



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: BASES NEUROBIOLÓGICAS Y
TERAPÉUTICAS DEL SÍNDROME DE
ASPERGER.

Autor: Luis Sánchez Perpiñá

Fecha: Junio 2020

Tutor: María Jesús Oset Gasque

Contenido

1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 Historia del Síndrome de Asperger	3
1.2 Epidemiología.....	3
1.2.1 Prevalencia de la enfermedad.....	3
1.2.2 Factores de riesgo.	4
1.3 Características psicológicas del síndrome de Asperger.	5
1.3.1 Marcadores de comportamiento.	5
1.3.2 Marcadores cognitivos.	6
1.3.3 Teorías explicativas del autismo.....	6
2. OBJETIVOS	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
4.1 Bases neurobiológicas.	8
4.2 Bases genéticas.	10
4.3 Bases inmunológicas.	11
4.4 Diagnóstico.....	13
4.5 Tratamiento.....	14
5. CONCLUSIONES	16
6. BIBLIOGRAFÍA	16

RESUMEN

Actualmente, el síndrome de Asperger está clasificado dentro de la categoría de los Trastornos del Espectro Autista como un trastorno que presenta alteraciones sociales y comunicativas no verbales, así como comportamientos repetitivos y estereotipados; diferenciándose del resto de trastornos en que no presenta alteración del lenguaje. Posee una etiología heterogénea y multifactorial, en la que se encuentran implicados factores genéticos, ambientales, neurobiológicos e inmunológicos. Las últimas líneas de investigación se centran en la relación de algunos genes como el GABRB₃ u OXTR con el SA, el papel de la oxitocina como tratamiento, la alteración de la respuesta inmune o la posibilidad de establecer diagnósticos o bioquímicos. Este trabajo realiza una revisión de los avances neurobiológicos, diagnósticos y terapéuticos de este trastorno.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Historia del Síndrome de Asperger

En 1943, el psiquiatra austríaco Leo Kanner fue el primero en acuñar el término “autismo” en un estudio realizado con 11 niños con trastornos psiquiátricos que presentaban síntomas de aislamiento social y alteraciones lingüísticas. Al año siguiente, el pediatra austriaco Hans Asperger identifica un nuevo tipo de autismo en un grupo de niños que presentaban aislamiento social pero no sufrían ninguna alteración en el desarrollo de sus capacidades lingüísticas, a diferencia del autismo descrito por Kanner. Asperger denominó a este trastorno “psicopatía autista” en su estudio “Die Autistischen Psychopathen im Kindesalter” ^(1,2,3).

La primera referencia al autismo aparece en la 8ª revisión de la “International Classification of Diseases” (ICD-8) publicada por la Organización Mundial de la Salud en 1968, donde se incorporó como un subgrupo dentro de la esquizofrenia. Diez años más tarde Michael Rutter, establece los criterios diferenciales entre el autismo y la esquizofrenia, y en la 3ª edición del “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (DSM-III) se incluye como categoría de “Trastorno Generalizado del Desarrollo (TGD)” ^(2,4).

En 1981 la doctora Lorna Wing publicó la identificación de una serie de casos con los mismos síntomas descritos décadas atrás por Hans Asperger bajo el nombre de “**Síndrome de Asperger (SA)**” en honor a él. En la década de los noventa, el DSM-IV y el ICD-10 lo clasifican como un subtipo dentro del autismo y se establece que para su diagnóstico el paciente debe presentar 6 de los 12 criterios diagnósticos descritos en tres áreas (alteraciones en la interacción social, alteraciones en la comunicación y presentación de conductas repetitivas y restringidas, y de obsesión por ciertos intereses) ^(1,2,4).

En la 5ª edición del DSM (DSM-V) el autismo pasa a formar parte de una categoría denominada “Trastornos del Espectro Autista (TEA)”. Los criterios diagnósticos se reducen a dos áreas: comunicación social y comportamientos repetidos. De ellos, se deben cumplir 3 síntomas del primer grupo y al menos 2 de los 4 del segundo. De esta manera, queda excluida la alteración del lenguaje en el diagnóstico general del SA ^(1,4).

Según el estudio realizado por Huertas en 2012, el 91% de los diagnosticados de autismo según el DSM-IV, también lo serían según los criterios del DSM-V ⁽⁵⁾.

El SA está catalogado como “Trastorno del espectro autista sin trastorno del desarrollo intelectual y con deficiencia leve o nula del lenguaje funcional” dentro de la última Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE) de la OMS, la ICD-11, que entrará en vigor el 1 de enero del 2022⁽⁶⁾.

1.2 Epidemiología.

1.2.1 Prevalencia de la enfermedad.

La prevalencia de los TEA ha aumentado de manera significativa, tal y como muestran los datos recogidos por la Red de Vigilancia del Autismo y Discapacidades del Desarrollo, ADDM, (“The Autism and Developmental Disabilities Monitoring”). Un estudio realizado en el 2000 en una población de niños de 8 años de 11 comunidades diferentes, recoge la presencia de un caso por cada 150 niños. Este dato fue ascendiendo a 1/125 en 2004, 1/88 en 2008, 1/69 en 2012 hasta 1/64 en el último estudio realizado en el año 2016 (Figura 1) ⁽⁷⁾. La prevalencia del síndrome de Asperger es complicada de determinar debido a la gran variedad de criterios metodológicos aplicados en cada estudio y a la controversia que generan los parámetros diagnósticos utilizados. La prevalencia oscila según los estudios, situándose en un 0,06% de la población general en algunos estudios⁽⁸⁾, mientras que otros hablan de un 0,002% de prevalencia en la población de niños de entre 6 y 17 años ^(2,3), llegando incluso hasta valores de 48 casos por cada 10.000 individuos ⁽²⁾.



Figura 1. Evolución de la prevalencia de los trastornos del espectro autista (TEA)

La distribución por géneros de los TEA no es equitativa, se estima que la prevalencia es 4 veces superior en hombres que en mujeres ^(1,2,4,9), aunque otros estudios la rebajan a 2; ya que las mujeres suelen presentar síntomas más leves y en muchos casos quedan infradiagnosticadas ⁽⁴⁾. Solo el 10% de los casos están ligados a alteraciones del cromosoma X ⁽⁹⁾.

1.2.2 Factores de riesgo.

Los TEA tienen una etiología multifactorial donde la genética juega un papel muy importante. En los gemelos si uno padece TEA la probabilidad de desarrollo en el otro oscila de un 70% en monocigóticos al 3% en gemelos dicigóticos ^(1,9). La probabilidad de desarrollar TEA teniendo un hermano que la padece es de un 10,1% y aumenta a un 23,9% si se tienen dos hermanos con TEA ⁽¹⁰⁾. Se estima que la heredabilidad de los TEA está en 80-90%, aunque otros estudios la rebajan a 40-50% ⁽⁹⁾.

Los factores ambientales también pueden influir en la aparición de los TEA en los fetos. Factores relativos a los progenitores como la edad, ya sea por tener edad avanzada ^(1,4,9), o por ser demasiado jóvenes ⁽⁹⁾; la historia psiquiátrica (si padecen esquizofrenia o trastornos afectivos); la toma de inhibidores de la recaptación de serotonina durante el embarazo ⁽¹⁾ o la exposición a infecciones bacterianas o a insecticidas como el clorpirifós durante el segundo o tercer trimestre del embarazo ^(1,4).

El riesgo es mayor en los nacimientos pretérmino, postérmino y en los bebés con bajo peso ⁽⁹⁾. La probabilidad de que el segundo hijo tenga TEA es de 11,5% y disminuye al 7,3% si nace en tercer lugar o después ⁽¹¹⁾.

Pueden aparecer comorbilidades asociadas al Síndrome de Asperger. Entre el 65% ⁽²⁾ y 72,5% ⁽³⁾ de los pacientes con TEA padecen algún tipo de trastorno psiquiátrico adicional con una prevalencia variable. Entre ellos están: el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en un 40%⁽³⁾, la depresión en un 25%-41% ^(2,3), trastornos de la ansiedad, el síndrome de Tourette en un 8%-20% ^(2,12), desórdenes afectivos, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en un 19%- 5% ⁽³⁾, epilepsia, trastornos de la alimentación, e incluso, se ha descrito una relación entre el SA y la psicopatía por el aumento de la tasa de crímenes cometidos por este tipo de pacientes ^(1,2,3,4,12).

Resulta muy complicado diagnosticar estos trastornos asociados por dos razones:

- 1) Al solapamiento entre los síntomas del propio síndrome de Asperger y los de la comorbilidad. Este es el caso de los comportamientos obsesivos y los tics con el TOC y el síndrome de Tourette, o la propia ansiedad generada por el mero hecho de tener que interactuar con otra persona, lo que provoca cambios bruscos de humor que se pueden asociar con el trastorno bipolar ^(3,12). Existen estudios en los que este tipo de pacientes tienen una respuesta positiva ante los tratamientos de las patologías asociadas como al tratamiento con antidepresivos ⁽¹²⁾ o con psicoestimulantes ⁽³⁾.
- 2) Al déficit en el desarrollo de tests y cuestionarios especializados para personas con SA. La mayoría de tests utilizados para determinar alguna patología asociada son los que se pasan a la población general, no se encuentran adaptados. Un ejemplo es la escala Yale-Brown para el trastorno obsesivo-compulsivo en niños (CYBOC), modificada para personas con trastornos generalizados del desarrollo, concretamente para personas con autismo de baja actividad y no para SA por lo que no sería adecuada ⁽¹²⁾.

1.3 Características psicológicas del síndrome de Asperger.

1.3.1 Marcadores de comportamiento.

Las personas con síndrome de Asperger presentan una alteración para mantener relaciones sociales, al igual que el resto de TEA, pero una peculiaridad de este síndrome es que no presentan un retardo significativo en el lenguaje verbal ^(2,4,13). Muestran intereses repetitivos y estereotipados, a la vez que un comportamiento rígido, formal y obsesivo, lo que puede llevarles a ofender a las personas con las que hablan ^(4,13). Sienten interés por temas específicos que cambian con el tiempo ⁽¹⁴⁾, generando conversaciones similares a los monólogos acompañadas de lenguaje pedante ⁽²⁾. Esta situación está agravada por la dificultad en la capacidad para reconocer y procesar emociones complejas como el interés o la sorpresa

⁽¹⁵⁾; la falta de sentido del humor; y manifestación de gelotofobia (miedo a ser objeto de burla por parte de otras personas), aunque conservan intacto el catalagelasticismo (capacidad de reírse de los demás) ^(13,16). Son personas excéntricas, no entienden las metáforas ni las ironías, y no saben entablar contacto visual con otras personas ^(2, 13,16).

Los niños con autismo señalan menos, responden menos a su nombre y realizan menos gestos sociales como dar o enseñar un objeto ^(14,16). A la edad de 1-2 años, un tercio de ellos presenta regresión en algunas habilidades y cuando llegan a la guardería muchos presentan esos comportamientos repetitivos y estereotipados, que tienden a empeorar durante la enseñanza primaria. Con una intervención temprana, se estima que el 50% de estos niños pueden acercarse a tener un funcionamiento normal al llegar a la adolescencia, aunque las dificultades sociales perdurarían ⁽¹⁴⁾.

Pueden tener un cierto retraso en la adquisición de las habilidades motoras, con dificultad para realizar secuencias de movimientos, falta de coordinación, y con tendencia a pararse demasiado cerca de las personas cuando quieren hablar con ellas ^(2,13), lo que hace que a los adultos con SA se les describa como raros y tímidos creando situaciones de incomodidad en muchas ocasiones ⁽¹⁴⁾. Además, la mayoría de ellos sufren agresiones, humillaciones y rechazo, así como un elevado dato de desempleo, soledad y pérdida de amistades ⁽²⁾.

1.3.2 Marcadores cognitivos.

Según la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS), las personas con SA presentan el siguiente perfil:

- Coeficiente intelectual de ejecución: destacan en aritmética pero obtienen peor resultado en el apartado de códigos de símbolos con dígitos y en el de búsqueda de símbolos ^(13,17).
- Coeficiente intelectual verbal: destacan en fluidez de sus razonamientos, en gramática, vocabulario y en el test de información. Sin embargo, presentan alteraciones en el ritmo, volumen y prosodia al hablar, así como en la organización semántica y procesos sintácticos ^(13,17).

Por otro lado, presentan alteraciones en la percepción y memoria auditiva ^(4,13,15), así como en las articulaciones y memoria visual ^(13,15), lo que contribuye a las dificultades en interacciones sociales.

1.3.3 Teorías explicativas del autismo.

A lo largo de los años de estudio de este síndrome se han desarrollado diversas teorías que buscan dar unas bases que sostengan la etiología y sintomatología del SA. Tres de ellas son:

- **Teoría de la mente**: se refiere a la capacidad de identificar y comprender los pensamientos de uno mismo y de otras personas. Las personas con SA ven reducida esta capacidad, al verse reducidas dos habilidades clave para la misma como son la atención conjunta y de la empatía cognitiva ^(4,13,18).

Tenemos dos tipos de empatía, la cognitiva, que es la que nos permite comprender y sentir lo que está pensando otra persona; y la emocional o afectiva, que nos permite responder propiamente al estado emocional de otra persona. De ellas, solo la primera se encuentra alterada en el SA ⁽¹³⁾.

- **Teoría de la coherencia central débil:** propone que las personas con TEA tienden a centrarse más en el detalle o fragmentos, en vez de como un “todo”, lo que podría justificar la dificultad a la hora de procesar emociones más complejas ^(13,15,18).
- **Teoría de la Empatía-Sistematización:** propone que los cerebros de las personas se pueden dividir en dos grandes áreas: empatía (manera de entender y predecir el mundo social, cubriendo parte de la teoría de la mente) y sistematización (forma de entender y predecir el funcionamiento de un sistema y las leyes que lo gobiernan) ⁽¹⁸⁾. A partir de estos dos aspectos, se determina el “difference score (D-score)”, que es la diferencia entre el valor obtenido en empatía y el obtenido en sistematización. En base a este valor de D-score hay 5 tipos de perfiles: tipo E extremo ($E \gg S$), tipo E ($E > S$), tipo B ($E = S$), tipo S ($E < S$) y tipo S extremo ($E \ll S$) ^(19,20). Esta teoría propone que las mujeres tendrían perfiles cercanos al tipo E, mientras que los hombres serían perfiles tipo S ^(18,19).

A partir de estas afirmaciones surge una extensión de esta teoría que se denomina “Teoría del cerebro masculino extremo (EMB)”, la cual propone que las personas con autismo presentan los rasgos del cerebro masculino, pero llevados al extremo, lo que implica una gran actuación en sistematización y una baja empatía (perfil tipo S extremo) (Figura 2) ^(18,19,20). Un último estudio realizado a gran escala sobre una población de 670.000 individuos de los cuales un 6% eran autistas, muestra que los resultados obtenidos confirman la teoría anterior ⁽¹⁹⁾.

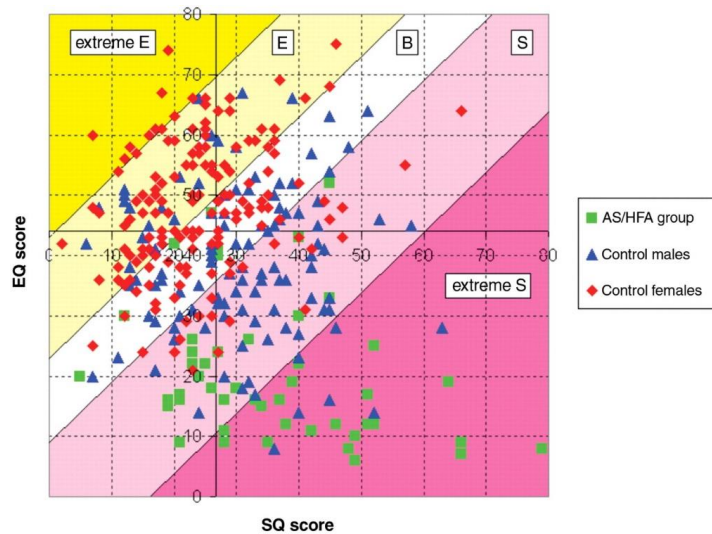


Figura 2. Representación de las puntuaciones en el cuestionario de sistematización (SQ) frente al cuestionario de empatía (EQ) (tomado Simon Baron-Cohen et col., 2005) ⁽²¹⁾.

2. OBJETIVOS

- Estudio de las bases neurobiológicas y terapéuticas del Síndrome de Asperger.
- Profundización en los métodos de diagnóstico actuales propuestos para la detección de este síndrome.
- Desarrollo de los principales abordajes terapéuticos utilizados para tratar el Síndrome de Asperger y la sintomatología asociada a él.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo este trabajo se ha realizado una amplia revisión bibliográfica del libro *Child Neuropsychology: Assessment and Interventions for Neurodevelopmental Disorders (2nd edition)*. Revisión de publicaciones científicas indexadas de acuerdo con un índice de calidad relativo como *Nature*, *American Journal of Psychiatry*, o *Science*. Se ha tratado siempre de acotar la información a este síndrome dando prioridad a los artículos más actuales para poder describir los últimos avances logrados.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

La etiología del SA, debido a su heterogeneidad, aún no ha podido ser establecida. Los estudios realizados nos han acercado a patrones anatómicos, neuroquímicos, genéticos e inmunológicos, que permiten conocer las características de este trastorno y así mejorar el diagnóstico y el abordaje terapéutico de estos individuos.

4.1 Bases neurobiológicas.

Una de las alteraciones más frecuentes en niños con autismo es la presencia de macrocefalia en los primeros años de vida (1 a 4 años) ^(2,4,10,15,16,22,23,24,25). Estos niños al nacer tienen un tamaño craneal normal, sufriendo un aumento del volumen del cerebro y del perímetro cefálico durante la infancia, y ya en la adolescencia retornan a valores normales para su edad, permaneciendo así el resto de su vida. Las causas de este crecimiento anormal pueden ser: un aumento en la proliferación de células gliales, migración neuronal, disminución en la poda neuronal (proceso mediante el cual nuestro cuerpo elimina el exceso de neuronas y conexiones sinápticas), o alteraciones en los procesos de muerte celular programada ^(10,15,24). El crecimiento cerebral además de ser dependiente de la edad, es asimétrico en su distribución, afectando a las conexiones y circuitos neuronales. Según la estructura cerebral de la que hablemos encontramos distintas alteraciones:

- En el **encéfalo** la sustancia gris está reducida en distintas áreas de la corteza (lóbulo temporal, lóbulo prefrontal o lóbulo parietal), y especialmente en el giro fusiforme y en el cuerpo estriado ^(2,13,15,22). En cuanto a la sustancia blanca, está reducida en el cuerpo calloso, en el lóbulo parietal derecho y el lóbulo frontal derecho ^(4,13,22); y aumentada en lóbulo parietal izquierdo y en los circuitos subcorticales ^(13,22). Esta reducción de tamaño y el aumento en número de las unidades básicas funcionales de la corteza, conocidas como minicolumnas, es en lo que se fundamenta la teoría de la disgénesis cortical ^(2,4,16,23,24,25). También aparece una alteración de las neuronas espejo que se asocia con el impedimento en la imitación y observación en acciones y emociones, así como con la falta de empatía ^(4,23).
- En el **sistema límbico** se ha detectado una reducción del tamaño de las neuronas y un aumento en la densidad neuronal en algunas de las estructuras como son la amígdala, la corteza entorrinal, el hipocampo y el cuerpo cingulado. Esta alteración se traduce en una reducción del reconocimiento facial, del procesamiento de expresiones faciales y déficits en la percepción social. Es uno de los sistemas más estudiados en el autismo debido a su participación en la percepción, expresión y regulación de las emociones, así como en aspectos sociales y de aprendizaje ^(2,4,10,13,15,16,22,23,24).

- En el **cerebelo** se ha detectado una reducción en el número de neuronas de Purkinje (GABAérgicas) ^(2,4,10,22,23,24,26), que junto con la alteración de la oliva inferior, podrían ser la causa de la falta de coordinación motora en personas autistas ^(13,26). Además, pone de manifiesto la alteración en el sistema excitatorio/inhibitorio.

Estas anomalías estructurales provocan una disfunción de las rutas neurológicas habituales, causando una infraconectividad en circuitos largos a nivel tanto intrahemisferial como interhemisferial, que tratan de ser compensados con una sobreconectividad en los circuitos cortos ^(1,15,25). Un ejemplo de esto es el aumento de las conexiones entre la corteza sensorial, el tálamo y los ganglios basales, lo que sugiere una alteración en la conectividad de la subcorteza. Esto induce una alteración de los comportamientos bottom-up (instintivos) que apenas se ven compensados por los comportamientos topdown (intencionados), que son regulados por la corteza ⁽¹⁾. Otra situación análoga detectada con imágenes de resonancia magnética, es la activación de la corteza prefrontal en vez de la amígdala ante la situación de un reconocimiento facial, lo que confirma que estas personas piensan el significado de la expresión facial en vez de reconocerlas rápidamente por los mecanismos habituales ⁽²⁾.

Las modificaciones neuronales también alcanzan los sentidos, ya que según un estudio el 90% de las personas que padecen AS tiene algún tipo de alteración sensorial. Estas pueden ser por hiperactivación (oído, gusto, tacto y olfato), o por hipoactivación (actuación en el movimiento y propiocepción) ⁽⁸⁾.

Paralelamente a las alteraciones anatómicas, encontramos **desequilibrios neuroquímicos**, que pueden establecer los posibles abordajes farmacológicos en personas con SA. Se han estudiado los siguientes neurotransmisores y hormonas:

- El **ácido gamma-aminobutírico (GABA)** resulta una pieza clave en el equilibrio, complejidad y arquitectura de los circuitos neuronales por su participación en procesos de migración, proliferación, maduración sináptica y muerte celular ⁽²⁷⁾. Varios estudios coinciden en que en personas con TEA las concentraciones de GABA así como los receptores GABA_A se encuentran reducidas ^(4,10,24,28,30). También hay una deficiencia de enzimas importantes en su metabolismo como la aldehído succínico deshidrogenasa ⁽¹⁶⁾ o la ácido glutámico descarboxilasa (GAD). Estudios revelan que la GAD de 65 kDa estaba reducida en un 50% en el cerebelo y un 48% en la corteza parietal, mientras que la GAD de 67 kDa lo estaba un 51% en el cerebelo y un 61% en la corteza parietal ⁽²⁴⁾. Esto se traduce en una alteración del equilibrio excitatorio/inhibitorio provocando la aparición de síntomas como las convulsiones, estados de catatonía, hipersensibilidad auditiva y táctil, o la alteración de la actividad motora, aprendizaje y ritmos circadianos. ^(16,24,28).
- El **glutamato** participa en el desarrollo cerebral, migración neuronal, diferenciación, supervivencia celular y sinaptogénesis. Se han detectado altos niveles de glutamato tanto en sangre como en el sistema nervioso central, que se ha relacionado con una alta neurotoxicidad ^(16,29). Estudios relacionan la sobreexpresión de algunas subunidades de los receptores NMDA y AMPA con síntomas como las convulsiones o la discapacidad intelectual ⁽³⁰⁾.

- La **serotonina** es importante por su contribución en los procesos de plasticidad cortical, división celular, así como en la capacidad de aprendizaje, en los ciclos de sueño y como modulador del estado de ánimo ⁽³⁰⁾. Los estudios demuestran la presencia de hiperserotoninemia en el cerebro y cerebelo de niños tanto con SA como con TEA, que persiste a lo largo de la adolescencia ^(10,30).
- La **dopamina**, algunos estudios apuntan a la disminución de este neurotransmisor tanto en la vía mesolímbica como en la nigroestriada, relacionándolo con alteraciones sociales y comportamientos estereotipados, respectivamente ^(2,30).
- La **acetilcolina** interviene en la regulación de comportamientos, atención, flexibilidad cognitiva, interacciones sociales y comportamientos estereotipados. El autismo se asocia con una disminución de su precursor, la colina, del receptor nicotínico α_4 y del muscarínico M_1 ^(23,24,30,31).
- Baron-Cohen y col. realizaron un estudio de las **hormonas sexuales** en el líquido amniótico de 100.000 niños que luego recibieron el diagnóstico de autismo según la ICD-10. Detectaron que las concentraciones de las hormonas esteroideas de la ruta δ_4 , concretamente las de testosterona, progesterona, androstenediona, 17α -hidroxiprogesteron y cortisol, estaban aumentadas ⁽³²⁾. Este aumento de la concentración de testosterona confirma la teoría del cerebro extremo masculino^(4,25), así como la asociación con la afectación del contacto visual, atención a los detalles, falta de empatía; o con comorbilidades que aparecen en las personas con autismo como el hirsutismo, acné, síndrome del ovario poliquístico y cánceres asociados a alteraciones hormonales ⁽³³⁾. Todavía no se conoce la procedencia de esta alteración pero se vincula a la disfunción de enzimas como el citocromo P-450 ⁽³²⁾ o la $11-\beta$ deshidrogenasa ⁽³³⁾.
- Las últimas investigaciones se han centrado en el estudio de la **oxitocina y vasopresina**, las cuales se cree que juegan un papel importante en las dificultades sociales del autismo ^(2,4,10). Se ha encontrado una reducción en las concentraciones de oxitocina en personas con autismo ^(34,35). Pedersen y Prange concluyeron que la oxitocina exógena tiene efectos prosociales ⁽³⁴⁾.

A parte de los principales neurotransmisores y hormonas, también se han detectado alteraciones en proteínas como el N-acetilaspártato ^(2,13,23), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) ^(24,36), la melatonina ⁽³⁰⁾, la tetrahidrobiopterina ⁽¹⁶⁾, la vitamina D ⁽³⁰⁾, o la relina ^(24,37).

4.2 Bases genéticas.

Los avances en las técnicas genéticas han hecho realidad el estudio de la posible asociación del autismo con la alteración de los genes. Gracias a ello se ha detectado que no se trata de un trastorno mendeliano sencillo en el que solo intervenga un gen ⁽²⁾, sino que tiene una etiología compleja y heterogénea, donde las mutaciones como las microdeleciones, microduplicaciones y variaciones de un solo nucleótido juegan un papel importante.

Se han encontrado polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) ^(4,10) en una gran variedad de genes, localizados en los cromosomas 2q, 7q, 13q, 15q, 16q y 17q ^(9,10). Además hay un estudio

que relaciona mutaciones en el cromosoma 3q directamente con el SA ⁽²⁾. Aunque la prevalencia es mayor en hombres, no hay evidencia de su relación con el cromosoma X ⁽⁹⁾.

Actualmente solo existe cierto consenso en cuanto a la asociación positiva del autismo con la mutación del gen que codifica para el receptor GABA_A (GABRB₃) ^(10,16,26,38). Sin embargo, al margen de este gen, se han detectado mutaciones en: moléculas de adhesión celular necesarias para el funcionamiento normal de las sinapsis como SHANK3, CNTNAP2, NLGN4X y NLGN3 (Figura 3) ^(2,27,30,39); en los receptores glutamatérgicos, colinérgicos y transportadores de serotonina ^(10,25,30,31); y en cuanto a las hormonas sexuales, en el receptor de estrógenos ERS2 y en el citocromo CYP11B1 ^(33,40).

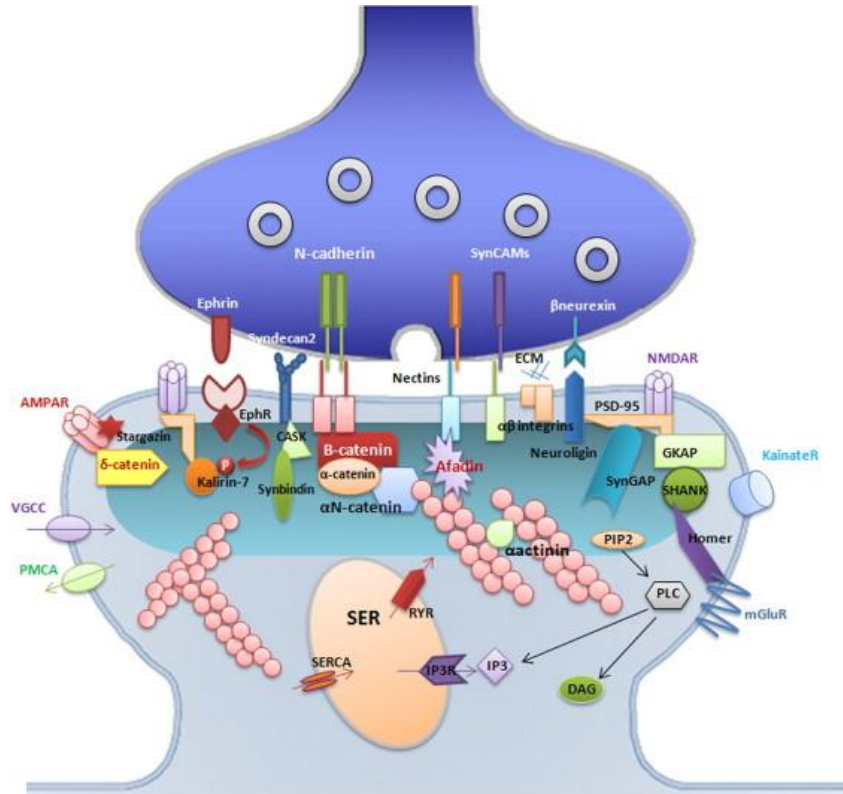


Figura 3. Estructura de una sinapsis glutamatérgica en las células dendríticas (tomado de Alba Bellot et col., 2014) ⁽⁴¹⁾.

Las últimas investigaciones están centradas en los SNP detectados en los receptores de oxitocina (OXTR) y de vasopresina (AVPR1A), y han arrojado resultados prometedores como futuros tratamientos ^(10,30,40).

4.3 Bases inmunológicas.

El sistema inmune es otra pieza clave en la etiología de los TEA y del SA. Varios estudios describen que la incidencia de niños con autismo aumentó de un 0,05% a un 8-13% en mujeres embarazadas infectadas con rubeola ^(25,42,43), un hecho que se ha demostrado infectando hembras de ratas o monos embarazadas, que parieron crías con rasgos autistas ⁽⁴³⁾. Esto puede explicarse por la activación del sistema inmune materno, que desencadena una respuesta inmunológica general con la liberación de citoquinas, que aumenta la producción de anticuerpos y producen inflamación. Las Ig G y algunas citoquinas atraviesan la placenta para proteger al feto, sin embargo, se han detectado también Ig G cuya diana son proteínas del cerebro del feto, al que llegan gracias a una menor permeabilidad de la barrera hematoencefálica debida a su estado de inmadurez (Figura 4) ^(42,43,44,45,46,47).

The immune system and autism

A Meltzer and J Van de Water

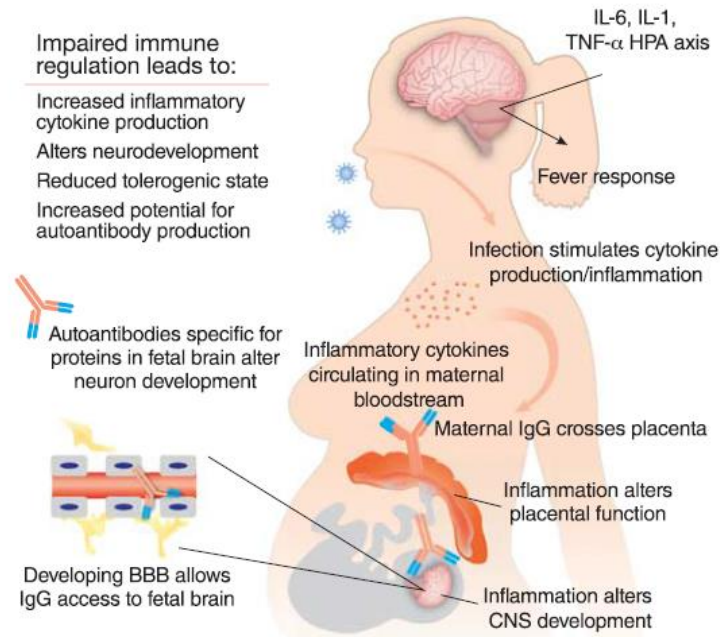


Figura 4. El sistema inmune y el autismo. Una infección en una mujer embarazada provoca una respuesta inmunológica que provoca la liberación de anticuerpos y citoquinas que puede alcanzar al feto, unirse a las proteínas de su cerebro y provocar una inflamación en el mismo, llevando a una alteración en el desarrollo del sistema nervioso cerebral (tomado de Amory Meltzer et col., 2017)⁽⁴³⁾.

Por otro lado hay un desequilibrio en las citoquinas circulantes por el cuerpo: se encuentra aumentada la vía proinflamatoria M1 (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α y IFN- γ), y disminuida la vía antiinflamatoria M2 (IL-10, IL-13 y TGF- β) (Figura 5). Esta configuración química activa las microglías y los astrocitos del cerebro del feto, aumentando su actividad y densidad. Como consecuencia de esta activación, se produce un aumento en la producción por parte de las microglías de mediadores como la molécula quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), citoquinas proinflamatorias, óxido nítrico y glutamato; lo que se traduce en un aumento de la neuroinflamación y producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que provocan neurotoxicidad, y por ende, una alteración en el desarrollo normal del cerebro del feto. Además, también se han registrado alteraciones en otras células que participan en la respuesta inmune como en las células NK, linfocitos T y monocitos^(42,43,44,45,46,47,48,49).

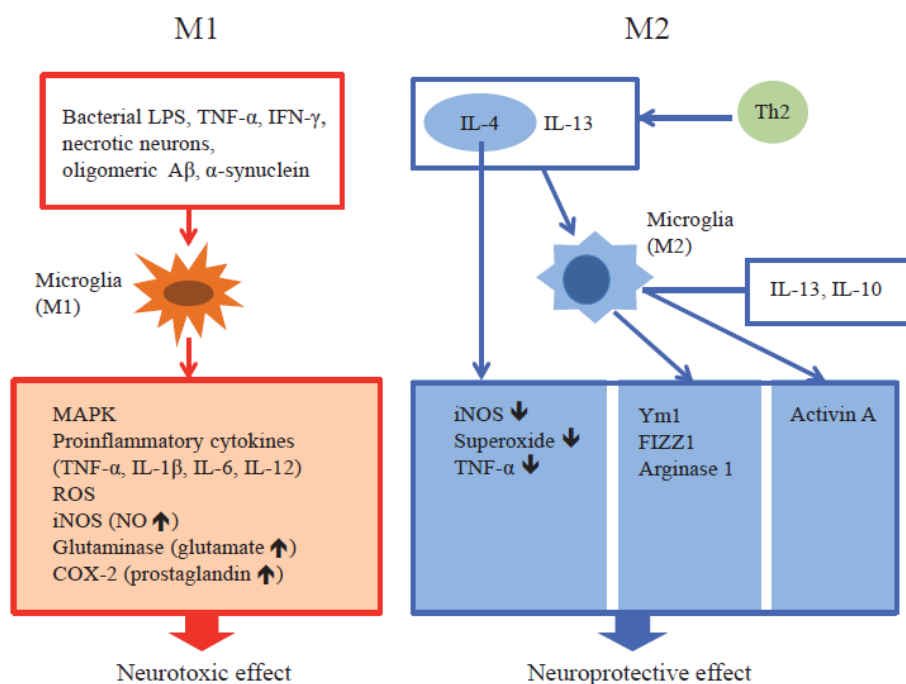


Figura 5. Vías M1 y M2. La vía proinflamatoria M1 se encuentra aumentada mientras que la vía antiinflamatoria M2 se encuentra disminuida en niños con TEA, lo que provoca un efecto neurotóxico (tomado de Tomoyuki Takano, 2015) ⁽⁴⁹⁾.

En los últimos años en el campo de la **inmunogenética** se han producido avances significativos. Se han vinculado varios antígenos leucocitarios humanos (HLA) con los TEA. Dentro de los HLA de clase I, se ha encontrado una asociación positiva con el HLA-A2; en los HLA de clase II, hay una relación positiva con el HLA-DR4; mientras que en las de clase III, se ha relacionado con una delección del gen que codifica para la proteína del complemento C4B, lo que provoca que esté disminuida en el plasma sanguíneo ^(42,43,45,47).

La mucosa gastrointestinal se considera un nexo importante en el que interaccionan el sistema nervioso, el sistema inmune y el sistema endocrino. Hay algunos estudios que estudian la disbiosis y el aumento de la inflamación en la mucosa, con un la manifestación de síntomas gastrointestinales que presentan algunas personas con TEA ^(16,42,44).

4.4 Diagnóstico.

El diagnóstico del SA es complicado de establecer debido al solapamiento con los síntomas presentes en otros trastornos, además de las posibles comorbilidades que padecen muchos de estos pacientes. Otra complicación es que el diagnóstico del SA suele ser más tardío que el del autismo debido a que los niños con SA no presentan retraso en el lenguaje, estableciéndose la edad promedio de diagnóstico en torno a las 11 años ^(1,2).

Las clasificaciones vigentes son: el **DSM-V**, en donde el SA está clasificado como dentro de los TEA; y la **ICD-10**, en la cual se clasifica como un trastorno aparte. Los criterios diagnósticos se componen de dos áreas: discapacidad en la comunicación e interacción social; y presencia de comportamientos e intereses repetidos y restringidos. De ellos, se deben cumplir 3 síntomas del primer grupo y al menos 2 de los 4 del segundo ^(1,4,50).

Atendiendo a estos criterios, resulta muy complicado diferenciar el SA del Autismo de Alto Funcionamiento (AAF) (personas con autismo con un coeficiente intelectual mayor a 70) ⁽¹⁷⁾, lo que ha llevado a algunos autores a considerarlos el mismo trastorno pero con grado de afectación diferente ^(2,17,50). En términos generales, las personas con SA tienen un mayor desarrollo del lenguaje, un vocabulario más amplio y un mayor rendimiento académico que las personas con AAF, sumado al hecho de que en varios estudios se han detectado diferencias neurobiológicas y genéticas ^(15,17,50). Sin embargo, los resultados no son del todo concluyentes, ya que estas diferencias disminuyen con la edad y cambian según los criterios diagnósticos y metodológicos elegidos por los científicos que realizan los estudios ⁽⁵⁰⁾. También es reseñable el diagnóstico diferencial del SA con otros trastornos: no se puede diagnosticar si se ha diagnosticado previamente esquizofrenia; se diferencia del síndrome de Rett en que este último se trata de un trastorno ligado al cromosoma X y conlleva demencia severa, convulsiones y fallecimiento prematuro por muerte cerebral; y respecto al “autismo general” la diferencia fundamental es que el SA no presenta alteraciones en el lenguaje ⁽¹⁴⁾.

Para llevar a cabo el diagnóstico psicológico, los profesionales se sirven de cuestionarios especializados, concretamente cuatro: escala diagnóstica para el síndrome de Asperger (ASDS), escala para el trastorno de Asperger de Gilliam (GADS), índice del trastorno de Asperger de Krug (KADI) y la escala australiana para el síndrome de Asperger (ASAS). Estos cuestionarios constan de varias preguntas que abordan distintas áreas en las que se obtiene una calificación que determina el diagnóstico final. Tienen una probabilidad de dar un diagnóstico adecuado de entre el 83 y el 90%, siendo el KADI el mejor para el diagnóstico del SA, aunque su inconveniente es su elevado precio ^(2,3). Una vez que se ha hecho el diagnóstico, el seguimiento de la evolución de los pacientes en terapia se realiza a través de otras pruebas como la “Aberrant Behavior Checklist (ABC)” o la “Clinical Global Impressions (CGI)” ^(3,16).

Los últimos avances en investigación proponen otro tipo de modelos diagnósticos: unos basados en criterios genéticos, aumentando la capacidad de diagnóstico del 6-12% actual hasta rangos del 30-40% ⁽¹⁷⁾, y otros basados en la detección de marcadores bioquímicos en sangre ⁽⁵¹⁾.

En resumen, el diagnóstico actual se basa en la práctica clínica y psicológica, siguiendo los criterios marcados por el DSM-V. Sin embargo, una parte de la comunidad científica cree que esta clasificación no se ajusta a la realidad al no incluir el SA como una categoría propia (al contrario que en el DSM-IV) a pesar de las pruebas que apoyan su validez clínica. Otros autores han propuesto mencionar el SA en el manual como un subgrupo dentro de los TEA, lo que permitiría añadir una descripción clínica del trastorno aunque se tuviese que ajustar a los criterios diagnósticos vigentes. La ICD-10 en cambio, sí ha mantenido el SA como un trastorno separado, aunque en la versión beta de la ICD-11 está clasificada como un subgrupo dentro de los TEA ^(2,3,50).

4.5 Tratamiento.

El **tratamiento farmacológico** se centra en el control de las comorbilidades y de algunos síntomas asociados al propio síndrome.

- Psicoestimulantes como el metilfenidato y anfetaminas para la reducción de la hiperactividad e impulsividad, debido a la alta asociación entre los TEA y el TDAH ^(1,3,10).

- Los antipsicóticos atípicos producen una mejora de la irritabilidad, ira y agresividad, así como una reducción de los comportamientos repetitivos. La risperidona y el aripiprazol son los únicos fármacos aprobados por la FDA como tratamientos para los TEA gracias a su balance beneficio/riesgo. También se han estudiado la quetiapina, la ziprasidona o la olanzapina, aunque estos presentan una mayor cantidad de efectos adversos, sobretodo el aumento de peso ^(1,2,3,4,10,16,30).
- Antidepresivos: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como la fluoxetina, la sertralina, el citalopram o la fluvoxamina se utilizan por la mejora de la ansiedad o la depresión, aunque los resultados actuales no son concluyentes ^(1,2,4,10,30).
- Los agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos como la clonidina o la guanfacina se utilizan en el tratamiento de comportamientos agresivos, mejora de la calidad del sueño o reducción de la ansiedad ^(1,3,10).
- Anticonvulsivos: el divalproato sódico, el baclofeno o la bumetanida son moduladores del sistema GABAérgico usados para mejorar los trastornos del estado de ánimo, irritabilidad, comportamientos repetitivos y agresivos relacionados con el SA ^(3,16,30,39). Un estudio usando la bumetanida para el tratamiento de las alteraciones sensitivas en una niña con SA ha arrojado resultados prometedores con una mejora en la capacidad auditiva, táctil y en el procesamiento sensitivo oral ⁽⁵²⁾.
- La administración de memantina y amantadina (antagonistas de los receptores NMDA de glutamato) mejora la irritabilidad, hiperactividad y comportamientos estereotipados ^(16,30,39).
- Antagonistas de acetilcolina: la galantamina o el donepezilo han mostrado una reducción de las disfunciones conductuales y sociales ⁽³⁰⁾.
- Melatonina para la mejora los trastornos del sueño asociados a los TEA ⁽³⁰⁾.
- Los últimos ensayos clínicos realizados con oxitocina y vasopresina arrojan los siguientes resultados. La oxitocina se administra por vía oral, intranasal o intravenosa, y se observa a una mejoría de las habilidades sociales así como en el reconocimiento facial, sobretodo en personas con SA o con HFA ^(16,30,34). La vasopresina administrada por vía intranasal, parece modular las regiones involucradas en la información emocional (corteza prefrontal, amígdala y unión temporal-parietal) ^(16,30).

El **tratamiento no farmacológico** consta de terapias de origen muy diverso centradas en la mejora de las habilidades o capacidades afectadas en el SA.

- Las más importantes son las terapias psicológicas, como la terapia cognitivo-conductual, utilizada también en otros trastornos psiquiátricos y que se ha adaptado para personas con TEA, centrándose en la psicoeducación, en la mejora de las habilidades sociales y en la instrucción en habilidades de cuidado personal. Se utiliza mucho en autismo de alto funcionamiento (AAF) para el tratamiento de comorbilidades, sobretodo la ansiedad. Estas terapias deben ser individualizadas

según las necesidades del paciente, valorando los posibles beneficios de terapias grupales, jugando un papel muy importante tanto los padres como los hermanos en la comprensión del trastorno y participar en el proceso educativo del familiar que lo padece ^(1,3,14).

- Las plantas medicinales como el *Ginkgo biloba*, *Zingiber officinale* (jengibre), *Astragalus membranaceus*, *Centella asiática*, o *Acorus calamus* (cálamo); aumentan la circulación cerebral, mejorando las funciones cognitivas, tienen efecto ansiolítico y mejoran la respuesta inmune. Tienen beneficios prometedores pero hay que tener precaución por la posible interacción con otras medicaciones ⁽¹⁾. Otro estudio evalúa la acción del “Yokukansan”, una planta tradicional japonesa con acción ansiolítica, cuyo mecanismo de acción se cree que es agonista 5-HT_{1A}, pero son necesarios más estudios que lo confirmen ⁽³⁾.
- El concepto de salud integral abarca desde productos naturales hasta terapias como acupuntura, masajes, integrales sensitivas, o musicoterapia. Esta última ha mostrado tener resultados prometedores en la mejora de interacciones sociales y comunicación verbal gracias al refuerzo de las conexiones entre las zonas de la corteza involucradas en el procesamiento de los estímulos musicales, así como del sistema de las neuronas espejo ⁽¹⁾.
- La ingesta de complementos con ácidos grasos omega-3 por su papel en el desarrollo central, los complementos con vitaminas y minerales, o la utilización de dietas especiales ^(1,4,16).
- La terapia con células madres mesenquimales en investigación básica, donde se han obtenido resultados positivos en la reducción del desequilibrio inmunológico y en la inflamación, dos procesos presentes en personas con AS y TEA ⁽³⁾.

5. CONCLUSIONES

- Las alteraciones neuroanatómicas están presentes en el síndrome de Asperger y suponen un signo clínico de este trastorno. Los niños presentan macrocefalia durante su infancia, pero no en el momento de su nacimiento ni durante su etapa adulta, durante la cual sí se producen alteraciones en las sustancias blanca y gris en el encéfalo, sistema límbico y cerebelo. Además, se produce una disminución de las minicolumnas cerebrales, un factor clave en la infraconectividad detectada en este síndrome.
- Las alteraciones bioquímicas también están presentes: disminución del GABA, dopamina, colina, oxitocina y vasopresina; y aumento del glutamato, serotonina, hormonas esteroideas del líquido amniótico (Tabla 1).
- La presencia de una mutación en el gen GABRB₃ que codifica para el receptor GABA_A.
- Las alteraciones inmunológicas, como el aumento en la detección de IgG maternas contra estructuras cerebrales fetales, el predominio de la vía proinflamatoria frente a

la antiinflamatoria, o la relación de los alelos HLA-A2 (clase I), HLA-DR4 (clase II) y la delección del gen C4B (clase III), con el síndrome de Asperger.

- El diagnóstico actual es básicamente psicológico, mediante cuestionarios y entrevistas, surgiendo la posibilidad de hacer diagnósticos genéticos y bioquímicos.
- El tratamiento farmacológico se centra en paliar los síntomas y comorbilidades mientras que las terapias psicológicas se centran en las habilidades sociales y comunicativas afectadas (Tabla 1).
- La práctica clínica ha demostrado que independientemente del tipo de terapia que se le administra al paciente, el diagnóstico ha de ser lo más temprano posible para poder aplicar al tratamiento desde las primeras etapas de manera individualizada.

Tabla 1.- PRINCIPALES HALLAZGOS NEUROQUIMICOS EN EL SA			
MOLÉCULA	DESEQUILIBRIO	GENES	ENFOQUE FARMACOLÓGICO
GABA	↓ Motor, visual, auditivo Cortex somatosensorial ↑ sangre	MECP2 GABRA5 GABRG3 GABRB3*	Arbaclofeno Acamprosato Bumetanida, y Valproato
GLUTAMATO	↓ Cuerpo estriado ↑ sangre	SHANK NLGN3 NLGN4	D-cicloserina Metantina Amantadina Antagonistas del MGLuR5
SEROTONINA	↑ Cerebro y sangre ↓ Unión 5-HT _{2A} , 5-HT _{1A}	SLC6A4	Inhibidor selectivo de receptación de serotonina
DOPAMINA	↓ Cortex prefrontal Alteracion del mesocorticolimbo y circuito nigroestriatal	SLC6A3 SHANK3 DRD3 DRD4	Bloqueantes del receptor de dopamina
ACETILCOLINA	↓ α ₂ nAChRs en el cortex parietal y frontal ↓ α ₄ ↑ α _n AChRs en el cerebelo	CHRNA7 CHRNA4 CHRN2	ABT-418 Moduladores de α ₇ nAChR Galantamina Donepecilo
OXITOCINA y ARGININA-VASOPRESINA	↑ OXT plasmático	OXTR AVPR1A AVPR1B Shank3	Oxitocina
MELATONINA	↓ Plasma ↓ Excreción Urinaria	MTNR1A MTNR1B	Melatonina

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Sanchack KE, Thomas CA. Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles. *Am Fam Physician*. 2016; 94(12):972-979.
2. Naranjo Flórez RA. Avances y perspectivas en Síndrome de Asperger. *NOVA*. 2014; 12(21): 81-101
3. Khouzam HR, El-Gabalawi F, Pirwani N, Priest F. Asperger's Disorder: A Review of Its Diagnosis and Treatment. *Compr Psychiatry* 2004; 45(3):184-91.
4. Lai M.C, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet*. 2014; 383(9920): 896-910
5. Huerta M, Bishop SL, Duncan A, Hus V, Lord C. Application of DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorder to Three Samples of Children With DSM-IV Diagnoses of Pervasive Developmental Disorders. *Am J Psychiatry* 2012; 169:1056–1064
6. Organización Mundial de la Salud. CIE-11. Trastornos mentales, del comportamiento y del neurodesarrollo. Clasificación Internacional de Enfermedades, 11a revisión. Estandarización mundial de la información de diagnóstico en el ámbito de la salud. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/es#/http://id.who.int/icd/entity/120443468>
7. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, Washington A, Patrick M, DiRienzo M et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *Surveillance Summaries*. 2020; 69(4):1–12
8. Mirkovic B, Gérardin P. Asperger's Syndrome: What to Consider?. *Encephale*. 2019; 45(2):169-174
9. Schaefer GB. Clinical Genetic Aspects of ASD Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(2): 180.
10. Santangelo SL, Tsatsanis K. What Is Known About Autism: Genes, Brain, and Behavior. *Am J Pharmacogenomics*. 2005; 5(2):71-92.
11. Risch N, Hoffmann TJ, Anderson M, Croen LA, Grether JK, Windham GC. Familial Recurrence of Autism Spectrum Disorder: Evaluating Genetic and Environmental Contributions. *Am J Psychiatry*. 2014; 171(11):1206-13
12. Mazzone L, Ruta L, Reale L. Psychiatric comorbidities in asperger syndrome and high functioning autism: diagnostic challenges. *Ann Gen Psychiatry*. 2012; 11: 16.
13. Faridi F, Khosrowabadi R. Behavioral, Cognitive and Neural Markers of Asperger Syndrome. *Basic Clin Neurosci*. 2017; 8(5): 349–359.
14. Khouzam HR, El-Gabalawi F, Pirwani N, Priest F. Asperger's Disorder: A Review of Its Diagnosis and Treatment. *Compr Psychiatry*. 2004; 45(3):184-91.
15. Semrud-Clikeman M, Teeter Ellison PA. *Child Neuropsychology: Assessment and Interventions for Neurodevelopmental Disorders*. 2nd ed. New York. Springer. 2009
16. Frye RE. Social Skills Deficits in Autism Spectrum Disorder: Potential Biological Origins and Progress in Developing Therapeutic Agents. *CNS Drugs*. 2018; 32(8): 713–734.
17. De Giambattista C, Ventura P, Trerotoli P, Margari M, Palumbi R, Margari L. Subtyping the Autism Spectrum Disorder: Comparison of Children with High Functioning Autism and Asperger Syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2019; 49(1): 138–150.

18. Baron-Cohen S, Richler J, Bisarya D, Gurunathan N, Wheelwright S. The systemizing quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high-functioning autism, and normal sex differences. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2003; 358(1430): 361–374.
19. Greenberg DM, Warrier V, Allison C, Baron-Cohen S. Testing the Empathizing–Systemizing theory of sex differences and the Extreme Male Brain theory of autism in half a million people. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115(48): 12152–12157.
20. Escovar E, Rosenberg-Lee M, Uddin LQ, Menon V. The Empathizing-Systemizing Theory, Social Abilities, and Mathematical Achievement in Children. *Scientific Reports.* 2016; 6, Article number: 23011
21. Baron-Cohen S, Knickmeyer RC, Belmonte MK. Sex Differences in the Brain: Implications for Explaining Autism. *Science.* 2005; 310 (5749): 819-823
22. Vásquez B, Del Sol M. Características Neuroanatómicas del Síndrome de Asperger. *Int. J. Morphol.* 2017; 35(1):376-385
23. DiCicco-Bloom E, Lord C, Zwaigenbaum L, Courchesne E, Dager SR, Schmitz C, Schultz RT, Crawley J, Young LJ. The Developmental Neurobiology of Autism Spectrum Disorder. *J Neurosci.* 2006; 26(26): 6897–6906.
24. Palmen SJMC, Van Engeland H, Hof PR, Schmitz C. Neuropathological Findings in Autism. *Brain.* 2004;127(Pt 12):2572-83
25. Williams EL, Casanova MF. Above genetics: lessons from cerebral development in autism. *Transl Neurosci.* 2011; 2(2): 106–120
26. DeLorey TM, Sahbaie P, Hashemi E, Homanics GE, Clark JD. Gabrb3 gene deficient mice exhibit impaired social and exploratory behaviors, deficits in non-selective attention and hypoplasia of cerebellar vermal lobules: a potential model of autism spectrum disorder. *Behav Brain Res.* 2008; 187(2): 207–220.
27. Spooren W, Lindemann L, Ghosh A, Santarelli L. Synapse Dysfunction in Autism: A Molecular Medicine Approach to Drug Discovery in Neurodevelopmental Disorders. *Trends Pharmacol Sci.* 2012; 33(12):669-84.
28. Dhossche D, Applegate H, Abraham A, Maertens P, Bland L, Bencsath A, Martinez J. Elevated Plasma Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Levels in Autistic Youngsters: Stimulus for a GABA Hypothesis of Autism. *Med Sci Monit.* 2002; 8(8):PR1-6.
29. Zheng Z, Zhu T, Qu Y, Mu D. Blood Glutamate Levels in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 11(7): e0158688.
30. Marotta R, Risoleo MC, Messina G, Parisi L, Carotenuto M, Vetri L, Roccella M. The Neurochemistry of Autism. *Brain Sci.* 2020; 10(3): 163.
31. Karvat G, Kimchi T. Acetylcholine Elevation Relieves Cognitive Rigidity and Social Deficiency in a Mouse Model of Autism. *Neuropsychopharmacology.* 2014; 39(4): 831–840.
32. Baron-Cohen S, Auyeung B, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Abdallah MW, Melgaard L, Cohen AS, Chakrabarti B, Ruta L, Lombardo MV. Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Mol Psychiatry.* 2015; 20(3): 369–376.
33. Gasser BA, Kurz J, Dick B, Mohaupt MG. Steroid Metabolites Support Evidence of Autism as a Spectrum. *Behav Sci (Basel).* 2019; 9(5): 52.
34. Lee SY, Lee AH, Hwangbo R, Han J, Hong M, Bahn GH. Is Oxytocin Application for Autism Spectrum Disorder Evidence-Based? *Exp Neurobiol.* 2015; 24(4): 312–324
35. Zhang HF, Dai YC, Wu J, Jia MX, Zhang JS, Shou XJ, Han SP, Zhang R, Han JS. Plasma Oxytocin and Arginine-Vasopressin Levels in Children with Autism Spectrum Disorder in China: Associations with Symptoms. *Neurosci Bull.* 2016; 32(5): 423–432.

36. Zheng Z, Zhang L, Zhu T, Huang J, Qu Y, Mu D. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016; 6: 31241.
37. Folsom TD, Fatemi SH. The Involvement of Reelin in Neurodevelopmental Disorders. *Neuropharmacology.* 2013; 68: 122–135.
38. Warriar V, Baron-Cohen S, Chakrabarti B. Genetic variation in GABRB3 is associated with Asperger syndrome and multiple endophenotypes relevant to autism. *Mol Autism.* 2013; 4: 48.
39. Rojas DC. The role of glutamate and its receptors in autism and the use of glutamate receptor antagonists in treatment. *J Neural Transm.* 2014 Aug; 121(8): 891–905.
40. Chakrabarti B, Dudbridge F, Kent L, Wheelwright S, Hill-Cawthorne G, Allison C, Banerjee-Basu S, Baron-Cohen S. Genes Related to Sex Steroids, Neural Growth, and Social-Emotional Behavior Are Associated With Autistic Traits, Empathy, and Asperger Syndrome. *Autism Res.* 2009; 2(3):157-77
41. Bellot A, Guivernau B, Tajés M, Bosch-Morató M, Valls-Comamala V, Muñoz FJ. The structure and function of actin cytoskeleton in mature glutamatergic dendritic spines. *Brain Research.* 2014; 1573: 1-16
42. Estes ML, McAllister AK. Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci.* 2015; 16(8): 469–486.
43. Meltzer A, Van de Water J. The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2017; 42(1): 284–298.
44. Siniscalco D, Schultz S, Brigida AL, Antonucci N. Inflammation and Neuro-Immune Dysregulations in Autism Spectrum Disorders. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018 Jun; 11(2): 56
45. Gesundheit B, Rosenzweig JP, Naor D, Lerer B, Zachor DA et al. Immunological and Autoimmune Considerations of Autism Spectrum Disorders. *J Autoimmun.* 2013; 44:1-7.
46. Goines P, Van de Water J. The Immune System's Role in the Biology of Autism. *Curr Opin Neurol.* 2010; 23(2): 111–117.
47. Torres AR, Sweeten TL, Johnson RC, Odell D, Westover JB, Bray-Ward P, Ward DC, Davies CJ, Thomas AJ, Croen LA, Benson M. Common Genetic Variants Found in HLA and KIR Immune Genes in Autism Spectrum Disorder. *Front Neurosci.* 2016; 10: 463.
48. Ohja K, Gozal E, Fahnstock M, Cai L, Cai J, Freedman JH, Switala A, El-Baz A, Barnes GN. Neuroimmunologic and Neurotrophic Interactions in Autism Spectrum Disorders: Relationship to Neuroinflammation. *NeuroMolecular Medicine.* 2018; 20: 161–173.
49. Takano T. Role of Microglia in Autism: Recent Advances. *Dev Neurosci.* 2015; 37(3):195-202
50. Barahona-Corrêa JB, Filipe CN. A Concise History of Asperger Syndrome: The Short Reign of a Troublesome Diagnosis. *Front Psychol.* 2015; 6: 2024.
51. Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H, Wang L, Levin Y, Ingudomnukul E, Ruta L, Kent L, Spain M, Baron-Cohen S, Bahn S. Sex-specific serum biomarker patterns in adults with Asperger's syndrome. *Molecular Psychiatry.* 2011; 16: 1213–1220
52. Grandgeorge M, Lemonnier E, Degrez C, Jallot N. The effect of bumetanide treatment on the sensory behaviours of a young girl with Asperger syndrome. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014:bcr2013202092.