

Autismo en las mujeres: aspectos clínicos, neurobiológicos y genéticos

Víctor L. Ruggieri, Claudia L. Arberas

Resumen. Los trastornos del espectro autista son más prevalentes en los varones que en las mujeres, y la proporción puede variar desde 1,4 a 1 hasta 15,7 a 1, dependiendo de las muestras analizadas. La menor diferencia se ha relacionado con quienes manifiestan además discapacidad intelectual asociada, y se acepta que en esos casos las mujeres se afectan mucho más gravemente. Es probable que exista un subregistro de mujeres con trastorno del espectro autista, en especial en las que tienen alto rendimiento cognitivo, posiblemente relacionado con las técnicas de evaluación utilizadas e incluso con la falta de adecuados niveles de alerta en las niñas. En general, las mujeres con autismo tienen mejor desarrollo lingüístico temprano, mejores habilidades sociales y su juego puede incluso desarrollarse en la forma pretendida. Sus intereses pueden ser similares a los de su grupo de pares, aunque en general varían en intensidad y calidad. Se acepta que la diferencia en las habilidades sociales se hace más evidente en la adolescencia. La teoría del cerebro masculino extremo, el factor protector femenino, variantes en la plasticidad cerebral (menor umbral en los varones con mayor susceptibilidad) y factores genéticos y epigenéticos, entre otros, se evocan como posibles hipótesis que justifican esta menor prevalencia y las variantes clínicas en ellas. Este trabajo se propone analizar los aspectos clínicos y evolutivos, la variabilidad de expresión en las mujeres en relación con los varones, y algunas de las posibles bases neurobiológicas y genéticas que justifican la mayor prevalencia y las diferencias de expresión.

Palabras clave. Autismo. Autismo en las mujeres. Dimorfismo sexual y autismo. Genética en el autismo. Plasticidad. Trastorno del espectro autista.

Introducción

Los trastornos del espectro autista (TEA) se caracterizan por déficits persistentes en la comunicación e interacción social, sumados a conductas estereotipadas e intereses restringidos [1]. La prevalencia en los varones puede variar desde 1,4 a 1 hasta 15,7 a 1, según diversos autores y dependiendo de las muestras analizadas [2-6]. Desde las descripciones originales de Kanner y Asperger, la preponderancia en los varones fue evidente; mientras Kanner identificó tres mujeres entre sus 11 casos descritos, Asperger no notificó el caso de ninguna niña [7,8].

Ambos autores tuvieron algunas observaciones singulares respecto a las mujeres. Kanner [9] describió a una de ellas como 'una mujer con desarrollo inusual que no comprendía el juego de los pares, ni le interesaban las historias, aunque tenía gran interés en animales'; a las otras dos las describió como pasivas, puntualizando, además, que los varones estaban mucho más interesados en los objetos. Asperger, por su parte, refirió que algunas niñas tenían conductas visuales peculiares que remedaban el autismo [8]. Incluso fue más allá al describir que las

madres de muchos niños con autismo tenían algunas 'conductas autistas', aunque sin cumplir con los criterios en su totalidad.

Es probable también que la mayor prevalencia descrita en los varones se deba a una sobreestimación, en especial en las personas con TEA con alto rendimiento cognitivo, y que en parte esto sea el reflejo de las técnicas de evaluación o al grado de alerta respecto de este trastorno en las mujeres.

La asociación de TEA con discapacidad intelectual se ha relacionado con una diferencia menor de prevalencia entre los varones y las mujeres, y ésta es muy superior en las personas con alto rendimiento [10,11]. Es factible que las mujeres manifiesten sus disfunciones sociales menos claramente y se asuma este comportamiento como una característica personal, particularmente en las personas con alto rendimiento. El predominio de trastornos del desarrollo en varones no es exclusivo de los TEA, ya que también se reconoce, entre otros, en los trastornos por déficit de atención [12] y la discapacidad intelectual [13].

Este trabajo se propone analizar los aspectos clínicos y evolutivos, la variabilidad clínica en las mu-

Servicio de Neurología. Hospital de Pediatría J.P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Víctor Luis Ruggieri. Servicio de Neurología. Hospital de Pediatría J.P. Garrahan. Combate de los Pozos, 1881. CP 1245. Buenos Aires, Argentina.

E-mail:

victorruggieri@gmail.com

Declaración de intereses:

Los autores manifiestan la inexistencia de conflictos de interés en relación con este artículo.

Aceptado tras revisión externa:

21.01.16.

Cómo citar este artículo:

Ruggieri VL, Arberas CL. Autismo en las mujeres: aspectos clínicos, neurobiológicos y genéticos. Rev Neurol 2016; 62 (Supl 1): S21-6.

© 2016 Revista de Neurología

jeros en relación con los varones, y las posibles bases neurobiológicas y genéticas que justifican la mayor prevalencia y las diferencias de expresión.

Características clínicas de las mujeres con TEA

Es probable que haya un subregistro de mujeres con TEA, y esto podría estar relacionado con sus mayores habilidades sociales y el mejor desarrollo lingüístico, sumado a posibles deficiencias en las técnicas de detección o diagnóstico, e incluso a la falta de adecuados niveles de alerta frente a las niñas.

Si bien diversos autores han descrito que las mujeres con TEA tienen mayor afectación cognitiva y mayor gravedad del cuadro autista [3,14,15], estas aseveraciones parecen estar cambiando.

Análisis del desarrollo temprano de varones y mujeres con TEA

El perfil cognitivo autista se describe como una variante extrema de la mente masculina [16-18], donde predomina la abstracción, la habilidad lógica y el pensamiento preciso, la también denominada 'mente sistematizada', mientras que las mujeres tienen un procesamiento mental más orientado a sentimientos e instintos, aspectos más relacionados con la empatía [19].

En personas con desarrollo típico, las mujeres, comparadas con los varones a edades similares, muestran mejores habilidades sociales y lingüísticas [18].

Se ha propuesto al autismo como la consecuencia de déficits en la capacidad para empatizar (pobre comprensión de emociones, de sentimientos de personas y de situaciones sociales con impedimento para responder adecuadamente a ellas) [16,19] y en fortalezas en la sistematización (hipersistematización; manejo superior en intereses en objetos, en el funcionamiento de aparatos, etc.), 'mente masculina extrema' [17].

Trabajos recientes ponen en evidencia que la diferencia normal entre los varones y las mujeres en la empatía y la sistematización en las personas con TEA se encuentra atenuada, aunque no ausente, lo que de algún modo permite confirmar este perfil tanto en varones como en mujeres autistas [20].

Messinger et al [21], comparando varones y mujeres con alto riesgo de padecer TEA (por presentar un hermano afectado), observaron que las mujeres que desarrollaron TEA tenían un mejor nivel lingüístico y cognitivo que los varones del mismo grupo que también lo desarrollaron.

Teniendo en cuenta el desarrollo habitual típico de las mujeres, este hallazgo se podría explicar ya no por un fenotipo autista típico de las mujeres, sino como una consecuencia propia basada en la diferencia habitual de las mujeres en su desarrollo respecto a los varones.

Entre los 2 y 3 años, los varones y las mujeres con alto riesgo de desarrollar TEA, que luego padecieron autismo, exhibieron iguales fenotipos conductuales, con elevados niveles de intereses restringidos y conductas estereotipadas, lo cual podría ser un factor predictor para ambos sexos de padecer TEA a los 3 años [21].

En los mayores de 3 años y los adultos con TEA, los varones mostraban mayores intereses restringidos y conductas repetitivas (conductas no sociales con intereses enfocados en objetos y eventos con menor nivel verbal y no verbal) [3].

Las mujeres, en general, tienen valores más bajos de gravedad en las pruebas de la escala de observación para el diagnóstico del autismo y mejor puntuación en las pruebas de motricidad fina [22]. No obstante, un estudio encontró que, cuando las mujeres con TEA se autocalificaban a través del cociente de espectro autista, tenían puntuaciones mayores que los varones [22], aunque, cuando ellas eran evaluadas a través de la escala de observación para el diagnóstico del autismo, sus niveles eran más bajos que los varones autistas [22]. Esto podría sugerir que las mujeres podrían 'camuflar' con mejores estrategias sus dificultades sociocomunicativas, lo que podría claramente dificultar el diagnóstico.

Diferencias en la interacción social

Las mujeres con TEA son socialmente más inmaduras y pasivas que sus pares típicos; en general, están en la periferia de las actividades sociales y se integran al juego social al ser convocadas.

En la escuela primaria pueden pasar desapercibidas, aunque en la secundaria suelen padecer hostigamiento, lo que incrementa su grado de aislamiento. No obstante, las mujeres tienen claramente mayor inclinación social que los varones e incluso pueden tener una amiga seleccionada con la que comparten algunos intereses en común.

Desde la comunicación social tienen mayores habilidades lingüísticas que los varones a idéntico nivel intelectual [3], aunque habitualmente no desarrollan lenguaje social y son limitadas en sus charlas, respondiendo acotadamente sin desarrollar conversación [15]. Su juego pretendido es en general más rico, con desarrollo de fantasías y amigos

imaginarios, aunque con dificultad para diferenciar la realidad de la fantasía [23].

Diferencias en los intereses restringidos y rutinas

Los varones, en general, son más hiperactivos y agresivos y tienen intereses en aficiones, cosas o hechos, mientras que las mujeres son más pasivas y presentan mayor atracción en la información de las personas que en las cosas [24]. Las mujeres pueden interesarse en animales, celebridades, moda, etc., y muchas veces son muy perfeccionistas. En ocasiones es difícil diferenciar estos intereses respecto a los propios de sus pares con desarrollo típico, aunque la diferencia estará en su intensidad y calidad, lo que afecta su funcionamiento social por ser acotado y restringido [25].

Como vemos, el diagnóstico de TEA puede ser difícil en las mujeres (niñas o adultas), en especial en las que tienen intereses similares a sus pares, son pasivas y tienen alguna amiga.

Todos estos aspectos permiten comprender por qué en ellas el diagnóstico es más tardío, y a menudo se produce en la pubertad, cuando habitualmente se amplían los intereses sociales y quedan en un mundo más infantil, limitado, con intereses más restringidos. Probablemente, en la infancia, una niña en la escuela primaria, con buen rendimiento intelectual, que tiene un interés específico en la lectura (novelas, historias de princesas, etc.) y que carga en su mochila un libro que saca en oportunidad de un recreo, no sea vista particularmente como alguien con TEA, sino como una persona poco sociable y como una variante típica, y no se detectará su condición si no se analizan puntualmente su vida social y su comportamiento [25].

Se ha notificado la observación de conductas autistas o la presencia de autismo en las mujeres con trastornos alimentarios, como anorexia nerviosa, por lo cual debemos jerarquizar los aspectos sociales y conductuales de las mujeres con anorexia nerviosa [26]. Esta asociación no es fortuita, ya que se describen disfunciones del sistema amigdalino en ambos trastornos [27].

Aspectos genéticos y neurobiológicos

En los últimos años se han jerarquizado las bases neurobiológicas en la génesis de los TEA. Trastornos en plasticidad neuronal y en el desarrollo de las redes neuronales, disfunciones del sistema límbico [27],

entre otros aspectos, se han implicado en la génesis de los TEA.

La ocurrencia de TEA en las mujeres suele vincularse a condiciones graves asociadas a discapacidad intelectual, y estos casos son de fácil reconocimiento y diagnóstico [6,28].

Las mutaciones reconocidas en los varones con TEA con bajo nivel cognitivo suelen ser muy semejantes a las de las mujeres con igual cuadro fenotípico [9,10,15]. Por otra parte, mutaciones similares pueden asociarse a diferencias fenotípicas [29].

Estudios genéticos en las mujeres con autismo presentaron mayor carga de elementos genéticos patológicos que los varones, razón por la cual los hermanos varones de las mujeres con TEA tienden a mostrar un fenotipo más grave respecto a los hermanos de varones con autismo. Investigaciones recientes realizadas en personas con TEA, como el estudio del exoma completo o la identificación de variantes en el número de copias de nucleótidos (CNV) en el genoma, han arrojado evidencias significativas en poblacionales de gran magnitud. Se calcula que más del 30% de las personas con TEA muestra alteraciones en alguno de estos niveles, mayoritariamente identificadas como *de novo*, es decir, no heredadas de sus progenitores sanos [30-37].

Se estima un total de 400 genes puntualmente involucrados en la génesis de los TEA, los cuales suelen relacionarse con la función o estructura sináptica [30]. Uno de los más destacados es el gen *FMRI*, que sintetiza la proteína FMRP, la cual se vincula con la regulación, el transporte, la estabilidad y la translación de más de 850 ARNm que estarían afectados en la sinapsis [38]. Otros genes están relacionados durante el desarrollo embrionario en vinculación con la regulación transcripcional y el *splicing*.

Algunos actúan en la remodelación de la cromatina, exponiendo regiones del ADN para su transcripción, y otros determinan la densidad y la complejidad de proteínas en la región postsináptica [35, 36]. Estos genes contribuyen claramente al 'dimorfismo sexual' presente en los TEA, al exhibir diferencias en el nivel y el tipo de expresión de muchos genes [39,40].

Kang et al, en 2011, identificaron 159 genes que presentan una expresión diferente entre varones y mujeres [40]. Algunos de ellos eran genes presentes en los autosomas, mientras que otros estaban en los cromosomas sexuales, tanto en el X como en el Y.

Las mujeres muestran tres veces más cantidad de CNV deletéreos, así como varias veces más variantes de nucleótidos únicos (SNV) que los varones. Éstos alteran la secuencia génica, y afectan lógicamente a su expresión. El llamado efecto 'pro-

lector' de las mujeres queda plasmado en el hecho de que muchas de estas SNV y CNV se heredan de las madres de estos niños, y ellas paradójicamente no están afectadas [41,42].

Ciertas mutaciones o variaciones observadas en varones y mujeres tienen diferencias clínicas significativas. Por ejemplo, modificaciones de *SHANK1* en los varones se expresan como TEA o Asperger, mientras que idénticas mutaciones en las mujeres se traducen clínicamente en ansiedad sin completar criterios de TEA [43,44]. Algunos de estos genes presentan una expresión diferencial durante el desarrollo embrionario cerebral, y muestran un sesgo preferencial en los varones, más notable durante el desarrollo embrionario, mientras que en los adultos estas diferencias resultan ser casi insignificantes.

Los genes relacionados con el cromosoma Y, como *EFIAY*, *NLGN4Y*, *DDX3Y* y *ZFY*, desarrollan su mayor expresión durante el desarrollo prenatal, período en el cual se sientan las bases principales de las diferencias entre los sexos [45-47]. Por otro lado, genes presentes en ambos sexos muestran patrones de expresión diferencial en el sistema nervioso central, aunque muchos de estos aspectos aún no están completamente definidos.

El análisis de transcriptomas también ha mostrado diferencias entre los varones y las mujeres en el desarrollo de la corteza prefrontal, exhibiendo evidencia práctica del dimorfismo sexual [48]. Muchas de estas diferencias muestran oscilaciones a lo largo del desarrollo y en diferentes momentos de la vida, y pueden ejercer un cambio irreversible en la arquitectura cerebral, como en la plasticidad. En consecuencia, es lógico pensar que estas variaciones en el desarrollo prenatal permiten modular la vulnerabilidad para factores genéticos y ambientales, que se plasmarán en manifestaciones fenotípicas en el curso del desarrollo.

Alteración de la plasticidad cerebral

La plasticidad es la capacidad del cerebro de adaptarse a los cambios, modificar la funcionalidad de acuerdo con estímulos y ser modelado por la experiencia [49]. Diversos factores genéticos y epigenéticos pueden alterar la sinaptogenia y, por ende, la plasticidad cerebral [50]. La plasticidad en la sinapsis muestra diferencias entre sexos, y se encuentran, por ejemplo, umbrales más bajos en los varones.

Modelo de blanco de umbral disparador

Se denomina umbral al nivel de acción requerido para que la acción plástica ocurra [51]. Los varones

tienen más bajo el umbral de disparo de acción plástica. Esta situación los predispone ya fisiológicamente a cambios genéticos sumados a factores ambientales que activan más rápida y fácilmente la plasticidad y generan una verdadera hiperplasticidad con anomalías en la sinaptogenia, la cual altera la formación de redes neuronales y afecta al aprendizaje a través de la experiencia y la memoria. Lo que se altera es la fortaleza sináptica y la plasticidad regional [51]. Esto podría explicar una mayor vulnerabilidad del sistema nervioso central en los varones a padecer trastornos del desarrollo, entre ellos el autismo.

Por otra parte, algunas mutaciones pueden alterar el umbral, por lo cual, obviamente, los varones serían más sensibles.

Conclusiones

Si bien es probable que la mayor prevalencia de TEA en los varones tenga una explicación neurobiológica, es factible que en los próximos años podamos identificar un mayor número de mujeres con TEA, reconociendo sus características propias.

Un mayor nivel de alerta respecto de la variabilidad de expresión y las técnicas más específicas de evaluación seguramente permitirán una detección más temprana, lo cual redundará en un abordaje precoz y una mejor calidad de vida.

Consideramos de vital importancia la observación del desarrollo típico y las actividades sociales de las niñas durante sus primeros años de vida, ya que muchas veces no se jerarquiza el contexto social y son aceptados como 'conductas típicas' de mujeres las actitudes de juego solitario y los patrones restringidos de intereses, aunque coincidan con los de sus pares. Lo importante será tener en cuenta entonces la calidad de estos intereses, su intensidad y si afectan otros aspectos sociales.

Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5). Washington DC: APA; 2013.
2. Idring S, Lundberg M, Sturn H, Dalman C, Gumpert C, Rai D, et al. Changes in prevalence of autism spectrum disorders in 2001-2011: findings from Stockholm youth cohort. *J Autism Dev Disord* 2015; 45: 1766-73.
3. Frazier TW, Georgiades S, Bishop SL, Hardan AY. Behavioral and cognitive characteristics of females and males with autism in the Simons Simplex Collection. *J Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53: 329-40.
4. Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a baby siblings Research Consortium study. *Pediatrics* 2011; 128: 488-95.

5. Fonbonne E. Developing modern child psychiatry. *World Psychiatry* 2005; 4: 156-7.
6. Lai MC, Lombardo MV, Auyeung B, Chakrabarti B, Baron-Cohen S. Sex/gender differences and autism: setting the scene for future research. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 2015; 1: 11-24.
7. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943; 2: 217-50.
8. Asperger H. Die 'Autistischen Psychopathen' im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1944; 117: 76-136.
9. Kanner L. Follow-up study of eleven autistic children originally reported in 1943. *J Autism Child Schizophr* 1971; 1: 119-45.
10. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of autism spectrum disorders – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. *MMWR Surveill Summ* 2012; 61: 1-19.
11. Sullivan M, Finelli J, Marvin A, Garrett-Mayer E, Bauman M, Landa R. Response to joint attention in toddlers at risk for autism spectrum disorders a prospective study. *J Autism Dev Disord* 2007; 37: 37-48.
12. Wilcutt EG. The prevalence DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics* 2012; 9: 490-8.
13. Pinborough-Zimmerman J, Satterfield R, Miller J, Bilder D, Hossain S, McMahon W. Communication disorders: prevalence and comorbid intellectual disability, autism and emotional/behavioral disorders. *Am J Speech Lang Pathol* 2007; 16: 359-67.
14. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res* 2009; 65: 591-8.
15. Zwalgenbaum I, Bryson SE, Szatmari P, Brian J, Smith IM, Roberts W, et al. Sex differences in children with autism spectrum disorder identified within a high-risk infant cohort. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 2586-96.
16. Reinhardt VP, Wetherby AM, Schatschneider C, Lord C. Examination of sex differences in a large sample of young children with autism spectrum disorder and typical development. *J Autism Dev Disord* 2015; 45: 697-706.
17. Baron-Cohen S. The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci* 2002; 6: 248-54.
18. Baron-Cohen S, Lombardo MV, Auyeung B, Ashwin E, Chakrabarti B, Knickmeyer R. Why are autism spectrum conditions more prevalent in males? *PLoS Biol* 2011; 9: e10011081.
19. Ruggieri VL. Empatía, cognición social y trastorno del espectro autista. *Rev Neurol* 2013; 56 (Supl 1): S13-21.
20. Baron-Cohen S, Cassidy J, Auyeung B, Allison C, Achoukhi M, Robertson S, et al. Attenuation of typical sex differences in 800 adults with autism vs. 3900 controls. *PLoS One* 2014; 9: e102251.
21. Messinger DS, Young GS, Webb SJ, Ozonoff S, Bryson SE, Carter A, et al. Early sex differences are not autism-specific: a Baby Sibling Research Consortium (BSRC) study. *Mol Autism* 2015; 6: 32-43.
22. Lai MC, Lombardo MV, Pasco G, Ruigrok AN, Wheelwright SJ, Sadek SA. A behavioral comparison of male and female adults with functioning autism spectrum condition. *PLoS One* 2011; 6: e20835.
23. Taylor JL, Mailik MR. A longitudinal examination of 10 year change in vocational and educational activities for adults with autism spectrum disorders. *Dev Psychol* 2014; 50: 699-708.
24. Halladay AK, Bishop S, Constantino JN, Daniels AM, Koenig K, Palmer K, et al. Sex and gender differences in autism spectrum disorder: summarizing evidence gaps and identifying emerging areas of priority. *Mol Autism* 2015; 6: 36-40.
25. Hiller RM, Young RL, Weber N. Sex differences in autism spectrum disorder based on DSM-5 criteria: evidence from clinician and teacher reporting. *J Abnorm Child Psychol* 2014; 42: 1382-93.
26. Mandy W, Tchanturia K. Do women with eating disorders who have social and flexibility difficulties really have autism? A case series. *Mol Autism* 2015; 6: 6-15.
27. Ruggieri V. La amígdala y su relación con el autismo, los trastornos conductuales y otros trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol* 2014; 58 (Supl 1): S137-48.
28. Rivet TT, Matson JL. Review of gender differences in core symptomatology in autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2011; 5: 957-76.
29. Toro R, Konyukh M, Delome R, Leblond C, Chaste P, Fauchereau F, et al. Key role for gene dosage and synaptic homeostasis in autism spectrum disorders *Trends Genet* 2010; 26: 363-72.
30. O'Roak BI, Deriziotis P, Lee C, Vives I, Schwartz JJ, Girirajan S, et al. Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations. *Nat Genet* 2011; 43: 585-9.
31. Chabrouh MH, Yu TW, Lim ET, Ataman B, Coulter ME, Hill RS, et al. Whole exome sequencing and homocystinosis analysis implicate depolarizatin regulated neuronal genes in autism *PLoS Genet* 2012; 8: e1002635.
32. O'Roak BI, Vives I, Girirajan S, Karakoc E, Krumm N, Coe BP, et al. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature* 2012; 485: 246-50.
33. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature* 2012; 485: 237-41.
34. Yu TW, Chahrouh MH, Coulter ME, Jiralerspong S, Okamura-Ikeda K, Ataman B, et al. Using whole-exome sequencing to identify inherited causes of autism. *Neuron* 2013; 77: 259-73.
35. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Cicek AE, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature* 2014; 515: 209-15.
36. Iossifov I, O'Roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N, Levy D, et al. The contribution of the novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature* 2014; 515: 216-21.
37. Iossifov I, Ronemus M, Levy D, Wang Z, Hakker I, Rosenbaum J, et al. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron* 2012; 74: 285-99.
38. Damell JC, Van Driesche SJ, Zhang C, Hung KY, Mele A, Fraser CE, et al. FMRP stalls ribosomal translocation on mRNAs linked to synaptic function and autism *Cell* 2011; 146: 247-61.
39. Voineagu I, Wang X, Johnston P, Lowe JK, Tian Y, Horvath S, et al. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature* 2011; 474: 380-4.
40. Kang HJ, Kawasawa Yi, Cheng F, Zhu Y, Xu X, Li M, et al. Spatio-temporal transcriptome of the human brain. *Nature* 2011; 478: 483-9.
41. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 2007; 316: 445-9.
42. Lai M, Lombardo M, Auyeung B, Bismedev C, Baron-Cohen S. Sex/gender differences and autism: setting the scene for future research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54: 11-24.
43. Hung AY, Sung CC, Brito IL, Sheng M. Degradation of postsynaptic scaffold GKAP and regulation of dendritic spine morphology by the TRIM3 ubiquitin ligase in rat hippocampal neurons. *PLoS One* 2010; 5: e9842.
44. Leblond CS, Nava C, Polge A, Gauthier J, Huguet G, Lombroso S, et al. Meta analysis of SHANK mutations in autism spectrum disorders a gradient of severity in cognitive impairments. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004580.
45. Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colinaux C, Gillberg IC, et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 2003; 34: 27-9.
46. Bonnet-Brilhault F, Alirol S, Blanc R, Bazaud S, Maroullat S, Thépault RA, et al. GABA/glutamate synaptic pathways targeted by integrative genomic and electrophysiological explorations distinguish autism from intellectual disability. *Mol Psychiatry* 2015; June 9. [Epub ahead of print].
47. Craig AM, Kang Y. Neurexin-neuroligins signaling in synapse development. *Curr Opin Neurobiol* 2007; 17: 43-52.
48. Darnell JC, Van Driesche SJ, Zhang C, Hung KY, Mele A, Fraser CE, et al. FMRP stalls ribosomal translocation on

- mRNAs linked to synaptic function and autism. *Cell* 2011; 146: 247-61.
49. Muller S, Wang D, Fox MD, Yeo BT, Sepulcre J, Sabuncu MR, et al. Individual variability in functional connectivity architecture of the human brain. *Neuron* 2013; 77: 586-95.
50. Mottron L, Dawson M, Soulières I, Hubert B, Burak J. Enhanced perceptual functioning in autism: an update, and eight principles of autistic perception. *J Autism Dev Disord* 2006; 36: 27-43.
51. Mottron L, Belleville S, Roueau GA, Collignon O. Linking neocortical, cognitive, and genetic variability in autism with alterations of brain plasticity: the Trigger-Threshold-Target model. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 47: 735-52.

Autism in females: clinical, neurobiological and genetic aspects

Summary. Autism spectrum disorders are more prevalent in males than in females, and the proportion can range from 1.4 to 1, depending on the samples that are analysed. The smaller difference has been related to those who also manifest an associated intellectual disability, and it is accepted that in those cases females are far more seriously affected. There is likely to be a subregister of females with autism spectrum disorder, especially in those who have high cognitive performance, that is possibly related with the assessment techniques that are used and even with the lack of suitable levels of arousal in girls. In general, females with autism have better early language development, better social skills and their playing can even develop in the expected way. Their interests can be similar to those of their peer group, although they usually vary in intensity and quality. It is accepted as a fact that the difference in the social skills becomes more apparent in adolescence. The extreme male brain theory, the female-specific protective factor, variants in brain plasticity (lower threshold in males with greater susceptibility) and genetic and epigenetic factors, among others, are put forward as possible hypotheses to justify this lower prevalence and the clinical variants in females. This work aims to analyse the clinical and developmental aspects, the variability of expression in females with respect to males, and some of the possible neurobiological and genetic bases that account for the higher prevalence and the differences in expression.

Key words. Autism. Autism in females. Autism spectrum disorder. Genetics in autism. Plasticity. Sexual dimorphism and autism.