

Fenotipos marginales en el autismo: una revisión de los estudios clínicos, bioquímicos y cognitivos

V. Goussé^{a,b}, M.H. Plumet^a, N. Chabane^{a,b}, M.C. Mouren-Siméoni^a,
N. Ferrandian^c y M. Leboyer^{a,b,c}

^aConsulta de autismo, Servicio de Psicopatología del Niño y del Adolescente, Hospital Robert Debré, Asistencia Pública-Hospitales de París, 75019 París, Francia; ^bINSERM U 513, Hospital Albert Chenevier y Henri Mondor, ^cAsistencia Pública-Hospitales de París, 40, rue de Mesly, 94000 Créteil, Francia.

Resumen - El progreso en la identificación de los factores de vulnerabilidad genética en el autismo requiere la identificación correcta del fenotipo o fenotipos heredados. Esto se puede lograr no sólo por la descripción precisa del sujeto afectado, sino también por la identificación de los rasgos de vulnerabilidad en familiares no afectados de los probandos autistas. Esta revisión se centrará en esta última estrategia y principalmente en los rasgos clínicos, bioquímicos y cognitivos.

autismo / genética psiquiátrica / fenotipos / evaluaciones cognitivas / clínicas y bioquímicas

Los avances en la biología molecular han abierto diversas avenidas por las que explorar los efectos genéticos en los trastornos psiquiátricos adultos e infantiles [42,56]. Sin embargo, en el campo de los trastornos afectivos y la esquizofrenia, el progreso ha estado plagado de dificultades encontradas en los estudios de ligamiento, debido a la probable heterogeneidad genética, la penetrancia incompleta y las incertidumbres sobre la definición fenotípica [46]. Así, en esta fase, parece que los análisis genéticos se beneficiarían mucho, en primer lugar, de una descripción más rigurosa de las entidades diagnósticas y, en segundo lugar, de una búsqueda de características cuantitativas tales como mediciones psicométricas, bioquímicas o de ambos tipos que proporcionarían más potencia a los análisis genéticos [19]. Mientras que el énfasis en la investigación fenotípica se ha perfilado tan sólo hace poco en la psiquiatría adulta, la necesidad de definir un fenotipo esencial en el autismo data de principios de la década de 1970. En 1975, Bartak y

cols. [11] señalaron por primera vez que se encontraron antecedentes familiares de trastornos de la lectura o el lenguaje al menos en un familiar en primer grado de cinco de las 19 familias estudiadas (el 26%). Folsstein y Rutter [25], en su famoso estudio de gemelos, comunicaron un hallazgo similar e hicieron así el supuesto de que una deficiencia cognitiva leve relacionada con el lenguaje definiría una predisposición genética subyacente. En efecto, la tasa de concordancia para los trastornos de la cognición y el lenguaje era considerablemente más alta que la tasa de concordancia para el autismo, pues nueve de los 11 pares monocigóticos (el 82%) eran concordantes para el trastorno del lenguaje o cognitivo, comparado con sólo uno de los diez pares dicigóticos (el 10%). Así, propusieron que el autismo podría ser la expresión más grave de un trastorno de la cognición determinado genéticamente.

Después, se describió la identificación de otros tipos de peculiaridades, en particular los déficit socia-

les, los comportamientos estereotipados, los trastornos del lenguaje y las anomalías cognitivas y bioquímicas, entre los familiares en primer grado de los probandos autistas, planteándose de este modo diferentes preguntas: ¿Cuáles son exactamente los componentes y los límites del fenotipo afectado dentro de las familias de los sujetos autistas? ¿Están presentes siempre estas peculiaridades diferentes entre los familiares, llevando a un fenotipo de autismo más leve? ¿Llevaría la identificación de fenotipos marginales utilizando variables psicológicas, clínicas, bioquímicas o de más de una clase a una explicación etiológica, a un modo preciso de herencia o a ambos?

El propósito de este artículo es resumir el conocimiento actual sobre la expresión fenotípica en familiares de los individuos con autismo. Esta revisión se centrará en las peculiaridades clínicas, bioquímicas y cognitivas.

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y DÉFICIT PSICOLÓGICOS

Desde principios de la década de 1980, muchos estudios han investigado la agregación familiar de los trastornos psiquiátricos, las características psicológicas o ambas cosas (véase [8] para una revisión). Aunque un gran conjunto de datos se ha replicado de un estudio a otro, las discrepancias se podrían explicar por diferencias metodológicas como la heterogeneidad de los probandos con respecto a la selección, el nivel de CI, el género y los trastornos médicos asociados. Además, se han evaluado diversos tipos de controles. Por ejemplo, a menudo se han escogido familias con síndrome de Down como grupo de referencia para controlar un efecto potencial del estrés en los familiares no afectados, aunque sin conferir ningún riesgo genético específico a los miembros de la familia. Los diversos estudios difieren también con respecto al modo de evaluar a los familiares. La mayoría de los estudios ha utilizado métodos de elaboración de la historia familiar -entrevistas con los familiares- que permiten la administración de un cuestionario en una gran muestra de miembros de la familia; algunos estudios han empleado evaluaciones psiquiátricas directas que son más rigurosas, pero difíciles de proponer, pero son también cruciales para perfilar los componentes precisos del fenotipo más amplio. En efecto, como señalaron Bailey y cols. [8], se necesita el uso de medidas estandarizadas a través de los grupos de investigación en el futuro para permitir comparacio-

nes y replicaciones de los resultados clínicos y psicológicos.

Además, identificar qué mecanismos son pertinentes en la génesis de los trastornos psiquiátricos requiere la evaluación paralela de las anomalías sociales, de comunicación y repetitivas.

Sin embargo, si bien algunas diferencias en los hallazgos entre los estudios se pueden deber a métodos diferentes de evaluación, los estudios sobre los déficit psicológicos que implican medidas comparables de capacidades cognitivas (como el CI) han producido resultados divididos. En conjunto, los datos obtenidos entre los familiares de los sujetos autistas se describen en esta sección.

Trastorno generalizado del desarrollo (TGD)

La mayoría de los estudios familiares ha comunicado una tasa elevada de autismo entre los hermanos de los sujetos autistas, que es del 2-6% comparado con una tasa básica de la población de unos 4 en 10.000 [58]. Recientemente, Szatmari y cols. [64] revisaron diez estudios familiares de autismo y encontraron una tasa agrupada del 2,2% del autismo entre los hermanos de los probandos autistas. Steffenburg y cols. [62] y Bailey y cols. [7] encontraron también que el riesgo se podía extender a otros TGD. Por ejemplo, Gillberg y cols. [27,28] hallaron tasas elevadas de síndrome de Asperger entre los hermanos de los niños autistas. De modo más preciso, cuando el fenotipo entre los hermanos de los sujetos autistas incluye el síndrome de Asperger y otros trastornos generalizados del desarrollo, la tasa aumenta al 5% [64]. Además, parece que los trastornos psicopatológicos en los familiares pueden diferir según los niveles de CI de los probandos autistas, pues Delong y Dwyer [22] encontraron un aumento de la tasa de síndrome de Asperger entre los familiares de probandos autistas sin retraso mental comórbido.

Mientras algunos estudios han explorado síndromes como el de Asperger, otros se han centrado en la identificación de deficiencias específicas en uno de los tres dominios del comportamiento que definen el fenotipo esencial del autismo, a saber: el dominio social, el de la comunicación o el repetitivo. En particular, después de excluir los casos de TGD, varios estudios han encontrado una combinación de anomalías leves en los tres dominios del comportamiento [15,47]. De modo más preciso, Pickler y cols. [47] mostraron que más de un dominio del comportamiento estaba afectado entre los familiares de los probandos afectados más gravemente, lo que indica que hay un espectro

de gravedad de la expresión fenotípica. Por contraste con estos hallazgos, otros estudios han evaluado las deficiencias sólo en un dominio del comportamiento, sea el social, el de la comunicación o el repetitivo.

Anomalías sociales

A principios de la década de 1940, Kanner [32] y Asperger [4] fueron los primeros profesionales clínicos que advirtieron características de la personalidad de los padres que eran cualitativamente similares a las dificultades de comportamiento de los niños afectados, aunque más leves. Estas características parentales se interpretaron inicialmente como causas ambientales del autismo que actuaban a través de su efecto sobre las prácticas de crianza del niño. Sin embargo, los primeros estudios familiares no encontraron datos de crianza infantil anormal [13,24], y más tarde el riesgo elevado de repetición del autismo en hermanos y la tasa de concordancia más elevada para el autismo entre los gemelos monocigóticos comparado con los dicigóticos (39 frente al 0%) [25] llevaron al reconocimiento claro de la predisposición genética al autismo.

La deficiencia social se ha explorado utilizando la Entrevista de la Historia Familiar desarrollada por Bolton y cols. [15]. Se ha observado deficiencia social, definida por falta de afecto, disfunción social, deficiencia en las amistades, deficiencia en el juego social y conducta extraña, en la mayoría de los miembros no autistas del grupo gemelar idéntico [7,39] y se ha encontrado esta deficiencia con más frecuencia entre los familiares en primer grado [15,53] o más distantes [47] de los sujetos autistas que entre los familiares de los controles. Se ha hallado deficiencia en el *rapport*, falta de empatía, desconfianza y baja sensibilidad emocional entre los padres de los probandos más a menudo que entre los controles.

Con respecto a los rasgos sociales de la personalidad, Piven y cols. [50] encontraron tasas mayores de rasgos de reserva y falta de tacto entre los familiares de los probandos comparado con los controles. Bolton y cols. [16] hallaron también que los rasgos de reserva y timidez hacían la mayor contribución a las diferencias entre los familiares de los probandos y los controles. Wolff y cols. [66] observaron que los padres tenían puntuaciones más altas que los controles en falta de empatía, desconfianza y sensibilidad emocional baja.

En conjunto, los hallazgos indican que una serie de dificultades sociales, y no una anomalía restringida, tiende a presentarse conjuntamente en los fami-

liares más a menudo que en la población general. Estas peculiaridades podrían reflejar anomalías subyacentes de la cognición social que están por desarrollarse.

Deficiencias en la comunicación

Foshteyn y Rutter [25] fueron los primeros autores que señalaron la importancia de la deficiencia en la comunicación en la definición de los fenotipos marginales en el autismo. En su estudio de gemelos, advirtieron que la tasa de concordancia para trastornos del lenguaje como el trastorno de la lectura y el deletreo con el trastorno de la articulación y el retraso del lenguaje era 82% en el grupo monocigótico y 10% en el grupo dicigótico. Desde entonces, se han realizado varios estudios para investigar si los familiares de los niños autistas muestran una tasa elevada de dificultades evolutivas del lenguaje -retraso del lenguaje o trastorno de la articulación- o dificultades de la lectura y el deletreo. Bailey y cols. [7] en una muestra combinada de gemelos del Reino Unido encontraron que la mitad de los miembros no autistas de grupos gemelares monocigóticos (MC) y el 10% de los no autistas de grupos gemelares dicigóticos (DC) tenían dificultades evolutivas del lenguaje, como retraso del lenguaje, trastorno de la articulación, retraso en la lectura y dificultades de deletreo. La mayoría de los estudios realizados en los familiares en primer grado de probandos autistas comunican una incidencia más alta de retraso del lenguaje y anomalías de la comunicación [5,6,11,13,41,48,53,57]. Tres estudios no encontraron una tasa elevada de deficiencia en la comunicación [17,28,63]. Como señalaron Bailey y cols. [8], los datos psicométricos de Bolton y cols. [15] hacen pensar en la probabilidad de que el retraso del lenguaje indique deficiencia cognitiva en lugar de un retraso evolutivo transitorio. En un examen cognitivo directo, mostraron que los hermanos con el fenotipo amplio tenían el CI verbal más bajo que los familiares no afectados, y esos hallazgos se explicaban en gran medida por los que tenían antecedentes de retraso del lenguaje [25]. Así, las dificultades evolutivas del lenguaje parecen estar asociadas con dificultades actuales de la lectura o el deletreo. Leboyer y cols. [38] y Plumet y cols. [55] comunicaron, respectivamente, capacidades verbales más bajas que los controles y disfunción verbal sutil significativa en los hermanos de una autista. Los problemas en la comunicación incluyen también deficiencias de la conversación, como mostraron Landa y cols. [34]. Se puso de manifiesto que

las historias que producían los padres eran más cortas y peores que las de los padres de los controles, y los padres se caracterizaban también por dificultades en la planificación de la comunicación. Landa y cols. [34], utilizando la escala de evaluación pragmática en la evaluación del lenguaje, revelaron que el 42% de los padres tenía una expresión inadecuada o torpe e interacciones verbales extrañas.

Aunque la tasa absoluta de anomalías del lenguaje en los familiares es baja, la concordancia de los resultados ha demostrado repetidamente el elevado nivel de deficiencias verbales y en la comunicación entre los familiares de los sujetos autistas. La naturaleza precisa de estas deficiencias no se ha descrito todavía con precisión. En particular, no se sabe aún si los familiares con dificultades evolutivas del lenguaje muestran también deficiencias en la conversación [8].

Comportamientos repetitivos

Se han descrito también conductas obsesivas en los familiares de probandos autistas. En particular, se ha encontrado rigidez, comportamientos repetitivos, intereses circunscritos y obsesiones/compulsiones con más frecuencia entre los familiares en primer grado de los probandos que entre los controles, aunque eran relativamente poco comunes entre miembros no autistas del grupo gemelar [7,15]. Sin embargo, estos comportamientos, el síndrome entero de trastorno obsesivo-compulsivo o ambas cosas eran menos frecuentes que las anomalías sociales y no se producían sin que éstas lo hicieran también. El trastorno obsesivo-compulsivo se encuentra ocasionalmente solo en la muestra de Bolton y cols. [15]. Se ha observado también una tasa elevada de tics entre los familiares, pero no se ha establecido relación con el síndrome de la Tourette. Los resultados con respecto a los rasgos de personalidad entre los padres no son claros: Piven y cols. [50] y Bolton y cols. [16] no encontraron un aumento de las tasas de rigidez o escrupulosidad, mientras que Piven y cols. [60] hallaron que la rigidez caracterizaba a una proporción importante de los padres de los controles.

En conjunto, el comportamiento obsesivo y repetitivo se presenta por regla general en asociación con dificultades sociales o en la comunicación según Bolton y cols. [11] y con ansiedad sola o acompañada de dichas dificultades según Piven y cols. [53]. Así, es necesario clarificar más la relación entre los tres dominios de comportamiento repetitivo, dificultades

en la comunicación y deficiencias sociales y las peculiaridades cognitivas subyacentes.

Otros trastornos psiquiátricos

Piven y cols. [49] encontraron un aumento de la tasa de trastorno de ansiedad en los padres de individuos autistas y Smally y cols. [60] hallaron una elevación de la tasa de fobia social (20,2%) entre los familiares de los probandos autistas comparado con los controles (2,4%). Bolton y cols. [16] no replicaron esto, lo que se podría explicar por el hecho de que la elevación de las fobias sociales se observaba sobre todo entre los familiares de las personas autistas sin retraso mental comórbido. Bolton y cols. [16] y Piven y cols. [53] han comunicado también elevación de las tasas de rasgos de la personalidad relacionados con la ansiedad entre los familiares. Con respecto a los trastornos afectivos, DeLong y Dwyer [22] comunicaron un aumento de la tasa de trastorno maniaco-depresivo entre los familiares de los sujetos autistas. Posteriormente, encontraron que los familiares de probandos de alto nivel corrían riesgo de depresión bipolar y unipolar [23,65]. Sin embargo, los estudios que han utilizado entrevistas estandarizadas no han encontrado una elevación del riesgo de trastorno bipolar entre los familiares [16,49,60]. No obstante, los familiares parecen correr riesgo de trastornos afectivos, particularmente los del sexo femenino y los padres [16]. Piven y cols. [49] utilizaron la SADS-L para evaluar los Criterios Diagnósticos para la Investigación (RDC) vitales entre 81 padres de probandos autistas comparado con 39 padres de casos de síndrome de Down. Estos autores informan de elevación de las tasas de trastornos de ansiedad y trastornos depresivos mayores (respectivamente, 23,5 y 27,2%) entre los padres de las personas autistas comparado con los padres de personas con síndrome de Down (2,9 y 14,8%). Además, encontraron que el primer episodio depresivo se produjo antes del nacimiento del niño autista en el 77% de los padres afectados con TGD. Mientras que Bolton y cols. [16] encontraron algunos datos para una asociación entre la tasa de comunicación de depresión en los familiares en segundo y tercer grado y la presencia de trastorno en familiares en primer grado. Abramson y cols. [2] hallaron también una elevación de las tasas de tratamiento para los trastornos del estado de ánimo entre el 18,2% de los familiares en primer grado de personas autistas comparado con estimaciones de la población, pero no encontraron un aumento de las tasas de trastornos de ansiedad.

Smalley y cols. [60] utilizaron la K-SADS-E (edades 7-17 años) y la SADS-LA (edades superiores a 18 años) para entrevistar a los padres y los hermanos de probandos autistas comparado con trastornos epilépticos graves. La depresión mayor con o sin hipomanía es dos veces mayor tanto en los padres (27,2) como en los hermanos (30,6%) en comparación con los controles. En conjunto aparecen trastornos de ansiedad y afectivos con más frecuencia en los familiares de los probandos autistas. Se requieren más estudios para demostrar si su aumento de frecuencia es consecuencia directa o indirecta de la predisposición genética al autismo.

Hay pocos datos que coincidan en mostrar que los familiares corren riesgo de otros trastornos psiquiátricos. Ningún estudio ha encontrado un riesgo mayor de esquizofrenia. Los hallazgos con respecto al alcoholismo y el abuso de drogas no son uniformes. La propuesta de un aumento del riesgo de anorexia nerviosa [28] no se ha replicado.

En conjunto, estos hallazgos muestran la presencia de sutiles deficiencias entre los familiares de los sujetos autistas en uno o en los tres dominios de disfunción autista, a saber: el comportamiento social, el comunicativo y el repetitivo. Sin embargo, todavía no se sabe si esto representa una predisposición cuantitativa a un fenotipo autista global más o menos grave o la agregación familiar de rasgos de comportamiento distintos que se podrían transmitir en una manera independiente. La revisión de las publicaciones hace pensar también con fuerza en que los trastornos, las peculiaridades conductuales o ambas cosas encontradas entre los familiares varían con el probando autista, en particular con el grado de retraso mental. Así, se necesita más trabajo para explorar simultáneamente dominios diferentes y entidades psiquiátricas diversas en subgrupos potenciales de probandos autistas definidos, por ejemplo, según el género, el nivel verbal o el retraso mental.

ANOMALÍAS BIOLÓGICAS

Hasta ahora, la serotonina ha sido el marcador biológico más investigado entre los familiares de los sujetos autistas. Se ha encontrado uniformemente elevaciones de las concentraciones de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) en sangre entera en el 25-33% de los sujetos autistas [3,35], y se ha mostrado que algunos padres y hermanos de niños con autismo tienen concentraciones elevadas de 5-HT en sangre. Por ejemplo, hemos mostrado hace poco que, dentro de una muestra de 122

familiares en primer grado no afectados de 62 probandos autistas, el 51% de las madres, el 45% de los padres y el 87% de los hermanos tienen hiperserotoninemia [36]. Varios estudios han encontrado una correlación positiva entre las concentraciones de 5-HT en las plaquetas [33,49] o en la sangre entera [1,21,40,49] de niños con autismo y las concentraciones de 5-HT de sus madres, padres y hermanos. Además, los niños autistas con hermanos afectados con autismo tienen concentraciones de 5-HT mucho más altas que los probandos sin hermanos afectados [49], lo que refuerza así la hipótesis de que la elevación de la concentración de 5-HT se puede asociar con una predisposición genética al autismo. Los padres con concentraciones elevadas de 5-HT en la sangre entera tienen más síntomas depresivos y obsesivos que los padres con concentraciones normales [20].

En paralelo con los estudios de hiperserotoninemia en las familias de probandos autistas, podría ser interesante también una búsqueda del carácter familiar de la disfunción opioide en el autismo es consecuencia de un procesamiento anormal del gen de la opiomelanocortina en el autismo infantil, ya que se encontró elevación de la inmunorreactividad proteínica de la β -endorfina dirigida al extremo C-terminal en una muestra de 67 niños con autismo, mientras que se encontró disminución de la inmunorreactividad proteínica de la β -endorfina dirigida al extremo N-terminal [37]. Se han encontrado niveles elevados de inmunorreactividad proteínica de la β -endorfina dirigida al extremo C-terminal sólo entre las madres de niños autistas [36]. Esta observación preliminar espera replicación.

PECULIARIDADES COGNITIVAS

Como estudios anteriores indican que alrededor del 25% de los familiares en primer grado de los niños con autismo están afectados por una variante menor del trastorno (es decir, deficiencia en uno de los tres dominios diagnósticos del autismo: sociabilidad, comunicación y flexibilidad cognitiva o conductal), varios trabajos han buscado posibles anomalías cognitivas subyacentes, que se podrían encontrar en los padres/hermanos de los probandos autistas. La Tabla I da un resumen provisional de los dominios cognitivos observados entre los familiares, que podrían corresponder a los tres dominios diagnósticos del autismo.

Dificultades en la comunicación

Los primeros estudios buscaron retraso mental entre los familiares. Se puso de manifiesto que el

Tabla I. Dominios de deficiencia en el funcionamiento en el autismo y los procesos clínicos y cognitivos correspondientes posibles encontrados en los familiares en primer grado

Dominios diagnósticos en el autismo	Evaluaciones clínicas entre los familiares	Procesos cognitivos
Déficit en la comunicación	Retraso del lenguaje	<i>Dominancia cerebral anómala</i>
	Retraso de la lectura	Asimetría izquierda/derecha,
	Trastorno de la articulación	capacidades verbales bajas frente
	Dificultades en el deletreo	a capacidades visoespaciales altas
Déficit social	Relaciones sociales limitadas	<i>Deficiencia en la cognición social</i>
	Falta de afecto	Teoría de la mente, pragmática
	Deficiencia del juego social	
	Conductas sociales extrañas	
Actividades o intereses restrictivos/repetitivos	Intereses circunscritos	<i>Disfunción ejecutiva</i>
	Rigidez, perfeccionismo	Planificación, flexibilidad, memoria operativa

retraso mental se produce solamente en asociación con el autismo, y se mostró que la predisposición genética no es al retraso mental solo [7,39,61]. Sin embargo, varios estudios han encontrado un patrón de discrepancias verbal-manipulativo en los familiares similares a las vistas en el autismo. Minton y cols. [43] observaron que los familiares tenían un CI verbal 15 puntos o más por debajo de su CI manipulativo. Se encontró también que los hermanos de autistas del sexo femenino tenían un perfil discrepante, con destrezas visoespaciales mejores que las capacidades verbales [38]. Por contraste, Piven y Palmer [52] y Fombonne y cols. [26] encontraron un CI verbal superior en los padres y los hermanos comparado con los controles. Estas discrepancias podrían reflejar diferencias en la evaluación de los probandos autistas.

Se piensa que los retrasos del lenguaje observados en algunos familiares están relacionados con las discrepancias verbal-manipulativo observadas por algunos estudios en los familiares de probandos autistas. Las continuidades heterotípicas entre los trastornos del lenguaje [14] y las dificultades de lectura/deletreo podrían explicar que se encontrara un perfil atípico en los hermanos de niños autistas.

Déficit sociales

Como las deficiencias sociales tienden a producirse con más frecuencia entre los familiares en primer grado (o más distantes) de los individuos autistas que en los grupos de control [15,51], la cuestión clave es si es posible que las sutiles diferencias encontradas en los familiares de los individuos con autismo no reflejen un patrón diferente de deficiencias cognitivas. Como los individuos

autistas tienen dificultades en los aspectos selectivos de la cognición social, especialmente en las pruebas que implican la atribución de estados mentales a otros [9], es interesante determinar hasta qué punto los familiares actúan de la misma manera. En el primer estudio experimental de la consciencia de los estados mentales en los familiares de personas con autismo, Ozonoff y cols. [45] presentaron a hermanos de chicos autistas, de alto nivel y de un grupo de control mixto tres tareas de creencias falsas basadas en historias: no se encontraron diferencias de grupo en estas pruebas de la teoría de la mente; sin embargo, los autores propusieron que las medidas empleadas, que se utilizan típicamente con los individuos autistas, no eran lo bastante sensibles para detectar diferencias de grupo. Más recientemente, Baron-Cohen y cols. [10] utilizaron una tarea que implicaba la interpretación de la expresión emocional en fotografías de los ojos en un estudio de los padres de individuos con síndrome de Asperger: los padres del grupo de Asperger eran menos precisos que los controles en esta tarea. Hughes y cols. [31], sometiendo a prueba la hipótesis de Smalley y Asarnow [59] de la deficiencia del procesamiento de la información emocional en los hermanos de los niños autistas, mostraron una diferencia de género significativa en el recuerdo de las palabras emocionales (las chicas rendían mejor que los chicos), pero no se encontraron diferencias de grupo en función del total de las palabras emocionales recordadas o del rendimiento relativo a través de listas concretas de emociones.

En conjunto, los resultados de estos estudios indican que los procesos cognitivos que subyacen a todas las tareas “sociales” son más sutiles de evaluar en los familiares de los individuos autistas que en los sujetos mismos.

Intereses restrictivos y repetitivos

Para explorar si procesos cognitivos subyacen a los intereses circunscritos observados entre los familiares, a sus actividades repetitivas o a ambas cosas varios estudios han explorado la posibilidad de una relación entre la función ejecutiva y el comportamiento repetitivo y estereotipado.

La “función ejecutiva” se asocia típicamente con el funcionamiento del lóbulo frontal y se ha utilizado para abarcar los procesos que subyacen al comportamiento dirigido a metas, como la planificación, la memoria operativa, la inhibición de respuestas poderosas previas y la flexibilidad cognitiva. Los estudios que han examinado directamente a los familiares de individuos con autismo proporcionan datos convergentes de deficiencias en la planificación [30,45,52] en los hermanos y los padres; Hughes y cols. [30] comunicaron también deficiencias en una tarea de memoria operativa -a pesar de una amplitud espacial intacta o superior- en el grupo de los padres de los autistas; los autores también encontraron deficiencias claras en la flexibilidad entre los familiares de los autistas.

Hughes y cols. [3] confirmaron estos resultados, mostrando una mayor prevalencia de la disfunción ejecutiva entre los hermanos de niños con autismo comparado con los controles: significativamente más hermanos que controles rendían peor en las pruebas de planificación, flexibilidad de la atención y fluidez verbal, aunque no se encontraron déficit particulares en las tareas de memoria operativa. Los resultados de esta última investigación convergen con los hallazgos de otros estudios [44,54], que indican que el fenotipo amplio del autismo debe incluir la disfunción ejecutiva. Pero como en la expresión “función ejecutiva” se incluyen procesos diferentes, estudios futuros tienen que identificar con exactitud la naturaleza y los mecanismos subyacentes a los déficit observados entre los familiares de los autistas. Otra cuestión se refiere a las “consecuencias” de estas disfunciones ejecutivas en los problemas cotidianos de comportamiento, pues estos déficit pueden ofrecer una explicación para algunos intereses repetitivos, circunscritos o ambos, pero también para los rituales y quizá los problemas sociales. Hughes y cols. [30] han encontrado una relación entre el desempeño de la función ejecutiva y los rasgos clínicos, mostrando que no sólo el desempeño ejecutivo de los familiares de los individuos autistas era más bajo comparado con el grupo de control, sino también que este desempeño correlacionaba con las deficiencias sociales, uno de los dominios del fenotipo amplio.

En conclusión, y además de la disfunción ejecutiva, los resultados tienden a indicar que el fenotipo amplio para el autismo se caracteriza por un perfil desigual de capacidad cognitiva [31]. El perfil de puntos fuertes y debilidades cognitivos identificado en tres estudios entre familiares autistas [10,18,29], que muestra capacidades espaciales superiores y mala comprensión social, refleja los hallazgos obtenidos en los individuos con autismo. Lo que hay que especificar es la relación exacta entre estas deficiencias y su vinculación con las capacidades verbales, pues la disfunción ejecutiva podría desempeñar un papel causal no sólo en los comportamientos repetitivos, sino también en la sociabilidad y la comunicación [12,31].

CONCLUSIÓN

Todos reconocen en la actualidad la presencia de una expresión fenotípica más leve entre algunos familiares de probandos autistas. Los datos revisados aquí muestran que algunos familiares tienen deficiencias que van de los trastornos evolutivos generalizados a las deficiencias en la comunicación o sociales aisladas. Sin embargo, los límites precisos de este fenotipo leve son desconocidos. Además, siendo muy probable la heterogeneidad genética del autismo, también lo es que este fenotipo leve dependa de algunas características todavía desconocidas de probando. A medida que la identificación de subgrupos de niños autistas progrese, cabe suponer que probablemente se mostrará también que el fenotipo observado entre algunos familiares variará según características del probando como el género, el retraso mental, el grado de gravedad, el perímetro craneal y los trastornos médicos asociados. Además, todavía no se sabe si los diferentes aspectos de fenotipo conductual se transmiten simultáneamente o por separado, y si se asocian con genes independientes o en interacciones epistáticas. Cuando estos fenotipos se definan mejor, su uso en los estudios genéticos ayudará a descubrir los factores de vulnerabilidad genética que subyacen al autismo.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por becas de Asistencia Pública-Hospitales de París (CRC y PHRC AOM95076), por la Fundación para la Investigación Médica, por el Ministerio de la Investigación (contrato Cognitique) y por la Fundación de Francia. Damos las gracias a todas las familias que han participado en estos estudios.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Abramson RK, Wright HH, Carpenter R, Brennan W, Lumpuy O, Cole E, et al. Elevated blood serotonin in autistic probands and their first-degree relatives. *J Autism Dev Disord* 1989; 19: 397-407.
- 2 Abramson RK, Wright HH, Cuccaro ML, Lawrence LG, Babb S, Pencarinha D, et al. Biological liability in families with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 370-1.
- 3 Anderson GM, Freedman CX, Cohen DJ, Volkmar FR, Hoder EL, McPhedran P, et al. Whole blood serotonin in autistic and normal subjects. *J Child Psychol Psychiatry* 1987; 28: 885-900.
- 4 Asperger H. Die 'Autistischen Psychopathen' im Kindesalter. *Archiv fuer Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1944; 117: 76-136 (in German).
- 5 August GJ, Stewart MA, Tsai L. The incidence of cognitive disabilities in the siblings of autistic children. *Br J Psychiatry* 1981; 138: 416-22.
- 6 Baird TD, August GJ. Familial heterogeneity in infantile autism. *J Autism Dev Disorders* 1985; 15: 315-21.
- 7 Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: Evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995; 25: 63-77.
- 8 Bailey A, Palferman S, Heavey L, Le Couteur A. Autism: The phenotype in relatives. *J Autism Dev Disorders* 1998; 28: 369-92.
- 9 Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic children have a theory of mind? *Cognition* 1985; 21: 37-46.
- 10 Baron-Cohen S, Hammer J. Parents of children with Asperger Syndrome: What is the cognitive phenotype? *J Cognitive Neurosci* 1997; 9: 548-54.
- 11 Bartak L, Rutter M, Cox A. A comparative study of infantile autism and specific developmental receptive language disorder. The children. *Br J Psychiatry* 1975; 126: 127-45.
- 12 Benetto L, Pennington BF, Rogers SJ. Intact and impaired memory functions in autism. *Child Dev* 1996; 6: 1816-35.
- 13 Bettelheim B. *The Empty Fortress: Infantile Autism and the Birth of the Self*. New York: Free Press; 1967.
- 14 Bishop D. The underlying nature of specific language impairment. *J Child Psychol Psychiatry* 1992; 33: 3-66.
- 15 Bolton P, MacDonald H, Pickles A, Rios P, Goode S, Crowson M, et al. A case-control family study of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1994; 35: 877-90.
- 16 Bolton P, Pickles A, Murphy M, Rutter M. Autism, affective and other psychiatric disorders: patterns of familial aggregation. *Psychol Med* 1998; 28: 385-95.
- 17 Boutin P, Maziade M, Mérette C, Mondor M, Bédard C, et al. Family history of cognitive disabilities in first-degree relatives of autistic and mentally retarded children. *J Autism Dev Disorders* 1997; 27: 165-76.
- 18 Briskman J, Happé F, Frith U. Exploring the cognitive phenotype of autism: Weak 'central coherence' in parents and siblings of children with autism. II: Real-life skills and preferences. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42: 309-16.
- 19 Carey G, Williamson J. Linkage analysis of quantitative traits: increased power by using selected samples. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 786-96.
- 20 Cook EH, Charak DA, Arida J, Spohn JA, Roizen NJM, et al. Depressive and obsessive compulsive symptoms in hyperserotonemic parents of children with autistic disorders. *Psychiatry Res* 1994; 52: 25-33.
- 21 Cook EH, Arora RC, Anderson GM, Berry Kravis EM, Yan SY, Yeoh HC, et al. Platelet serotonin studies in hyperserotonemic relatives of children with autistic disorder. *Life Sci* 1993; 52: 2005-15.
- 22 DeLong RG, Dwyer JT. Correlation of family history with specific autistic subgroups: Asperger's Syndrome and bipolar affective disease. *J Autism Dev Disorders* 1988; 18: 593-600.
- 23 DeLong RG, Nohria C. Psychiatric family history and neurological disease in autistic spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 441-8.
- 24 Eisenberg L, Kanner L. Early infantile autism, 1943-1955. *Am J Orthopsychiatry* 1956; 26: 556-66.
- 25 Folstein SE, Rutter M. Infantile autism: A genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 1977; 18: 297-321.
- 26 Fombonne E, Bolton P, Prior J, Jordan H, Rutter M. A family study of autism: Cognitive patterns and levels in parents and siblings. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38: 667-84.
- 27 Gillberg C. Outcome in autism and autistic-like conditions. *J Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 375-82.
- 28 Gillberg C, Gillberg IC, Steffenburg S. Siblings and parents of children with autism: a controlled population-based study. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 389-98.
- 29 Happé F, Briksman J, Frith U. Exploring the cognitive phenotype of autism: Weak 'central coherence' in parents and siblings of children with autism. I: Experimental tests. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42: 299-307.
- 30 Hughes C, Leboyer M, Bouvard M. Executive function in parents of children with autism. *Psychol Med* 1997; 27: 209-20.
- 31 Hughes C, Leboyer M, Plumet MH. Toward a cognitive phenotype of autism: Siblings show strong span and weak executive function. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40: 705-18.
- 32 Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Children* 1943; 2: 217-50.
- 33 Kuperman S, Beeghly JH, Burns TL, Tsai LY. Serotonin relationships of autistic probands and their first-degree relatives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1985; 24: 186-90.
- 34 Landa R, Piven J, Wzorek M, Gayle J, Chase G, Folstein S. Social language use in parents of autistic individuals. *Psychol Med* 1992; 22: 245-54.
- 35 Launey JM, Ferrari P, Haimart M, Bursztejn, Tabuteau F,

- Braconnier A, et al. Serotonin metabolism and other biochemical parameters in infantile autism. A control study of 22 autistic children. *Neuropsychobiology* 1992; 20: 1-11.
- 36 Leboyer M, Philippe A, Bouvard M, Guillaud-Bataille M, Bondoux D, Tabuteau F, et al. Whole blood Serotonin and Plasma Beta Endorphin in autistic probands and their firstdegree relatives. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 158-63.
- 37 Leboyer M, Bouvard C, Recasens C, Philippe A, Guillaud-Bataille D, Bondoux F, et al. Dissociation between plasma N- and C-terminal Beta- endorphin immunoreactivities in infantile autism. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1797-801.
- 38 Leboyer M, Plumet MH, Goldblum MC, Perez-Diaz F, Marchaland C. Verbal versus visuo-spatial abilities in relatives of autistic females. *Dev Neuropsychol* 1995; 11: 139-55.
- 39 LeCouteur A, Bailey A, Goode S, Pickles A, Robertson S, et al. A broader phenotype in autism: the clinical spectrum in twins. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37: 785-801.
- 40 Leventhal BL, Cook Jr. EH, Morford M, Ravitz A, Freedman DX. Relationships of whole blood serotonin and plasma norepinephrine within families. *J Autism Dev Disorders* 1990; 20: 499-511.
- 41 Macdonald H, Rutter M, Rios P, Bolton B, Cognitive and social abnormalities in first-degree relatives of autistic and Down's syndrome probands. Paper presented at the meeting of the World Congress on Psychiatric Genetics. Cambridge, Churchill College: Churchill College; 1989.
- 42 Mac Guffin P. The new genetics and childhood psychiatric disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 1987; 28: 215-22.
- 43 Minton J, Campbell M, Green W, Jennings S, Samit C, Cognitive assessment of siblings of autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1982; 213: 256-61.
- 44 Ozonoff S. Executive functions in autism. In: Schopler E, Mesibov GB, editors. *Learning and cognition in autism*. New York: Plenum Press; 1995. p. 199-219.
- 45 Ozonoff S, Rogers S, Farham J, Pennington B, Can standard measures identify subclinical markers of autism? *J Autism Dev Disorders* 1993; 23: 429-44.
- 46 Pauls DL. Behavioural disorders: lessons in linkage. *Nat Gen* 1993; 3: 4-5.
- 47 Pickles A, Bolton P, Macdonald H, Bailey A, Le Couteur A, Sim CH, Rutter M. Latent class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error: A twin and family history study of autism. *Am J Hum Gen* 1995; 57: 717-26.
- 48 Piven J, Gayle J, Chase G, Fink B, Landa R, Wzorek MM, et al. A family history study of neuropsychiatric disorders in the adult siblings of autistic individuals. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 177-83.
- 49 Piven J, Chase GA, Landa R, Wzorek M, Gayle J, Cloud D, et al. Psychiatric disorders in parents of autistic individuals. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 471-8.
- 50 Piven J, Wzorek M, Landa R, Lainhart J, Bolton P, Chase GA. Personality characteristics of the parents of autistic individuals. *Psychol Med* 1994; 24: 783-95.
- 51 Piven J, Arndt S, Bailey J, Haverkamp S, Andreasen N, Palmer P. An MRI study of brain size in autism. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1145-9.
- 52 Piven J, Palmer P. Cognitive deficits in parents from multiple incidence autism families. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38: 1011-22.
- 53 Piven J, Palmer P, Landa R, Santangelo SS, Jacobi D, Childless D. Personality and language characteristics in parents from multiple incidence autism families. *Am J Med Gen* 1997; 74: 398-411.
- 54 Piven J, Palmer P. Psychiatric disorder and the broad autism phenotype. Evidence from a family study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry* 1997; 156: 557-63.
- 55 Plumet MH, Goldblum MC, Leboyer M. Verbal skills in relatives of autistic females. *Cortex* 1995; 31: 723-33.
- 56 Rutter M, MacDonald H, Le Couteur A, Harrington R, Bolton P, Bailey A. Genetic factors in child psychiatric disorders- II. Empirical findings. *J Child Psychol Psychiatry* 1990; 3: 39-83.
- 57 Silliman E, Campbell M, Mitchell RB. Genetic influences in autism and assessment of metalinguistic performance in siblings of autistic subjects. In: Dawson G, editor. *Autism*. New York: Guilford Press; 1989.
- 58 Smalley SL, Asarnow RF, Spence MA. Autism and genetics: A decade of research. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 953-61.
- 59 Smalley SL, Asarnow RF. Brief report: Cognitive subclinical markers in autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1990; 29: 143-54.
- 60 Smalley SL, McCracken J, Tanguay P. Autism, affective disorders and social phobia. *Am J Med Gen (Neuropsychiatr Genet)* 1995; 50: 19-26.
- 61 Starr E, Berument SK, Pickles A, Tomlins M, Bailey S, Papanicolaou K, et al. A family genetic study of autism associated with profound mental retardation. *J Autism Dev Disord* 2001; 31: 89-96.
- 62 Steffenburg S, Gillberg C, Hellgren L, Anderson L, Gillberg I, Jakobsson G, et al. A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *J Child Psychol Psychiatry* 1989; 30: 405-16.
- 63 Szatmari P, Jones M, Tuff L, Bartolucci G, Fisman S, Mahoney W. Lack of cognitive impairment in first-degree relatives of children with Pervasive Developmental Disorders *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 1264-73.
- 64 Szatmari P, Jones M, Zwaigenbaun L, MacLean JE. Genetics of Autism: Overview and new directions. *J Autism Dev Disorders* 1998; 28: 351-69.
- 65 Rumsey JM, Hamburger SD. Neuropsychological findings in high-functioning men with infantile autism residual state. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988; 10: 201-21.
- 66 Wolff S, Narayan S, Moyes B. Personality characteristics of parents of autistic children. *J Child Psychol Psychiatry* 1988; 29: 143-54.