

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Autismo

Francisco J. Rogel-Ortiz*

Recibido: 13 de mayo de 2004

aceptación: 22 de julio de 2004

Resumen

El autismo es un trastorno estático del desarrollo neurológico que persiste toda la vida y que incluye un amplio margen de alteraciones conductuales. Afecta entre 1 a 2/1000 personas y varía mucho en cuanto a severidad. Sus causas son múltiples y la genética juega un papel mayor. De acuerdo al DSM-IV las manifestaciones clínicas distintivas son sociabilidad alterada, anormalidades en el lenguaje y la comunicación no verbal, así como alteraciones en el margen de intereses y actividades. La deficiencia mental es frecuente, pero no universal. La perseveración, el aplanamiento afectivo y la falta de comprensión de los pensamientos y sentimientos de otros es notable.

Las bases neurobiológicas del autismo son desconocidas, pero los hallazgos histopatológicos y bioquímicos sugieren un trastorno difuso del desarrollo neuronal, que compromete sobre todo corteza bifronto-temporal, algunas estructuras límbicas y el cerebelo. A nivel bioquímico se han descrito alteraciones en la transmisión serotoninérgica y de otros neurotransmisores.

Palabras clave: Autismo, epilepsia, retardo mental

El autismo no es una enfermedad sino un síndrome clínico, presente desde los primeros meses de vida y que incluye alteraciones en conducta, comunicación verbal y no verbal e interacción social y emocional anómala.¹⁻⁶

El niño autista habitualmente muestra un retardo importante en la adquisición del lenguaje, usa las palabras inadecuadamente y sin un adecuado propósito comunicativo.^{2,7,8} El autismo no representa un solo proceso patológico, sino un cortejo sintomático que puede deberse a diferentes enfermedades.^{1-5,9,10-12}

El autismo representa una disfunción de uno o más sistemas cerebrales, aún no bien identificados y en la mayoría de los casos obedece a encefalopatía estática.^{4,5} En la mayoría de los casos los rasgos autistas persisten toda la vida, pero el pronóstico del trastorno varía desde mínimo o nulo lenguaje y pobres capacidades para la vida diaria, hasta el logro de grados universitarios y funcionamiento totalmente independiente.^{1,2,4-6}

Summary

Autism is a static, neuro-developmental disorder, that is life-long and comprises a wide range of behavioral disorders. It has a prevalence of 1-2 per 1,000 with a broad range of severity. Multiple causes have been put forward and genetics plays the major role.

According to DSM-IV the main clinical manifestations include impaired social skills, language and non-verbal communication and changes in range of interests and activities. Cognitive deficits are frequent but not universal. Perseveration, affective flatness and lack of insight into other people's thinking and feelings is conspicuous.

The neurobiological basis of autism is unknown, but histopathological and biochemical findings suggest a diffuse disorder of neuronal development, most severe in the fronto-temporal cortex, some limbic structures and in the cerebellum. At a biochemical level, abnormalities in serotonin and other neurotransmitters have been reported.

Key words: Autism, epilepsy, cognitive deficits

Si bien es cierto que el autismo refleja encefalopatía estática, esto no significa que sus manifestaciones clínicas no cambien con la maduración y que sean ajenas a las intervenciones terapéuticas.⁶ Al contrario, mientras, más temprano sea el diagnóstico y más tempranas, enérgicas y organizadas las estrategias de tratamiento, mejor será el pronóstico final.

Recientemente se han dado una serie importante de avances en el conocimiento de este síndrome cuyas repercusiones serán sin duda positivas en el manejo de estos pacientes.

Manifestaciones clínicas

Los principales síntomas del autismo son alteraciones en el comportamiento social, en la comunicación verbal y no verbal y en el margen de intereses y actividades del niño.^{5,13-15} Contrario al concepto que se tenía previamente sobre la falta de ligazón afectiva por parte de los autistas, extendido aún entre la población

*Neurólogo, Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Francisco J. Rogel-Ortiz, Av. 16 de Septiembre 1636, entre Iturbide y X. Mina, Col. Flores Magón, 91700 Veracruz, Veracruz.

médica, los niños autistas pueden mostrar afecto y tener una adecuada relación afectiva con sus padres o personas de su entorno. Este hecho debe recalcar debido a que algunos médicos tienen la idea de que una adecuada interacción afectiva descarta el diagnóstico de autismo, lo cual no es cierto.

La alteración del lenguaje es una piedra angular para el diagnóstico. Todos los niños autistas muestran alteraciones graves del lenguaje, que pueden abarcar desde una ausencia total del mismo, pasando por déficits en la comprensión y el uso comunicativo del lenguaje verbal y la mímica, hasta una disprosodia leve.^{7,8,13}

La alteración severa del lenguaje con mutismo e inatención puede incluso llegar a hacer pensar en sordera. Cuando el lenguaje está presente es muy común encontrar ecolalia, palilalia, neologismos, lenguaje idiosincrásico (giros verbales sin significado para otras personas), lenguaje telegráfico y errores gruesos en el uso de tiempo y persona (el niño autista se refiere a sí mismo diciendo: "tienes hambre", "quieres dormir", "Fulanito quiere", etc).

Las alteraciones del lenguaje son tan importantes que constituyen el eje del diagnóstico temprano. Recientemente un grupo de expertos en el área¹⁶ estableció los siguientes criterios como indicación absoluta para evaluación inmediata:

- a) Ausencia de balbuceo, señalamiento (pointing) u otros gestos a los 12 meses.
- b) Ninguna palabra a los 16 meses.
- c) Ninguna frase espontánea de dos palabras (no ecológica) a los 24 meses.
- d) CUALQUIER pérdida de CUALQUIER lenguaje a CUALQUIER edad.

De acuerdo a este comité de expertos, cualquiera de estos hallazgos debe motivar una investigación exhaustiva, considerando el autismo entre los posibles diagnósticos.

La comunicación no verbal es igualmente defectuosa. El niño autista no se comunica adecuadamente con gestos o mímica, algunos expresan sus deseos llevando a la persona hacia el objeto deseado (utilizan al otro como una herramienta).

El autista experimenta dificultades importantes para comprender también el lenguaje gestual o mímico, es decir no comprende adecuadamente las expresiones faciales o corporales de enojo, de felicidad o de aceptación.

Se han reportando también alteraciones sensorio-perceptuales como hiper o hiposensibilidad a estímulos (auditivos, visuales, táctiles, etc), distorsiones de la percepción y dificultades en la integración multimodal.¹⁷

La conducta del autista presenta también una amplia gama de alteraciones. Con frecuencia muestran mal control de impulsos, agresividad verbal y física, autoagresividad, conducta aberrante, etc. Los berrinches de duración y magnitud fuera de toda proporción con el detonante son una manifestación muy frecuente y de difícil manejo.

El miedo intenso o verdadero pánico ante situaciones desconocidas o ruidos intensos es también muy común.

Casi todos los autistas muestran una muy deficiente interacción social y en ocasiones verdadero rechazo a entablar un contacto con otras personas. Con frecuencia no responden al interlocutor y muchos evitan el contacto visual ("mirada vacía o transparente").

Los niños autistas parecen no darse cuenta de los sentimientos de otras personas y del impacto negativo de su propia conducta sobre los otros,¹⁸ no son capaces de hacer amigos y de participar en los juegos con otros niños; a pesar de ello, no parecen afectados por este aislamiento social.⁴

Los rasgos de conducta rígida, resistencia a los cambios (se empeñan en comer siempre lo mismo, jugar con los mismos juguetes o el mismo juego monótonamente y sin cambios, o vestir siempre la misma ropa) es un dato común en estos niños.^{1-4,16} Los intentos de cambiar estas rutinas encuentran con frecuencia una resistencia obstinada y pueden ocasionar berrinches feroces.

Las estereotipias motoras son notables e incluyen aleteo de manos, giros de la cabeza, balanceo de partes o todo el cuerpo, etc., y pueden perdurar durante largos periodos de tiempo. La conducta autoagresiva como morderse, jalarse el cabello azotar su cabeza, etc., son también parte del cortejo sintomático.¹⁻⁵

Con respecto al nivel de inteligencia existen grandes variaciones, que van desde deficiencia mental profunda hasta inteligencia superior. Es un hecho bien documentado, que aproximadamente 30% de pacientes autistas tiene IQ por arriba de 70.^{1-6,15} Por otro lado, los niños autistas típicamente tienen mucho mejores capacidades no verbales (visuoespaciales) que verbales. Algunos autistas pueden tener capacidades superiores en un estrecho margen de habilidades (por ejemplo: cálculo, memorización automática, solución de rompecabezas o memoria verbal), en presencia de una incompetencia cognoscitiva global; algunas veces se les ha llamado "sabios idiotas", término a todas luces peyorativo y desafortunado.

El nivel de IQ juega un papel pronóstico muy importante y se ha comprobado que la mayoría de aquellos que logran desarrollar un lenguaje comunicativo y un buen nivel de autonomía son aquellos con un IQ más elevado.⁶

Existen dos condiciones que se asocian al autismo con bastante frecuencia: la epilepsia y el trastorno por déficit de atención e hiperquinesia (TDAH). Hasta 20-30% de autistas pueden presentar epilepsia en algún momento de su vida; cualquier tipo de epilepsia puede llegar a presentarse y se han descrito dos picos de mayor incidencia, uno en la infancia y otro en la adolescencia.¹⁹ El riesgo de epilepsia está presente, aun en ausencia de retardo mental.

Un porcentaje igualmente elevado de autistas tienen TDAH, que tampoco está en relación directa con el grado de retardo mental. Curiosamente, al mismo tiempo pueden mostrar periodos de atención anormalmente largos en actividades que, les interesan.²⁻⁴

Son muy frecuentes también las alteraciones del sueño; dificultades en el inicio y mantenimiento del mismo, despertares múltiples, vagabundeo nocturno, patrones irregulares de sueño-vigilia, sueño de poca duración, etc.²⁰ El manejo de estos problemas con frecuencia es difícil.

Etiopatogenia

Hasta la fecha, la etiología del autismo sigue siendo desconocida, sin embargo empieza a perfilarse un panorama cada vez más claro y definido. Se ha propuesto, atinadamente en mi opinión, dividir el autismo en primario y secundario.^{1,21,22} Los

casos de tipo secundario, explican entre 10 a 30% del total de pacientes y entre las posibles causas destacan la esclerosis tuberosa.²³⁻²⁵ rubéola intrauterino, Síndrome X frágil, Síndrome de Cornelia de Lange, Síndrome de Angelman, encefalitis por herpes simple, fenilcetonuria, uso de fármacos durante el embarazo, etc.,^{1-5,9,10} de todas ellas la más común es la esclerosis tuberosa y se ha reportado que la presencia de las manifestaciones autistas es especialmente importante en presencia de túberes que afectan los lóbulos frontal y temporal.²³⁻²⁵

Incluso, en fecha reciente se ha descrito una posible asociación de manifestaciones autísticas con un cuadro de íleo-colitis linfocítica en 12 niños en Inglaterra.¹² Es el único reporte de este tipo y no se sabe qué importancia pueda tener a futuro desde el punto de vista fisiopatológico y de manejo.

Con respecto al autismo primario, los datos actuales apuntan hacia una etiología multifactorial, en la cual la influencia genética es de importancia capital, pero no es la única. La incidencia de autismo en la población general se ha reportado desde .5 hasta 1 por 1000, pero en el caso de hermanos ésta aumenta hasta 3 a 5.9%, esto significa un riesgo 100 veces mayor que el de la población general. De igual forma, los estudios en gemelos monocigóticos muestran una concordancia de 33%, lo cual significa un aumento de riesgo 300 veces mayor que la población general. La concordancia en gemelos dicigóticos es similar a la de hermanos (3%). El hecho de que la concordancia en gemelos monocigóticos no sea de 100% sugiere que los factores no genéticos también juegan un papel.^{1,2,4,26} Algunos investigadores han encontrado datos que sugieren que el cromosoma 15q11-13 es un viable candidato, aunque otros piensan también en los cromosomas 7q31-35 y 16p 1 3.3.²⁶

A propósito de los factores medioambientales que interactuarían para producir el cortejo clínico, no hay mucha información, pero se piensa que son factores no específicos, que pueden comprender medicamentos, toxinas medioambientales, trauma menor, etc., aunque todo ello es conjetural.^{5,16,21}

Un dato que actualmente está fuera de discusión es la base biológica del autismo, tanto el primario, como el secundario;^{1-5,16} los datos que apoyan un origen biológico son las variaciones importantes en el cuadro clínico, la presencia no invariable de retardo mental, el predominio de varones 3:1, la coexistencia de otras entidades neurológicas como TDAH y epilepsia en un alto porcentaje de pacientes, y desde luego, los hallazgos histopatológicos. Bauman y Kemper²⁷ reportan los hallazgos de un cerebro de un paciente con autismo y señalan alteraciones citoarquitectónicas como disminución de volumen neuronal y alta densidad celular a nivel de hipocampo, corteza entorrinal, núcleos de la amígdala, neocorteza límbica y oliva bulbar, y a nivel de cerebelo disminución de células de Purkinje y células granulares.

Por su parte, Bailey,²⁸ en un estudio de seis cerebros de autistas reporta también disminución de células de Purkinje en cinco de ellos, junto con alteraciones del complejo olivar; pero, igualmente importante, la presencia de disgenesias corticales en cuatro de ellos, y concluye que sus hallazgos evidencian una alteración cerebral más bien difusa, subrayando que todos sus casos eran autistas con retardo mental severo y por lo tanto, la aplicabilidad de sus hallazgos a individuos autistas con IQ normal es incierta.

Otros autores han reportado la presencia de megalencefalía en algunos pacientes,²⁹ pero el significado de este hallazgo no es claro. Incluso, otros autores han reportando microencefalía.

En conclusión, los datos histopatológicos más relevantes parecen apuntar a alteración cerebral difusa, quizá con mayor afección cerebelosa, prefrontal y temporal. Las alteraciones comprenden cambios en la citoarquitectura y laminación cortical, así como en el número de neuronas.^{28,30,31} El origen de estas alteraciones puede ser multifactorial, destacando en caso de autismo primario, una posible alteración genética.

A nivel bioquímico, se ha descrito en últimas fechas, alteraciones en los receptores para glutamato tipo AMPA y en los transportadores de glutamato a nivel cerebeloso.³²

Es importante destacar que no existe un consenso uniforme sobre los hallazgos histopatológicos, y que aunque algunos autores han enfatizado el posible papel jugado por el cerebelo, aduciendo que el daño al mismo puede, alterar las conexiones y el funcionamiento del neocórtex a nivel frontal y temporal,³³ otros no están de acuerdo^{21,22} y proponen la preponderancia de las lesiones neocorticales en la fisiopatología.

Diagnóstico

El diagnóstico de autismo se establece sobre bases exclusivamente clínicas,^{1-5,35,36} no existe hasta la fecha ningún marcador biológico específico.

La combinación de alteraciones del lenguaje, conductas restringidas y estereotipadas y alteraciones en el contacto social, debería dejar pocas dudas sobre el diagnóstico, sin embargo, es muy común en la práctica encontrar niños con un cuadro claro de autismo en el que el diagnóstico no se ha establecido. Con mucha frecuencia el diagnóstico es Retardo psico-motor simple o TDAH. En un estudio de 1300 familias, el promedio de edad en el momento del diagnóstico fue de seis años, y en menos de 10% de casos se hizo el diagnóstico en la primera consulta.¹⁶ Este retardo en el diagnóstico es de importancia capital, porque el diagnóstico temprano y el tratamiento intensivo durante los años preescolares resulta en mejor pronóstico para la mayoría de estos pacientes.

Se recomienda que todos los niños con retardo del desarrollo, particularmente aquellos con retardo en el desarrollo social y del lenguaje tengan una evaluación audiológica formal.¹⁶

El examen genético no es un método rutinario de estudio en los autistas, al igual que el tamizaje metabólico, porque menos de 5% de los pacientes tendrán una alteración metabólica subyacente.

El electroencefalograma no muestra ningún hallazgo específico y en los casos que presentan epilepsia se pueden encontrar espigas focales, punta-onda lenta, hipsarritmia o incluso, puede ser normal.¹⁹

Los estudios de Neuroimagen no son indispensables en todos los casos. En aquellos en los que se sospecha autismo secundario, los estudios de Neuroimagen son útiles en busca de una etiología definida, sobre todo si hay sospecha de esclerosis tuberosa, lesión hipóxica neonatal, secuela de encefalitis, etc.

Por el contrario, en los casos de autismo primario, la tomografía axial computada (TAC) encefálica no muestra alteraciones específicas.³⁷

Existen reportes de Resonancia Nuclear Magnética con atrofia de los lóbulos VI-VII del vermis cerebeloso de sujetos autistas en comparación con sujetos normales.³⁸ Sin embargo, otros autores no han corroborado dichos hallazgos y reportan otras alteraciones, que en general no son específicas, como aumento del volumen total del cerebro o aumento del volumen total de los ventrículos cerebrales,³⁹ o aumento del volumen total del cerebelo.⁴⁰ Además, en todos los estudios citados un porcentaje importante de pacientes tiene estudios normales.

En otro reporte reciente,⁷ se describe la presencia de asimetría invertida en la corteza frontal relacionada con el lenguaje, es decir, la región frontal relacionada con el lenguaje fue mayor en el lado derecho que en el izquierdo en pacientes autistas comparados contra sujetos control. Este hallazgo puede estar en relación con las severas alteraciones del lenguaje que presentan estos pacientes.

Tratamiento

Hasta ahora, no existe ningún tratamiento específico o curativo para el autismo. Los tratamientos existentes pueden dividirse en farmacológicos y psicopedagógicos.

Todos los tratamientos farmacológicos son sintomáticos. Muchos son los fármacos que se han utilizado en el manejo de esta penosa condición^{1,2,4,41-53} y no existe uno que sea aceptado de forma unánime o útil en todos los pacientes.

El Haloperidol puede ser útil para disminuir la impulsividad y agresividad,^{1,4,43} así como las estereotipias y la labilidad emocional, pero es importante estar atento ante sus posibles efectos colaterales (tempranos y tardíos como diskinesias, sedación excesiva, etc.). Se aconseja utilizarlo por periodos cortos o de manera intermitente. Otros reportes muestran igual eficacia de la Risperidona, pero con menos efectos secundarios por lo cual este fármaco es actualmente más utilizado.⁴⁴

Existen reportes que señalan una elevada actividad de opioides endógenos en el sistema nervioso central de autistas^{45,46} y esto ha motivado el uso del antagonista opiáceo naltrexona,^{43,47,48} sin embargo los resultados han sido pobres y actualmente casi no se utiliza.

De igual manera se afirma que existen alteraciones en el metabolismo serotoninérgico, con elevación significativa de la concentración de serotonina.⁴⁹ Esto ha dado lugar al uso de inhibidores de la recaptura de serotonina como fluvoxamina y sertralina⁵⁰⁻⁵² con buenos resultados en disminución de pensamientos repetitivos, conducta ritualista y maladaptativa, así como disminución en la agresividad, además de mejoría en el uso de lenguaje y la conducta social, aunque se señala que el efecto benéfico puede ser sólo transitorio.

En aquellos pacientes que además presentan epilepsia, el tratamiento se debe realizar de la manera habitual, de acuerdo al tipo de crisis.¹⁹

La terapia psicopedagógica juega un papel central en el tratamiento de los autistas.¹⁻⁶ El manejo más aceptado actualmente es el inicio del tratamiento lo más temprano posible, intensivo y de tipo multimodal: terapia de lenguaje, programas de socialización, estimulación sensorial múltiple (auditiva, visual, somestésica), terapia recreativa, etc. Desgraciadamente, en esta área ha surgido mucha charlatanería, revestida de bases pseudocientíficas, que sólo aportan confusión y falsas

expectativas en los familiares de estos pacientes (delfinoterapia, equinoterapia, uso de otras mascotas, aromaterapia, musicoterapia, dieta sin gluten, etc.).

Pronóstico

El pronóstico varía mucho y hay pacientes que arrastran toda su vida un severo déficit intelectual, asociado con alteraciones profundas del lenguaje y la conducta, pero también está demostrado que un porcentaje importante de pacientes puede mejorar de forma notable y desarrollar capacidades académicas incluso de nivel universitario. Algunos autores señalan que hasta 10 a 25% de pacientes pueden tener esta evolución.¹⁻⁶

La mayoría de los expertos señalan un número de factores que se asocia con un mejor pronóstico, a saber: El desarrollo de algún lenguaje comunicativo antes de los seis años, la presencia de retardo mental ligero o ninguno en pruebas de inteligencia no verbal, y la intervención psicoterapéutica lo más temprana e intensiva posible.¹⁻⁶

La importancia de realizar un diagnóstico temprano (y por ende un tratamiento) debe hacer que los médicos de primer contacto (médicos generales, familiares, pediatras) conozcan esta enfermedad y ante una sospecha clínica deriven de inmediato al paciente a un especialista con experiencia y conocimiento más amplio de dicha patología.

Referencias

1. Rapin I. Autism, current concepts. *N Engl J Med* 1997;337:97-104.
2. DeMyer W, DeMyer M. Infantile autism. *Neurologic Clinics* 1984;2:139-153.
3. Calderón GR, Vallejo MD, Santillán FA, Rodríguez CO, et al. Autismo infantil. I Estudio clínico de 27 niños. *Bol Med Hos Infant Mex* 1988;45:12-17.
4. Rapin I. Autistic children: Diagnosis and clinical features. *Pediatrics* 1991;87(Suppl):751-760.
5. Rapin I, Katzman R. Neurobiology of Autism. *Ann Neurol* 1998;43:7-14.
6. Howlin P. Prognosis in autism: do specialist treatments affect long-term outcome? *European Child & Adolescent Psychiatry* 1997;6:55-72.
7. Herbert MR, Gordon JH, Kristen TA, Ziegler DA, Makris N, et al. Abnormal Asymmetry in Language Association Cortex in Autism. *Ann Neurol* 2002;52:588-596.
8. Calderón GR, Santillán FA, Rodríguez CO, Pomar SA, Gutierrez TM, et al. Autismo infantil. II. Estudio de Lenguaje en 27 niños. *Bol Med Hos Infant Mex* 1988;45:79-83.
9. Mazzocco MM, Kates WR, Baumgarner TL, Freund LS, et al. Autistic behavior among girls with fragile X syndrome. *J Autism-Dev Disord*. 1997;27:415-435.
10. Shannon M, Graef JW. Lead intoxication in children with pervasive developmental disorders. *J. Toxicol Clin Toxicol* 1996;34:177-181.
11. Rutter M, Bailey A, Bolton P, Le-Couteur A. Autism and known medical conditions: myth and substance. *J Child Psychol Psychiatry*. 1994;35:311-322.
12. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorders in children. *Lancet* 1998;351:637-641.
13. Rapin I, Dunn M. Language disorders in children with autism. *Semin Pediatr Neurol* 1997;4:86-92.
14. Tonge BJ, Dissanayake C, Brereton AV. Autism: fifty years on from Kanner. *J Paediatr Child Health* 1994;30:102-107.
15. Minshew NJ, Goldstein G, Siegel DJ. Neuropsychologic functioning in profile of a complex information processing disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 1997;3:303-316.
16. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal MD, Baranek GT, Cook EH, et al. Practice 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.
17. O'Neill M, Jones RS. Sensory-perceptual abnormalities in autism: a case for more research? *J Autism Dev Disord* 1997;27:283-293.
18. Pierce K, Glad KS, Schreibman L. Social perception in children with autism: an attentional deficit? *J Autism Dev Disord* 1997;27:265-282.
19. Oisson I, Steffenburg S, Gilberg C. Epilepsy in autism and autistic-like conditions. A population based study. *Arch Neurol* 1988;45:666-668.
20. Richdale A. Sleep problems in autism: prevalence, cause, and intervention. *Development Medicine & child neurology* 1999;41:60-66.

21. **Rapin I.** Autism in search of a home in the brain. Editorial, *Neurology* 1999;52:902-904.
22. **De Long, R.** Autism. New data suggest new hypothesis. *Neurology* 1999;52:911-916.
23. **Bolton PF, Griffiths PD.** Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *Lancet* 1997;349:392-395.
24. **Asano E, Chugani DC, Muzik O, Behen M, Janisse J, Rothermel R, et al.** Autism in tuberous sclerosis complex is related to both cortical and subcortical dysfunction. *Neurology* 2001;57:1269-1277.
25. **Calderón RG, Treviño WJ, Calderón SA.** Autismo en la esclerosis tuberosa. *Gac Med de México* 1994;130:374-379.
26. **Lauritsen MB, Ewald H.** The genetics of autism. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:411-427.
27. **Bauman M, Kemper TL.** Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 1985;35:866-874.
28. **Bailey A, Luthert P, Dean A, Hardin B, Janota, et al.** A clinicopathological study of autism. *BRAIN* 1998;121:889-905.
29. **Courchesne E, Mulier RA, Saitoh O.** Brain weight in autism: normal in the majority of cases, megalencephalic in rare cases. *Neurology* 1999;52:1057-1059.
30. **Weidenheim KM.** Neuropatología del autismo. *Neurociencia* 2001;2:133-137.
31. **Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E.** Minicolumnar pathology in autism. *Neurology* 2002;58:428-432.
32. **Purcel AE, Jeon OH, Zimmerman AW, Blue ME, Pevsner J.** Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism. *Neurology* 57: 1618-28, 2001.
33. **Corchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, et al.** Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder. An MRI study. *Neurology* 2001;57:245-254.
34. **Minshew NJ, Luna B, Sweeney JA.** Oculomotor evidence for neocortical systems but not cerebellar dysfunction in autism. *Neurology* 1999;52:917-922.
35. **Asociación Psiquiátrica Americana, Manual de diagnóstico y estadística de los trastornos mentales (DSM-IV-TR).** Masson, SA, Barcelona, 2002, pp 5358.
36. **Rapin I.** Appropriate investigations for clinical care versus research in children with autism. *Brain & Development* 1999;21:152-156.
37. **Damasio H, Maurer R, Damasio AR, Chui H.** Computed tomographic scan findings in patients with autistic behavior. *Arch Neurol* 1980;37:504-510.
38. **Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Pres GA, Hesselink JR, Jernigan TL.** Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med* 1988;318:1349-1354.
39. **Piven J, Arndt S, Bailey J, Havercamp S, Andreasen N, et al.** An MRI study of brain size in autism. *Am J Psychiatry* 1995;152:1145-1149.
40. **Piven J, Saliba K, Bailey J, Arndt S.** An MRI study of autism: The cerebellum revisited. *Neurology* 1997;49:546-551.
41. **Sánchez LE, Campbell M, Cueva JE, Armenteros JL, Adams PB.** A pilot study of clomipramine in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:537-544.
42. **Ruggieri VL.** An approach to the pharmacological treatment of autism. *Rev Neurol* 1996;24:1451-1455.
43. **Chabrol H, Bonnet D, Roge B.** Psychopharmacology of autism. *Encephale*. 1996;22:197-203.
44. **Horrigan JP, Barnhili LJ.** Risperidone and explosive aggressive autism. *J Autism Dev Disord* 1997;27:313-23.
45. **Ernst M, Devi I, Silva RR, Gonzalez NM, Smali AM, et al.** Plasma beta-endorphin levels, naltrexone and haloperidol in autistic children. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:221-227.
46. **Sher L.** Autistic disorder and the endogenous opioid system. *Med Hypotheses* 1997;48:413-14.
47. **Willemsen, SSH, Buitelaar, JK, van-Engeland, H.** The effects of chronic naltrexone treatment in young autistic children: a double-blind placebo controlled crossover study. *Biol Psychiatry* 1996;39:1023-1031.
48. **Campbell M, Anderson LT, Smali AM, Adams P, Gonzalez NM et al.** Naltrexone in autistic children: behavioral symptoms and attentional learning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:1283-1291.
49. **Naffah, MMG, Rosenber, R, Fernandez MJ, Draque CM, Silvestrini W, et al.** FERUM serotonin levels of normal and autistic children. *Braz J Med Biol Res* 1993;26:309-317.
50. **Mc Dougie CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Voikmar FR, Heninger GR, et al.** A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1001-1008.
51. **Hellings JA, Keliey LA, Gabrielli WF, Kilgore E, Shah P.** Sertraline response in adults with mental retardation and autistic disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57:333-336.
52. **Steingard RJ, Zimnitsky B, DeMaso DR, Bauman ML, Bucci JP.** Sertraline treatment of transition associated anxiety and agitation in children with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997;7:9-15.
53. **McCormick LH.** Treatment with buspirone in a patient with autism. *Arch Fam Med* 1997;6:368-370.