



Síndromes Genéticos Raros y la Educación y Práctica del Autismo

Escrito por Joe McCleery

Traducido al Español por Norma Gascó Caballero

Desde que el Autismo fue identificado por primera vez por Leo Kanner en 1943 (1a, 1b), se han llevado a cabo amplias investigaciones que muestran que el autismo es causado por un complejo conjunto de factores genéticos y ambientales (2). Por ejemplo, los resultados de los estudios que comparan la co-aparición del autismo en gemelos idénticos, que comparten casi el 100% de sus genes, en comparación con los gemelos no idénticos, que comparten aproximadamente el 50% de sus genes, sugieren que la genética es responsable de aproximadamente el 45% a 65% de la variabilidad en causar los Trastornos del Espectro Autista (3,4). En lo que respecta a los factores genéticos específicos, las pruebas hasta la fecha sugieren que la contribución genética que causa el autismo es principalmente debida a la variación normal en un número relativamente grande de genes normales (es decir, "variación común", ver 2, 5,6). En cuanto a los factores ambientales, los ejemplos que las pruebas sugieren como factores que pueden aumentar el riesgo de autismo incluyen el hecho de que la madre se medique para la epilepsia con ácido valproico durante el embarazo (7), complicaciones en el parto (8), y la contaminación del aire relacionada con el tráfico pesado (9), entre otros. Sin embargo, para la inmensa mayoría de los factores de riesgo genético y ambiental que han sido identificados hasta la fecha, cada factor individual sólo contribuye en una pequeña cantidad en el desarrollo individual del autismo. Además, un gran número de los factores genéticos y ambientales que contribuyen como causa del autismo aún no han sido identificados (ver 2, 4,5). Por último, está mayormente asumido que un gran número de factores genéticos y ambientales interactúan entre sí para causar el autismo (véase también 9a, 9b).

Síndromes Genéticos con Características del Autismo Además de las complejas contribuciones genéticas para causar el autismo "normal", también existen síndromes genéticamente mediados en que un diagnóstico de autismo es especialmente común. Estos incluyen el Síndrome del Cromosoma X frágil, el Síndrome de Rett, el Síndrome de Dup15q, Complejo de Esclerosis Tuberosa, el Síndrome de Cornelia de Lange, e incluso el Síndrome de Down, entre otros. Por algunas de estas condiciones, se han estimado las tasas de autismo en más del 50%, en comparación con la tasa de aproximadamente el 1% de los Trastornos del Espectro Autista en la población general (Tabla 1). Cada uno de estos síndromes genéticos tiene su propia y única causa genética que trae consigo una serie de características físicas y/o de comportamiento que se producen sin importar si el autismo esté también presente (Tabla 1). La co-aparición del síndrome genético y el autismo a menudo conduce a una serie de complicaciones adicionales y desafíos para el individuo y para el clínico/educador. Aunque la mayoría de los síndromes genéticos asociados con el autismo son individualmente singulares, colectivamente estos síndromes son relativamente



comunes. Por ejemplo, se ha estimado que la mutación genética que causa el Síndrome del Cromosoma X frágil puede estar presente en aproximadamente el 2% a 8% de los casos de autismo (12) y que la duplicación genética que causa el Síndrome de Dup15q está presente en aproximadamente el 1% a 3% de los casos de autismo (13). Por otra parte, muchos de los síndromes genéticos en los que el autismo es común están asociados con una discapacidad intelectual de moderada a severa (Tabla 1). Esto significa que muchos de estos síndromes genéticos serán mucho más comunes en el subgrupo de individuos con autismo que sufren discapacidades intelectuales o de aprendizaje de moderadas a severas. Como resultado, muchos de estos niños serán colocados en clases especiales para el autismo o en clases para discapacitados mixtas, a menudo sin el reconocimiento del hecho de que el niño tiene un síndrome genético único.

El valor de la Identificación de Síndromes Genéticos Las primeras características que muchos notarán acerca de individuos con alguno de estos síndromes genéticos son las diferencias en su apariencia física exterior. Por ejemplo, los individuos con el Síndrome del Cromosoma X frágil tienen las caras más largas y las orejas más grandes que otros. Las personas con el Complejo de Esclerosis Tuberosa presentan patrones de erupción en su piel. Y, los individuos con el Síndrome de Cornelia de Lange presentan una serie de características faciales distintivas y a veces les falta alguna parte de las extremidades (Tabla 1). De hecho, una parte de estas condiciones genéticas son diagnosticadas comúnmente en la comunidad médica basándose únicamente en la presencia y naturaleza de las características físicas y de comportamiento aparentes. Por otro lado, para algunos de estos síndromes, tales como el Síndrome de Dup15q, no hay características físicas que sean constantemente presentes. Existen factores convincentes clínicos y educativos y otros relacionados con el apoyo de la comunidad, que justifican la consideración de si una persona tiene o no uno de estos síndromes genéticos. Entre las razones más convincentes para considerar e identificar la presencia de un síndrome genético, están los patrones característicos de conducta y las trayectorias de desarrollo (Cuadro 1). Por ejemplo, los individuos con Síndrome de Rett se dedican a "retorcerse las manos", y se vuelven cada vez más persistentes y más resistentes a la modificación del comportamiento a través del tiempo. Por lo tanto, los planes de intervención clínica/educativa pueden necesitar, en última instancia, estar centrados en el trabajo en torno a esta dificultad a medida que el niño crece. Para poner otro ejemplo, los individuos con Complejo de Esclerosis Tuberosa a menudo experimentan dolor de tubérculos o tumores en sus órganos internos que no son observables. Es muy probable que este dolor contribuya a causar y agravar conductas desafiantes. Esta información es fundamental tanto para la evaluación como para el tratamiento de las fuentes de los comportamientos difíciles, que son comunes en estas personas. Otros ejemplos incluyen déficits particulares en las habilidades para jugar en personas con Complejo de Esclerosis Tuberosa, hiperactividad en personas con Síndrome de Dup15q, impulsividad social y reactividad emocional en las personas con Síndrome de Klinefelter, intolerancia al calor corporal en los individuos con Síndrome de Phelan McDermid, y el apetito insaciable de los individuos con síndrome de Prader Willi. Además de mejorar la comprensión de la intervención y otras necesidades de la persona, la



identificación de un síndrome genético también puede proveer de información invaluable y apoyo social para la familia. Por ejemplo, hay organizaciones informativas y de apoyo a la familia/iguales, para la mayoría de los síndromes genéticos conocidos (véase más adelante). Muchas de estas organizaciones están bien establecidas y profesionalmente dirigidas, proporcionan vías para la obtención de información y apoyo clínico relevante y celebran conferencias anuales. Varias de estas organizaciones también apoyan directa o indirectamente a la comunicación y la cooperación internacional entre las familias y/o los médicos que sirven a la población.

Implicaciones para la Práctica Clínica y Educativa Como se ha descrito anteriormente, hay una serie de síndromes genéticos en los que un diagnóstico de un Trastorno del Espectro Autista es especialmente común. Mientras que estos síndromes son individualmente raros, colectivamente representan un porcentaje notable de personas que están recibiendo servicios en base a un diagnóstico de espectro autista o un trastorno relacionado. Por otra parte, las personas con algunos de estos síndromes son significativamente más propensas a estar representadas en el subgrupo de individuos con autismo y otras necesidades especiales, quienes están experimentando unas discapacidades intelectuales de moderadas a severas. Aunque las personas con síndromes genéticos normalmente se las coloca en las escuelas, aulas y/o clínicas que proporcionan servicios especializados en autismo, los síntomas del autismo y los patrones de conducta, y las necesidades de estos individuos, a menudo difieren mucho de los de las personas con un autismo "normal". Los individuos con síndromes genéticos a menudo también experimentan problemas físicos y/o de comportamiento adicionales, que están relacionados con su condición genética. En muchos casos, ser conscientes de que el individuo tiene un síndrome genético particular será una información muy valiosa para los médicos y los educadores. Junto con el valor que esta información tiene para el apoyo directo al individuo, la identificación de un síndrome genético también puede llevar a un educativo cambio de vida y a un apoyo amigable para los miembros de la familia.

Escrito por Joe McCleery

Traducido al Español por Norma Gascó Caballero

Tabla 1. Características de los Síndromes genéticamente mediados severos relacionadas con los Trastornos del Espectro Autista.

Síndrome Genético	Estimación de casos	Diagnóstico del Espectro Autista	Discapacidades Intelectuales	Características Físicas	Características comportamentales
Síndrome del Cromosoma X frágil	1 de cada 4.000 hombres; 1 de cada 8.000 mujeres	Estimación del TEA en hombres entre el 20% y el 50%; y en mujeres, entre el 1% y el 3%. El	De leves a severas (las mujeres experimentan una discapacidad intelectual leve en	Cara larga, orejas largas y salidas, bajo tono muscular. La piel pálida también es	Timidez generalizada, contacto visual reducido, reciprocidad social reducida. Los síntomas del autismo y de retraimiento



		<p>diagnóstico de TEA es más común en aquéllos que sufren discapacidades intelectuales de moderadas a severas. Se estima que entre un 2% y un 8% de los chicos con autismo tienen el Síndrome del Cromosoma X frágil.</p>	<p>aproximadamente el 7% de los casos)</p>	<p>común.</p>	<p>social pueden aumentar con la edad. La hiperactividad e impulsividad son comunes.</p>
<p>Síndrome de Rett</p>	<p>1 de cada 10.000 hasta 1 de cada 22.000 (casi exclusivamente mujeres)</p>	<p>Conductas semejantes a las del autismo están presentes en la mayoría de casos; sin embargo los síntomas sociales del autismo están presentes solo temporalmente en estas personas. Aproximadamente el 18% de los niños con Síndrome de Rett son diagnosticados como autistas antes de identificar debidamente como Síndrome de Rett.</p>	<p>Casi todos tendrán discapacidades intelectuales (normalmente severas) que van asociadas a una progresiva deterioración de las capacidades motoras y cognitivas.</p>	<p>Crecimiento lento de la cabeza, crecimiento físico lento, escoliosis y latidos del corazón irregulares son comunes. La vida útil puede acortarse hasta los 40-50 años.</p>	<p>Regresión de las habilidades motoras y cognitivas después de un periodo aproximado de 6 a 18 meses de un desarrollo temprano relativamente normal, pérdida de tono muscular, dificultad para alimentarse, brusquedad en el movimiento de las extremidades, retorcerse las manos en la línea media, pérdida del uso intencional de las manos, pérdida del habla. Las convulsiones, la pérdida de la capacidad de caminar, la ansiedad, los problemas para dormir y las dificultades para respirar también son comunes. El interés en la socialización a menudo aumenta con la edad, después de los periodos iniciales de la regresión.</p>
<p>Síndrome Dup15q</p>	<p>1 de cada 4.000</p>	<p>Estimación del 85% de TEA. El TEA es igual de común en chicos y en chicas con el Síndrome Dup15q. Se estima aproximadamente que entre un 1% y un 3% de los casos de TEA, tienen</p>	<p>La mayoría de los individuos experimentan un retraso en el desarrollo temprano y en el lenguaje. Las dificultades funcionales intelectuales y adaptativas</p>	<p>Las características físicas son comunes, pero no específicas. El tabique nasal plano (nariz "botón"), las mejillas llenas, el filtro largo, pliegues de la piel en la esquina de</p>	<p>La mayoría de los individuos experimentan retrasos tempranos en el desarrollo y el lenguaje. Las dificultades funcionales intelectuales y adaptativas persisten en muchos individuos. Los retrasos en los sistemas motores grueso y fino son comunes. Los trastornos convulsivos y</p>



		duplicaciones 15q.	persisten en muchos individuos.	los ojos, ojos hundidos, orejas de implantación baja y/o posteriormente rotadas, retrasos en el crecimiento físico y un bajo tono muscular son comunes.	un EEG anormal son comunes. La hiperactividad y los problemas para dormir son comunes.
Complejo de Esclerosis Tuberosa	1 de cada 6.000 hasta 1 de cada 11.400	Entre un 35% - 45% tienen TEA. El TEA es más común en individuos con discapacidad intelectual.	El 45% discapacidad intelectual (el 30% discapacidad intelectual severa)	Tumores o tubérculos benignos en todos los órganos, incluido el cerebro en muchos casos. Epilepsia. Sarpullido permanente en la piel, tumores en la piel y/o en zonas de la piel. Las lesiones en la retina son comunes.	Agresiones, autolesiones, dolor y malestar (de crecimiento), dolores de cabeza, ftofobia. El déficit global de habilidades para el juego es común, incluso en ausencia de autismo.
Síndrome Cornelia de Lange	1 de cada 10.000 hasta 1 de cada 40.000	Se estima que entre el 32% y el 67% tienen TEA.	Discapacidades intelectuales de moderadas a severas.	Una baja estatura, un peso inferior a la media y un tamaño pequeño de cabeza son comunes. Nariz corta y respingonas, labios delgados y caídos, orejas de implantación baja, pestañas largas, cejas finas que se encuentran en el centro. Anomalías en las extremidades superiores, incluyendo la falta de dedos, manos o los antebrazos, son comunes. El reflujo gastroesofágico es muy común.	Self-injury, compulsive behaviors, anxiety, obsessive-compulsive tendencies, attention deficits, hyperactivity, and impulsivity are common.



Síndrome del Maullido del Gato	1 de cada 50.000	Se estima que un 40% tiene TEA.	Discapacidades intelectuales de severas a profundas.	Tamaño pequeño de cabeza, bajo peso al nacer, bajo tono muscular, ojos ampliamente establecidos, orejas de implantación baja, mandíbula pequeña, cara redonda. Alto riesgo de defectos en el corazón.	Llanto frecuente y agudo. La conducta verbal suele estar más afectada que la conducta no verbal. El lenguaje expresivo se encuentra típicamente más afectado que el lenguaje receptivo. La hiperactividad, impulsividad, las conductas auto-lesivas, el comportamiento agresivo, el comportamiento estereotipado, el apego inusual a los objetos y las sensibilidades sensoriales son comunes.
Síndrome de Angelman	1 de cada 12.000 hasta 1 de cada 20.000	Se estima que entre un 40% y un 80% tienen TEA. El TEA asociado a discapacidades intelectuales muy severas.	Discapacidades intelectuales de severas a profundas.	La piel inusualmente clara y el pelo de color claro son comunes. La curvatura de la columna vertebral es común. Los adultos a menudo tienen rasgos faciales distintivos.	Por lo general, tienen una conducta feliz, excitable, con una sonrisa, risa y aleteo de manos frecuentes. Muchos experimentan una movilidad reducida, habilidades de comunicación deterioradas y convulsiones. La ausencia, o casi ausencia, de expresión es común. La hiperactividad, impulsividad, poca capacidad de atención y trastornos del sueño son comunes. La fascinación por el agua es común. Incluso cuando se diagnostica con TEA, los individuos con Síndrome de Angelman no tienen grupalmente tan impedidas las capacidades (la sonrisa social, la dirección de las expresiones faciales de los demás, el disfrute compartido en la interacción, la respuesta a su nombre siendo llamados, o intereses inusuales y comportamientos repetitivos) como otros



					individuos con TEA.
Síndrome deDown	1 de cada 1.000	Se estima que entre un 6% y un 39% tienen TEA. El TEA es más común en aquéllos que tienen un mayor grado de discapacidad intelectual.	Aproximadamente el 80% experimentan discapacidades intelectuales de moderadas a severas.	Rostro aplanado, puente nasal aplanado, los ojos en forma de almendra, cuello corto, orejas pequeñas, lengua saliente, baja estatura. La mayoría de los individuos tienen un bajo tono muscular. Aproximadamente el 50% tienen defectos cardíacos. El reflujo gastroesofágico es común. Aumento del riesgo de problemas de audición y visión. Aumento del riesgo de apnea del sueño. Aumento del riesgo de la enfermedad de Alzheimer.	Los retrasos en el desarrollo de las capacidades motoras son comunes. Las dificultades de atención, el comportamiento obsesivo/compulsivo, la terquedad y las rabietas son comunes. Las dificultades en la percepción de la emoción y la teoría de la mente son comunes.
Síndrome de CHARGE	1 de cada 8.500 hasta 1 de cada 12.000	Se estima que entre un 15% y un 50% tienen TEA.	Aproximadamente el 70% experimentan discapacidades intelectuales de moderadas a severas.	La mayoría tienen anomalías en la estructura de uno o ambos ojos. La mayoría tienen malformaciones cardíacas. Muchos tienen anomalías de las vías respiratorias superiores, con fosas nasales estrechas o bloqueadas. Las anomalías en los nervios del cráneo, la parálisis facial y la pérdida de la audición son comunes. El	Las dificultades de comunicación y lenguaje son comunes. Los problemas para deglutir, parálisis facial y disminución del sentido del olfato son comunes.



				<p>retraso en el crecimiento y desarrollo, las anomalías genitales y anomalías del oído son comunes. La cara en forma cuadrada, la frente prominente, el puente nasal prominente, media cara plana y la asimetría facial son comunes. Anomalías en las manos o extremidades son comunes.</p>	
Síndrome de Prader-Willi	1 de cada 10.000 hasta 1 de cada 25.000	Se estima que entre un 20% y un 25% tienen TEA.	Discapacidades intelectuales de borderline a moderadas.	El puente nasal prominente, el estrabismo (ojos no alineados correctamente), las manos y pies pequeños con la reducción gradual de los dedos, el exceso de grasa, la frente alta y estrecha, la boca vuelta hacia abajo, el labio superior delgado, los ojos almendrados, el bajo tono muscular y la baja estatura son comunes.	Apetito insaciable (y obesidad), comportamientos compulsivos (especialmente el pelarse la piel), ansiedad. Niveles de actividad bajos son comunes.
Síndrome de Klinefelter	1 de cada 50.000 hombres (Nota: una variante del síndrome que no está asociada con	Se estima que un 11% tienen TEA.	El funcionamiento intelectual se encuentra comúnmente en la media normal o	La escasez de testosterona, pubertad retardada o incompleta,	La timidez, el retraimiento social, la ansiedad social, las dificultades en las relaciones entre iguales, la impulsividad social, así



	el autismo u otras dificultades en el aprendizaje ocurre en 1 de cada 500 hasta 1 de cada 1.000 hombres).		por debajo. Sin embargo, la mayoría de las personas requieren un cierto nivel de educación especial o de otro tipo de apoyo.	aumento de pecho, reducción de vello facial y corporal, infertilidad y anomalías genitales.	como las dificultades de comunicación son comunes. La menor capacidad para identificar las emociones en los rostros y voces, y los niveles aumentados de estrés emocional y reactividad son comunes. El aumento de la excitación en respuesta a los estímulos emocionales y la evitación de mirar a los ojos durante los eventos con carga emocional.
Síndrome de Phelan McDermid	Desconocido, pero extremadamente raro. Igualmente común en hombres y en mujeres.	Posiblemente tanto como un 84% tienen TEA.	Discapacidades intelectuales de moderadas a muy severas en el 85% de los individuos.	Las manos grandes y carnosas, la nariz bulbosa, las pestañas largas, anomalías en el oído y las uñas de los pies en forma de escamas finas son comunes.	Ausencia de retraso grave en el habla. El sobrecalentamiento es común debido a la disminución de la transpiración. El aumento de la tolerancia para el dolor y un bajo tono muscular son comunes. Las infecciones del oído y respiratorias son comunes. Los problemas gastroesofágicos son comunes. Introducirse en la boca objetos y masticarlos con frecuencia es común. Los trastornos del sueño y la actividad convulsiva son comunes. Enseñarles a ir al baño es particularmente difícil.

Para más información y apoyo:

Fragile X Syndrome: <http://www.fragilex.org>

Rett Syndrome: <https://www.rettsyndrome.org>

Dup15q Syndrome: <http://www.dup15q.org>

Tuberous Sclerosis Complex: <http://www.tsalliance.org>



Cornelia de Lange Syndrome: <http://www.cdlsusa.org>

Cri du Chat Syndrome: <http://www.criduchat.org>

Angleman Syndrome: <http://www.angelman.org>

Down Syndrome: <http://www.ndss.org>

CHARGE Syndrome: <http://www.chargesyndrome.org>

Prader-Willi Syndrome: <http://www.pwsausa.org>

Klinefelter Syndrome: <http://www.klinefelter.org.uk>

Phelan McDermid Syndrome: <http://22q13.org/j15>

Referencias

1. [Kanner, L. \(1943\). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 217-250.](#)
2. [Stein, J. L., Parikshak, N. N., & Geschwind, D. H. \(2013\). Rare inherited variation in autism: beginning to see the forest and a few trees. *Neuron*, 77\(2\), 209-211.](#)
3. [Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C. M., & Reichenberg, A. \(2014\). The familial risk of autism. *Journal of the American Medical Association*, 311\(17\), 1770-1777.](#)
4. [Stein, J., & Geschwind, D. Guest blog: Slicing the genetic pie. Simons Foundation Autism Research Initiative, April 5, 2013.](#)
5. [Insel, T. Director's blog: The new genetics of autism – why environment matters. National Institutes of Mental Health, April 4, 2012.](#)
6. [Christensen, J., Gronberg, T. K., Sorensen, M. J., Schendel, D., Parner, E. T., Pedersen, L. H., & Vestergaard, M. \(2013\). Prenatal valproate exposure and risk for autism spectrum disorders and childhood autism. *Journal of the American Medical Association*, 309\(16\), 1696 – 1703.](#)
7. [Schieve, L. A., Tian, L. H., Baio, J., Rankin, K., Rosenberg, D., Wiggins, L., et al. \(2014\). Population attributable fractions for three perinatal risk factors for autism spectrum disorders, 2002 and 2008 autism and developmental disabilities monitoring network. *Annals of Epidemiology*, 24\(4\), 260 – 266.](#)



8. [Volk, H. E., Lurmann, F., Penfold, B., Hertz-Picciotto, I., & McConnell, R. Traffic related air pollution, particulate matter, and autism. *Journal of the American Medical Association Psychiatry*, 70\(1\), 71 – 77.](#)
9. [Hughes, V. Father's age dictates rate of new mutations. Simons Foundation for Autism Research. August 23, 2012.](#)
10. [Kong, A., Frigge, M. L., Masson, G., Besenbacher, S., Sulem, P., et al. \(2012\). Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*, 488\(7412\), 471–475.](#)
11. [Handel, A. E., & Ramagopalan, S. \(2010\). Is Lamarckian evolution relevant to medicine? *BMC Medical Genetics*, 11, 73 – 75.](#)
12. [Hagerman, R. J., & Harris, S. W. \(2008\). Autism profiles of males with Fragile X Syndrome. *American Journal of Mental Retardation*, 113\(6\), 427 – 438.](#)
13. [Moreno-De-Luca, D., Sanders, S. J., Willsey, A. J., Mulle, J. G., Lowe, J. K., Geschwind, D. H., State, M. W., Martin, C. L., & Ledbetter, D. H. \(2013\). Using large clinical data sets to infer pathogenicity for rare copy number variants in autism cohorts. *Molecular Psychiatry*, 18, 1090 – 1095.](#)