



SÍNDROME X FRÁGIL DE ARGENTINA

AGRUPACIÓN DE PADRES

**SFX 16**

# AUTISMO EN EL SÍNDROME X FRÁGIL

C. García-Nonell, E. Rigau-Ratera, J. Artigas-Pallarés

REV NEUROL 2006; 42 (Supl 2): S95-S98  
(2006)

**SECRETARÍA**

Tel: (011) 4313-1846 - E-mail: [contacto@xfragil.com.ar](mailto:contacto@xfragil.com.ar)

<http://www.xfragil.com.ar>

## **INTRODUCCIÓN**

El síndrome X frágil (SXF) constituye la causa más frecuente de retraso mental (RM) hereditario, así como una causa común de los trastornos de aprendizaje y problemas psiquiátricos. Su prevalencia es de 1 por 3.200-4.000 varones y de 1 por 6.000 mujeres [1,2].

El SXF es un trastorno genético derivado de una mutación del gen *FMR1* (*fragile X mental retardation 1*), ubicado en el extremo del brazo largo del cromosoma X. Esta mutación produce la expansión del número de repeticiones del trinucleótido CGG, lo que origina un déficit en la producción de la proteína FMRP.

El autismo es un trastorno del desarrollo caracterizado por una falta de reciprocidad social, dificultades de lenguaje y comunicación, y un patrón restrictivo y repetitivo de intereses.

Algunas investigaciones en la década de los ochenta describieron casos de niños con SXF y autismo, pero fueron Brown et al [3] quienes señalaron por primera vez la asociación entre SXF y autismo en un estudio donde, en una muestra de 27 niños con síndrome X frágil, cinco (18,5%) fueron diagnosticados de autismo. Posteriormente diversos autores han confirmado estos datos, por lo que se recomienda practicar el estudio molecular del SXF a los pacientes con autismo.

El SXF es la causa identificada más común de autismo. Del 2 al 6% de los niños con autismo tiene SXF [4] y aproximadamente un 30% de los niños con SXF tiene autismo [5,6].

## **FENOTIPO COGNITIVO-CONDUCTUAL**

En el SXF, el fenotipo cognitivo-conductual está presente desde la primera infancia y permite sospechar la existencia del síndrome.

Entre las características más habituales cabe destacar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) presente en casi todos los niños y en el 30% de las niñas [7,8].

También es muy común una extrema sensibilidad a los estímulos sensoriales, la evitación de la mirada, el rechazo al contacto físico y las rabietas en entornos con exceso de estimulación.

Suelen manifestar angustia ante situaciones nuevas. El lenguaje, cuya adquisición está retrasada, es repetitivo, estereotipado y con dificultades pragmáticas [9]. Son extremadamente tímidos y muestran frecuentes estereotipias (aleteo y morderse la mano), que aumentan en situaciones de ansiedad. Su conducta es obsesiva. Por el contrario, tienen una buena capacidad de imitación, una buena comprensión del lenguaje y una buena memoria visual. Además, son capaces de adquirir nuevos aprendizajes si el material se presenta con un soporte visual y de una forma estructurada.

El fenotipo cognitivo se enmarca en un RM de grado medio. El cociente intelectual (CI) de los individuos con SXF se relaciona con la disminución de producción de la FMRP, proteína codificada por el gen *FMR1*, responsable del SXF [10]. Este fenotipo se presenta de forma más leve en niñas y mujeres con la mutación completa, por lo que suele resultar más difícil el diagnóstico.

Muchos individuos con SXF presentan rasgos autistas, como el aleteo, morderse la mano, defensa táctil y lenguaje perseverativo [11] (Tabla I). Tienden a hacer la misma pregunta una y otra vez, y pueden afectarse mucho por un cambio de la rutina.

Sin embargo, el hecho de presentar estos rasgos autistas no significa que lo sean, ya que en muchas ocasiones no sólo no muestran los déficit sociales típicos del autismo sino que tienen interés en relacionarse. Incluso son muy sensibles a las reacciones emocionales de los otros. En ocasiones, la extremada ansiedad social y la timidez interfieren en sus relaciones sociales.

### **CARACTERÍSTICAS DEL AUTISMO EN EL SXF**

Son escasos los estudios que han comparado individuos con SXF e individuos con autismo. Se ha podido observar que en el autismo predomina la ecolalia y el lenguaje es más atípico. Cohen et al [12] analizaron la evitación de la mirada en individuos con SXF e individuos con autismo. Vieron que el grupo con autismo presentaba evitación de la mirada con independencia de si la otra persona les miraba o de si era conocida. Por el contrario, los individuos con SXF evitaban la mirada cuando alguien les estaba mirando directamente, pero eran capaces de establecer un contacto ocular mejor con personas conocidas; esto sugiere que la evitación de la mirada está determinada por la ansiedad social.

Con el uso de escalas más inespecíficas como la *Developmental Behaviour Checklist* (DBC-P), se ha obtenido que el 73% de los pacientes con SXF presenta una puntuación superior al valor de corte para la sospecha de autismo [13]. Ello sugiere que los niños con SXF tienden a presentar puntuaciones altas en los instrumentos diagnósticos de autismo, lo cual está obviamente determinado por el hecho de que ambas condiciones comparten síntomas. Por esta razón, quizá las pruebas de autismo deberían tener escalas específicas para los pacientes con SXF.

Bayley et al [14] compararon 57 niños con SXF con un grupo de 391 niños con autismo. Mediante la *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), encontraron que el 25% de los niños con SXF superaba el punto de corte para el autismo. En el grupo del SXF, el perfil en el CARS era similar al del grupo con autismo, aunque con menos intensidad. También se observó que los niños con un nivel de desarrollo inferior tenían más probabilidad de ser autistas. Además, se comprobó que los niños con SXF y autismo concomitante puntuaban menos en los tests de desarrollo, lo que sugería un efecto añadido. Por último, se vio que todos los niños sin lenguaje del grupo SXF puntuaban como autistas [15].

Rogers et al [5] compararon 27 niños con autismo idiopático, 24 niños con SXF y 23 niños con otros trastornos del desarrollo de edades entre 2 y 4 años. Se les aplicó el *Autism Diagnostic Interview* (ADI-R) y el *Autism Diagnostic Observation Scale* (ADOS-G), así como el test de desarrollo Mullen y la escala de conducta adaptativa de Vineland. De los resultados surgieron dos grupos distintos dentro del grupo con SXF. Un grupo de 16 niños no cumplía los criterios de autismo en el ADI-R, ADOS-G y DSM-IV. Este grupo obtenía un perfil parecido al grupo con trastornos del desarrollo. El otro grupo de niños con SXF, que constaba de ocho niños y representaban el 33% del grupo, cumplía los criterios de autismo en todas las pruebas.

Además, el perfil de las pruebas era igual al del grupo con autismo. Aquellos niños con las dos condiciones, SXF y autismo, tenían un CI inferior y una mayor dificultad de lenguaje

tanto expresivo como receptivo. Estos dos estudios han sido los primeros que han utilizado instrumentos estandarizados para la evaluación del autismo en el SXF.

También se ha podido observar en autistas con SXF grandes dificultades para imitar y una elevada ansiedad [16].

Harris et al [17] realizaron un estudio en el que comparaban los aspectos moleculares con la conducta. Estudiaron 86 individuos con SXF, de edades comprendidas entre 1,6 y 45 años, con mutación completa o mosaicos. Utilizaron la escala de conducta adaptativa de Vineland. Las correlaciones entre la FMRP y algunos parámetros de la escala Vineland fueron significativas en los siguientes aspectos: FMRP y comunicación, FMRP y habilidades de la vida diaria, y FMRP y conducta adaptativa. Sin embargo, no se halló ninguna correlación entre la FMRP y la socialización, por lo que concluyeron que los aspectos sociales no se correlacionaban con variables moleculares.

Esto sugiere que los niños con SXF y autismo tienen un factor genético o ambiental adicional que contribuye al desarrollo del autismo. En algunas situaciones, el factor adicional es evidente y aumenta la probabilidad de aparición de autismo.

Algunos ejemplos son la asociación del SXF con el síndrome de Down, la parálisis cerebral y el fenotipo Prader-Willi. Sin embargo, en la mayor parte de las ocasiones el factor adicional aún está por descubrir, si bien se ha sugerido que el autismo en el SXF puede estar vinculado a otros genes que interactúan con la mutación del SXF.

**Tabla I.** Rasgos conductuales apreciados por los padres.

	<b>Artigas-Pallarés et al [12] (%)</b>	<b>Otros estudios (%)</b>
Problemas de atención	84	
Aleteo de manos	75	81-83
Hiperactividad	73	64-74
Agobio por la multitud	64	
Timidez	62	61-73
Agobio por el ruido	61	
Ansiedad social	59	
Interacción pobre	57	
Tozudez	56	
Morderse las manos	54	56-64
Obsesivo	47	
Mutismo	43	
Contacto visual pobre	40	86-98

## **AUTISMO EN LA PREMUTACIÓN**

Hasta fechas recientes se ha considerado que el estado de premutación era totalmente asintomático [18-21]. Sin embargo, de forma progresiva se han aportado datos en sentido contrario. El sorprendente hallazgo en premutados de una elevación del ARNm del *FMR1* [22,23] abre una importante línea de investigación sobre la influencia que puede generar un exceso de ARNm sobre otros genes.

Aproximadamente un 25% de las portadoras puede presentar fallo ovárico prematuro y una sintomatología psiquiátrica como ansiedad, depresión o fobia social [23,24].

El hallazgo clínico más reciente entre los premutados es la descripción de un síndrome de temblor cerebeloso y atrofia cortical cerebelosa en hombres de edad avanzada con la premutación *FMR1* (mutación del transportador de serotonina que conduce al autismo). El curso es progresivo. La conclusión es que un déficit moderado de *FMRP* o un excesivo aumento del ARNm del *FMR1* puede generar una patología retardada del sistema nervioso central (SNC) en un limitado número de pacientes con la premutación, y posiblemente interactúa con otras mutaciones que afectan al SNC [25,26].

En el aspecto exclusivamente 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 el nivel de *FMRP* se han empezado a encontrar argumentos positivos en este sentido [27-29]. Al estudiar aspectos más específicos del aprendizaje en mujeres permutadas, 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 [30]. Asimismo, cuando se ha dirigido el estudio a aspectos neuropsicológicos específicos, como la función ejecutiva, también se han hallado correlaciones en los permutados [31].

También se ha demostrado mediante estudios volumétricos de resonancia magnética cerebral que en los varones permutados están aumentados de tamaño el cerebelo, el complejo amígdala-hipocampo, el caudado, la ínsula, el tálamo izquierdo y el giro pre y poscentral derecho [32]. Además, también se ha demostrado que los cambios en el caudado y la ínsula están relacionados con el nivel de ARNm [33].

Si bien la mayoría de los individuos con la premutación no presenta generalmente el fenotipo cognitivo conductual del SXF, estudios recientes han puesto de manifiesto que algunos individuos pueden situarse dentro del espectro autista [34,35].

Las razones por las cuales nuestros pacientes podrían tener las manifestaciones halladas se explican por alguno de los siguientes motivos:

- Expansiones ocultas en otros tejidos distintos de la sangre, mosaicismo tisular.
- Moderado déficit de *FMRP*.
- Disfunción en la traducción (elevación del ARNm del *FMR1* y déficit de *FMRP*).
- Participación de otros genes que causan déficit cognitivos o emocionales y que tienen un efecto aditivo a la premutación *FMR1*.

Hemos revisado un grupo de siete pacientes con un número de repeticiones CGG en el rango de la premutación [36] (Tabla II). De éstos, tres tienen manifestaciones que se ubican dentro del espectro autista. Difícilmente se podría explicar dicha coincidencia por

el azar, sobre todo si se tiene en cuenta que otros estudios han evidenciado la fuerte relación que existe entre los trastornos de espectro autista (TEA) y la premutación X frágil.

La prevalencia de los TEA en la premutación SXF se ha estimado en 1 de 6 premutados [37] o 4 de 10 [35], si bien las muestras de estos estudios pueden estar sesgadas por proceder de grupos de premutados reclutados precisamente por tener algún problema.

Un estudio más reciente incluye 25 pacientes premutados, 15 de los cuales fueron identificados a partir de haber consultado por algún problema neurocognitivo, mientras que los otros 10 se seleccionaron por ser hermanos premutados de pacientes con SXF. El grupo de premutados que consultaban por algún problema mostró que el 60% tenía puntuaciones dentro del rango de espectro autista en el *Social Communication Questionnaire* (SCQ), mientras que entre los premutados, hermanos de pacientes con SXF, el 10% también se podía incluir dentro del espectro autista [38]. Esto indica que la relación entre autismo y premutación no se puede explicar por un sesgo de selección.

Aunque no se conoce la causa de la coincidencia de autismo y premutación, se especula que podría relacionarse con el aumento del ARNm, el cual pudiera tener un efecto tóxico sobre las neuronas y los astrocitos o influir sobre otros genes.

**Tabla II.** Edad y diagnóstico de los pacientes que componen la muestra.

<b>Paciente</b>	<b>Edad</b>	<b>Diagnóstico</b>
1	13	Retraso mental y TDAH
2	3	Autismo
3	9	Síndrome de Asperger
4	9	TDAH
5	11	Trastorno del aprendizaje
6	11	TDAH
7	15	Retraso mental / trastorno Generalizado del desarrollo no Especificado

TDAH: trastorno de déficit de atención con hiperactividad.