

Hacia un diagnóstico diferencial temprano en el trastorno del espectro autista y el síndrome de X frágil. Una revisión sistemática

Grial Losada-Montes, Dolores M. Peñalver-García, Irene León-Estrada, Mónica Gutiérrez-Ortega

Introducción. Aproximadamente el 60% de las personas con síndrome de X frágil también reciben un diagnóstico de trastorno del espectro autista. Entre estos trastornos existen tantas semejanzas como diferencias, que provocan cuadros clínicos distintos, por lo que es importante el diagnóstico diferencial temprano, de cara a conocer los déficits y fortalezas de cada niño y ajustar el tipo de intervención lo mejor posible. El presente estudio tiene como objetivo realizar una aproximación al conocimiento de la relación y las diferencias de ambas condiciones, y contribuir al diagnóstico diferencial y la posterior intervención.

Materiales y métodos. Siguiendo el protocolo PRISMA-ScR, se realizaron búsquedas en las bases de datos de PsycInfo, Medline, SCOPUS y Web of Science, incluyendo los artículos científicos empíricos centrados en la etapa de los 0 a los 6 años desde 2010 a 2020.

Resultados. Se seleccionaron 22 estudios en los que se trata el desarrollo inicial de estos dos trastornos y su confluencia. Los resultados se reagruparon en función de cambios morfológico-estructurales, y de las áreas cognitivas, comunicativas, socioemocionales y sensoriomotoras.

Conclusiones. A nivel morfológico-estructural, parecen existir ciertos patrones de crecimiento cerebral diferenciadores entre estos trastornos. Asimismo, existen ciertas señales de alarma en las distintas áreas del desarrollo que son indicativas de comorbilidad o permiten la discriminación entre patologías, y existe cierto debate en torno a algunas de ellas, como el nivel atencional o los manierismos repetitivos.

Palabras clave. Autismo. Comorbilidad. Primera infancia. Revisión sistemática. Síndrome de X frágil. Trastorno del espectro autista.

Introducción

El trastorno del espectro autista (TEA) recogido en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición* [1], en la categoría de trastornos del neurodesarrollo, presenta características muy heterogéneas, manifestadas fundamentalmente en las áreas cognitiva, lingüística y social, que influyen de manera significativa en el desarrollo de la persona y su participación y autonomía [2,3], así como en su familia y entorno cercano [4,5].

Un síndrome asociado a una etiología en común es el síndrome de X frágil (SXF). Es la causa hereditaria de un solo gen más común de discapacidad intelectual y TEA [6-8]. Su prevalencia es de 1 por cada 4.000-6.000 varones y de 1 por cada 8.000-12.000 mujeres [8]. Este síndrome se debe a una alteración en el gen *FMR1*, situado en el brazo largo del cromosoma X, que provoca un bloqueo en la síntesis de la proteína FMRP, que se encarga de la activación y desactivación de otros genes que sintetizan proteínas encargadas de los procesos de sinaptogenia y

dendrogenia [9-11]. Por tanto, está implicado en la plasticidad sináptica y en los procesos de aprendizaje y memoria [12]. El grado de afectación es variable, y oscila desde una importante discapacidad cognitiva hasta un simple trastorno del aprendizaje o cierta problemática emocional [13,14]. El SXF supone la primera causa de discapacidad intelectual de origen hereditario, aunque no siempre está presente.

Casi una quinta parte de los casos diagnosticados de TEA se debe a trastornos monogénicos, es decir, se debe a alteraciones en la secuencia de ADN de un solo gen, y el más común es el SXF [15]. Además, se cree que ambas condiciones comparten ciertas características moleculares [16].

La explicación de todo ello se relaciona con la expresión de la proteína FMRP, que es la encargada de regular algunos ARN mensajero, productos de genes asociados al TEA [17]; por tanto, dicha afectación causa también la desregulación de vías que se han asociado con el autismo [18].

En todo caso, es importante la identificación temprana [19], ya que los menores con comorbili-

Facultad de Educación.
Universidad Internacional de La Rioja (UNIR). La Rioja, España.

Correspondencia:
Dra. Mónica Gutiérrez Ortega.
Universidad Internacional de La Rioja. Avenida de la Paz, 137.
E-26006 Logroño, La Rioja.

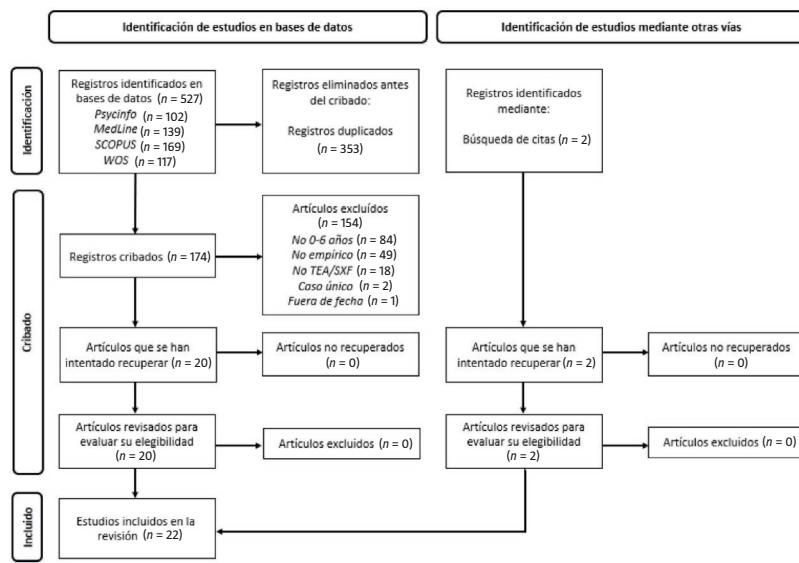
E-mail:
monica.gutierrez@unir.net

Aceptado tras revisión externa:
03.10.22.

Conflictos de intereses:
Las autoras declaran no tener conflictos de interés.

Cómo citar este artículo:
Losada-Montes G, Peñalver-García DM, León-Estrada I, Gutiérrez-Ortega M. Hacia un diagnóstico diferencial temprano en el trastorno del espectro autista y el síndrome de X frágil. Una revisión sistemática. Rev Neurol 2022; 75: 213-23. doi: 10.33588/rn.7508.2022074.

© 2022 Revista de Neurología

Figura. Diagrama de flujo de los estudios incluidos (PRISMA).**Tabla I.** Herramienta SPIDER para la identificación de los términos de búsqueda.

	Descripción
Muestra	Niños de 0 a 6 años con diagnóstico de trastorno del espectro autista y síndrome de X frágil
Fenómeno de interés	Estudios relacionados con la comorbilidad de trastorno del espectro autista y síndrome de X frágil
Evaluación	Cualquier diseño de estudio exploratorio, observacional o experimental
Tipo de estudio	Estudio cualitativo, cuantitativo o mixto centrado en el fenómeno de estudio. Excluidos estudios de revisión y de caso único

dad TEA + SXF sufren habitualmente convulsiones y presentan un número mayor de problemas conductuales (como agresividad e insomnio) que los que tienen un único diagnóstico de SXF o TEA idiopático [20]. Así, y desde el respeto a la individualidad de cada niño y familia, se debe procurar la atención necesaria para que las estrategias sean las adecuadas y la información que se proporcione sea la pertinente [21].

La presente revisión de alcance resume el estado actual del conocimiento, entre 2010 y 2020, sobre la

comorbilidad de TEA y SXF en los niños de 0 a 6 años, mejora el conocimiento sobre el desarrollo evolutivo conjunto de estas dos condiciones a lo largo de la primera infancia, y agrupa las evidencias en torno a los cambios morfológico-estructurales y a las áreas cognitivas, comunicativas, socioemocionales y sensorio-motoras.

Materiales y métodos

Esta revisión de alcance siguió las pautas de PRISMA-ScR [22]. Para identificar los estudios que cumplían con estos criterios, los términos de búsqueda se definieron mediante la herramienta SPIDER (Tabla I) [23]. La revisión fue registrada en PROSPERO en septiembre de 2021 (ID 280993). Las búsquedas se realizaron en Medline, PsycINFO, SCOPUS y Web of Science con la limitación temporal 2010-2020 y solo en idioma inglés. Las cadenas de búsqueda utilizadas fueron: «autism AND 'fragile X syndrome'» y «autism AND 'fragile X syndrome' AND comorbid».

Selección de estudios y extracción de datos

Las búsquedas arrojaron un total de 527 resultados en todas las bases de datos. Se importaron a Parsifal, donde, tras eliminar duplicados, se aplicaron los criterios de selección marcados para la investigación. Los estudios: a) debían centrarse en el desarrollo de las dos patologías de estudio (TEA y SXF); b) la edad de las muestras debía estar comprendida entre los 0 y los 6 años; y c) el tipo de estudio debía ser empírico, y se excluyeron los estudios de revisión y de caso único. El proceso de cribado se realizó revisando, por parte de los autores, el título y el resumen. Tras el proceso de revisión, se rechazaron 353 duplicados y 154 documentos que no cumplían los criterios establecidos. De forma complementaria, se analizaron referencias de los artículos seleccionados y se incluyeron dos registros que cumplían los criterios de selección. Se analizaron a texto completo un total de 22 artículos (Figura).

Se elaboró un manual de codificación en el que se registraron los autores, el año de publicación, la muestra del estudio, los objetivos, la metodología, los principales resultados y las conclusiones. Posteriormente, dos autores revisaron todos los artículos y formaron las tablas (AA y BB). Dos miembros adicionales del equipo verificaron dos veces los datos extraídos y ayudaron con las revisiones de las tablas (CC y DD).

Resultados

La revisión incluye 22 estudios (Tabla II), con una muestra de 1.653 niños de entre 0 a 6 años. El 86,36% de los estudios se realizó en Estados Unidos y el 63,64% se publicó en los cinco últimos años.

Estudios morfológico-estructurales

Tres estudios muestran información sobre aspectos morfológicos o estructurales. En esta línea, existen patrones de crecimiento cerebral temprano que son diferentes entre niños con desarrollo normotípico y con SXF o TEA [24,25]. Asimismo, se observan diferencias de desarrollo cerebral entre el SXF y el TEA [24]. Se registra en el SXF un menor aumento específico de la sustancia blanca del lóbulo temporal, de la sustancia gris del cerebelo, así como una reducción volumétrica en el núcleo caudado y en la amígdala. Sin embargo, en términos de volumen total, el lóbulo temporal presenta un aumento en el SXF y, a los dos años, puede observarse ya un mayor volumen cerebral total en niños con SXF frente a los controles [24].

Por otro lado, los volúmenes de sustancia blanca y sustancia gris de áreas relacionadas con el funcionamiento social y vinculadas al lóbulo temporal y al lóbulo frontal, como la corteza prefrontal medial, la corteza orbitofrontal, la región temporal superior y el polo temporal, tienden a ser mayores en el TEA y menores en el SXF frente al desarrollo normotípico [25]. Además, las diferencias neuroanatómicas respecto a la ausencia de patología también se han registrado en estructuras subcorticales como la amígdala, la ínsula y el cíngulo dorsal [25]. En este sentido, el volumen amigdalino tiende a ser mayor en el TEA en comparación con el SXF.

En el TEA, el volumen izquierdo del núcleo caudado se ha relacionado con conductas autolesivas, mientras que el volumen bilateral de dicha estructura se ha asociado a rituales y conductas compulsivas, resultados que no se han encontrado en el SXF ni en el SXF + TEA [26].

Estudios de desarrollo evolutivo

Un total de 18 estudios muestran información sobre aspectos evolutivos. Si se aborda el desarrollo desde una perspectiva global, según Roberts et al [27], un nivel de desarrollo general inferior entre los niños con SXF se asocia a su comorbilidad con el TEA. Asimismo, Hogan et al [28] relacionan la aparición de un declive en todas las áreas del desarrollo entre los 12 y 24 meses con dicha comorbilidad, y añaden

que la magnitud de esta afectación correlaciona directamente con la intensidad de la sintomatología autística que se empieza a manifestar.

A nivel atencional, los niños con SXF parecen mantener durante más tiempo su visión sobre los objetos y necesitan un período mayor para cambiar el foco atencional, con una latencia superior para su desvío. Sin embargo, las mismas características se encuentran en los que presentan comorbilidad SXF + TEA, por lo que no sería un buen marcador diferencial. Por el contrario, los intereses restringidos sí parecen predecir la aparición de autismo en el SXF, del mismo modo que un perfil moderado-grave de discapacidad intelectual, bastante menos común en un SXF sin comorbilidad [27].

Respecto al desarrollo del lenguaje, a la hora de realizar un diagnóstico diferencial, puede resultar de ayuda tener en cuenta que la edad en la que los niños emiten las primeras palabras es posterior en el SXF, pero que la magnitud de la diferencia temporal es significativamente mayor cuando hay comorbilidad con el TEA [29]. De este modo, existe una alta correlación negativa entre comunicación y sintomatología autística [30,31], de manera que, a los 24 meses, una sintomatología de TEA más intensa irá acompañada de un menor desarrollo comunicativo [32]. Con respecto a la respuesta al nombre, tanto los niños con SXF como con TEA manifiestan claros desfases con respecto a sus pares normotípicos; sin embargo, en el SXF, la tasa de respuesta es creciente con la edad, y en el TEA, aunque es ligeramente creciente al inicio, viene seguida de una reducción dramática en la primera mitad del segundo año [33].

En general, los niños con TEA idiopático muestran un menor rendimiento verbal que no verbal, al contrario que los que presentan SXF [31]. Además, en el caso de los niños con SXF, su comunicación mejora durante las actividades con marcada dinámica social [30].

A nivel gestual, aparece significativamente más tarde en el SXF, pero no se demoran cada vez más con respecto a niños con desarrollo normotípico. De este modo, la menor gestualidad, con el tiempo, se asocia a autismo o, en el caso de un diagnóstico de comorbilidad SXF + TEA, lo que convierte esta característica en una ‘señal de alarma’ en el diagnóstico [34].

A nivel emocional, aunque se ha comprobado que los altos niveles de miedo y tristeza, bajos de apacibilidad y crecientes de acercamiento pronostican ansiedad en el SXF, cuya tasa de incidencia es muy similar con y sin comorbilidad con el TEA [27], no son buenos predictores de la aparición de la sintomatología autística [35].

Tabla II. Descripción de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Muestra	Objetivos	Metodología e instrumentos	Resultados y conclusiones
Hoeft et al, 2011, EE. UU. N = 165 Edad: 1,57-4,15 años	Examinar los patrones morfométricos cerebrales que pueden discriminar a los niños con SXF de aquellos con autismo idiopático o desarrollo normotípico	Diseño transversal; neuroimagen en vivo Instrumentos: ADI-R, ADOS, RM	El volumen cerebral de los niños con SXF e iAut está en extremos opuestos en relación con los controles para ciertas regiones de la materia blanca y gris, incluyendo la corteza medial prefrontal, la corteza orbitofrontal, el surco temporal superior y el polo temporal, así como estructuras subcorticales, como la amígdala, la ínsula y el cíngulo dorsal; los volúmenes de estas zonas son significativamente mayores en el iAut y menores en el SXF Dichas diferencias cerebrales son mucho más evidentes en el SXF y el SXF + TEA que en el iAut
Hazlett et al, 2011, EE. UU. N = 171 Edad: 18-66 meses	Examinar los patrones de crecimiento cerebral temprano en niños pequeños con SXF en comparación con TEA idiopático y desarrollo típico	Diseño longitudinal; neuroimagen en vivo Instrumentos: ADI-R, ADOS, RM	El sobrecrecimiento cerebral tiene su inicio antes de los 2 años. La totalidad de volumen cerebral, tejido, materia gris, materia blanca y materia blanca del lóbulo temporal es mayor en el SXF, aunque se ve incluso más aumentado en el iAut, a excepción de la materia blanca del lóbulo temporal La materia gris de la corteza cerebral, la materia blanca cerebelar y la materia gris del lóbulo frontal se ven disminuidas en el SXF Existe un incremento estable del volumen en las estructuras de los ganglios basales (núcleo caudado, globo pálido y putamen), y una disminución del volumen de la amígdala en el SXF. Por el contrario, en el iAut, el volumen de la amígdala se ve aumentado. El volumen de materia gris del cerebro aumenta en el SXF, en contraste con el iAut
Roberts et al, 2011, EE. UU. N = 23 Edad: 9-18 meses	Examinar la atención visual en bebés con SXF comprobando la dirección de la mirada y la actividad cardíaca	Diseño prospectivo longitudinal y transversal Instrumentos: CARS, LabTAB, Mini-Logger, MSEL	Los niños con SXF muestran una atención visual más prolongada hacia los objetos, mayor tiempo necesario para su desenganche atencional, mayor latencia para el desvío de la atención, menor variabilidad de la frecuencia cardíaca y una desaceleración más moderada de ésta Los mismos marcadores se hallan en niños que son posteriormente diagnosticados de autismo
Wolff et al, 2011, EE. UU. N = 61 Edad: 3-5 años	Comparar la expresión conductual del autismo en el SXF (SXF + TEA) con el autismo idiopático, teniendo en cuenta las deficiencias sociales y los comportamientos restringidos y repetitivos	Diseño experimental con grupo control Instrumentos: ADOS, ELC, MSEL, RBS-R	En el SXF + TEA aparece un mayor grado de superposición de síntomas en conductas motoras repetitivas (estereotipias, autolesiones), pero significativamente menos conductas compulsivas o rituales El deterioro es significativamente menor en el SXF + TEA en cuanto a respuesta social, incluyendo atención conjunta, sonrisa social y expresiones faciales, que se mantienen prácticamente intactas En el SXF + TEA hay una mayor atención a las señales sociales que en el iAut y mayor probabilidad de respuesta apropiada a las ofertas sociales hechas por otros Existe similitud en los patrones de iniciación social entre los grupos de SXF el + el TEA e iAut, aunque en el SXF + TEA puede reflejar la ansiedad social común a los niños con SXF
Hinton et al, 2013, Austria N = 70 Edad: 53-177 meses ¹	Examinar las características de los hitos tempranos del lenguaje y la motricidad en niños con SXF con y sin comorbilidad con TEA	Diseño retrospectivo Instrumentos: ADOS, MDHQ	En el SXF, la edad de aparición de las primeras palabras se retrasa más que la de los primeros pasos. En el SXF + TEA existe un retraso mayor para ambos hitos del desarrollo. De este modo, la magnitud del retraso puede ser útil para establecer un diagnóstico temprano de TEA
Tonnsen et al, 2013, EE. UU. N = 25 Edad: 8-71 meses	Investigar la relación entre las trayectorias longitudinales del afecto negativo y la gravedad de la ansiedad y la sintomatología autística en niños con SXF	Diseño longitudinal (dos consecutivos) Instrumentos: ADIS-IV, CARS, CBCL, CBQ, IBQ, MSEL, TBAQ-R	Los niveles más altos de miedo y tristeza, más bajos de apacibilidad y crecientes de aproximación (afecto negativo) predicen la ansiedad en el SXF, pero no el autismo No se encuentra relación entre brotes de ira tempranos y ansiedad
Wolff et al, 2013, EE. UU. N = 87 Edad: 3-6 años	Investigar la relación entre el volumen del núcleo caudado y las conductas repetitivas (estereotipias, autolesiones, compulsiones y rituales) en niños con iAut y SXF + TEA	Diseño experimental de comparación entre grupos; estudio de neuroimagen en vivo Instrumentos: ADI-R, ADOS, RM, RBS-R	La gravedad de las conductas autolesivas se asocia positivamente con el volumen del núcleo caudado en el SXF y el iAut, y es particularmente significativa en el SXF + TEA Los comportamientos compulsivos y rituales correlacionan con el volumen del núcleo caudado únicamente en el iAut, no en el SXF ni en el SXF + TEA No se encuentra correlación entre el volumen de la amígdala y el comportamiento repetitivo

Tabla II. Descripción de los estudios incluidos en la revisión sistemática (*cont.*).

Muestra	Objetivos	Metodología e instrumentos	Resultados y conclusiones
Wassink et al, 2014, EE. UU. N = 81 Edad: 2,1-3,6 años	Comprobar la relación del promotor del polimorfismo de la monoaminooxidasa A con el volumen de materia grís y blanca de los lóbulos corticales cerebrales y el de líquido cefalorraquídeo de los ventrículos laterales; relacionados con el SXF y el autismo	Diseño experimental de comparación entre grupos Instrumentos: ADI-R, ADOS, RM, MSEL, RBS-R, VABS	La baja expresión del alelo del gen MAOA se asocia con un aumento del volumen de materia grís y blanca cortical en niños con SXF, tanto en los que tienen como en los que no tienen autismo, así como en el TEA idiopático
Grefer et al, 2016, EE. UU. N = 50 Edad: 3-4 años y 5-6 años	Examinar la relación entre las características del temperamento infantil en cuanto a la faceta 'urgencia' (nivel de actividad, impulsividad, acercamiento, timidez y sonrisa y risa) y los rasgos de TDAH y TEA	Diseño longitudinal con grupo control Instrumentos: CARS, CBCL, CBQ	En el SXF parece haber una aparición gradual de sintomatología relacionada con la faceta 'urgencia' y un aumento de la gravedad de esta lo largo del tiempo, y las puntuaciones de timidez son las más elevadas. Esto no ocurre con la sintomatología autista Las características de 'urgencia' son indicativas de TDAH en el SXF La impulsividad se asocia con TDAH en la edad escolar, pero no en la preescolar, lo que refleja la falta de madurez en el control de impulsos en el SXF
Roberts et al, 2016, EE. UU. N = 55 Edad: 12 meses	Compara los comportamientos motores atípicos en el SXF y el TEA, de modo que se puedan identificar marcadores que faciliten el diagnóstico diferencial	Diseño experimental de comparación entre grupos Instrumentos: ADOS-2, AOSI, MSEL	Una gran proporción de bebés con SXF muestran comportamientos 'similares al autismo' a los 12 meses que no se traducen en un diagnóstico de TEA a los 24. Sin embargo, el control motor atípico (AOSI) puede discriminar a los niños con SXF diagnosticados posteriormente con autismo de los que no y diferenciarlos del desarrollo normotípico El perfil de marcadores de riesgo de TEA en bebés con SXF es similar, aunque no idéntico, al de los ASIB
Caravella y Roberts, 2017, EE. UU. N = 88 Edad: 6-24 meses	Examinar las trayectorias longitudinales de comportamiento adaptativo en bebés con SXF, en comparación con desarrollo típico y hermanos de niños diagnosticados con autismo	Diseño longitudinal con grupo control Instrumentos: ADOS-2, AOSI, MSEL, VABS	La adquisición de habilidades adaptativas tempranas es generalmente consistente en todos los bebés con SXF, independientemente de su posterior presentación de sintomatología autística La creciente gravedad de los síntomas alrededor de los 24 meses está relacionada con la disminución en la mejora de los dominios 'Socialización', 'Comunicación' y 'Habilidades de la vida diaria' La sintomatología autística tiene un impacto negativo en las habilidades de comportamiento adaptativo
Hahn et al, 2017, EE. UU. N = 61 Edad: 7,5-14,5 meses	Comparar la comunicación social temprana en bebés con SXF, hermanos de niños con TEA y desarrollo típico	Diseño experimental de comparación entre grupos y grupo control Instrumentos: AOSI, CCS, MSEL	Los bebés con SXF del presente estudio sólo manifiestan un tipo de gesto, el de alcanzar; y usan menos la atención conjunta y mecanismos de regulación de conducta que los ASIB y los niños con desarrollo típico En el SXF muestran niveles más altos de comunicación social durante el peek-a-boo, aun teniendo un nivel de desarrollo significativamente inferior. Es posible que la naturaleza dinámica de este juego social ayude a fomentar su comunicación Los niños con TEA utilizan más la regulación de la conducta que la atención conjunta En el SXF, el uso de la atención conjunta y los mecanismos de regulación de la conducta son similares La mayor correlación del estudio se da entre sintomatología autística y comunicación social: a mejor comunicación social, menor riesgo de TEA

Tabla II. Descripción de los estudios incluidos en la revisión sistemática (*cont.*).

Muestra	Objetivos	Metodología e instrumentos	Resultados y conclusiones
Hogan et al, 2017, EE. UU. N = 8 Edad: 9-24 meses	Examinar de forma prospectiva los marcadores de TEA en bebés con SXF mediante la descripción de su perfil de desarrollo	Diseño longitudinal Instrumentos: ABC, ADOS-2, AOSI, ECBQ, MSEL, VABS, IBQ-R	Los niños con SXF tienen puntuaciones elevadas en la AOSI a los 9 meses, y se mantienen a los 12 en los que posteriormente reciben un diagnóstico de TEA Los déficits en la comunicación social son el marcador de TEA más llamativo y de aparición más temprana; destacan el contacto visual reducido, el interés social limitado, la falta de sonrisa social y la ausencia de balbuceo social En el SXF sin autismo comórbido aparecen claras fortalezas en cuanto a comportamientos sociales Los primeros manierismos repetitivos no parecen ser específicos de características tempranas de TEA en el SXF En el SXF + TEA aparece un declive en el desarrollo entre los 12 y 24 meses de edad, correlacionando positivamente el nivel de declive con la gravedad del TEA Las puntuaciones de la faceta 'urgencia' en el TEA se mantienen relativamente estables; en cambio, en el SXF + TEA, las puntuaciones son decrecientes a lo largo del tiempo
Scherr et al, 2017, EE. UU. N = 107 Edad: 2-5 años	Investigar los indicadores conductuales de miedo social en niños preescolares con SXF con un grado bajo de síntomas de TEA, SXF con elevados síntomas de TEA, TEA idiopático y desarrollo típico	Diseño experimental de comparación entre grupos Instrumentos: ADOS-2, CARS, CBCL, Lab-TAB, MSEL	El grupo de niños con desarrollo típico pasa un tiempo significativamente mayor mirando a las personas extrañas que en el SXF alto y el iAut. Entre los niños con SXF bajo, SXF alto e iAut no hay diferencias Los niños con SXF alto pasan significativamente menos tiempo mirando a sus padres que en el SXF bajo y el desarrollo típico No se observan diferencias significativas en cuanto a las conductas de escape Los niños con iAut muestran más miedo facial que los que tienen desarrollo típico o SXF
Rague et al, 2018, EE. UU. N = 86 Edad: 9-24 meses	Examinar el uso de gestos en niños con SXF en relación con controles de bajo riesgo y hermanos de niños con TEA con el fin de establecer patrones de desarrollo de estos	Diseño longitudinal con comparación entre grupos Instrumentos: ADOS, CDI, MSEL	En el SXF aparecen menos gestos, probablemente por efecto de las bajas habilidades no verbales, aunque éstos aumentan entre los 9 y 24 meses; es decir, los gestos surgen algo más tarde en estos niños, pero no se retrasan cada vez más con respecto al desarrollo normotípico El menor uso de gestos se asocia con la mayor gravedad de la sintomatología autística
Zhang et al, 2018, Austria N = 33 Edad: 9-24 meses	Informar de los datos comparativos de la 'respuesta al propio nombre' entre síndromes (TEA, RTT y SXF) y niños con desarrollo típico	Diseño de análisis retrospectivo con comparación entre grupos Instrumentos: ADOS, RVA	A partir de los 9-12 meses de edad, las diferencias en la respuesta al nombre son sustanciales entre los bebés con desarrollo normotípico y las demás condiciones del estudio (TEA, RTT y SXF) En todos los períodos de edad, los niños con RTT muestran la tasa más baja de respuesta al nombre, seguido por los niños con TEA y, a cierta distancia, con SXF En el SXF, la tasa de respuesta al nombre es creciente con la edad; en el RTT es decreciente; y en el TEA es ligeramente creciente al inicio, pero viene seguida de una reducción dramática en la primera mitad del segundo año
Knott et al, 2019, Canadá N = 45 Edad: 36-72 meses	Caracterizar los patrones de respuesta sensorial en niños con TEA, SXF y SXF comórbido con TEA, así como investigar el efecto de estos patrones en los trastornos del sueño	Diseño experimental de comparación entre grupos Instrumentos: CSHQ, SEQ	Existen diferencias significativas en el procesamiento sensorial entre los grupos, y aparecen menores puntuaciones en todos los dominios sensoriales en el SXF en comparación con el TEA no sindrómico y el SXF + TEA, que experimentan niveles similares de dificultades No se observa ninguna asociación entre dificultades sensoriales y trastornos del sueño
Roberts et al, 2019, EE. UU. N = 78 Edad: 4-62 meses	Examinar la asociación entre la evitación social y los posteriores diagnósticos de TEA, TDAH y ansiedad en niños con SXF	Diseño longitudinal Instrumentos: ADOS-2, CARS, CBCL, MSEL, SAS	En conjunto, la elevada evitación física, el aumento de las expresiones faciales de evitación y la reducción del contacto visual señalan el riesgo de aparición de síntomas autísticos graves. La evitación social durante los encuentros sociales novedosos proporciona alguna señal de la posterior aparición de síntomas de TEA, pero es la elevada evitación social durante los encuentros con personas conocidas lo que representa el indicador más fiable de sintomatología autística grave. En el SXF, la elevada evitación social que surge durante la infancia y su aumento progresivo puede ser un signo de comorbilidad con el TEA, así como de un menor riesgo de TDAH y ansiedad

Tabla II. Descripción de los estudios incluidos en la revisión sistemática (cont.).

Muestra	Objetivos	Metodología e instrumentos	Resultados y conclusiones
Wall et al, 2019, EE. UU. N = 185 Edad: 6-60 meses	Examinar la trayectoria que describe el afecto negativo desde la infancia hasta preescolar en niños con SXF y desarrollo típico, y su relación con la ansiedad y el TEA	Diseño longitudinal prospectivo Instrumentos: ADOS-2, CBQ, ECBQ, IBQ-R, MSEL, SCAS-P	Tanto los niños con desarrollo típico como los que tienen SXF muestran trayectorias crecientes de afecto negativo hasta preescolar. Sin embargo, los niños con SXF muestran incrementos más pronunciados, y el nivel más bajo tiene lugar de los 6 a los 36 meses de edad, y luego se ajusta al resto En los niños con SXF, el afecto negativo puede predecir los síntomas de ansiedad, pero no los de TEA; en cambio, en los niños con riesgo familiar de autismo, sí destaca esta faceta como predictor del trastorno
Will et al, 2019, EE. UU. N = 82 Edad: 6-60 meses	Identificar las diferencias en la trayectoria de desarrollo de la motricidad fina y gruesa en el SXF con y sin autismo, y el desarrollo típico	Diseño longitudinal prospectivo Instrumentos: ABC, ADOS-2, MSEL, VABS	La trayectoria motora gruesa de los niños con SXF y SXF + TEA diverge significativamente a partir de los 9 meses de edad, y esta divergencia se hace cada vez mayor con el paso del tiempo La trayectoria motora fina de los niños con SXF + TEA muestra una divergencia significativa con respecto a los que tienen desarrollo típico a los 9 meses, que se hace mayor con el tiempo. También ocurre en el grupo con SXF a partir de los 12 meses
Roberts et al, 2020, EE. UU. N = 51 Edad: 6-72 meses	Investigar la trayectoria que siguen la sintomatología autística y la excitación fisiológica como predictores de TEA en niños con SXF	Diseño longitudinal Instrumentos: ADI-R, ADOS-2, AOSI, CARS, ECG, M-CHAT, MSEL, RBS-R, SAS, SEQ, VABS	La conducta sensoriomotora, los intereses restringidos, las autolesiones y el comportamiento compulsivo y repetitivo predicen significativamente el diagnóstico comórbido de TEA en el SXF, no así la evasión de contacto visual Los niños con SXF + TEA muestran sintomatología autística elevada desde el principio, que se mantiene estable durante el primer año de vida; asimismo, las habilidades cognitivas no verbales más bajas se asocian a este grupo, al igual que un nivel de desarrollo menor En el SXF + TEA aparece el mismo nivel de deficiencias sensoriales que en el EA no sindrómico, significativamente mayor que en el SXF A nivel de discapacidad intelectual, un mayor número de niños con SXF + TEA se encuentran en el rango de moderado a grave, en contraste con el grupo con SXF La frecuencia cardíaca inicial más rápida se asocia con el diagnóstico de TEA, mientras que el nivel inicial de arritmia sinusal respiratoria y sus trayectorias no lo hace La tasa de trastornos de ansiedad es similar entre el SXF + TEA y el SXF, mientras que el TDAH es más frecuente en el SXF + TEA
Thurman y Hoyos, 2020, EE. UU. N = 41 Edad: 3,5-5,5 años	Explorar si los hallazgos sobre las debilidades en el lenguaje en el autismo no sindrómico en comparación con los niños con SXF son ya observables durante los años preescolares	Diseño experimental de comparación entre grupos Instrumentos: ADOS-2, DAS-II, ECI, EVT-2, PPVT-4	Los niños con TEA no sindrómico muestran menos habilidades lingüísticas que los que tienen SXF; además, demuestran un rendimiento verbal muy por detrás del no verbal. Por el contrario, los niños con SXF muestran el perfil opuesto, con un rendimiento no verbal por detrás del verbal En el SXF, la gravedad de los comportamientos restringidos y repetitivos se asocia negativamente con el rendimiento en el lenguaje, no así en el TEA idiopático Los niños con TEA no sindrómico muestran puntuaciones peores en todos los síntomas afectivosociales en comparación con los niños con SXF, lo que puede influir negativamente en las oportunidades para aprender vocabulario, a lo que se suma el papel clave que puede desempeñar en el desarrollo del lenguaje la cognición no verbal

ABC: *Adaptive Behavior Composite*; ADI-R: *Autism Diagnostic Interview Revised*; ADIS-IV: *Anxiety Disorder Interview Schedule for the DSM-IV Parent Report Version*; ADOS: *Autism Diagnostic Observation Schedule*; AOSI: *Autism Observation Scale for Infants*; ASIB: hermanos de niños con TEA; CARS: *Childhood Autism Rating Scale*; CBCL: *Child Behavior Checklist*; CBQ: *Children's Behavior Questionnaire*; CCS: *Communication Complexity Scale*; CDI: *MacArthur-Bates Communicative Development Inventories Words and Gestures Form*; CSHQ: *Children's Sleep Habits Questionnaire*; DAS-II: *Differential Ability Scales*; ECBQ: *Early Childhood Behavior Questionnaire*; ECG: *electrocardiograma*; ECI: *Expressive Communication Indicator*; ELC: *Mullen Early Learning Composite*; EVT-2: *Expressive Vocabulary Test*; iAut: *trastorno del espectro autista idiopático/no sindrómico*; IBQ: *Infant Behavior Questionnaire*; LabTAB: *Lab Based Assessment of Temperament*; M-CHAT: *Modified Checklist for Autism in Toddlers*; MDHQ: *Fragile X Clinic Medical and Developmental History Questionnaire*; MSEL: *Mullen Scale of Early Learning*; PPVT-4: *Peabody Picture Vocabulary Test*; RBS-R: *Repetitive Behavior Scales - Revised*; RM: *resonancia magnética*; RTT: *síndrome de Rett*; RVA: *Retrospective Video Analysis*; SAS: *Social Avoidance Scale*; SCAS-P: *Spence Children's Anxiety Scale for Parents*; SEQ: *Sensory Experiences Questionnaire*; SXF: *síndrome de X frágil*; SXF + TEA: *síndrome de X frágil comórbido con trastorno del espectro autista*; TBAQ-R: *Toddler Behavior Assessment Questionnaire - Revised*; TDAH: *trastorno por déficit de atención e hiperactividad*; TEA: *trastorno del espectro autista*; VABS: *Vineland Adaptive Behavior Scales*.

logía autística [35,36], excepto en los niños con riesgo familiar de autismo, donde sí destacan como predictores [36]. Además, aunque las trayectorias del afecto negativo son crecientes también en el desarrollo normotípico hasta preescolar, en el SXF muestran un incremento más pronunciado y parten de niveles más bajos, en torno a los 6 y 36 meses, y, posteriormente, aumentan con rapidez [36].

A la vez, en el SXF parece haber una aparición gradual de síntomas relacionados con la faceta 'urgencia' (nivel de actividad, impulsividad, acercamiento, timidez, sonrisa y risa) y un aumento de la gravedad de éstos a lo largo del tiempo que, sin embargo, no se relaciona con la sintomatología autista, sino con la del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Así, en caso de comorbilidad con el TEA, las puntuaciones de timidez son las más elevadas [37] y decrecen todas ellas con el paso del tiempo [28]. En cambio, en el caso del TEA idiopático, todas se mantienen relativamente estables [28].

En contraste, en el SXF + TEA existe una menor afectación en cuanto a expresión facial, respuesta y sonrisa social normotípica en comparación con el autismo idiopático, probablemente porque existe una mayor atención a las señales sociales y, por tanto, una mayor probabilidad de respuesta [38]. No así en el TEA, donde los déficits en comunicación social son el marcador más llamativo y de aparición más temprana, y destaca el contacto visual reducido, un interés social muy limitado, una falta de sonrisa social y una ausencia de balbuceo [28,39].

Del mismo modo, las señales de evitación física, el contacto visual reducido y el aumento de expresiones faciales de evitación, que se agudizan de modo progresivo, son una señal de alarma para el diagnóstico de TEA en el SXF, sobre todo si esto se produce en encuentros sociales con personas conocidas [39]. Sin embargo, según los últimos estudios de Roberts et al [27], se descarta la evasión del contacto visual como predictor del TEA comórbido.

En general, y a pesar de ciertas diferencias, los patrones de iniciación social son muy similares en el TEA y el SXF + TEA, aunque, en este último caso, ciertos comportamientos podrían ser un reflejo de la ansiedad social, común en el SXF [38], y presentar además claras fortalezas en los comportamientos sociales en comparación con sus pares con autismo idiopático [28].

De hecho, si se comparan las puntuaciones obtenidas en la *Autism Observation Scale for Infants*, los niños con SXF presentan puntuaciones elevadas a los 9 meses, pero éstas solo se mantienen altas a los 12 meses en los que posteriormente reciben un diagnóstico de TEA [28].

En cuanto al miedo a nivel social, los niños con autismo idiopático muestran mayor expresión de miedo que los que tienen SXF o desarrollo normotípico; sin embargo, no hay diferencias en cuanto a conductas de escape entre ninguno de ellos [40]. Además, en el SXF y el autismo idiopático, el tiempo que pasan observando a los extraños es mayor que en los niños normotípicos. Asimismo, en el SXF, el tiempo de observación a los progenitores es menor que el habitual [40].

En cuanto a las habilidades adaptativas, su adquisición en el SXF es generalmente consistente, con independencia de su posterior detección de comorbilidad con el TEA; sin embargo, a partir de los 24 meses, la sintomatología autística tiene un impacto negativo en ellas [32].

A modo de resumen, los niños con TEA tienden a mostrar mayor gravedad en toda la sintomatología afectivosocial que los niños con SXF, lo que, a su vez, puede influir en la correcta adquisición del lenguaje [27].

Área sensoriomotora

A nivel de motricidad gruesa, tanto los niños con SXF como con SXF + TEA divergen de sus pares con desarrollo normotípico a partir de los 9 meses de edad, aunque, en el segundo grupo, la divergencia se hace cada vez mayor con el paso del tiempo [41]. Un ejemplo de ello sería la adquisición de la marcha, que se retrasa en ambas condiciones, pero sustancialmente más en la comorbilidad SXF + TEA [29].

A nivel de motricidad fina, también existe una clara divergencia tanto en el SXF + TEA como en el SXF con respecto a sus pares normotípicos; sin embargo, en la primera condición, ésta puede detectarse a los 9 meses de edad, mientras que en la segunda condición no se hallan diferencias hasta los 12 meses [41].

En general, mediante la atipicidad del control motor, parece posible discriminar a los niños con SXF que serán posteriormente diagnosticados con TEA [42]. Además, parece plausible la atribución, al menos en parte, de un menor repertorio de habilidades motoras en el SXF + TEA frente al propio autismo, de manera que los déficits en atención y la reducida motivación afectarían a su adquisición [41].

Por otro lado, existe controversia en torno a las conductas motoras repetitivas. Parece que en el SXF + TEA, este tipo de conductas se muestran con mayor frecuencia que en el autismo idiopático [38], pero Hogan et al [28] concluyen que los manierismos repetitivos no son específicos de las ca-

racterísticas tempranas del TEA en el SXF y, por tanto, no pueden ayudar a su predicción temprana, mientras que Roberts et al [27] manifiestan lo contrario.

En cuanto al procesamiento sensorial, según Knott et al [43], los déficits son mayores en el TEA y el SXF + TEA que en el SXF en todos los dominios, lo que puede ayudar al diagnóstico diferencial.

Discusión

En PRISMA-ScR se identificaron 22 estudios que informaron sobre aspectos claves en las situaciones de comorbilidad entre el TEA y el SXF. Ofrecieron datos tanto a nivel morfológico-estructural como del desarrollo evolutivo y comportamental.

En primer lugar, a nivel morfológico-estructural, existen ciertos patrones de crecimiento cerebral inusuales tanto en el SXF, como en el TEA y en el TEA + SXF [24]. Se ha observado la existencia de ciertas áreas del lóbulo temporal relacionadas con el funcionamiento social cuyas dimensiones se ven reducidas en el SXF y el SXF + TEA y aumentadas en el TEA idiopático [24,25]. Asimismo, el volumen del núcleo caudado, relacionado con las conductas autolesivas, se ve aumentado en todas estas condiciones [24,26].

Por otra parte, en caso de comorbilidad SXF + TEA, se aprecia un claro declive del desarrollo entre los 12 y los 24 meses de edad [28], y, aunque el nivel atencional no parece ser un buen marcador diferencial entre estas patologías [27], los intereses restringidos y un perfil moderado-grave de discapacidad intelectual sí que pueden predecir la aparición de TEA en el SXF [27]. De forma similar, las primeras palabras aparecen con posterioridad en el SXF, pero aún en mayor medida ante comorbilidad con el TEA [29]. Además, la tasa de respuesta al nombre en el SXF, aunque desfasada con respecto a la edad cronológica, es creciente con la edad; no así el en autismo idiopático, donde dicha tasa se reduce dramáticamente durante la primera mitad del segundo año [33]. Asimismo, el rendimiento verbal es inferior al no verbal en el TEA, al contrario que en el SXF [31]. La demora con respecto al desarrollo normativo en el uso de gestos con intención comunicativa se considera también una señal de alarma para el diagnóstico de TEA [34].

De otra manera, los altos niveles de afecto negativo predicen ansiedad en niños con SXF, pero no en la comorbilidad con el TEA, excepto en los niños con antecedentes familiares [27,35,36]. Además, en el SXF, la sintomatología relacionada con la

faceta ‘urgencia’ aumenta con el tiempo, mientras que tiende a mantenerse estable en el autismo no sindrómico y a decrecer cuando existe comorbilidad SXF + TEA [28,37].

Los déficits en comunicación social se consideran el marcador más claro y temprano en el TEA idiopático, y existe un menor deterioro en el SXF + TEA [27,28,39]. Así, en el SXF + TEA aparecen claras fortalezas en comportamiento social en comparación con el autismo idiopático [28], mientras que los niños con autismo idiopático muestran más miedo social que en el SXF [40], y no se encuentran diferencias entre patologías en cuanto a las conductas de escape [40]. No obstante, la intensificación progresiva de los signos de evitación social es una señal de alarma para el diagnóstico de comorbilidad SXF + TEA, sobre todo en la relación con personas conocidas [39]. Al mismo tiempo, existe información contradictoria en torno a la evasión de contacto visual como predictor del TEA comórbido en el SXF [27,28,39].

Por otro lado, la adquisición de habilidades adaptativas es consistente en el SXF, aunque, a partir de los 24 meses, la comorbilidad con el TEA tiene un impacto negativo en ellas [32]. Además, a partir de los 9 meses, tanto en el SXF como en el SXF + TEA aparecen divergencias en la motricidad gruesa, que en el segundo caso se intensifican cada vez más, como, por ejemplo, en la adquisición de la marcha [29,41]. Asimismo, los desfases en la motricidad fina son perceptibles a la temprana edad de 9 meses en el SXF + TEA, y sobre los 12 meses en el SXF sin comorbilidad [41]. Por tanto, parece posible discriminar entre niños con SXF con y sin comorbilidad con el TEA basándose en las observaciones del área motora [42]. Aunque no existe acuerdo acerca de los manierismos repetitivos a modo de predictor temprano del TEA en el SXF [27,28,38], se observa que las limitaciones en el procesamiento sensorial son superiores en el TEA y el SXF + TEA que en el SXF [43].

Todas estas evidencias podrían facilitar un diagnóstico diferencial lo más precoz posible, de forma que se aprovechasen las fortalezas y las capacidades de cada niño y su familia desde la atención temprana, sirviéndose de la plasticidad cerebral presente desde los primeros años de vida [44].

Conclusiones

La presente revisión de alcance ofrece un análisis de la evidencia existente en la actualidad sobre la comorbilidad entre el TEA y el SXF, la cual será de

utilidad para los profesionales de ámbitos diversos de cara a guiar el diagnóstico diferencial y posterior intervención con niños y familias en el TEA, el SXF y la comorbilidad entre ambos, principalmente en los primeros seis años del desarrollo.

Esta revisión presenta varias limitaciones, como puede ser la limitación de la edad de la muestra seleccionada o las muestras reducidas o divididas en múltiples grupos, atendiendo a diversas patologías. En esta línea, en relación con la distribución por sexos, se observa una reducida representación de niñas, debido principalmente a las características propias del SXF, cuya manifestación y evolución difieren al compararlas con niños. Por último, la restricción geográfica de la mayoría de los estudios incluidos puede suponer un sesgo de homogeneidad contextual e interpretativa. Sin embargo, a pesar de las citadas limitaciones y de su potencial influencia en las conclusiones, la presente revisión ofrece un acercamiento actualizado a una realidad desconocida para muchos profesionales.

Bibliografía

- American Psychiatric Association - APA. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5. 5 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2013.
- López-Gómez S, Rivas RM, Taboada EM. El papel de la intervención psicoeducativa en la sintomatología del trastorno autista. *Apuntes Psicol* 2011; 29: 145-59.
- Pan PY, Bölte S, Kaur P, Jamil S, Jonsson U. Neurological disorders in autism: a systematic review and meta-analysis. *Autism* 2021; 25: 812-30.
- Sánchez-Raya MA, Martínez-Gual E, Elvira JAM, Salas BL, Cívico FA. La atención temprana en los trastornos del espectro autista (TEA). *Psicol Educ* 2015; 21: 55-63.
- Tarver J, Palmer M, Webb S, Scott S, Slonims V, Simonoff E, et al. Child and parent outcomes following parent interventions for child emotional and behavioral problems in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Autism* 2019; 23: 1630-44.
- Marlborough M, Welham A, Jones C, Reckless S, Moss J. Autism spectrum disorder in females with fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis of prevalence. *J Neurodev Disord* 2021; 13: 1-19.
- MacKenzie KT, Eack SM. Interventions to improve outcomes for parents of children with autism spectrum disorder: a meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2022; 52: 2859-83.
- Balachandar V, Mahalaxmi I, Neethu R, Arul N, Abhilash VG. New insights into epigenetics as an influencer: an associative study between maternal prenatal factors in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Neurol Perspect* 2022 [in press].
- Hunter J, Rivero-Arias O, Angelov A, Kim E, Fotheringham I, Leal J. Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet A* 2014; 164: 1648-58.
- Glover-López G, Guillén-Navarro E. Síndrome X frágil. *Rev Neurol* 2016; 42: 51-4.
- Oostra B, Chiurazzi P. The fragile X gene and its function. *Clin Genet* 2001; 60: 399-408.
- Willemsen R, Oostra BA, Bassell GJ, Dicenberg J. The fragile X syndrome: from molecular genetics to neurobiology. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 60-7.
- De Vries BB, Jansen CC, Duits AA, Verheij C, Willemsen R, van Hemel JO, et al. Variable FMR1 gene methylation of large expansions leads to variable phenotype in three males from one fragile X family. *J Med Genet* 1996; 33: 1007-10.
- Loesch DZ, Bui QM, Dissanayake C, Clifford S, Gould E, Bulhak-Paterson D, et al. Molecular and cognitive predictors of the continuum of autistic behaviours in fragile X. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31: 315-26.
- Zafeiriou DI, Ververi A, Dafoulis V, Kalyva E, Vargiami E. Autism spectrum disorders: the quest for genetic syndromes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2013; 162: 327-66.
- Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, Bailey DB, Moine H, Kooy RF, et al. Fragile X syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 1-19.
- Darnell JC, Van Driesche SJ, Zhang C, Hung KYS, Mele A, Fraser CE, et al. FMRP stalls ribosomal translocation on mRNAs linked to synaptic function and autism. *Cell* 2011; 146: 247-61.
- Boland MJ, Nazor KL, Tran HT, Szucs A, Lynch CL, Paredes R, et al. Molecular analyses of neurogenic defects in a human pluripotent stem cell model of fragile X syndrome. *Brain* 2017; 140: 582-98.
- Peñalver-García DM. Evaluación de los conocimientos de los docentes de la Región de Murcia sobre el síndrome de X frágil y diseño de una guía práctica para docentes. URL: <http://hdl.handle.net/10201/103568>. Fecha última consulta: 18.01.2022.
- Kaufmann WE, Kidd SA, Andrews HF, Budimirovic DB, Esler A, Haas-Givler B, et al. Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: cooccurring conditions and current treatment. *Pediatrics* 2017; 139 (Suppl 3): S194-206.
- Millá MG, Mulas F. Atención temprana y programas de intervención específica en el trastorno del espectro autista. *Rev Neurol* 2009; 48 (Supl 2): S47-52.
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med* 2018; 169: 467-73.
- Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, McNally R, Cheraghi-Sohi S. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 579.
- Hazlett HC, Poe MD, Lightbody AA, Styner M, MacFall JR, Reiss AL, et al. Trajectories of early brain volume development in fragile X syndrome and autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 921-33.
- Hoefl F, Walter E, Lightbody AA, Hazlett HC, Chang C, Piven J, et al. Neuroanatomical differences in toddler boys with fragile X syndrome and idiopathic autism. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 295-305.
- Wolff JJ, Hazlett HC, Lightbody AA, Reiss AL, Piven J. Repetitive and self-injurious behaviors: associations with caudate volume in autism and fragile X syndrome. *J Neurodev Disord* 2013; 5: 1-9.
- Roberts JE, Bradshaw J, Will E, Hogan AL, McQuillin S, Hills K. Emergence and rate of autism in fragile X syndrome across the first years of life. *Dev Psychopathol* 2020; 32: 1335-52.
- Hogan AL, Caravella KE, Ezell J, Rague L, Hills K, Roberts JE. Autism spectrum disorder symptoms in infants with fragile X syndrome: a prospective case series. *J Autism Dev Disord* 2017; 47: 1628-44.
- Hinton R, Budimirovic DB, Marschik PB, Talisa VB, Einspieler C, Gipson T, et al. Parental reports on early language and motor milestones in fragile X syndrome with and without autism spectrum disorders. *Dev Neurorehabil* 2013; 16: 58-66.
- Hahn LJ, Brady NC, McCary L, Rague L, Roberts JE. Early social communication in infants with fragile X syndrome

- and infant siblings of children with autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil* 2017; 71: 169-80.
31. Thurman AJ, Álvarez CH. Language performance in preschool-aged boys with nonsyndromic autism spectrum disorder or fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord* 2020; 50: 1621-38.
 32. Caravella KE, Roberts JE. Adaptive skill trajectories in infants with fragile X syndrome contrasted to typical controls and infants at high risk for autism. *Res Autism Spectr Disord* 2017; 40: 1-12.
 33. Zhang D, Roche L, Bartl-Pokorny KD, Krieber M, McLay L, Bölte S, et al. Response to name and its value for the early detection of developmental disorders: Insights from autism spectrum disorder, Rett syndrome, and fragile X syndrome. A perspective paper. *Res Dev Disabil* 2018; 82: 95-108.
 34. Rague L, Caravella K, Tonnsen B, Klusek J, Roberts J. Early gesture use in fragile X syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2018; 62: 625-36.
 35. Tonnsen BL, Malone PS, Hatton DD, Roberts JE. Early negative affect predicts anxiety, not autism, in preschool boys with fragile X syndrome. *Journal of abnormal child psychology* 2013; 41: 267-80.
 36. Wall CA, Hogan AL, Will EA, McQuillin S, Kelleher BL, Roberts JE. Early negative affect in males and females with fragile X syndrome: implications for anxiety and autism. *J Neurodev Disord* 2019; 11: 1-11.
 37. Grefer M, Flory K, Cornish K, Hatton D, Roberts J. The emergence and stability of attention deficit hyperactivity disorder in boys with fragile X syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2016; 60: 167-78.
 38. Wolff JJ, Bodfish JW, Hazlett HC, Lightbody AA, Reiss AL, Piven J. Evidence of a distinct behavioral phenotype in young boys with fragile X syndrome and autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 1324-32.
 39. Roberts JE, Crawford H, Will EA, Hogan AL, McQuillin S, Tonnsen BL, et al. Infant social avoidance predicts autism but not anxiety in fragile X syndrome. *Front Psychiatry* 2019; 10: 199.
 40. Scherr JF, Hogan AL, Hatton D, Roberts JE. Stranger fear and early risk for social anxiety in preschoolers with fragile X syndrome contrasted to autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2017; 47: 3741-55.
 41. Will EA, Bishop SL, Roberts JE. Developmental divergence: motor trajectories in children with fragile X syndrome with and without co-occurring autism. *J Neurodev Disord* 2019; 11: 1-10.
 42. Roberts JE, Tonnsen BL, McCary LM, Caravella KE, Shinkareva SV. Brief report: autism symptoms in infants with fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord* 2016; 46: 3830-7.
 43. Knott CE, Will EA, Roberts JE. Sensory processing in relation to sleep disturbances in young children with autism spectrum disorder and fragile X syndrome with and without comorbid autism spectrum disorder. In Gatlinburg Conference on Research and Theory in Intellectual Disabilities. Kansas, USA, April 2021.
 44. Ismail FY, Fatemi A, Johnston MV. Cerebral plasticity: windows of opportunity in the developing brain. *Eur J Paediatr Neurol* 2017; 21: 23-48.

Towards an early differential diagnosis in autism spectrum disorders and fragile X syndrome. A systematic review

Introduction. Nearly 60% of those diagnosed with fragile X syndrome show comorbidity with autism. Thus, there are similarities and differences between both conditions that lead to very different clinical manifestations. However, an early differential diagnosis may help professionals to detect deficits and enhance strengths to apply the best suitable intervention. The purpose of this scoping review was to provide a comprehensive overview of the relation and the differences between autism and fragile X syndrome to orientate diagnosis and intervention.

Materials and methods. The research for articles was carried out in PsycInfo, Medline, SCOPUS and Web of Science, including scientific articles published from 2010 to 2020 and children aged 0-6 years. The scoping review followed the PRISMA-ScR criteria.

Results. 22 studies were selected. Results were reviewed in terms of structural and morphological changes and cognitive, communicative, social-emotional and sensory-motor skills.

Conclusions. Different growing cerebral patterns are observed in both conditions. Besides, there are early signs from the different developmental areas studied that show comorbidity or allow early differentiation. However, attentional function or repetitive mannerisms, among others, need further research.

Key words. Autism. Autistic spectrum disorder. Comorbidity. Early childhood. Fragile X syndrome. Systematic review.