia o agenesia renal, criptorquidia y la hernia umbilical. Los síntomas neurológicos propios del síndrome son: hipotonía, convulsiones, retardo motor y dificultades de alimentación. Las habilidades psicomotoras son pobres tanto en lo referente a la motricidad global como a la motricidad fina.

El fenotipo cognitivo/conductual se caracteriza por un déficit intelectual que puede oscilar de límite a retraso mental medio-leve. Si bien es característico el retraso en la aparición del lenguaje, el perfil cognitivo, en muchas ocasiones encaja en el perfil del trastorno de aprendizaje no verbal. Muchos pacientes con SVCF son discalculicos. Se ha encontrado también un déficit en las habilidades visuoperceptivas y visuoespaciales. Tienen dificultad en procesar material nuevo y complejo, pobre atención visual, buena memoria auditiva y relativamente buenas

habilidades lingüísticas [90]. También existe con frecuencia TDA/H. En la escala de Achenbach se detectan puntuaciones elevadas en aislamiento, problemas sociales y problemas de atención [91].

En general suelen tener labilidad emocional. Al llegar la adolescencia pueden presentar trastorno bipolar. También es propio del SVCF la asociación a esquizofrenia. Los trabajos más recientes sugieren que el SVCF se asocia en un 30% de los casos a trastornos psicóticos. Ello abre interesantes especulaciones sobre la posibilidad de que la zona o zonas próximas a 22q11, a través de alteraciones en la migración neuronal [92], puedan estar genéticamente implicadas en la esquizofrenia [93,94].

En el SVCF ha sido hallado todo el espectro de manifestaciones del autismo, desde síntomas aislados ('rasgos autistas') a cuadros típicos de autismo, pasando por autismo no especificado [95].

### **DISTROFIA MIOTÓNICA (ENFERMEDAD DE STEINERT)**

La distrofia miotónica es una enfermedad multisistémica, cuya alteración genética está relacionada con la repetición del trinucleótido CTG en el cromosoma 19. Sigue el fenómeno de anticipación. La afectación es multisistémica, si bien la repercusión más importante es a nivel muscular. Las personas afectadas pueden compartir en distinto grado síntomas de debilidad muscular y miotonía, que se suelen expresar mediante una cara inexpresiva y ptosis palpebral. Los síntomas extramusculares más comunes son: retraso mental, cataratas, colitis ulcerosa, calvicie, alteraciones electrocardiográficas, menopausia precoz y diversas manifestaciones neuropsiquiátricas tales como depresión, apatía, falta de motivación e hipersomnia.

Se han publicado casos de distrofia miotónica asociados a autismo [96] y síndrome de Asperger [97]. Al margen de que cumplan criterios de TEA, muchos de ellos tienen un componente autista, cuya apariencia se acentúa debido a su cara inexpresiva.

### **COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA**

El complejo esclerosis tuberosa (CET), es una enfermedad hereditaria autonómica dominante que puede ser debida a la mutación de dos genes distintos: el *TSC1* (9q34) y el *TSC2* (16p13.3), que codifican respectivamente dos proteínas, la hamartina y la tuberina. Ambas proteínas tienen un efecto supresor tumoral, mecanismo que puede explicar la presencia de tumores en órganos diversos: cerebro, piel, corazón y riñones. En el cerebro las lesiones del CET no solo incluyen los tumores (tuberomas), sino también anomalías corticales microscópicas, como: microdisgenesias, heterotopias y defectos de laminación. A nivel más profundo se pueden encontrar nódulos subependimarios y astrocitomas de células gigantes. Las consecuencias de dichas lesiones son la epilepsia, el retraso mental y el autismo.

La incidencia de autismo en el CET se ha estimado entre el 17-61% [98,99]. Curiosamente, el autismo vinculado al CET se presenta con igual frecuencia en niños que en niñas, dato que contrasta con el claro predominio del autismo para el sexo masculino en la población general. La asociación de autismo con el CET, ha sido relacionada con la presencia de síndrome

de West y con la presencia de tuberomas en lóbulos temporales. Sin embargo, la contribución de estos factores es distinta y complementaria según ha sido sugerido en un trabajo de Asano et al [100]. El antecedente de síndrome de West se ha relacionado con problemas de comunicación. Las alteraciones del metabolismo de la glucosa y/o triptófano en cerebelo y caudado medidas por PET, se relacionan con déficit en comunicación, interacción social y conducta estereotipada. De acuerdo con estos datos, el autismo se presentaría en los niños con CET, merced a la combinación de diversos efectos negativos. La presencia de síndrome de West y alteraciones en el córtex temporal tendrían que ver con retraso mental y alteración en la comunicación, mientras que un desequilibrio metabólico subcortical tendría que ver con las conductas estereotipadas y la alteración social.

### **ENFERMEDAD DE DUCHENNE**

La enfermedad de Duchenne o distrofia muscular progresiva se presenta en la infancia temprana entre los 2 y 6 años. Los síntomas principales son: debilidad generalizada y pérdida de tejido muscular, inicialmente en región torácica y extremidades. Las pantorrillas tienden a crecer. La progresión es lenta, pero con una probabilidad mínima de supervivencia antes de los 30 años. La herencia es recesiva ligada al X (las mujeres son portadoras). El mecanismo por el cual se produce la debilidad muscular es la falta de distrofina, proteína ubicada en la membrana de la fibra muscular. Sin embargo, la distrofina también tiene actividad funcional en el cerebro y concretamente en el córtex, en el cerebelo y en el hipocampo. Por este motivo un 30% de los pacientes afectados de enfermedad de Duchenne tiene alguna afectación intelectual debida a la falta de distrofina. Los problemas cognitivos afectan a tres áreas: atención, aprendizaje verbal e interacción emocional. No sorprende por tanto que haya sido descrita la asociación de enfermedad de Duchenne y autismo [101,102].

### **SÍNDROME DE TIMOTHY**

El síndrome de Timothy está producido por mutaciones genéticas espontáneas que interfieren con el funcionamiento de los canales de calcio a diversos niveles. Se caracteriza por una afectación multisistémica que incluye arritmias letales, membranas interdigitales, cardiopatía congénita, déficit inmunológico, hipoglucemias intermitentes, alteraciones cognitivas y autismo. Está producida por una mutación en el gen *CACNA1C*, ubicado en 12p13.3 [103]. Se ha sugerido que a partir del conocimiento del defecto en los canales de calcio implicados se puedan conocer mejor las bases biológicas del autismo. Los canales de calcio son proteínas que actúan como poros que controlan el flujo de calcio en el interior de la célula.

### **DELECIÓN TERMINAL 10p**

La deleción terminal 10p se ha asociado a un fenotipo similar al síndrome de DiGeorge: hipoparatiroidismo, sordera sensorial y anomalías renales. Ha sido descrito algún caso que asocia a estas características retraso mental y autismo. El gen implicado, el *GATA3*, regula el desarrollo de las neuronas serotoninérgicas, por lo cual una disfunción serotoninérgica podría ser el mecanismo implicado en el autismo de estos pacientes [104].

### SÍNDROME DE COWDEN

El síndrome de Cowden es un trastorno hereditario cuyo mayor problema es el desarrollo de hamartomas de piel, mucosas (boca y nariz) y tracto intestinal. Comporta riesgo de cáncer de pulmón, de tiroides y de útero. Otros síntomas son megacefalia, retraso mental y un raro tumor cerebral no canceroso, la enfermedad de Lhermitte-Duclos. El gen responsable de esta enfermedad es el *PTEN*, que está ubicado en 10q23.3. Se trata de un gen supresor tumoral, es decir un regulador del crecimiento y división celular. Puesto que se han descrito casos que asocian el síndrome de Cowden con autismo, se debe investigar este síndrome si se detecta macrocefalia progresiva en un paciente autista [105].

### MOSAICISMO 45,X/46,XY

Ha sido descrito un amplio espectro fenotípico en personas con mosaicismo 45,X/46,XY. Los individuos con esta alteración cromosómica se pueden dividir en cuatro grupos: mujeres con estigmas de síndrome de Turner, disgenesia gonadal mixta, pseudohermafroditismo masculino y fenotipo masculino aparentemente normal. En algún caso, correspondiente al grupo síndrome de Turner o disgenesia gonadal mixta, se ha descrito retraso mental y autismo [106]. También ha sido descrita la asociación de esta alteración genética con síndrome de Asperger y trastorno obsesivo-compulsivo, atribuyendo esta asociación a la falta de un cromosoma Y [107].

### SÍNDROME DE MYHRE

Se trata de un síndrome polimalformativo en el que se destaca el aspecto musculoso, dedos cortos, limitación articular, estatura corta, sordera y retraso mental. Se añade dismorfia facial (fisuras palpebrales cortas, hipoplasia maxilar, prognatismo, *filtrum* corto, boca pequeña). Se presenta de forma casi exclusiva en varones, por lo cual se supone ligado al X.

Los individuos afectados suelen tener problemas con la conducta social. También ha sido descrita la asociación con cuadros típicos de autismo [108].

### SÍNDROME DE SOTOS

Conocido también como gigantismo cerebral. Puede aparecer esporádicamente o con una herencia dominante. Se caracteriza por aceleración del crecimiento somático, con macrocefalia, cara peculiar, frente amplia, paladar arqueado, manos y pies grandes. Los pacientes afectados suelen ser hipotónicos e hiperlaxos, motivo por el cual pueden confundirse con el síndrome X frágil. La gran mayoría presentan retraso mental, que puede oscilar de leve a grave, con afectación más marcada en el lenguaje. Tienen torpeza motora y problema de coordinación. Su conducta se caracteriza por la presencia de fobias, agresividad, problemas obsesivos, adherencia a rutinas, trastorno de atención y rasgos autistas. La región afectada es 5q35.

Han sido descritos casos con cuadros típicos de autismo [109] y de síndrome de Asperger [110].

### SÍNDROME DE COHEN

Se trata de un trastorno genético ligado al cromosoma 8q22, de herencia autosómica recesiva. Los rasgos físicos que lo caracterizan son los siguientes:

- *Alteraciones oculares*: pigmentación retiniana, degeneración tapetoretinal, estrabismo, miopía y hemeralopía.
- *Alteraciones somáticas*: hipotonía, articulaciones laxas, escoliosis y lordosis, manos y pies afilados, y una variedad de otras anomalías de los pies y dedos.
- *Características craneales y faciales*: microcefalia y macrocefalia, *filtrum* corto, puente nasal alto, paladar arqueado, boca abierta e incisivos prominentes.
- *Problemas de peso y talla*: retraso de crecimiento postnatal, obesidad, sobre todo de la edad de 5 a 11 años.

Otras anomalías físicas, menos frecuentes, se pueden hallar en corazón, tiroides y genitales. Además pueden presentar, diabetes, convulsiones febriles y epilepsia.

El fenotipo conductual de este síndrome ha sido estudiado por Howlin, habiendo destacado una elevada presencia de problemas sociales, lingüísticos y conductas ritualistas, de tal modo que la mitad de los pacientes pueden presentar todos los criterios de trastorno autista [111].

### SÍNDROME DE GOLDENHAR

El síndrome de Goldenhar, conocido también como displasia oculoauriculovertebral, es un trastorno polimalformativo, congénito que comporta malformaciones faciales muy características. Los pacientes con este síndrome presentan: pabellón auricular incompleto o ausente (microtia), quistes dermoides preauriculares, mentón desviado hacia el lado del oído afecto, comisura bucal que suele estar más elevada en un lado y desarrollo excesivo o ausencia de un ojo. Los niños afectados de síndrome de Goldenhar suelen tener problemas a distintos niveles: problemas auditivos, debilidad en la motilidad facial en el lado menos desarrollado, problemas dentales y fusión de vértebras cervicales. Algunas alteraciones cromosómicas (deleción 5q y trisomía 18) se han asociado a síndrome de Goldenhar, pero la causa en la mayoría de alteraciones no se puede determinar.

Aunque el autismo ha sido descrito en pocos casos de síndrome de Goldenhar, representa un dato muy interesante, pues las alteraciones físicas halladas sugieren que la alteración de las estructuras implicadas ocurre hacia el final del primer trimestre, lo cual puede hacer pensar que la alteración que genera el autismo se produce probablemente en este periodo [112].

### SÍNDROME DE JOUBERT

El síndrome de Joubert es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por hipotonía, hiperpnea/apnea, ataxia truncal, movimientos oculares anormales y displasia/agenesia de pedúnculos cerebelosos y vermis, y retraso general del desarrollo. Otras anomalías menos comunes son movimientos oculares anormales, hipersensibilidad al ruido, meningoencefaloceles, microcefalia, orejas de implantación baja, polidactilia, displasia retiniana, quistes renales y atresia duodenal.

Se ha asociado el síndrome de Joubert al autismo por la constatación de que algunos de estos pacientes cumplen todos los criterios de autismo. Pero resulta igualmente interesante constatar que los que no pueden ser diagnosticados de autismo, presentan al menos alguna de las características nucleares del autismo [113]. La relación entre el síndrome de Joubert y el autismo enfatiza la importancia del cerebelo para entender el autismo.



## SÍNDROME DE LUJAN-FRYNS

El síndrome de Lujan-Fryns forma parte del grupo de retraso mental ligado al cromosoma X. La peculiaridad de este síndrome viene dada por estar asociado a un hábito marfanoide (retraso mental ligado al X con hábito marfanoide). Los otros datos típicos son la dismorfia facial y los problemas conductuales. Afecta al sexo masculino y ha sido asociado a problemas psiquiátricos, entre los que destacan la inestabilidad emocional, la hiperactividad, la timidez y trastornos psicóticos con alucinaciones visuales y auditivas, por lo cual tiene una fuerte relación con la esquizofrenia [114].

Los casos reportados que muestran la posible asociación con el autismo [115,116] inducen a pensar en este síndrome en todo autista que presente un fenotipo marfanoide.

## SÍNDROME DE MOEBIUS

El síndrome de Moebius es una diplejía facial congénita que afecta a los pares craneales VI y VII. Los problemas que se derivan son: dificultad para la deglución, incapacidad para seguir un objeto con la mirada sin girar la cabeza, falta de expresión facial e incapacidad para sonreír. La etiología se atribuye a una ausencia congénita de los núcleos motores del VI y VII. Sin embargo, ello puede ser producido por factores genéticos o ambientales. Entre estos últimos se han identificado: infecciones, consumo de tóxicos durante la gestación, tales como alcohol, cocaína, talidomida y ergotamina o misoprostol (en ocasiones usadas como drogas abortivas). En algunos casos se ha podido constatar un infarto en los núcleos de pares craneales del tronco cerebral, que ha ocurrido durante la vida fetal.

El síndrome de Moebius es muy interesante para el estudio del autismo, no solo por el elevado número de pacientes que asocian ambos trastornos [117], sino porque aportan pistas sobre el momento del desarrollo en el cual se genera el autismo, si se tiene en cuenta que los núcleos de los nervios craneales implicados se desarrollan en el primer trimestre.

## HIPOMELANOSIS DE ITO

Es un síndrome neurocutáneo caracterizado por: áreas de hipopigmentación, retraso mental y convulsiones. Las lesiones cutáneas pueden estar presentes al nacer, pero también es posible su aparición durante los dos primeros años de vida. Adoptan formas espirales o en bandas. Las palmas de las manos y de los pies, así como las mucosas suelen estar preservados. Existe una gran variedad clínica tanto en cuanto a sus manifestaciones, como en los hallazgos en la neuroimagen. Además se han descrito más de 10 alteraciones cromosómicas distintas. Por ello se duda que sea un síndrome. Independientemente de estas consideraciones, existen diversas publicaciones que asocian la hipomelanosis de Ito con el autismo [118].

## NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es el síndrome neurocutáneo más frecuente. Es un trastorno monogénico de herencia autosómica dominante, de elevada penetrancia, aunque con expresividad muy variable. Los síntomas cutáneos más típicos son: manchas café con leche, neurofibromas y nódulos de Lisch. En esta enfermedad, distintos miembros de la familia, a pesar de tener exactamente la misma mutación, gravedad y síntomas, pueden ser muy distintos. Alrededor del 50-70% tiene sólo manchas café con leche; en tanto que entre el 30-50% presentan una o varias manifestaciones importantes, como son el glioma óptico, escoliosis o retraso mental [119].

Los pacientes autistas tienen un riesgo estimado entre 100 y 190 veces superior al de la población normal de estar afectados de NF1. Esto sugiere que las dos enfermedades puedan compartir una base genética común. Recientemente, el alelo de 6 repeticiones AAAT del gen *NF1* se observó exclusivamente en los pacientes autistas graves, pero no en el grupo control. Esto hace pensar en un papel del gen *NF1* en el desarrollo de autismo. Sin embargo estos datos no han podido ser replicados en otros estudios, por lo que se recomiendan las investigaciones más extensas [120,121].

Por otro lado, diversos estudios han establecido la frecuencia de NF1 en individuos con autismo entre el 0,2 y 14%, con lo cual se hace difícil discriminar si la asociación responde a una base etiológica común, o simplemente responde a la probabilidad de que un mismo individuo comparta dos trastornos relativamente comunes [122,123].

## SÍNDROME CHARGE

CHARGE es el acrónimo que se deriva de los síntomas típicos que caracterizan el síndrome: coloboma, malformaciones cardíacas, atresia de coanas, retraso de crecimiento, hipoplasia genital, anomalías auriculares y sordera. Se considera que para diagnosticar el síndrome se requieren por lo menos 4 de los 6 síntomas principales. No se conoce la causa y casi siempre es esporádico, aunque existe un riesgo de recurrencia estimado en el 1-2%, puesto que se han encontrado algunos casos familiares.

La presencia de retraso mental no es constante. También se ha descrito asociado a autismo [124].

## SÍNDROME HEADD

El síndrome HEADD hace referencia a niños que presentan hipotonía, epilepsia intratable, autismo, y retraso del desarrollo; y en los que se han hallado alteraciones mitocondriales [125]. El acrónimo que lo define es útil, por sugerir la práctica de un estudio mitocondrial en pacientes que reúnan estas características.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cook EH Jr, Lindgren V, Leventhal BL, Courchesne R, Lincoln A, Shulman C, et al. Autism or atypical autism in maternally but not paternally derived proximal 15q duplication. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 928-34.
2. Thomas JA, Johnson J, Peterson-Kraai TL, Wilson R, Tartaglia N, LeRoux J, et al. Genetic and clinical characterization of patients with an interstitial duplication 15q11-q13, emphasizing behavioral phenotype and response to treatment. *Am J Hum Genet* 2003; 119: 111-20.
3. Artigas-Pallarés J. Fenotipos conductuales. *Rev Neurol* 2002; 34 (Supl 1): S38-48.
4. Artigas J, Gabau E. Estudio del fenotipo conductual del síndrome de Prader-Willi mediante el cuestionario CBCL 418 de Achenbach. *Rev Neurol* 2001; 33: 262.
5. Leckman JF, Goodman WK, North WG, Chappell PB, Price LH, Pauls D, et al. The role of central oxytocin in obsessive compulsive disorder and related normal behavior. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19: 723-49.
6. Swaab DF, Purba JS, Hofman MA. Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 573-9.

7. Swaab DF, Purba JS, Hofman MA. Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 573-9.
8. Artigas-Pallarés J. Disfunciones cognitivas en el síndrome de Prader-Willi. II Congreso Nacional. Síndrome de Prader-Willi. Barcelona, 22-23 octubre 2004.
9. Griffith EM, Pennington BF, Wehner EA, Rogers SJ. Executive functions in young children with autism. *Child Dev* 1999; 70: 817-32.
10. Cassidy SB, Morris CA. Behavioral phenotypes in genetic syndromes: genetic clues to human behavior. *Adv Pediatr* 2002; 49: 59-86.
11. Schroer RJ, Phelan MC, Michaelis RC, Crawford EC, Skinner SA, Cuccaro M, et al. Autism and maternally derived aberrations of chromosome 15q. *Am J Hum Genet* 1998; 76: 327-36.
12. Whitman BY, Greenswag LR. Psychological and behavioural management. In: Greenswag LR, Alexander RC, eds. *Management of Prader-Willi syndrome*. 2 ed. New York; Springer-Verlag; 1995. p. 125-41.
13. Kishino T, Lalonde M, Wagstaff J. UBE3A/E6AP mutations cause Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 70-3.
14. Nurmi EL, Bradford Y, Chen Y, Hall J, Arnone B, Gardiner MB, et al. Linkage disequilibrium at the Angelman syndrome gene UBE3A in autism families. *Genomics* 2001; 77: 105-13.
15. Peters SU, Beaudet AL, Madduri N, Bacino CA. Autism in Angelman syndrome: implications for autism research. *Clin Genet* 2004; 66: 530-6.
16. Cook EH Jr, Lindgren V, Leventhal BL, Courchesne R, Lincoln A, Shulman C, et al. Autism or atypical autism in maternally but not paternally derived proximal 15q duplication. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 928-34.
17. Thomas JA, Johnson J, Peterson-Kraai TL, Wilson R, Tartaglia N, LeRoux J, et al. Genetic and clinical characterization of patients with an interstitial duplication 15q11-q13, emphasizing behavioral phenotype and response to treatment. *Am J Hum Genet* 2003; 119: 111-20.
18. Bolton PF, Dennis NR, Browne CE, Thomas NS, Veltman MW, Thompson RJ, et al. The phenotypic manifestations of interstitial duplications of proximal 15q with special reference to the autistic spectrum disorders. *Am J Hum Genet* 2001; 105: 675-85.
19. Owens DF, Kriegstein AR. Is there more to GABA than synaptic inhibition? *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 715-27.
20. Buxbaum JD, Silverman JM, Smith CJ, Greenberg DA, Kilifarski M, Reichert J, et al. Association between a GABRB3 polymorphism and autism. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 311-6.
21. Brown WT, Jenkins EC, Cohen IL, Fisch GS, Wolf-Schein EG, Gross A, et al. Fragile X and autism: a multicenter survey. *Am J Hum Genet* 1986; 23: 341-52.
22. Bailey A, Bolton P, Butler L, Le Couteur A, Murphy M, Scott S, et al. Prevalence of the fragile X anomaly amongst autistic twins and singletons. *J Child Psychol Psychiatry* 1993; 34: 673-88.
23. Wassink TH, Piven J, Patil SR. Chromosomal abnormalities in a clinic sample of individuals with autistic disorder. *Psychiatr Genet* 2001; 11: 57-63.
24. Artigas-Pallarés J, Brun C, Gabau E. Aspectos médicos y neuropsicológicos del síndrome X frágil. *Rev Neurol Clin* 2001; 2: 42-54.
25. Hagerman RJ, Jackson AW III, Levitas A, Rimland B, Braden M. An analysis of autism in fifty males with the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet* 1986; 23: 359-74.
26. Bailey A, Palferman S, Heavey L, Le Couteur A. Autism: the phenotype in relatives. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 369-92.
27. Rogers SJ, Wehner DE, Hagerman R. The behavioral phenotype in fragile X: symptoms of autism in very young children with fragile X syndrome, idiopathic autism, and other developmental disorders. *J Dev Behav Ped* 2001; 22: 409-17.
28. Harris SW, Hagerman RJ. ADOS-G profiles in males with fragile X. 9th International Fragile X Conference. Washington, DC; 2004.
29. Artigas J, Brun C. Assessment of behavioural phenotype of fragile X syndrome with DBC-P. 9th International Fragile X Conference. Washington, DC; 2004.
30. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH Jr, Dawson G, et al. Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2000; 55: 468-79.
31. Guía de buenas prácticas para el proceso diagnóstico en los trastornos del espectro autista (TEA). Grupo de Estudio de los TEA del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, España. *Rev Neurol* [in process].
32. Reiss AL, Freund L, Abrams MT, Boehm C, Kazazian H. Neurobehavioral effects of the fragile X premutation in adult women: a controlled study. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 884-94.
33. Mazzocco MM, Pennington BF, Hagerman RJ. The neurocognitive phenotype of female carriers of fragile X: additional evidence for specificity. *J Dev Behav Pediatr* 1993; 14: 328-35.
34. Taylor AK, Safanda JF, Fall MZ, Quince C, Lang KA, Hull CE, et al. Molecular predictors of cognitive involvement in female carriers of fragile X syndrome. *JAMA* 1994; 271: 507-14.
35. Mazzocco MM, Holden JJ. Neuropsychological profiles of three sisters homozygous for the fragile X premutation. *Am J Med Genet* 1996; 64: 323-8.
36. Riddle JE, Cheema A, Sobesky WE, Gardner SC, Taylor AK, Pennington BF, et al. Phenotypic involvement in females with the FMR1 gene mutation. *Am J Ment Retard* 1998; 102: 590-601.
37. McConkie-Rosell A, Lachiewicz AM, Spiridigliozzi GA, Tarleton J, Schoenwald S, Phelan MC, et al. Evidence that methylation of the FMR-I locus is responsible for variable phenotypic expression of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 800-9.
38. Hagerman RJ, Staley LW, O'Conner R, Lugenbeel K, Nelson D, McLean SD, et al. Learning-disabled males with a fragile X CGG expansion in the upper premutation size range. *Pediatrics* 1996; 97: 122-6.
39. Kaufmann WE, Abrams MT, Chen W, Reiss AL. Genotype, molecular phenotype, and cognitive phenotype: correlations in fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 83: 286-95.
40. Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Mills JB, Harris SW, Gane LW, et al. Clinical involvement and protein expression in individuals with the FMR1 premutation. *Am J Med Genet* 2000; 91: 144-52.
41. Lachiewicz AM, Dawson DV, McConkie-Rosell A, Spiridigliozzi GA. Mathematics weakness in premutation females with the fragile X syndrome. 7th International Fragile X Conference. Los Angeles; July 2000.
42. Hills JL, Wilson R, Sobesky W, Harris SW, Grigsby J, Butler E, et al. Executive functioning deficits in adult males with the fragile X premutation: an emerging phenotype. 7th International Fragile X Conference. Los Angeles; July 2000.
43. Hagerman RJ, Tassone F, Leehey M, Hills J, Wilson R, Landau W, et al. Cerebellar tremor and cerebellar cortical atrophy in older males with the fragile X premutation. 7th International Fragile X Conference. Los Angeles; July 2000.
44. Hagerman RJ. The physical and behavioral phenotype. In: Hagerman RJ, Hagerman PJ, eds. *Fragile X syndrome. Diagnosis, treatment and research*. 3 ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2002. p. 3-110.
45. Daly ED, Moore CJ, Schmitz N, Jacobs P, Davis K, Murphy KC, et al. Premutation expansion of CGG triplet repeats affects brain; a study of male carriers of fragile X syndrome. 9th Annual Scientific Meeting. Society for the Study of Behavioural Phenotypes. Oxford; November 2001.
46. Moore CJ, Daly ED, Tassone F, Jacobs P, Davis K, Murphy KC, et al. Neuroanatomical effect of FMR1 gene mRNA in premutation carriers of fragile-X syndrome. 9th Annual Scientific Meeting. Society for the Study of Behavioural Phenotypes. Oxford; November 2001.
47. Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Mills JB, Harris SW, Gane LW, et al. Clinical involvement and protein expression in individuals with the FMR1 premutation. *Am J Hum Genet* 2000; 91: 144-52.
48. Aziz M, Stathopulu E, Callias M, Taylor C, Turk J, Oostra B, et al. Clinical features of boys with fragile X premutations and intermediate alleles. *Am J Hum Genet* 2003; 121: 119-27.
49. Brun C, Artigas J, Ramírez A, Lorente I, Gabau E, Milà M. Manifestaciones clínicas de la premutación frágil X en niños. *Rev Neurol* 2001; 33: 263.
50. Farzin F, Perry H, Hessl D, Loesch DZ, Cohen J, Gane LW, et al. Phenotype of the fragile X premutation in childhood: a preliminary study [poster presentation]. 9th International Fragile X Conference. Washington, DC; 2004.
51. Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, et al. Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet* 1993; 5: 11-6.
52. Frangiskakis JM, Ewart AK, Morris CA, Mervis CB, Bertrand J, Robinson BF, et al. LIM-kinase1 hemizyosity implicated in impaired visuospatial constructive cognition. *Cell* 1996; 86: 59-69.
53. Udwin O, Yule W. A cognitive and behavioural phenotype in Williams syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991; 13: 232-44.
54. Reiss AL, Feinstein C, Rosenbaum KN, Borengasser-Caruso MA, Goldsmith BM. Autism associated with Williams syndrome. *J Pediatr* 1985; 106: 247-9.
55. Gillberg C, Rasmussen P. Brief report: four case histories and a literature review of Williams syndrome and autistic behavior. *J Autism Dev Disord* 1994; 24: 381-93.
56. Rett A. Cerebral atrophy associated with hyperammonaemia. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds. *Metabolic and deficiency diseases of the nervous system III. Handbook of Clinical Neurology*. Vol 26. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press; 1977.
57. Kerr AM, Stephenson JBP. Rett's syndrome in the west of Scotland. *BMJ* 1985; 291: 579-82.

58. Hagberg B. Rett syndrome: Swedish approach to analysis of prevalence and cause. *Brain Dev* 1985; 7: 277-80.
59. Burd L, Vesley B, Martsolf JT, Kerbeshian J. Prevalence study of Rett syndrome in North Dakota children. *Am J Med Genet* 1991; 38: 565-8.
60. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23: 185-8.
61. Lukusa T, Vermeesch JR, Holvoet M, Fryns JP, Devriendt K. Deletion 2q37.3 and autism: molecular cytogenetic mapping of the candidate region for autistic disorder. *Genet Couns* 2004; 15: 293-301.
62. Geerts M, Steyaert J, Fryns JP. The XYY syndrome: a follow-up study on 38 boys. *Genet Couns* 2003; 14: 267-79.
63. Weidmer-Mikhail E, Sheldon S, Ghaziuddin M. Chromosomes in autism and related pervasive developmental disorders: a cytogenetic study. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42: 8-12.
64. Goldenberg A, Chevy F, Bernard C, Wolf C, Cormier-Daire V. Clinical characteristics and diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome and tentative phenotype-genotype correlation: report of 45 cases. *Arch Pediatr* 2003; 10: 4-10.
65. Tierney E, Nwokoro NA, Porter FD, Freund LS, Ghuman JK, Kelley RI. Behavior phenotype in the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 98: 191-200.
66. Rollnick BR. Male transmission of Apert syndrome. *Clin Genet* 1988; 33: 87-90.
67. Roberts KB, Hall JG. Apert's acrocephalosyndactyly in mother and daughter: cleft palate in the mother. *Birth Defects Orig Art Ser* 1971; 7: 262-4.
68. Morey-Canellas J, Sivagamasundari U, Barton H. A case of autism in a child with Apert's syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2003; 12: 100-2.
69. Bruyere H, Lewis MES, Wood S, MacLeod PJ, Langlois S. Confirmation of linkage in X-linked infantile spasms (West syndrome) and refinement of the disease locus to Xp21.3-Xp22.1. *Clin Genet* 1999; 55: 173-81.
70. Scheffer IE, Wallace RH, Phillips FL, Hewson P, Reardon K, Parasiavam G, et al. X-linked myoclonic epilepsy with spasticity and intellectual disability: mutation in the homeobox gene ARX. *Neurology* 2002; 59: 348-56.
71. Bonneau D, Toutain A, Laquerriere A, Marret S, Saugier-Verber P, Barthez MA. X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia (XLAG): clinical, magnetic resonance imaging, and neuropathological findings. *Ann Neurol* 2002; 51: 340-9.
72. Bienvenu T, Poirier K, Friocourt G, Bahi N, Beaumont D, Fauchereau F et al. ARX, a novel Prd-class-homeobox gene highly expressed in the telencephalon, is mutated in X-linked mental retardation. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 981-91.
73. Proud VK, Levine C, Carpenter NJ. New X-linked syndrome with seizures, acquired micrencephaly, and agenesis of the corpus callosum. *Am J Med Genet* 1992; 43: 458-66.
74. Turner G, Partington M, Kerr B, Mangelsdorf M, Geicz J. Variable expression of mental retardation, autism, seizures, and dystonic hand movements in two families with an identical ARX gene mutation. *Am J Med Genet* 2002; 112: 405-11.
75. Ruggieri VL, Arberas CL. Fenotipos conductuales. Patronos neuropsicológicos biológicamente determinados. *Rev Neurol* 2003; 37: 239-53.
76. Berney TP, Ireland M, Burn J. Behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 81: 333-6.
77. Dykens EM, Smith AC. Distinctiveness and correlates of maladaptive behaviour in children and adolescents with Smith-Magenis syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42: 481-9.
78. Blanco-Barca O, Gallego-Blanco M, Ruiz-Ponte C, Barros-Angueira F, Esquete-López C, Eiris-Puñal J, et al. Síndrome de Smith-Magenis: aportación de dos nuevos casos y aproximación a su característico fenotipo conductual. *Rev Neurol* 2004; 38: 1038-42.
79. Park JP, Moeschler JB, Davies WS, Patel PI, Mohandas TK. Smith-Magenis syndrome resulting from a de novo direct insertion of proximal 17q into 17p11.2. *Am J Med Genet* 1998; 77: 23-7.
80. Brady AF, Jamieson CR, Van der Burgt I, Crosby A, Van Reen M, Kremer H, et al. Further delineation of the critical region for Noonan syndrome on the long arm of chromosome 12. *Eur J Hum Genet* 1997; 5: 336-7.
81. Paul R, Cohen DJ, Volkmar FR. Autistic behaviors in a boy with Noonan syndrome. *J Autism Dev Disord* 1983; 13: 433-4.
82. Ghaziuddin M, Bolyard B, Alessi N. Autistic disorder in Noonan syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1994; 38: 67-72.
83. Ghaziuddin M. Autism in Down's syndrome: family history correlates. *J Intellect Disabil Res* 1997; 41: 86-91.
84. Kent L, Evans J, Paul M, Sharp M. Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 152-8.
85. Turk J. Children with Down's syndrome and fragile X syndrome: a comparison study. Society for the Study of Behavioural Phenotypes. 2nd Symposium Abstracts. Oxford; 1992.
86. Rasmussen P, Borjesson O, Wentz E, Gillberg C. Autistic disorders in Down syndrome: background factors and clinical correlates. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 750-54.
87. Howlin P, Wing L, Gould J. The recognition of autism in children with Down syndrome -implications for intervention and some speculations about pathology. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 398-414.
88. Rasmussen P, Borjesson O, Wentz E, Gillberg C. Autistic disorders in Down syndrome: background factors and clinical correlates. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 750-4.
89. Vantrappen G, Rommel N, Devriendt K, Cremers CW, Feenstra L, Fryns JP. Clinical features in 130 patients with the velo-cardio-facial syndrome. The Leuven experience. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001; 55: 43-8.
90. Swillen A, Vandeputte L, Cracco J, Maes B, Ghesquiere P, Devriendt K, et al. Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): evidence for a nonverbal learning disability? *Child Neuropsychol* 1999; 5: 230-41.
91. Swillen A, Devriendt K, Ghesquiere P, Fryns JP. The behavioural phenotype in child and adolescents with VCFS (del22q11). 9th Annual Scientific Meeting. Society for the Study of Behavioural Phenotypes. Oxford; November 2001.
92. Bird LM, Scambler P. Cortical dysgenesis in 2 patients with chromosome 22q11 deletion. *Clin Genet* 2000; 58: 64-8.
93. Jurewicz I, Owen RJ, O'Donovan MC, Owen MJ. Searching for susceptibility genes in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 395-8.
94. Murphy KC, Owen MJ. Velo-cardio-facial syndrome: a model for understanding the genetics and pathogenesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 397-402.
95. Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdottir S, Gillberg C. Chromosome 22q11 deletion syndrome (CATCH 22): neuropsychiatric and neuropsychological aspects. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 44-50.
96. Yoshimura I, Sasaki A, Akimoto H, Yoshimura N. A case of congenital myotonic dystrophy with infantile autism. *Brain Dev* 1989; 21: 379-84.
97. Paul M, Allington-Smith P. Asperger syndrome associated with Steinert's myotonic dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 280-1.
98. Hunt A, Shepherd C. A prevalence study of autism in tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* 1993; 23: 323-39.
99. Gillberg IC, Gillberg C, Ahlsen G. Autistic behaviour and attention deficits in tuberous sclerosis: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 50-6.
100. Asano E, Chugani DC, Muzik O, Behen M, Janisse J, Rothermel R. Autism in tuberous sclerosis complex is related to both cortical and subcortical dysfunction. *Neurology* 2001; 57: 1269-77.
101. Zwaigenbaum L, Tarnopolsky M. Two children with muscular dystrophies ascertained due to referral for diagnosis of autism. *J Autism Dev Disord* 2003; 33: 193-9.
102. Kumagai T, Miura K, Ohki T, Matsumoto A, Miyazaki S, Nakamura M, et al. Central nervous system involvements in Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Brain Dev* 2001; 33: 480-6.
103. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, et al. Ca<sub>v</sub>1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004; 119: 19-31.
104. Verri A, Maraschio P, Devriendt K, Uggetti C, Spadoni E, Haeusler E, et al. Chromosome 10p deletion in a patient with hypoparathyroidism, severe mental retardation, autism and basal ganglia calcifications. *Ann Genet* 2004; 47: 281-7.
105. Goffin A, Hoefsloot LH, Bosgoed E, Swillen A, Fryns JP. PTEN mutation in a family with Cowden syndrome and autism. *Am J Med Genet* 2001; 105: 521-4.
106. Telvi L, Lebbar A, Del Pino O, Barbet JP, Chaussain JL. 45,X/46,XY mosaicism: report of 27 cases. *Pediatrics* 1999; 104: 304-8.
107. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Bezerra de Menezes G, Dos Santos Martins RR, Versiani M. Asperger syndrome, obsessive-compulsive disorder, and major depression in a patient with 45,X/46,XY mosaicism. *Psychopathology* 2004; 37: 105-9.
108. Titomanlio L, Marzano MG, Rossi E, D'Armiento M, De Brasi D, Vega GR, et al. Case of Myhre syndrome with autism and peculiar skin histological findings. *Am J Hum Genet* 2001; 103: 163-5.
109. Morrow JD, Whitman BY, Accardo PJ. Autistic disorder in Sotos syndrome: a case report. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 567-9.
110. Tantom D, Evered C, Hersov L. Asperger's syndrome and ligamentous laxity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 892-6.
111. Howlin P. Autistic features in Cohen syndrome: a preliminary report. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 692-6.

112. Landgren M, Gillberg C, Stromland K. Goldenhar syndrome and autistic behaviour. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 999-1005.
113. Ozonoff S, Williams BJ, Gale S, Miller JN. Autism and autistic behavior in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 636-41.
114. De Hert M, Steemans D, Theys P, Fryns JP, Peuskens J. Lujan-Fryns syndrome in the differential diagnosis of schizizophrenia. *Am J Med Genet* 1996; 67: 212-4.
115. Swillen A, Hellemans H, Steyaert J, Fryns JP. Autism and genetics: high incidence of specific genetic syndromes in 21 autistic adolescents and adults living in two residential homes in Belgium. *Am J Hum Genet* 1996; 67: 315-6.
116. Gurrieri F, Neri G. A girl with the Lujan-Fryns syndrome. *Am J Hum Genet* 1991; 38: 290-1.
117. Gillberg C, Steffenburg S. Autistic behaviour in Moebius syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 314-6.
118. Hermida A, Eiris J, Álvarez-Moreno A, Alonso-Martín A, Barreiro J, Castro-Gago M. Hipomelanosis de Ito. Un síndrome neurocutáneo heterogéneo y posiblemente infradiagnosticado. *Rev Neurol* 1997; 25: 71-4.
119. Nilson D, Bradford LW. Neurofibromatosis. In Goldstein S, Reynolds CR, eds. *Handbook of neurodevelopmental and genetic disorders in children*. New York: Guilford Press; 1999. p. 350-67.
120. Plank SM, Copeland-Yates SA, Sossey-Alaoui K, Bell JM, Schroer RJ, Skinner C, et al. Lack of association of the (AAAT)6 allele of the GXAlu tetranucleotide repeat in intron 27b of the NF1 gene with autism. *Am J Hum Genet* 2001; 105: 404-5.
121. Mbarek O, Marouillat S, Martineau J, Barthelemy C, Muh JP, Andres C. Association study of the NF1 gene and autistic disorder. *Am J Hum Genet* 1999; 88: 729-32.
122. Gillberg C, Forsell C. Childhood psychosis and neurofibromatosis - more than a coincidence? *J Autism Dev Disord* 1984; 14: 1-8.
123. Mouridsen SE, Andersen LB, Sorensen SA, Rich B, Isager T. Neurofibromatosis in infantile autism and other types of childhood psychoses. *Acta Paedopsychiatr* 1992; 55: 15-8.
124. Fernell E, Olsson VA, Karlgren-Leitner C, Norlin B, Hagberg B, Gillberg C. Autistic disorders in children with CHARGE association. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 270-2.
125. Fillano JJ, Goldenthal MJ, Rhodes CH, Marín-García J. Mitochondrial dysfunction in patients with hypotonia, epilepsy, autism, and developmental delay: HEADD syndrome. *J Child Neurol* 2002; 17: 435-9.

### EL AUTISMO SINDRÓMICO: II. SÍNDROMES DE BASE GENÉTICA ASOCIADOS A AUTISMO

**Resumen.** Introducción y desarrollo. *Se describen los distintos síndromes de base genética, en los cuales ha sido descrito el autismo como una de sus posibles manifestaciones.* Conclusiones. *Determinados síndromes genéticos están aportando información muy valiosa sobre el conocimiento de la genética del autismo. Este es el caso de los siguientes síndromes: síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, duplicación 15q11-q13, síndrome X frágil, premutación del síndrome X frágil, delección del cromosoma 2q, síndrome XYY, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, síndrome de Apert, mutaciones del gen ARX, síndrome de De Lange, síndrome de Smith-Magenis, síndrome de Williams, síndrome de Rett, síndrome de Noonan, síndrome de Down, síndrome velocardiofacial, distrofia miotónica, enfermedad de Steinert, esclerosis tuberosa, enfermedad de Duchenne, síndrome de Timothy, delección terminal 10p, síndrome de Cowden, mosaicismo 45 X/46 XY, síndrome de Myhre, síndrome de Sotos, síndrome de Cohen, síndrome de Goldenhar, síndrome de Joubert, síndrome de Lujan-Fryns, síndrome de Moebius, hipomelanosis de Ito, neurofibromatosis tipo 1, síndrome CHARGE y síndrome HEADD.* [REV NEUROL 2005; 40 (Supl 1): S151-62]

**Palabras clave.** Autismo. Fenotipos conductuales. Síndrome de Angelman. Síndrome de Prader-Willi. Síndrome X frágil.

### O AUTISMO SINDRÓMICO: II. SÍNDROMAS DE BASE GENÉTICA ASSOCIADOS AO AUTISMO

**Resumo.** Introdução e desenvolvimento. *Descrevem-se os distintos síndromas de base genética, nos quais se descreveu o autismo como uma das suas possíveis manifestações.* Conclusões. *Determinados síndromas genéticos detêm informação muito valiosa sobre o conhecimento da genética do autismo. Este é o caso dos seguintes síndromas: síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, duplicação 15q11-q13, síndrome X frágil, premutação do síndrome X frágil, deleção do cromossoma 2q, síndrome XYY, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, síndrome de Apert, mutações do gene ARX, síndrome de De Lange, síndrome de Smith-Magenis, síndrome de Williams, síndrome de Rett, síndrome de Noonan, síndrome de Down, síndrome velocardiofacial, distrofia miotónica, doença de Steinert, esclerose tuberosa, doença de Duchenne, síndrome de Timothy, deleção terminal 10p, síndrome de Cowden, mosaicismo 45 X/46 XY, síndrome de Myhre, síndrome de Sotos, síndrome de Cohen, síndrome de Goldenhar, síndrome de Joubert, síndrome de Lujan-Fryns, síndrome de Moebius, hipomelanose de Ito, neurofibromatose tipo 1, síndrome CHARGE e síndrome HEADD.* [REV NEUROL 2005; 40 (Supl 1): S151-62]

**Palavras chave.** Autismo. Fenótipos de conduta. Síndrome de Angelman. Síndrome de Prader-Willi. Síndrome X frágil.