

MODELOS NEUROBIOLÓGICOS DEL TRASTORNO DEL AUTISTA

A. Díez Cuervo

Director Médico del Hospital Instituto San José de Madrid

RESUMEN: El diagnóstico del trastorno autista (TA) viene condicionado por la existencia de síntomas característicos que afectan a la comunicación, la conducta, el desarrollo social y los procesos cognitivos, permaneciendo ocultos, en una gran proporción de los casos, su etiología y los mecanismos patogénicos que dan lugar al trastorno. Sin embargo, en los últimos años, la investigación neurobiológica ha comenzado a proporcionar resultados que sugieren que el TA es un síndrome que puede encontrarse en una gran variedad de trastornos clínicos, sospechándose la existencia de un proceso causativo biológico común que va a dar lugar a un cuadro clínico de gravedad variable, en el que pueden influir factores genéticos, infecciosos, bioquímicos, inmunológicos, de desarrollo cerebral, etc. El propósito de esta comunicación es presentar una revisión global del estado actual de estos conocimientos, con sus posibles implicaciones en la etiopatogenia del TA, y las tendencias y objetivos en la futura investigación.

INTRODUCCIÓN

La definición de una enfermedad no sólo se basa en la especificación de los signos y síntomas que le son características, sino que, generalmente, se explica por la causa etiológica, la anomalía subyacente y los mecanismos patogénicos que la producen. Sin embargo, en el autismo infantil su definición continúa estando basada, casi únicamente, en los planteamientos originales que Kanner describió en 1943 (1), en cuanto a los rasgos patognomónicos y básicos del trastorno, como un síndrome conductual específico que se manifiesta, fundamentalmente, por una alteración característica de la comunicación, el lenguaje, las relaciones sociales y los procesos cognitivos, desde el nacimiento o en las primeras etapas de la vida, donde lo importante no es sólo el retraso o el déficit de la anomalía, sino la desviación profunda y generalizada del desarrollo, sin que se conozca todavía una etiología única dominante, la causa subyacente y los mecanismos patogénicos aunque, cada vez con mayor evidencia, se sospeche la existencia de un proceso biológico común y polivalente, que va a alterar el funcionamiento cerebral de los sujetos que lo padecen, dando lugar a un cuadro característico pero de gravedad, amplitud e intensidad variables.

El fracaso que, hasta la fecha, han obtenido muchos de los planteamientos de la investigación por encontrar la etiología de este síndrome se debe a que, frecuentemente, se ha intentado identificar y reducir el problema a un déficit básico único, bien de tipo

neuropsicológico, neurofisiológico o neuropatológico, sin poder lograr el propósito, al comprobar que el autismo es un síndrome general que se encuentra en una gran variedad de trastornos clínicos, sospechándose que la base orgánica subyacente y los mecanismos etiopatogénicos sean tan sutiles y complejos que no resulte fácil detectarlos, al menos en el momento actual de nuestros conocimientos.

Sin embargo, en los últimos años, la investigación ha comenzado a proporcionar resultados, todavía limitados y necesitados de más comprobaciones, que sugieren que determinadas alteraciones (procesos infecciosos, anomalías estructurales e histopatológicas del cerebro, modelos específicos metabólicos, errores genéticos, etc.) sin capacidad etiológica exclusiva en la mayoría de los casos pueden interrelacionarse para desencadenar la aparición del trastorno básico, aunque sus características, severidad y evolución puedan verse afectadas por otras variables todavía desconocidas. Dos cuestiones, sin embargo, parecen cada vez más rotundas : 1) el convencimiento de que el trastorno se encuentra en el cerebro de los niños y no en sus padres, y 2) que debe existir una heterogeneidad etiológica que, en su día, permitirá establecer y diferenciar subgrupos característicos del mismo síndrome. Con una intención exclusivamente didáctica, y sin que suponga preponderancia en el orden establecido, a continuación se resume el estado actual de nuestros conocimientos sobre las diferentes causas etiológicas sugeridas en las distintas investigaciones que podrían conducir a la aparición del trastorno autista.

I. PROCESOS INFECCIOSOS E INMUNOLÓGICOS

Es bien conocido que una invasión vírica del sistema nervioso central (SNC) puede producir una psicopatología grave que, en algunos casos, puede identificarse como autismo infantil aunque, en ocasiones, su presentación se advierta después del nacimiento e, incluso, tras varios meses de vida con un desarrollo normal, ya que ciertos virus son persistentes y pueden continuar produciendo daño cerebral después de la infección inicial del feto, en un concepto de encefalitis vírica crónica, con la aparición tardía de la enfermedad, semejante al efecto de los denominados "virus lentos".

Aunque existen trabajos anteriores (2), fué Chess y col. (3,4) quienes establecieron con precisión al virus de la rubeola como una etiología evidente en la facilitación de autismo. Desde entonces, numerosos autores (5-8) describen casos de autismo infantil consecutivos a infecciones intrauterinas y postnatales por diversos agentes infecciosos (citomegalovirus, herpes simple, toxoplasmosis gondii, sífilis, etc).

En relación con esta teoría vírica del autismo se ha sugerido la hipótesis de que estos niños posean una alteración de su sistema inmunológico con respuestas alteradas, debido a un defecto posiblemente genético de los linfocitos T, que podrían hacer al feto más susceptible a los ataques víricos y, consiguientemente, a la instauración de una disfunción o daño cerebral (9). Estas anomalías de sistema inmune de los autistas han podido ser comprobadas por las respuesta "intensamente deprimidas" que los linfocitos de los niños autistas muestran ante determinadas sustancias en relación a los controles (10), además, de un número reducido de linfocitos T en una población significativa de casos..

Las explicaciones a esta hipótesis del autismo son varias, sospechándose que una predisposición genética, en relación con la deficiencia en la función del sistema inmu-

ne, haga al feto más susceptible a ser dañado por una viriasis o que, por el contrario, las propias infecciones víricas puedan contribuir al defecto inmune, por estar presentes en el feto en una etapa muy temprana de la diferenciación inmunológica. También se han sugerido que los niveles elevados de serotonina (5-HT), presentes en un alto porcentaje de los autistas, pueden suprimir la respuesta inmunológica de los linfocitos, al igual que las lesiones localizadas en el hemisferio cerebral izquierdo, la privación afectiva...

Otros estudios (11) han encontrado diversas alteraciones en el sistema inmune, entre ellas que, alrededor del 40% de los autistas, tienen reducida significativamente la actividad de las células NK (“naturales asesinas”) que forman parte del mecanismo básico de defensa contra células malignas y células infectadas por virus, llegando a plantearse, desde hace unos años, la posibilidad de que el autismo infantil pueda ser un trastorno autoinmune (12), al menos en algunos casos, lo que significaría una extraordinaria importancia en la prevención, el diagnóstico y su posible tratamiento. En este sentido, es alentador y a la vez fascinante mencionar los trabajos de un equipo investigador (13) en el tratamiento del autismo, mediante la administración de extractos dializados de leucocitos, obtenidos de sujetos sanos (habitualmente familiares), en los pacientes con el fin de reforzar su sistema inmune, alcanzando mejorías espectaculares, sobre todo en aquellos que mostraban anticuerpos NAFP (Neuron-Axon Filament Proteins) sugiriendo el papel de un virus lento en estos casos de autismo y, por consiguiente, la asociación de un agente infeccioso en la etiología de la enfermedad.

II. ALTERACIONES METABÓLICAS Y BIOQUÍMICAS

En 1969, Friedman (14) señala que los niños autistas tenían en un 92% de los casos una enfermedad metabólica, denominada fenilcetonuria (PKU). Esta afirmación globalizadora ha sido posteriormente confirmada por diversos autores con porcentajes no siempre concordantes (15-17). Estudios en animales con esta enfermedad experimental permitió observar que la PKU interfiere con la mielinización del cerebro y el cerebelo pudiendo verse específicamente afectados (18). La posibilidad de que otros errores innatos en el metabolismo de los aminoácidos pudieran coexistir en el autismo infantil ha planteado, en los últimos años, una búsqueda de tales anomalías con resultados poco concluyentes.

Dado que cada vez está más admitido que el trastorno cerebral, en la mayoría de los casos de autismo, es microscópico o funcional, propiciado por anomalías neuroquímicas que alteran o modifican la maduración del SNC en algunas de las últimas etapas de su desarrollo, justifica el interés por estudiar los posibles correlatos neuroquímicos siendo, actualmente, el hallazgo más consistente el que por encima del 25% de los autistas (19,20) presentan un estado hiperserotoninémico y que esta hiperserotoninemia es familiar (21,22), sin que todavía haya sido posible aclarar el mecanismo responsable de esta situación.

Ya en 1961, se inicia el primer estudio (23) de niveles de 5-HT en sangre de niños diagnosticados de autismo y de “otras formas de retraso mental”. Desde entonces, los resultados no siempre han sido coincidentes, existiendo trabajos en los que un alto porcentaje de autistas presentaban niveles considerados normales (24,25), frente a los más numerosos que indican lo contrario (26-29). Así mismo, se cuestiona si la medida de los niveles de 5-HT corresponde a los que realmente existen en el SNC, habiéndose

encontrado hiperserotoninemia en una amplia variedad de enfermedades sin sintomatología autista en todas ellas, y que ese estado hiperserotoninémico puede variar al tratarse la enfermedad subyacente, sin que esté claro que la disminución del nivel de 5-HT plasmática mejore siempre la conducta autista, discutiéndose si los niveles elevados de la 5-HT se correlacionan más con el grado de retraso mental o si ellos están relacionados sólo con determinadas características conductuales del autismo.

A pesar de la controversia, la conclusión más aceptada es que la alteración de la 5-HT tiene una importancia especial para la producción de los trastornos del desarrollo, incluyendo el autismo, ya que participa especialmente en la neurogénesis de los primeros meses de vida embrionaria, aunque siga sin aclararse si dichos niveles elevados de 5-HT en algunos niños autistas estén presentes también en la vida fetal sospechándose, no obstante, que debe de ser así y que, asociado a factores genéticos podría explicar las malformaciones corticales que se observan en algunos de estos niños (sobre todo polimicrogiria) por su influencia en la alteración de la migración neuronal.

Como conclusión, puede afirmarse que continúan sin aclararse los mecanismos metabólicos que expliquen con éxito la hiperserotoninemia en el autista, habiendo confirmado, además, que el funcionamiento de la principal enzima catabólica (MAO), parece ser normal en el autismo infantil (28,30).

Por otra parte, los estudios también se han dirigido a la investigación del metabolismo de la dopamina (DA) mediante la valoración del ácido homovalínico (HVA), como su principal metabolito, sin que los hallazgos hayan sido determinantes, habiéndose encontrado niveles altos de HVA en líquido cefalorraquídeo (LCR) y en orina (31,32), mientras que no se consiguió la misma correlación en otros estudios (30,33), encontrándose las cantidades más elevadas en los niños más gravemente afectados, y sin tener relación con ningún síntoma o conducta autista en particular. No obstante, aunque estos resultados parezcan contradictorios, se mantiene la idea de que, al menos un subgrupo de autistas o de determinadas características, puedan estar relacionados con la hiperactividad dopaminérgica central que produce inquietud, estereotipias, autoestimulaciones, reacciones inapropiadas a los estímulos ambientales, etc, y porque, además, algunos neurolepticos (bloqueadores de los receptores de la DA) reducen, a veces, los síntomas conductuales y facilitan los aprendizajes.

Como no podía ser menos, otros neurotransmisores han sido estudiados en relación con el autismo, entre ellos la epinefrina (E) y la norepinefrina (NE) en relación con su influencia sobre la conducta, habiéndose encontrado niveles elevados (30,34,35) y, en otras ocasiones, disminuídos (30), sin que estos resultados puedan concluir diferencias significativas entre los autistas y los controles, si tenemos en cuenta, además, las dificultades que este tipo de estudios entraña, ya que la simple implantación del catéter para la recogida de las muestras puede producir alteraciones estresantes que modifiquen los resultados.

También se han encontrado diferentes modelos de péptidos anormalmente elevados (36) en orina de los niños autistas que habían tenido un período previo de desarrollo normal, lo que indicaría que estos niños no producían las enzimas necesarias para metabolizar los péptidos de determinados alimentos (sobre todo, leche de vaca), sospechándose que algún péptido concreto podría ser un marcador biológico para el autismo infantil (37,38). Tampoco estos hallazgos han podido ser comprobados (39). No obstante, la analogía entre ciertos comportamientos de la adicción opiácea y el autismo (40,41), han sugerido que el aislamiento de los niños autistas, las conductas autoagresi-

vas, la insensibilidad al dolor, los cambios de humor, las autoestimulaciones, etc, podrían proceder de un exceso de opiáceos cerebrales, por dificultad en su transformación fisiológica en encefalinas de acción breve. Una vez más, los hallazgos no han sido coincidentes (42-44).

Por otra parte, la investigación también se ha focalizado en la búsqueda de errores metabólicos referidos a la purina, encontrándose su mayor interés en la valoración de la alteración funcional de determinadas enzimas (45,46) y su posible correlación con dietas especiales de bajo contenido en purina, todavía en fase experimental.

El metabolismo de los carbohidratos en los niños autistas ha sido menos regularmente estudiado, habiéndose señalado la coexistencia de autismo con acidosis láctica o hiperlactatemia sin acidosis (47), lo que indicaría alguna anomalía en la utilización de la glucosa, incrementándose la tasa de producción de lactato en relación con su tasa de utilización, como consecuencia de una alteración enzimática todavía desconocida.

Existen en la investigación otras cuestiones de menor interés, entre las que se puede citar la descripción de casos de mucopolisacaridosis, consecuencia de errores metabólicos congénitos que resultan de las anomalías de los componentes bioquímicos del tejido conjuntivo que afectan al SNC, coexistiendo con autismo (15,48,49). Sin embargo, estas descripciones carecen de interés por su rareza.

III. ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS Y EPILEPSIA

Las técnicas neurofisiológicas han venido jugando un papel importante en el intento de localizar las alteraciones neurobiológicas que subyacen en el autismo infantil sin que, hasta la fecha, se haya encontrado un patrón único de EEG patognomónico de este síndrome (50,51).

En la actualidad, se siguen manteniendo dos hipótesis neurofisiológicas dispares respecto del autismo. Por una parte, la que considera a este trastorno como consecuencia de una disfunción cortical primaria que origina los trastornos del lenguaje, la comunicación y el déficit cognitivo específico. Por otra, la que propone una disfunción primaria del tronco cerebral por la que los niños autistas no pueden modular sus propias respuestas a los estímulos sensoriales y, consecuentemente, sus propias respuestas motoras. Esta última hipótesis sugiere una secuencia rostral directa de las influencias fisiopatológicas que se originan en el tronco cerebral y las estructuras diencefálicas sobre la formación reticular de la protuberancia, el cerebro medio, la sustancia negra y los núcleos inespecíficos del tálamo (52,53).

Ambas hipótesis se encuentran basadas en numerosos estudios de EEG cuantitativos computarizados (54,55), estudios con potenciales evocados, respuestas autonómicas, estudios del sueño, así como los estudios del nistagmus vestibular (53). Sin embargo, la intención de reducir el autismo infantil a un modelo neurofisiológico ha fracasado al no encontrarse un patrón EEG característico que, posiblemente no se encuentre nunca, dadas las distintas alteraciones neurobiológicas que pueden subyacer en este síndrome, dando lugar a diferentes alteraciones de la actividad bioeléctrica cerebral todavía desconocidas en la mayoría de los casos. (En la Tabla 1 se resumen los hallazgos EEG más representativos).

La utilización de las técnicas de mapas de la actividad bioeléctrica cerebral (abc), usada para el estudio de diversos procesos que afectan al cerebro fue llevada a cabo por

