

# Trastornos del espectro autista. Puesta al día (I): introducción, epidemiología y etiología

D. Martín Fernández-Mayoralas<sup>1</sup>, A.L. Fernández-Perrone<sup>1</sup>, A. Fernández-Jaén<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Adjunto de la Unidad de Neurología Infantil. <sup>2</sup>Jefe de la Unidad de Neurología Infantil. Hospital Universitario «Quirón Madrid». Pozuelo de Alarcón (Madrid)

## Resumen

Los trastornos del espectro autista (trastornos generalizados del desarrollo) engloban un grupo de enfermedades que tienen en común las siguientes características: afectación de la interacción social, escasa actividad imaginativa, alteración de la comunicación verbal y no verbal, así como comportamientos estereotipados y repetitivos. Se trata de trastornos del neurodesarrollo que se caracterizan por su enorme complejidad y heterogeneidad, tanto desde el punto de vista neurobiológico (genética, neuroimagen, comportamiento y cognición, etc.) como clínico. Aunque el pronóstico de los niños con este trastorno es variable, así como las trayectorias evolutivas y la respuesta al tratamiento, sus efectos sobre la habilidad para la socialización, el autocuidado y la participación en la comunidad producen un deterioro crónico. El autismo no afecta sólo de forma negativa al niño, sino también a su familia, y actualmente se considera un trastorno neurológico del comportamiento que sucede a lo largo de un continuo en cuanto a gravedad y sintomatología. El tratamiento precoz se asocia a una mejoría en los procesos adaptativos, cognitivos y lingüísticos, lo que constituye un fértil terreno de actuación multidisciplinaria que puede resultar en un gran beneficio para estos pacientes.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Asperger, autismo, trastorno generalizado del desarrollo, trastornos del espectro autista

## Introducción

### Breve revisión histórica

Las primeras referencias sobre los trastornos del espectro autista (TEA) se remontan a dos siglos atrás (niños «silvestres»), pero el crédito de la descripción de esta patología como entidad definida le pertenece a Leo Kanner<sup>1</sup>, quien describe con detalle los síntomas centrales del autismo: niños sin una adecuada capacidad de socialización-comunicación y con conductas e intereses restringidos y repetitivos<sup>2-4</sup>. Poco después, Hans Asperger describe 4 casos de niños con similares características, sin discapacidad intelectual ni retraso importante

## Abstract

*Title:* Autism spectrum disorders. Up to date (I): preface, epidemiology and etiology

Autism spectrum disorder is a term used to describe a class of disorders that has in common the following characteristics: impairments in social interaction, imaginative activity, verbal and nonverbal communication skills, and a limited number of interests and activities that tend to be repetitive. The expression of autism spectrum disorder is highly heterogeneous, owing to the complex interactions between genes, the brain, cognition and behavior throughout development. Although the prognosis and response to treatment for children with autism is variable, the disorder generally has lifelong effects on the ability to socialize, to care for him/herself, and to participate meaningfully in the community. The disorder may adversely impact not just the affected child, but also his/her family members. This disorder is now recognized to be a common neurobehavioral disorder, which occurs along a broad continuum. The need for early focused intervention that will result in meaningful outcomes in cognitive, language, and adaptive skills provides a fertile ground for intervention research across many disciplines.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Asperger, autism, pervasive developmental disorders, autism spectrum disorders

del lenguaje<sup>5</sup>. Es Rutter, en 1978, quien separa claramente este trastorno de la esquizofrenia y propone 4 de los criterios diagnósticos que aún hoy en día definen los TEA: deterioro de las relaciones sociales (el síntoma fundamental del trastorno, ya desde la primera descripción)<sup>1-3</sup>, trastorno de la comunicación, patrón de conductas estereotipadas y repetitivas, e inicio infantil<sup>1,6</sup>.

Con la aparición en 1980 de la tercera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-III), de la Asociación Psiquiátrica Americana, el autismo se convirtió en el prototipo de un nuevo grupo de trastornos del desarrollo

de gravedad variable, descritos bajo el título de «trastornos generalizados del desarrollo». Los estudios posteriores no permitieron distinguir entre el «autismo infantil» y el «trastorno generalizado del desarrollo de inicio en la infancia», por lo que este último se eliminó en la revisión de la tercera edición del DSM (DSM-III-R), que clasificaba los TEA en sólo dos categorías: trastorno autista y trastorno generalizado del desarrollo no especificado. En esta última categoría se clasificaba a cualquier individuo con dificultades reconocidas en el TEA que no reunía todos los criterios para el trastorno autista<sup>7</sup>. El DSM-III-R reconocía la existencia de individuos autistas con inteligencia normal o cercana a la normal, lo que influyó en el reconocimiento de las categorías diagnósticas que se iban a implantar en el DSM de 1994 (DSM-IV) y el posterior texto revisado en el año 2000 (DSM-IV-TR)<sup>1,7</sup>.

### Concepto actual de los trastornos del espectro autista

Hoy en día se considera que no existe un único tipo de autismo, tal como demuestran el DSM-IV-TR<sup>8</sup> y la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, décima revisión (CIE-10), de la Organización Mundial de la Salud<sup>9</sup>. El autismo no se expresa como una enfermedad específica y se considera un síndrome con una impresionante heterogeneidad genética y fenotípica<sup>3,10,11</sup>. Actualmente, la clasificación del DSM-IV-TR es la más ampliamente estudiada y utilizada, por lo que nos ceñiremos a ella en la presente revisión. No obstante, cabe destacar que ambas clasificaciones son muy similares, y sus diferencias fundamentales son la existencia de tres condiciones en el CIE-10 («autismo atípico», «otros trastornos generalizados del desarrollo» y «trastorno generalizado del desarrollo indeterminado»), que se unen en una sola en el DSM-IV-TR («trastorno generalizado del desarrollo no especificado»), y la existencia de una condición en el CIE-10 sin correlato en el DSM-IV-TR («trastorno hiperactivo con retraso mental») <sup>8,9</sup>. En el DSM-IV-TR se denominan trastornos generalizados del desarrollo o TEA a los casos de niños que presentan alteraciones de la interacción social como síntoma «estrella» del padecimiento<sup>3</sup>, y se establecen cinco trastornos: trastorno autista, trastorno de Rett, trastorno desintegrativo infantil, trastorno de Asperger y trastorno generalizado del desarrollo no especificado<sup>8</sup>. Los criterios de trastorno autista se establecen en la tabla 1. Los criterios del trastorno de Asperger son los mismos, salvo que no puede haber un trastorno del lenguaje clínicamente significativo (p. ej., a los 2 años de edad los niños utilizan palabras sencillas y a los 3 años frases comunicativas, aunque pueden padecer un déficit lingüístico semántico-pragmático importante)<sup>8,11</sup>. Sin embargo, no parece que las personas que reúnen dichos logros lingüísticos difieran significativamente de los que se retrasan en el lenguaje temprano, si se comparan los grupos en función de su nivel de desarrollo o cociente intelectual, por lo que la diferenciación entre el trastorno de Asperger y el trastorno autista de alto rendimiento es habitualmente imposible. De ahí algunos de los cambios que comentaremos posteriormente en referencia al futuro DSM en su quinta edición (DSM-V)<sup>12</sup>. El trastorno de Rett es

## TABLA 1

### Criterios diagnósticos del DSM-IV-TR del trastorno autista

Para establecer un diagnóstico de autismo deben cumplirse 6 o más manifestaciones del conjunto de trastornos: 1) de la relación, 2) de la comunicación, y 3) de la flexibilidad. Y deben cumplirse como mínimo dos elementos de 1), uno de 2) y uno de 3).

#### Trastorno cualitativo de la relación. Expresado como mínimo en dos de las siguientes manifestaciones:

- Trastorno importante en muchas conductas de relación no verbal, como mirar a los ojos, la expresión facial, las posturas corporales y los gestos para regular la interacción social
- Incapacidad para desarrollar relaciones con iguales adecuadas al nivel evolutivo
- Ausencia de conductas espontáneas encaminadas a compartir placeres, intereses o logros con otras personas (p. ej., conductas, señalar o mostrar objetos de interés)
- Falta de reciprocidad social o emocional

#### Trastorno cualitativo de la comunicación. Expresado como mínimo en una de las siguientes manifestaciones:

- Retraso o ausencia completa de desarrollo del lenguaje oral (que no se intenta compensar con medios alternativos de comunicación, como los gestos)
- En personas con un habla adecuada, trastorno importante en la capacidad de iniciar o mantener conversaciones
- Empleo estereotipado o repetitivo del lenguaje, o uso de un lenguaje idiosincrásico
- Falta de juego de ficción espontáneo y variado, o de juego de imitación social adecuado al nivel evolutivo

#### Patrones de conducta, interés o actividad restrictivos, repetidos y estereotipados. Expresados como mínimo en una de las siguientes manifestaciones:

- Preocupación excesiva por un foco de interés (o varios) restringido y estereotipado, anormal por su intensidad o contenido
- Adhesión aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos y no funcionales
- Estereotipias motoras repetitivas (p. ej., sacudidas de manos, retorcer los dedos, movimientos complejos de todo el cuerpo, etc.)
- Preocupación persistente por partes de objetos

Antes de los 3 años, se producen retrasos o alteraciones en una de estas tres áreas:

1. Interacción social
2. Empleo comunicativo del lenguaje
3. Juego simbólico

casi exclusivo del sexo femenino, cursa con una desaceleración del perímetro craneal entre los 5 y los 48 meses de edad y, sobre todo, con una pérdida de las habilidades manuales intencionales previamente adquiridas<sup>8</sup>. El trastorno desintegrativo infantil cursa con una marcada pérdida de las habilidades previamente adquiridas, siempre después de un desarrollo completamente normal durante, al menos, los 2 primeros años de vida, y es excepcional<sup>8</sup>. El trastorno generalizado del desarrollo no especificado es un subgrupo que se utiliza cuando existe una grave alteración del desarrollo de la interacción social recíproca o de las habilidades de comunicación verbal o no verbal, o cuando hay comportamientos, intereses y actividades estereotipados, pero

TABLA 2

**Características diferenciales de los trastornos generalizados del desarrollo según los criterios del DSM-IV-TR**

Características	Trastorno autista	Trastorno desintegrativo infantil	Síndrome de Rett	Síndrome de Asperger	TGD-NE
Rasgo	Autismo clásico	Inicio retardado pero grave	Autismo de infancia tardía	Autismo de alto funcionamiento	Atípico
Inteligencia	RM grave o normal	RM grave	RM grave	No RM	RM moderado-normal
Edad de reconocimiento	0-3 años	>2 años	0,5-2,5 años	>2 años	Variable
Habilidades comunicativas	Limitadas	Escasas	Escasas	Lenguaje conservado	Limitadas-buenas
Habilidades sociales	Muy limitadas	Muy limitadas	Muy escasas. Varían con la edad	Limitadas	Variable
Pérdida de habilidades	No, o leves	Marcadas	Marcadas	Generalmente no	Generalmente no
Intereses restringidos	Variable	No aplicable	No aplicable	Marcadas	Variable
Trastorno epiléptico	Frecuente	Muy frecuente	Frecuente	A veces	A veces
Desaceleración del crecimiento craneal	No	No	Sí	No	No
Prevalencia por 10.000	30-40	Muy raro	5-15	5-100	>15
Historia familiar	Rara	No	No	Frecuente	Desconocida
Ratio por sexos	M > F	M > F	F	M > F	M > F
Curso en la vida adulta	Estable	Declina	Declina	Estable	Estable
Pronóstico	De muy malo a regular	Muy malo	Muy malo	Regular	Regular/bueno

RM: retraso mental; TGD-NE: trastorno generalizado del desarrollo no especificado. Adaptada de Popper y Steinger, 1995; modificada de Volkmar, 1991.

no se cumplen los criterios de otro subtipo de TEA<sup>8</sup>. Las características diferenciales de los trastornos generalizados del desarrollo se reflejan en la tabla 2. A pesar de que el DSM-IV-TR clasifica por categorías los diferentes tipos de trastornos, algunos estudios (especialmente los genéticos) han coincidido en mostrar a los TEA como un «continuo» de gravedad variable<sup>4,13</sup>, representado por una «familia de fenotipos dimensionales» que incluye diferentes síntomas, niveles de funcionamiento y comorbilidades, lo que ha influido de manera notable en el borrador del futuro DSM-V<sup>14-16</sup>.

### Trastornos del espectro autista en el DSM-V

El DSM-V (se publicará probablemente en mayo de 2013) ha realizado, en su borrador, una serie de cambios, muchos de ellos controvertidos<sup>12,14</sup>. Conviene advertir que lo que se comenta a continuación puede variar en el futuro, por lo que conviene acceder a la página <http://www.dsm5.org/Pages/Default.aspx> para comprobar el avance de los cambios propuestos, aún no definitivos<sup>17</sup>. Parece que se pretende eliminar el término «trastorno generalizado del desarrollo» y reemplazarlo por el término más utilizado actualmente de TEA<sup>14,16</sup>. Probablemente exista una enorme simplificación y se contemple una única categoría de TEA, eliminando las subcategorías (incluida la muy controvertida eliminación del trastorno de Asperger y del trastorno generalizado del desarrollo no especificado) a través de un esquema bidimensional<sup>5,12,14,18</sup>. El motivo de este cambio radica en la insuficiente fiabilidad de las categorías diagnósticas de

los TEA en el DSM-IV-TR cuando se comparan con las descripciones dimensionales (esto es, síntomas centrales, como la socialización o los movimientos estereotipados, junto con otras características, como el nivel cognitivo y lingüístico) de los instrumentos diagnósticos estandarizados (sobre todo el Autism Diagnostic Observation Schedule [ADOS])<sup>1,15</sup>. Los déficit sociales y de comunicación, separados en el DSM-IV-TR, se unificarán probablemente en un único criterio de déficit en la comunicación e interacción social<sup>16</sup>. El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) dejará de estar «excluido» como comorbilidad en los casos de TEA<sup>19</sup>. Los déficits deben ser clínicamente significativos y persistentes, e incluir un marcado impedimento de la comunicación verbal y no verbal utilizada para la interacción social, la carencia de reciprocidad social y el fallo en el desarrollo de las relaciones con iguales<sup>5,16</sup>. El segundo criterio consiste en la presencia de patrones de conducta e intereses repetitivos y restrictivos, al menos dos de los siguientes: a) comportamientos estereotipados motores, o verbales, o conductas sensoriales inusuales; b) adhesión excesiva a rutinas y rituales de comportamiento, y c) intereses restrictivos y fijos. Los síntomas deben estar presentes en la infancia temprana<sup>5</sup>. Frente a las críticas de que con estos criterios muchos de los niños con TEA pueden quedar fuera de los servicios médicos y asistenciales que les corresponderían según el DSM-IV-TR, se ha propuesto una nueva categoría dentro de los «trastornos de la comunicación» denominada «trastorno de la comunicación social», en la que se incluirían los casos que presentan algunas

de las dificultades del autismo pero sin los comportamientos rígidos y repetitivos<sup>16</sup>. En definitiva, el DSM-V parece mejorar la validez de los criterios diagnósticos que se conceptualizan más dimensionalmente y menos en categorías estancas<sup>16</sup>, cooperando así en la investigación de marcadores útiles (sobre todo genéticos) de fenotipos heterogéneos, sin que se vea entorpecida por discusiones estériles acerca de las «condiciones-etiqueta» propias del DSM-IV-TR. Pero hay dudas sobre un empeoramiento en la utilidad práctica de dichos criterios y en el acceso a los servicios pertinentes<sup>5,14-16,18</sup>.

## Objetivo del estudio y metodología utilizada

El objetivo del estudio es realizar una revisión del tema lo más actualizada posible, pero de forma sucinta, dada su extensión, en sus aspectos generales, epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos y de tratamiento de los TEA. Para ello, se han realizado búsquedas en las bases de datos Medline y PsycINFO utilizando los siguientes términos: *Asperger's disorder, Asperger syndrome, autism, autism spectrum disorder, autistic disorder, PDD, PDD-NOS y pervasive developmental disorder*. Éstos se han combinado con otras categorías según el tema tratado, como *ADHD, DSM-IV-TR, DSM-V, epidemiology, genetics, imaging, MRI, Rett, treatment e interventions*, entre otras variables, de cara a ofrecer resumidamente los datos obtenidos por los estudios de la mayor calidad posible y/o revisiones de autores de reconocido prestigio.

## Epidemiología

Los datos epidemiológicos actuales muestran que los TEA son más frecuentes de lo que se pensaba hace pocos años. Si las primeras estimaciones de prevalencia eran de 21-35 por 10.000 habitantes, en la última década estas cifras han aumentado, estimándose la prevalencia actual entre 6 y 8 casos por 1.000 habitantes<sup>13,20</sup>, es decir, una prevalencia cercana al 1%<sup>1,19,21</sup>. Los TEA afectan unas 4 veces más a hombres que a mujeres (con diferencias según los subtipos: síndrome de Rett típico de mujeres, o trastorno de Asperger, unas 8-10 veces más frecuentes en varones)<sup>13,22</sup>. La mejora en la detección (diagnóstico precoz), los cambios en los criterios diagnósticos y la ampliación del diagnóstico a los casos más leves (incluidos bajo el epígrafe de «trastorno generalizado del desarrollo no especificado») pueden justificar este incremento<sup>22</sup>, aunque ciertos aspectos sobre la naturaleza del aumento de la prevalencia que se sigue observando en los últimos años no se han esclarecido todavía<sup>23</sup>.

## Etiología

### Generalidades

En la mayoría de los casos las causas del trastorno del desarrollo cerebral que conduce a un diagnóstico de TEA no están

definidas y no existe un marcador biológico universal, dado que el trastorno se define por síntomas y signos clínicos, y debido a que la etiología es extremadamente heterogénea<sup>3,22,24</sup>.

A pesar de los esfuerzos por encontrar un déficit cognitivo único y subyacente a la tríada sintomática de los TEA definida en el DSM-IV-TR, dicha búsqueda ha resultado infructuosa, al no existir homogeneidad clínica ni neurobiológica en estos pacientes<sup>25</sup>. Baste decir que las tres teorías cognitivas dominantes han sido la de la disfunción ejecutiva (planificación y ejecución de acciones complejas: alteración inespecífica y heterogénea, presente en casi todos los TEA, pero también en la mayoría de trastornos neuropsiquiátricos existentes, sobre todo en el TDAH)<sup>4,19</sup>, la teoría de la mente (habilidad escasa/nula para atribuir estados mentales a uno mismo y los demás) y la teoría de la coherencia central débil (la tendencia a focalizarse en elementos locales e individuales más que en el todo, lo global)<sup>1,25</sup>.

Se han postulado numerosos factores de riesgo. Se han considerado ciertos factores endocrinológicos en la etiopatogenia de los TEA, sobre todo respecto a las hormonas que tienen un papel importante en el desarrollo del comportamiento, como la hormona del crecimiento y sus factores relacionados, la melatonina, la hormona tiroidea, la cortisona y la testosterona, entre otras<sup>26</sup>. Otros factores de riesgo son la prematuridad, el bajo peso al nacimiento<sup>27</sup> y la exposición a algunos fármacos o tóxicos (antiepilépticos y etanol, entre muchos otros)<sup>28</sup>. Las enfermedades metabólicas se consideran hoy en día una causa rara de TEA, y normalmente están asociadas a otros síntomas. Algunas de ellas son las siguientes: fenilcetonuria<sup>13</sup>, deficiencia del transportador de creatina, trastornos del metabolismo de las purinas, deficiencia cerebral de folato o el síndrome de Smith-Lemli-Opitz<sup>13</sup>. Del mismo modo, las enfermedades mitocondriales pueden justificar raramente este trastorno, también relacionadas casi siempre con la afectación de otros órganos y sistemas<sup>13,29</sup>.

### Neuroimagen y bases neuroanatómicas

Dada la extrema heterogeneidad etiológica, se han involucrado numerosas estructuras anatómicas cerebrales (relacionadas íntimamente entre sí a través de redes) en los TEA<sup>1,3</sup>. Sólo como ejemplo, nombraremos algunas: surco temporal superior (percepción del movimiento biológico)<sup>11</sup>, giro fusiforme (percepción de caras)<sup>1,11</sup>, giro frontal inferior y lóbulo parietal inferior (sistema de acción-percepción)<sup>1,19</sup>, amígdala y sistema límbico (percepción de los estados emocionales y de la experiencia emocional)<sup>11</sup>, corteza occipito-temporal (percepción visual del cuerpo humano), corteza prefrontal y corteza orbitofrontal (teoría de la mente, recompensa y refuerzo social, además de muchas otras funciones)<sup>1,3</sup>. Los estudios de neuroimagen, especialmente la resonancia magnética (RM) estructural, ofrecen resultados heterogéneos y a menudo contradictorios, lo que no resulta extraño dada la elevadísima heterogeneidad etiológica<sup>24,30</sup>. No obstante, algunos datos que ofrecen cierta significación estadística, y que en general no se relacionan con las diferentes categorías de TEA según el DSM-IV-TR<sup>19,30</sup> ni

con claras correlaciones anatómico-comportamentales<sup>31</sup>, son: a) crecimiento acelerado durante la infancia del volumen cerebral global<sup>31</sup> (cerca de un 10%, especialmente a costa de la sustancia blanca)<sup>19</sup>, que parece alcanzar su punto máximo alrededor de los 2-4 años de edad<sup>19,24</sup> (aunque un 10-15% de pacientes con microcefalia indica un claro «subgrupo» de macrocéfalos con TEA)<sup>19</sup>; b) disminución del grosor del cuerpo caloso<sup>24,31</sup>; c) aumento del volumen del núcleo caudado y la amígdala<sup>24,31,32</sup>, y d) decenas de anomalías volumétricas corticales (disminución de la sustancia gris en el complejo amígdala-hipocampo y en el precúneo<sup>19</sup>, aumento o disminución del número de neuronas en la corteza prefrontal)<sup>19</sup> o de la sustancia blanca (p. ej., en las conexiones fronto-límbicas), de la mielinización, de la conformación de los surcos y giros corticales, entre otras, con importantes discrepancias entre los diferentes estudios<sup>24,30-33</sup>. La neuroimagen por tractografía con tensor de difusión y cálculo de la fracción de anisotropía ha demostrado diversas alteraciones en sujetos con TEA, lo que sugiere una mala organización y una integridad estructural reducida de los tractos de sustancia blanca en diferentes niveles<sup>19,24,31,32</sup>. Algunos estudios han mostrado la alteración de algunos neurotransmisores en el TEA. La neuroimagen aporta diversas herramientas que permiten estudiar los procesos bioquímicos-funcionales, entre otras la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), la RM espectroscópica y la RM funcional. Los hallazgos mediante PET demuestran en algunos pacientes estudiados una función dopaminérgica, GABAérgica y serotoninérgica alterada<sup>1,24,32</sup>. La RM espectroscópica muestra que los niveles de N-acetil aspartato están disminuidos en algunos pacientes con TEA, coincidiendo con zonas de concentración disminuida de serotonina (corteza frontal y tálamo izquierdo)<sup>34</sup>. Los estudios mediante RM funcional muestran alteraciones en las estructuras anatómicas enumeradas previamente<sup>3</sup>. Quizá los dos datos más importantes son que la amígdala, el giro fusiforme y la corteza cíngulada anterior se activan menos en los estudios de procesamiento de caras y otros procesos relacionados con la socialización<sup>1,3,11,31</sup>, y que el giro frontal inferior (relacionado con la comprensión del lenguaje) es más activo en los niños sanos que en los niños con autismo<sup>35</sup>.

La RM funcional junto con los estudios por tractografía han detectado evidencias de una conectividad cerebral alterada entre muchas de las regiones expuestas previamente<sup>1,3,11</sup>, disminuida respecto a conexiones corticales de larga distancia<sup>3</sup> (inter/intrahemisféricamente)<sup>32</sup>, como el circuito frontotemporal, que media el comportamiento social y comunicativo<sup>31,32</sup>, con un posible incremento de la conectividad a corta distancia<sup>3,11</sup>, localmente en ciertas áreas sensoriales primarias, como la corteza visual, y entre regiones corticosubcorticales, lo que apoya la posibilidad de una conectividad estructural y funcionalmente atípica<sup>31</sup>, ora aumentada, ora disminuida, según las redes estudiadas (que habitualmente afectan a las funciones lingüísticas y socioemocionales)<sup>32</sup>, en una cantidad apreciable de pacientes con TEA<sup>24</sup>. Algunas de las alteraciones comentadas se han hallado en familiares de niños con TEA que encajan

en el «fenotipo amplio de autismo», que comentaremos a continuación<sup>4</sup>.

Los avances en las técnicas de neuroimagen no son suficientes para recomendar la realización de estudios funcionales como prueba diagnóstica en la actualidad<sup>36-38</sup>, hasta que se establezcan grupos homogéneos, especialmente desde el punto de vista genético, que permitan obtener hallazgos precisos y más centrados en redes que en regiones cerebrales<sup>31</sup>.

### **Genética: la clave**

La edad materna y paterna elevada se asocia a un riesgo más elevado de autismo<sup>39</sup>, y existe una recurrencia elevada en familias de niños con TEA<sup>13,40,41</sup>. Los TEA son 4 veces más frecuentes en niños que en niñas<sup>32,39,42,43</sup>. Existe concordancia en el diagnóstico de TEA en el 50-90% de los gemelos monocigotos según los diferentes estudios, y se trata de diagnósticos estrictos<sup>19</sup> o de «rasgos» de TEA<sup>4,13,19</sup>. Estos «rasgos (endofenotipos)»<sup>19</sup>, o «fenotipo amplio de autismo», describen a personas con escasas habilidades sociales (como la alexitimia: dificultad en identificar, describir y procesar las propias emociones) y comunicativas (sobre todo con dificultades pragmáticas del lenguaje)<sup>19</sup>, con una «personalidad inusual» (mirada huidiza, distantes, con tendencia a ser obsesivos, rígidos), que se encuentran con frecuencia en los familiares de las personas con autismo (especialmente de niños con trastorno de Asperger o autismo de alto rendimiento) y parecen manifestaciones leves de los rasgos característicos de los TEA (TEA «subumbral») <sup>4</sup> que no incluyen el retraso mental (de ahí su mayor prevalencia en familiares de esos subtipos de TEA)<sup>4</sup>. Estos datos apuntan a una clara influencia genética (y dada la variable concordancia en gemelos monocigotos, de mutaciones *de novo* en el ADN de estos sujetos) en la etiología de la mayoría de los TEA<sup>32,39,44,45</sup>. Las características dismórficas y las anomalías físicas menores (macrocefalia, implantación auricular anómala, entre muchas otras) son más frecuentes en individuos con TEA que en la población general<sup>13</sup>. En al menos el 10% de los casos (más aún en las consultas de neurología infantil)<sup>13</sup>, el TEA se acompaña de verdaderos síndromes, como los siguientes: duplicación 7q11.23, duplicación 15q11-q13, duplicación o delección 16p11.2, duplicación 17q12, delección 22q11.2, (síndrome de Di George), delección 22q13.3 (síndrome de Phelan-McDermid, véase SHANK3 más adelante), esclerosis tuberosa, neurofibromatosis tipo I, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de Moebius, Potocki-Lupski, Williams-Beuren, Sotos, Timothy, CHARGE, Goldenhar, Down, Prader Willi, Angelman, Cohen, Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Lange, DiGeorge, Smith-Magenis y distrofia miotónica, entre muchos otros<sup>13,22,32,39,46,47</sup>. No hay motivos obvios para que estos síndromes no figuren en el DSM-IV-TR y, sin embargo, esté presente el síndrome de Rett, salvo que la etiología de este último era desconocida al confeccionarse dicho manual<sup>48</sup>. Actualmente se sabe que hay una gran heterogeneidad genética en los TEA<sup>1,11,32,39</sup>, así como fenotípica<sup>11</sup>, pues la mayoría de los síndromes descritos se asocian a una discapacidad intelectual variable<sup>13</sup>. La mayoría de los genes codifican proteínas que interactúan en las vías

involucradas en la arquitectura neuronal (número y motilidad de las neuronas, migración y densidad de los axones, formación de los circuitos neurales) y en la formación (sinaptogénesis), estructura, función y transmisión de las sinapsis (p. ej., factores de transcripción)<sup>31,32,39</sup>. Algunos de estos genes involucrados en la génesis de los TEA también lo están en otras enfermedades neuropsiquiátricas, especialmente (pero no exclusivamente) en las relacionadas con los trastornos del lenguaje<sup>4,39</sup>, el retraso mental y la esquizofrenia<sup>11,47</sup>, y existe una gran heterogeneidad fenotípica y no sólo genética<sup>11,47</sup>. Muchos han sido descubiertos gracias a los avances técnicos que han facilitado el conocimiento de la etiología de los pacientes con TEA a raíz de la identificación de variaciones en el número de copia (CNV)<sup>39,47</sup> en aproximadamente el 10-20% de los pacientes<sup>11,39</sup>. En su mayoría son mutaciones *de novo*<sup>13</sup>, y varios de estos genes son, entre muchos otros, los siguientes: cadherina 9 y 10, semaforina-5A (SEMA5A), *contactin-associated protein-like 2* (CNTNAP2), neurexina 1-a, neuroligina 3 y 4X, familia SHANK 1, 2 y, sobre todo, 3, receptor de oxitocina (OXTR) y *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF)<sup>32,39,47</sup>. Algunas de las alteraciones (microdeleciones y microduplicaciones) serían detectables mediante hibridación genómica comparada (CGH arrays), pero las mutaciones puntuales requerirían una secuenciación completa del gen o los genes<sup>13</sup>. Muchos de ellos están empezando a relacionar con diversas alteraciones en la neuroimagen (p. ej., el adelgazamiento del cuerpo calloso en la mutación de SHANK3, la disminución del volumen cortical frontal en la mutación de CNTNAP2 o una alteración de la tractografía en pacientes con X frágil y TEA), lo que probablemente ocasione un gran impacto en el conocimiento de la neurobiología subyacente a los diversos trastornos genéticos que pueden producir TEA e incluso a su tratamiento (p. ej., que el tratamiento con oxitocina mejore la sintomatología central del TEA a los pacientes con mutaciones de OXTR o que el tratamiento con everolimus produzca efectos semejantes en los sujetos con esclerosis tuberosa, y que quede claro que hablamos hipotéticamente, ya que actualmente no se dispone de datos claros al respecto)<sup>24,32,39,47,49</sup>. Por otro lado, parece que los TEA graves suelen obedecer con más frecuencia a CNV raras *de novo* con gran efecto, y los TEA de alto rendimiento y más leves a variantes genéticas comunes (*single-nucleotide-polymorphisms* [SNP]) con una gran carga familiar, de herencia poligénica en muchos casos, y una enorme variabilidad fenotípica (autismo, trastornos del lenguaje, esquizofrenia, trastornos neuropsiquiátricos más leves, etc.)<sup>4,47</sup>.

## Bibliografía

- Kana RK, Libero LE, Moore MS. Disrupted cortical connectivity theory as an explanatory model for autism spectrum disorders. *Phys Life Rev.* 2011; 8: 410-437.
- Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Acta Paedopsychiatr.* 1968; 35: 100-136.
- McPartland JC, Coffman M, Pelphrey KA. Recent advances in understanding the neural bases of autism spectrum disorder. *Curr Opin Pediatr.* 2011; 23: 628-632.
- Sucksmith E, Roth I, Hoekstra RA. Autistic traits below the clinical threshold: re-examining the broader autism phenotype in the 21st century. *Neuropsychol Rev.* 2011; 21: 360-389.
- Nazeer A, Ghaziuddin M. Autism spectrum disorders: clinical features and diagnosis. *Pediatr Clin North Am.* 2012; 59: 19-25.
- Rutter M. Diagnosis and definition of childhood autism. *J Autism Child Schizophr.* 1978; 8: 139-161.
- Holguin JA. El autismo de etiología desconocida. *Rev Neurol.* 2003; 37: 259-266.
- American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR, 4.ª ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
- World Health Organization. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud, 10.ª rev. Washington, DC: OPS, Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud, 1995.
- Rodríguez-Barrionuevo AC, Rodríguez-Vives MA. Diagnóstico clínico del autismo. *Rev Neurol.* 2002; 34 Supl 1: 72-77.
- Pelphrey KA, Shultz S, Hudac CM, Vander Wyk BC. Research review. Constraining heterogeneity: the social brain and its development in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 2011; 52: 631-644.
- Happé F. Criteria, categories, and continua: autism and related disorders in DSM-5. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011; 50: 540-542.
- Devlin B, Scherer SW. Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Curr Opin Genet Dev.* 2012; 22: 229-237.
- Szatmari P. New recommendations on autism spectrum disorder. *BMJ.* 2011; 342: d2456.
- Lord C, Petkova E, Hus V, Gan W, Lu F, Martin DM, et al. A multisite study of the clinical diagnosis of different autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2012; 69: 306-313.
- Tanguay PE. Autism in DSM-V. *Am J Psychiatry.* 2011; 168: 1.142-1.144.
- Lord C, Jones RM. Annual research review: re-thinking the classification of autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry.* 2012; 53: 490-509.
- Ghaziuddin M. Asperger disorder in the DSM-V: sacrificing utility for validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011; 50: 192-193.
- Rommelse NN, Geurts HM, Franke B, Buitelaar JK, Hartman CA. A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011; 35: 1.363-1.396.
- Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *J Autism Dev Disord.* 2003; 33: 365-382.
- Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, et al. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet.* 2006; 368: 210-215.
- Duchan E, Patel DR. Epidemiology of autism spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2012; 59: 27-43.
- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008. Prevalence of autism spectrum disorders: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. *MMWR Surveill Summ.* 2012; 61: 1-19.
- Anagnostou E, Taylor MJ. Review of neuroimaging in autism spectrum disorders: what have we learned and where we go from here. *Mol Autism.* 2011; 2: 4.

25. Pellicano E. The development of core cognitive skills in autism: a 3-year prospective study. *Child Dev.* 2010; 81: 1.400-1.416.
26. Tareen RS, Kamboj MK. Role of endocrine factors in autistic spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2012; 59: 75-88.
27. Williams K, Helmer M, Duncan GW, Peat JK, Mellis CM. Perinatal and maternal risk factors for autism spectrum disorders in New South Wales, Australia. *Child Care Health Dev.* 2008; 34: 249-256.
28. Dufour-Rainfray D, Vourc'h P, Tourlet S, Guilloteau D, Chalon S, Andres CR. Fetal exposure to teratogens: evidence of genes involved in autism. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011; 35: 1.254-1.265.
29. Battaglia A, Carey JC. Etiologic yield of autistic spectrum disorders: a prospective study. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006; 142 Suppl C: 3-7.
30. Via E, Radua J, Cardoner N, Happe F, Mataix-Cols D. Meta-analysis of gray matter abnormalities in autism spectrum disorder: should Asperger disorder be subsumed under a broader umbrella of autistic spectrum disorder? *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68: 409-418.
31. Pina-Camacho L, Villero S, Fraguas D, Boada L, Janssen J, Navas-Sánchez FJ, et al. Autism spectrum disorder: does neuroimaging support the DSM-V proposal for a symptom dyad? A systematic review of functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging studies. *J Autism Dev Disord.* 2012; 42: 1.326-1.341.
32. Ameis SH, Szatmari P. Imaging-genetics in autism spectrum disorder: advances, translational impact, and future directions. *Front Psychiatry.* 2012; 3: 46.
33. Stanfield AC, McIntosh AM, Spencer MD, Philip R, Gaur S, Lawrie SM. Towards a neuroanatomy of autism: a systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Eur Psychiatry.* 2008; 23: 289-299.
34. Chugani DC. Neuroimaging and neurochemistry of autism. *Pediatr Clin North Am.* 2012; 59: 63-73.
35. Lai G, Schneider HD, Schwarzenberger JC, Hirsch J. Speech stimulation during functional MR imaging as a potential indicator of autism. *Radiology.* 2011; 260: 521-530.
36. Silver WG, Rapin I. Neurobiological basis of autism. *Pediatr Clin North Am.* 2012; 59: 45-61.
37. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH Jr, Dawson G, et al. Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology.* 2000; 55: 468-479.
38. Johnson CP, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2007; 120: 1.183-1.215.
39. Bill BR, Geschwind DH. Genetic advances in autism: heterogeneity and convergence on shared pathways. *Curr Opin Genet Dev.* 2009; 19: 271-278.
40. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol Psychiatry.* 2011; 16: 1.203-1.212.
41. Croen LA, Najjar DV, Fireman B, Grether JK. Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161: 334-340.
42. Kogan MD, Strickland BB, Blumberg SJ, Singh GK, Perrin JM, Van Dyck PC. A national profile of the health care experiences and family impact of autism spectrum disorder among children in the United States, 2005-2006. *Pediatrics.* 2008; 122: 1.149-1.158.
43. Haglund NG, Kallen KB. Risk factors for autism and Asperger syndrome. Perinatal factors and migration. *Autism.* 2011; 15: 163-183.
44. Salyakina D, Cukier HN, Lee JM, Sacharow S, Nations LD, Ma D, et al. Copy number variants in extended autism spectrum disorder families reveal candidates potentially involved in autism risk. *PLoS One.* 2011; 6: e26049.
45. Lichtenstein P, Carlstrom E, Rastam M, Gillberg C, Anckarsater H. The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. *Am J Psychiatry.* 2010; 167: 1.357-1.363.
46. Toriello HV. Approach to the genetic evaluation of the child with autism. *Pediatr Clin North Am.* 2012; 59: 113-128.
47. Addington AM, Rapoport JL. Annual research review: impact of advances in genetics in understanding developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry.* 2012; 53: 510-518.
48. Rogers SJ. Developmental regression in autism spectrum disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2004; 10: 139-143.
49. Kohrman MH. Emerging treatments in the management of tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol.* 2012; 46: 267-275.