

## Definición y Etiología del autismo (2/2)

Angel Díez-Cuervo y Juan Martos, 1998.. Ministerio de Educación y Ciencia, Madrid..  
Añadido a las 18:07 del 04-08-2005

En este tema se pretende proporcionar al lector una visión clara de los criterios experimentales y científicamente aceptados de la definición del autismo infantil. Partiendo de la definición inicial de Leo Kanner, psiquiatra de origen austríaco, nos adentraremos en profundidad en las dificultades y confusión en cuanto a los límites del síndrome, así como sobre su carácter y sus causas.

## Descripciones sintomatológicas en edades tempranas y avanzadas

### Ficha 5. Las destrezas prelingüísticas y lingüísticas

- Edades tempranas
  - Retraso notable adquisición habla
  - Ausencia imitación social
  - Ausencia juegos de imitación
  - Utilización no lógica de objetos
  - Ausencia juegos de imaginación
  - Dificultad comprensión lenguaje
  - Ausencia seguimiento instrucciones
  - Ausencia uso de gestos
  - Ausencia de simbolismos
  
- Edades avanzadas
  - 1/2 no llegan a utilizar nunca el lenguaje (entre los que hablan)
  - Ecolalia inmediata
  - Repetición estereotipada de frases
  - Inversión pronominal
  - Ausencia uso social del habla
  - Habla con ausencia de intercambios
  - Dificultades léxicas, gramaticales

### Ficha 6. Las relaciones sociales

- Edades tempranas
  - Falta conducta de apego
  - Fracaso establecimiento vínculos
  - No búsqueda de confort y consuelo
  - No emisión conductas anticipatorias
  - Alteración contacto ocular
  
- Edades avanzadas
  - Fuertes dificultades sociales
  - Falta de juego cooperativo
  - Fracaso establecimiento amistad
  - Falta de empatía
  - Fracaso para percibir respuestas socioemocionales

### Ficha 7. Las conductas de invarianza ambiental

- Edades tempranas
  - Pautas de juego rígidas
  - Intenso apego a objetos

- Frecuentes y marcadas obsesiones
- Fenómenos ritualistas
  
- Edades avanzadas
- Persistencia obsesiones
- Marcada resistencia a cambiar
- Compulsiones táctiles y olfativas

#### IV. ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS

Una última vía de clarificación y acercamiento al autismo infantil son los datos que nos proporcionan los estudios epidemiológicos.

##### Primer estudio

El primer estudio epidemiológico detallado del síndrome autista fue dirigido por Lotter, quien investigó a los 78.000 niños de ocho, nueve y diez años que estaban domiciliados en el antiguo condado de Middlesex el 1 de enero de 1964 (Lotter, 1966, 1967 a, b; Wing y otros, 1967).

Los primeros sondeos detectaron 135 posibles casos de autismo de primera infancia. Estos niños fueron intensamente estudiados y 54 de ellos mostraron ciertas anomalías en una escala de 24 puntos que cubrían los siguientes aspectos de conducta: anomalías de lenguaje, aislamiento social, movimientos estereotipados, reacciones anormales a los sonidos, conducta repetitiva y ritualista, incluyendo la resistencia al cambio.

Los niños fueron agrupados en tres grupos:

- GRUPO A: De autismo nuclear. Formado por 15 niños que mostraban de forma altamente acusada los elementos de Kanner esenciales para el diagnóstico.
- GRUPO B: Grupo no nuclear. Compuesto por 17 niños que no ofrecían esa acusada combinación, pero que tenían muchos rasgos característicos del autismo.
- GRUPO C: No eran autistas. 22 niños con algún tipo de conducta parecida a la de los niños autistas.

##### Ficha 8. Resultados del estudio de Lotter sintetizados

- Incidencia
  - Grupo A : 2 / 10.000
  - Grupo B : 2,5 / 10.000
  - Grupo C : 3,3 / 10.000
  
- 1/3 de niños de los Grupos A y B con anomalías neurológicas
  - 70 o más, 19%
  - 50-69 , 25 %
  - menos de 50 , 56%
  
- C.I no verbal
  - Aproximadamente 2/3 mostraban anormalidades desde el nacimiento o primera infancia. El resto sufrieron una regresión tras un período de desarrollo normal
  - En todos los grupos había un número mayor de varones
  - Aproximadamente 1/3 eran mudos y 1/3 con limitada capacidad de uso del lenguaje
  - No evidencias sobre posición en el nacimiento
  - Ninguna conclusión significativa respecto a la edad de la madre
  - Los padres de los niños del Grupo A de extracción social más elevada
  - Los padres de los niños no ofrecían una importante incidencia de esquizofrenia ni de

ninguna otra enfermedad psicótica

· 4,8 por 100 hermanos de grupos A y B eran retrasados o presentaban algún trastorno antes de alcanzar la edad escolar

### Segundo estudio

El segundo estudio epidemiológico fue llevado a cabo por Brask (1970) en el condado de Aarhus en Dinamarca. Los niños con edades comprendidas entre los dos y los catorce años fueron seleccionados entre los que recibían servicios psiquiátricos, pediátricos o asistían a centros para retrasados. Las conclusiones de Brask son muy similares a las de Lotter, siendo menor la proporción entre niños-niñas con excepción del grupo de los gravemente retrasados.

En el grupo de Aarhus se daba un 24 por 100 de casos con epilepsia a diferencia de sólo un 12 por 100 en el de Middlesex. Brask sugiere que esto se debe al hecho de haber incluido en el estudio de Aarhus niños mayores, lo cual concuerda con las conclusiones de Rutter, que indican una creciente frecuencia de ataques epilépticos conforme los niños van haciéndose mayores, hasta el punto de que un tercio de los niños autistas tienen ataques epilépticos cuando llegan a su edad adulta (Rutter, et al 1971).

En el estudio de Brask no aparecen datos significativos respecto de la extracción de clase social y actividad profesional de los padres.

### Tercer estudio

En un tercer estudio realizado por Treffert (1970) en 30 centros de Wisconsin, se examinaron los historiales de niños menores de doce años que habían sido evaluados en el período comprendido entre 1962 y 1967 y se encontraron 280 niños, dando una incidencia de  $3,1 \times 10.000$ .

Treffert seleccionó un subgrupo de niños que consideró que tenían el típico autismo de primera infancia. Lo definió estrictamente de acuerdo con los criterios de Kanner, pero incluyendo a aquellos que ofrecían evidencia de sufrir trastornos orgánicos.

### Ficha 9. Resultados del estudio de Trefert

- Incidencia en el grupo general:  $3,1 \times 10.000$ • Subgrupo con criterios de Kanner + trastornos orgánicos:
  - Incidencia  $0,7 \times 10.000$
  - Mayoría de padres graduados universitarios
- En el grupo general ratio niños/niñas:  $3,4 \times 1$
- Complicaciones poco frecuentes en el embarazo en ambos grupos
- Ninguna preponderancia en el número de niños nacidos en primer lugar en ambos grupos

Resumiendo y teniendo en cuenta las diferencias de definición y de metodología, parece bastante cierto que, en los grupos de edad que sí manejan los anteriores estudios, la proporción específica del síndrome autista, parcial o completo, es de 4 a 5 por 10.000 niños. A continuación se sintetizan las conclusiones.

Se podrían distinguir como dos subgrupos, uno formado por un pequeño número de niños que funcionan de forma normal o que manifiestan retraso leve en destrezas no verbales y un grupo mucho mayor que son gravemente retrasados. El primer grupo parece estar más próximo a la descripción que hizo Kanner de su síndrome y constituye el grupo que tiene más probabilidad de mostrar una alta proporción de niños respecto a las niñas, así como de tener padres con un elevado estatus socioeconómico. Una clara anomalía neurológica es muy poco común en este grupo, aunque unos pocos niños experimentan un desarrollo de ataques epilépticos cuando llegan a su vida adulta.

La frecuencia y proporción exactas del típico síndrome nuclear de Kanner aún es discutible porque depende de donde se haga la línea divisoria. Lorna Wing y Judith Gould (1979) han demostrado en un estudio epidemiológico que, prescindiendo de la "etiqueta" de autismo, suele darse una asociación consistente entre las alteraciones de la capacidad de relación social, las anomalías y retrasos del lenguaje, las deficiencias de la capacidad de simbolizar y la tendencia a repetir, una y otra vez, conductas rituales y estereotipadas. En el estudio de Wing y Gould, la incidencia de cuadros con estas alteraciones era de 22,1 /10.000, casi cinco veces mayor que la de "autismo" propiamente dicho.

A conclusiones similares se llega en 1986 en las reuniones celebradas en Madrid por la Comisión de Profesionales y representantes de la Subdirección General de Educación Especial, en las que se analiza la situación educativa de los niños autistas y con trastornos graves del desarrollo de la Comunidad de Madrid.

Los estudios epidemiológicos más recientes que unifican los criterios diagnósticos, tomando como referencia los expuestos en la DSM-III, están ofreciendo datos de incidencia más altos. Ishii y Takahashi (1983) encuentran una ratio de 16 por cada 10.000 habitantes en Toyota (Japón). Bohman y cols. (1983) obtienen una incidencia de 12,6 en Suecia. Un estudio reciente en Ibaraki (Japón) de Tanoue y cols. (1988) informa de una incidencia de 13,9 por cada 10.000 habitantes.

En cualquier caso, todos ellos pueden y deberían beneficiarse de las mismas condiciones educativas que se establecen en los centros específicos de autismo.

## V. ETIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

Generalmente, a una enfermedad se la define basándose en la especificación de signos y síntomas que le son característicos, además de la anomalía subyacente, la causa etiológica y los mecanismos patogénicos que dan lugar al trastorno. Sin embargo, en el autismo infantil su definición viene siendo condicionada, casi únicamente, por la existencia de esos signos y síntomas característicos que afectan, fundamentalmente, a la comunicación, el desarrollo social y los procesos cognitivos, de una manera distintiva y característica, donde no importa tanto el retraso o el déficit, sino la distorsión o desviación profunda del desarrollo, permaneciendo ocultos la etiología, la causa subyacente y los mecanismos patogénicos que conlleva este síndrome.

Hasta la fecha, se ha intentado identificar y reducir el problema a un déficit básico unitario de tipo neurofisiológico, neuropsicológico o neuropatológico, sin lograr el propósito, al comprobar que el autismo infantil es un síndrome general que puede encontrarse en una gran variedad de trastornos clínicos, sospechándose que la base orgánica subyacente sea tan sutil y compleja que no resulte fácil detectarla, al menos en el momento actual de nuestros conocimientos.

Sin embargo, en la última década, la investigación ha empezado a dar resultados, aunque todavía tímidos y necesitados de más comprobaciones, y han posibilitado la explicación de un porcentaje todavía pequeño de casos. Así, se han descrito anomalías estructurales del cerebro, modelos específicos metabólicos, alteraciones histológicas cerebrales, trastornos genéticos y bioquímicos, procesos infecciosos, etc., todos ellos sin capacidad patognomónica exclusiva, pero que ya comienzan a interrelacionarse con éxito aunque, luego, la existencia de esas mismas causas, en muchas ocasiones, no van a originar autismo infantil.

Con una intención fundamentalmente investigadora vamos a exponer las diferentes causas etiológicas que podrían conducir a la aparición de autismo infantil y que, a su vez, podrían

explicar las diferencias en la fenomenología, la evolución o las características cognitivas en el sujeto afectado con distinta intensidad, y que podrían ser la justificación para plantear subgrupos dentro de un mismo síndrome general.

### **Anomalías Genéticas**

Merece una exposición prioritaria las investigaciones referidas a las anomalías genéticas, curiosamente ya sugeridas por Kanner (1949).

Son de destacar, en primer lugar, las observaciones de Kallman y Roth (1956) sobre gemelos que indicaban una incidencia de la enfermedad en el 17 por 100 de los dicigóticos y del 70 por 100 en monocigóticos.

Sin llegar a admitir la afirmación de Hanson y Gottesman (1976) quienes sostienen que "los factores genéticos son necesarios para el desarrollo de este trastorno", parece de gran interés prestar atención a este tipo de investigaciones, sobre todo después de los estudios realizados por Folstein y Rutter (1977 a, 1977 b), en 21 pares de gemelos del mismo sexo (11 pares monocigóticos y 10 pares dicigóticos) donde existían 25 niños con autismo infantil. En cuatro pares monocigóticos, ambos gemelos presentaban autismo infantil, mientras que entre los dicigóticos nunca aparecía el trastorno en ambos gemelos. Un par de gemelos monocigóticos era concordante para el autismo, pero marcadamente discordante para la edad de aparición, lo que resulta sorprendente.

Era muy significativo, además, que los hermanos gemelos monocigóticos no autistas presentaran frecuentes trastornos cognitivos y dificultades en la adquisición del lenguaje, mientras que entre los hermanos gemelos dicigóticos no autistas no se manifestase ese tipo de trastorno.

Esas observaciones parecen avalar la hipótesis de que el autismo posee un fundamento causal genético, aunque estos factores no sean suficiente para explicar por sí mismos el problema y, al mismo tiempo, que la transmisión hereditaria comporta una anomalía cognitiva que puede inducir al autismo, pero que no puede limitarse exclusivamente a esta afección (Vloebergh, 1977).

Más recientemente, Ritvo y col. (1985) publican los resultados de una investigación realizada sobre 40 pares de gemelos en los que uno o los dos eran autistas, encontrando una concordancia para el autismo del 95,7 por 100 en los gemelos monocigóticos (22 de 23) y el 23,5 por 100 en los dicigóticos (4 de 17), concluyendo que, aunque el autismo infantil es un síndrome definido conductualmente que puede estar ligado genéticamente a otros trastornos cognitivos, y tener etiologías heterogéneas, queda aún por determinar qué proporción de casos están causados por genes patógenos, si es que existe alguno. No obstante, la aceptación de que estén presentes genes patógenos, plantea la tarea fascinante de determinar dónde residen en el mapa genético, qué cifras patológicas exactamente transmiten y si se puede deducir su presencia desde indicadores clínicos.

Un mes más tarde, estos mismos autores (Ritvo y col., 1985) publican los hallazgos encontrados en 46 familias con más de un hijo autista (41 con dos hijos autistas, y cinco con tres), excluyéndose en esta investigación a los gemelos univitelinos, los casos de X-frágil y los hermanos de padre o madre únicamente. En el estudio de estos 97 niños autistas, no se pudo detectar que el trastorno fuera recesivo ligado al cromosoma X, ya que, aunque justificaría el aumento de número de varones sobre el de hembras, este modelo de mecanismo genético no era demostrable en todos los casos. Igualmente, pudo descartarse un modelo de umbral poligenético o multifactorial sugerido para muchas de las malformaciones congénitas, y un modelo hereditario autosómico dominante, llegándose a la conclusión de que la hipótesis genética más segura, de acuerdo con los resultados de estas 46 familias con incidencia múltiple de autismo, es una herencia autosómica recesiva, y que el autismo infantil representaría la forma más grave de un spectrum de trastornos

cognitivos determinados genéticamente.

En nuestra opinión este tipo de estudios, aunque difícil de plantear por la escasa prevalencia del trastorno y, más aún, en gemelos, resulta sumamente interesante, ya que, los gemelos comparten el mismo ambiente intrauterino, por lo que la concordancia puede reflejar fundamentalmente herencia genética, además de daño gestacional o infección intrauterina, menos concordante en los resultados.

### **Alteraciones Cromosómicas**

Algunos autores han publicado la existencia de distintas anomalías en el cariotipo de algunos niños autistas, pero sin la suficiente identidad y significación como para poder plantear una hipótesis razonada de este tipo de enfoque, debiendo considerárseles como hallazgos fortuitos o marginales, ya que pocos niños con anomalías cromosómicas manifiestan síntomas autísticos, aunque en opinión de Meryash y col. (1982), en los estudios cromosómicos llevados a cabo en autistas no se hayan utilizado técnicas específicas recientemente conocidas, que están planteando un indudable interés actual, como ocurre con el denominado síndrome de X-frágil.

El síndrome de X-frágil ha sido establecido como una entidad específica hereditaria de tipo recesivo, ligada al cromosoma X, asociada con retraso mental que se presenta, sobre todo, en varones aparentemente normales. La inducción de esta localización frágil del cromosoma X puede obtenerse, entre otras técnicas, por crecimiento en un medio bajo de ácido fólico, lo que ha sugerido el tratamiento de este síndrome con la administración de esta vitamina (Lejeune, 1982), aunque su eficacia necesite comprobarse sobre poblaciones más amplias y en estudios controlados.

Las madres portadoras del X-frágil poseen, por lo general, una inteligencia normal (Harvey y col., 1977; Turner y col., 1980) y sus hijos afectados suelen ser varones que presentan retraso mental medio o severo con anomalías físicas específicas, que se han advertido en algunos casos, como la existencia de incremento del perímetro cefálico, frente prominente, orejas agrandadas, paladar ojival, sínfisis mandibular prominente, cara alargada, dedos hiperextensibles, testículos grandes, pobre tono muscular, pies grandes y, a veces, prolapso de la válvula mitral (Turner y col., 1980; Gerald, 1980; Turner y Opitz, 1980).

La concordancia genética significativa para el autismo infantil en gemelos monocigóticos (Folstein y Ritter, 1977) y los factores genéticos ligados al sexo por la alta proporción de niños respecto de niñas autistas, según han demostrado todos los estudios epidemiológicos, sugieren la posibilidad de una herencia ligada al cromosoma X, por lo que recientemente se comenzó a investigar la existencia del X-frágil, en casos de niños autistas cuya etiología se desconocía, habiéndose publicado la presencia de esta alteración cromosómica en varios casos de autismo infantil asociado con retraso mental (Turner y col., 1980; Brown y col., 1982; Meryash y col., 1982 ...).

Numerosos trabajos se vienen publicando sobre esta alteración cromosómica caracterizada, como decimos, por la presencia de una falta de sustancia en el extremo distal del brazo largo que afecta a ambas cromátides en el punto conocido por Xq, 28. No obstante, los resultados todavía continúan siendo dispares y poco consistentes en sus conclusiones. Como muestra de la extremada diversidad en estas conclusiones, podemos citar los trabajos de Fisch y col. (1986), sobre un estudio de 144 varones autistas que encuentran 18 con cromosoma X-frágil, lo que representa un 12,5 por 100 de la muestra, que les hace afirmar que esta asociación tiene lugar con relativa frecuencia, reafirmando en un segundo estudio (1986), que en un total de 614 varones autistas estudiados en 11 investigaciones, 47 (7,7 por 100) eran positivos al X-frágil. Otras investigaciones, (Wahlstrom y col.) encuentran el 16 por 100 de 101 autistas con X-frágil. Al contrario, el estudio de Goldfine y col. (1985) en 37 niños autistas, no encuentran asociación entre autismo infantil y X-frágil, pero parece interesante señalar que los sujetos de esta muestra

tenían cocientes intelectuales superiores a los de otros estudios, sugiriendo en sus conclusiones que la posible asociación del cromosoma X-frágil con el autismo está relacionada, sobre todo, con el nivel de retraso mental y que, cuando se presenta, se encuentra únicamente en aquéllos con niveles de retraso cognitivo grave. Por ello, conviene aclarar que, en el estado actual de nuestros conocimientos, sólo podemos afirmar que el síndrome del cromosoma X-frágil no está relacionado específicamente con el autismo infantil, sino con el retraso mental, apareciendo únicamente en aquellos varones autistas portadores de un déficit grave de las funciones cognitivas.

Por los hallazgos encontrados, su valor epidemiológico y las posibilidades terapéuticas, distintos autores sugieren que la valoración del X-frágil debería hacerse siempre en los varones autistas con las características físicas descritas y en las familias con dos o más varones autistas o con retraso mental cuando se sospeche herencia ligada al cromosoma X, lo que permitiría, independientemente de un posible tratamiento precoz con ácido fólico de los casos afectados, lograr una prevención primaria a través del consejo genético de las familias afectadas que evitaría riesgos de recurrencia, y tratarse además de un método realizable en el diagnóstico prenatal, utilizando células del líquido amniótico (Jenkins y col., 1981; Shapiro y col. 1982)..

### **Transtornos Infecciosos**

La pregunta que frecuentemente nos formulamos es, ¿puede una infección del sistema nervioso central, prenatal o en los primeros meses de vida, producir un síndrome de autismo?

Son bien conocidos los trabajos en los que se establece el virus de la rubéola como una etiología evidente en la facilitación de autismo. Una de las últimas epidemias documentadas de rubéola tuvo lugar en 1964. Se estimó que al menos 20.000 niños en los EE.UU. nacieron dañados como resultado de esa epidemia. En el Medical Center de la Universidad de New York se estableció un programa de evaluación del defecto de nacimiento por rubéola en 243 niños estudiados, encontrándose 18 de estos pacientes con un síndrome de autismo (Chess y col. 1971) lo que representaba un 741/10.000 en este grupo frente a la prevalencia del 2/10.000 en la población general; sugiriéndose que en esa muestra, la prevalencia del autismo era una consecuencia de la invasión del sistema nervioso central por el virus de la rubéola. Trabajos anteriores (Desmond y col., 1967) ya habían señalado esta circunstancia.

Posteriormente, Chess (1977) publica un estudio longitudinal de 205 casos, de los 243 anteriormente descritos, donde se identificaron cuatro nuevos casos, y de los 18 originales, seis se habían recuperado y uno había mejorado de su sintomatología autista, lo que indicaba que en estos casos la evolución había sido semejante a la de una infección crónica en la que la recuperación, la cronicidad, la mejoría, el empeoramiento y las secuelas pueden suceder, advirtiéndose que los cuatro nuevos casos indicaban que, aunque la rubéola se cree que es un virus que causa daño prenatal, podía haber continuado su acción después del nacimiento debido a la naturaleza persistente y crónica de muchas infecciones víricas.

Es bien conocido que una invasión vírica del sistema nervioso central puede producir psicopatología grave y compleja que, en algunos casos, podría identificarse como autismo infantil, aunque en ocasiones su presentación se advierta después de los treinta meses de edad, lo que utilizando el concepto de encefalitis vírica crónica, esta aparición tardía podría ser un ejemplo de efecto de virus lento.

En relación con estas hipótesis, Stubbs (1978), Markowitz (1983), Gillberg (1986), DeLong y col. (1981), Ritvo y col. (1985), Knoblock y Pasamanick (1975), Rutter y Bartak (1971), etc., describen casos de autismo infantil consecutivo a infecciones intrauterinas y postnatales por citomegalovirus, sífilis, herpes simple, toxoplasmosis gondii, etc., aunque

su concurrencia con la sintomatología autista tiene que establecerse todavía como etiológica, advirtiéndose su presencia por pruebas diagnósticas complementarias.

Ciertos virus son persistentes (Stagno y col, 1973) y pueden continuar alterando el desarrollo, incluso después del nacimiento del niño, al igual que otras infecciones congénitas conocidas, capaces de producir daño cerebral, no sólo en el momento de la infección inicial del feto, sino también después del nacimiento (Hanshaw y col. 1976) sin causar lesiones estáticas, sino que siguen siendo activos durante el crecimiento y desarrollo del niño.

Respecto de la influencia de las infecciones víricas causantes de alteraciones cerebrales muy específicas que pueden, posteriormente, condicionar el desarrollo del autismo, se ha sugerido que la inmunorrespuesta alterada que muchos niños autistas muestran con títulos no detestables de anticuerpos a la inhibición-hemoaglutinación, a pesar de la previa vacunación contra la rubéola (Stubbs, 1976) frente a títulos detestables en los niños control y el defecto posiblemente genético en la función de las células T (linfocitos procedentes del timo), podrían hacer al feto más susceptible a los ataques víricos y, consiguientemente, a la instauración de una disfunción o daño cerebral (Stubbs y col., 1977).

### **Deficiencias Inmunológicas**

En un estudio de 31 niños autistas (Warren y col., 1986) comprobaron diversas anomalías del sistema inmunológico. Los investigadores estudiaron la reacción de los linfocitos T y B de sujetos autistas y normales (dos tipos de células sanguíneas blancas que ayudan al cuerpo a defenderse contra ataques de materias extrañas) a tres sustancias que deberían causar respuestas valorables, advirtiendo que, mientras los linfocitos de los sujetos normales respondían activamente a esta sustancia, los linfocitos de los autistas mostraban "respuestas intensamente deprimidas". El estudio también reveló que los autistas tenían reducido el número de linfocitos T.

Los investigadores ofrecen diversas teorías sobre la relación de la disfunción del sistema inmunológico con el autismo:

Las anomalías del sistema inmune pueden estar directamente relacionadas con el proceso biológico subyacente en el autismo o estos cambios pueden ser un reflejo indirecto del mecanismo patológico real. Como hemos visto, las viriasis han sido asociadas en autismo y es posible que una predisposición genética en relación con deficiencias en la función de las células T haga al feto más susceptible a daño por viriasis. Asimismo, las infecciones víricas pueden contribuir al defecto inmune por estar presentes en el feto en una etapa muy temprana de la diferenciación inmunológica.

Del 30 al 40 por 100 de la población autista tiene niveles elevados de serotonina en su sangre. Un estudio reciente sugiere que los linfocitos de los sujetos sanos expuestos in vitro a altas concentraciones de serotonina tienen respuestas inhibidas del sistema inmunológico. Por consiguiente, los niveles elevados de serotonina plasmática de los autistas pueden suprimir la respuesta inmunológica de los linfocitos.

El autismo, en algunos casos, ha sido ligado con la disfunción del hemisferio cerebral izquierdo, y estudios recientes en ratones indican que las lesiones localizadas en el hemisferio izquierdo cerebral están asociadas con alteración de la función de las células T, las mismas que se encontraron en los autistas, por lo que suponen que estos hallazgos aumentan la posibilidad de que las funciones de las células T alteradas en los autistas es un reflejo de una lesión cerebral.

Asimismo, ha llegado a sospecharse que el autismo infantil pueda ser un trastorno autoinmune (trastorno que ocurre cuando el organismo confunde sus propias células con

sustancias extrañas y las ataca) habiéndose encontrado (Todd y Ciaranello, 1986) anticuerpos en sangre en los lugares de los receptores de la serotonina, alterando su metabolismo, lo que no se ha encontrado en ninguno de los controles estudiados.

Todos estos hallazgos que vienen descubriéndose desde hace escasamente dos años, son todavía limitados y necesitan apoyarse en investigaciones más amplias y controladas, ya que de confirmarse, al menos en algunos casos, servirían para ensayar otras medidas terapéuticas que las que actualmente vienen siendo utilizadas, además del extraordinario interés que representarían para una prevención y un diagnóstico precoz.

### **Alteraciones Metabólicas**

Ya en 1969, Friedman publicó un trabajo que señalaba que los niños que habían sido diagnosticados de autismo, de hecho, tenían una enfermedad metabólica llamada fenilcetonuria. Esta afirmación globalizadora, totalmente exagerada, suscitó la posibilidad de otras enfermedades metabólicas subyacentes en el autismo y, en los últimos años, se ha planteado una búsqueda de tales enfermedades por distintos investigadores.

En el terreno de los errores metabólicos se ha situado la investigación en tres campos distintos de desigual interés e importancia. Estos son: el metabolismo de los aminoácidos, las vías sintetizadoras de la purina y las vías metabólicas de los carbohidratos.

Como hemos dicho, la primera enfermedad metabólica descubierta que presentaba síntomas autistas fue la fenilcetonuria, una enfermedad basada en el error del metabolismo de los aminoácidos. Desde entonces, muchos centros especializados en autismo han chequeado a muchos niños autistas buscando otras aminoacidopatías, sin éxito. Últimamente (Reichett y col., 1986; Israngkun y col., 1986) han encontrado diferentes modelos de péptidos (cadena de aminoácidos que se combinan para formar proteínas) en la orina de los niños autistas que habían tenido un período de desarrollo previo normal. Los niveles de muchos péptidos estaban anormalmente elevados, lo que parece indicar que esos autistas no producían las enzimas necesarias para metabolizar los péptidos formados de los alimentos (leche de vaca, sobre todo), llegándose a la creencia de que pueden probar que un péptido concreto que aparecía con niveles elevados en 145 niños autistas estudiados, sea un marcador biológico para el autismo.

Actualmente, la mayoría de las áreas prometedoras para el desarrollo de identificación de etiologías metabólicas del autismo parecen ser las referentes a la purina. Tres de las enzimas de esas vías se han encontrado anormales en pacientes autistas.

Posiblemente, el principal trabajo en este campo es el llevado a cabo en la Clínica de Investigación Cerebral de Niños, de Washington, sobre 69 autistas, encontrándose en el 22 por 100 una excreción aumentada de ácido úrico en orina. (Este ácido es el último producto de las múltiples vías de la purina.)

El conocimiento de estos errores del metabolismo de la purina en autista están en sus etapas iniciales y, por lo tanto, las aproximaciones terapéuticas son todavía hipotéticas, al estar reducido el campo de la investigación a la alteración de unas determinadas enzimas. De ellas, la que actualmente guarda más interés es la deficiencia genética de la enzima adenilsucinatoliasa, que hace que las purinas (compuestos que contienen nitrógeno) se acumulen en el organismo y produzcan, en teoría, el defecto básico causante del autismo.

Es prometedor señalar, con todas las cautelas posibles, que Gruber y Laikind (1988), de la Universidad de San Diego, han desarrollado un simple y seguro test en orina para identificar esta acumulación de purina en sujetos autistas con deficiencia de la enzima liasa, que se mejoran extraordinariamente con una sustancia nutricional, elaborada por ellos, que corrige la deficiencia de esa enzima. Estos autores opinan, que en el futuro podrá ser posible tratar el trastorno a través de terapia genética, pero que también es posible que

en los tejidos humanos existan diversas isoenzimas de la adenilsucinasasa, lo que produciría muchos defectos enzimáticos distintos. (En la actualidad, el Centro Nuevo Horizonte, de Madrid, está en contacto con el Instituto for Child Behavior Research, de San Diego - EE.UU.- colaborando en la realización de una investigación de esta alteración enzimática mediante unos dipsticks preparados para este estudio, y cuyos resultados todavía desconocemos.)

El área del metabolismo de los hidratos de carbono en niños autistas ha sido muy irregularmente estudiado, habiéndose señalado como último hallazgo la coexistencia del síndrome de autismo y la acidosis láctica (trastorno en el que el ácido láctico, formado cuando las células metabolizan la glucosa sin oxígeno, se produce en exceso y llega a ser extremadamente tóxico para el organismo).

Coleman y Blass (1985) que son quienes más han trabajado en esta parcela de deficiencia genética, aconsejan incluir estudios de lactato y piruvatos sanguíneos (productos finales del metabolismo de la glucosa) en las valoraciones de los niños autistas, sobre todo cuando hay una historia familiar de herencia autosómica o la evidencia de anomalías motoras sintomáticas de acidosis láctica.

### **Desequilibrio de los Neurotransmisores**

Desde hace tan sólo unos años, se viene estudiando las posibles alteraciones bioquímicas responsables del autismo infantil que, todavía, se encuentran en una fase de hipótesis, dada la complejidad que suponen los estudios sobre el metabolismo de los neurotransmisores cerebrales.

Sin embargo, tiene interés exponer algunas de estas hipótesis que han alcanzado más importancia en los últimos años. Vamos a referirnos, en primer lugar, a la serotonina.

Actualmente resulta impracticable la determinación incruenta de serotonina en el cerebro, pero, dado que este neurotransmisor cerebral se encuentra también en las plaquetas sanguíneas, los trabajos se han orientado hacia su medición en sangre.

Se sabe que los niños normales, al nacer, tienen elevados niveles de serotonina en las plaquetas, que van disminuyendo a lo largo de la vida y se estabilizan en niveles bajos cuando se llega a la vida adulta. Sin embargo, un alto porcentaje de autistas (entre 30-40 por 100) no consiguen esa disminución y quedan en un estado hiperserotonémico para toda la vida, al igual que les ocurre a niños que no son autistas, pero sí severamente retrasados (Hanley y col., 1977; Pare y col., 1960; Partington y col., 1973) al compararles con controles normales de edad y sexo semejantes.

Schain y Freedman (1961) presentaron el primer estudio de niveles de serotonina en sangre de niños diagnosticados de autismo y de "otras formas de retraso mental". Estos autores concluyeron que sólo en la sangre de los niños autistas se observaban aumentos sistemáticos inusuales del nivel de serotonina, pero que estas elevaciones no se correlacionaban con la intensidad de la sintomatología autista, sino que, en su opinión, estaban más relacionadas con el grado de retraso mental.

Posteriormente, Ritvo y col., (1970) realizan un segundo estudio advirtiendo que los niveles de serotonina en la sangre estaban inversamente relacionados con la edad de la población normal y que la cantidad de serotonina era mayor en los niños autistas. Más tarde, Campbell y coll. (1974) no encuentran diferencias significativas entre distintos grupos diagnósticos y, en su opinión, sólo el bajo funcionamiento intelectual era el único parámetro que parecía estar claramente relacionado con los niveles más altos de serotonina.

También Boullin y col. (1970, 1971) señalaron la existencia de un defecto en el

metabolismo de la serotonina con elevada retención plaquetaria, confirmado posteriormente, entre otros, por Rimland (1971,1976) y por Takahashi y col. (1976), aunque no pudiera afirmarse que este hallazgo era específico del autismo.

Este tipo de investigación ha vuelto a replantearse con renovado interés y manejando parámetros normalizados, siendo numerosas las aportaciones en los tres últimos años, destacando, entre ellas, las de Ritvo y col. (1983), quienes aseguran que existe una hiperserotonemia en los niños autistas, pero que ella parece estar relacionada sólo con determinadas características conductuales en las que participan, además, otros sistemas relacionados, y que la disminución de las tasas sanguíneas de serotonina por tratamientos farmacológicos han dado resultados esperanzadores en la mejoría de los trastornos del comportamiento de estos niños.

El interés de las últimas investigaciones más rigurosas ha hecho que, en la actualidad, se esté realizando en EE.UU. un estudio multicentro con la participación de 18 clínicas, sobre una población homogénea de ciento cincuenta autistas con la intención de demostrar cuáles son los síntomas del autismo que producen el metabolismo anormal de la serotonina.

Es posible que este campo de la investigación sobre neurotransmisores, todavía incipiente, sea el reto más apasionante planteado en la actualidad en el terreno de la psicología y la psiquiatría, habiéndose observado que la alteración del equilibrio dinámico de los sistemas catecolaminérgicos e indolaminérgicos está involucrado en la producción de determinados trastornos psíquicos.

Ya no se trata sólo de conocer si tales neurotransmisores están aumentados o disminuidos, sino de conocer su regularización y su acoplamiento con anticuerpos circulantes contra sus propios receptores específicos, como se ha demostrado por Todd y Ciaranello (1984) respecto de la serotonina.

La investigación reciente no se ha detenido en la explicación posible de una anomalía de la serotonina, sino que ha revelado otros defectos en las áreas del cerebro que utilizan dopamina, otro neurotransmisor. Recientes estudios (Gillberg y Suennerholm, 1987), sobre 25 niños autistas, encontraron que las concentraciones de ácido homovalínico (HVA) en líquido cefalorraquídeo eran anormalmente más altos en los niños autistas, lo que indicaba una anomalía en el uso cerebral de la dopamina. Esos mismos resultados se han obtenido en el HVA en la orina, coincidiendo en afirmar que el autismo puede estar asociado con una hiperactividad dopaminérgica central que produce inquietud, estereotipias, autoestimulación, respuestas inadecuadas a los estímulos ambientales, etc. Por ello, algunos neurolépticos (bloqueadores de los receptores de la dopamina) reducen significativamente los síntomas conductuales y facilitan los aprendizajes.

También se está prestando atención al posible papel del sistema opiáceo endógeno en la fisiopatología del autismo, habiéndose sugerido la hipótesis de que el aislamiento de los niños autistas, las conductas autoagresivas, las actividades de autoestimulación y otras anomalías pueden proceder de un exceso de opiáceos cerebrales (sustancias naturales, semejantes al opio, producidas en el cerebro).

Los investigadores han comenzado a estudiar la conexión entre opiáceos y autismo después de observar que muchos síntomas, incluyendo la insensibilidad al dolor, retirada social, irritabilidad, cambios de humor y conductas estereotipadas, también tienen lugar en los adictos al opio, al igual que en la descendencia de animales a los que se dan drogas opioformes durante la gestación.

Ya Panksepp (1979) afirmaba que la maduración implica la disminución de la síntesis de péptidos opiáceos endógenos a favor de otras encefalinas de acción breve y que en el autismo fracasaría ese cambio fisiológico y persistiría una situación de hiperactividad del

sistema de neurotransmisión opiácea cerebral, que facilitaría la conducta observada en estos niños, como demostraban al administrar pequeñas dosis de opiáceos a animales jóvenes, creándoles una situación de rechazo de la compañía, rechazo del contacto físico, umbral doloroso más elevado, anomalías del aprendizaje, etc., afirmando que los opiáceos cerebrales juegan un papel importante en los vínculos, el afecto y la socialización.

Como puede comprenderse, este planteamiento, al igual que las demás hipótesis sobre la alteración bioquímica subyacente en el autismo infantil, precisa basarse en investigaciones más controladas y extensas, aunque el camino emprendido pueda considerarse muy prometedor, pudiendo afirmar que cada día ganan más adeptos las teorías e hipótesis de trabajo relacionadas con la alteración funcional de neurotransmisores y neuromoduladores cerebrales, sobre todo después de los numerosos estudios apoyados en el fenómeno denominado kindling.

La esencia de este fenómeno es que estimulaciones repetidas subumbrales de determinadas zonas del cerebro, cada una de ellas sin efecto clínico, pueden, utilizadas en serie, ir acompañadas por post-descargas prolongadas en aumento, culminando eventualmente en un episodio clínico, bien una crisis epiléptica o un cambio de conducta.

Estos estudios se han planteado, principalmente, en las áreas del sistema límbico (SL) o las estructuras relacionadas con él. Se sabe que la función del SL es coordinar la percepción, el pensamiento, las emociones, la conducta, etc., y que las alteraciones bioquímicas y estructurales de estas regiones pueden conducir a trastornos de sus funciones y llegar a una situación anómala secundaria, situación que una vez que ha sido condicionada, puede inducirse de forma repetida por el mismo estímulo subumbral, incluso semanas o meses más tarde, pudiendo establecerse también un estado recurrente continuado y crónico.

Parece ser que una alteración sostenida de estas estructuras podría justificar las alteraciones de conducta del niño autista, al menos en algunos casos, aunque todavía sea precipitado poder afirmar estos planteamientos, ya que, en la actualidad, los estudios se encuentran realizándose en pacientes adultos y en modelos experimentales sobre animales.

Estos planteamientos fueron ya enunciados por Lamprecht (1973) con su propuesta de un "puente neuroquímico" entre epilepsia y esquizofrenia constituido por la alteración del control "feed-back" de las sinapsis dopaminérgicas centrales, por lo que un incremento en el número de receptores dopaminérgicos post-sinápticos ocupados por dopamina, induciría la eclosión del trastorno psicótico y la elevación del umbral convulsivo, mientras que, a la inversa, la insuficiente liberación del control "feed-back" ocasionaría una reducción en el número de receptores dopaminérgicos post-sinápticos con dopamina, determinando un descenso del umbral convulsivo y la producción de manifestaciones críticas epilépticas con preferencia a las psicóticas, lo que podría enlazarse con la incidencia progresiva de la epilepsia en el autista adolescente.

Con todo esto, dejamos planteada la hipótesis de la etiología del autismo infantil como la existencia de un sustrato bioquímico alterado con anomalías metabólicas y rendimiento neuronal anómalo específico de determinadas áreas cerebrales, siendo cada vez más sugeridora la hipótesis de una etiología bioquímica del autismo infantil.

### **Anomalías estructurales cerebrales**

El hecho de que la mayoría de los niños con lesión demostrada no desarrollen un cuadro de autismo hace suponer que la alteración cerebral, cuando existe, bien estructural o funcional, en este síndrome debe ser tan sutil y de naturaleza tan específica que los métodos diagnósticos actuales son incapaces de descubrirla, dada, además, la complejidad del trastorno.

Sin embargo, en los últimos años, el avance ha sido considerable y hace suponer que la

mejoría de las técnicas instrumentales pueda llegar a precisar con objetividad lo que ahora se expone como hipótesis de trabajo.

Se sabe que la lesión de un hemisferio cerebral o su extirpación quirúrgica en una etapa temprana de la vida puede condicionar el que el otro hemisferio se encargue de ciertas funciones. Por ello, si el autismo infantil estuviera causado simplemente por la lesión del hemisferio izquierdo, bien antes del nacimiento, en el momento del parto o durante los primeros meses de la vida, las áreas homólogas del hemisferio derecho deberían ser capaces, al menos en parte, de llevar a cabo sus funciones, tales como las referidas al lenguaje. No obstante, esto no sucede así, por lo que debe pensarse que el daño cerebral es bilateral, afectando a ambos hemisferios bien orgánicamente o funcionalmente, sobre todo a los lóbulos frontales, y temporales (Hetzier y Griffin, 1981) y a las áreas estructural y funcionalmente relacionadas que podrían englobarse en el sistema límbico.

Entre las observaciones recogidas en humanos y las experiencias realizadas en modelos de animales, existen numerosas conexiones entre determinadas lesiones de estas áreas cerebrales y la sintomatología advertida que, en muchos casos, es posible equiparar a la manifestada por los niños autistas. Vamos a comentar algunas de ellas.

La estimulación de la amígdala cerebral conduce a una variedad de cambios autonómicos e interrupción del curso de la conducta, como si el animal hubiera sido alertado por algún estímulo. Si la estimulación es más intensa aparece temor, acciones defensivas y agresión. Por otra parte, la estimulación del área septal proporciona efectos aparentemente gratificantes y los animales con electrodos implantados en esa región continúan la autoestimulación durante períodos considerables de tiempo, semejantes a los registros obtenidos por Heath (1977) en la región septal durante un placer intenso (por ejemplo, el orgasmo). Igualmente, se ha advertido que en las lesiones septales, sobre todo en roedores, conducen a menudo a episodios pasajeros de agresión y labilidad emocional y a respuestas alteradas a los estímulos dolorosos, ingesta incrementada de agua, actividad locomotora aumentada, sobre todo en ambientes nuevos, y alteración de las repuestas inhibitorias normales a los castigos (Grossman 1976), lo que nos hace recordar, salvando las diferencias, componentes de la conducta autista.

También se sabe que la administración de agonistas de la dopamina dan lugar a conductas estereotipadas, tales como olfatear, lamer, morder y movimientos anormales de la deambulación (conductas encontradas en autistas, sobre todo, severos), a la vez que la lesión unilateral de las vías de la dopamina en el sistema nervioso central de la rata le produce movimientos de rotación ipsilateral hacia el lado de la lesión. Además, el kindling de los sistemas de la dopamina conduce a cambios de la conducta, tales como reacciones de temor, aumento de la agresividad, pérdida de la afectividad, etc., y esa actividad local sub-ictal incrementada y continua conduce, al final, a una alteración crónica de la función neuronal del sistema límbico.

Vemos, pues, que, en la actualidad, la investigación se encuentra encaminada, fundamentalmente, al estudio del metabolismo bioquímico de determinadas áreas cerebrales en el sentido de que tanto una lesión cerebral pre, peri o postnatal, como una anomalía bioquímica neuronal pueden conducir a una alteración funcional semejante.

Los estudios neurorradiológicos, cada vez más precisos, comienzan a presentarnos hallazgos de alteraciones cerebrales que, o bien se desconocían antes, o no se les daba suficiente importancia.

Son muy frecuentes los diagnósticos de hidrocefalo benigno secundario a distintas patologías. Esta hidrocefalia es moderada, benigna o estática, y precisamente va a afectar a áreas cerebrales que son particularmente susceptibles a un tipo de malfunción que conduce a una sintomatología autista.

Entre los estudios neurorradiológicos primeros merecen nuestra atención los publicados por Hauser y col. (1975), quienes en las exploraciones neumográficas realizadas a 17 niños autistas encontraron ensanchamiento del asta temporal del ventrículo lateral izquierdo en 15 de ellos, lo que indicaba principalmente un aplanamiento y atrofia de los contornos del hipocampo, y cinco de ellos también presentaban dilatación del ventrículo derecho.

Los estudios de tomografía computarizada cerebral (TAC) comienzan a ser más frecuentes y con series más largas, dado el carácter incruento de la exploración, lo que va a facilitar la constatación comparada de los hallazgos.

Hier y col. (1979) utilizando estudios de TAC en 13 niños y tres niñas autistas, encontraron que, al contrario de la población general, nueve de ellos (57 por 100) presentaban una región parieto-occipital derecha más amplia que en la izquierda, precisamente cerca de la zona del lenguaje, lo que podría justificar el retraso en su adquisición.

También Damasio y col. (1980) estudiaron las TAC de 17 autistas y encontraron que seis de ellos mostraban aumento del tamaño ventricular con inversión del modelo habitual de la asimetría ventricular lateral, y en tres de ellos hidrocefalia y lesiones circunscritas al parénquima.

Asimismo, Campbell y col. (1982), en estudios de TAC en series grandes de niños autistas, encontraron un aumento ventricular, mayor en el lado izquierdo, en aproximadamente el 25 por 100 de los casos.

Más recientemente, Hoshima y col. (1984) utilizando unas técnicas más precisas de las mediciones en las TAC advierten que la anchura del tercer ventrículo en los cerebros de los niños autistas se incrementa con la edad. Este aumento de los ventrículos puede indicar atrofia de otras estructuras cerebrales, sobre todo sugieren un trastorno progresivo del tálamo, hipotálamo y cerebro medio que rodean al tercer ventrículo, advirtiendo que el deterioro de estas estructuras cerebrales podrían explicar por qué algunos autistas "comienzan a tener crisis epilépticas o pierden su capacidad intelectual o motora" cuando se hacen mayores.

Algo verdaderamente importante es que muchos niños autistas, que en sus primeras investigaciones no presentan hallazgos de base orgánica, más tarde desarrollan una sintomatología que evidencia la existencia de un trastorno neurobiológico, el cual, en su origen, puede haber sido importante en la producción del síndrome. Otras veces, será la mejor calidad de la exploración, tanto personal como instrumental, la que facilitará la positividad de anomalías en casos que habían sido etiquetados como negativos.

Hasta ahora, lesiones morfológicas no demostradas con las técnicas radiológicas anteriores, en pacientes que fueron diagnosticados como normales, han sido puestas de manifiesto con la TAC, aunque todavía esta técnica resulta insuficiente para diferenciar áreas de despoblación neuronal debidas, casi siempre, a gliosis e interpretadas como normales al ocupar la glia los territorios atróficos por disminución del número de neuronas. A veces, también, determinadas alteraciones estructurales de los lóbulos temporales, por la peculiaridad anatómica de la fosa temporal con estructuras óseas correspondientes a la base craneal, pueden estar enmascaradas en la TAC, sobre todo del polo anterior y área órbito-frontal.

Sin embargo, la utilización de métodos y análisis más sofisticados permiten actualmente el estudio de alteraciones histológicas, ultraestructurales o histoquímicas, en zonas donde no se evidencian alteraciones macroscópicas. En estos estudios de valoración histoenzimológicas por medio de la microscopio electrónica se han encontrado en las biopsias cerebrales realizadas y en las necropsias: despoblación neuronal e incremento de

la celularidad glial, disminución del número de espinas dendríticas, acúmulos de lipofuscina y lisosomas en el citoplasma, aumento de la gliosis por abundancia de gliofilamentos en las células astrocitarias, etc, y, más recientemente se ha informado de la disminución de las células de Purkinje en los hemisferios y vermis cerebelosos en más del 80 por 100 de los casos estudiados, aunque su significado permanece aún oscuro, sugiriendo una posible alteración del eje vestibulo-cerebeloso.

El encuadre del problema dependería, por consiguiente, de la capacidad diagnóstica para demostrar la existencia o no de lesiones o alteraciones anatomopatológicas, bioquímicas, etc. definidas.

Desde hace tan sólo unos años, la utilización de la Tomografía por Emisión de Positrones (ETP) ha venido a facilitar el estudio anatomo-funcional del cerebro, utilizando determinados productos radioactivos, fundamentalmente glucosa y oxígeno.

La glucosa es la principal fuente de energía que permite al cerebro su funcionamiento, y la utilización de la TEP puede facilitarnos la respuesta a cuestiones referidas a la localización de las anomalías funcionales cerebrales y la manera con que éstas se producen en ciertos autistas.

La TEP permite obtener imágenes de la velocidad con que las reacciones bioquímicas se producen en las diferentes partes del cerebro, midiéndonos por medio de distintos colores y escalas, el metabolismo regional del oxígeno y las tasas de utilización de glucosa.

Un estudio piloto realizado sobre autistas en el National Institute on Aging (NIA), de Bethesda (Maryland), ha mostrado que:

- Las tasas metabólicas absolutas eran más elevadas en las personas autistas que en los grupos de control.
- El metabolismo de los lóbulos del hemisferio cerebral derecho era más elevado en todos los autistas. (Estudios actuales de potenciales evocados auditivos han puesto de manifiesto que la mayoría de los autistas procesan el lenguaje en el hemisferio derecho y presentan una dominancia cerebral invertida, lo que indicaría la pobreza en el procesamiento del lenguaje. Dawson y col. (1986).
- El riego cerebral regional, la utilización de oxígeno y el metabolismo de la glucosa se encontraba más disminuido en el hemisferio izquierdo, sobre todo en las áreas anterior y mesial de los lóbulos fronto-temporales.
- Y los lóbulos frontales y parietales tenían un metabolismo más inferior que los valores medios del resto del cerebro.

Todavía existe escaso número de este tipo de investigaciones, pero se supone que será uno de los caminos más fascinantes y concretos para poder determinar con precisión los mecanismos de funcionamiento bioquímico que subyacen en el autismo infantil.

Estos hallazgos en la TEP concuerdan funcionalmente con los obtenidos por Díez Cuervo y García de León (1986), con los estudios de mapa de actividad eléctrica cerebral, donde se advierten en los autistas, respecto de los controles:

- Escasa organización y menor diferenciación topográfico de la actividad biológica cerebral.
- Abundancia de ritmos lentos delta difusos con predominio en zonas bifrontales.
- Ausencia de predominio del ritmo alfa en zonas posteriores.
- Menor bloqueo del ritmo alfa en todas las situaciones de no-reposo.

Esta circunstancia aparece claramente diferenciada en los polígonos del análisis de la componente principal en todas las situaciones estudiadas, donde el agrupamiento de los autistas frente a los controles normales reflejaría el que aquellos tienen una reactividad más pobre y estereotipado frente a la amplia gama de respuesta de los sujetos control.

También recientes estudios con resonancia magnética (RM) han puesto de manifiesto la existencia de un subdesarrollo significativo en el cerebelo de autistas (Courchesne y col. 1987) sin retraso mental, sin crisis epiléptica y sin historia de trauma de parto, sugiriendo que el defecto cerebeloso está ligado únicamente a su autismo.

El cerebelo coordina la actividad motora y participa también (bien directamente o a través de otros enlaces con otras áreas cerebrales) en el lenguaje, aprendizaje, atención y, posiblemente, las emociones y la conducta.

Estos hallazgos de subdesarrollo del cerebelo concuerdan con los resultados de las autopsias publicadas de autistas retrasados (Ritvo y col. 1986), con la disminución del número de células de Purkinje. (Estas células liberan neurotransmisores que miden el encendido de otras neuronas, un proceso que podría interrumpirse si muy pocas de estas células están presentes en el cerebelo del autista. También, dado que el cerebelo regula los estímulos sensoriales entrantes, los defectos en sus neuronas pueden causar problemas sensoriales, sintomáticos en el autismo).

Otro equipo (Bauman y Kemper, 1985) encuentran en las autopsias: contaje reducido de células de Purkinje y atrofia discreta cerebelosa, descubriendo, además, que las células en el sistema límbico eran más pequeñas y estaban peor distribuidas en hipocampo, córtex entorrino, amígdala, cuerpos mamilares y núcleos de septum.

Normalmente, las neuronas del recién nacido se extienden para hacer sitio a las células gliales y a las dendritas. Este proceso se detiene aparentemente en el autista, dando lugar a alteraciones en el sustrato biológico cerebral.

Ya Darby (1976) sobre 33 casos de autistas fallecidos encuentran neuropatología en 27 casos (82 por ciento), nueve de ellos con diagnósticos específicos (siete lipidosis cerebral y dos esclerosis tuberosa) y los otros 18 tenían hallazgos más inespecíficos que incluían atrofia cerebral y cambios degenerativos, sugiriendo que los síntomas autistas son consecuencia de una alteración neurobiológica, primaria o secundaria, funcional o estructural, imposible todavía de discernir en muchos casos con los métodos que disponemos.

De todo lo expuesto, existen muchas razones para suponer que el autismo infantil está basado en algún tipo de disfunción orgánica cerebral aunque, en la mayoría de los casos, no sea posible descubrir todavía el fondo causal de estas alteraciones.

### **Una hipótesis globalizadora**

Siguiendo a Gómez Bosque (1985), quién recuerda que ya Pauloff (1930) intentó explicar la etiología cerebral de la esquizofrenia como un estado de "hipnosis", crónica provocada por un predominio de la inhibición cortical sobre los procesos de excitación. El término hipnosis debe entenderse como un estado de conciencia que se caracteriza por una elevación del umbral de excitación, lo que conduce a una disminución de la vigilancia, y el sujeto tiene una percepción "embotada" del perimundo. En este caso, la inhibición tendría un carácter protector de las neuronas debilitadas frente a un exceso de estímulos.

Esta hipótesis, aplicada al autismo, podría formularse de la siguiente manera: en el autismo se ha demostrado la existencia de factores genéticos que serían capaces de "debilitar" las neuronas corticales. A estos factores genéticos se añadiría una gran diversidad de factores exógenos que pueden actuar sobre un cerebro en desarrollo, bien durante la vida fetal o bien, posteriormente, al nacimiento. Ambos tipos de factores incidirían sobre la corteza cerebral fetal o infantil, y provocarían un desarrollo defectuoso de la misma, dando origen a alteraciones demostrables con técnicas morfológicas, fisiológicas y bioquímicas, o a alteraciones ocultas que, por ahora, no pueden detectarse.

La comprobación de que muchos autistas presentan crisis epilépticas del lóbulo temporal sugiere una neuropatología de estas áreas que se relacionan con los sistemas del olfato, la audición y la integración de la percepción visual, y con el sistema límbico que facilita la integración de los aspectos emocionales y motivacionales de la existencia con las áreas corticales sensorreceptoras circundantes y con el lóbulo frontal. Interviene, además, en el control del lenguaje y de la memoria, etc. lo que significaría que una afectación de estos lóbulos temporales podría originar síndromes tan complejos como el autismo infantil.

Según esto, la alteración podría residir en ambos lóbulos temporales y en las estructuras próximas o relacionadas con ellos. Sin embargo, existe la creencia de que la alteración cerebral es global, que afectaría masivamente al encéfalo, con una reducción del número de neuronas, el número de sus prolongaciones dendríticas, la cantidad de sinapsis o enlaces interneuronales, etc., con la consiguiente alteración de los procesos bioquímicos, enzimáticos y de los neurotransmisores.

Este planteamiento supone que los factores señalados pueden conducir a una debilidad cerebral y a una fatiga precoz en su funcionamiento, lo que obligaría al cerebro a defenderse, poniendo en marcha el mecanismo protector de la inhibición cortical que podría ser producido por neuronas corticales inhibitorias o por el exceso de serotonina procedente de los núcleos del rafe troncoencefálicos (Gómez Bosque, 1985), o por cualquier otro mecanismo.

Respecto de lo primero, conviene señalar que, en los últimos años, histólogos y neurofisiólogos han demostrado la existencia, en la corteza cerebral y en otros puntos de neuroeje, de un gran número de neuronas inhibitorias y, también, han puesto de relieve la gran importancia de los fenómenos de inhibición para un funcionamiento correcto de las estructuras nerviosas.

Sobre la segunda cuestión, ya hemos mencionado el estado hiperserotonémico de los niños autistas que podría conducir, junto con lo anterior, a la inhibición cortical que sería responsable directa de aquellos síntomas que pueden ser considerados como signos de hipofunción cerebral (desinterés, mutismo, etc.) e, indirectamente, tal inhibición traería consigo la liberación de estructuras subcorticales (cuerpo estriado, tálamo, etc.) y ésta liberación se manifestaría en la aparición de reacciones motoras automáticas, tales como repetición de movimientos desprovistos de significado (manierismos, muecas, estereotipias, etc.).

Es posible que esta inhibición cortical se desencadene automáticamente, obedeciendo leyes fisiológicas ante los estímulos que le llegan al niño autista, quién, por su deficiencia cognitivo-perceptiva, es incapaz de elaborar las impresiones sensoriales fugaces y cambiantes en percepciones estables, resultándose un exceso cuantitativo que rebasa su capacidad de elaboración. Y es posible, también, que la inhibición cortical sea un correlato cerebral de tipo cualitativo en que el niño autista, por la deficiencia de su funcionamiento cerebral, es incapaz de reaccionar adecuadamente a los estímulos que le llegan del entorno, utilizando los mecanismos de compensación que emplea el niño normal, produciendo, así, una personalidad alterada como consecuencia de esa deficiencia de su funcionamiento cerebral.

Debemos concluir como comenzamos, señalando que, hasta el momento, la búsqueda de una causa única en el autismo infantil no ha tenido resultados positivos y que cada vez es más creciente la opinión de que este síndrome es consecuencia de una variedad de etiologías neuropatogénicas, y que, posiblemente, si la búsqueda de factores etiológicos en autismo infantil quiere ser más productiva en el futuro, será necesario localizar los esfuerzos sobre casos "puros", tanto como sea posible, con alto funcionamiento mental para minimizar la influencia del retraso mental, con muestras homogéneas y normas controladas que puedan interpretar y replicarse.

Podemos afirmar que se están abriendo nuevas vías de exploración en el desarrollo de las neurociencias, que nos mantienen optimistas sobre los avances para esclarecer las sutiles y complejas y, a la vez, graves disfunciones cerebrales que deben subyacer en autismo infantil, aunque todavía es posible que tengan que pasar varios años hasta que podamos conocer los déficit básicos de este trastorno.

## RESUMEN

- Varios aspectos de la definición de Kanner siguen considerándose actualmente como rasgos necesarios para la identificación de los cuadros de autismo infantil.
- A mediados de la década de los 70 se realizan varios intentos de definición del autismo, basados en resultados de investigación (Rutter, 1977) o en el consenso interprofesional (NSAC, 1977; DSM-III, 1980), en un intento de clarificar la confusión que había en cuanto al Síndrome.
- Rutter define el autismo como "un síndrome de conducta" que se caracteriza por ciertos síntomas que son:
  - 1. Alteración de la capacidad de relación social.
  - 2. Alteraciones del lenguaje y las pautas prelingüísticas.
  - 3. Insistencia en la identidad.
- La edad de comienzo de la alteración es un criterio diagnóstico importante y se sitúa antes de los tres años.
- La DSM III incluye el autismo no en el grupo de la "Psicosis infantil" sino en los "trastornos profundos del desarrollo".
- Lo que diferencia al autismo de otros trastornos del desarrollo es la desviación más que el retraso en el desarrollo de los procesos.
- El autismo puede ir asociado o no con déficit mental.
- El término autismo hace referencia a una categoría natural en la que - en un supuesto "continuum" - nos vamos a encontrar con niños que con un funcionamiento 'autista' presenten una variable incidencia de rasgos.
- No se ha encontrado una causalidad etiológica única del autismo infantil y posiblemente, no se encuentre nunca si tenemos en cuenta los múltiples y distintos factores que pueden producir, de diferentes maneras y con intensidad y amplitud variables, la alteración orgánica del sistema nervioso central en la que se asienta el sustrato biológico del trastorno.
- Se trataría de un síndrome originado por un proceso causativo biológico polivalente donde van a influir factores de predisposición genética, agentes tóxicos, causas infecciosas, alteraciones bioquímicas, etc.
- Aun sin resultados definitivos, la evidencia de determinados hallazgos apoyan la hipótesis de una vulnerabilidad primaria básica del sistema nervioso central, bien sobre una base ideopática o en unión con otros factores que lo afectan.
- Las exploraciones neurofisiológicas junto con los hallazgos bioquímicos neurorradiológicos, y los estudios anatomopatológicos dirigen en la actualidad la mayor atención hacia este tipo de investigaciones con resultados cada vez más alentadores.
- La ausencia inicial de anomalías orgánicas cerebrales en muchos casos no debe predisponer al abandono de su estudio, ya que evaluaciones clínicas y neurológicas completas, repetidas en intervalos prudenciales, pueden ser esenciales para establecer los límites y la intensidad del trastorno o, al menos, de algunas de sus posibles manifestaciones posteriores, como ocurre con la presentación de crisis epilépticas en la fase de la pubertad-adolescencia, lo que hace sugerir la existencia de un proceso patológico subyacente y progresivo que necesite más o menos para manifestarse.
- El amplio rango de diferencias individuales, dentro de una misma unidad esencial, que se observa en la heterogeneidad de la población autista, sugiere la posibilidad de distintas causas etiológicas con diferente afectación sobre diversas áreas cerebrales que pueden aconsejar la tipificación del autismo infantil en subgrupos más homogéneos, con fines

fundamentalmente investigadores.

#### BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

- American Psychiatric Association (1988): DSM-III-R. Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales. Editorial Masson.
- APNA (1979): Autismo Infantil. Cuestiones Actuales. Actas 1. Simposium Internacional de Autismo APNA-SEREM. Madrid.
- Díez-Cuervo, A. (1982): Análi