

## Conceptos actuales sobre la etiología del autismo

Dr. Douglas Marlon Varela-González,\* Dra. Matilde Ruiz-García,\*\* Dra. Marcela Vela-Amieva,\*\*\*  
Dra. Leticia Munive-Baez,\*\* Dra. Blanca Gloria Hernández-Antúnez\*\*

### RESUMEN

De acuerdo al Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM IV) los trastornos generalizados del desarrollo se caracterizan por alteración en la interacción social, comunicación y comportamientos o intereses repetitivos. Su prevalencia es de un caso por cada 150 niños. La etiología es multifactorial, la mayoría con una base genética y en algunos casos se deben a enfermedades específicas. De acuerdo a su etiología el autismo puede ser clasificado en primario y secundario. Se realizó una búsqueda con las palabras clave "autism", "metabolic diseases", "phenylketonuria and autism", "autism and etiology", "autism and inborn errors of metabolism", "autism and genetic" en las siguientes bibliotecas virtuales PubMed, Promedicum y SciELO, además de libros y revistas médicas impresas especializadas. Se seleccionaron los artículos publicados de enero del 2000 a enero del 2011, relacionados con avances en la investigación y diagnóstico en el espectro autista en menores de 18 años. Se describen los avances recientes sobre la etiología del autismo, en donde se encontró evidencia de factores genéticos en el autismo primario, principalmente en el cromosoma 15q11-q13, sin embargo existen diversidad de patologías con conductas autistas cuya etiología aún es desconocida. El diagnóstico del autismo sigue siendo clínico pero su heterogeneidad etiológica ha dificultado la elaboración de algoritmos que faciliten la toma de decisiones tempranas que favorezcan una mejor calidad de vida de los pacientes autistas.

**Palabras clave:** Autismo, etiología, trastornos metabólicos, factores genéticos, cromosoma.

### ABSTRACT

Generalized Developmental Disorders (GDD) are characterized by impaired social interaction, difficulties in communication and repetitive behaviors or interests. Their prevalence is 1 in 150 children. The etiology is multifactorial with big genetic influence; is possible to find specific pathologies in some cases. According to the etiology, Autism can be classified as primary or secondary. We performed a bibliographic research, with the key words "autism", "metabolic diseases" "phenylketonuria and autism", "autism and etiology", "autism and inborn errors of metabolism", "genetic and autism" in the following libraries PubMed, Promedicum and SciELO. We selected articles published from January 2000 to January 2011, related to advances in etiology and metabolic diseases in children under 18. We describe recent advances in the etiology of autism, and found evidence of genetic factors in the primary autism mainly on chromosome 15q11-q13. However there are different conditions with autistic behaviors whose etiology remains unknown.

**Key words:** Autism, etiology, metabolic diseases, genetic disorders, chromosome.

\* Neurólogo Pediatra. Hospital Materno Infantil, Tegucigalpa, M.D.C., Honduras C.A.

\*\* Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría

\*\*\* Servicio de Genética de la Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Douglas Marlon Varela-González. Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Materno infantil. Boulevard Suyapa, Calle la Salud, Tegucigalpa, Honduras C.A. Teléfono: 00504- 22322322. Extensión: 250. Correo Electrónico: douglas\_varela2014@hotmail.com  
Recibido: marzo, 2011. Aceptado: mayo, 2011.

Este artículo debe citarse como: Varela-González DM, Ruiz-García M, Vela-Amieva M, Munive-Báez L, Hernández-Antúnez BG. Conceptos actuales sobre la etiología del autismo. Acta Pediatr Mex 2011;32(4):213-222.

**E**l autismo es un trastorno biológico del desarrollo que causa severas dificultades en la interacción social y en la comunicación; se asocia a una conducta estereotipada, intereses restringidos, dificultad en la comunicación y limitación de intereses y actividades con patrón estereotipado y repetitivo.<sup>1,2</sup>

El término autismo fue utilizado por primera vez por Eugene Bleuler, en 1911, para describir la dificultad de los esquizofrénicos para relacionarse con otras personas y su medio social. Leo Kanner, en 1943, describió el cuadro clínico del trastorno y lo denominó "autismo infantil precoz". Fue considerado como un trastorno diferente a la esquizofrenia. En 1944, Hans Asperger publicó casos que

tenían menor afectación en el lenguaje y un coeficiente intelectual menos deficiente; lo denominó “psicopatía autista”.<sup>3,4</sup> En 1996, Wing propuso el término “trastorno del espectro autista”.<sup>5</sup>

El autismo ocurre aproximadamente en un caso por cada 150 niños<sup>2,6-8</sup>. Predomina en el varón en una relación de 4:1 hasta 14:1 en la variante de síndrome de Asperger.<sup>9-11</sup> El incremento de la prevalencia en los últimos años se debe a nuevas investigaciones, estrategias de tratamiento y a que los médicos, maestros y padres están más informados acerca del comportamiento autista.<sup>2,12,13</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece sobre bases clínicas: alteraciones del lenguaje, conductas restringidas y estereotipadas y alteraciones en el contacto social.<sup>14</sup> El diagnóstico temprano es importante por sus implicaciones pronósticas, el uso y planeación de servicios médicos y educativos, programas de intervención y consejo genético.<sup>3,4</sup>

El diagnóstico temprano es infrecuente debido a la complejidad y heterogeneidad de los síntomas, a la variabilidad del desarrollo neurobiológico de los pacientes en sus primeros años de vida, a la diversidad de patrones de crianza y de estimulación ambiental así como a la falta de profesionales entrenados en el diagnóstico temprano.<sup>5</sup>

Las manifestaciones se inician desde el primer año de vida, pero 20% de los padres informan que el desarrollo psicomotor es normal en los dos primeros años de vida, por lo que el diagnóstico frecuentemente se establece alrededor del tercer año de vida.<sup>1,14-16</sup>

El diagnóstico se basa en los criterios CIE-10 y en los que propone la Asociación Americana de Psiquiatría (AAP) en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM IV).<sup>3,4,12</sup> que considera cinco variantes clínicas en el espectro autista: 1) trastorno autista; 2) enfermedad de Rett; 3) trastorno desintegrativo de la niñez; 4) trastorno de Asperger; 5) trastornos generalizados del desarrollo no especificado.<sup>17,18</sup> (Cuadro 1).<sup>1</sup>

Existen cuestionarios estructurados que facilitan la identificación de los síntomas de los trastornos del espectro autista que son de gran utilidad en la práctica clínica.<sup>3-5</sup>

La cédula para el diagnóstico de autismo (ADOS G) es compatible con la clasificación diagnóstica del DSM-IV y CIE-10, y junto con la entrevista para el diagnóstico de autismo (ADI-R) se consideran como los mejores

instrumentos de apoyo diagnóstico para la investigación científica.<sup>3,4,12</sup>

## ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

En la mayoría de los casos no es posible detectar una etiología específica,<sup>14,19</sup> por lo que el autismo puede ser clasificado en primario o idiopático y autismo secundario.<sup>19-21</sup>

El autismo primario tiene una base genética inespecífica; predomina en el varón, y se acompaña de retraso mental en el 70% de los casos. No se ha encontrado ningún marcador biológico constante. El autismo secundario o sindromático, se observa en algunas afecciones neurológicas, en muchos casos con base genética. El pronóstico depende de la enfermedad base.<sup>19</sup>

### Genética y autismo primario

Se ha encontrado una herencia oligogenética, es decir participación simultánea de diferentes genes en uno o varios loci cromosómicos.<sup>12,22</sup> Es evidente la participación de factores genéticos en el autismo: en familias con un hijo autista habrá una recurrencia de 5%, que es 100 veces superior a lo que sucede en la población general. Los estudios en gemelos monocigóticos han mostrado una concordancia de 70 a 90% comparado con los gemelos dicigóticos en quienes ocurre en menos del 10%.<sup>9,12,15,22-25</sup> También se ha encontrado asociación de varios genes en el autismo, como la duplicación de la región 15q11-q13 (1 a 3%) de los pacientes con autismo primario.<sup>9,21,22,26</sup>

Los genes maternos candidatos para el autismo se localizan en la región 15q11-q13 donde se encuentran los genes del receptor A del ácido-gamma-amino-butírico (GABA-A) el cual codifica para las subunidades del receptor; otro es el gen de la subunidad beta 3 del receptor (GABRB3), lo que concuerda con niveles elevados de GABA plasmático en autistas y una reducción de los receptores GABA-A en el hipocampo, como se observa en una tomografía por emisión de positrones (PET), por lo que se postula que las alteraciones de la regulación del glutamato y la serotonina, y la disfunción del GABA contribuyen a las alteraciones clínicas del trastorno autista.<sup>21-23</sup>

Otros genes son: el gen del transportador de serotonina SLC6A4 (17q), del receptor del glutamato GRIN2 (6q), y el gen transportador aspartato/glutamato SLC25A12.<sup>8,21</sup> También se ha encontrado alteración de los genes que codifican proteínas de señalización celular importantes

**Cuadro 1.** Criterios diagnósticos del trastorno espectro autista. (Tomado de: Sociedad Americana de Psiquiatría. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 1 ed. México: Masson Doyma; 2003. p. 80-6).

- A. Un total de 6 (o más) apartados de 1), 2) y 3), por lo menos con dos de 1), y uno de 2) y de 3):
- 1) Alteración cualitativa de la interacción social, manifestada al menos por dos de las siguientes características:
    - a) Importante alteración del uso de múltiples comportamientos no verbales, como son contacto ocular, expresión facial, posturas corporales y gestos reguladores de la interacción social.
    - b) Incapacidad para tener relaciones adecuadas con compañeros al nivel de desarrollo.
    - c) Ausencia de la tendencia espontánea para compartir con otras personas disfrutes, intereses y objetivos (p. ej., no mostrar, traer o señalar objetos de interés).
    - d) Falta de reciprocidad social o emocional.
  - 2) Alteración cualitativa de la comunicación manifestada al menos por dos de las siguientes características:
    - a) Retraso o ausencia total del desarrollo del lenguaje oral (no acompañado de intentos para compensarlo mediante modos alternativos de comunicación, tales como gestos o mímica).
    - b) En sujetos con un habla adecuada, alteración importante de la capacidad para iniciar o mantener una conversación con otros.
    - c) Utilización estereotipada y repetitiva del lenguaje o lenguaje idiosincrásico.
    - d) Ausencia de juego realista espontáneo, variado, o de juego imitativo social propio del nivel de desarrollo.
  - 3) Patrones de comportamientos, intereses y actividades restringidos, repetitivos y estereotipados, manifestados por lo menos mediante una de las siguientes características:
    - a) Preocupación absorbente por uno o más patrones estereotipados y restrictivos de interés que resulta anormal, sea en su intensidad, o en su objetivo.
    - b) Adhesión aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos, no funcionales.
    - c) Manierismos motores estereotipados y repetitivos; p. ej., sacudir o girar las manos o dedos, o movimientos complejos de todo el cuerpo.
    - d) Preocupación persistente por partes de objetos.
- B. Retraso o funcionamiento anormal por lo menos en una de las siguientes áreas, que aparecen antes de los tres años de edad: (1) interacción social, (2) lenguaje utilizado en la comunicación social o (3) juego simbólico o imaginativo.

El trastorno no se explica mejor por la presencia de un trastorno de Rett o un trastorno desintegrativo infantil.

para la diferenciación, desarrollo y crecimiento neuronal y para la sinaptogénesis. Entre ellos el gen de la relina (7q), de la neuroxinas 1,2 y 3 (2q,11q y 14q respectivamente) y de las neuroliginas 2, 3 y 4 (17q,Xq13.1 y Xp22.3 respectivamente).

CNTNAP2 (7q35) es el gen que controla la función de las contactinas en el sistema nervioso periférico y se relaciona con el lenguaje. El gen EN2 (7q36.3) es un factor de transcripción que regula el desarrollo del cerebelo. Las neuroliginas son importantes en la especificación de las sinapsis excitatorias e inhibitorias y además son moléculas de adhesión celular.<sup>9,21,22,24,27</sup> La relina participa en el desarrollo del sistema nervioso central y la plasticidad sináptica; su alteración causa corticogénesis anormal y un cuadro clínico similar al autismo.<sup>28</sup>

El MET (7q35) es una proteína de señalización que favorece la proliferación, motilidad, diferenciación y procesos de sobrecrecimiento; influye en el desarrollo de la neocorteza y del cerebelo, en la función del sistema inmune, la reparación gastrointestinal. Todos estos sistemas tienen manifestaciones clínicas en los pacientes autistas.<sup>2,29</sup>

El SHANK3 (22q13) participa en la función de las estructuras postsinápticas y se requiere para el desarrollo del lenguaje y la comunicación social. El gen PTEN (10q23.31) codifica al fosfatidilinositol trifosfato y es un regulador de la proliferación y diferenciación celular.<sup>8</sup> Las alteraciones del gen PTEN ocasionan el cuadro clínico de autismo y macrocefalia.<sup>24</sup> (Cuadro 2).

### Autismo secundario

Se considera autismo secundario cuando se identifica una entidad patológica causal. Las causas son: trastornos genéticos, trastornos congénitos del metabolismo, infecciones congénitas o adquiridas, encefalopatía hipóxico isquémica, y displasias corticales, entre otras.<sup>19,30</sup>

### SÍNDROMES GENÉTICOS Y AUTISMO

En algunos pacientes autistas el padecimiento se ha asociado a diversas enfermedades monogénicas:

Síndrome de Prader-Willi. Es la ausencia de expresión de 15q11-q13 de origen paterno. Ocurre en 1 de 15,000 nacimientos. Se caracteriza por hipotonía,

**Cuadro 2.** Genes candidatos en la fisiopatología del autismo

Gen	Cromosoma	Observación
GABRB3	15q11-13	Codifica la subunidad $\beta$ 3 del receptor GABA-A.
SLC6A4	17p11	Transportador de serotonina.
GRIK2	6q21	Codifica el receptor de glutamato.
SLC25A12	2q31.1	Codifica el transportador aspartato/glutamato en las mitocondrias.
RELN	7q22	Codifica la proteína reelina, participa en el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso central.
NRXN1	2p16.3	Codifica a la neuroxina-1, es una molécula de adhesión neuronal.
NRXN2	11q	Codifica a la neuroxina-2, es una molécula de adhesión molecular.
NRXN3	14q	Codifica a la neuroxina-3, es una molécula de adhesión molecular.
NLGN2	17q	Codifica a la neuroligina-2, es una molécula de adhesión molecular.
NLGN3	Xq13.1	Codifica a la neuroligina-3, es una molécula de adhesión neuronal.
NLGN4	Xp22.3	Codifica a la neuroligina-4, es una molécula de adhesión neuronal.
MET	7q31	Favorece el crecimiento y la diferenciación de la neocorteza y el cerebelo.
CNTNAP2	7q35	Controla la función de las contactinas en el sistema nervioso periférico, está relacionado con el lenguaje.
PTEN	10q23.31	Codifica al fosfatidilinositol trifosfato, es un regulador de la proliferación y diferenciación celular.
EN2	7q36.3	Es un factor de transcripción. Regula el desarrollo del cerebelo.
SHANK3	22q13	Ocasiona inducción dendrítica, y es una proteína. de andamiaje de neuroligina

hipogonadismo, manos y pies pequeños, facies característica, hiperpigmentación, hiperfagia, obesidad, síntomas obsesivos-compulsivos, alteración del ánimo y escasas habilidades sociales.<sup>24,31</sup>

**Síndrome de Angelman.** Ausencia de expresión del gen materno 15q11-q13. Se caracteriza por microcefalia, alteraciones del movimiento, ataxia, convulsiones, trastorno severo del aprendizaje, pobre desarrollo del lenguaje, risa inmotivada, hipotonía del tronco con hipertonia de las extremidades. Los pacientes son hiperactivos, muestran estereotipia de las manos y estrabismo.<sup>24,31</sup>

**Síndrome de Down o trisomía 21.** Ocurre en 1 de 700 recién nacidos y se acompaña de retraso mental, con un fenotipo característico. Se estima que el autismo es 10 veces más común en niños con síndrome de Down que en la población general, la mayoría es del sexo masculino.<sup>24,31</sup>

**Síndrome X frágil.** Entre 2 y 6% de los niños autistas tienen el síndrome de X frágil; 30% de los niños con síndrome X frágil tienen autismo. Es una alteración del gen FMR1 localizado en el cromosoma Xq27.3. Su prevalencia es de 1.5/100 en varones y de 3.3/100 en mujeres. Se caracteriza por lenguaje perseverante, estereotipia de las manos, autoagresión, defensa táctil, timidez, ansiedad y retraso mental leve.<sup>24,31-36</sup>

**Neurofibromatosis tipo 1.** Ocurre en uno de 3,000 a 3,500 individuos. Consiste en una mutación del gen NF1 localizado en el cromosoma 17q11.2. Se caracteriza por manchas “café con leche”, pecas en las axilas y en la

región inguinal, nódulos de Lisch (hamartomas en el iris) y neurofibromas cutáneos. Puede existir retraso mental. Los pacientes autistas tienen riesgo 100 veces mayor que la población general de sufrir neurofibromatosis tipo 1. La frecuencia de neurofibromatosis 1 en autistas es de 0.2 a 14%.<sup>9,24,31,37</sup>

**Esclerosis tuberosa.** Ocurre en uno de cada 6000 nacimientos. Es una mutación de los genes TSC1 (9q34) y TSC2 (16p13.3). Se caracteriza por máculas hipomelanóticas en forma de hoja de fresno en el tronco y en las extremidades, angiofibromas en la cara, ungueales y en la región frontal. Además, convulsiones, retraso mental y hamartomas en diversos órganos. En el cerebro puede haber tumores, microdisgenesias, heterotopias, nódulos subependimarios y astrocitomas de células gigantes. La prevalencia de genes TSC en pacientes autistas es de 1 a 4/100. El autismo se presenta en 0.4-2.9% en pacientes con TSC.<sup>9,24,31,38,39</sup>

Otros síndromes congénitos con autismo: síndrome de Timothy, síndrome de Turner, síndrome de Williams, síndrome de Smith-Magenis, delección terminal 10p, enfermedad de Steinert, síndrome de Cowden, síndrome de Myhre, síndrome de Sotos, síndrome de Cohen, síndrome de Joubert, síndrome de Klinefelter, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, síndrome de Sanfilippo, distrofia muscular de Duchenne, citopatías mitocondriales, síndrome de Goldenhar, síndrome de CHARGE, síndrome de Moebius, síndrome de HEADD, hipomelanosis de Ito, síndrome de Apert y síndrome de Lujan-Fryns.<sup>24,31,40</sup>

## ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO Y AUTISMO

Diversos defectos metabólicos cursan con síntomas autistas, en una frecuencia más elevada que la que existe en la población general.<sup>41</sup> Se estima que los errores metabólicos pueden ocurrir en el 5%<sup>16,41</sup> por lo cual los estudios se deben realizar en pacientes que presenten: letargia, vómitos cíclicos, crisis convulsivas de inicio temprano, dismorfias, hipo o hipertonia, hiperamonemia, acidosis metabólica, ataxia, distonías, retraso en el crecimiento, alteraciones cutáneas, alteraciones oculares (cataratas, oftalmoplejía, alteraciones retinianas).<sup>16,19,41-44</sup>

Las principales alteraciones metabólicas que presentan un fenotipo autista son: fenilcetonuria, alteraciones del ciclo de la urea, alteraciones del metabolismo de las purinas (deficiencia de la adenilsuccinasa y deficiencia de adenosina deaminada) deficiencia de creatina, errores congénitos de la síntesis de colesterol, deficiencia de biotinidasa, histidinemia, síndrome de Sanfilippo, deficiencia de la enzima succinato semialdehído deshidrogenasa, deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa<sup>41,45</sup> y aciduria L-2-hidroxi-glutárica.<sup>46</sup>

### Fenilcetonuria

La fenilalanina es un aminoácido esencial; se convierte en tirosina por acción irreversible de la enzima fenilalanina hidroxilasa, especialmente en el hígado; requiere de la tetrahidrobiopterina para ser funcional.<sup>47,48</sup>

La fenilcetonuria clásica ocurre por deficiencia de fenilalanina hidroxilasa, que impide la transformación de fenilalanina en tirosina y provoca un aumento en su concentración.<sup>49</sup> El exceso de fenilalanina se transamina para generar: fenilpiruvato, fenil-lactato y fenil-acetato.<sup>47,50-52</sup> Los metabolitos fenil-pirúvico y fenil-láctico son convertidos nuevamente a fenilalanina. El fenil-acetato se excreta en la orina.<sup>48,52</sup> El ácido fenilpirúvico puede ser detectado desde los dos días de vida.<sup>52</sup>

Su frecuencia es de 1:10,000 nacimientos.<sup>41,48,53,54</sup> Es el más común de los errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos.<sup>50,51,53</sup>

### Genética y fisiopatología

La fenilcetonuria es una enfermedad autosómica recesiva debida a la mutación del gen localizado en el cromosoma 12q24.1<sup>48,52</sup> que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa. Se han encontrado más de 500 mutaciones de este gen.<sup>49</sup>

El incremento en los niveles de fenilalanina causa neurotoxicidad, defectos en la mielinización, pérdida neuronal, disminución de los niveles de sinapsis interneuronales<sup>41</sup>, disminución del transporte de la tirosina y del triptófano en el líquido cefalorraquídeo, lo que conlleva una disminución de la síntesis de neurotransmisores (serotonina, dopamina y noradrenalina)<sup>48,49,52,55</sup> principalmente en el área prefrontal.<sup>49</sup>

El tratamiento consiste en dieta libre de fenilalanina.<sup>41,43,49,53</sup> La respuesta satisfactoria depende de la detección temprana (antes de los 3 meses de edad),<sup>41,45</sup>. Si la dieta se inicia después de los tres meses de edad, los síntomas ya no son reversibles.<sup>45</sup> Actualmente se sabe que algunos pacientes con fenilcetonuria responden al tratamiento farmacológico con clorhidrato de sapropterina que es una forma sintética del cofactor BH4 (tetrahidrobiopterina).<sup>56</sup>

### Cuadro clínico

Irritabilidad psicomotora y vómito durante los dos primeros meses de vida; retraso mental entre los cuatro a nueve meses de edad; crisis convulsivas que se inician usualmente a los 18 meses de edad y pueden ser tónico-clónicas, mioclonías y espasmos infantiles<sup>48,50,52</sup>. La orina, la piel, el sudor y el cabello presentan olor característico a humedad;<sup>42,48,51</sup> el color del cabello, de los ojos y de la piel suele ser más claro que el de sus hermanos y de sus padres;<sup>48,49,51,52</sup> microcefalia, retraso en el desarrollo, aumento del tono muscular, hiperreflexia, eczema, disminución de la densidad ósea, atetosis, espasticidad, conducta autista, temblor fino en las manos y automutilación.<sup>48,49,57</sup>

El diagnóstico se realiza mediante la determinación de los niveles de fenilalanina en sangre;<sup>42,54</sup> se confirma con el análisis cuantitativo de fenilalanina (mayor de 2 mg/dL) y un cociente fenilalanina/tirosina en sangre mayor de 2. Desde hace varias décadas, el diagnóstico de esta enfermedad se realiza de manera presintomática mediante el tamiz metabólico que se practica con la sangre del talón del recién nacido.<sup>48,49,51,56</sup>

### Defectos del ciclo de la urea

El ciclo de la urea consiste en la eliminación a través de esta sustancia, el exceso de nitrógeno formado por la degradación de las proteínas por la digestión de los alimentos.<sup>58</sup>

Los defectos del ciclo de la urea incluyen a la deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC) (gen Xp21.1), citrulinemia (gen 9q34); deficiencia de arginasa (gen 6q23), aciduria argininosuccínica (gen 7q11.2); deficiencia de carbamilfosfato sintetasa (gen 2q35) y deficiencia de N-acetilglutamato sintasa (gen 17q21.3).<sup>43,51,58,59</sup> La más frecuente es la OTC que ocurre en uno de 70,000 individuos<sup>43,51</sup> y es el único ligado al cromosoma X. Los otros defectos se heredan con carácter autosómico recesivo. La prevalencia de todos los defectos del ciclo de la urea es de 1:30,000 nacidos vivos.<sup>60</sup>

El cuadro clínico de los defectos del ciclo de la urea es inespecífico, ya que sus manifestaciones se originan por la hiperamonemia o por acumulación de los metabolitos intermediarios. El problema se inicia entre 24 y 72 horas de la vida en el 60% de los casos.<sup>43,51,58</sup> Los pacientes sufren vómitos, hipotonía y letargia.<sup>60</sup> Posteriormente presentan hiperactividad, conducta autista, retraso mental moderado a severo, agresividad, epilepsia,<sup>41,61</sup> convulsiones, microcefalia, espasticidad, taquipnea.<sup>43,51,58</sup> El diagnóstico se sospecha en pacientes letárgicos con glicemias normales, alcalosis metabólica, hiperamonemia y elevación del ácido orótico en orina, y se confirma con un análisis cuantitativo de aminoácidos plasmáticos.<sup>41,51,61</sup>

En la aciduria argininosuccínica se elevan la citrulina y el ácido argininosuccínico en la sangre, en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en la orina.<sup>52</sup>

La deficiencia de ornitina transcarbamilasa se manifiesta con aumento del ácido orótico en la orina y elevación de los aminoácidos en el plasma (glutamina, glutamato y alanina) y la orina. Disminuye la citrulina sérica y se eleva la excreción de ácido orótico.<sup>52</sup>

En la deficiencia de carbamil fosfato sintetasa se produce hiperamonemia; la citrulina, el ácido argininosuccínico y la arginina se conservan normales en el plasma. La excreción de ácido orótico es baja o normal.<sup>52</sup>

La deficiencia de arginasa se manifiesta con aumento de arginina y glutamina en el plasma y en el LCR, con aumento de la excreción urinaria de arginina, cistina y lisina. El amonio plasmático es normal o levemente aumentado.<sup>50,51</sup>

El tratamiento consiste en la restricción de proteínas y con suministro de suplementos vitamínicos así como medidas para reducir la hiperamonemia.<sup>41,51,58,60,61</sup>

Deficiencia de adenilosuccinasa. Es una enfermedad autosómica recesiva de la síntesis de purinas.<sup>62</sup> El defecto

se localiza en el cromosoma 22.<sup>24</sup> Causa acumulación de succinilaminoimidazol carboxamida ribosida (SA1-CAR) y succiniladenosina en los líquidos corporales. Se caracteriza por conductas autistas, hipoquinesia, retraso mental, convulsiones, hipotonía, retraso psicomotor.<sup>24,30,62</sup> El diagnóstico se realiza mediante la detección de los dos metabolitos en orina y LCR; existe hiperuricosuria en orina de 24 horas.<sup>41,30,62</sup> Esta deficiencia es una causa rara de autismo.<sup>30</sup> No se dispone de una terapia efectiva para esta anomalía. Se ha intentado tratarla con suplementos de adenina y uridina y administrando alopurinol pero no se ha logrado mejorar los síntomas de los pacientes.<sup>41</sup>

## OTRAS CAUSAS DE AUTISMO

El autismo se ha relacionado con problemas de inmunidad, malnutrición, carencias vitamínicas, alergias alimentarias, intolerancia al gluten, problemas intestinales disfunción de la tiroides, problemas prenatales, infecciones maternas durante el embarazo, padre o madre de edad avanzada, uso de antiepilépticos (ácido valproico), aislamiento, intoxicación por plomo, intoxicación por mercurio, uso de fármacos durante el embarazo, radiaciones ambientales, epilepsia entre otros.<sup>63-65</sup>

Se han encontrado niveles elevados de interleucina 1, citocinas proinflamatorias (Ejemplo factor de necrosis tumoral e interleucina 1 beta), niveles elevados de IgE y de IgG y presencia de anticuerpos contra elementos neuronales. También se ha visto una asociación entre el autismo y genes de la región del antígeno leucocitario humano (HLA) en el cromosoma 6.<sup>2,12,15</sup> Se ha detectado en los familiares de los pacientes autistas una prevalencia elevada de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus y tiroiditis.<sup>15</sup>

Las infecciones virales prenatales pueden ser causa de autismo, ya que producen corticogénesis anormal, atrofia cerebral, anomalías del tamaño de los ventrículos y alteración de las células gliales y neuronales, lo cual interfiere en la síntesis de neurotransmisores, sinaptogénesis y dendritización. Además, afecta a varios genes cerebrales que también están involucrados en la patogenia de la esquizofrenia.<sup>28</sup>

Se ha demostrado que la edad materna elevada (40 a 44 años) incrementa el riesgo de autismo en los hijos independientemente de la edad del padre, pero si el padre es

de edad avanzada el riesgo se eleva si la madre es menor de 30 años.<sup>29</sup>

Existen alteraciones de la audición en 8.6% de los pacientes autistas.<sup>66</sup> Además, anomalías de migración neuronal, incremento del volumen del lóbulo frontal, del lóbulo temporal, del cerebelo y del sistema límbico según se ha observado en estudios de neuroimagen (resonancia magnética y tomografía axial computarizada).<sup>63,67,68</sup>

Los pacientes autistas pueden tener afecciones del tubo digestivo como diarrea crónica o constipación, aumento de la permeabilidad intestinal,<sup>45,61</sup> esofagitis, gastritis crónica, duodenitis crónica, insuficiencia pancreática exocrina, enfermedad celíaca, mala absorción, reflujo gastroesofágico, pica, dolor abdominal, flatulencia, bruxismo y sialorrea.<sup>42,61,69,70</sup>

Se ha descrito mejoría de los síntomas gastrointestinales con una dieta libre de gluten y caseína.<sup>69-73</sup> Se ha investigado el papel de los alimentos y los trastornos digestivos en la etiología del autismo; sin embargo, no se ha establecido su influencia.<sup>69,74</sup>

## CONCLUSIONES

Se debe realizar el estudio de X frágil en los pacientes autistas, porque es responsable del 2 al 6% de las causas de autismo.

Los estudios genéticos, metabólicos y de neuroimagen indican que en el autismo existen alteraciones en el desarrollo y la maduración cerebral que afectan las sinapsis y la función de los neurotransmisores en áreas específicas del cerebro.

Los estudios se deben individualizar de acuerdo a los datos obtenidos de la historia clínica y la exploración física.

A pesar de los diferentes estudios publicados, no se ha encontrado una causa única que explique el cuadro clínico de los pacientes autistas.

Se han elaborado dos algoritmos diagnósticos para orientar el tratamiento oportuno de los pacientes en quienes se sospecha un trastorno autista primario o secundario (Cuadros 3 y 4).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4<sup>th</sup> ed. Arlington, U.S.A.: American Psychiatric Association; 2000. p. 84.
2. Betoglio K, Hendren R. New Developments in Autism. *Psychiatr Clin N Am* 2009;32:1-14.
3. Muñoz J, Palau M, Salvadó B, Valls A. Autismo: Identificación e Intervención temprana. *Acta Neurol Colomb* 2006;22:97-105.

### Cuadro 3. Algoritmo diagnóstico en los pacientes autistas primarios

- Pacientes sin historia de patologías personales y sin antecedentes de enfermedades heredo-familiares
- A. Estudios de imágenes: Su justificación en autistas es para excluir la ausencia de una anomalía estructural cerebral.
    1. Resonancia magnética cerebral: anomalías de migración neuronal, incremento del volumen del lóbulo frontal, temporal, cerebelo y sistema límbico.
  - B. Estudios neurofisiológicos:
    1. Electroencefalograma en vigilia y en sueño, en caso de sospecha clínica de convulsiones, una historia de regresión o antecedentes familiares positivo de epilepsia.
    2. Potenciales provocados auditivos del tallo encefálico y audiometrías, para valorar el umbral auditivo (8.6% tienen alteración en la audición).
  - C. Estudios gastrointestinales: los pacientes autistas con diarrea crónica o constipación, pica, dolor abdominal, flatulencias, bruxismo y sialorrea.
    1. Anticuerpos antiendomiso.
    2. Anticuerpos antigliadinas.
    3. Endoscopia.
  - D. Estudios genéticos:
    1. Cariotipo: Se ha encontrado asociación de varios genes en el autismo. Lo más frecuente es la duplicación del cromosoma 15q11-13 (1 a 3%).
    2. Estudios de cromosoma X frágil. Es la causa más común de retraso mental. El 2 al 6% de los niños autistas tienen síndrome X frágil.

**Cuadro 4.** Algoritmo diagnóstico de pacientes con autismo secundario

- A. Alteraciones cutáneas: si el paciente tiene manchas "café con leche", pecas en las axilas y región inguinal, nódulos de Lisch (hamartomas en el iris) y neurofibromas cutáneos; sospechar neurofibromatosis. Si tiene máculas hipomelanóticas en forma de hoja de fresno en tronco y extremidades (algunas veces sólo visibles con la lámpara de Wood), angiofibromas en cara, en las uñas y en región frontal sospechar esclerosis tuberosa.
1. estudios citogenéticos,
  2. tomografía cerebral
  3. electroencefalograma.
- B. Alteraciones cromosómicas: Si el paciente tiene microcefalia, talla baja, hipertelorismo, anomalías nasales, implantación auricular anormal, hipogonadismo, manos y pies pequeños u otras dismorfias,
1. estudios citogenéticos,
  2. resonancia magnética cerebral,
  3. neurofisiológicos (electroencefalograma y potenciales evocados del tallo encefálico).
- C. Alteraciones metabólicas: Si el paciente presenta una historia clínica de irritabilidad psicomotora, vómitos, convulsiones; olor a humedad en la orina, la piel, el sudor y el cabello; el color del cabello, ojos y de la piel más claro que sus hermanos, microcefalia, hiperreflexia, eczema. Sospechar fenilcetonuria. Si presenta letargo con glicemias normales, alcalosis metabólica, hiperamonemia y elevación del ácido orótico en orina; sospechar trastorno del ciclo de la urea.
1. niveles séricos de aminoácidos,
  2. ácidos orgánicos en orina,
  3. niveles séricos de amonio,
  4. gases sanguíneos,
  5. química sanguínea.

4. Albores L, Hernández L, Díaz J, Cortes B. Dificultades en la evaluación y diagnóstico del autismo. Una discusión. *Salud Mental* 2008;31:37-44.
5. Cortés M, Contreras M. Diagnóstico precoz de los trastornos del espectro autista en edad temprana (18-36 meses). *Arch Argent Pediatr* 2007;105(5):418-26.
6. Álvarez E. Trastorno del espectro autista. *Rev Mex Pediatr* 2007;74(6):269-76.
7. Wills S, Cabanlit M, Bennett J, Ashwood P, Amaral D, Van J. Autoantibodies in autism spectrum disorders (ASD). *Ann Ny Acad Sci* 2007;1107:79-91.
8. Álvarez I, Camacho I. Bases genéticas del autismo. *Acta Pediatr Mex* 2010;31(1):22-8.
9. Fishawy P, State M. The genetics of autism: Key Issues, recent finding, and clinical implications. *Psichiatri Clin North Am* 2010;33:83-105.
10. Pardo T, Solís E. Aspectos inmunogenéticos del autismo. *Invest Clin* 2009;50(3):393-406.
11. Faras H, Al N, Tidmarsh L. Autism spectrum disorders. *Ann Saudi Med* 2010;30(4):295-300.
12. Mulas F, Ros G, Milla M, Etchepareborda M, Abad L, Tellez M. Modelos de intervención en niños con autismo. *Rev Neurol* 2010;50(supl 3):S77-S84.
13. Álvarez E. Trastornos del espectro autista. *Rev Méx Pediatr* 2007;74(6):269-76.
14. Rogel F. Autismo. *Gac Med Mex* 2005;141(2):143-7.
15. Rapin I, Tuchman R. Autism: Definition, neurobiology, screening, diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 2008;55:1129-46.
16. Spence S, Shariff P, Wiznitzer M. Autism spectrum disorder: Screening, diagnosis, and medical evaluation. *Semin Pediatr Neurol* 2004;11:186-95.
17. Holguín JA. El autismo de etiología desconocida. *Rev Neurol Clín* 2003;37(3):259-66.
18. Tuchman R. Autism. *Neurol Clin North Am* 2003;21(4):915-32.
19. Artigas J, Gabau E, Guitart M. El Autismo síndromico: I. Aspectos Generales. *Rev Neurol* 2005;40(supl 1):S143-9
20. Solís E, Delgado W, Hernández M. Autismo, cromosoma 15 y la hipótesis de disfunción GABAérgica. *Invest Clin* 2007;48(4):529-41.
21. Pardo T, Solís E. Aspectos inmunogenéticos del autismo. *Invest Clin* 2009;50(3):393-406.
22. Gupta A, State M. Autism: Genetics. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28(supl 1):S29-38.
23. Caglayan A. Genetic Causes of syndromic and non-syndromic autism. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:130-8.
24. Bayés M, Ramos J, Cormand B, Hervás A, Camp M, Duran E y cols. Genotipado a gran escala en la investigación del trastorno del espectro autista y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2005; 40(supl 1):S187-90.
25. Ozgen H, Hellemann G, Stellato R, Lahuis B, Van E, Staal W et al. Morphological features in children with autism spectrum disorders: A matched case-control study. *J Autism Dev Disord* 2011;41:23-31.
26. Solís E, Delgado W, Borjas L y cols. Análisis molecular del Gen GABRB3 en pacientes con autismo: Estudio exploratorio. *Invest Clin* 2007;48(2):225-42.
27. Blundell J, Blaiss C, Etherton M et al. Nurologin-1 deletion results in impaired spatial memory and increased repetitive behavior. *J Neurosci* 2010;30(6):2115-29.
28. Fatemi S. The role of neurodevelopmental genes in infectious etiology of autism. *Am J Biochem Biotech* 2008;4(2):177-82.
29. Mishew N, Williams D. The new neurobiology of autism. Cortex, connectivity, and neuronal organization. *Arch Neurol* 2007;64(7):945-50.
30. Cohen D, Pichard N, Tordjman S, et al. Specific genetic disorders in autism: Clinical contribution towards their identification. *J Autism Dev Disord* 2005;35(1):103-13.

31. Artigas J, Gabau E, Guitart M. El autismo síndromico: II. Síndromes de base genética asociados a autismo. *Rev Neurol* 2005;40(supl 1):S151-62.
32. García C, Rigau E, Artigas J. Autismo en el síndrome X frágil. *Rev Neurol* 2006;42(supl 2):S95-98.
33. Dolen G, Bear M. Fragile X syndrome and autism: From disease model to therapeutic targets. *J Neurodevel Disord* 2009;1:133-40.
34. Cody H, Poe M, Lightbody A, Gerig G, MacFall J, Ross A et al. Teasing apart the heterogeneity of autism: Same behavior, different brains in toddlers with fragile X syndrome and autism. *J Neurodevel Disord* 2009;1:81-90.
35. Hagerman R, Hoem G, Hagerman P. Fragile X and Autism: Intertwined at the Molecular Level Leading to Targeted Treatments. *Mol Autism*. 2010; 1:1-14.
36. Kover S, Abbeduto L. Expressive Language in Male Adolescent with Fragile X Syndrome With and Without Comorbid Autism. *J Intellect Disabil Res* 2010; 54(part 3):246-265.
37. Havlovicova M, Novotna D, Kocarek E, Novotna K, Bendova S, Petrak B and et al. A girl with neurofibromatosis type 1, atypical autism and mosaic ring chromosome 17. *Am J Med Genet* 2007;143A(part A):76-81.
38. Serrano M, García R, Sánchez G, García A. Esclerosis Tberosa. Informe de cuatro casos. *Rev Med IMSS* 2003;41(6):517-19.
39. Rutter M. Aetiology of autism: Findings and questions. *J Intellect Disabil Res* 2005;49(part 4):231-8.
40. Sampaio A, Sousa N, Fernandez M, Vasconcelos C, Shenton M, Goncalves O. Williams syndrome and memory: a neuroanatomic and cognitive approach. *J Autism Dev Disord* 2010;40:870-7.
41. Manzi B, Livia A, Giana G, Curatolo P. Autism and metabolic diseases. *J Child Neurology* 2008;23(3):307-14.
42. Benvenuto A, Manzi B, Alessandrelli R, Galasso C, Curatolo P. Recent advances in the pathogenesis of syndromic autisms. *Int J Pediatric* 2009;2009:1-9.
43. Raghuvveer T, Garg U, Graf W. Inborn errors of metabolism in infancy and early childhood: An update. *Am Fam Physician* 2006;73:1981-90.
44. Vila M. Rendimiento del estudio diagnóstico del autismo. La aportación de neuroimagen, las pruebas metabólicas y los estudios genéticos. *Rev Neurol* 2004;38(supl 1):S15-20.
45. Page T. Metabolic approaches to the treatment of autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2000;30(5):463-9.
46. Zafeiriou D, Ververi A, Salomons G and et al. L-2-Hidroxyglutaric aciduria presenting with severe autistic features. Case report. *Brain Dev* 2008;30:305-7.
47. Voet D, Voet J, Pratt C. Metabolismo de los aminoácidos. En: *Fundamentos de bioquímica. La vida a nivel molecular*. 2 edición. Buenos Aires, Argentina: Panamericana; 2007. p. 710-12.
48. Enns GM, Cowans TM, Klein O, Packenan S. Aminoacidemias and organic acidemias. In: Swaiman K, Ashwal S, Ferreiro D. editors. *Pediatric neurology. Principles and practice*. Vol. I. 4th ed. U.S.A.: Mosby-Elsevier; 2006. p. 569-71.
49. Mafoud A, Lucca M, Domínguez C, Arias I, y cols. Hallazgos clínicos y espectro mutacional en pacientes Venezolanos con diagnóstico tardío de fenilcetonuria. *Rev Neurol* 2008;47:5-10.
50. Pacheco D. Metabolismo de aminoácidos y bases nitrogenadas. En: *Bioquímica Médica*. México: Limusa; 2005. p. 445-51.
51. Mckee T, Mckee J. Bioquímica. Metabolismo del nitrógeno II: degradación. En: *La Base molecular de la vida*. 3ra ed. España: McGraw-Hill. Interamericana; 2003. p. 519.
52. Menkes J, Wilcox W. Inherited metabolic diseases of the nervous system. In: Menkes J, Sarnat H, Bernard M. editors. *Child neurology*. 7th ed. U.S.A.: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 29-141.
53. Marsden D, Larson C, Levy H. Newborn screening for metabolic disorders. *J Pediatr* 2006;148:77-84.
54. Baieli S, Pavone L, Meli C, Flumara A, Coleman M. Autism and phenylketonuria. *J Autism Dev Disord* 2003;33(2):201-4.
55. Yalaz K, Vanli L, Yilmaz E, Tokatli A, Anlar B. Phenylketonuria in pediatric neurology practice: A series of 146 cases. *J Child Neurol* 2006;21(11):987-90.
56. Blaun N, Van Sronsen FJ, Levy H. Phenylketonuria. *Lancet* 2010;376(23):1417-27.
57. Alfred S, Moore K, Fitzgerald M, Waring R. Plasma amino acid levels in children with autism and their Families. *J Autism Dev Disord* 2003;33(1):93-7.
58. Gorken I, Tuzum U. Autistic-like findings associated with a urea cycle disorder in 4-year-old girl. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30(2):133-5.
59. Laguna P, García R, Alonzo B, Rite S, López J, Baldellou A y cols. Forma grave fulminante de citrulinemia neonatal. Comunicación de un caso. *Rev Neurol* 2003;36(7):629-32.
60. Fenichel G. Trastorno paroxísticos. En: *Neurología Pediátrica Clínica. Un enfoque por signos y síntomas*. 5 ed. España: Elsevier; 2006.
61. Cubala M. The review of most frequently occurring medical disorders related to an etiology of autism and the methods of treatment. *Acta Neurobiol Exp* 2010;70:141-6.
62. Gilberg C, Coleman M. The biology of the autistic syndromes. 3th ed. London, U.K.: Mac Keith Press; 2000. p. 124-7.
63. Artigas J. Autismo y vacunas: ¿Punto final? *Rev Neurol* 2010;50(supl 3):S91-99.
64. Cass H, Sekaran D, Baird G. Medical investigation of children with autism spectrum disorders. *Child Care Health Dev* 2006;32(5):521-33.
65. Tuchman R. Autism and epilepsy: what has regression got to do with it?. *Epilepsy Currents* 2006;6(4):107-11.
66. Kielinen M, Rantala H, Timonen E, Liisa S, Moilanen I. Associated medical disorders and disabilities in children with autistic disorder. *Autism* 2009;8(1):49-60.
67. Fujii E, Mori K, Miyazaki M, Hashimoto T, Harada M, Kagami S. Function of the Frontal Lobe in Autistic Individuals: a Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Study. *J Med Invest* 2010; 57: 35-44.
68. Zilbovicius M, Meresse I, Boddaert N. Autism: Neuroimaging. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28(supl 1):S21-8.
69. Erickson C, Stigler K, Corkins M, Posey D, Fitzgerald J, McDougle C. Gastrointestinal factors in autistic disorder: A critical review. *J Autism Dev Disord* 2005;35(6):713-27.
70. González L. Manifestaciones gastrointestinales en trastornos del espectro autista. *Colomb Med* 2005;36(supl 1):36-8.
71. Jyonouchi H, Geng L, Ruby A, Reddy C, Zimmerman B. Evaluation of an association between gastrointestinal symptoms and citokine production against common dietary

- proteins in children with autism spectrum disorders. *J Pediatr* 2005;146:605-10.
72. Elder J, Shankar M, Shuster J, Theriaque D, Burns S, Sherrill L. The gluten-free, casein-free diet in autism: Results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Disord* 2005;35(6):713-27.
73. Ferreiro A, Ramírez J, Ruiz M, Velasco R, Cervantes R, Munguía T, Soria B. Anticuerpos antigliadinas y antiendomiso en pacientes autistas. ¿Existe relación con enfermedad celíaca? *Acta Pediatr Méx* 2003;24(1):16-18.
74. Myers S, Plauché C. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007;120:1162-82.



*Una enfermedad  
del cuerpo y de  
la mente*

## ASOCIACIÓN MEXICANA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON IAP

La Asociación Mexicana de la Enfermedad de Huntington (AMEH) es la primera y única institución que brinda apoyo y asistencia a pacientes y familiares que viven con este padecimiento.

### ¿Sabe qué servicios asistenciales brinda la AMEH?

- |                      |                  |                     |
|----------------------|------------------|---------------------|
| *Terapia ocupacional | *Fisioterapia    | *Psicoterapia       |
| *Terapia de lenguaje | *Terapia musical | *Terapia espiritual |
| *Servicio médico     | *Terapia de yoga | *Cuidador           |

- \* Alimentación a los que asistan a terapias a la AMEH
- \* Distribución de medicamentos, pañales y suplementos alimenticios
- \* Apoyo con equipo (camas de hospital, colchones de agua, etc.)
- \* Información, orientación y apoyo psicológico sobre la enfermedad de Huntington
- \* Ayuda con pasajes para asistir a terapias en la Asociación
- \* Entrega de una despensa mensual por paciente

### Informes:

Tesoreros 97 esquina Cuauhtémoc,  
Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan, CP 14050  
Tel.: (55) 5424-3325. Fax: (55) 5424-3189