

Etiología del autismo: el continuo idiopático-sindrómico como tentativa explicativa

Etiology of autism: the idiopathic-syndromic continuum as explanatory attempt

Francisco Balbuena R., Ph.D¹

Although already none doubt that the autism spectrum disorders (ASD) constitute a myriad of clinical syndromes, linked to neurodevelopment, there are still many questions that need be answered. Thus, researchers focus their efforts in genetic disorders that are in the origin of secondary autism, for to know more about primary autism (or idiopathic), whose concrete cause is ignored. Delving into this, we review here recent findings in the research of such disorders, convinced that there is a primary-secondary autism continuum that rigorous studies in molecular genetics must show. However, there is much pathology with autistic behaviors whose etiology remains still unknown. In this line, aside from books, were selected indexed articles in MEDLINE, published from 2008 to 2015, related to advances in genetic research and diagnosis from autistic spectrum disorder. Like key words were used “autism”, and the paired-words combinations of “autism and etiology”, “autism and neurodevelopment” and “autism and genetics”.

Key words: Primary autism, secondary autism, etiology, genetics, neurodevelopment, autistic spectrum disorder.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2015; 53 (4): 269-276

Punto de partida

Aún con los avances más recientes en el terreno de las neurociencias, cuadros clínicos tan graves como el autismo plantean enormes retos a clínicos e investigadores en genética. En este sentido, lejos de ofrecer una respuesta cabal, que explique la compleja etiopatogenia de este síndrome, nuestro trabajo persigue mostrar algunos hallazgos experimentales recientes que apuntan a la plausible

continuidad entre el autismo primario y su homólogo secundario. Investigaciones futuras habrán de evidenciar si tal hipótesis tentativa resulta válida o fallida. De igual modo, conviene destacar que, dada la incontable eclosión de trabajos que cada día son publicados en las diferentes bases de datos internacionales, la exhaustividad de nuestra revisión de la literatura especializada queda comprometida, siendo una falla que asumimos.

Compensando esto, decidimos revisar aquí

Recibido: 10/09/2015

Aceptado: 24/09/2015

Este trabajo no cuenta con financiación alguna y el autor declara no tener conflicto de interés.

¹ Departamento de Psicología Clínica, Experimental y Social. Facultad de Ciencias de la Educación.

aquellos síndromes genéticos más comunes que, implicados en la región 15q11-q13, están asociados con el autismo sindrómico. Esto es, el X frágil (SXF), el de Prader-Willi (SPW), el de Angelman, el de Rett y la inversión/duplicación 15q11-q13. Seleccionar éstos y no otros, se debió a que en la actualidad son tales síndromes los que acaparan mayor interés investigativo, como así constata la evidencia actual. Sirva de ejemplo un reciente trabajo experimental donde fueron analizadas las expresiones genéticas presentes en neuronas derivadas de células madre pluripotentes que transportaban un número de copias variantes del cromosoma 15q11-q13¹. Y es que, como los resultados provisionales del citado trabajo corroboran, la duplicación del cromosoma 15q11-q13 juega un papel clave en los TEA, donde, entre el 1% y el 3% de los casos diagnosticados manifiestan frecuentes anomalías cromosómicas asociadas a la región 15q11-q13.

Realizadas estas puntualizaciones, y antes de entrar en el objetivo marcado, es oportuno decir que los trastornos del espectro autista (en adelante TEA) conforman un grupo heterogéneo de expresiones clínicas, diferenciándose habitualmente el autismo primario (o idiopático), cuya causa concreta se ignora, y el secundario (o sindrómico), cuya base genética en muchos casos se conoce, estando asociado a otras manifestaciones propias de la enfermedad subyacente. Por ello, para que un sujeto sea diagnosticado de autismo sindrómico, se exige que la enfermedad de base, en su origen, se haya descrito en pacientes no autistas y que el trastorno primario sea el que predomine². Dentro de los TEA, la prevalencia de autismo sindrómico se fija alrededor del 20%, confiándose en que, la investigación futura de su base genética, permita identificar y conocer los mecanismos moleculares y celulares implicados³.

La heterogeneidad de los TEA, visible en el amplio fenotipo conductual, ha dificultado su comprensión genética, recayendo el énfasis investigador en identificar los distintos perfiles fenotípicos (biomarcadores o endofenotipos), a fin de reconocer los subgrupos existentes, la predicción de sus consecuencias, el riesgo de recurrencia y

la elección de los tratamientos⁴. Un primer paso esperanzador en este terreno ha sido la distinción realizada entre autismo complejo y su homólogo esencial, distinguiéndose el primero del segundo por la presencia generalizada de alteraciones morfológicas y/o macrocefalia, perfiles indicadores de alguna alteración temprana en la morfogénesis. Asimismo, apoyando la distinción entre un tipo de autismo y otro la da las diferencias halladas en la ratio por sexo, la recurrencia de riesgo y la historia familiar de autismo vinculada a otros trastornos como el alcoholismo y la depresión.

Dicho esto, conviene decir que como consecuencia de los logros conseguidos en los últimos 15 años por la genética molecular, se han identificado síndromes y enfermedades genéticas como las primeras causas del autismo secundario. De igual modo, aunque menos frecuente, debe valorarse el grupo de las enfermedades metabólicas del sistema nervioso. Y, si bien la distinción clásica entre unas y otras enfermedades, genéticas y metabólicas, se mantiene, ha de reconocerse que resulta artificial, ya que las metabolopatías congénitas son enfermedades hereditarias, y por tanto, transmitidas genéticamente. Igualmente relevantes para explicar el autismo adquirido, dada su posible interacción con factores genéticos, son causas prenatales y/o perinatales como el daño cerebral, o más allá del período perinatal, de baja prevalencia, infecciones del sistema nervioso como la encefalitis herpética.

Respecto al citado daño cerebral, hay estudios que corroboran que en torno al final del primer año de vida extrauterina cabe ya distinguirse según el funcionamiento cerebral a niños de alto y bajo riesgo de padecer autismo⁵, aunque aún no existe un modelo multifactorial que señale las distintas posibilidades que pueden acontecer a medida que el desarrollo cerebral avanza.

Con todo, como ya se ha dicho, al ser los trastornos genéticos el grupo más importante de causas de autismo sindrómico, será en ellos en los que a continuación nos centraremos, pues, además de dotarnos de un conjunto de diagnósticos específicos, tal cosa nos permitirá saber más de las bases genéticas del autismo idiopático.

Los trastornos genéticos como causa del autismo síndromico

El síndrome X Frágil (SXF)

En el SXF, de reducida penetrancia, el defecto genético consiste en una mutación del gen FMR1, localizado en Xq27.3, lo que explicaría que habitualmente se manifieste con una mayor gravedad en hombres que en mujeres, dada su vinculación cromosómica. Como fenotipo cognitivo/conductual, además de la discapacidad intelectual, exhibe ansiedad, timidez, evitación de la mirada y alteraciones atencionales y conductuales, que resultan difíciles de controlar. Una estereotipia común frente a situaciones cotidianas de excitación emocional es la del aleteo de manos. Tales manifestaciones, sin duda, son similares a las observadas en los TEA, salvo la capacidad imitativa y la de lenguaje receptivo, que los pacientes con SXF conservan, a diferencia de los autistas de origen idiopático. Hallazgos recientes también evidencian que los substratos neurobiológicos que subyacen a distintas alteraciones conductuales, incluidas las claves para formular un diagnóstico de TEA, son diferentes en el SXF y el autismo idiopático^{6,7}.

Volviendo a la relación gen FMR1 y autismo, hay datos que sustentan que la misma no se reduce al estado de mutación completa, donde hay más de 200 repeticiones del triplete de nucleótidos CGG (citosina, guanina, guanina), ya que esto también ocurre en el estado de premutación. Pues, a tenor del número de repeticiones de CGG, el alelo se clasifica como normal (alrededor de 5-45 repeticiones), intermedio o zona gris (de 46-54 repeticiones), premutación (entre 55-199 repeticiones), o mutación completa (más de 200 repeticiones)⁸. Vinculado con ello, cabe reseñar que, aunque la mayor parte de los varones premutados no exhiben alteración cognitiva alguna, hay algunos que presentan criterios exigidos para el diagnóstico de TEA. Que exista este grupo, de mayor o menor relevancia estadística, se ha justificado como un efecto de sesgo, al conformar justamente la población clínica de tales estudios pacientes seleccionados precisamente por ser premutados. Por tanto, la explicación causal que dé cuenta de tales

correlaciones entre premutación y TEA sigue pendiente de ser formulada, habiéndose conjeturado que podría estar relacionada con un aumento del ARNm, que, en neuronas y astrocitos, tendría un efecto tóxico⁹⁻¹¹.

El síndrome de Prader-Willi (SPW)

En cuanto a éste, cabe referir que debuta con desigual discapacidad intelectual, hipotonía, baja estatura, apetito insaciable y labilidad emocional. Este último rasgo, la labilidad emocional, reviste interés, desde que los pacientes afectados de SPW exhiben a este respecto similitudes conductuales con los diagnosticados con TEA. Ejemplo de ello son las serias dificultades que tienen para inferir intenciones y/o emociones en otros, o la rigidez excesiva que manifiestan para adaptar su conducta, todo lo cual se asemeja a la condición autista, en la que por ejemplo la invariancia ambiental es una exigencia para no alterar al sujeto con TEA. Como origen del SPW se ha señalado la falta de expresión de la zona 15q11-q13 del alelo de origen paterno. Si esa zona es, sin embargo, la no expresada en el alelo de origen materno, se le llama síndrome de Angelman, al que también luego nos referiremos. Explicando tal desactivación genética en el SPW, se han argumentado 3 causas: 1) Deleción del gen de origen paterno (65-75% de los casos); 2) Disomía uniparental de origen materno (20-30% de los casos) y 3) Mutación de la impronta (1-3%)¹², mecanismo por el que ciertos genes o grupo de genes, se alteran de forma distinta al heredarse vía paterna o materna.

En la actualidad, a la espera de más logros en la investigación, el análisis de la metilación del ADN es la única técnica disponible para realizar un diagnóstico de SPW independientemente de la causa que lo produzca¹³, arriba esgrimidas, como la única para efectuar un diagnóstico diferencial del SPW y el síndrome de Angelman. Como dificultades presentes a lo largo del ciclo vital de los sujetos con SPW destacan: hipotonía, baja estatura, hiperfagia, discapacidad cognitiva, así como diversos problemas conductuales. El fenotipo, posiblemente, esté causado por disfunción hipotalámica, siendo responsable de la hiperfagia, hipersomnolia y de

múltiples anormalidades endocrinas, incluyendo déficits en el crecimiento de la hormona estimuladora del tiroides, hipogonadismo e insuficiencia adrenal central¹⁴.

Retornando al binomio SPW-TEA, después de lo anteriormente dicho, especialmente en lo que atañe al solapamiento entre distintas manifestaciones conductuales que los aquejados de uno y otro cuadro clínico presentan, todo lo que se vaya conociendo del SPW puede ser de gran utilidad para comprender algunos de los mecanismos genéticos y neuroendocrinos implicados en los TEA. Y es que, dado el solapamiento referido, hay quienes han especulado que igual que en el SPW se han evidenciado alteraciones en la síntesis, localización, receptores y fisiología de la oxitocina, esta última pudiera estar también presente en la fisiopatología de los TEA¹⁵. Y, mientras que en el SPW las neuronas secretoras de oxitocina están disminuidas en el núcleo paraventricular del hipotálamo, lo contrario sucede en el líquido cefalorraquídeo, donde se advierte un elevado nivel de oxitocina.

El síndrome de Angelman

Como causa del mismo se atribuye una alteración en la función del gen UBE3A/E6AP, al que algunos estudios sugieren desempeñar algún papel en la plasticidad cerebral¹⁶, siendo tal gen responsable de codificar la E6-AP-3A ubiquitinproteínligasa, clave para la degradación de proteínas ubicadas en la sinapsis neuronal. Como el SPW y el TEA, el síndrome de Angelman también se caracteriza por una discapacidad intelectual y alteraciones cognitivas, complicando su tratamiento si cabe más la epilepsia que le acompaña. Otro rasgo distintivo del síndrome de Angelman lo constituye la risa incontrolada y desproporcionada que sus afectados presentan, y a la que algunas investigaciones han remarcado por el carácter idiosincrático que posee¹⁷. Alejándose de los sujetos con TEA, los pacientes con síndrome de Angelman pueden buscar el contacto físico, lo que, dada su marcada discapacidad socio-cognitiva-intelectual, los torna muy vulnerables a los abusadores sexuales. Revisando la evidencia actual disponible a través de MEDLINE, no hemos encontrado sin embargo, trabajo alguno

que vincule tal síndrome con abuso sexual. Lo que sí hemos hallado es un estudio longitudinal de cohorte de 2015 en donde usando una muestra de 1.077 mujeres se observa que ciertos rasgos autísticos de personalidad altamente prevalentes en la población general aparecen asociados a episodios de abuso sexual, victimización interpersonal y trastorno de estrés postraumático¹⁸.

Quisiéramos también aquí destacar, dada la correlación clínica hallada con el abuso sexual, la escasa atención que hasta ahora han recibido los casos de suicidio en sujetos con TEA, que las muestras clínicas sitúan más frecuentemente en autistas de alto funcionamiento¹⁹. Es sensato afirmar que una de las mayores dificultades para la detección de la tentativa suicida y ulterior intervención está en la incapacidad que los sujetos con TEA tienen para expresar emociones y pensamientos, por lo que más investigación debe ir dirigida a identificar los factores de riesgo y protección, dada la vulnerabilidad que su propia condición clínica presenta.

En otro plano, más dañada su área expresiva que receptiva, algunos sujetos, instruyéndoles en sistemas aumentativos de comunicación, pueden lograr ciertas destrezas comunicativas, como así constata un estudio longitudinal en el que siete investigadores siguieron el curso evolutivo de 7 niños durante 12 años²⁰. En éste, a pesar de los logros comunicativos alcanzados, no se consiguió que, como los sujetos con TEA, estos niños siguieran utilizando a otras personas de forma instrumental, esto es, como un medio para obtener un fin. Aún así, cabe afirmar que su interés en comunicarse con otros es un rasgo destacable que los aleja de los afectos con TEA, si bien hay sujetos con síndrome de Angelman que parecen ser autistas, lo que complica el diagnóstico diferencial, dada la desconexión ambiental y aislamiento social que manifiestan.

El síndrome de Rett (RTT)

Este síndrome se origina por una mutación en el gen MeCP2²¹, ubicado en el brazo largo del cromosoma X (Xq28), encargado de codificar una proteína inhibidora de otros genes, que deben dejar de actuar sincronizadamente, para que así pueda regularse el desarrollo cerebral². Al no suceder

esto, alcanzados los 18 meses de vida extrauterina, las habilidades cognitivas y motoras hasta entonces presentes, van progresivamente perdiéndose, haciendo que la persona con RTT, habitualmente una chica, al ser letal para el feto masculino antes de nacer la falta de una copia funcional del MeCP2, acabe asemejándose en su patrón cognitivo-conductual al de otro sujeto con TEA, dada la incapacidad comunicativa, no interacción social y presencia de estereotipias que presenta. A este respecto, en Reino Unido, se ha realizado un estudio a nivel nacional del RTT, publicado este año²², donde se co-tejaba dos grupos: uno conformado por 91 sujetos (chicas-mujeres entre 4 y 47 años), 71 de quienes portaban mutación del gen MeCP2, con otro grupo de 66 que incluía sujetos con 6 síndromes asociados a discapacidad intelectual. Similares ambos grupos en edad, género, lenguaje y destrezas de autoayuda, administrado un cuestionario parental de medidas de características específicas del RTT, se observó que, en el grupo de RTT, las autolesiones eran más reducidas, estando asociadas a factores predictivos de autolesión hallados en otros grupos de sujetos con discapacidad intelectual severa. Hay, por tanto, concluyen sus autores, una alta variabilidad interindividual en las manifestaciones conductuales de las afectas de RTT evaluadas (estereotipia en manos, irregular respiración, ansiedad, sueño agitado y estado de ánimo bajo), que sustentan en tal mutación genética. De interés también decir que, a pesar de los progresos llevados a cabo en las últimas décadas en la investigación del gen MeCP2, hay todavía una laguna de conocimiento entre los hallazgos obtenidos en la investigación *in vitro* y *in vivo*, afectando así a las intervenciones y dianas terapéuticas que se diseñen para tratar a los sujetos diagnosticados con RTT^{23,24}.

Bases genéticas en el autismo idiopático

Los hallazgos actuales acerca del origen poligénico del autismo primario son aún escasos y dispersos, a diferencia de su homólogo secundario, de ahí el interés de la hipótesis tentativa que apertura este trabajo, de la que presumiblemente en décadas

futuras veamos resultados más consistentes. Con todo, hasta la actualidad, como genes candidatos que pudieran estar implicados en el autismo idiopático figuran: MET, SLC6A4, RELN, PTEN, TSC1, TSC2 y los genes reguladores de las neuroquinas y neuroexinas. Comenzando por el primero, MET²⁵, ubicado en 7q31, al codificar un receptor de la tirosina kinasa, implicada en el crecimiento y organización neuronal, como en el sistema inmunológico y gastrointestinal, involucrados en el autismo idiopático, se ha reforzado la tesis del papel relevante que tal gen desempeña. Del SLC6A4, gen transportador de serotonina, al hallarse niveles altos de serotonina plaquetaria en casos de autismo idiopático, se ha investigado su factible implicación en el mismo, si bien hasta hoy no se ha encontrado asociación alguna con un mismo poliformismo, como tampoco se le ha podido ubicar en un alelo concreto. Respecto al RELN, cabe referir que una variante suya consistente en la larga repetición polifórmica del trinucleótido CGG en 5' UTR ha sido vinculada al autismo. Por otro lado, del gen PTEN, estudios clínicos constatan mutaciones de éste presentes en casos de autismo y macrocefalia. De igual modo, las mutaciones en TSC1 (9q34) y TSC2 (16p13.3), genes responsables de la esclerosis tuberosa, una de las causas de autismo secundario, ha servido para investigar si las zonas cerebrales afectadas coinciden con las detectadas en el autismo idiopático, habiéndose evidenciado que, si bien hay casos en que las lesiones se localizan en el lóbulo temporal, hay otros en que son difusas. Finalmente, las neuroquinas y las neuroexinas, al jugar un rol destacado en la maduración sináptica, y por extensión en la citoarquitectura cortical, cabe conjeturar que puedan afectar la organización neuronal, como así se destaca en estudios recientes, donde genéticamente se manipulaba el cerebelo de ratones²⁶. La importancia del cerebelo para comprender el autismo se constata también en el síndrome de Joubert, donde algunos de los sujetos así diagnosticados cumplen todos los criterios del autismo. En un trabajo reciente se ha conjeturado también la existencia de vínculos moleculares entre las neuroquinas manipuladas experimentalmente y los cambios postsinápticos observados en las mis-

mas en autistas, pretendiendo así aportar más hallazgos que apoyen la continuidad etiopatogénica del autismo idiopático y su homólogo sindrómico.

Conclusiones

A la espera de más evidencia clínico-experimental, y teniendo en cuenta el consejo genético, parece útil mantener la hipótesis que establece un continuo entre el autismo idiopático y el sindrómico, aun cuando haya que admitirse que los factores genéticos que afectan a uno y otro puedan diferir en desigual grado. Vinculado con esto, un debate abierto en los últimos años alude a si el autismo, como un trastorno común, conforma una variante común o una variante rara. La primera, la común, lo que defendería sería que unas pocas variantes en los alelos permitirían explicar la varianza genética en la susceptibilidad del trastorno, mientras que la segunda que un extenso número de mutaciones podrían ser la causa del mismo³.

En un plano diferente, aunque haya de contemplarse la interacción biogenética-ambiental, es admisible que saber más del poliformismo genético de ambos autismos ayudará a sopesar la influencia que en el fenotipo tiene el genotipo, ya sea aquel

ampliado o no. Por ello, ante la sospecha clínica de autismo primario o secundario, y cara al diseño del tratamiento, hay ya dos algoritmos diagnósticos²⁷, cuyos resultados habrá que ir evaluando en años posteriores. Del primero, referido al autismo primario, estaría dirigido a sujetos sin historia de patologías personales o enfermedades heredo-familiares constatadas, a los que, tras realizar estudios de imágenes, se les excluiría de padecer alguna anomalía estructural cerebral, de migración neuronal, y/o incremento del volumen, ya en el lóbulo frontal, temporal, cerebelo o sistema límbico. En lo que alude al autismo secundario, al tenor de la gravedad de las alteraciones cutáneas, cromosómicas y metabólicas, cabría sospechar que lo que el paciente aqueja es neurofibromatosis²⁸, esclerosis tuberosa o fenilcetonuria²⁹. Sea como fuere, lo que sí se recomienda en las principales guías de buenas prácticas es que las distintas pruebas médicas complementarias sólo se realicen si la evidencia clínica así lo requiere, pues, como afirma el NICE³⁰, hay una ingente cantidad de trabajos clínicos y experimentales que muy pobremente justifican el uso que se ha llevado a cabo de pruebas neurofisiológicas y de neuroimagen en las investigaciones revisadas por tal organismo de salud internacional.

Resumen

Aunque ya nadie duda que los trastornos del espectro autista (TEA) conformen una miríada de síndromes clínicos, vinculados al neurodesarrollo, aún existen muchos interrogantes por responder. Por ello, distintos investigadores centran sus esfuerzos en los trastornos genéticos causantes del autismo secundario, para así saber más del autismo primario (o idiopático), cuya causa concreta se ignora. Ahondando en esto, se revisan aquí hallazgos recientes obtenidos en la investigación de tales trastornos, al creer que existe un continuo entre el autismo primario y su homólogo secundario, que estudios rigurosos en genética molecular deberán evidenciar. No obstante, hay diversidad de patologías con conductas autistas cuya etiología aún se ignora. En tal línea, además de libros, se seleccionaron artículos indexados en MEDLINE, publicados entre 2008 y 2015, relacionados con avances en la investigación genética y diagnóstico del espectro autista. Como palabras claves se utilizaron “autismo”, y las combinaciones “autismo y etiología”, “autismo y neurodesarrollo” y “autismo y genética”.

Palabras clave: Autismo primario, autismo secundario, etiología, genética, neurodesarrollo, trastornos del espectro autista.

Referencias bibliográficas

1. Germain ND, Chen PF, Plocik AM, Glatt-Deeley H, Brown J, Fink JJ, *et al.* Gene expression analysis of human induced pluripotent stem cell-derived neurons carrying copy number variants of chromosome 15q11-q13.1; 2014. *Mol. Autism*; 5:44.
2. Artigas J, Díaz P. Bases biológicas de los trastornos del espectro autista. En F. Alcántud (coord.), *Trastornos del espectro autista. Detección, diagnóstico e intervención temprana*. Madrid: Pirámide 2013; 35-60.
3. Mullegama SV, Alaimo JT, Chen L, Elsea SH. Phenotypic and molecular convergence of 2q23.1 deletion syndrome with other Neurodevelopmental syndromes associated with autism spectrum disorder. In *J Mol Sci* 2015; 7627-43.
4. Miles JH. Autism Spectrum disorders-A Genetic review. *Gen Med* 2011; 13 (4): 278-94.
5. Elsabbagh M, Johnson MH. Getting answers from babies about Autism. *Trends Cogn Sci* 2010; 14: 81-7.
6. Abbeduto L, McDuffie A, Thurman AJ. The fragile X syndrome-autism comorbidity: what do we really know? *Front Genet* 2014; 5: 355.
7. Hagerman R, Hoem G, Hagerman P. Fragile X and autism: intertwined at the Molecular Level Leading to Targeted Treatments. *Mol Autism* 2010; 1: 1-14.
8. Caglayan AO. Genetic causes of syndromic and non-syndromic Autism. *Develop Med & Child Neurol* 2010; 52: 130-8.
9. Tassone F, Hagerman RF, Taylor AK, Gane LW, Godfrey TE, Hagerman PJ. Elevated levels of FMR1 mRNA in carrier males: a new mechanism of involvement in the fragile-X syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 6-15.
10. Dolen G, Bear M. Fragile X syndrome and Autism: From Disease model to therapeutic targets. *J Neurodevel Disord* 2009; 1: 133-40.
11. Cody H, Poe M, Lightbody A, Gerig G, McFall J, Ross A, *et al.* Teasing apart the heterogeneity of Autism: Same Behavior, different brains in toddlers with fragile X syndrome and autism. *J Neurodevel Disord* 2009; 1: 81-90.
12. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med* 2012; 14 (1): 10-26.
13. Adam DJ, Clark DA. Common genetic and epigenetic syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62 (2): 411-26.
14. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest* 2015; 11 [Epub ahead of print].
15. Alexa H, Veenema I, Neumann D. Central vasopressin and oxytocin release: regulation of complex social behaviours. *Prog Brain Res* 2008; 170: 261-70.
16. Richa S, Fahed M, Khoury E, Mishara B. Suicide in autism spectrum disorders. *Arch Suicide Res* 2014; 18 (4): 327-39.
17. Yashiro K, Riday TT, Condon KH, Roberts AC, Bernardo DR, Prakash R, *et al.* Ube3a is required for experience-dependent maturation of the neocortex. *Nat Neurosci* 2009; 12: 777-83.
18. Adams D, Horsler K, Oliver C. Age related change in social behavior in children with Angelman syndrome. *Am J Med Gene A* 2011; 155A: 1290-7.
19. Roberts AL, Koenen KC, Lyall K, Robinson EB, Weisskopf MG. Association of Autistic traits in adulthood with childhood abuse, interpersonal victimization, and posttraumatic stress. *Child Abuse Negl* 2015; 45: 135-42.
20. Mertz LG, Thaulov P, Trillingsgaard A, Christensen R, Vogel I, Hertz JM, *et al.* Neurodevelopmental outcome in Angelman syndrome: genotype-phenotype correlations. *Res Dev Disabil* 2014; 35 (7): 1742-7.
21. Neul JL. The relationship of Rett syndrome and MECP2 disorders to autism. *Dialogues Clin Neurosci* 2012; 14 (3): 253-62.
22. Cianfaglione R, Clarke A, Kerr M, Hastings RP, Oliver C, Moss J, *et al.* A national survey of Rett syndrome: behavioural characteristics. *J Neurodevel Disord* 2015; 7 (1): 11.
23. Linayage VR, Rastegar M. Rett syndrome and MeCP2. *Neuromolecular Med* 2014; 16 (2): 231-64.
24. Yang W, Pan H. Regulation mechanism and research progress of MeCP2 in Rett syndrome. *Yi Chuan* 2014; 36 (7): 625-30.
25. Ebrahimi-Fakhari D, Sahin M. Autism and the

- synapse: emerging mechanisms and mechanism-based therapies. *Curr Opin Neurol* 2015; 28 (2): 91-102.
26. Varela-González DM, Ruiz-García M, Vela-Amieva M, Munive-Baez L, Hernández-Antúnez BG. Conceptos actuales sobre la etiología del autismo. *Acta Pediatr Mex* 2011; 32 (4): 213-22.
27. Marlon D, Ruiz-García M, Vela-Amieva M, Munive-Baez L, Hernández-Antúnez B. Conceptos actuales sobre la etiología del autismo. *Acta Pediatr Mex* 2011; 32 (4): 213-22.
28. Fishawy P, State M. The genetics of autism: key issues, recent findings, and clinical implications. *Psichiatr Clin North Am* 2010; 33: 83-105.
29. Mafoud A, Lucca M, Domínguez C, Arias I, *et al.* Hallazgos clínicos y espectro mutacional en pacientes venezolanos con diagnóstico tardío de fenilcetonuria. *Rev Neurol* 2008; 47: 5-10.
30. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Autism: recognition, referral and diagnosis of children and young people on the autism spectrum; 2011. Clinical guideline 128. Extraído de <http://www.guidance.nice.org.uk/cg128>; 16/06/2015.

Correspondencia:
Francisco Balbuena R., Ph.D
Calle Gólgota, nº 8, 2-D; 41007-Sevilla (España).
E-mail: balbuena@uhu.es