

ANTICUERPOS CEREBELARES Y SINDROMES AUTISTAS

S. PALAZZI, G. LANZI*, R. NEMNI**, M. G. FORNO**,
S. SMIRNE**

Osservatorio Autismo Regione Lombardia, Azienda USSL n. 8
Merate (Lecco).

*Chair of Child Neuropsychiatry, University of Pavia & IRCCS C.
Mondino.

**Department of Neurology, University of Milan & IRCCS H.
San Raffaele.

Gracias a la neurorradiología se ha observado que existen anomalías cerebelares que influyen en los síntomas autistas (Courchesne y cols., 1989). Por otra parte, la histoquímica apunta hacia una pérdida de células en el cerebelo (Arin y cols., 1991) y la existencia de autoinmunidad cerebelar en el autismo (Zimmerman y cols., 1993). Con el fin de evaluar el papel específico que desempeñan los anticuerpos anticerebelares en el autismo, se ha realizado una serie de ensayos ciegos con autistas y algunos familiares de éstos. El método que seguimos consistió en utilizar suero de los pacientes sobre secciones de cerebelo de rata para posteriormente examinarlas mediante microscopia óptica y tinción indirecta con inmunoperoxidasa. Se obtuvieron láminas ultrafinas para teñirlas, lavarlas con suero fisiológico con tampón de fosfato (PBS), e incubarlas con suero normal de cabra y del propio paciente en distintas diluciones. Tras una serie de lavados, las láminas fueron incubadas con IgG o IgM anti-humanas y después examinadas. Como control se utilizó suero de voluntarios normales, pacientes con neuropatía diabética y familiares de los autistas. El 29% de los pacientes estudiados dieron resultados claramente positivos a los componentes de las células de Purkinje que constituyen el cerebelo. Un familiar de un autista también arrojó resultados positivos. Muchos de los pa-

cientes habían sufrido ataques y todos habían tomado neurolépticos, entre otros fármacos. Dada la heterogeneidad de la muestra, se suspendió la fase de reclutamiento al llegar a $n=15$. Parecía necesario realizar un estudio epidemiológico para controlar la selección de personas antes de seguir con las pruebas inmunológicas. A continuación se describen las medidas que se tomaron en este sentido.

Realizaremos una breve descripción sobre los aspectos metodológicos específicos de la inmunopatología para ilustrar los grandes cambios que se están produciendo en Italia en cuanto a la actitud hacia el autismo, como pone de manifiesto el hecho de que el gobierno regional de Lombardía haya iniciado la puesta en marcha de un Centro de Estudios sobre el autismo y trastornos relacionados en los alrededores de Milán.

Cuando en 1992 se decidió hacer un estudio de población a gran escala en el norte de Italia sobre el autismo infantil, tuvimos que partir de las discrepancias que existen entre las ideas de la comunidad internacional que postulan que los trastornos generalizados del desarrollo no son tan excepcionales como parece (0,5 por mil habitantes) y las más extendidas en nuestro país hacia el autismo, según las cuales, el autismo en estado puro debe de ser una enfermedad extremadamente rara, y, si está asociado a trastornos orgánicos, entonces no debería ser considerado autismo. En nuestra investigación tratamos de cuestionarnos los hechos desde un punto de vista empírico, por lo que empezamos a plantearnos preguntas como ¿dónde van a parar los casos que se dan en Italia? ¿dónde se ocultan?

EL CAMBIO DE ACTITUD HACIA EL AUTISMO EN ITALIA

En este sentido resultó muy útil hacer un seguimiento de los casos en la práctica, incluyendo las organizaciones privadas y públicas, religiosas y laicas. De este modo, salieron a la luz aspectos epidemiológicos muy interesantes: las personas diagnosticadas de autismo no podían ser incluidas dentro de las teorías psicogenéticas actuales, y, por el contrario, había numerosos pacientes con otros trastornos (epilepsia, lesiones cerebrales y anormalidades sensoriales) cuyas características eran compatibles con los criterios de autismo.

Así pues, ¿había que cambiar los criterios sobre el autismo o había que encuadrar a estos pacientes dentro del marco teórico a la fuerza? Hemos heredado los métodos científicos de nuestros profesores, pero nuestra visión del problema tenía ser más amplia. Buscamos casos en las escuelas, organismos sanitarios, servicios psiquiátricos y neurológicos, unidades de pediatría y, finalmente, en asociaciones de padres, lo que ha sido bastante gratificante.

De hecho, según se desprende de ciertos datos estadísticos sanitarios y escolares y de un estudio piloto sobre la población general durante el primer curso de enseñanza primaria, hemos encontrado una incidencia de este trastorno de 45 personas por 100.000. Sin embargo, no se podría llegar a un consenso claro en cuanto al diagnóstico con un equipo de investigación cuyas opiniones teóricas eran divergentes. Por otra parte, muchos piensan que si aceptamos que dentro del término autismo se puede incluir una serie de enfermedades en el que entraría casi un 1% de la población, como afirmaba recientemente Lorna Wing en su editorial aparecido el pasado febrero en el BMJ, entonces, los capítulos sobre trastornos psicóticos, epilepsia, retraso mental, malformaciones congénitas, enfermedades metabólicas, y las dispraxias, agnosias y disfasias del desarrollo que figuran en los libros de texto de psiquiatría y neurología habrían de ser reescritos. Es cierto que abordamos este interesante aspecto con entusiasmo, pero también con cautela.

Una vez iniciada la tarea, fue teniendo cada vez más aceptación la idea de que el autismo ha dejado de ser una enfermedad psicológica basada exclusivamente en interacciones sociales nocivas experimentadas durante la infancia. Algunos clínicos entusiastas, entre los que nos incluimos, han logrado demostrar la existencia de ciertas anomalías neurológicas comunes a todos los casos de autismo, como alteraciones inespecíficas en TACs o RMs, así como los llamados síndromes morfológicos «raros».

Comisiones mixtas de padres y profesionales en Bolonia, Milán, Roma, Nápoles y otras áreas han contribuido a hacer que el autismo sea considerado como un trastorno neuroconductual con numerosas causas posibles y que dan lugar a distintos hallazgos clínicos. Como sucede en el resto del mundo, hoy en día en Italia compiten entre sí muchas hipótesis interesantes, y es inevitable que las preferencias personales ocupen un lugar destacado hasta que se obtengan datos fiables y sólidos que inclinen la balanza en favor de alguna de estas hipótesis científicas.

¿POR QUE PUEDE TENER EL CEREBELO UN PAPEL EN EL AUTISMO?

Ya en épocas tan lejanas como el siglo II, Claudio Galeno, médico griego nacido en Pérgamo y uno de los médicos más célebres de la antigüedad, creía que el cerebelo estaba relacionado con el funcionamiento de la mente. Hace dieciocho siglos se trasladó a la Roma imperial y, tras enfrentarse a la envidia de sus colegas, consiguió entrar al servicio de Cómodo y sus descendientes. Estos le prestaron

el apoyo necesario para que continuara con sus estudios anatómicos y creara los primeros métodos de fisiología experimental de la historia de la medicina. Para él, ese cerebro en miniatura situado justo en la parte inferior trasera de los hemisferios cerebrales y sobre el cuello, parecía el candidato idóneo para albergar el alma humana, según los modelos de funcionamiento de la mente que había en la época.

La noción de que el cerebelo albergara funciones distintas del mantenimiento del tono muscular, el equilibrio durante la marcha y la maniobra de llevarse el dedo a la nariz en las exploraciones neurológicas, llegó de forma inesperada para la generación de estudiantes licenciados con anterioridad a la década de 1990, la década del cerebro. En resumen, si dejamos a un lado un fascinante capítulo en la historia de las relaciones cuerpo-mente, hasta hace muy poco se creía que la función del cerebelo era «simplemente» la de coordinar la información sensorial con las respuestas musculares, rechazando cualquier implicación de este área en el desarrollo de la capacidad de aprendizaje. La teoría tradicional sostenía lo siguiente: por un lado, los equivalentes biológicos del «alma», la mente y la psique residían en las complejas capas de la corteza cerebral; y por otra, los enfoques no reduccionistas mantenían que el verdadero emplazamiento del alma se hallaba en la relación y la comunicación entre las personas. En realidad, esta teoría no ha sido descartada, pero ha recibido numerosas críticas desde la neurobiología, como la de Antonio Damasio en «Descartes' error» (1994).

Al ser considerado como un centro motor «puro», el cerebelo fue excluido de las funciones mentales superiores de atención, memoria, planificación, etc. Ahora que el cerebelo y sus innumerables células de Purkinje han entrado en escena, el modelo se ha vuelto enormemente más complejo. Esto es así, sobre todo si tenemos en cuenta que el desarrollo cerebelar no termina antes del período de tiempo necesario para adquirir los requisitos normales para el lenguaje verbal. Esta misma edad constituye también el momento límite para el diagnóstico del trastorno general del desarrollo. Actualmente no olvidamos el papel que las relaciones sociales desempeñan en cualquier minusvalía, pero contemplamos al autismo más como un trastorno cognitivo cuya base podría estar en un retraso de las propias teorías mentales del individuo. Hoy en día concebimos el cerebelo como el coprocesador matemático de alta frecuencia que actúa en cada movimiento y actitud postural. Existe amplia documentación científica en favor de la función del cerebelo en la cognición y el lenguaje, y para muchos autores el autismo puede que sea en realidad un trastorno del movimiento.

DE KANNER A LOS ESTUDIOS SOBRE IMAGENES NEUROLOGICAS

Para añadir credibilidad a la relación entre cerebelo y autismo sería conveniente releer el primer texto de Leo Kanner, en el que se destacaba que las madres referían que sus hijos carecían de actitud postural anticipatoria cuando ellas les iban a coger. Ahora sabemos que las neuronas de la corteza cerebelar se activan antes que las de la corteza cerebral, y ello es aún más evidente en movimientos más complejos que requieren atención, memoria, volición, planificación, etc.

Desde que la revista *Neurology* publicó en 1985 un estudio de Bauman y Kemper sobre la autopsia practicada a un paciente ahogado de veintinueve años se han descrito anomalías cerebelares en el autismo, y, en concreto, una reducción en el número de células de Purkinje, que constituyen las unidades de salida de la corteza cerebelar. Las investigaciones clínico-radiológicas realizadas por el equipo de Courchesne, que han tenido una amplia difusión desde su publicación en 1988 en el *New England Journal of Medicine*, así como los estudios patológicos e inmunológicos (Arin y cols., 1991; Zimmerman y cols., 1993) han aportado resultados no invasivos sobre el papel hipotético del cerebelo en la patogénesis del autismo.

AUTOANTICUERPOS ANTICEREBELARES

El laboratorio de neuropatología del Hospital Universitario de San Raffaele de Milán desarrolló un método para determinar la existencia de anticuerpos contra las células de Purkinje que suelen aparecer en enfermedades paraneoplásicas y neuropatías periféricas. Se llevaron a cabo ensayos ciegos en un grupo de pacientes afectados y en otro formado por familiares suyos. El método consistía en utilizar suero de los sujetos sobre secciones de cerebelo de rata y examinarlos por microscopia de inmunoperoxidasa indirecta. Las secciones cortadas con criostatato (espesor, 10 micras) fueron teñidas durante cinco minutos. Posteriormente fueron lavadas con PBS incubadas en PBS con suero normal de cabra al 50%, y durante una hora con suero del paciente en una dilución de 1:80 a 1:2,560 en PBS. Tras los lavados con PBS, las láminas fueron incubadas con peroxidasa (con afinidad a IgG o IgM antihumanas conjugadas de cabra) en una dilución de 1:100. Las secciones fueron después examinadas al microscopio. El suero de los voluntarios y pacientes de neuropatía diabética sirvió para establecer el umbral entre los casos negativos y positivos.

Este hospital puso a nuestra disposición los medios necesarios para buscar los correlatos neurobiológicos del autismo, como la RM

funcional y la TEP. Sin embargo, los procedimientos habituales y las técnicas invasivas resultaban inapropiadas y no fueron aceptadas por los autistas y sus familias. Además, la inversión en tiempo y en dinero que supone el crear el entorno adecuado y los necesarios ensayos para ajustar el instrumental, desanimaron tanto al personal del hospital como a los familiares de los pacientes.

Sin embargo, parecía que las técnicas inmunológicas serían menos caras e invasivas, de modo que los padres no estarían preocupados por exponer a sus hijos a radiaciones innecesarias o situaciones estresantes; la muestra de sangre podía obtenerse en el transcurso de otras pruebas médicas previo consentimiento informado. Como suele suceder con las nuevas técnicas, el personal de laboratorio se hallaba bien atento a la posibilidad de que se produjeran hallazgos casuales. De este modo, se definió rigurosamente una serie de ensayos ciegos de forma que en el laboratorio no supieran de quién era la muestra que estaban analizando.

RESULTADOS Y COMENTARIOS

Sólo se pudieron investigar 14 casos de autismo hasta que la heterogeneidad de la muestra recomendó suspender el reclutamiento de sujetos. Otro de los casos no pudo ser sometido a prueba dada su resistencia, pero sus padres sí accedieron a participar y por lo tanto dispusimos de 10 familiares de control.

El 29% (4/14) de los pacientes dieron claramente positivo a los componentes de las células de Purkinje que forman el cerebelo. Uno de los parientes (1/10) dió también positivo. Muchos de los autistas habían sufrido ataques y todos ellos habían tomado neurolépticos y otros fármacos.

Se constató la presencia de anticuerpos contra el núcleo y el citoplasma, aunque sus proporciones diferían en cada caso. No pudo establecerse una tendencia clara y no se investigó otra causa específica en el familiar del grupo de control (un hermano inteligente) que dió positivo a los anticuerpos anticerebelares.

Era necesario disponer de más casos con el fin de evaluar la sensibilidad y especificidad de la prueba en el autismo. Sin embargo, ciertos cambios a escala institucional obligaron a suspender el reclutamiento al cabo de un año. Se dedicaron tiempo y recursos para tratar de establecer un estudio epidemiológico.

Ahora podemos reconsiderar las pruebas inmunológicas en el cerebelo desde una posición mejor que la que teníamos al comenzar con este tema. En primer lugar, esta primavera se ha inaugurado una Unidad de Investigación Regional sobre el Autismo a media hora de

camino desde Milán. Su nombre es Osservatorio Autismo y en él se va a construir un centro de documentación y un registro de casos. Cuando se disponga de una amplia base de casos se podrá controlar la selección, edad de los pacientes y del grupo de control, comorbilidades neurológicas y otros factores. En la actualidad, en lo que respecta a los anticuerpos cerebelares y los síndromes autistas, no podemos ni aceptar ni rechazar la hipótesis de que existan antígenos citoplasmáticos y nucleares contra las células de Purkinje en algunos casos de autismo. Este aspecto sigue siendo un punto oscuro de este área tan compleja, pero lo retomaremos con muestras más homogéneas y numerosas gracias a este registro regional.

UNA LEY OFICIAL SOBRE EL AUTISMO

En este momento la región de Lombardía está llevando a cabo programas de atención continuada para trabajadores del área de salud mental, aparte de la creación del nuevo centro de documentación y del registro de casos epidemiológicos de autistas. Esperamos que se puedan así ofrecer unos servicios diagnósticos de calidad junto con tratamientos integrales a un sector de la población que hasta ahora se hallaba mal identificado y psicológicamente marcado por diagnósticos erróneos.

Todo esto es consecuencia de una ley promulgada por el Consejo Regional de Lombardía en 1995. En esta ley se aprobaba una iniciativa a título experimental y era la primera vez que una ley italiana se refería oficialmente al autismo por su propio nombre. La ley de Lombardía sobre el autismo incluía un documento elaborado por un comité creado al respecto en el que representantes de los padres participaron sobre los aspectos éticos.

El objetivo del proyecto consistía en reflejar los cambios que se han sucedido en el estudio de los trastornos autistas y en promover una gama más amplia de tratamientos que la que actualmente ofrecen los organismos sanitarios regionales. Se hizo un estudio sobre la historia de esta enfermedad y se descartó la opinión de que el autismo está causado por los mecanismos de autodefensa. Mediante el empleo de datos epidemiológicos internacionales se hizo una estimación sobre las cifras locales y se llegó a la conclusión de que habría unas 4/8.000 habitantes afectados en la región, así como que cada año se registrarían unos 90 nuevos casos según los criterios que establece el ICD-10.

Hay que destacar que el documento sobre la región de Lombardía llegaba a afirmar que no es posible realizar una prevención primaria ante la frustrante falta de evidencia en favor de un posible agente

causal. No debe omitirse ningún factor físico ni psicológico a la hora de explicar al personal sanitario y a las familias la etiología del autismo.

Sin embargo es posible y necesario realizar una labor preventiva en otros ámbitos, tanto de tipo secundario como terciario, lo que incluye diagnóstico y tratamiento precoces y prestar atención a la calidad de vida de los afectados y sus familias. El diagnóstico debe basarse en las conductas observadas más que en sensaciones e interpretaciones. Deben aplicarse los criterios del ICD-10, incluyendo la distinción entre los síndromes de Rett y Asperger además de las restantes categorías F84. Los trastornos F84, no obstante, van a ser incluidos en el proyecto. Se ha fomentado una gestión integral que se encargue de la búsqueda de correlatos neurológicos, las explicaciones correctas de los diagnósticos, la ayuda a las familias, el uso de fármacos, la formación de educadores y de proporcionar la asistencia necesaria durante toda la vida.

DE LA ENSEÑANZA CONTINUADA A LOS AVANCES EN INVESTIGACION

La Ley sobre el Autismo afirma además que las labores que se realicen en los terrenos médico, social y educativo deben ser diseñadas de un modo integrado. Los servicios para niños y adultos, así como los sistemas sanitario y educativo tratarán de cubrir estos aspectos. Las familias de los autistas deben ver que se acepta su experiencia particular para tratar a su hijo, y que sus peticiones serán atendidas en los distritos sanitarios locales. En otras palabras, padres y profesionales formarán un único equipo. Se establecen cuatro grandes áreas de actuación: 1) formar y educar a los profesionales de salud mental sobre el autismo, 2) desarrollar una base de datos general, 3) contribuir al estudio epidemiológico del autismo, y 4) evaluar la intervención sobre el autismo en términos de coste-beneficios. Estos objetivos se lograrán mediante la puesta en marcha de un programa de formación continuada y un centro de documentación; este último tendrá también como función el registro de casos, que permitirá a investigadores de instituciones de prestigio, previo consentimiento informado, acceder a series de casos específicos para realizar estudios y experimentos controlados. Organizaciones sin ánimo de lucro y asociaciones de padres podrían hacer un seguimiento y participar en los proyectos. El centro se denomina «Osservatorio Autismo della Regione Lombardia» y comenzará a funcionar durante este mes.

La Ley sobre Autismo de Lombardía constituye un importante avance hacia la consecución de un mejor nivel en el ámbito de la

asistencia neuropsiquiátrica. Ha aparecido en un momento en el que Italia está pasando de un Sistema Nacional de Asistencia Sanitaria a una serie de organismos locales con financiación independiente. La transición desde el estado del bienestar a un mercado comercial bastante privatizado ha estado influida por los cambios que han venido surgiendo en toda Europa. Así pues, a medida que los clientes de las organizaciones sanitarias puedan escoger el lugar donde se les preste el servicio, la información científica y su accesibilidad serán cada vez más importantes. Se espera que esta ley sobre el autismo dé lugar a una mayor coordinación entre los servicios de asistencia mental a niños y adultos en el ámbito local, quizá también para todo tipo de trastornos, y una mejor cooperación para la investigación en Europa, sobre todo en lo que atañe a la epidemiología de los problemas psiquiátricos. Una de las principales críticas que recaen sobre las personas relacionadas o interesadas en el autismo es que no se ponen de acuerdo sobre lo que es éste en realidad. Sería un gran logro que un mismo niño o adulto pudiera ser diagnosticado con los mismos criterios neuropsiquiátricos y recibir un tratamiento similar en distintos puntos de Europa.

¿QUE SUCEDE CON LOS ANTICUERPOS CEREBELARES?

El estudio de los anticuerpos cerebelares en el autismo quizá sea una pequeña contribución al problema, pero está adquiriendo cierta resonancia y quizás sea una pauta de investigación con solución de continuidad. Los vínculos entre el cerebelo y las funciones cognitivas constituyen un tema muy amplio y difícil de abordar. Esperamos recibir contestación a nuestros interrogantes para poder tomar una decisión sobre si vale la pena seguir investigando sobre los anticuerpos cerebelares en el autismo.

Conferenciante: Dr. Stefano Palazzi
OSSERVATORIO AUTISMO REGIONE LOMBARDIA
Child Neuropsychiatry, H San Leopoldo Mandic
Via San Vincenzo 6 -22055 Merate (LC)
Tel.: +39 39 5916.526/7
Fax: +39 39 5916.365
Italia

