

Cómo construir un cerebro social: lo que nos enseña el autismo

R.F. Tuchman

HOW TO CONSTRUCT A SOCIAL BRAIN: LESSONS FROM AUTISM

Summary. Autism is the prototype disorder of social and cognitive development and provides an important opportunity to observe and delineate the regions of the brain that are responsible for the behaviors that define our social relationships. Our present understanding of autism suggests that deficits in social communication can be identified by the assessment of joint-attention, affective reciprocity, and theory of mind. Present evidence suggests that deficits in social communication in children with autism may be related to dysfunction in the amygdala, hippocampus and related limbic and cortical structures. Other neuroanatomic structures such as the cerebellum may also form part of this distributed neuronal social network. At a neurochemical level the principal neurotransmitter implicated in autism is serotonin suggesting that this neurotransmitter may play a crucial role in the social brain network. An understanding of the neuronal networks responsible for social behavior will allow for rational implementation of social communication interventions which will have benefits not only for children with autism and related disorders but to our whole society. [REV NEUROL 2001; 33: 292-9]

Key words. Autism. Children. Social communication.

INTRODUCCIÓN

La capacidad para entender y manejar con habilidad los eventos sociales es una función importante del cerebro humano. El cerebro humano ha evolucionado en el contexto de las necesidades de cada individuo para poder relacionarse con otros seres humanos teniendo como meta la supervivencia. Como tal, el cerebro humano ha desarrollado funciones especiales para categorizar, entender y recordar el mundo social [1]. Una comprensión de cómo se compone nuestro cerebro social tendría tremendas implicaciones no sólo para los niños con trastornos del desarrollo de la función cerebral, sino para la sociedad en general. De hecho, quisiera sostener que la discusión acerca de cómo se construye un cerebro social en y por sí misma proporciona información importante no sólo para los clínicos que trabajan con individuos con trastornos del desarrollo de la función cerebral, sino también para todos los profesionales que trabajan con niños, bien presenten éstos desarrollos típicos o bien atípicos.

El autismo es el trastorno prototípico del desarrollo social y cognoscitivo y brinda una significativa oportunidad para observar y delinear las regiones del cerebro responsables de las conductas que definen nuestras relaciones sociales. Las lecciones que los trastornos de la comunicación social como el autismo nos enseñan son fundamentales en nuestra búsqueda de una comprensión profunda del substrato neurobiológico de la cognición social. El objetivo de este artículo es revisar la comprensión clínica y neurobiológica actual del autismo. En el proceso debemos conseguir una visión más profunda acerca de los requerimientos para la construcción de un cerebro social.

EL AUTISMO: ESPECTRO CLÍNICO

El autismo es un trastorno complejo del desarrollo que se define desde un punto de vista conductual. Las manifestaciones conductuales que caracterizan al autismo incluyen deficiencias cualitativas en el plano de la interacción social y la comunicación, así como patrones de

conducta, actividades e intereses restringidos, repetitivos y estereotipados [2]. Es importante entender que el autismo define a los niños conductualmente y se asocia a numerosas etiologías. La presentación fenotípica del autismo se ve influida por factores relacionados, que no forman parte de los rasgos definitorios del trastorno. Un factor importante es la habilidad cognoscitiva. La amplia gama de habilidades sociales y de comunicación, así como los patrones conductuales que se presentan en el autismo, se recogen de la forma más adecuada en la categoría de espectro de los trastornos autísticos (ETA) [3].

Los trastornos de la interacción social en el ETA podrían manifestarse como aislamiento social o conducta social inapropiada. Estas deficiencias en la capacidad para la interacción social se representan en la acción de evitar de la mirada, la falta de respuesta al ser llamado, la incapacidad para participar en actividades en grupo, la falta de conciencia acerca de los demás, la indiferencia afectiva o la presencia de afectos inapropiados y la carencia de una empatía social o emocional. A medida que el individuo se adentra en el período adulto se produce, en general, una disminución del aislamiento social, pero persiste la pobreza de habilidades sociales y una capacidad disminuida para establecer lazos de amistad con otros individuos. Los adolescentes y adultos con autismo presentan una significativa distorsión de las percepciones acerca de la imagen que otras personas tienen de ellos, en tanto que el adulto con autismo y habilidades cognoscitivas es, en general, un individuo solitario.

Las alteraciones en la capacidad de comunicación con los demás afectan tanto a las capacidades verbales como a las extraverbales. Las deficiencias en la comunicación son variables; en algunos niños se caracterizan por un fracaso en el desarrollo de habilidades expresivas y receptivas para el lenguaje, mientras que en otros, el lenguaje es inmaduro y se caracteriza por la presencia de ecolalia, inversión de los pronombres, jerga ininteligible y anormalidad en relación con las melodías (*sing-song prosody*, tono anormal o monótono). En aquellos sujetos que presentan un lenguaje adecuado puede existir una inhabilidad para iniciar o sostener una conversación apropiada. Las deficiencias del lenguaje y la comunicación persisten hasta la edad adulta y una proporción significativa de los individuos con autismo permanecen sin capacidad para la expresión verbal. Aquellos sujetos que adquieren habilidades verbales demuestran deficiencias persistentes de las habilidades conversacionales, como expresar determinados giros y entender las sutilezas del lenguaje (p. ej., bromas y sarcasmos). El déficit en la comunicación también se manifiesta como una capacidad alterada para interpretar el lenguaje corporal, la entonación y las expresiones faciales.

N. del E. Reproducimos la versión íntegra previamente publicada en REVISTA DE NEUROLOGÍA CLÍNICA [REV NEUROL CLIN 2000; 1: 20-34]

Dan Marino Center. Weston. Departamento de Neurología. Miami Children's Hospital. Miami, Florida, Estados Unidos.

Correspondencia: Roberto F. Tuchman, MD. Dan Marino Center. 2900 South Commerce Parkway. Weston, Florida 33331, USA. Fax: +01 954 349 2379. E-mail: tuchman@compuserve.com

© 2001, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Los patrones de conducta repetitivos y estereotipados característicos del autismo incluyen la resistencia al cambio, la insistencia en determinadas rutinas, el apego a objetos, la fascinación por las partes y el movimiento de objetos como las ruedas en movimiento de un coche o un ventilador. Los niños pueden jugar con juguetes pero se ocupan en alinearlos o manipularlos, en vez de la utilización simbólica de los mismos. Las estereotipias motoras y verbales tales como movimientos de aleteo, mecimiento, carreras en círculo, repetición de ciertas palabras, frases, o canciones o tarareos, son también manifestaciones frecuentes del autismo. En el adulto con autismo la capacidad de adaptación a los cambios mejora, pero la restricción de intereses persiste; aquellos individuos que presentan habilidades cognitivas adecuadas tienden a concentrarse en tópicos muy limitados tales como horarios de trenes, mapas o hechos históricos, los cuales son centrales en sus vidas.

En ausencia de marcadores biológicos, el diagnóstico del autismo y la delimitación de sus fronteras permanece como una decisión clínica un tanto arbitraria. Las manifestaciones conductuales de los individuos con autismo no se limitan a este grupo de niños, sino que pueden observarse en el conjunto de la población de individuos con ETA [4]. La experiencia clínica sugiere que este espectro de trastornos de la comunicación social incluye a personas con trastornos deficitarios de la atención, o lo que se ha dado en llamar deficiencias de la atención, el control motor y la percepción (DAMP), con deficiencias semántico-pragmáticas del lenguaje, trastornos del aprendizaje con deficiencias sociales, síndrome de Asperger, autismo atípico, autismo y niños con retraso mental grave y la tríada de la conducta autista, como se observa en el síndrome de Rett. Los rasgos clínicos centrales que definen el autismo y sus trastornos asociados son una perturbación de la capacidad para interactuar socialmente –pero este déficit no es absoluto y la conducta social de los individuos con autismo varía en dependencia del nivel cognoscitivo–, incapacidades asociadas en relación con el estadio de desarrollo y el tipo de estructura social en que se observan [5]. Parecería razonable postular que la regiones encefálicas que son esenciales para las funciones sociales se encuentran extensamente distribuidas y podrían afectarse en grados diferentes en los individuos que presentan trastornos de la comunicación social. El grado de afectación de estas zonas del cerebro, tales como las áreas asociadas con el lenguaje y las funciones motoras, da cuenta de la heterogeneidad clínica del espectro de los trastornos de la comunicación social.

EL AUTISMO: INCAPACIDADES SOCIALES, COGNOSCITIVAS Y OTRAS RELACIONADAS CON EL MISMO

En 1943, Leo Kanner postuló que en los niños con autismo ‘el trastorno sobresaliente y fundamental es su incapacidad para relacionarse, de la forma ordinaria, con las personas y las situaciones, desde el comienzo de la vida’ [6]. Estamos ahora comenzando a comprender qué es lo que define esta deficiencia en la socialización, la cual –como estableció Kanner hacer cerca de 50 años– se encuentra en el centro mismo del autismo y de otros problemas de la comunicación social relacionados con él. Me gustaría resaltar que Kanner entendió la vinculación del déficit social con un problema del desarrollo y enfatizó que el déficit en las habilidades sociales comienza en la infancia.

Los rasgos definitorios de las deficiencias características del autismo incluyen déficit en la atención compartida (definida como las conductas utilizadas para compartir la experiencia de objetos y eventos con otros individuos); alteraciones en la esfera afectiva, en la capacidad de imitación y para representar que juegan con objetos o

personas, e incapacidad para atribuir creencias a sí mismos o a otros (una teoría acerca de la mente) [5]. Estas habilidades sociales no se definen o cuantifican con facilidad y varían de acuerdo con el contexto social y situacional, así como con las metas de la tareas que deben realizarse en un determinado momento. Además, contribuyen al funcionamiento social: el nivel de funcionamiento cognoscitivo, las habilidades para el lenguaje y la comunicación, las funciones motoras, los patrones de conducta y los intereses y actividades del individuo.

La evaluación requiere un enfoque multidisciplinario y la utilización de escalas objetivas. Las técnicas de evaluación estructurada permiten medir las conductas sociales en los niños, tales como la atención y la mirada compartida, y la expresión facial afectiva, así como la capacidad de imitación. Uno de los instrumentos evaluativos más ampliamente utilizados en Estados Unidos es la *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) [7]. Algunos indicios sugieren que el empleo de la puntuación obtenida mediante la CARS sobre la de un análisis factorial podría servir para la identificación de subgrupos de niños con autismo. De dicho análisis factorial han surgido cinco aspectos que incluyen: la comunicación social, la reactividad emocional, la orientación social, la consistencia cognoscitiva y conductual y la exploración sensorial bizarra [8]. Este estudio sugiere que, aun dentro de la población con ETA, existen aspectos distintivos en cuanto a la deficiencia social, que pueden ser cuantificados objetivamente y utilizados para diferenciar subgrupos dentro del espectro más general.

Los sistemas más sensitivos para el diagnóstico del autismo disponibles en la actualidad son el *Autism Diagnostic Observation System* y el *Autism Diagnostic Interview*; realizados ambos conjuntamente brindan una entrevista detallada y estructurada, junto con un método de observación, para la evaluación objetiva de la habilidad social, las habilidades para la comunicación y la conducta de un individuo determinado [9-12]. Un estudio reciente investigó minusvalías específicas en la comunicación social incluidas dentro del ETA, mediante el empleo del *Autism Diagnostic Observation Schedule*, y halló tres factores: la atención compartida, la afectividad recíproca y una teoría acerca de la mente [13]. Dentro del dominio de la comunicación social, estos tres factores son centrales para el desarrollo social en niños típicos y, cuando no se desarrollan apropiadamente, es posible atribuirles las deficiencias que son centrales al espectro de trastornos de la comunicación social.

La inteligencia social afectada, según sea posible evaluarla mediante pruebas sociales sensibles, constituye uno de los sellos del ETA. La *Vineland Adaptive Behavior Scales*, que posee el potencial de brindar medidas de desarrollo social en poblaciones normales, puede utilizarse para evaluar individuos con autismo [14]. Volkmar et al han demostrado que las habilidades sociales en el autismo, medidas según la escala anteriormente mencionada, se encuentran dos desviaciones estándar por debajo del nivel predecible para la edad mental. Además, estos autores demostraron que un índice derivado de la razón entre las habilidades sociales reales y las predecibles clasifica correctamente a un 94% de los niños autistas y a un 92% de la población con trastornos del desarrollo de la comunicación social no autista [14].

Los estudios neuropsicológicos realizados en individuos con un elevado nivel funcional y autismo han documentado un perfil de habilidades desigual, con unas cifras bajas en las subevaluaciones obtenidas mediante la prueba de comprensión y dibujo de la escala de inteligencia de Wechsler para niños (ambas subpruebas se consideran como una medida de juicio social y sentido común) y puntuaciones elevadas en la prueba de diseño de bloques y *Digit Span* [15]. En adolescentes y adultos con autismo se ha informado de la dificultad para el procesamiento de información clave presentada brevemente,

así como de problemas para retirar y cambiar la atención, en la modalidad visual [16]. Un subgrupo de individuos con autismo presentan una buena atención sostenida, pero carecen de flexibilidad para desplazar la atención. Un estudio reciente en individuos con un nivel funcional alto y autismo sugiere que la capacidad para el desplazamiento de funciones cognoscitivas, medida mediante una prueba de clasificación de barajas (*card sorting test*), presenta mayor probabilidad de predecir el progreso en la comprensión social (medida según pruebas de comprensión social), que la inteligencia global [17,18].

Las habilidades para la lectura, el deletreo y las matemáticas pueden encontrarse notablemente intactas en individuos con autismo y un nivel funcional elevado, y un subgrupo de estos individuos demuestran habilidades superiores en algunas de estas áreas académicas [19,20]. La memoria para actividades rutinarias y visoespaciales representa un área de relativo vigor en muchos individuos con autismo [15]. Venter, Lord y Schopler, en un estudio de seguimiento de 58 individuos con alto nivel funcional y autismo, hallaron que las habilidades verbales emergían como el factor más potente de predicción de funcionamiento social adaptativo y logros académicos. Estos investigadores también mostraron que el cociente intelectual (CI) extraverbal temprano, medido según las pruebas de Merrill-Palmer y de Leiter, se correlacionó consistentemente con la medida de los resultados obtenidos con posterioridad. El desempeño académico en este estudio fue, en general, más notable que en estudios previos [21].

El nivel de inteligencia no es un rasgo definitorio del autismo o de los trastornos de la comunicación social en general, pero el diagnóstico de las deficiencias sociales es más difícil y controversial en niños gravemente retardados y en aquellos con inteligencia normal o superior. La evaluación de la esfera cognoscitiva es una variable importante que influye en el diagnóstico, se relaciona con incapacidades médicas asociadas, tales como la epilepsia, y es importante para la predicción de los resultados finales [22,23]. Un estudio de seguimiento de niños autistas con alto nivel funcional sugiere que las medidas de la capacidad para la solución de problemas extraverbales se correlaciona significativamente con el resultado final, y que la gravedad de las conductas autistas fue un pobre indicador pronóstico [24]. Niños y adultos con autismo y con graves deficiencias cognoscitivas, así como aquellos con inteligencia normal o por encima de lo normal, podrían, de hecho, constituir subgrupos diferentes [25]. Los estudios evaluadores del curso evolutivo en individuos con un alto nivel funcional y autismo han mostrado que deficiencias cognoscitivas significativas persisten hasta la edad adulta, especialmente en la interpretación de información social e información contextual relevante [15]. Ozonoff ha hallado diferencias significativas entre individuos autistas con nivel funcional alto y controles en las funciones ejecutivas, una teoría acerca de la mente, la percepción emocional y las pruebas de memoria verbal [26].

Las observaciones clínicas de individuos con autismo y excelente memoria para los hechos rutinarios ha atraído la atención hacia las funciones de la memoria en el autismo. Kemper et al han señalado que los estudios de la neuropatología del autismo han mostrado indemnidad del *estriatum* y de la corteza cerebral; estas estructuras se cree que son responsables de la memoria implícita (memoria que permite aprender habilidades sin una conciencia del aprendizaje), en contraste con la participación altamente selectiva del complejo hipocámpico, la amígdala, la corteza endorrinal, el septum y los cuerpos mamilares, las cuales se piensa que están involucradas en la memoria declarativa (el significado cotidiano de la memoria, el aprendizaje de eventos y hechos) [27]. Sin embargo, datos más recientes sugieren que en el autismo existe un déficit en el aprendizaje procesal y que éste podría deberse a una disfunción cerebelosa [28].

Minsheu y Goldstein, sobre la base de un estudio comparativo entre 21 individuos con autismo y nivel funcional alto y controles pareados, sugirieron que los sujetos con autismo disponen de métodos menos efectivos para organizar la información y una sutil ineficacia de la memoria verbal [29]. Otros autores han sugerido que los individuos con autismo podrían presentar incapacidad para la utilización de información almacenada debido a una inflexibilidad de carácter general [30]. Se admite que la organización y el substrato neural de la memoria son más complicados que la simplificación comentada con anterioridad y requieren una comprensión más profunda acerca del lugar que ocupan los vínculos emotivo-afectivos y contextuales en los procesos de la memoria. Ello es especialmente cierto en individuos con autismo, en quienes existe una abrumadora evidencia de que la función de numerosos sistemas encefálicos se encuentra afectada.

El complejo repertorio de conductas requeridas para una interacción social sugiere que distintas regiones del cerebro (redes neuronales) son responsables de la conducta social. Tanto los elementos cognitivos como los afectivos ocupan un lugar crucial en lo concerniente a la habilidad de un individuo para evocar una respuesta positiva o neutral y para evitar una respuesta negativa por parte de otros individuos [31]. Las deficiencias cognoscitivas en el autismo se caracterizan por una alteración en el procesamiento de la información y en su transformación en representaciones simbólicas [32,33]. Algunos datos sugieren que todas las personas con autismo presentan un déficit cognoscitivo que afecta a su percepción del mundo y muestran una capacidad disminuida para ver las cosas desde el punto de vista de otras personas, así como escasa conciencia de los estados mentales de otras personas (teoría de la metacognición) [34,35]. Se ha propuesto que esta 'teoría acerca de la mente' es central con respecto a la disfunción cognoscitiva del individuo autista [36].

La teoría afectiva propone que la disfunción social y comunicativa en el autismo tiene su origen en la incapacidad de los individuos con este trastorno para reconocer el significado de las expresiones corporales (expresiones faciales, gestos emocionales y voz) en otros seres humanos [37]. Existe evidencia de que la comprensión de conceptos falsos y de emociones podrían ser aspectos distintos de la cognición social en niños pequeños [38]. Es probable que conceptos amplios, tales como el de cociente de inteligencia (CI) y cociente emocional (CE), interactúen determinando lo que conocemos como cociente social (CS), el cual se define como la capacidad de un individuo para interactuar apropiadamente con su entorno.

Una vez discutido el espectro clínico y neurobiológico de este trastorno, es pertinente abordar las hipótesis actuales acerca de la fisiopatología del autismo. Se han propuesto varias hipótesis que involucran a diversas estructuras neuroanatómicas, así como distintos sistemas neuroquímicos cerebrales, para explicar el síndrome conductual del autismo. La heterogeneidad de las manifestaciones clínicas y neurobiológicas—como se ha señalado anteriormente—no permite la adopción de modelos simples para describir los complejos síntomas sociales y cognoscitivos característicos del autismo.

Damasio y Maurer, en un artículo ya clásico, propusieron un modelo neurobiológico sobre la base de una analogía con síntomas y trastornos observados en la neurología del adulto. Estos autores hipotizaron que la disfunción que ocasiona los trastornos conductuales y motores del autismo ocurre en la región mesial de los lóbulos frontal y temporal, el neocórtex y en los grupos de núcleos talámicos anterior y medial [39]. Además, sugirieron que, puesto que este substrato anatómico incluye toda el área donde se encuentran las terminaciones dopaminérgicas de sistemas neuronales mesencefálicos, el autismo refleja un desequilibrio de los neuromedidores que se encuentran en estas estructuras. Una hipótesis relacio-

nada, la hipótesis troncoencefalo- diencefálica, sugiere que las conductas autistas son secundarias a una pobre modulación de los impulsos sensoriales causada por una disfunción de la formación reticular pontomesencefálica, la sustancia nigra y los núcleos talámicos inespecíficos [40]. Gillberg y Colleman sugirieron una teoría que implicaba una disfunción de los sistemas troncoencefalo-mesolímbicos como causa de los síntomas centrales en el autismo. Estos autores hipotizaron que fibras ascendentes dopaminérgicas anómalas procedentes del tronco encefálico y del diencefalo se originan en neuronas disfuncionales, lo cual da lugar a una alteración en la entrada aferente, necesaria para el desarrollo óptimo de las estructuras correspondientes a los sistemas mesolímbicos, estriado y prefrontales del sistema nervioso central [41]. Minshew et al han propuesto una anomalía generalizada en el procesamiento de información compleja en individuos con autismo, a partir del hallazgo de un desempeño bajo en pruebas psicológicas que miden la abstracción en relación con la flexibilidad cognoscitiva, el razonamiento verbal, la memoria compleja y la comprensión del lenguaje complejo, en ausencia de diferencias significativas en las medidas referentes a la atención, la memoria asociativa y los aspectos de la abstracción relacionados con el aprendizaje de reglas [42]. Este grupo de hipótesis se ajusta bien a la visión actual relativa a la importancia tanto de las redes neuroanatómicas como neuroquímicas en relación con la compleja interrelación conducta-cerebro [43].

En la búsqueda de una explicación acerca de la fisiopatología del autismo se ha sostenido la existencia de redes neuronales dedicadas a las funciones relacionadas con el desarrollo social, así como que la deficiencia primaria se asocia a estas funciones y no es secundaria a un déficit cognoscitivo o perceptual determinado [44]. Courchesne et al han propuesto que las anomalías cerebelosas en el autismo podrían justificar la incapacidad para ejecutar desplazamientos rápidos de la atención. Esta dificultad para el desplazamiento de la atención, posiblemente junto a anomalías en otros neurosistemas, dificulta el desarrollo social y cognoscitivo y produce las manifestaciones conductuales características del autismo [45]. Ello implica a mecanismos inespecíficos de la conducta social, lo cual sugiere que las anomalías cognoscitivas y sociales características del autismo son secundarias. Otros autores han comunicado que el trastorno social característico del autismo es secundario a anomalías en los sistemas neurológicos que son subcomponentes de procesos cognoscitivos y afectivos, y se ha propuesto recientemente la existencia de una función ejecutiva social-emocional asociada con subsistemas fronto-mesencefálicos, así como que este sistema es crucial para facilitar el desarrollo social y cognoscitivo [46].

Las teorías acerca del autismo que intentan definir la base neurobiológica de la deficiencia social y las incapacidades relacionadas deben considerar la naturaleza heterogénea de este trastorno. Abundantes evidencias apoyan el concepto de que el autismo es un trastorno neurobiológico de la comunicación social estrechamente vinculado con el desarrollo afectivo y cognoscitivo. Las evidencias neurobiológicas y neuropsicológicas actuales sugieren la existencia de regiones cerebrales específicas y extensamente distribuidas que dan cuenta de nuestro cerebro social.

VISIÓN NEUROBIOLÓGICA CONJUNTA DEL ESPECTRO DE TRASTORNOS DE LA COMUNICACIÓN SOCIAL

La heterogeneidad social en el espectro de los trastornos autísticos parece producirse tanto en el ámbito conductual como en el neurobiológico. Nuestro entendimiento actual de la neuropatología del

autismo se basa en los trabajos de Bauman y Kemper. Estos investigadores hallaron cambios neuropatológicos consistentes en el sistema límbico y en los circuitos cerebelosos en los seis cerebros estudiados hasta la fecha. Las células en el sistema límbico (hipocampo, amígdala, tubérculos mamilares, circunvolución cingulada anterior y núcleos septales) son pequeñas en tamaño y se encuentran aumentadas en número por unidad de volumen (aumento de la densidad celular) en comparación con el cerebro de controles. Se ha postulado un trastorno en la maduración durante el desarrollo que implica a los circuitos del sistema límbico. En todos los cerebros estudiados el cerebelo muestra una reducción en el número de células de Purkinje, especialmente en el neocerebelo posterolateral y en estructuras adyacentes de la corteza archicerebelosa (las porciones posteriores e inferiores del cerebelo). Interesantemente, el núcleo olivar inferior en estos seis cerebros no mostraba la esperada pérdida neuronal retrógrada. Ello sugiere que cualesquiera alteraciones que hayan ocurrido en estos cerebros de individuos con autismo ocurrieron alrededor de las 30 semanas de gestación, con anterioridad al establecimiento de las conexiones entre la oliva y las células de Purkinje [47,48].

Los estudios neurorradiológicos en el autismo brindan resultados diversos, según sería de esperar a partir de lo que conocemos de la heterogeneidad clínica del autismo y los trastornos de la comunicación social relacionados con el mismo. Las anomalías corticales informadas incluyen una dilatación del ventrículo lateral izquierdo, dilatación ventricular bilateral y malformaciones corticales tales como poligiria, esquisencefalia y microgiria [49-52]. Ninguno de estos hallazgos es consistente o específico del autismo.

Las anomalías de las estructuras de la fosa posterior informadas en relación con el autismo incluyen hipoplasia de los lóbulos VI y VII del vermis cerebeloso y reducción del tamaño del tallo cerebral [53-55]. Los hallazgos de anomalías cerebelosas no se han reproducido consistentemente y algunos investigadores han postulado que informes previos de alteraciones en las estructuras de la fosa posterior podrían relacionarse con factores técnicos y metodológicos [56]. Un reciente metanálisis de datos procedentes de dos laboratorios por separado sugirieron una distribución bimodal en las mediciones del vermis cerebeloso en los individuos con autismo. Se halló, además, un subgrupo con hipoplasia de los lóbulos VI y VII del vermis cerebeloso y un subgrupo con hiperplasia. La mayoría (80%) de los pacientes se incluyó en el grupo con hipoplasia. Además de diferir entre sí, ambos grupos se diferenciaron significativamente de los controles [57]. Se ha señalado la existencia de una discrepancia entre los estudios neuropatológicos y neurorradiológicos. Los estudios neuropatológicos han mostrado que las anomalías anatómicas más acentuadas se localizan en las porciones inferiores de los hemisferios cerebelosos y se acompañan de pérdida celular. En la actualidad, esta última se ha podido hallar en todo el cerebelo y afecta al vermis de forma uniforme (no se encuentra confinada a los lóbulos VI y VII). Los estudios de neuroimágenes demuestran una disminución en el área de tejido circunscrita principalmente a los lóbulos VI y VII. Sin embargo, el vermis podría resultar el mejor indicador *in vivo* de que el cerebelo como un todo es anormal en el autismo, y el énfasis de la RM en los lóbulos I-V y VI-VII del vermis en la literatura acerca del autismo podría ser tan sólo un reflejo de la facilidad y fiabilidad con las que pueden medirse estas estructuras [58]. Se ha sugerido que los estudios llevados a cabo hasta la fecha que muestran anomalías en los lóbulos cerebelosos VI y VII carecen de un pareo apropiado del CI entre los sujetos autistas y los controles [59]. Por otra parte, estudios recientes que han intentado dilucidar los vínculos cerebro-conducta han utilizado los datos re-

feridos anteriormente para demostrar que, en niños con hipoplasia cerebelosa y autismo, el grado de hipoplasia puede correlacionarse con respuestas de la atención a estímulos visuales demoradas en un paradigma de atención espacial [60]. Este ha devenido un tópico de discusión oportuno en tanto que la literatura continúa sugiriendo que el cerebelo podría tener una relevancia especial no sólo en la fisiopatología del autismo, sino también de otros trastornos de las funciones cognitivas más elevadas [61].

Courchesne et al han informado también acerca de otras anomalías estructurales en el autismo. Éstas incluyen ‘pérdida de volumen’ parietal bilateral y disminución del tamaño del cuerpo calloso posterior (donde se sabe que se proyectan las fibras del cuerpo calloso) [62]. Estos autores también informaron de la ausencia de diferencia en la medida de los cortes transversales en la formación hipocámpica posterior al comparar un grupo de individuos con autismo con controles normales [63]. También se han comunicado anomalías troncoencefálicas en el autismo y se ha sugerido que se deben a un insulto temprano en la vida con una hipoplasia secundaria y no a cambios degenerativos [64].

El análisis morfométrico ha demostrado que los sujetos masculinos presentan encéfalos agrandados y dicho agrandamiento encefálico es el resultado de mayor volumen cerebral y mayor volumen de los ventrículos laterales [65]. Un reciente estudio morfométrico no halló que hubiera un cerebro aumentado de tamaño en el autismo en comparación con controles, pero sí informó de reducciones de volumen en la amígdala y el hipocampo, particularmente en relación con el volumen cerebral total [66]. Estos investigadores postulan que sus hallazgos son consistentes con la histopatología del autismo y que las reducciones de volumen se relacionan con un subdesarrollo del árbol y neuropilo dendrítico. Asimismo, postularon que ello probablemente refleja la ausencia de conexiones plenamente desarrolladas entre las estructuras límbicas y las neocorticales.

Los datos procedentes de la RM estructural en individuos autistas y con un elevado nivel funcional han identificado diferencias en la sustancia gris de un sistema que tiene su centro en la amígdala en relación con controles pareados según la edad y el CI. En las porciones anteriores de este sistema se hallaron reducciones de la sustancia gris (surco paracingulado derecho y surco frontal inferior izquierdo), en tanto que se observaron aumentos en las porciones posteriores (amígdala/corteza periamigdalóide, surco temporal medio y surco temporal inferior) y en regiones del cerebelo [67]. La importancia de la amígdala en relación con el autismo y con otros trastornos afines se ha documentado con la utilización de RM funcional (RMf). Mediante el empleo de esta técnica, Baron-Cohen et al demostraron que en pacientes con autismo o con síndrome de Asperger se produce una activación de las regiones fronto-temporales, pero no de la amígdala, al realizar inferencias mentales acerca de los ojos (teoría acerca de la mente) [68]. Los controles mostraron activación de giro temporal superior y la amígdala, que forman el sistema cerebral propuesto como el centro de la ‘red neuronal del cerebro social’.

Los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes autistas han incluido la observación de ligeros incrementos, no siempre significativos, en la utilización global basal de glucosa cerebral, principalmente en los núcleos basales y los lóbulos frontal, temporal y parietal, en tanto que otros trabajos no han hallado diferencias significativas entre sujetos autistas y controles [69,70]. La ausencia de anomalías consistentes en los estudios de PET en el autismo podría deberse a la naturaleza heterogénea del trastorno, que hace poco fiables las comparaciones entre grupos. Buchsbaum et al estudiaron a siete pacientes con autismo, mediante el empleo de PET y ¹⁸F-fluor-2-deoxiglucosa, sin hallar diferencias

significativas entre los grupos con respecto a la tasa metabólica global. Sin embargo, en todos los casos, cada sujeto presentó al menos una o más regiones cerebrales cuyos valores de consumo de glucosa fue tres desviaciones estándar por debajo de la media (las regiones comúnmente afectadas fueron el lóbulo frontal posterior derecho, el putamen superior derecho y la sustancia blanca del lóbulo frontal derecho) [71]. Un estudio subsiguiente mediante PET, en el cual tomaron parte 16 adultos con nivel funcional elevado y autismo, también proporcionó alguna evidencia –sobre la base de diferencias en la tasa metabólica regional– de una disfunción cortical y estriatal [69]. Otro estudio reciente mediante PET, formado por cinco individuos masculinos con nivel funcional alto y autismo, en el que se les comparó con un grupo de control mostró: 1. Dominancia hemisférica inversa durante la estimulación auditiva verbal; 2. Tendencia hacia una activación disminuida de la corteza auditiva durante la estimulación auditiva, y 3. Activación cerebelosa también disminuida durante la percepción auditiva no verbal [72]. Los estudios de PET han demostrado también anormalidades en las estructuras gangliobasales y en las circunvolución cingulada en individuos con autismo [73,74]. Otros estudios con esta técnica han utilizado tareas relacionadas con una ‘teoría acerca de la mente’ en controles y en pacientes con síndrome de Asperger, y han demostrado una carencia de activación normal en el área prefrontal izquierda en el síndrome de Asperger. En lugar de dicha activación, los niños con síndrome de Asperger mostraron activación de áreas cerebrales vecinas, lo cual sugiere un tipo de mecanismo de razonamiento inespecífico para inferir los estados mentales [75].

El hallazgo neuroquímico más consistente en el autismo ha sido una elevación en los niveles de serotonina plaquetaria. A pesar de muchas investigaciones, no ha podido determinarse una relación de este hallazgo con retraso mental concomitante, así como tampoco el mecanismo de la hiperserotoninemia. Cook et al han sugerido que la hiperserotoninemia en el autismo podría ser heterogénea con un subgrupo de sujetos con un incremento en la recaptación de serotonina (5-HT) y otro con una disminución de la capacidad de unión de la 5-HT₂ [76]. Se ha sugerido una implicación de otras monoaminas neurotransmisoras; sin embargo, aparte de la serotonina, el otro hallazgo neuroquímico que se ha reproducido consistentemente en el autismo ha sido el de niveles elevados de norepinefrina plasmática [77]. Asimismo, se han hallado anticuerpos contra la proteína básica de la mielina en niños con conducta autista y también se ha informado de activación parcial o incompleta de linfocitos T, lo que ha conducido a algunos investigadores a especular acerca de la posible implicación de la autoinmunidad en el autismo [78]. La investigación acerca de la función de los sistemas opioides en el desarrollo de la conducta social y de la relación del sistema inmune con el autismo es, en el mejor de los casos, controversial [79,80]. En una serie de estudios con PET, en sujetos del sexo masculino con autismo, se ha demostrado una alteración en la síntesis de serotonina en la vía dentado-tálamo-cortical. Además, se ha documentado una ausencia del período normal de elevada síntesis de serotonina cerebral en niños con autismo [81-83].

Los estudios electrofisiológicos en niños autistas han incluido estudios clínicos con EEG y potenciales evocados. Los estudios de EEG clínicos llevados a cabo en niños con autismo han mostrado EEG anormales en un porcentaje de entre un 13 y un 83% [84]. El criterio clínico utilizado para el diagnóstico del autismo, los trastornos médicos asociados coexistentes, así como los métodos de registro e interpretación de los EEG, posiblemente justifiquen la variabilidad observada entre los diferentes estudios. Los estudios de EEG prolongado presentan mayor probabilidad de identificar anomalías

dades en comparación con los estudios habituales de una hora de duración, al menos en niños con ETA e historia de regresión. Los estudios de telemetría con EEG y vídeo durante 23 horas en niños con ETA y regresión, pero sin convulsiones, han hallado que un 46% de ellos presentan un EEG epileptiforme [85]. Los estudios de magnetoencefalografía (MEG) en niños con ETA y regresión, así como con antecedentes de convulsiones sospechadas, han encontrado actividad epileptiforme en un 82% de los niños estudiados [86]. La tasa elevada de convulsiones y anomalías epileptiformes en las ETA es especialmente interesante a la luz de los datos que han ido apareciendo acerca de la implicación de la amígdala en los mecanismos del autismo, teniendo en cuenta que la amígdala es también conocida como una estructura altamente epileptogénica.

Los estudios de potenciales evocados no han mostrado anomalías consistentes, ya sea en los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral (PEATC) o en las respuestas de latencia media, en pacientes con trastornos autísticos y sin retraso mental [87]. Recientemente, Klin revisó la literatura sobre las respuesta auditivas de tallo cerebral en el autismo y halló resultados, en general, contradictorios, pues algunos estudios encontraban prolongación, otros acortamiento y otros ningún acortamiento en las latencias de transmisión central [88]. Los trastornos de la audición también pueden coexistir con el autismo y ello debe tenerse en cuenta en el ámbito clínico y en el de la investigación mediante la inclusión de los estudios con potenciales evocados mencionados anteriormente [89]. Se ha informado consistentemente de alteraciones en potenciales endógenos y potenciales relacionados con eventos específicos, lo cual sugiere anomalías en el procesamiento cortical [90,91].

Los estudios genéticos han demostrado un incremento del riesgo de recurrencia del autismo de un 3 a un 8% en familias con un niño autista [92,93]. La relación de factores genéticos con la expresión de un trastorno profundo del desarrollo y la importancia de factores genéticos en cuanto a determinar la gravedad del trastorno requieren nuevas investigaciones [94]. Una mutación-expansión que implica la repetición de nucleótidos se ha señalado como causa de varios trastornos neurológicos, entre ellos el síndrome del X-frágil, las atrofas espinal y bulbar, la distrofia miotónica y la enfermedad de Huntington. Así, parece que la repetición de tripletes puede encontrarse en muchos genes de nueva expresión en el cerebro humano y estos genes son candidatos potenciales como factor etiológico en el autismo [95]. La búsqueda de genes del autismo es complicada y, aunque se ha implicado a numerosos cromosomas, en la actualidad, no existen respuestas en tal sentido [96-99].

LO QUE APRENDEMOS DEL AUTISMO: HACIA UNA COMPRESIÓN DEL CEREBRO SOCIAL

Lo que aprendemos del autismo incluye el hecho de que es posible identificar redes cerebrales específicas, tales como la amígdala y regiones relacionadas, que son cruciales para la comunicación social. Cuando estas regiones del encéfalo no funcionan de manera adecuada, podemos observar deficiencias en la atención compartida, la reciprocidad afectiva y la capacidad para una 'teoría acerca de la mente'. Si somos capaces de identificar estas deficiencias precozmente, entonces, es posible implementar intervenciones específicas de manera que podamos utilizar nuestra comprensión acerca de la plasticidad cerebral para maximizar el potencial de un determinado niño. Hasta cierto punto, esto es lo que ocurre actualmente en relación con la investigación acerca de las intervenciones conductuales y educacionales en el autismo [100-102]. En la medida en que se vaya refinando nuestra comprensión de las bases neurobioquímicas de las redes del funcionamiento social en el cerebro, se desarrollarán intervenciones farmacoterapéuticas específicas. En la actualidad, contamos con evidencias que sugieren que la neurotransmisión serotoninérgica en el autismo es disfuncional [82]. A la luz de estos hallazgos, intervenciones específicas que modulen el sistema serotoninérgico, tales como la utilización de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina podrían encontrar un lugar en el tratamiento del autismo y de otros trastornos de la comunicación social relacionados [103,104].

La expresión del ser humano como un ser social es un acto complejo que toca la esencia de lo humano. Las redes neuronales responsables de la conducta social se encuentran extensamente distribuidas y vinculadas con numerosas regiones en el encéfalo. Estas redes neuronales son especificadas por el genoma, pero, de igual forma que la genética dicta cómo estas vías han de desarrollarse, las experiencias del ser humano social esculpen a su vez estas redes neuronales. Como tal, la importancia de la intervención precoz en todos los niños con trastornos del desarrollo de la comunicación social es difícil de exagerar [105]. De hecho, en la medida en que entendamos la importancia de estas redes neuronales cerebrales vinculadas con la conducta social y desarrollemos técnicas para maximizar la comunicación social, será crucial la diseminación de esta información y la implementación de estas técnicas para el beneficio de todos los niños. La investigación acerca del desarrollo social, afectivo y cognoscitivo, en relación con los ETA continuará ofreciendo una ventana abierta hacia las complejidades de la relación cerebro-conducta, con implicaciones prácticas para todos los miembros de la sociedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Gilbert D. Social cognition. In Wilson R, Keil F, eds. *The MIT encyclopedia of the cognitive sciences*. Cambridge: MIT Press; 1999. p. 777-8.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: Pervasive developmental disorders*. 4 ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994. p. 65-78.
- Rapin I. Autistic children: Diagnosis and clinical features. *Pediatrics* 1991; 87: 751-60.
- Tanguay P. Infantile autism and social communication spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 854.
- Mundy P, Sheinkopf S. Social behavior and the neurology of autism. *Int Pediatr* 1993; 8: 205-10.
- Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943; 2: 217-50.
- Schopler E, Reichler R, Renner B. *Childhood Autism Rating Scale (CARS)*. Los Angeles: Western Psychological Services; 1986.
- Stella J, Mundy P, Tuchman R. Social and nonsocial factors in the Childhood Autism Rating Scale. *J Autism Dev Disord* 1999; 29: 307-17.
- LeCouteur A, Rutter M, Lord C, Rios P, Robertson S, Holdgrafer M, et al. Autism diagnostic interview: A standardized investigator-based instrument. *J Autism Dev Dis* 1989; 19: 363-87.
- Lord C. Methods and measures of behavior in the diagnosis of autism and related disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1991; 14: 69-80.
- Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1994; 24: 659-85.
- Lord C, Pickles A, McLennan J, Rutter M, Bregman J, Folstein S, et al. Diagnosing autism: Analyses of data from the Autism Diagnostic Interview. *J Autism Dev Disord* 1997; 27: 501-17.
- Robertson JM, Tanguay PE, L'Ecuyer S, Sims A, Waltrip C. Domains of social communication handicap in autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 738-45.
- Volkmar FR, Carter A, Sparrow SS, Cicchetti DV. Quantifying social development in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 627-32.
- Rumsey JM. Neuropsychological studies of high-level autism. In Schopler E, Mesibov G, eds. *High-functioning individuals with autism*. New York: Plenum Press; 1992. p. 41-64.
- Wainwright-Sharp JA, Bryson SE. Visual orienting deficits in high-functioning people with autism. *J Autism Dev Disord* 1993; 23: 1-13.

17. Prior M, Hoffmann W. Brief report: Neuropsychological testing of autistic children through an exploration with frontal lobe tests. *J Autism Dev Disord* 1990; 20: 581-90.
18. Berger HJ, van Spaendonck KP, Horstink MW, Buytenhuijs EL, Lammers PW, Cools AR. Cognitive shifting as a predictor of progress in social understanding in high-functioning adolescents with autism: A prospective study. *J Autism Dev Disord* 1993; 23: 341-59.
19. Rumsey JM, Hamburger SD. Neuropsychological divergence of high-level autism and severe dyslexia. *J Autism Dev Disord* 1990; 20: 155-68.
20. Szatmari P, Tuff L, Finlayson MA, Bartolucci G. Asperger's syndrome and autism: Neurocognitive aspects [See comments]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 130-6.
21. Venter A, Lord C, Schopler E. A follow-up study of high-functioning autistic children. *J Child Psychol Psychiatry* 1992; 33: 489-507.
22. Wing L, Attwood A. Syndromes of autism and atypical development. In Cohen DJ, Donellan A, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. New York: John Wiley; 1987. p. 3-19.
23. Tuchman R, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. I. Clinical characteristics. *Pediatrics* 1991; 88: 1211-8.
24. Szatmari P, Bartolucci G, Bremner R, Bond S, Rich S. A follow-up study of high functioning autistic children. *J Autism Dev Disord* 1989; 19: 213-25.
25. Rapin I. *Preschool children with inadequate communication*. London: MacKeith Press; 1996.
26. Ozonoff S, Pennington BF, Rogers SJ. Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: Relationship to theory of mind. *J Child Psychol Psychiatry* 1991; 32: 1081-105.
27. Kemper TL, Bauman ML. The contribution of neuropathologic studies to the understanding of autism. *Neurol Clin* 1993; 11: 175-87.
28. Mostofsky S, Denckla M, Goldberg M, Landa R. Cognitive aspects of cerebellar function in individuals with autism: Evidence for a deficit in procedural learning. (Accepted for Publication 2000).
29. Minshew NJ, Goldstein G. Is autism an amnesic disorder? Evidence from the California Verbal Learning Test. *Neuropsychology* 1993; 7: 209-16.
30. Courchesne E, Akshoomoff N, Townsend J. Recent advances in autism. In Naruse H, Ornitz E, eds. *Neurobiology of infantile autism*. Tokyo: Excerpta Medica; 1990. p. 111-28.
31. Chadsey-Rusch J. Toward defining and measuring social skills in employment settings. *Am J Ment Retard* 1992; 96: 405-18.
32. Sigman M, Ungere JA, Mundy P, Sherman T. Cognition in autistic children. In Cohen DJ, Donellan A, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. New York: John Wiley; 1987. p. 103-20.
33. Cacioppo JT, Berntson GG. Social psychological contributions to the decade of the brain. *Doctrine of multilevel analysis*. *Am Psychol* 1992; 47: 1019-28.
34. Frith U, Baron-Cohen S. Perception in autistic children. In Cohen DJ, Donellan A, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. New York: John Wiley; 1987. p. 85-102.
35. Perner J, Frith U, Leslie A, Leekam S. Exploration of the autistics child theory of mind: Knowledge, belief, and communication. *Child Dev* 1989; 60: 689-700.
36. Baron-Cohen S. The development of a theory of mind in autism: Deviance and delay? *Psychiatr Clin North Am* 1991; 14: 33-51.
37. Hobson RP. Methodological issues for experiments on autistic individuals' perception and understanding of emotion. *J Child Psychol Psychiatry* 1991; 32: 1135-58.
38. Cutting AL, Dunn J. Theory of mind, emotion understanding, language, and family background: Individual differences and interrelations. *Child Dev* 1999; 70: 853-65.
39. Damasio AR, Maurer RG. A neurological model for childhood autism. *Arch Neurol* 1978; 35: 777-86.
40. Ornitz EM. Neurophysiology of infantile autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1985; 24: 251-62.
41. Gillberg C, Coleman M. Theoretical considerations: CNS mechanisms underlying the autistic syndromes. *The biology of the autistic syndromes*. New York: MacKeith Press; 1992. p. 283-95.
42. Minshew NJ, Goldstein G, Muenz LR, Payton JB. Neuropsychological functioning in nonmentally retarded autistic individuals. *J Clin Exp Neuropsychol* 1992; 14: 749-61.
43. Mesulam M-M. Large scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* 1990; 28: 597-613.
44. Fein D, Pennington B, Markowitz P, Braverman M, Waterhouse L. Toward a neuropsychological model of infantile autism: Are the social deficits primary? *J Am Acad Child Psychiatry* 1986; 25: 198-212.
45. Courchesne E, Townsend J, Akshoomoff N, Saitoh O, Yeung-Courchesne R, Lincoln A, et al. Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients. *Behav Neurosci* 1994; 108: 848-65.
46. Mundy P. Joint attention and social-emotional approach behavior in children with autism. (Submitted for Publication).
47. Bauman M. Microscopic neuroanatomic abnormalities in autism. *Pediatrics* 1991; 87: 791-5.
48. Bauman M, Kemper T. Neuroanatomic observations of the brain in autism. In Bauman M, Kemper T, eds. *The neurobiology of autism*. Baltimore: John Hopkins University Press; 1994. p. 119-45.
49. Courchesne E. Neuroanatomic imaging in autism. *Pediatrics* 1991; 87: 781-90.
50. Berthier ML, Bayes A, Tolosa ES. Magnetic resonance imaging in patients with concurrent Tourette's disorder and Asperger's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 633-9.
51. Piven J, Berhier M, Starkstein S, Nehme E, Pearson G, Folstein S. Magnetic resonance imaging evidence for a defect of cerebral cortical development in autism. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 734-9.
52. Nowell M, Hackney D, Muraki A, Coleman M. Varied MR appearance of autism: Fifty-three pediatric patients having the full autistic syndrome. *Magn Reson Imaging* 1990; 8: 811-6.
53. Courchesne E, Yeung-Courchesne BA, Press GA, Hesselink JR, Jernigan TL. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med* 1988; 318: 1349-54.
54. Kleiman MD, Neff S, Rosman NP. The brain in infantile autism: Are posterior fossa structures abnormal? *Neurology* 1992; 42: 753-60.
55. Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Murakawa K, Kuroda Y. Brainstem and cerebellar vermis involvement in autistic children. *J Child Neurol* 1993; 8: 149-53.
56. Holtum JR, Minshew NJ, Sanders RS, Phillips NE. Magnetic resonance imaging of the posterior fossa in autism. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 1091-101.
57. Courchesne E, Saitoh O, Yeung-Courchesne R, Press GA, Lincoln AJ, Haas RH, et al. Abnormality of cerebellar vermal lobules VI and VII in patients with infantile autism: Identification of hypoplastic and hyperplastic subgroups with MR imaging. *Am J Roentgenol* 1994; 162: 123-30.
58. Courchesne E. New evidence of cerebellar and brainstem hypoplasia in autistic infants, children and adolescents: The MR imaging study by Hashimoto and colleagues. *J Autism Dev Disord* 1995; 25: 19-22.
59. Filipek PA. Quantitative magnetic resonance imaging in autism: The cerebellar vermis. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 134-8.
60. Harris NS, Courchesne E, Townsend J, Carper RA, Lord C. Neuroanatomic contributions to slowed orienting of attention in children with autism. *Brain Res Cogn Brain Res* 1999; 8: 61-71.
61. Schmahmann J. The cerebellum in autism: Clinical and anatomic perspectives. In Bauman M, Kemper T, eds. *The neurobiology of autism*. Baltimore: John Hopkins University Press; 1994. p. 195-226.
62. Egaas B, Courchesne E, Saitoh O. Reduced size of the corpus callosum in autism. *Arch Neurol* 1995; 52: 794-801.
63. Saitoh O, Courchesne E, Egaas B, Lincoln A, Schreibman L. Cross-sectional area of the posterior hippocampus in autistic patients with cerebellar and corpus callosum abnormalities. *Neurology* 1995; 45: 317-24.
64. Hashimoto T, Tayama M, Murakawa K, Yoshimoto T, Miyazaki M, Harada M, et al. Development of the brainstem and cerebellum in autistic patients. *J Autism Dev Disord* 1995; 25: 1-18.
65. Piven J, Arndt S, Bailey J, Havercamp S, Andreasen NC, Palmer P. An MRI study of brain size in autism. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1145-9.
66. Aylward EH, Minshew NJ, Goldstein G, Honeycutt NA, Augustine AM, Yates KO, et al. MRI volumes of amygdala and hippocampus in non-mentally retarded autistic adolescents and adults. *Neurology* 1999; 53: 2145-50.
67. Abell F, Krams M, Ashburner J, Passingham R, Friston K, Frackowiak R, et al. The neuroanatomy of autism: A voxel-based whole brain analysis of structural scans. *Neuroreport* 1999; 10: 1647-51.
68. Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, Bullmore ET, Brammer MJ, Simmons A, et al. Social intelligence in the normal and autistic brain: An fMRI study. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 1891-8.
69. Siegel B Jr, Asarnow R, Tanguay P, Call JD, Abel L, Ho A, et al. Regional cerebral glucose metabolism and attention in adults with a history of childhood autism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4: 406-14.
70. Minshew NJ. Indices of neural function in autism: Clinical and biologic implications. *Pediatrics* 1991; 87: 774-80.
71. Buchsbaum MS, Siegel B Jr, Wu JC, Hazlett E, Sicotte N, Haier R, et al. Brief report: Attention performance in autism and regional brain metabolic rate assessed by positron emission tomography. *J Autism Dev Disord* 1992; 22: 115-25.
72. Muller RA, Behen ME, Rothermel RD, Chugani DC, Muzik O, Mang-

- ner TJ, et al. Brain mapping of language and auditory perception in high-functioning autistic adults: A PET study. *J Autism Dev Disord* 1999; 29: 19-31.
73. Sears LL, Vest C, Mohamed S, Bailey J, Ranson BJ, Piven J. An MRI study of the basal ganglia in autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999; 23: 613-24.
74. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Metzger M, Solimando A, Spiegel-Cohen J, Hollander E. Anterior cingulate gyrus volume and glucose metabolism in autistic disorder [See comments]. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1047-50.
75. Happe F, Ehlers S, Fletcher P, Frith U, Johansson M, Gillberg C, et al. 'Theory of mind' in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. *Neuroreport* 1996; 8: 197-201.
76. Cook E Jr, Arora RC, Anderson GM, Berry-Kravis EM, Yan SY, Yeoh HC, et al. Platelet serotonin studies in hyperserotonemic relatives of children with autistic disorder. *Life Sci* 1993; 52: 2005-15.
77. Cook E. Autism: Review of neurochemical investigation. *Synapse* 1990; 6: 292-308.
78. Warren RP, Yonk J, Burger RW, Odell D, Warren WL. DR-positive T cells in autism: Association with decreased plasma levels of the complement C4B protein. *Neuropsychobiology* 1995; 31: 53-7.
79. Zimmerman A, Frye V, Potter N. Immunological aspects of autism. *Int Pediatr* 1993; 8: 199-204.
80. Sahley T, Panksepp J. Brain opioids in autism: An updated analysis of possible linkages. *J Autism Dev Disord* 1987; 17: 201-16.
81. Chugani DC, Muzik O, Rothermel R, Behen M, Chakraborty P, Mangner T, et al. Altered serotonin synthesis in the dentato-thalamo-cortical pathway in autistic boys. *Ann Neurol* 1997; 42: 666-9.
82. Chugani DC, Muzik O, Behen M, Rothermel R, Janisse JJ, Lee J, et al. Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann Neurol* 1999; 45: 287-95.
83. Muller RA, Chugani DC, Behen ME, Rothermel RD, Muzik O, Chakraborty PK, et al. Impairment of dentato-thalamo-cortical pathway in autistic men: Language activation data from positron emission tomography. *Neurosci Lett* 1998; 245: 1-4.
84. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. II. Epilepsy [Published erratum appears in *Pediatrics* 1992; 90: 264]. *Pediatrics* 1991; 88: 1219-25.
85. Tuchman RA, Jayakar P, Yaylali I, Villalobos R. Seizures and EEG findings in children with autism spectrum disorders. *CNS Spectrums* 1997; 3: 61-70.
86. Lewine JD, Andrews R, Chez M, Patil AA, Devinsky O, Smith M, et al. Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders [See comments]. *Pediatrics* 1999; 104: 405-18.
87. Grillon C, Courchesne E, Akshoomoff N. Brainstem and middle latency auditory evoked potentials in autism and developmental language disorder. *J Autism Dev Disord* 1989; 19: 255-69.
88. Klin A. Auditory brainstem responses in autism: Brainstem dysfunction or peripheral hearing loss? *J Autism Dev Disord* 1993; 23: 15-35.
89. Jure R, Rapin I, Tuchman RF. Hearing-impaired autistic children. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 1062-72.
90. Lincoln AJ, Courchesne E, Harms L, Allen M. Contextual probability evaluation in autistic, receptive developmental language disorder, and control children: Event-related brain potential evidence. *J Autism Dev Disord* 1993; 23: 37-58.
91. Lotspeich LJ, Ciaranello RD. The neurobiology and genetics of infantile autism. *Int Rev Neurobiol* 1993; 35: 87-129.
92. Ritvo ER, Jorde LB, Mason-Brothers A, Freeman BJ, Pingree C, Jones MB, et al. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: Prevalence. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 194-9.
93. Folstein S, Piven J. Etiology of autism: Genetic influences. *Pediatrics* 1991; 87: 767-73.
94. Vukicevic J, Siegel B. Pervasive developmental disorder in monozygotic twins [See comments]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 897-900.
95. Margolis RL, McInnis MG, Rosenblatt A, Ross CA. Trinucleotide repeat expansion and neuropsychiatric disease. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1019-31.
96. Szatmari P. Heterogeneity and the genetics of autism [See comments]. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24: 159-65.
97. Salmon B, Hallmayer J, Rogers T, Kalaydjieva L, Petersen PB, Nicholas P, et al. Absence of linkage and linkage disequilibrium to chromosome 15q11-q13 markers in 139 multiplex families with autism. *Am J Med Genet* 1999; 88: 551-6.
98. Konstantareas MM, Homatidis S. Chromosomal abnormalities in a series of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 1999; 29: 275-85.
99. Risch N, Spiker D, Lotspeich L, Nouri N, Hinds D, Hallmayer J, et al. A genomic screen of autism: Evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 493-507.
100. Ozonoff S, Cathcart K. Effectiveness of a home program intervention for young children with autism. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 25-32.
101. McEachin JJ, Smith T, Lovaas OI. Long-term outcome for children with autism who received early intensive behavioral treatment. *Am J Ment Retard* 1993; 97: 359-72; discussion: 373-91.
102. Koegel LK, Koegel RL, Hurlley C, Frea WD. Improving social skills and disruptive behavior in children with autism through self-management. *J Appl Behav Anal* 1992; 25: 341-53.
103. DeLong GR. Autism: New data suggest a new hypothesis [See comments]. *Neurology* 1999; 52: 911-6.
104. DeLong GR, Teague LA, McSwain-Kamran M. Effects of fluoxetine treatment in young children with idiopathic autism [See comments]. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 551-62.
105. Eisenberg L. Experience, brain, and behavior: The importance of a head start. *Pediatrics* 1999; 103: 1031-5.

CÓMO CONSTRUIR UN CEREBRO SOCIAL: LO QUE NOS ENSEÑA EL AUTISMO

Resumen. El autismo es el trastorno prototípico del desarrollo social y cognoscitivo y proporciona una importante oportunidad de observar y delinear las regiones del cerebro que son responsables de la conducta que define nuestras relaciones sociales. Nuestra comprensión actual del autismo sugiere que las deficiencias en la comunicación social pueden ser identificadas mediante la evaluación de la atención compartida, la reciprocidad afectiva y de una teoría acerca de la mente. Las evidencias actuales sugieren que deficiencias en la comunicación social en niños con autismo podrían estar vinculadas con una disfunción de la amígdala, el hipocampo y estructuras límbicas y corticales relacionadas. Otras estructuras neuroanatómicas como el cerebelo también podrían formar parte de esta red neuronal distribuida en diferentes regiones del encéfalo y vinculada con el comportamiento social. En el nivel neuroquímico, el principal neurotransmisor implicado en el autismo es la serotonina, lo cual sugiere que este neurotransmisor podría desempeñar una función fundamental en la 'red neuronal social' del cerebro. Una comprensión de las redes neuronales responsables de la conducta social permitirá una implementación racional de las intervenciones en el plano de la comunicación social, la cual será beneficiosa no sólo para los niños con autismo y otros trastornos relacionados, sino también para la sociedad en su conjunto. [REV NEUROL 2001; 33: 292-9] **Palabras clave.** Autismo. Comunicación social. Niños.

COMO CONSTRUIR UM CÉREBRO SOCIAL: LIÇÕES DO AUTISMO

Resumo. Autismo é o protótipo da desordem do desenvolvimento cognitivo e social e proporciona uma importante oportunidade para observar e delinear as regiões do encéfalo que são responsáveis pelos comportamentos que definem nossas relações sociais. A nossa compreensão atual do autismo sugere que déficit na comunicação social pode ser identificada pelo acesso da atenção conjunta, reciprocidade afetiva e teoria da mente. As evidências atuais sugerem que déficit na comunicação social nas crianças com autismo podem estar relacionadas à disfunção na amígdala, hipocampo, e estruturas límbicas e corticais relacionadas. Outras estruturas neuroanatómicas, tais como o cerebelo, também podem fazer parte desta rede de neurônios distribuída nas distintas regiões do encéfalo e relacionada com comportamento social. Do ponto de vista neuroquímico, o principal neurotransmissor implicado no autismo é a serotonina, sugerindo que este neurotransmissor pode ter um papel crucial na 'rede neuronal social' cerebral. Uma compreensão da rede de neurônios responsável pelo comportamento social permitirá a implementação racional de intervenções de comunicação social, as quais beneficiarão não somente às crianças com autismo e desordens relacionadas, mas toda nossa sociedade. [REV NEUROL 2001; 33: 292-9] **Palavras chave.** Autismo. Comunicação social. Crianças.