

# Manifestaciones gastrointestinales en niños con trastorno de espectro autista

Pablo Roberto Casaubon García,\* Daniela Goldbard Rochman\*\*

## RESUMEN

**Introducción:** El trastorno del espectro autista es un grupo de discapacidades del desarrollo que pueden causar impactos significativos sociales, de comunicación, y problemas de comportamiento. Se reporta una prevalencia del 1% de la población. Se sabe que es el resultado de una alteración durante el desarrollo cerebral, así como de una interacción compleja entre riesgo genético y exposición ambiental. **Objetivo:** Dado que hay una mayor incidencia del TEA a nivel mundial, el pediatra debe conocer la patología gastrointestinal frecuente en ellos y buscarla de forma intencionada. Las manifestaciones gastrointestinales más frecuentes reportadas en diversas series son flatulencias (60%), distensión (37%) y dolor abdominal (37%). **Conclusiones:** El conocer los trastornos gastrointestinales más frecuentes en este grupo de pacientes permite un tratamiento adecuado y oportuno, que mejora frecuentemente la intensidad de los trastornos conductuales de algunos de estos pacientes.

**Palabras clave:** Trastorno de espectro autista, manifestaciones gastrointestinales, eje intestino-cerebro-microbiota, unión estrecha intestinal.

**Nivel de evidencia:** V.

*Gastrointestinal manifestations in children with autism spectrum disorder*

## ABSTRACT

**Introduction:** Autism spectrum disorder is a group of developmental disabilities that can cause significant social, communication and behavioral problems. It has a prevalence of approximately 1% of the population. Currently, it has been proved that there is an abnormal brain development, with a complex interaction between genetic predisposition and environmental factors. **Objective:** Since there is a higher incidence of TEA in the world, pediatricians should have knowledge of the gastrointestinal pathology in these patients. The most common gastrointestinal manifestations reported in various series are flatulence (60%), bloating (37%) and abdominal pain (37%). **Conclusions:** Knowing the most common gastrointestinal problems in this group of patients allows an appropriate and timely treatment, often improving the intensity of the behavioral disorders in some of these patients.

**Key words:** Autism spectrum disorder, gastrointestinal manifestations, gut-brain-microbiome axis, intestinal tight junction.

**Level of evidence:** V.

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos del espectro autista (TEA) son un grupo de discapacidades del desarrollo que causan impactos significativos sociales, de comunicación y problemas de comportamiento. Se han identificado TEA en aproximadamente uno de cada 88 niños, de acuerdo con estimaciones de la red de monitoreo de discapacidades del desarrollo y autismo del *Center for*

*Disease Control and Prevention*. El TEA, se informa, ocurre en todos los grupos raciales, étnicos y socioeconómicos. Es casi cinco veces más común entre los hombres (1 en 42) que entre las mujeres (1 en 189).

Los estudios realizados en Asia, Europa y América del Norte han identificado individuos con TEA con una prevalencia del 1%.<sup>1</sup> Claramente, el TEA se ha convertido en un problema importante, de tal magni-

\* Gastroenterólogo Pediatra.  
\*\* Hematóloga Pediatra.

Centro Médico ABC. Santa Fe.

Recibido para publicación: 10/03/2015. Aceptado: 22/07/2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:  
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

Correspondencia: **Dra. Daniela Goldbard Rochman**

Av. Carlos Graef Fernández Núm. 154, Consultorio 3 de Pediatría. Col. Tlaxala Santa Fe, 05300, Del. Cuajimalpa, México, D.F. Tel: 52723424, Fax: 16647192  
E-mail: [dra.goldbard@gmail.com](mailto:dra.goldbard@gmail.com)

## Abreviaturas:

TEA = Trastorno de espectro autista.  
GI = Gastrointestinal.  
SNC = Sistema nervioso central.  
GABA = Ácido gamma-aminobutírico.

tud que el *Center for Disease Control and Prevention* lo declara como una preocupación de salud pública urgente.

Es posible realizar el diagnóstico de autismo antes de los dos años de edad; sin embargo, en promedio, los niños identificados con TEA no fueron diagnosticados sino hasta después de los cuatro años. Los estudios han demostrado que los padres de niños con TEA habitualmente notan un problema de desarrollo antes del primer año de vida de su hijo. Las diferencias en las habilidades motrices finas, sociales y de comunicación son evidentes a partir de los seis meses de edad y las preocupaciones acerca de la visión y la audición se notifican con más frecuencia en el primer año.<sup>2</sup>

En el 2013, el DSM-5 (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales<sup>3</sup>) clasifica al TEA, como una categoría diagnóstica única y lo define con las siguientes características, debiendo cumplir todas ellas:

1. Déficit persistente en la comunicación y en la interacción social en diversos contextos, no atribuible a un retraso general del desarrollo.
2. Patrones de comportamiento, intereses o actividades restringidas y repetitivas.
3. Los síntomas, que deben estar presentes en la primera infancia, limitan y discapacitan al individuo para el funcionamiento cotidiano.

Se han identificado algunas anomalías cerebrales en niños con TEA (macrocefalia, menor número de células de Purkinje, maduración anormal del sistema límbico, anomalías en los lóbulos frontales y temporales). Muchas de estas estructuras se forman durante los primeros dos trimestres de gestación, lo que sugiere la posibilidad de causas ambientales presentes en este periodo del embarazo (*Figura 1*).<sup>2,4-6</sup>

Está bien documentado entre gemelos idénticos que si uno de ellos tiene TEA, el otro será afectado

en un 36-95% de las veces. En los gemelos no idénticos, el porcentaje disminuye a cerca de 0-31% de las veces.<sup>7-10</sup> Los padres que tienen un niño con TEA tienen un 2-18% de probabilidad de tener un segundo hijo que también se vea afectado.<sup>11,12</sup>

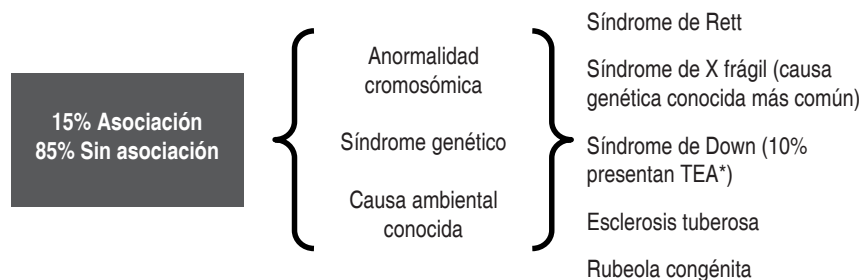
### Trastorno de espectro autista y alteraciones gastrointestinales

El pediatra que trata pacientes con TEA cuenta con muy poca información en el interrogatorio directo e indirecto y se enfrenta a un niño poco cooperador a la exploración física. Por ello, es de gran utilidad saber cuál es la patología gastrointestinal frecuente en estos individuos y buscarla de forma intencionada (*Cuadro I*).

#### Clínica y fisiopatología

Horvath y colaboradores publicaron en 1999 un estudio en donde el objetivo fue evaluar la estructura y la función del tracto gastrointestinal superior en un grupo de sujetos con autismo que tenían síntomas gastrointestinales.<sup>13</sup> Se sometió a 36 niños (edad 5.7 ± 2 años) con el trastorno autista a endoscopia gastrointestinal superior con biopsias, así como a análisis de enzimas intestinales y pancreáticas, y cultivos de bacterias y hongos. Los problemas gastrointestinales más frecuentes encontrados fueron diarrea crónica, flatulencias, dolor y distensión abdominal. El examen histológico de estos 36 pacientes reveló esofagitis por reflujo grado I o II en 25 (69.4%), gastritis crónica en 15 (41.6%) y duodenitis crónica en 24 (66.6%). El número de células de Paneth en las criptas duodenales fue significativamente elevado en los individuos autistas en comparación con los sujetos control. Se documentó baja actividad de la lactasa y sacarasa intestinal en 21 niños (58.3%), aunque no se encontró ninguna anomalía en la función pancreática. El 75% de los individuos autistas (27/36) tuvo un aumento de la producción de líquido pancreato-

www.medigraphic.org.mx



\* TEA = Trastorno de espectro autista.

**Figura 1.**

Factores asociados a trastorno de espectro autista.<sup>2,4-6</sup>

**Cuadro I.** Prevalencia de síntomas gastrointestinales en niños con trastorno de espectro autista.<sup>20</sup>

Síntomas	Prevalencia (%)
Flatulencias	60.3
Distensión abdominal	37.9
Dolor abdominal	37.9
Diarrea	27.6
Eructos	25
Impactación fecal	19
Reflujo gastroesofágico	15.5
Constipación	9.5
Sin síntomas	19.8

biliar después de la administración intravenosa de secretina.

En otro estudio del 2002, este mismo autor realiza una comparación de la prevalencia de síntomas gastrointestinales en 112 niños examinados con TEA y hermanos conviviendo en el mismo hogar: 76% de los pacientes autistas tuvieron al menos un síntoma gastrointestinal (GI), en comparación con 30% de los hermanos sanos. La mayoría de los sujetos con TEA (64%) tuvieron dos o más de los síntomas, y un alto porcentaje de los individuos mayores de cuatro años de edad con autismo (48%) no estaban aún entrenados para ir al baño, en comparación con el 2% de sus hermanos.<sup>14</sup>

A pesar de ello, aún no se ha identificado una fisiopatología GI específica en el TEA. Existe una prevalencia elevada para presentar síntomas GI en esta población (se reporta en un rango del 9-70%), lo cual es crítico para la práctica pediátrica, ya que estos pacientes son más propensos a utilizar agentes GI y experimentar hospitalizaciones por alteraciones de esta índole. Los niños con TEA tienen cinco veces más riesgo de desarrollar un trastorno en la alimentación, siendo la dieta selectiva la más frecuente, con especial preferencia por comida rica en almidón, comida procesada y botanas. Estas alteraciones pueden pasar inadvertidas ya que no causan compromiso a corto plazo. Sin embargo, los sujetos se encuentran en riesgo de complicaciones nutricionales y médicas a largo plazo, en especial las deficiencias minerales y vitamínicas, además de compromiso en la mineralización ósea.<sup>15</sup> La alimentación selectiva en el TEA puede explicar el incremento en la incidencia de obesidad y constipación severa en esta población.

McElhanon y colaboradores realizaron una meta-análisis acerca de las manifestaciones GI en el TEA, donde se incluyeron 2,215 pacientes; se encontró un

**Cuadro II.** Recomendaciones acerca de la evaluación y tratamiento de los problemas gastrointestinales más comunes en pacientes con trastorno de espectro autista.<sup>17,18</sup>

Síntoma	Recomendaciones
Dolor abdominal crónico	Considerarlo de tipo funcional cuando NO exista: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de peso involuntaria</li> <li>• Desaceleración en el crecimiento lineal</li> <li>• Sangre en heces</li> <li>• Vómito importante</li> <li>• Fiebre sin foco</li> <li>• Exploración física anormal</li> </ul>
Constipación	Por anomalías sensoriales En ocasiones, difícil de evaluar Masa fecal en radiografía Tratamiento con lactulosa, hidróxido de magnesio, dieta rica en fibra y polietilenglicol
Diarrea crónica	Mismas causas que en pacientes sin TEA* (por lo tanto, mismo manejo)
Reflujo gastroesofágico	Los síntomas varían ampliamente Está justificado iniciar tratamiento con inhibidores de la bomba de protones como prueba diagnóstica antes de realizar estudios invasivos Es importante tomar en cuenta que la respuesta al tratamiento se puede observar en forma de cambios en el temperamento y el comportamiento
Vómitos, encefalopatía, mioclonías y acidosis láctica	Asociado a enfermedades mitocondriales

\* TEA = Trastorno de espectro autista.

mayor riesgo en ellos de presentar síntomas GI: fueron tres veces más propensos a presentar constipación y/o diarrea, y dos veces más, dolor abdominal.<sup>15</sup>

La evaluación de dolor abdominal en individuos con TEA es difícil, ya que sólo algunos de ellos se podrán comunicar cuando presentan dolor abdominal utilizando lenguaje u otras herramientas de comunicación. Sin embargo, la mayoría tienen una severa limitación en el habla y expresarán el dolor con comportamientos atípicos, cambios en el estado de ánimo, autoagresión y agresividad hacia otros, etcétera.<sup>16</sup> Buie y su grupo publicaron en el 2010 recomendaciones acerca de la evaluación y tratamiento de los problemas GI más comunes en sujetos con TEA (*Cuadro II*).<sup>17,18</sup>

### Tratamiento

El manejo de estos pacientes debe estar dirigido a mejorar la calidad de vida y maximizar su funcionalidad. Esto debe ser individualizado de acuerdo a la edad del sujeto y sus necesidades. Es importante resaltar que estos niños generalmente reciben diversos

**Cuadro III.** Síntomas gastrointestinales asociados a algunos medicamentos neurológicos.

	Náusea/vómito	Diarrea/estreñimiento	Peso	Apetito	Dolor	Disfagia/boca seca	Sabor alterado
Risperidona	+/+	+/+	↑	↑	+	+	
Aripiprazol		/+	↑	↑	+	/+	
Topiramato		+/+				+/+	+
Carbamazepina	+/+	/+	↓		+		
Metilfenidato	+/+	/+		↓	+	/+	
Atomoxetina	+/+		↓	↓	+	+/+	
Fluoxetina	/+	/+	↓	↓		/+	+
Ac. valproico	+/+	/+	↑ ↓	↓ ↑			

fármacos para el control de sus condiciones neurológicas y sus efectos secundarios pueden exacerbar la sintomatología GI (Cuadro III).

En la búsqueda de una causa para el TEA, se ha formulado una hipótesis acerca de anomalías gastrointestinales que alteran el funcionamiento cerebral. La idea de que el TEA es una enfermedad de origen GI ha ocasionado la emergencia de terapias nutricionales que tienen bases científicas limitadas. Se ha brindado particular interés a la dieta libre de gluten y caseína, con base en la suposición de que tanto uno como la otra forman sustancias que penetran al flujo sanguíneo y funcionan como falsos neurotransmisores.<sup>2</sup> También surge la hipótesis de que los pacientes con TEA y sus familiares de primera línea presentan una mayor propensión a presentar una permeabilidad intestinal aumentada. Están descritos valores anormales en 36.7% individuos con TEA y en 21.1% sus familiares, mientras que sólo están presentes en el 4.8% de la población general. Con la medición de la permeabilidad intestinal por medio de la relación lactulosa/manitol y calprotectina fecal, se puede identificar a un subgrupo de sujetos que se beneficiarán con el uso de esta dieta. También las alteraciones de permeabilidad intestinal encontradas en los familiares de pacientes con TEA sugieren la existencia de un factor intestinal (unión estrecha intestinal) hereditario.<sup>19</sup>

#### Tratamiento del espectro autista y eje intestino-cerebro

Andrew J. Wakefield, del centro de gastroenterología de la Universidad de Londres, describe la hipótesis de un mecanismo análogo de encefalopatía tóxica por falla hepática en el TEA. Existe una alteración en la bioquímica de algunos opioides en ambas en-

tidades, y la evidencia sugiere que péptidos de algunos opioides son los mediadores centrales de los respectivos síndromes. Estos autores hacen mención del eje intestino-cerebro, donde refieren componentes neuroactivos derivados del lumen intestinal que pasan por la mucosa de éste a través de la unión estrecha intestinal, cruzan la barrera hematoencefálica y causan alteraciones cognitivas, psiquiátricas y de comportamiento, siendo la encefalopatía hepática el síndrome prototipo de éste. Sugieren que es más que una coincidencia que en el TEA se observen cambios en este mismo sistema de neurotransmisores.<sup>20</sup> Dicho campo está abierto a la investigación.

#### DISCUSIÓN

Este artículo pone en relieve tres aspectos importantes del manejo en el niño autista.

El primero de ellos es en la parte clínica, dado que se estima que el número de pacientes autistas irá aumentando con el tiempo. El pediatra requerirá de un conocimiento más sólido de este trastorno. Saber de antemano cuáles son las alteraciones digestivas más frecuentes en el TEA orientará al clínico hacia un diagnóstico diferencial más acertado. Es importante recalcar que algunos de los cambios del comportamiento pueden tener como etiología de base un trastorno digestivo (ejemplo: constipación, que se refleja como irritabilidad, o enfermedad por reflujo gastroesofágico, cuya manifestación primordial pudiera ser ansiedad o autoagresión) y entender que resolver la patología gastrointestinal tiende a mejorar el trastorno conductual.

El segundo aspecto relevante es apreciar que la patología gastrointestinal es mucho más frecuente en el TEA que en la población general; esto hace de gran importancia conocer más de cerca la interacción bidi-

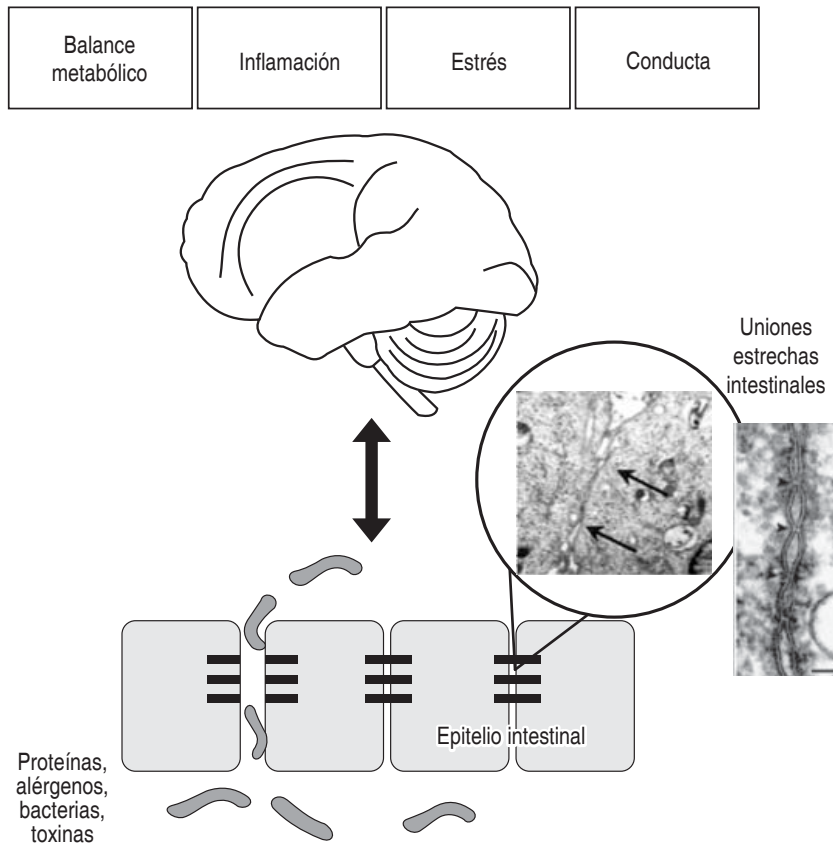


Figura 2.

Comunicación bidireccional entre la microbiota del intestino y componentes del eje intestino-cerebro.<sup>21,22</sup>

reccional que existe entre cerebro y función intestinal, mejor conocida como eje intestino-cerebro. En últimas fechas, y a la luz del papel fundamental de las bacterias intestinales, se ha acuñado un término más incluyente, conocido como «eje cerebro-intestino-microbiota». Este eje está integrado por centros del sistema nervioso central (SNC), tanto cognitivos como emocionales, los sistemas neuroendocrino y neuroinmunológico, el sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático), el eje hipotálamo-pituitaria-hipófisis, el sistema nervioso entérico y la microbiota intestinal (Figura 2).<sup>21,22</sup> Es un hecho comprobado que la microbiota interactúa con el eje intestino-cerebro a través, principalmente, de: I) interacción directa con células mucosas (mensaje endocrino), II) vía células inmunes (en particular, mastocitos), III) vía neuronal, aumentando la expresión de receptores ácido gamma-aminobutírico (GABA) e incrementando los niveles plasmáticos de triptófanos (precursores de serotonina). Cada uno de estos efectos es cepa-dependiente y, por lo tanto, varía de una bacteria a otra. En este mismo eje, el cerebro puede, a su vez, modificar la microbiota, alterando la secreción, permeabilidad y motilidad intestinal. Existen reportes de pacientes con autismo

que presentan disbiosis de la microbiota asociada a un metabolismo alterado.<sup>23-25</sup> Actualmente, el uso de probióticos (en particular, del grupo de *Lactobacillus*) ha demostrado, al menos en animales de experimentación, reducir la ansiedad y el estrés (mediante la disminución de citosinas inflamatorias y alterando la expresión de receptores GABA en el SNC). A nivel clínico, el uso de probióticos es aún controversial.<sup>26</sup>

Finalmente, el tercer aspecto a considerar es el factor intestinal, que permite normalmente el paso de macromoléculas del lumen intestinal hacia la submucosa y, finalmente, a la circulación general en forma controlada. Dicha unidad se conoce como «unión estrecha intestinal» (*tight junction*) y es una pieza importante en el eje intestino-cerebro-microbiota, compuesto por complejos apicales de unión más las uniones adherentes. Son estructuras dinámicas que normalmente regulan el flujo de nutrientes, compuestos y líquidos;<sup>27</sup> pueden verse alteradas por estímulos intrínsecos o extrínsecos, y modificar a su vez la absorción intestinal.<sup>28-31</sup>

Se ha demostrado que dichas uniones estrechas presentan disfunción en pacientes autistas y sus familiares con más frecuencia que en el resto de la

población. Con base en ello, muchos pediatras han usado dietas restrictivas de gluten y caseína, sustentándose en el hecho de que dichas moléculas, al pasar por las uniones estrechas intestinales disfuncionales, pueden llegar a SNC y actuar como falsos neurotransmisores. Los resultados en la clínica han sido igualmente controversiales.

### CONCLUSIÓN

El TEA es un padecimiento frecuentemente diagnosticado de forma tardía. Aparte de las manifestaciones neurocognitivas y conductuales características, se presentan en la gran mayoría de los casos trastornos gastrointestinales como flatulencias, distensión y dolor abdominal, lo que sugiere interrelación estrecha entre las alteraciones gastrointestinales y psicoemocionales.

El resolver adecuadamente el trastorno GI asociado redundará con frecuencia en una mejoría del aspecto conductual del paciente.

Los futuros estudios de investigación acerca de las hipótesis TEA y «unión estrecha intestinal» así como «eje intestino-cerebro-microbiota» seguramente aportarán nuevas herramientas para el entendimiento de esta compleja patología y mejorarán nuestras opciones terapéuticas.

### BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders: autism and developmental disabilities monitoring network. United States; 2008. [Fecha de consulta: diciembre 2014]. Available in: [www.cdc.gov/ncbddd/autism/documents/ADDM-2012-Community-Report.pdf](http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/documents/ADDM-2012-Community-Report.pdf)
- Rosenblatt AI, Carbone PS, Winnie Y. Expert guidance from the American Academy of Pediatrics. Autism Spectrum Disorders: What every parent needs to know. Illinois: American Academy of Pediatrics; 2013.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- DiGuseppi C, Hepburn S, Davis JM, Fidler DJ, Hartway S, Lee NR et al. Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome. *J Dev Behav Pediatr*. 2010; 31: 181-191.
- Cohen D, Pichard N, Tordjman S, Baumann C, Burglen L, Excoffier E et al. Specific genetic disorders and autism: clinical contribution towards their identification. *J Autism Dev Disord*. 2005; 35 (1): 103-116.
- Hall SS, Lightbody AA, Reiss AL. Compulsive, self-injurious, and autistic behavior in children and adolescents with fragile X syndrome. *Am J Ment Retard*. 2008; 113 (1): 44-53.
- Rosenberg RE, Law JK, Yenokyan G, McGready J, Kaufmann WE, Law PA. Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009; 163 (10): 907-914.
- Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68 (11): 1095-1102.
- Ronald A, Happe F, Bolton P, Butcher LM, Price TS, Wheelwright S et al. Genetic heterogeneity between the three components of the autism spectrum: A twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 45 (6): 691-699.
- Taniai H, Nishiyama T, Miyachi T, Imaeda M, Sumi S. Genetic influences on the broad spectrum of autism: study of proband-ascertained twins. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008; 147B (6): 844-849.
- Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwiengenbaum L et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a baby siblings research consortium study. *Pediatrics*. 2011; 128: e488-e495.
- Sumi S, Taniai H, Miyachi T, Tanemura M. Sibling risk of pervasive developmental disorder estimated by means of an epidemiologic survey in Nagoya, Japan. *J Hum Genet*. 2006; 51: 518-522.
- Horvath K, Papadimitriou J, Rabsztyrn A, Drachenberg C, Tildon JT. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *J Pediatr*. 1999; 135 (5): 559-563.
- Horvath K, Perman J. Autistic disorder and gastrointestinal disease. *Curr Opin Pediatr*. 2002; 14: 583-587.
- McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014; 133: 872-883.
- Levy S, Hyman S. Complementary and alternative medicine treatments for children with autism spectrum disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008; 17 (4): 801-816.
- Zecavati N, Spence SJ. Neurometabolic disorders and dysfunction in autism spectrum disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009; 9 (2): 129-136.
- Buie T, Fuchs GJ 3rd, Furuta GT, Kooros K, Levy J, Lewis JD et al. Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. *Pediatrics*. 2010; 125: S19-S29.
- De Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Frolli A, Iardino P et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51 (4): 418-424.
- Wakefield AJ. The gut-brain axis in childhood developmental disorder. *JPGN*. 2002; 34: S14-S17.
- Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Di Mauro A, Francavilla R. Microbiota involvement in the gut-brain axis. *JPGN*. 2013; 57 (1): S11-S14.
- Foster JA, McVey-Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013; 36 (5): 305-312.
- Williams BL, Hornig M, Buie T, Bauman ML, Cho-Paik M, Wick I et al. Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS One*. 2011; 6 (9): e24585.
- Williams BL, Hornig M, Parekh T, Lipkin WI. Application of novel PCR-based methods for detection, quantitation, and phylogenetic characterization of *Sutterella* species in intestinal biopsy samples from children with autism and gastrointestinal disturbances. *MBio*. 2012; 3 (1): e00261-11.
- MacFabe DF, Cain DP, Rodriguez-Capote K, Franklin AE, Hoffman JE, Boon F et al. Neurobiological effects of intraventricular propionic acid in rats: possible role of short chain fatty acids on the pathogenesis and characteristics of autism spectrum disorders. *Behav Brain Res*. 2007; 176: 149-169.
- Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates

- emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci.* 2011; 108: 16050-16055.
27. Terrin G, Passariello A, Berni-Canani B. Drugs and tight junctions: adverse effects and opportunities for new therapeutic approaches. *JPGN.* 2012; 54 (2): 444-445.
  28. Piche T. Tight junctions and IBS-the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil.* 2014; 26 (3): 296-302.
  29. Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cell Mol Life Sci.* 2013; 70 (4): 631-659.
  30. Jauregi A, Fernandez N, Irastorza I, Plaza-Izurieta L, Victoria JC, Bilbao JR. Alteration of tight junction gene expression in celiac disease. *JPGN.* 2014; 58 (6): 762-767.
  31. Högberg N, Stenbäck A, Carlsson PO, Wanders A, Lilja HE. Genes regulating tight junctions and cell adhesion are altered in early experimental necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2013; 48: 2308-2312.