

BIOQUIMICA DE LOS SINDROMES AUTISTAS

R.H. WARING y L. KLOVRZA

School of Biochemistry,
The University of Birmingham,
Edgbaston,
Birmingham,
B15 2TT, Gran Bretaña.

El autismo constituye un trastorno generalizado del desarrollo que se caracteriza por un aislamiento del contacto social y por ciertas conductas repetitivas u obsesivas, con frecuentes brotes de hiperactividad. Sus fundamentos bioquímicos son aún relativamente poco conocidos, aunque diversos grupos de investigadores¹ han hallado niveles altos de serotonina y dopamina en estos individuos. Se cree que el autismo es un trastorno heterogéneo, debido a muy distintas causas. Hemos estudiado un subgrupo de niños autistas procedentes de familias con historial tanto de migraña como de alergias alimentarias. El diagnóstico de los niños fue realizado mediante consulta con pediatras según los criterios del ICD-10; además teníamos noticia de que sus síntomas empeoraban ante los mismos alimentos que desencadenan los ataques de migraña (queso, chocolate, plátanos, cítricos).

La migraña suele ir asociada a bajos niveles de la enzima P-sulfotransferasa (PST), que se encuentra en numerosos tejidos y órganos, como hígado, cerebro, plaquetas sanguíneas y tracto gastrointestinal. El PST enlaza los fenoles y aminas con sulfatos inorgánicos a través de una molécula dadora, la 3'-fosfo-adenosina-5'-fosfosulfato (PAPS); los compuestos resultantes son farmacológicamente inactivos. Algunos autores han apuntado que cuando existen bajos niveles de PST aumenta la concentración de aminas neurotransmisoras en el cerebro y que esto es lo que ocasiona los ataques de migraña². Esta

¹ *Arch. Gen. Psychiat*, 1997, 42, 780-783.

² *Cephalalgia*, 1994, 14, 210-214.

falta de sulfatación también podría deberse a un descenso en los niveles de sulfatos, ya que este es el factor que lo determina; tales circunstancias se dan también en otros tipos de disfunción neurológica³.

El paracetamol (acetaminofén) actúa como sustrato del PST y puede emplearse para comprobar la capacidad de sulfatación; si el nivel de metabolitos sulfatados de paracetamol es reducido, también tendrán baja sulfatación las aminas y los fenoles. Se administró a niños autistas y a un grupo de control de las mismas edades 250 mg de paracetamol a las 8.00 horas, recogiendo toda la orina excretada durante las ocho horas siguientes. Después de medir el volumen total se conservó una fracción (10 ml) y se almacenó a -20°C hasta el momento de analizarla mediante cromatografía líquida de alta presión (hplc)⁴. Aunque la formación del metabolito glucurónido era igual en ambos grupos, los niños autistas producían mucho menos sulfato de paracetamol. Se halló la razón entre el sulfato de paracetamol y el glucurónido (S/G) en cada niño. En 83 autistas (edad media 9,7 años, edades entre 3,6 y 15,8 años), la media de S/G era de 0,83 (entre 0,22 y 2,88), mientras que los valores medios en el grupo de control eran de 3,3 (entre 1,79 y 10,6). Esto indica que en muchos de los niños autistas investigados existía un déficit en la sulfatación del paracetamol y posiblemente también de las aminas/fenoles.

Puesto que el nivel de PST puede ser otro factor importante en el autismo, se obtuvieron los valores de niños autistas y de un grupo de control en las plaquetas en sangre, mediante ensayo normal con PAPS radiomarcado⁵. En 11 niños autistas con historia familiar de migrañas o alergias alimentarias, la actividad media del PST era de 0,019 nmol/mg de proteína/minuto, entre 0,003 y 0,038, mientras que la media del grupo de control era de 0,13 nmol/mg de proteína por minuto entre 0,061 y 0,22. En este subgrupo de autistas, por tanto, la actividad del PST se hallaba enormemente reducida. Sin embargo, en algunos pacientes autistas sin alergias alimentarias aparentes, la actividad del PST no resultaba diferente del grupo de niños de control.

Se obtuvieron medidas del sulfato inorgánico en plasma en otros 38 niños autistas (edad media, 6,5 años) mediante hplc sobre muestras de sangre obtenidas entre las 8.00 y las 9.00 en ayunas. Los valores medios fueron de $0,97 \pm 0,43$ nmol/mg proteína, mientras que las cifras en el grupo de control (18 niños, edad media, 7,0 años)

³ *Neurosci. Lett.*, 1990, 110, 216-220.

⁴ *Xenobiotica*, 1991, 21(5), 689-693.

⁵ *Clin. Chem. Acta*, 1980, 103, 79-90.

fueron de $4,93 \pm 1,68$ nmol/mg proteína. Estos resultados indicaban un acusado descenso de los niveles de sulfatos en los autistas. Se obtuvieron las concentraciones de cisteína en las mismas muestras de sangre ya que este aminoácido no sólo es excitotóxico, sino también precursor del sulfato. Las proporciones cisteína/sulfato en los autistas eran de 1345 ± 1080 (en el grupo de control, 98 ± 27). También se determinaron las secreciones urinarias de sulfatos (con corrección de creatinina) y de los aniones sulfito, tiosulfato y tiocianato en ambos grupos. En 96 niños autistas (edad media 8,0 años), los valores de aniones excretados por orina fueron: sulfato libre, $6,100 \pm 1,78$ nmol/ml; sulfito, $4,7 \pm 68$ nmol/ml; tiosulfato, 112 ± 107 nmol/ml; y tiocianato, 32 ± 27 nmol/ml. En los 44 niños de control (edad media 8,1 años), los valores fueron: sulfato, $4,9 \pm 4,6$ μ mol/ml; sulfito, $0,8 \pm 0,4$ nmol/ml; tiosulfato, $10,1 \pm 9,8$ nmol/ml, y tiocianato, $50,6 \pm 52,8$ nmol/ml. Estas cifras indican que los niños autistas suelen mostrar niveles reducidos de sulfatos en plasma, y mayor excreción urinaria de sulfato, sulfito y tiosulfato, pero menor de tiocianato en comparación con los niños normales. Estos resultados parecen apuntar hacia un defecto general en el metabolismo de los aniones que contienen azufre, y pueden reflejar bajos niveles de sulfito-oxidasa, carencia generalmente asociada a la existencia de disfunciones neurológicas. Los reducidos niveles de tiocianato en el autismo quizá se deban a bajos niveles de rodanasa, el enzima que elimina los iones de nitrilo (CN⁻, cianuro) del organismo.

Los bajos niveles de sulfatos en plasma pueden traer diversas consecuencias. En primer lugar, la capacidad de inactivación de aminas y fenoles endógenos o exógenos se verá reducida, por lo que los niños autistas pueden tener mayor tendencia a los desequilibrios en las aminas de los neurotransmisores que controlan el estado de ánimo y la conducta. También pueden mostrar reacciones inesperadas a algunos alimentos y fármacos. Otra consecuencia sería una menor sulfatación de las proteínas de mucina que cubren las paredes del tracto gastrointestinal, lo que puede dar lugar a inflamación con una mayor permeabilidad de los péptidos y de las proteínas⁶. En muestras de sangre y orina de autistas se han hallado péptidos que pueden inducir respuestas alérgicas o neurotóxicas⁷. Así pues, las alteraciones en los niveles de aniones que contienen azufre posiblemente constituyan un factor subyacente a los síndromes autistas.

⁶ *Lancet*, 1993, 1, 711-714.

⁷ *Biological Perspectives in Autism*, 1993, pub. Sunderland University Press.

