

## BASES NEUROBIOLÓGICAS DEL AUTISMO

A. Morant<sup>a,b</sup>, F. Mulas<sup>a,b</sup>, S. Hernández<sup>a</sup>

### NEUROBIOLOGICAL BASES OF AUTISM

**Summary.** Autism is a generalized disorder of development, of early onset, which presents with alterations of social relations in communication/language and a limited spectrum of conducts and interests. This disorder was described by the Austrian psychiatrist Leo Kanner in 1943, and in spite of the investigations carried out since then, the precise cause is still not clear. This review describes recent advances in investigation of the neurobiological bases of autism and its neuroanatomical, neuroradiological, neurophysiological, metabolic and genetic aspects. [REV NEUROL CLIN 2001; 2: 163-71] [<http://www.revneurolog.com/RNC/b010163.pdf>]

**Key words.** Autism. Genetics. Neuroanatomy. Neurobiological basis. Neuroimaging. Neurophysiology. Neurotransmitters. Opioid theory.

### INTRODUCCIÓN

El autismo es un trastorno generalizado del desarrollo, de inicio precoz, que presenta alteraciones en la relación social, en la comunicación/lenguaje y en un espectro restringido de conductas e intereses. Constituye una de las alteraciones más graves del desarrollo, la conducta y la comunicación [1].

El autismo fue descrito por primera vez en 1943 por el psiquiatra austríaco Leo Kanner; en 1971, Kolvin lo distinguió de la esquizofrenia [2], y no fue hasta 1998 cuando Rutter consideró esta entidad como un problema con una base biológica genéticamente determinada [3].

Desde 1943, y a pesar de las investigaciones realizadas hasta la actualidad, se desconocen las causas que provocan el autismo. Existen muchas teorías, unas con mayor fundamento que otras, a veces complementarias o incluso contradictorias, que ponen de manifiesto el

desconocimiento general que todavía existe acerca de esta enfermedad.

En esta revisión sobre las bases neurobiológicas del autismo se intenta dar a conocer de una manera lo más crítica posible las teorías sobre las que se trabaja en la actualidad, y siempre teniendo en cuenta que todas ellas no son en sí mismas la causa del autismo, sino teorías que podrían explicar la sintomatología de estos pacientes. Asimismo, dichas teorías ayudan a poder emplear de forma más racional los fármacos para el tratamiento sintomático de los trastornos comportamentales en las personas autistas.

En esta revisión sobre las bases neurobiológicas del autismo trataremos inicialmente los hallazgos neuropatológicos encontrados en los cerebros de los individuos autistas. Posteriormente, hablaremos de las aportaciones ofrecidas por las técnicas de neuroimagen, tanto de tipo estructural como funcional. Seguiremos con los estudios neurofisiológicos que ayudan a conocer el funcionamiento de la actividad bioeléctrica cerebral en los pacientes. Hablaremos de las teorías neuroquímicas que implican a numerosos transmisores cerebrales, así como de la teoría de los péptidos opiáceos. Y, por último, mencionaremos las teorías genéticas que, en principio, tendrían mayor funda-

Recibido: 26.01.01. Aceptado: 01.02.01.

<sup>a</sup> Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica (INVANEP).

<sup>b</sup> Servicio de Neuropediatría. Hospital Infantil La Fe. Valencia, España.

Correspondencia: Dra. Amparo Morant Gimeno. Servicio de Neuropediatría. Hospital La Fe. Avda. Campanar, 21. E-46009 Valencia. E-mail: med012418@nacom.es.

© 2001, REVISTA DE NEUROLOGÍA CLÍNICA

mento, aunque parcialmente desconocido todavía.

### **BASES NEUROPATOLÓGICAS**

Nadie pone en duda que el estudio anatomopatológico del cuerpo humano ayuda al conocimiento de la gran mayoría de las enfermedades. En el caso del autismo sólo se han estudiado los cerebros de unos 50 sujetos autistas, sin que se hayan empleado las técnicas más actuales de laboratorio, incluidas las de inmunohistoquímica. Ello se debe sobre todo a que hasta hace poco tiempo el autismo era considerado una enfermedad funcional exclusivamente psiquiátrica.

Las anomalías anatómicas más halladas se localizan en las porciones inferiores de los hemisferios cerebelosos y se acompañan de pérdida celular.

Williams et al [4] notaron un aumento en la densidad celular en el cerebelo, en uno de cada cuatro casos estudiados [4]. Ritvo et al [5] registraron una disminución del número de células de Purkinje en el vermis y en los hemisferios cerebelosos, en otros cuatro casos. En otros estudios, Bauman [6] encontró un aumento de la densidad celular y un decrecimiento del volumen celular bilateralmente en el hipocampo, subículo, la corteza entorrinal, porciones de la amígdala, el cuerpo mamilar y el núcleo septal medial. Todas las investigaciones realizadas hasta el momento concluyen que los cambios estructurales encontrados eran coherentes con una afección prenatal del desarrollo de porciones del sistema límbico y los circuitos cerebelosos, aproximadamente antes de las 30 semanas de gestación.

### **BASES DE NEUROIMAGEN**

El papel de la neuroimagen para explorar e

identificar la base biológica de los trastornos neurológicos está todavía en sus inicios, pero gracias a ella los estudios van avanzando. Desde un punto de vista práctico, hay que considerar que la neuroimagen puede dividirse en dos áreas: la estructural y la funcional.

Las técnicas de neuroimagen estructural permiten observar la anatomía cerebral y encontrar distintas alteraciones que podrían relacionarse con el autismo, mediante la comparación con cerebros de personas sanas. Entre estas técnicas se encuentran la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM); esta última es la más empleada en el tipo de trastornos que nos ocupa, ya que permite, entre otros aspectos, estudiar los volúmenes de determinadas estructuras cerebrales.

Los estudios de RM de los cerebros de las personas autistas han puesto de manifiesto numerosas anomalías, aunque ninguna de ellas se considere específica o patognomónica de esta entidad. En la mayoría de las investigaciones se observan alteraciones cerebelosas que comprometen al cerebelo en su conjunto, incluido el vermis cerebeloso, e implican pérdida neuronal [7], aunque inicialmente sólo se había implicado a los lóbulos VI y VII o al vermis de forma aislada [8]. Sin embargo, autores como Egaas et al observaron otras anomalías estructurales, que incluyen la pérdida de volumen parietal bilateral y el adelgazamiento de la parte posterior del cuerpo caloso, en el contexto de una atrofia, en el lugar donde se concentran las fibras parietocorticales [9]. El adelgazamiento de la parte posterior del cuerpo caloso y la atrofia cerebelosa son los dos hallazgos que con mayor frecuencia se encuentran en la RM craneal de los niños que diagnosticamos de autismo (A. Morant, observación personal).

También mediante RM se han hallado otras alteraciones estructurales como son la agenesia de la oliva superior, la disgenesia del núcleo facial, la disminución de las neuronas de Pur-

kinje, la hipoplasia del tronco cerebral y de la parte posterior del cerebelo, y el incremento de la densidad neuronal en la amígdala; todo ello indica que la neurogénesis de estos diferentes tipos de neuronas se produce aproximadamente durante la quinta semana de gestación [10].

Piven et al [11] encontraron un incremento del volumen cerebral en los individuos autistas tanto a expensas de la masa cerebral, como del tamaño de los ventrículos.

Las técnicas de neuroimagen funcional se emplean para examinar la actividad cerebral en su conjunto, o la actividad específica de vías bioquímicas o áreas del cerebro. Dentro de las mismas se incluyen la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), la tomografía por emisión de positrones (PET), la imagen de resonancia magnética funcional (RMf) y la resonancia magnética con espectroscopía (ERM). En la mayoría de las ocasiones, estas técnicas tienen un escaso papel práctico, aunque sí pueden orientar acerca de las terapias que se van a emplear.

La SPECT fue la primera técnica funcional que se desarrolló, aunque actualmente su resolución es menor que la de las más modernas. Se emplea para conocer el flujo cerebral y el papel de algunos neurotransmisores. En un estudio con SPECT cerebral en 23 niños diagnosticados de autismo, Ryu et al [12] encontraron, en 20 de los 23 pacientes, alteraciones en la perfusión cerebral, en cuanto a una disminución de la misma, localizadas en los hemisferios cerebelosos, en el tálamo, en los ganglios basales y en los lóbulos parietal, posterior y temporal; debe tenerse en cuenta que en todos estos casos la RM no demostró ninguna anomalía de las relacionadas con el autismo [12].

Con la PET pueden valorarse estructuras más pequeñas que con la SPECT, y se emplea también para evaluar la liberación de algunos neurotransmisores y las diferencias de flujo sanguíneo cerebral. En los estudios con PET

realizados en pacientes autistas se han observado ligeros incrementos, no siempre significativos, en la utilización global basal de la glucosa cerebral, principalmente en los núcleos basales y los lóbulos frontal, temporal y parietal; por contra, otros trabajos no han hallado diferencias significativas entre los sujetos que padecían un trastorno autista y controles. La ausencia de anomalías consistentes podría deberse, al igual que en otras técnicas empleadas, a la posible naturaleza heterogénea de este trastorno. Las anomalías encontradas consisten en la aparición de una o más alteraciones en regiones cerebrales cuyo consumo de glucosa es menor de lo normal, y se localizan en el lóbulo frontal posterior derecho, el putamen superior derecho y la sustancia blanca del lóbulo frontal derecho [13]. En otros casos se observaron anomalías en el córtex y en el estriado [14], o en los ganglios basales y en la circunvolución cingulada [15,16]. Otro estudio realizado con PET, en el que cinco individuos masculinos con nivel funcional alto y autismo se compararon con un grupo de control, mostró una dominancia hemisférica inversa durante la estimulación auditiva verbal, tendencia hacia una activación disminuida de la corteza auditiva durante la estimulación auditiva, y activación cerebelosa también disminuida durante la percepción auditiva no verbal, con todas las implicaciones que estos hallazgos conllevan sobre el lenguaje y su terapia en el trastorno autista [17].

La RMf se emplea con los mismos fines que las dos técnicas anteriores, pero con mayor resolución espacial y temporal. Los estudios en personas autistas realizados por Baron-Cohen et al [18] ponen de manifiesto que, al realizar inferencias mentales acerca de los ojos (teoría de la mente), se produce una activación de las regiones frontotemporales, pero no de la amígdala.

La ERM se utiliza para estudiar alteracio-

nes metabólicas en el cerebro de personas afectadas de distintas enfermedades. En el caso del autismo se emplea para el estudio metabólico de los hemisferios cerebelosos. En concreto, indica la existencia de una disminución significativa de la concentración de N-acetil-aspartico (NAA) en el cerebelo (por hipofunción o inmadurez neuronal) y una mínima o nula variación en las cantidades de los otros metabolitos más importantes: la creatinina (Cr) y la colina (Co), por lo que la relación NAA/Cr disminuye en los pacientes con autismo respecto a los controles [19,20].

### **BASES NEUROFISIOLÓGICAS**

La neurofisiología en el campo del autismo incluye estudios clínicos con electroencefalograma (EEG) y con potenciales evocados.

Hay que tener en cuenta que en la población autista existe un mayor riesgo de padecer epilepsia que en la población general; así, se considera que entre el 25 y el 33% de los autistas adultos padecen epilepsia, y presentan mayor riesgo si tienen un coeficiente de inteligencia muy bajo, agnosia verbal auditiva y/o un déficit motor.

Aún sin llegar a sufrir crisis, en la mayoría de los niños autistas se encuentran alteraciones en los EEG. Según los diferentes estudios estas crisis varían entre el 13 y el 83%, y son tanto más relevantes cuanto mejores son las condiciones y la duración del estudio, sobre todo durante el sueño [21,22]. En determinados casos, la regresión autista, que se produce con más frecuencia entre los 18 y los 24 meses de edad, se ha relacionado con epilepsia, con un EEG patológico o con el estado epiléptico con punta-onda continua durante el sueño.

Con todos estos hallazgos, aunque ninguno concluyente por sí mismo, se están planteando tratamientos con fármacos antiepilépticos

en los niños autistas en los que existe una alteración en la actividad eléctrica cerebral aun sin padecer crisis epilépticas, sobre todo si presentan problemas de lenguaje o alteraciones graves de la conducta; en general, se observa una mejoría del niño en cuanto a la conducta y el lenguaje a medida que mejora el trazado del EEG.

Los estudios con potenciales evocados no han mostrado anomalías importantes, ya sea en los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC) o en las respuestas de latencia media, en pacientes autistas sin retraso mental [23]. Desde el punto de vista práctico, los PEATC se emplean para descartar hipoacusia en el diagnóstico diferencial de los trastornos generalizados del desarrollo.

### **BASES NEUROBIOQUÍMICAS**

Dentro del apartado de las bases neuroquímicas del autismo hablaremos de la implicación de los neurotransmisores cerebrales y de la teoría opioide.

Tras las investigaciones a cerca de los neurotransmisores cerebrales en entidades como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer, estos también se han estudiado en el trastorno autista. El hallazgo neuroquímico más importante en el autismo es una elevación en los niveles de serotonina, tanto en las plaquetas como en suero, hasta en el 25% de las personas autistas [24]. La serotonina es un neurotransmisor cerebral implicado en numerosas funciones mentales como el comportamiento, el sueño, la agresividad, la ansiedad y la regulación afectiva. Además, actúa como factor trófico y modulador de la diferenciación neuronal durante el desarrollo. Se ha demostrado que los niveles de serotonina son más altos en los niños durante el desarrollo cerebral que en los adultos, así como que dichos valores declinan hacia la pubertad.

En 1961, Schain et al [25] descubrieron un incremento de los niveles plasmáticos de serotonina en los pacientes autistas que podría deberse al aumento del transporte de la serotonina en las plaquetas, o a la disminución de la liberación de serotonina por las plaquetas.

Recientemente, según estudios realizados mediante PET por Chugani et al [26], se ha comunicado que los niños presentan una capacidad de síntesis de serotonina de hasta del 200% respecto a los valores de los adultos hasta los 5 años; dicha capacidad disminuye progresivamente con la edad hasta alcanzar, alrededor de los 14 años, los valores de los adultos. Sin embargo, en los niños autistas existe un incremento progresivo en la capacidad de síntesis de la serotonina entre los 2 y los 15 años, que alcanza valores hasta 1,5 veces los de los adultos, sin existir la disminución progresiva que aparece en los niños normales. Estos resultados aportan ideas sobre la influencia de los cambios evolutivos en los niveles de serotonina con respecto a la fisiopatología del autismo.

Corroborando la implicación de la serotonina en el trastorno autista, estudios experimentales destacan que la depleción de serotonina en los animales de laboratorio genera la disminución de las espinas dendríticas en el hipocampo y de las células de Purkinje en el cerebelo, dos alteraciones histológicas que se han relacionado con el autismo [6].

Los trabajos de Cook et al [24] sugieren que la hiperserotoninemia en el autismo podría ser heterogénea y, en un subgrupo de sujetos, estar relacionada con un incremento en la capacidad de transporte de la serotonina y en otros, con una disminución en la capacidad de unión de la serotonina en los receptores 5-HT<sub>2A</sub>. Estas alteraciones deberían estar condicionadas genéticamente, ya que estudios realizados entre los familiares de niños autistas han demostrado que los hermanos de niños autistas poseen mayor nivel de seroto-

nina plaquetaria, que los niños sin hermanos autistas [27].

La mayor evidencia que indica que la serotonina está implicada en el autismo es la respuesta de estos pacientes a medicamentos que inhiben el transporte de serotonina. Los inhibidores del transporte de la serotonina incluyen el antidepresivo tricíclico clomipramina y los inhibidores de la recaptación de la serotonina como la fluoxetina, la sertralina, la fluvoxamina y la paroxetina. Estos fármacos reducen la agresión en más del 50% de los niños con autismo en estudios abiertos y doblemente ciegos [28,29].

El sistema catecolaminérgico también parece encontrarse implicado en los casos de autismo y se han hallado niveles elevados de norepinefrina plasmática [30] y de dopamina. Un hecho que avala estos datos es la disminución de las rabiets en algunos niños tratados con bloqueantes beta-adrenérgicos, así como la mejoría de los movimientos estereotipados y de los tics con la administración de antagonistas de la dopamina.

La risperidona es un fármaco antagonista de los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub>, y de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>7</sub>, por lo tanto, bloquea tanto los receptores dopaminérgicos como los serotoninérgicos. Se ha demostrado que esta sustancia tiene buen papel en el tratamiento de algunos de los síntomas que aparecen en el autismo [31]. Nosotros administramos risperidona en niños con trastorno autista y problemas graves de comportamiento y estamos obteniendo muy buenos resultados (Morant A, observación personal).

La investigación acerca de la función de los sistemas opioides en el desarrollo de la conducta social es controvertida. La teoría opioide propone que el autismo aparece desde la infancia debido a una sobrecarga de péptidos opiáceos sufrida por el sistema nervioso central (SNC), que afecta a los neurotransmisores cerebrales, de probable origen exógeno, y deri-

vados en gran parte de la incompleta digestión del gluten y de caseína de la dieta. Esta teoría fue inicialmente propuesta por Panksepp et al [32] en 1979 y ampliada por Reichelt et al con posterioridad [33].

Estos péptidos opioides se derivarían de la ruptura incompleta de ciertos alimentos, en concreto de los cereales que contienen gluten y de la caseína que procede de la leche y de los productos lácteos, aunque no se descarta que pudieran estar implicados otros alimentos.

La teoría consiste en: 1. Debe existir una alteración en las barreras corporales, como la mucosa intestinal y la barrera hematoencefálica, que provocaría el paso por ellas de péptidos que normalmente no las atravesarían y que llegarían al SNC donde provocarían efectos tóxicos, o 2. Un mal funcionamiento de las peptidasas intestinales que haría que los péptidos opiáceos nocivos no se convirtieran en metabolitos inocuos, pasando en este estado al torrente sanguíneo y, posteriormente, al SNC donde ejercerían su acción tóxica.

Este tipo de alteraciones podrían ser congénitas o adquiridas. En la alteración en la permeabilidad de la mucosa intestinal se habría implicado la deficiencia en el sistema sulfuro-transferasas [34], las inmunizaciones o vacunas, e incluso la infección intestinal por *Cándida albicans* [35], pero ninguna de ellas se ha demostrado totalmente. En cuanto a las vacunas hay que comentar que, aunque parece que en determinados casos la regresión autista ocurre inmediatamente después de la administración de una vacuna, son dos hechos que coinciden en el tiempo, alrededor de los 18 meses, tanto para la regresión autista, como para la inmunización con la vacuna triple vírica (antisarampión, anti-rubéola, anti-parotiditis), ya que es el virus del sarampión el que más se ha implicado en el autismo. Pero, por contra, estudios realizados en Gothenburg [36] y en Londres [37] sobre la prevalencia

del autismo durante largos períodos y en los cuales se incluyó la vacuna triple vírica no demuestran un incremento de los casos de autismo, a pesar de la inclusión de esta vacuna en la población infantil estudiada. Por lo tanto, no existen estudios que incluyan o excluyan de forma definitiva las vacunas como desencadenantes de una pequeña proporción de casos de autismo.

Los autores que abogan por un papel relevante del gluten y la caseína en la dieta dentro de la sintomatología del autismo preconizan una alteración en la permeabilidad de la mucosa intestinal, así como un incremento de péptidos opiáceos en la sangre, y, por lo tanto, en el SNC, que al final serían filtrados por la orina. Estos autores realizan una cromatografía de la orina de los niños autistas y encuentran el incremento de una serie de sustancias, las cuales relacionan con la degradación tanto del gluten como de la caseína; este hecho es menos relevante en las orinas de los niños sin este tipo de enfermedades.

Debido a que los padres de los niños que padecen un trastorno autista son conocedores de esta teoría, la exclusión del gluten y de la caseína de la dieta es una práctica relativamente frecuente en los niños autistas; la mayoría de las veces se realiza de forma autodidacta por los padres sin un control médico riguroso. Los estudios realizados al respecto –la mayoría observacionales– carecen de rigor científico y los resultados son muy variables, por lo que no puede concluirse si el empleo de este tipo de dieta aporta beneficios o no en cuanto al comportamiento y relación social del niño autista [38,39]; asimismo, no encuentra mejoría en los niños sometidos a dieta exenta de gluten y sí que informa de que el seguimiento de este tipo de dieta provoca mayor número de problemas de relación social a los niños y a sus familias. En Italia, Lucarelli et al [40] proponen que sí puede existir una relación entre distintos alimentos

y problemas neurológicos como el autismo, pero estos autores no llegan a ninguna conclusión relevante.

Así, en el contexto de esta teoría de los péptidos opiáceos se han ensayado tratamientos con fármacos antiopiáceos como la naltrexona. Los resultados no han sido universalmente positivos, aunque algún estudio los ha obtenido cuando estos fármacos se administran en dosis bajas [41]. En general, los resultados logrados se relacionan con la disminución de la hiperactividad y de las autoagresiones, pero debemos tener en cuenta que se han observado incrementos de las estereotipias [42].

### BASES NEUROGENÉTICAS

El papel de la genética en la etiología del desarrollo del autismo está totalmente demostrado [43,44]. La concordancia entre gemelos monocigotos y dicigotos es del 64 y del 3%, respectivamente [45,46]. El riesgo de recurrencia de tener un segundo hijo autista se cifra entre el 3 y el 7% [47,48], siendo el 5% de media unas 50 veces mayor que en la población general. Debido a que el 5% es más bajo que el 25 o el 50% de riesgo de los trastornos con herencia mendeliana, el autismo deber de ser originado por la combinación de varios, tal vez tres o más, genes diferentes (herencia poligénica) y con una penetrancia variable [49]. A pesar de todos estos datos, todavía no se ha definido el modelo de herencia en los casos de autismo.

Una de las anomalías cromosómica más frecuente relaciona con el autismo es el cromosoma X-frágil. Según los estudios de Cohen et al, se estima que del 2 al 5% de los niños autistas podrían tener un cromosoma X-frágil y que al menos el 15% de los niños con cromosoma X-frágil cumplirían los criterios para el diagnóstico de un trastorno autista [50].

Dentro de las alteraciones citogenéticas

en las personas con autismo, otros estudios implican al cromosoma 15, en concreto la parte proximal del brazo largo. Se han descrito 20 casos, de los cuales la alteración más frecuente fue la tetrasomía parcial del 15q o cromosoma 15q isocéntrico, la trisomía parcial de la parte proximal del 15q y la monosomía parcial del 15q. En todos los casos, el cromosoma 15 alterado era de procedencia materna [51].

En otros pacientes se preconiza el papel del cromosoma X en el desarrollo del autismo con el fin de explicar el mayor número de casos que se producen en el sexo masculino con respecto al femenino.

Un estudio realizado en 99 familias que cuentan entre sus miembros con algún afectado de trastorno autista demuestra una relación de esta enfermedad con los cromosomas 7q y 16p, pero sin conclusiones demostradas al respecto todavía [52].

La búsqueda de genes implicados en el autismo es complicada y, aunque se han vinculado numerosas cromosomas, actualmente carecemos de respuestas claras y se precisan más investigaciones [53,54].

### CONCLUSIONES

Todas estas teorías no tienen por qué ser excluyentes, pues pueden complementarse entre sí. En los niños autistas, los estudios neurobioquímicos favorecen los tratamientos farmacológicos mediante los cuales mejora su sintomatología con eficacia demostrada actualmente. Quedan pendientes de realizar estudios extensos en los que niños autistas con alteraciones en el EEG sean tratados precozmente con fármacos antiepilépticos, para comprobar o no la existencia de mejoría a largo plazo tanto de la actividad bioeléctrica cerebral como de la sintomatología y del lenguaje.

La dieta exenta de gluten y caseína carece,

por el momento, de una consistencia científica adecuada, aunque en algunos casos parece que funciona; así pues, son necesarios estudios con placebo y doblemente ciegos al respecto.

La teoría más consistente es la teoría genética, pero todavía no se encuentra totalmente aclarada y deberían llevarse a cabo numerosos estudios sobre el tema.

En resumen, el trastorno autista está condi-

cionado genéticamente y ocasiona alteraciones anatómicas, en los neurotransmisores, en las mucosas corporales y también en la actividad bioeléctrica cerebral, entre otras. Esta condición genética, posiblemente favorecida por una influencia ambiental insignificante para el cerebro de la mayoría de los sujetos, desarrollaría un trastorno autista en un cerebro genéticamente predispuesto.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 1 ed. Barcelona: Masson; 1995.
2. Kolvin I. Studies in childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classification. *Br J Psychiatry* 1971; 118: 381-4.
3. Rutter M. Practitioner review: routes from research to clinical practice in child psychiatry: retrospect and prospect. *J Child Psychol Psychiatry* 1998; 39: 805-16.
4. Williams RS, Hauser SL, Purpura DP, DeLong R, Swisher CN. Autism and mental retardation: neuropathologic studies performed in four retarded persons with autistic behavior. *Arch Neurol* 1980; 37: 749-53.
5. Ritvo ER, Freeman BJ, Scheibel AB, Duong T, Robinson H, Guthrie D, et al. Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSAC autopsy research project. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 862-6.
6. Bauman ML. Microscopic neuroanatomic abnormalities in autism. *Pediatrics* 1991; 87: 791-6.
7. Saitoh O, Courchesne E. Magnetic resonance imaging study of the brain in autism. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52 (Suppl): S219-S22.
8. Tuchman RF. Cómo construir un cerebro social: lo que nos enseña el autismo. *Rev Neurol Clin* 2000; 1: 20-33.
9. Egaas B, Courchesne E, Saitoh O. Reduced size of the corpus callosum in autism. *Arch Neurol* 1995; 52: 794-801.
10. Courchesne E. Brainstem, cerebellar and limbic neuroanatomical abnormalities in autism. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 269-78.
11. Piven J, Arndt S, Bailey J, Havercamp S, Andreasen NC, Palmer P. An MRI study of brain size in autism. *Am J Psychiatry* 1995; 52: 1145-9.
12. Ryu YH, Lee JD, Yoon PH, Kim DI, Lee HB, Shin YJ. Perfusion impairments in infantile autism on technetium-99m ethyl cysteinate dimer brain single-photon emission tomography: comparison with findings on magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 253-9.
13. Buchsbaum MS, Siegel B Jr, Wu JC, Hazlett E, Sicotte N, Haier R, et al. Brief report: attention performance in autism and regional brain metabolic rate assessed by positron emission tomography. *J Autism Dev Disord* 1992; 22: 115-25.
14. Siegel BV, Asarnow R, Tanguay P, Call JD, Abel L, Ho A, et al. Regional cerebral glucose metabolism and attention in adults with a history of childhood autism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4: 406-14.
15. Sears LL, Vvest C, Mohamed S, Bailey J, Ranson BJ, Piven J. An MRI study of the basal ganglia in autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999; 23: 613-24.
16. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Metzger M, Solimando A, Spiegel-Cohen J, Hollander E. Anterior cingulate gyrus volume and glucose metabolism in autistic disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1047-50.
17. Muller RA, Behen ME, Rothermel RD, Chugani DC, Muzik O, Mangner TJ, et al. Brain mapping of language and auditory perception in high-functioning autistic adults: a PET study. *J Autism Dev Disord* 1999; 29: 19-31.
18. Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, Bullmore ET, Brammer MJ, Simmons A, et al. Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 1981-8.
19. Otsuka H, Harada M, Mori K, Hisaoka S, Nishitani H. Brain metabolites in the hippocampus-amygdal region and cerebellum in autism: an <sup>1</sup>H-MR spectroscopy study. *Neuroradiology* 1999; 41: 519-27.
20. Chugani DC, Sundram BS, Behen M, Lee ML, Moore GJ. Evidence of altered energy metabolism in autistic children. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999; 23: 635-41.
21. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. II. Epilepsy. *Pediatrics* 1991; 88: 1219-25.
22. Tuchman RF, Jayakar P, Yaylali I, Villalobos R. Seizures and EEG findings in children with autism spectrum disorders. *CNS Spectrum* 1997; 3: 61-70.
23. Grillon C, Courchesne E, Akshoomoff N. Brainstem and middle latency auditory evoked potentials in autism and developmental language disorder. *J Autism Dev Disord* 1989; 19: 255-69.
24. Cook EH, Leventhal BL. The serotonin system in autism. *Curr Opin Pediatr* 1996; 8: 348-54.
25. Schain RJ, Freedan DX, Cohen DJ, Volkmar FR, Hoder EL, McPhedran P, et al. Whole blood serotonin in autistic and normal subjects. *J Child Psychiatry* 1987; 28: 885-900.
26. Chugani DC, Muzik O, Behen M, Rothermel R, Janisse JJ, Lee J, et al. Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann Neurol* 1999; 45: 287-95.
27. Piven J, Tsai GM, Nehme EM, Coyle JT, Folstein SE. Platelet serotonin, a possible marker for familial autism. *J Autism Dev Disord* 1991; 21: 51-9.
28. Cook E, Rowlett R, Jaselskis C, Leventhal B. Fluoxetine treatment of patients with autism and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 739-45.



29. McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Volkmar FR, Heninger GR, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 1001-8.
30. Cook E. Autism: review of neurochemical investigation. *Synapse* 1990; 6: 292-308.
31. Casaer P, Walleghe D, Vandenbussche I, Huang ML, De Smedt G. Pharmacokinetics and safety of risperidone in autistic children. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 89.
32. Panksepp J, Bishop P, Rossi J. Neurohumoral and endocrine control of feeding. *Psychoneuroendocrinol* 1979; 4: 89-106.
33. Reichelt KL, Knivsberg AM, Lind G. Probable etiology and possible treatment of childhood autism. *Brain Dysfunction* 1991; 4: 308-19.
34. Alberti A, Pirrone P, Elia M, Waring RH, Romano C. Sulphation deficit in low-functioning autistic children: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 420-4.
35. Shaw W, Kassen E, Chaves E. Increased urinary excretion of analogs of Krebs cycle metabolites and arabinose in two brothers with autistic features. *Clin Chem* 1995; 41: 1094-104.
36. Gillberg C, Hejlskov H. MMR and autism. *Autism* 1998; 14: 206-12.
37. Taylor B, Miller E, Farrington CP, Petropoulos MC, Favot-Mayaud I, Li J, et al. Autism and measles, mumps and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a casual association. *Lancet* 1999; 353: 2026-9.
38. Whiteley P, Rodgers J, Savary D. A gluten-free diet as an intervention for autism and associated spectrum disorders: preliminary findings. *Autism* 1999; 3: 45-65.
39. Sponheim E. Gluten-free diet in infantile autism. A therapeutic trial. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1991; 6: 704-7.
40. Lucarelli S, Frediani T, Zingoni AM, Ferruzzi F, Giardini O, Quintieri F, et al. Food allergy and infantile autism. *Panminerva Med* 1995; 3: 137-41.
41. Scifo R, Battican N, Quatropani MC. A double-blind trial with naltrexone in autism. *Brain Dysfunction* 1991; 4: 301-7.
42. Campbell M, Schopler E, Cueva JE, Hallin A. Treatment of autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 134-43.
43. Folstein SE, Piven J. Etiology of autism: genetic influences. *Pediatrics* 1991; 87: 767-73.
44. Rutter M, Bolton P, Harrington R, Le Couteru A, Macdonald H, Simonoff E. Genetic factors in child psychiatric disorders. I. A review of research strategies. *J Child Psychol Psychiatry Allied Dis* 1990; 31: 3-37.
45. Folstein E, Rutter M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry Allied Dis* 1997; 18: 297-321.
46. Ritvo ER, Freeman BJ, Mason-Brothers A, Mo A, Ritvo AM. Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of afflicted twins. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 74-7.
47. Rutter M, Bailey A, Simonoff E, Pickles A. Genetic influences and autism. In Cohen DJ, Volkmar FR, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 2 ed. New York: John Wiley; 1997. p. 370-87.
48. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995; 25: 63-77.
49. Pickles A, Bolton P, Macdonald H, Bailey A, Le Couteur A, Sim CH, et al. Latent-class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error: a twin and family history study of autism. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 717-26.
50. Cohen IL, Sudhalter V, Pfadt A, Jenkins EC, Brown WT, Vietze PM. Why are autism and the fragile-X syndrome associated? Conceptual and methodological issues. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 195-202.
51. Wolpert CM, Menold MM, Bass MP, Qumsiyeh MB, Donnelly SL, Ravan SA, et al. Three probands with autistic disorder and isodicentric chromosome 15. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2000; 96: 365-72.
52. Martinsson T, Johannesson T, Vujic M, Sjostedt A, Steffenburg S, Gillberg C, et al. Maternal origin of inv dup (15) chromosomes in infantile autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1996; 5: 185-92.
53. Szatmari P. Heterogeneity and the genetics of autism. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24: 159-65.
54. Turner M, Barnby G, Bailey A. Genetic clues to the biological basis of autism. *Mol Med Today* 2000; 6: 238-44.

#### BASES NEUROBIOLÓGICAS DEL AUTISMO

**Resumen.** El autismo es un trastorno generalizado del desarrollo, de inicio precoz, que presenta alteraciones en la relación social, en la comunicación/lenguaje y en un espectro restringido de conductas e intereses. Este trastorno fue descrito por el psiquiatra austriaco Leo Kanner en 1943 y, a pesar de las investigaciones realizadas desde entonces, sus causas no se han determinado con exactitud. Esta revisión pretende realizar una puesta al día de las últimas investigaciones en cuanto a las bases neurobiológicas del autismo y también se abordan los aspectos neuroanatómicos, neurorradiológicos, neurofisiológicos, metabólicos y genéticos del mismo. [REV NEUROL CLIN 2001; 2: 163-71] [<http://www.revneurologia.com/RNC/b010163.pdf>]

**Palabras clave.** Autismo. Bases neurobiológicas. Genética. Neuroanatomía. Neurofisiología. Neuroimagen. Neurotransmisores. Teoría opioide.

#### BASES NEUROBIOLÓGICAS DO AUTISMO

**Resumo.** O autismo é uma deficiência generalizada do desenvolvimento, de começo precoce que apresenta alterações na relação social, na comunicação/linguagem e em um espectro restringido de comportamentos e interesses. Esta deficiência foi descrita pela psiquiatra austriaca Leo Kanner em 1943 e, apesar das investigações levadas a cabo dali em diante, suas causas não foram determinadas com precisão. Esta revisão busca levar uma colocação ao dia das últimas investigações como para as bases neurobiológicas do autismo e também se abordam os aspectos neuroanatómicos, neurorradiológicos, neurofisiológicos, metabólico e genético do mesmo. [REV NEUROL CLIN 2001; 2: 163-71] [<http://www.revneurologia.com/RNC/b010163.pdf>]

**Palavras chave.** Autismo. Bases neurobiológicas. Genética. Neuroanatomia. Neurofisiologia. Neuroimagem. Neurotransmisores. Teoria opioide.