

1. ASPECTOS PRELIMINARES

1.4. Etiología y epidemiología

Autor: Dr. Francesc Cuxart

(Del libro: El autismo: aspectos descriptivos y terapéuticos. F. Cuxart. Archidona. MÁLAGA. Aljibe. 2000).

Etiología

Introducción

La historia del autismo nos muestra que, desde la primera definición del síndrome (1943) y hasta la década de los 60, las teorías sobre las causas del trastorno eran fundamentalmente de tipo psicógeno. Concretamente, se postulaba que la conducta que presentaban aquellos niños y niñas era consecuencia de un trastorno psicológico surgido durante la génesis de los primeros vínculos afectivos con los padres, los cuales eran personas muy frías emocionalmente y con poco interés en las relaciones humanas. Esta explicación del autismo como una conducta reactiva de tipo defensivo, y que según sus defensores quedaba demostrada por el aislamiento social y el rechazo a cualquier tipo de comunicación de los afectados, tuvo sus orígenes en los primeros escritos de Kanner (ver capítulo 1 de esta obra) en los que el psiquiatra estadounidense afirmaba que los padres y madres de los niños con autismo presentaban unos rasgos comunes de personalidad como los citados ahora mismo, y que sin duda habían influido en el desarrollo de las alteraciones. Y aunque Kanner añadía que la precocidad de los primeros síntomas hacía pensar en la existencia de factores constitucionales al lado de los psicógenos, por toda una serie de razones las hipótesis etiológicas del autismo evolucionaron, durante las décadas inmediatamente posteriores, hacia posturas exclusivamente psicógenas. Las razones principales fueron éstas:

- Ausencia de signos neurológicos
- Físico armónico
- Áreas del desarrollo poco o nada deficitarias: motricidad, capacidades visoespaciales.

Con respecto a la *ausencia de signos neurológicos*, y debido a las posibilidades tan limitadas en aquel entonces para estudiar el cerebro, en la inmensa mayoría de niños diagnosticados de autismo no se apreciaban disfunciones del SNC. Como ejemplo de lo dicho cabe recordar que de la muestra inicial de Kanner de 11 niños, tan solo uno presentaba un EEG alterado. En relación con el *aspecto físico* ya hemos afirmado en otro lugar que, a diferencia de bastantes casos de deficiencia mental, los niños con autismo no manifiestan dismorfias claras, lo que unido al prejuicio muy arraigado entonces (y no desaparecido del todo en la actualidad) de que las psicopatologías de origen orgánico conllevan normalmente malformaciones físicas evidentes, hacía pensar que el autismo tenía unas causas psicológicas y no biológicas. Por lo que se refiere a los *perfiles cognitivos*, y habituados a observar en el caso de la deficiencia mental unos rendimientos homogéneamente disminuidos en todas las áreas del desarrollo, las profundas discrepancias de los niños con autismo (con algunas capacidades bien conservadas) hacían dudar de sus déficits cognitivos y conducía a los profesionales a pensar que se hallaban ante niños inteligentes que,

por motivos psicológicos, no expresaban todos sus potenciales intelectuales, supuestamente intactos.

Esta situación no empezó a cambiar hasta mediados de los años sesenta y a raíz de los estudios de seguimiento. Específicamente, fue la observación de que al llegar a la adolescencia una proporción importante de los individuos con autismo manifestaban crisis epilépticas, lo que despertó las sospechas de que los factores orgánicos tenían que desempeñar, por fuerza, un papel relevante en el origen del síndrome. A partir de este momento se iniciaron las investigaciones biológicas para intentar determinar las causas concretas del autismo, investigaciones que fueron progresivamente en aumento y que aunque hasta la fecha no han permitido precisar los procesos etiológicos y patogénicos concretos, sí que han puesto en evidencia que las teorías psicógenas del autismo no están sustentadas por los datos empíricos, y que el origen de este trastorno hay que buscarlo en factores genéticos, metabólicos o víricos que, individual o conjuntamente, provocan una alteración prenatal (en la inmensa mayoría de casos) que conduce a un desarrollo anormal del SNC y que se expresa posteriormente a través de una amplia sintomatología conductual.

Estudios genéticos

Después de muchos años sin que se valorara la posibilidad de que la etiología del autismo tuviera un componente genético importante, dos hechos modificaron sensiblemente esta perspectiva (Bailey y col., 1996). En primer lugar, los resultados de ciertos estudios, que pusieron en evidencia una asociación importante entre el autismo y trastornos genéticos específicos (síndrome X-frágil, esclerosis tuberosa). Y en segundo lugar, el descubrimiento de unas prevalencias significativamente mayores en los hermanos de niños con autismo que en la población general.

En los últimos tiempos, los estudios genéticos sobre el autismo se han multiplicado, centrándose en tres líneas fundamentales de investigación (Cuxart, 1999):

- 1) Riesgo genético
- 2) Asociaciones con trastornos genéticos conocidos
- 3) Marcadores genéticos

Estudios de riesgo genético

Las investigaciones de riesgo genético de casos no asociados a ningún trastorno médico conocido, eso es, idiopáticos, se realizan a través de los estudios gemelares y familiares. Los trabajos pioneros en este campo fueron los de Folstein y Rutter (1977a y b) y de Steffenburg (1989), y de los más actuales hay que destacar los de Bolton (1994) y Bailey (1995). Los resultados de todos ellos hacen pensar en la existencia de un factor genético importante en los casos de autismo idiopático. Así, y para citar solamente los trabajos más recientes, en el estudio de Bailey (1995) se hallaron concordancias de autismo muy elevadas en los pares de gemelos monozigóticos (60%) y muy bajas (0%) en los dizigóticos.

Las hipótesis de una influencia genética destacada en el autismo se ven reforzadas por los resultados de los estudios familiares. En la muestra de Bolton (1994) un 2.9%

de los hermanos de los casos de autismo presentaban también autismo, y otro 2.9% autismo atípico. En cambio, en el grupo control (síndrome de Down) la proporción de ambas entidades entre los hermanos de los afectados era del 0%. Y en un estudio de Szatmari (1993) se halló una prevalencia de TGD del 5.3% en el grupo experimental y del 0% en el

control. Comparando las cifras de ambos estudios con los de la prevalencia del autismo, vemos que el riesgo de padecer autismo, para los hermanos de niños afectados, es 50 veces superior al de la población general.

Otra hipótesis que se ha planteado, a partir de los resultados de estos estudios familiares, es la de la existencia de unos cuadros parecidos al autismo desde un punto de vista cualitativo, pero cuantitativamente mucho más leves. Esta hipótesis se sustenta en la presencia, en los familiares de individuos con autismo, de trastornos caracterizados por alteraciones sociales y del lenguaje (bastante menos graves que en el autismo) y por una ausencia de deficiencia mental. Por ejemplo, en el estudio de Bolton ((1994), presentaban este tipo de trastorno entre un 12 y un 20% de los hermanos de sujetos con autismo, frente a un 2-3%, solamente de los hermanos del grupo control (síndrome de Down). Estos datos dan razones para pensar en la existencia de un fenotipo del autismo más amplio (dentro del cual el autismo constituiría su forma más severa) con trastornos sociales y cognitivos específicos. De esta manera, el riesgo de transmisión genética lo sería para este fenotipo amplio y no para el autismo en sentido estricto.

Asociaciones con trastornos cromosómicos específicos

Una revisión de los estudios correspondientes deja entrever que existen dos entidades con las que se han hallado asociaciones relativamente importantes con el autismo, y que son el síndrome X-Frágil y la esclerosis tuberosa.

Las relaciones entre el autismo y el síndrome X-Frágil (trastorno que cursa con deficiencia mental de leve a severa), llevan estudiándose desde hace tiempo, pero si nos remitimos a los trabajos más recientes, los datos son bastante contradictorios, puesto que hay trabajos (Bailey, 1993; Piven, 1991) en los que se pone en evidencia una relación bastante estrecha entre ambas entidades (con porcentajes aproximados del 2.5%), mientras que los resultados de ciertas investigaciones de genética molecular (Hallmayer y col., 1994; Klauck y col., 1997) parecen descartar una asociación entre el autismo y el gen FMR-1 (el gen asociado al síndrome X-Frágil).

Por lo que se refiere a la asociación entre el autismo y la esclerosis tuberosa (trastorno de un solo gen autosómico dominante), los resultados de los estudios revisados indican porcentajes muy heterogéneos, en cuanto a la proporción de individuos con esclerosis tuberosa que cumplen los criterios diagnósticos del autismo: 54% (Smalley y col., 1992), 24% (Hunt y Shepeherd, 1993) y 61% (Gillberg y col., 1994). Ahora bien, si observamos esta relación mediante la cuantificación del tanto por ciento de personas con autismo que sufren esclerosis tuberosa, entonces los porcentajes descienden espectacularmente. En este sentido, en el trabajo de revisión de Smalley y col. (1992), las cifras de individuos con autismo que presentan esclerosis tuberosa oscila entre el 0.4 y el 3%. Y hay que destacar que la asociación se produce, normalmente, en aquellos casos en los que la esclerosis tuberosa va

acompañada de retraso mental y epilepsia. Este hecho ha inducido a pensar que el riesgo de autismo para las personas con esclerosis tuberosa, está relacionado con la afectación cerebral de este último trastorno, más que con un posible gen para el autismo, que esté asociado con el locus de uno de los genes de la esclerosis tuberosa (Bailey y col., 1996).

Marcadores genéticos

Para llevar a cabo una selección inicial de los genes candidatos, en el caso del autismo se tienen en cuenta las alteraciones estructurales del cerebro y del metabolismo de los neurotransmisores. En estos momentos hay tres genes candidatos: HRAS (Herault y col., 1993; Comings y col., (1996); 5HTT (Cook y col., 1997); y HLA (Daniels y col., 1995; Warren y col. 1996). Los estudios, de todas formas, se encuentran en su fase inicial.

Alteraciones estructurales del SNC

Así como los estudios genéticos intentan determinar los factores etiológicos básicos, las investigaciones orientadas a la detección de anomalías del cerebro, ya sean estructurales o funcionales, pretenden establecer los procesos patogénicos responsables de los síntomas clínicos del síndrome.

Actualmente, y en relación con los defectos estructurales, una de las hipótesis más consistentes de una alteración localizada del cerebro está relacionada con el vermis cerebeloso, puesto que hay evidencias bastante claras de una hipoplasia cerebelosa (Courchesne y col., 1987, 1988, 1998; Hashimoto y col., 1995) y también, aunque mucho menos frecuente, de hiperplasia cerebelosa (Courchesne y col., 1994). De todas formas, hay estudios que no han confirmado estas las alteraciones del cerebelo (Garber y Ritvo, 1992; Holttum y col., 1992; Piven y col., 1992).

Globalmente, sin embargo, las investigaciones sobre las alteraciones anatómicas del cerebro de sujetos con autismo están dando resultados poco concluyentes, puesto que además de haberse encontrado anomalías (además de en el cerebelo) en otras muchas áreas, hay trabajos en los que no se ha encontrado ninguna patología (Ritvo y Garber, 1988; Garber y col., 1989; Garber y Ritvo, 1992; Holttum y col., 1992). Las razones de tales discrepancias pueden deberse, principalmente, a dos motivos. En primer lugar, cabe pensar que la misma heterogeneidad del autismo puede implicar distintas patogenias que den lugar a cuadros clínicos similares. Y en segundo lugar, y debido también a las grandes diferencias interindividuales de la población con autismo, la profunda diversidad de las muestras objeto de estudio, puede ser la responsable de los resultados tan discrepantes. Por este motivo, solamente con un aumento del rigor metodológico de las investigaciones, que implique una especificación operativa de las muestras, y que permita, por tanto, que puedan replicarse los resultados, podrá avanzarse en la determinación de los procesos patogénicos del autismo.

Alteraciones funcionales del SNC

Imagen cerebral

Las nuevas técnicas de imagen funcional (PET y SPECT) están permitiendo estudiar el cerebro en funcionamiento. En el caso del autismo, los estudios tampoco son concluyentes, pero en algunas investigaciones se han encontrado ciertas anomalías en zonas concretas del cerebro. Así, en un estudio de George y col. (1992) se rinde cuenta de una baja perfusión en la región temporal derecha y en ambos lóbulos frontales, mientras que en el de Gillberg y col. (1993) se detectó una baja perfusión en el lóbulo temporal.

Neuroquímica

Hace ya mucho tiempo que se está investigando la posible existencia de trastornos de los neurotransmisores en el autismo. En concreto, los trastornos perceptivos del autismo condujeron al estudio de la *serotonina*; las conductas estereotipadas al de la *dopamina*, mientras que las conductas estereotipadas y la sensibilidad disminuida al dolor orientaron los estudios de los *opiáceos* (Bailey y col., 1996). De todas estas investigaciones, las más consistentes parecen ser las referidas a los sistemas serotoninérgicos, puesto que hay datos que indican niveles elevados de serotonina en un 25%, aproximadamente, de la población con autismo (Cook, 1990). Y a pesar de que personas con deficiencia mental severa pueden presentar así mismo niveles altos de serotonina, el hecho de que en algunos familiares de sujetos con autismo también se hayan detectado niveles altos de este neurotransmisor, sugiere que está anomalía puede ser algo más que una simple característica asociada a déficits del desarrollo (Bailey y col., 1996).

Conclusiones

La principal conclusión que podemos extraer del conjunto de investigaciones acerca de la etiología del autismo es que, a pesar de la multitud de datos disponibles, estamos muy lejos aún de poder desarrollar un modelo neurobiológico del autismo. Y es evidente que para avanzar en este sentido hace falta, además de dirigir los esfuerzos hacia aquellas líneas de investigación más prometedoras (genética molecular, estudios familiares, neuroimagen funcional), aumentar el rigor metodológico, sobretudo en tres aspectos:

1. Tecnología biomédica
2. Criterios diagnósticos
3. Selección de muestras

Tecnología biomédica

Frente a otros ámbitos científicos, en principio menos objetivos, existe la falsa creencia (sobretudo entre los profanos) de que la tecnología biológica y médica constituye uno de los paradigmas de la objetividad. Pero es bien sabido que los resultados de este tipo de pruebas pueden estar condicionados por un sinfín de

variables extrañas a las propiamente independientes, por lo que, aparte de extremar las medidas que garanticen la bondad de las técnicas utilizadas, conviene también (en aras de permitir contrastar los resultados) intentar homogeneizar aquéllas lo más posible.

Criterios diagnósticos

Cuando nos referimos a la utilidad de ciertos criterios o instrumentos diagnósticos, es necesario precisar en todo momento el contexto concreto al que nos estamos refiriendo. Puesto que la precisión y objetividad requeridas en un contexto de práctica clínica son siempre muy inferiores a la del ámbito de investigación científica. Por este motivo, sería deseable que los criterios diagnósticos utilizados para seleccionar las muestras, se obtuvieran a partir de instrumentos estandarizados y no simplemente a partir de los criterios expresados en alguna clasificación nosológica, por importante y reconocida que sea.

Selección de muestras

El autismo es profundamente heterogéneo en su expresión clínica, por lo que aquellos estudios que, además de los criterios diagnósticos de inclusión, no aportan información complementaria de los sujetos de la muestra, acerca de sus características psicológicas y psicopatológicas, de la existencia o no de trastornos médicos asociados, así como de los signos neurológicos presentes, están impidiendo su replicación. Por este motivo, es necesario que los trabajos científicos especifiquen en todo momento con que subgrupo de individuos, dentro del amplio espectro autista, se está investigando.

Epidemiología

Estudios de prevalencia

Los primeros estudios de prevalencia del autismo fueron los Lotter (1966), y durante mucho tiempo los porcentajes se situaron entre los 4 y los 5 casos por 10.000. Actualmente, sin embargo, las prevalencias han aumentado de forma significativa y se hallan alrededor del 10 por 10.000. Pero esto no significa, necesariamente, que el autismo sea ahora más frecuente que hace unas décadas. Las causas más probables de este incremento son las modificaciones en los criterios diagnósticos y la mayor precisión de los métodos de detección. En este sentido, hay autores (Bryson y Smith, 1998) que opinan que a pesar de que la ausencia de estudios comparativos dentro de una misma región geográfica impide extraer conclusiones firmes, el hecho de que la proporción entre sexos (3-4/1) y el porcentaje de sujetos con CI entre 50 y 70 (la franja más numerosa del síndrome autista) no haya variado en los últimos estudios, en comparación con los más antiguos, hace pensar que el incremento de la prevalencia se debe, más que a una redefinición del concepto de autismo, a una mayor comprensión de la heterogeneidad del trastorno. De este modo, más sujetos con CI inferiores a 50 y superiores a 70 cumplen los criterios actuales del trastorno.

Problemas médicos asociados

Según los datos de los que disponemos podemos afirmar que alrededor de un 25 o 30% de las personas con autismo presentan algún trastorno médico asociado, siendo los más frecuentes los siguientes:

- Ceguera y/o sordera
- Esclerosis tuberosa
- Neurofibromatosis
- Epilepsia

También es verdad, que en los casos de autismo con deficiencias mentales severas o profundas, los porcentajes citados aumentan considerablemente.

Distribución por sexos

El autismo es mucho más frecuente en el sexo masculino que en el femenino y en una proporción de entre 1/3 y 1/4. Asimismo, las personas con autismo del sexo femenino tienden a estar más afectadas que las del sexo masculino, o dicho de otra forma, hay muy pocas mujeres con autismo de "nivel alto".

Las causas de esta mayor preponderancia masculina y de la mayor gravedad de los casos femeninos son desconocidas, pero es evidente que constituyen argumentos sólidos en favor de las hipótesis genéticas del autismo.

Autismo y variables sociodemográficas

Ya en su artículo inicial de 1943, Kanner resaltó algunas características comunes de los padres de su muestra original de casos de autismo. Tal y como hemos señalado en su momento, Kanner afirmaba que estos niños y niñas con autismo pertenecían a familias de clase social alta y que el número de padres y madres con estudios universitarios y profesiones liberales era muy notable. Además, el psiquiatra estadounidense afirmaba que los progenitores de estos niños y niñas compartían ciertos rasgos de personalidad (frialdad emocional, obsesividad, interés marcado por temas abstractos e intelectuales) y se preguntaba hasta que punto habían influido estos factores en la génesis del trastorno. Estas afirmaciones iniciales de Kanner influyeron notablemente en los estudios posteriores sobre el autismo y, de alguna manera, orientaron las investigaciones hacia unas líneas específicas. Concretamente, tomó cuerpo rápidamente la idea de que las causas del autismo eran de tipo psicógenas y muchos trabajos sobre el síndrome se centraron en la profundización de esta hipótesis. Pero de esto vamos hablar más tarde. Lo que nos interesa en este momento es la cuestión de si el autismo se da por igual en todas las clases sociales o si, por el contrario, es más frecuente en alguna de ellas. Del primer trabajo de Kanner se deduce evidentemente que el autismo es un trastorno circunscrito a las clases socioeconómicas e intelectualmente más privilegiadas, pero el tamaño tan limitado de la muestra (11 casos) impide cualquier tipo de conclusión al respecto. Sin embargo, el mismo autor (Kanner, 1973), y después de haber aumentado su casuística a 100 casos, sigue insistiendo en el carácter elitista de los progenitores de los niños y niñas con autismo.

Los estudios posteriores no han corroborado las tesis de Kanner y otros autores en el sentido expuesto, y ya hace tiempo que los estudios familiares (tal y como veremos más adelante) están englobados dentro de las investigaciones sobre los factores genéticos en la etiología del autismo. Estos trabajos parecen demostrar una prevalencia mayor de ciertos trastornos cualitativamente parecidos al autismo, pero cuantitativamente mucho más leves: trastornos esquizoides (Wolff, Narayan y Moyes, 1988); déficits sociales (Gillberg, 1989); carácter reservado, indiscreto y poco expresivo (Piven y col., 1994).

Referencias bibliográficas

- BAILEY, A., BOLTON, P., LE COUTER, A., MURPHY, M., SCOTT, S, WEBB, T. y RUTTER, M. (1993). Prevalence of the X Fragile anomaly amongst autistic twins and singletons. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 34, 673-688.
- BAILEY, A., LE COUTER, A., GOTTESMAN, I., BOLTON, P., SIMONOFF, E., YUZDA, E., y RUTTER, M. (1995). Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, 25, 63-77.
- BAILEY, A., PHILLIPS, W., y RUTTER, M. (1996). Towards an integration of clinical, genetic and neuropsychological perspectives. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 89-126.
- BOLTON, P., MACDONALD, H., PICKLES, A., RIOS, P., GOODE, S., CROWSON, M., BAILEY, A., y RUTTER, M. (1994). A case-control family history study of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, 877-900.
- BRYSON, S. y SMITH, I. (1998). Epidemiology of Autism: prevalence, associated characteristics, and implications for research and service delivery. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 4, 97-103.
- COMINGS D.E., WU, S.J., MUHLEMAN, D., y SVERD, J. (1996). Studies of the c-Harvey-Ras gene in psychiatric disorders. *Psychiatric Research*, 63, 25-32.
- COOK, E., COURSCHENE, R., LORD, C., COX, N.J., YAN, S., LINCOLN, A., y HAAS, R. (1997). Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Molecular Psychiatry*, 2, 247-250.
- COOK, E. (1990). Autism: review of neurochemical investigation. *Synapse*, 6, 292-308.
- COURCHESNE, E., HESSELINK, J.R., JERNIGAN, J.R., y YEUNG-COURCHESNE, R. (1987). Abnormal neuroanatomy in a nonretarded person with autism. *Archives of Neurology*, 25, 19-22.
- COURCHESNE, E., YEUNG-COURCHESNE, R., PRESS, G.A., HESSELINK, J.R., y JERNIGAN, T.L. (1988). Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *New England Journal of Medicine*, 318, 1349-1354.
- COURCHESNE, E., TOWSEND, J., y SAITO, O. (1994). The brain in infantile autism: posterior fossa structures are abnormal. *Neurology*, 44, 214-223.
- COURCHESNE, E. (1998). Las anomalías de la actividad cerebelosa de los autistas pueden alterar los sistemas corticales y subcorticales: nueva hipótesis. En *Actas del V Congreso Internacional Autismo-Europa "Barcelona-96"*. Madrid. Escuela Libre Editorial.
- CUXART, F. (1999). Factores etiológicos del autismo. *Aula Médica Psiquiátrica*, 1 (2), 178-186.
- DANIELS, W., WARREN, R., ODELL, J., MACIULIS, A., BURGER, R., y TORRES, A. (1995). Increased frequency of the extended or ancestral haplotype B44-SC30-DR4 in autism. *Neuropsychobiology*, 32, 120-123.
- FOLSTEIN, S. y RUTTER, M. (1977). Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 18, 297-321.
- FOLSTEIN, S. y RUTTER, M. (1977). Genetic influences and infantile autism. *Nature*, 265, 726-728.
- GARBER, H., RITVO, E., CHIU, L., GRISWOLD, V., KASHANIAN, A., FREEMAN, B., y OLDENDORF, W. (1989). A magnetic resonance study of autism: normal fourth ventricle size and absence of pathology. *American Journal of Psychiatry*, 146, 667-688.
- GARBER, H. y RITVO, E. (1992). Magnetic resonance imaging of the posterior fossa in autistic adults. *American Journal of Psychiatry*, 149, 245-247.
- GILLBERG, C. (1989). Asperger Syndrome in 23 Swedish children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 31, 520-531.
- GILLBERG, I.C., BJURE, J., UVEBRANT, P., VESTERGREN, E., y GILLBERG, C. (1993). SPECT (Single photon emission computed tomography) in 31 children and adolescents with autism and autistic-like conditions. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 2, 50-59.
- GILLBERG, I.C., GILLBERG, C., y AHLSEN, G. (1994). Autistic behaviour and attention

- deficits in tuberous sclerosis: a population-based study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 36, 50-56.
- GEORGE, M., COSTA, D.C., KOURIS, K., RING, H.A., y ELL, P.J. (1992). Cerebral flood blow abnormalities in adults with infantile autism. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 180, 413-417.
- HALLMAYER, J., PINTADO, E., LOTSPEICH, L., SPIKER, D., MCMAHON, W., PETERSEN, P.B., NICHOLAS, P., PINGREE, C., KRAEMER, H.C., WONG, D.L., RITVO, E., LIN, A., HEBERT, J., CAVALLI-SFORZA, L.L., y CIARANELLO, R.D. (1994). Molecular analysis and test of linkage between the FMR-1 gene and autism in multiplex families. *American Journal of Human Genetics*, 55, 951-959.
- HASHIMOTO, T., TAYAMA, M., MURAKAWA, M., YOSHIMOTO, T., MIYAZAKI, M., HARADA, M., y KURODA, Y. (1995). Development of the brainstem and cerebellum in autistic patients. *Journal of autism and Developmental Disorders*, 25, 1-18.
- HERAULT, J., PERROT, A., BARTHÉLÉMY, C., BUCHLER, M., CHERPI, C., LEBOYER, M., SAUVAGE D., LELORD, G., MALLET, J., y MUH, J.P. (1993). Possible association of c-Harvey-Ras-1 (HRAS-1) marker with autism. *Psychiatry Research*, 46, 261-267.
- HOLTUM, J., MINSHEW, N., SANDERS, R., y PHILLIPS, N. (1992). Magnetic resonance imaging of the posterior fossa in autism. *Biological Psychiatry*, 32, 1091-1101.
- HUNT, A., y SHEPHERD, C. (1993). A prevalence study of autism in tuberous sclerosis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 23, 329-339.
- KANNER, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2, 117-150.
- KANNER, L. (1973). To what extent is early infantile autism determined by constitutional inadequacies? En L. Kanner, (Ed.). *Childhood psychosis*. New York. John Wiley and Sons.
- KLAUCK, S., MÜNSTERMANN, E., BIEBER-MARTIG, B., RÜHL, D., LISCH, S., SCHMÖTZER, G., POUSTKA, A., y POUSTKA, F. (1997). Molecular genetic analysis of the FMR-1 gene in a large collection of autistic patients. *Human Genetics*, 100, 224-229.
- LOTTER, V. (1966). Epidemiology of autistic conditions. I. Prevalence. *Social Psychiatry*, 1, 124-137.
- PIVEN, J., GAYLE, J., LANDA, R., WZOREK, M., y FOLSTEIN, S. (1991). The prevalence of the Fragile X in a sample of autistic individuals diagnosed using a standardised interview. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30, 825-830.
- PIVEN, J., NEHME, E., SIMON, J., BARTA, P., PEARLSON, G., y FOLSTEIN, S. (1992). Magnetic resonance imaging in autism: measurement of the cerebellum, pons and fourth ventricle. *Biological Psychiatry*, 31, 491-504.
- PIVEN, J., WZOREK, M.A., LANDA, R., LAINHART, J., BOLTON, P., CHASE, G.A. y FOLSTEIN, S. (1994). Personality characteristics of the parents of autistic individuals. *Psychological Medicine*, 24, 783-795.
- RITVO, E., y GARBER, H. (1988). Cerebellar hypoplasia and autism (letter). *New England Journal of Medicine*, 319, 1152.
- RUTTER, M. (1994). Psychiatric genetics: research challenges and pathways forward. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 54, 185-198.
- SMALLEY, S.L., TANGUAY, P.E., SMITH, M., y GUTIERREZ, G. (1992). Autism and tuberous sclerosis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 22, 339-355.
- STTEFENBURG, S., GILLBERG, C., HELGREN, L., ANDERSON, L., GILLBERG, L., JAKOBSSON, G., y BOHMAN, (1989). A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 30, 405-416.
- SZATMARI, P., JONES, M.B., TUFF, L., BARTOLUCCI, G., FISMAN, S., y MAHONEY, W. (1993). Lack of cognitive impairment in first-degree relatives of children with pervasive developmental disorders. *Journal of the American Academy of Journal and Adolescent Psychiatry*, 32, 1264-1273.
- WARREN, R., SINGH, V., AVERETT, R., ODELL, J., MACIULIS, A., BURGER, R., y DANIELS W. (1996). Immunogenetic studies in autism and related disorders. *Molecular Chemical Neuropathology*, 28, 77-81.

WOLFF, S., NARAYAN, S. y MOYES, B. (1988). Personality characteristics of parents of autistic children: a controlled children study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 29 (2), 147-165.

autismconsulting