



1. TEMAS INTRODUCTORIOS

1.4. Causas del autismo

Autor: Dr. Francesc Cuxart (ASEPAC-Barcelona-ES)

(Basado en el libro: El autismo: aspectos descriptivos y terapéuticos. F. Cuxart. Archidona. MÁLAGA. *Aljibe*. 2000).

Etiología

Introducción

La historia del autismo nos muestra que, desde la primera definición del síndrome (1943) y hasta la década de los 60, las teorías sobre las causas del trastorno eran fundamentalmente de tipo psicógeno. Concretamente, se postulaba que la conducta que presentaban aquellos niños y niñas era consecuencia de un trastorno psicológico surgido durante la génesis de los primeros vínculos afectivos con los padres, los cuales eran personas muy frías emocionalmente y con poco interés en las relaciones humanas.

Esta situación no empezó a cambiar hasta mediados de los años sesenta y a raíz de los estudios de seguimiento. Específicamente, fue la observación de que al llegar a la adolescencia una proporción importante de los individuos con autismo manifestaban crisis epilépticas, lo que despertó las sospechas de que los factores orgánicos tenían que desempeñar, por fuerza, un papel relevante en el origen del síndrome. A partir de este momento se iniciaron las investigaciones biológicas para intentar determinar las causas concretas del autismo, investigaciones que fueron progresivamente en aumento y que aunque hasta la fecha no han permitido precisar los procesos etiológicos y patogénicos concretos, sí que han puesto en evidencia que las teorías psicógenas del autismo no están sustentadas por los datos empíricos, y que el origen de este trastorno hay que buscarlo en factores genéticos, metabólicos o víricos que, individual o conjuntamente, provocan una alteración prenatal (en la inmensa mayoría de los casos) que conduce a un desarrollo anormal del SNC y que se expresa posteriormente a través de una amplia sintomatología conductual.

Estudios genéticos

Después de muchos años sin que se valorara la posibilidad de que la etiología del autismo tuviera un componente genético importante, dos hechos modificaron sensiblemente esta perspectiva (Bailey y col., 1996). En primer lugar, los resultados de ciertos estudios, que pusieron en evidencia una asociación importante entre el autismo y trastornos genéticos específicos (síndrome X-frágil, esclerosis tuberosa). Y en segundo lugar, el descubrimiento de unas prevalencias significativamente mayores en los hermanos de niños con autismo que en la población general.

En los últimos tiempos, los estudios genéticos sobre el autismo se han multiplicado, centrándose en tres líneas fundamentales de investigación (Cuxart, 1999):

1) Riesgo genético



- 2) Asociaciones con trastornos genéticos conocidos
- 3) Marcadores genéticos

Estudios de riesgo genético

Las investigaciones de riesgo genético de casos no asociados a ningún trastorno médico conocido, eso es, idiopáticos, se realizan a través de los estudios gemelares y familiares. Los trabajos pioneros en este campo fueron los de Folstein y Rutter (1977a y b) y de Steffenburg (1989), y de los más actuales hay que destacar los de Bolton (1994) y Bailey (1995). Los resultados de todos ellos hacen pensar en la existencia de un factor genético importante en los casos de autismo idiopático. Así, y para citar solamente los trabajos más recientes, en el estudio de Bailey (1995) se hallaron concordancias de autismo muy elevadas en los pares de gemelos monozigóticos (60%) y muy bajas (0%) en los dizigóticos.

Asociaciones con trastornos cromosómicos específicos

Una revisión de los estudios correspondientes deja entrever que existen dos entidades con las que se han hallado asociaciones relativamente importantes con el autismo, y que son el síndrome X-Frágil y la esclerosis tuberosa.

Marcadores genéticos

Para llevar a cabo una selección inicial de los genes candidatos, en el caso del autismo se tienen en cuenta las alteraciones estructurales del cerebro y del metabolismo de los neurotransmisores. En estos momentos hay tres genes candidatos: HRAS (Herault y col., 1993; Comings y col., (1996); 5HTT (Cook y col., 1997); y HLA (Daniels y col., 1995; Warren y col. 1996). Los estudios, de todas formas, se encuentran en su fase inicial.

Alteraciones estructurales del SNC

Así como los estudios genéticos intentan determinar los factores etiológicos básicos, las investigaciones orientadas a la detección de anomalías del cerebro, ya sean estructurales o funcionales, pretenden establecer los procesos patogénicos responsables de los síntomas clínicos del síndrome.

Actualmente, y en relación con los defectos estructurales, una de las hipótesis más consistentes de una alteración localizada del cerebro está relacionada con la disminución del tamaño del cerebelo (Courchesne y col., 1987, 1988, 1998; Hashimoto y col., 1995) y también, aunque mucho menos frecuente, su agrandamiento (Courchesne y col., 1994). De todas formas, hay estudios que no han confirmado estas las alteraciones del cerebelo (Garber y Ritvo, 1992; Holttum y col., 1992; Piven y col., 1992).

Globalmente, sin embargo, las investigaciones sobre las alteraciones anatómicas del cerebro de sujetos con autismo están dando resultados poco concluyentes, puesto que además de haberse encontrado anomalías (además de en el cerebelo) en otras muchas áreas, hay trabajos en los que no se ha encontrado ninguna patología (Ritvo y Garber, 1988; Garber y col., 1989; Garber y Ritvo, 1992; Holttum y col., 1992).



Solamente con un aumento del rigor metodológico de las investigaciones, que implique una especificación operativa de las muestras, y que permita que puedan replicarse los resultados, podrá avanzarse en la determinación de los procesos patogénicos del autismo.

Alteraciones funcionales del SNC

Imagen cerebral

Las nuevas técnicas de imagen funcional (PET y SPECT) están permitiendo estudiar el cerebro en funcionamiento. En el caso del autismo, los estudios tampoco son concluyentes, pero en algunas investigaciones se han encontrado ciertas anomalías en zonas concretas del cerebro. Así, en un estudio de George y col. (1992) se rinde cuenta de una baja perfusión en la región temporal derecha y en ambos lóbulos frontales, mientras que en el de Gillberg y col. (1993) se detectó una baja perfusión en el lóbulo temporal.

Neuroquímica

Hace ya mucho tiempo que se está investigando la posible existencia de trastornos de los neurotransmisores en el autismo. En concreto, los trastornos perceptivos del autismo condujeron al estudio de la *serotonina*; las conductas estereotipadas al de la *dopamina*, mientras que las conductas estereotipadas y la sensibilidad disminuida al dolor orientaron los estudios de los *opiáceos* (Bailey y col., 1996). De todas estas investigaciones, las más consistentes parecen ser las referidas a los sistemas serotoninérgicos, puesto que hay datos que indican niveles elevados de serotonina en un 25%, aproximadamente, de la población con autismo (Cook, 1990).

Conclusiones

La principal conclusión que podemos extraer del conjunto de investigaciones acerca de la etiología del autismo es que, a pesar de la multitud de datos disponibles, estamos muy lejos aún de poder desarrollar un modelo neurobiológico del autismo. Y es evidente que para avanzar en este sentido hace falta, además de dirigir los esfuerzos hacia aquellas líneas de investigación más prometedoras (genética molecular, estudios familiares, neuroimagen funcional), aumentar el rigor metodológico, sobretudo en tres aspectos:

1. Tecnología biomédica
2. Criterios diagnósticos
3. Selección de muestras



Epidemiología

Estudios de prevalencia

Los primeros estudios de prevalencia del autismo fueron los Lotter de (1966), y durante mucho tiempo los porcentajes se situaron entre los 4 y los 5 casos por 10.000. Actualmente, sin embargo, las prevalencias han aumentado de forma significativa y se hallan alrededor del 10 por 10.000. Pero esto no significa, necesariamente, que el autismo sea ahora más frecuente que hace unas décadas. Las causas más probables de este incremento son las modificaciones en los criterios diagnósticos y la mayor precisión de los métodos de detección.

Problemas médicos asociados

Según los datos de los que disponemos podemos afirmar que alrededor de un 25 o 30% de las personas con autismo presentan algún trastorno médico asociado, siendo los más frecuentes los siguientes:

- Ceguera y/o sordera
- Esclerosis tuberosa
- Neurofibromatosis
- Epilepsia

También es verdad, que en los casos de autismo con deficiencias mentales severas o profundas, los porcentajes citados aumentan considerablemente.

Distribución por sexos

El autismo es mucho más frecuente en el sexo masculino que en el femenino y en una proporción de entre 1/3 y 1/4. Asimismo, las personas con autismo del sexo femenino tienden a estar más afectadas que las del sexo masculino, o dicho de otra forma, hay muy pocas mujeres con autismo de "nivel alto".

Las causas de esta mayor preponderancia masculina y de la mayor gravedad de los casos femeninos son desconocidas, pero es evidente que constituyen argumentos sólidos en favor de las hipótesis genéticas del autismo.



Referencias bibliográficas

- BAILEY, A., LE COUTER, A., GOTTESMAN, I., BOLTON, P., SIMONOFF, E., YUZDA, E., y RUTTER, M. (1995). Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, 25, 63-77.
- COMINGS D.E., WU, S.J., MUHLEMAN, D., y SVERD, J. (1996). Studies of the c-Harvey-Ras gene in psychiatric disorders. *Psychiatric Research*, 63, 25-32.
- COOK, E., COURSCHENE, R., LORD, C., COX, N.J., YAN, S., LINCOLN, A., y HAAS, R. (1997). Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Molecular Psychiatry*, 2, 247-250.
- COOK, E. (1990). Autism: review of neurochemical investigation. *Synapse*, 6, 292-308.
- COURCHESNE, E., HESSELINK, J.R., JERNIGAN, J.R., y YEUNG-COURCHESNE, R. (1987). Abnormal neuroanatomy in a nonretarded person with autism. *Archives of Neurology*, 25, 19-22.
- COURCHESNE, E., YEUNG-COURCHESNE, R., PRESS, G.A., HESSELINK, J.R., y JERNIGAN, T.L. (1988). Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *New England Journal of Medicine*, 318, 1349-1354.
- COURCHESNE, E., TOWSEND, J., y SAITO, O. (1994). The brain in infantile autism: posterior fossa structures are abnormal. *Neurology*, 44, 214-223.
- COURCHESNE, E. (1998). Las anomalías de la actividad cerebelosa de los autistas pueden alterar los sistemas corticales y subcorticales: nueva hipótesis. En *Actas del V Congreso Internacional Autismo-Europa "Barcelona-96"*. Madrid. Escuela Libre Editorial.
- CUXART, F. (1999). Factores etiológicos del autismo. *Aula Médica Psiquiátrica*, 1(2), 178-186.
- DANIELS, W., WARREN, R., ODELL, J., MACIULIS, A., BURGER, R., y TORRES, A. (1995). Increased frequency of the extended or ancestral haplotype B44-SC30-DR4 in autism. *Neuropsychobiology*, 32, 120-123.
- FOLSTEIN, S. y RUTTER, M. (1977). Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 18, 297-321.
- FOLSTEIN, S. y RUTTER, M. (1977). Genetic influences and infantile autism. *Nature*, 265, 726-728.
- GARBER, H., RITVO, E., CHIU, L., GRISWOLD, V., KASHANIAN, A., FREEMAN, B., y OLDENDORF, W. (1989). A magnetic resonance study of autism: normal fourth ventricle size and absence of pathology. *American Journal of Psychiatry*, 146, 667-688.
- GARBER, H. y RITVO, E. (1992). Magnetic resonance imaging of the posterior fossa in autistic adults. *American Journal of Psychiatry*, 149, 245-247.
- GEORGE, M., COSTA, D.C., KOURIS, K., RING, H.A., y ELL, P.J. (1992). Cerebral flood blow abnormalities in adults with infantile autism. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 180, 413-417.
- GILLBERG, C. (1989). Asperger Syndrome in 23 Swedish children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 31, 520-531.
- GILLBERG, I.C., BJURE, J., UVEBRANT, P., VESTERGREN, E., y GILLBERG, C. (1993). SPECT (Single photon emission computed tomography) in 31 children and adolescents with autism and autistic-like conditions. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 2, 50-59.
- HASHIMOTO, T., TAYAMA, M., MURAKAWA, M., YOSHIMOTO, T., MIYAZAKI, M., HARADA, M., y KURODA, Y. (1995). Development of the brainstem and cerebellum in autistic patients. *Journal of autism and Developmental Disorders*, 25, 1-18.
- HERAULT, J., PERROT, A., BARTHÉLÉMY, C., BUCHLER, M., CHERPI, C., LEBOYER, M., SAUVAGE D., LELORD, G., MALLET, J., y MUH, J.P. (1993). Possible association of c-Harvey-Ras-1 (HRAS-1) marker with autism. *Psychiatry Research*, 46, 261-267.
- HOLTUM, J., MINSHEW, N., SANDERS, R., y PHILLIPS, N. (1992). Magnetic resonance imaging of the posterior fossa in autism. *Biological Psychiatry*, 32, 1091-1101.
- KANNER, L. (1973). To what extent is early infantile autism determined by constitutional inadequacies? En L. Kanner, (Ed.). *Childhood psychosis*. New York. John Wiley and Sons.



- LOTTER, V. (1966). Epidemiology of autistic conditions. I. Prevalence. *Social Psychiatry*, 1, 124-137
- PIVEN, J., NEHME, E., SIMON, J., BARTA, P., PEARLSON, G., y FOLSTEIN, S. (1992). Magnetic resonance imaging in autism: measurement of the cerebellum, pons and fourth ventricle. *Biological Psychiatry*, 31, 491-504.
- PIVEN, J., WZOREK, M.A., LANDA, R., LAINHART, J., BOLTON, P., CHASE, G.A. y FOLSTEIN, S. (1994). Personality characteristics of the parents of autistic individuals. *Psychological Medicine*, 24, 783-795.
- RITVO, E., y GARBER, H. (1988). Cerebellar hypoplasia and autism (letter). *New England Journal of Medicine*, 319, 1152.
- RUTTER, M. (1994). Psychiatric genetics: research challenges and pathways forward. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 54, 185-198.
- STTEFENBURG, S., GILLBERG, C., HELGREN, L., ANDERSON, L., GILLBERG, L., JAKOBSSON, G., y BOHMAN, (1989). A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 30, 405-416.
- WARREN, R., SINGH, V., AVERETT, R., ODELL, J., MACIULIS, A., BURGER, R., y DANIELS W. (1996). Immunogenetic studies in autism and related disorders. *Molecular Chemical Neuropathology*, 28, 77-81.
- WOLFF, S., NARAYAN, S. y MOYES, B. (1988). Personality characteristics of parents of autistic children: a controlled children study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 29 (2), 147-165.