

Autismo femenino: modelos etiológicos y fenotipo

M^a del Mar Alonso Hoyas
Lda. en Psicología
Col. N° M28734
Lda. en Neurobiología

Abstract

Los trastornos del espectro autista (TEA) son un conjunto de trastornos heterogéneos, más diagnosticados en hombres que en mujeres, siendo la mayoría de los casos de etiología desconocida. El porqué se da en menor proporción en mujeres que en hombres también se desconoce. En este sentido, existen varios modelos etiológicos sobre los que se está investigando, tales como el Efecto femenino protector, la mayor variabilidad genética masculina, la Teoría del cerebro extremo masculino o la hipótesis neuroendocrina. Lo que sí parece estar ocurriendo es un infradiagnóstico en mujeres en ausencia de discapacidad intelectual, debido a características específicas del fenotipo femenino.

Autism spectrum disorders (ASD) are a set of heterogeneous disorders, more diagnosed in men than in women, with the majority of cases of unknown etiology. Why it occurs to a lesser extent in women than in men is also unknown. In this sense, there are several etiological models that are being investigated, such as Protective Female Effect, greater male genetic variability, The Male Extreme Brain Theory or Neuroendocrine hypothesis. What does seem to be happening is an underdiagnosis in women in the absence of intellectual disability, due to specific characteristics of the female phenotype.

Key Words: Autism - Sex differences - Female Protective Effect - Male Extreme Brain Theory - Neuroendocrine hypothesis - Copying

Contenidos

Introducción.....	1
Modelos etiológicos.....	2
Modelos basados en el Efecto femenino protector.....	2
Mayor variabilidad genética masculina.....	5
Teoría del Cerebro extremo masculino.....	5
Hipótesis neuroendocrina.....	6
Fenotipo femenino.....	7
Conclusiones.....	9
Bibliografía.....	10

Lista de figuras

Figura 1. Áreas del cerebro implicadas en el procesamiento del lenguaje.....	7
---	---

Introducción

Los trastornos del espectro autista (TEA) son un conjunto de trastornos heterogéneo caracterizado por obstáculos en las interacciones sociales, comunicación y comportamientos estereotipados, siendo más frecuentemente diagnosticados en hombres que en mujeres, en una proporción 4:1 aproximadamente (Guerra, Spoto, Castiello y Parma, 2019). La proporción cae a 2:1 cuando el autismo viene acompañado de una discapacidad intelectual significativa, y es de 10:1 entre individuos TEA con una capacidad intelectual en la media o superior (Milner, McIntosh, Colvert y Happé, 2019). Sin embargo, estas proporciones están sufriendo continuas variaciones. La ratio podría ser de 3:1 sin variaciones según la capacidad intelectual (Milner, McIntosh, Colvert y Happé, 2019).

Hasta 2018, se identificaron 881 genes implicados en el autismo, al menos uno en cada cromosoma, aunque muchos, por no decir la mayoría de los casos de TEA son de etiología genética desconocida (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018).

La mayoría de los trastornos del desarrollo, tales como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) o el trastorno negativista desafiante (ODD, *Oppositional Defiant Disorder*) aparentemente se presentan más en los hombres (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018), por lo que en muchas investigaciones solamente se utilizan muestras masculinas y los métodos de diagnóstico se basan en estereotipos de TEA como condición masculina, razón por la cual se podría estar produciendo un infradiagnóstico de mujeres que estarían dentro del espectro (Milner, McIntosh, Colvert y Happé, 2019).

El fenotipo femenino ha sido muy poco estudiado y los resultados de los pocos estudios realizados son bastante inconsistentes (Guerra, Spoto, Castiello y Parma, 2019).

Modelos etiológicos

Varios estudios han atribuido la mayor presencia de TEA en los hombres a polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), variantes de un solo nucleótido (SNVs), microdeleciones, variantes en el número de copias (CNVs) y a proteínas (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018). Otra teoría reciente apunta a que podría haber genes de riesgo que sin ser específicos de sexo, podrían interactuar con vías específicas de sexo, como las de las hormonas o las de la función inmunitaria (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018).

También existe un trabajo donde se habla de la existencia de un transcriptoma específico de sexo (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018). Sin embargo, cada vez va cogiendo más fuerza la idea de que, en realidad, no es que exista mayor presencia de TEA en hombres, sino que se está produciendo un infradiagnóstico del TEA en mujeres (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018). Exploraremos todos estos modelos y teorías.

Modelos basados en el efecto femenino protector

Algunos estudios sugieren que el fenotipo femenino podría ser el resultado de características innatas que protegen a la mujeres del TEA y las hacen ser menos vulnerables a los síntomas claves, es decir, existiría una efecto femenino protector o FPE (*Female Protective Effect*) (Guerra, Spoto, Castiello y Parma, 2019)

Modelo multifactorial de umbral múltiple

Existirían múltiples factores genéticos que contribuirían al desarrollo del autismo. Estos factores se distribuirían normalmente en la población, pero se requeriría un

umbral más alto en las mujeres para desarrollar TEA (Lai, Lombardo, Auyeung, Chakrabarti y Baron-Cohen, 2015).

Modelo multifactorial de riesgo por sexo

Se trata de una modificación del modelo anterior. Existirían factores protectores y factores de riesgo específicos de sexo. Las curvas de distribución de factores implicados serían, por tanto, distintas, pero el umbral, a diferencia de en el modelo anterior, sería el mismo (Lai, Lombardo, Auyeung, Chakrabarti y Baron-Cohen, 2015).

Factores protectores genéticos podrían ser los ligados al cromosoma X, mientras que los factores ambientales serían, por ejemplo, las concentraciones de hormonas prenatales. Los factores de riesgo en el caso de los hombres serían los niveles de testosterona fetal o los genes asociados al cromosoma Y, como el gen SRY (Lai, Lombardo, Auyeung, Chakrabarti y Baron-Cohen, 2015). De hecho, la presencia de dos cromosomas X en las mujeres se considera que tiene un efecto protector para el neurodesarrollo, aunque la mayoría de las mutaciones asociadas con el TEA son autosómicas, es decir, no están localizadas en los cromosomas X ó Y (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018). El cromosoma Y, por otro lado, contiene muy pocos genes y no se ha descubierto que puedan estar relacionados con el TEA (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018). En cuanto a los factores ambientales, se ha visto que el desarrollo de espinas dendríticas está mediada por hormonas sexuales en diferentes áreas del cerebro (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018). También hay enzimas, como la DNAmetiltransferasa, que pueden estar influenciadas por las hormonas sexuales, además de otros procesos como las modificaciones en la cromatina o la expresión de microRNAs (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018).

Heterogeneidad genética y penetrancia diferencial por sexo

Según esta teoría, las mujeres presentarían una serie de factores etiológicos genéticos que serían cualitativamente diferentes a los de los hombres. La penetrancia de los genes de riesgo para el autismo sería menor en las mujeres. No obstante, habría que tener en cuenta que esporádicamente, se producirían mutaciones *de novo* que contribuirían a la mayor penetrancia masculina y a la menor penetrancia femenina.

Carga mutacional de novo y desregulación por sncRNAs

Se ha visto en muestras de individuos con TEA, que las mujeres que llegan al umbral de diagnóstico presentan más genes con CNVs *de novo* y proporciones más altas del número de deleciones también *de novo* que los hombres (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018). La media de número de genes por CNV identificado en mujeres TEA es de 10-15, mientras que en los hombres es de 2-3 (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018). Esto sugeriría la existencia de una mayor carga mutacional en mujeres que en hombres, de manera que los familiares de mujeres TEA tienen más probabilidades de verse afectados que los familiares de hombres TEA (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018). Por otro lado, se ha visto la existencia de conjuntos de sncRNAs (RNAs pequeños no codificantes) específicos de sexo en el cortex temporal de individuos TEA, habiendo más desregulación por sncRNAs en cerebros femeninos que en masculinos, comparado con individuos normotípicos, indicando nuevamente una mayor carga genética en mujeres TEA (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018). Estaríamos hablando de un modelo en el que el umbral de mutaciones genéticas para que se desarrollase el TEA en mujeres sería más alto que en hombres, similar al modelo multifactorial de umbral múltiple que hemos visto en primer lugar.

Mayor variabilidad genética masculina

Este modelo sugiere que la mayor predominancia del autismo en hombres y la supuesta sintomatología menos severa se debería a una mayor variación genética masculina, comparable a lo que sucede con otros trastornos del neurodesarrollo (Lai, Lombardo, Auyeung, Chakrabarti y Baron-Cohen, 2015).

Hay evidencia de un patrón de expresión de genes específico de sexo, en el que los genes sobrerrepresentados en los cerebros masculinos son los más implicados en el desarrollo del TEA, es decir, genes relacionados con proteínas citoesqueléticas y de matriz extracelular, respuesta inmune y cromatina (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018). Esto sugeriría que los hombres podrían ser más susceptibles al desarrollo de TEA.

Teoría del cerebro extremo masculino

La Teoría del cerebro extremo masculino propone que el perfil cognitivo de las personas puede ser masculino o femenino, dependiendo si predomina la capacidad de sistematización sobre la empatizar o viceversa. En la población general, las mujeres superan a los hombres en la capacidad de empatizar (comprensión socioemocional, lenguaje pragmático, desarrollo y mantenimiento de la amistad, etc.), mientras que los hombres son mejores en la sistematización (atención al detalle, preferencia por un sistema basado en reglas y hechos, interés por los sistemas causa-afecto, habilidades aisladas, etc.) (Evans, Boan, Bradley y Carpenter, 2018; Ferri, Abel y Brodtkin, 2018). No obstante, estas diferencias entre los sexos están moduladas por normas culturales y por la motivación de los individuos (Cooper, Smith y Russell, 2018). El perfil cognitivo de las personas TEA sería más bien de rasgo masculino, pues la capacidad de sistematización es significativamente mejor que la capacidad de empatizar (Cooper, Smith y Russell, 2018; Evans, Boan, Bradley y Carpenter, 2018). Se ha visto que la niñas con una anatomía cerebral parecida a las de los niños tendrían tres veces más

probabilidades de ser personas TEA. Esta similitud anatómica está basada en medidas del espesor cortical (Cooper, Smith y Russell, 2018; Ferri, Abel y Brodtkin, 2018). Por todo esto, podría decirse que el TEA puede ser descrito como una caso de cerebro extremo masculino.

Hipótesis neuroendocrina

La hipótesis neuroendocrina postula que una posible explicación a la mayor aparición de autismo en hombres se debe a los neuropéptidos implicados en las diferencias sexuales, tales como la oxitocina (OT), la arginina-vasopresina (AVP) y la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Estos neuropéptidos, que también tienen carácter hormonal, se sintetizan en el hipotálamo (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018).

La OT aumenta la confianza, facilitando el vínculo entre parejas y entre la madre y el hijo. También mejora la interacción y memoria sociales. Los niveles en sangre de OT son más altos en mujeres que en hombres y su actividad, liberación y expresión de receptores está regulada por estradiol y progesterona. Las personas TEA parecen tener menos niveles de OT en sangre, lo que ha llevado a que sea usada como tratamiento en ensayos preclínicos (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018). La AVP, al contrario que la OT, se presenta en concentraciones más elevadas en los hombres, siendo andrógenodependiente. Los genes que codifican para sus receptores también han sido relacionados con el TEA y la conducta social (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018). La CRH está implicada en la respuesta al estrés y las células que la producen son más abundantes en hombres que en mujeres. Sus receptores muestran una señalización específica de sexo. CRH estimula la liberación de cortisol, que es más alta en niños TEA en respuesta a estresores ambientales no sociales, estímulos desagradables y situaciones sociales neutrales, así como en condiciones basales (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018).

Fenotipo femenino

Existen ciertos trastornos comórbidos en las mujeres TEA que podrían evitar el diagnóstico de esta condición en un primer momento, tales como discapacidad intelectual, problemas sensoriales, convulsiones, trastornos del sueño, ansiedad y depresión. Por tanto, no solamente hay menos mujeres diagnosticadas, sino que se les diagnostica más tarde (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018).

En presencia de discapacidad intelectual, los hombres y mujeres muestran síntomas similares, pudiendo seguirse criterios diagnósticos similares (Guerra, Spoto, Castiello y Parma, 2019). Sin embargo, las diferencias en la estructura cerebral, conectividad y función entre los sexos indican que el desorden podría manifestarse de manera distinta en hombres y mujeres (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018). Por ejemplo, se ha visto que las mujeres con TEA, pero no las mujeres, disminuyen la actividad en el surco temporal posterior superior durante una tarea de procesamiento de información social (Figura 1) (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018).

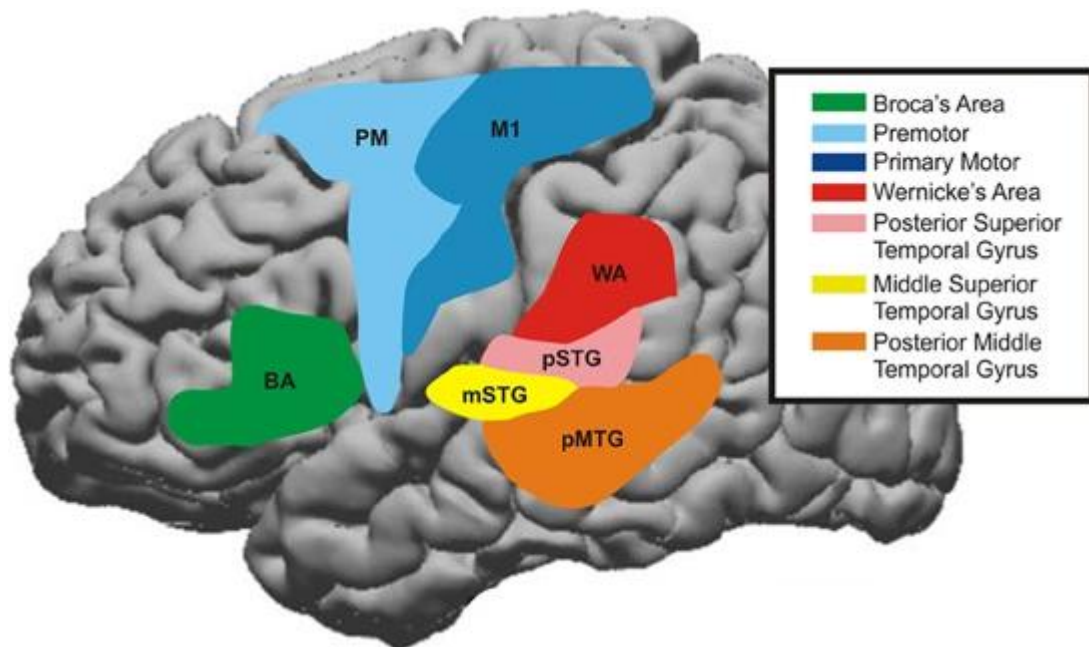


Figura 1. Áreas del cerebro implicadas en el procesamiento del lenguaje (puede verse el surco temporal posterior superior). ("Human Language | Boundless Psychology", 2019)

Las mujeres con TEA de alto funcionamiento mostrarían problemas de comunicación menos severos. Podríamos decir que las mujeres TEA tienen mejor comportamiento expresivo, comunicación social y habilidades comunicativas menos dañadas, y diferentes intereses y actividades repetitivas y estereotipadas a los hombres (Guerra, Spoto, Castiello y Parma, 2019). Las mujeres TEA son capaces de mantener conversaciones recíprocas y están más motivadas para iniciar amistades (Milner, McIntosh, Colvert y Happé, 2019). Los intereses especiales que adoptan son menos inusuales y similares a los que muestran las mujeres neurotípicas, aunque su calidad e intensidad siga siendo poco usual (Evans, Boan, Bradley y Carpenter, 2018; Milner, McIntosh, Colvert y Happé, 2019; Moseley, Hitchiner y Kirkby, 2018). Diversos hallazgos apoyan la posibilidad de que la percepción de la severidad en los comportamientos de los individuos podría estar influida por el género del niño. Los comportamientos que se desvían de la norma están asociados con el rechazo de los pares, así que, durante la niñez, los niños tienen mas posibilidades de ser rechazados por comportamientos atípicos que las niñas, mientras que en la transición a la adolescencia, las chicas tienen que cumplir con expectativas más complejas que los chicos, empezando a experimentar duras sanciones sociales cuando exhiben comportamiento atípicos, a diferencia de lo que ocurría en la niñez (Geelhand, Bernard, Klein, van Tiel y Kissine, 2019). Por tanto, las mejores habilidades comunicativas atribuidas al fenotipo femenino, y que los comportamientos atípicos sean mejor tolerados en la niñas pequeñas, les permitiría lidiar con las situaciones sociales, haciendo que algunos de los síntomas reconocidos como claves en el fenotipo masculino queden enmascarados o no llamen la atención durante la niñez, provocando que las mujeres no sean diagnosticadas o que el diagnóstico sea más

tardío (Geelhand, Bernard, Klein, van Tiel y Kissine, 2019; Guerra, Spoto, Castiello y Parma, 2019). Por otro lado, las mujeres también utilizan técnicas de *copying* y camuflaje (Evans, Boan, Bradley y Carpenter, 2018; Milner, McIntosh, Colvert y Happé, 2019). Dentro de los métodos de *copying*, podemos destacar el enmascaramiento, que produce agotamiento y pérdida del sentido de la identidad (Milner, McIntosh, Colvert y Happé, 2019). La utilización de comportamientos de camuflaje conduce a estrés y ansiedad (Milner, McIntosh, Colvert y Happé, 2019). Las demandas sociales son, por tanto, una carga más para el estado psicológico y emocional de estas mujeres (Milner, McIntosh, Colvert y Happé, 2019) aunque su desempeño sea bastante bueno.

Las mujeres TEA muestran más síntomas sensoriales de por vida que los hombres (Bitsika, Sharpley y Mills, 2018; Milner, McIntosh, Colvert y Happé, 2019). Los síntomas sensoriales en las personas TEA se han relacionado con las dificultades del día a día, la baja participación en actividades sociales, así como con el comportamiento desafiante en edades escolares y preescolares (Bitsika, Sharpley y Mills, 2018).

Para concluir, algunos tratamientos potenciales, parecen funcionar mejor en un sexo que en otro, como por ejemplo, la dieta cetogénica, que ha sido probada en un modelo murino, rescatando a la hembras de anormalidades sociales y repetitivas (Ferri, Abel y Brodtkin, 2018).

Conclusiones

Para concluir, podemos decir que las mujeres con TEA podrían estar siendo infradiagnosticadas, independientemente del modelo etiológico, sobre todo en ausencia de discapacidad intelectual, debido a que las mujeres presentan problemas de

comunicación menos severos, a que sus intereses especiales son similares a los de la población neurotípica femenina y, por último, a la utilización de técnicas de *copying* y camuflaje.

Por otro lado los comportamientos atípicos que pudieran existir son mejor tolerados en las niñas que en las adolescentes y adultas, lo que conduce a un diagnóstico tardío.

Bibliografía

Bitsika, V., Sharpley, C., y Mills, R. (2018). Sex differences in Sensory Features between boys and girls with Autism Spectrum Disorder. *Research In Autism Spectrum Disorders*, 51, 49-55. Doi: 10.1016/j.rasd.2018.04.002

Cooper, K., Smith, L., y Russell, A. (2018). Gender Identity in Autism: Sex Differences in Social Affiliation with Gender Groups. *Journal Of Autism And Developmental Disorders*, 48(12), 3995-4006. Doi: 10.1007/s10803-018-3590-1

Evans, S., Boan, A., Bradley, C., y Carpenter, L. (2018). Sex/Gender Differences in Screening for Autism Spectrum Disorder: Implications for Evidence-Based Assessment. *Journal Of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 1-15. Doi: 10.1080/15374416.2018.1437734

Ferri, S., Abel, T., y Brodtkin, E. (2018). Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: a Review. *Current Psychiatry Reports*, 20(2). Doi: 10.1007/s11920-018-0874-2

Guerra, S., Spoto, A., Castiello, U., y Parma, V. (2019). Sex Differences in Body Ownership in Adults With Autism Spectrum Disorder. *Frontiers In Psychology*, 10. Doi: 10.3389/fpsyg.2019.00168

Human Language | Boundless Psychology. (2019). Retrieved 13 December 2019, from <https://courses.lumenlearning.com/boundless-psychology/chapter/human-language/>

Lai, M., Lombardo, M., Auyeung, B., Chakrabarti, B., y Baron-Cohen, S. (2015). Sex/Gender Differences and Autism: Setting the Scene for Future Research. *Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(1), 11-24. Doi: 10.1016/j.jaac.2014.10.003

Milner, V., McIntosh, H., Colvert, E., y Happé, F. (2019). A Qualitative Exploration of the Female Experience of Autism Spectrum Disorder (ASD). *Journal Of Autism And Developmental Disorders*, 49(6), 2389-2402. Doi: 10.1007/s10803-019-03906-4

Moseley, R., Hitchiner, R. y Kirkby, J. (2018). Self-reported sex differences in high-functioning adults with autism: a meta-analysis. *Molecular Autism*, 9(1).