

El autismo desde una perspectiva inmunológica

Los problemas inmunológicos tienen una variedad muy amplia de presentaciones clínicas. Inclusive, el sistema inmune –mediante las citocinas– tiene comunicación directa con el sistema nervioso central. Desde este punto de vista se puede entender que algunos estudios científicos reporten que hasta un 60% de niños con autismo tenga algún tipo de disfunción inmunológica.



María L. Santaella, MD, FAAAAI

Investigadora, Instituto FILIUS
Universidad de Puerto Rico

Los trastornos del continuo de autismo (TCA) comprenden un grupo heterogéneo de entidades clínicas (en cuanto a manifestaciones y severidad de síntomas), que se caracterizan por dificultad para realizar ajustes en la conducta a tono con diferentes contextos sociales y por deficiencias en distintos aspectos de la comunicación verbal y no-verbal, así como por una conducta restringida y repetitiva, caracterizada por patrones estereotipados de intereses y actividades (de acuerdo a la definición en el Manual de Diagnóstico de Trastornos Mentales [DSM-V], que habrá de estar disponible en mayo de 2013).

Prevalencia y etiología

La prevalencia de los TCA en los Estados Unidos es de 1 en cada 88 niños, de acuerdo a los datos recopilados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en el periodo comprendido de los años 2000 a 2008.

Se postula que entre los factores que contribuyen al desarrollo de estas condiciones se encuentran aspectos genéticos, inmunológicos, relacionados con el embarazo, ambientales, hormonales, metabólicos y neurológicos. Debido a que la contribución genética se identifica en solo el 1-2% de los casos, se concluye que el autismo es un síndrome del neuro-desarrollo.

Al presente, no existen una etiología específica, ni un marcador biológico, ni tampoco un tratamiento farmacológico totalmente efectivo para los síntomas conductuales de los niños y niñas con autismo.

Importancia inmunológica

Desde la perspectiva inmunológica, varios estudios indican algún grado de disfunción inmunológica en hasta un 60% de los niños(as) con autismo.

Estas alteraciones inmunológicas pueden interpretarse en base a varias posibilidades:

1. que el sistema inmune esté primariamente envuelto en la patogénesis del autismo;
2. que las alteraciones del sistema inmune en el autismo constituyan epifenómenos que coinciden con la condición; o
3. que el sistema inmune esté afectado como resultado de otros factores relacionados al autismo.

Alteraciones inmunológicas en niños(as) con TCA

Se han reportado alteraciones prácticamente en todos los componentes del sistema inmune en niños(as) con TCA. En la tabla siguiente se incluyen las alteraciones más reportadas. En general, esas alteraciones reflejan que el sistema inmune en esa población puede haber

estado activado o está activado por algún estímulo (ya sea infeccioso, ambiental, tóxico, químico o de otra índole), que haya ocasionado respuestas disfuncionales por ciertas células del sistema, sus productos o en los procesos de reconocimiento de sustancias extrañas por el sistema inmune.

Se han identificado alteraciones tanto en la inmunidad innata (la primera línea de defensa cuando ocurre una infección), como en la inmunidad adaptativa (la defensa específica para un antígeno, que es duradera) en distintos parámetros estudiados en niños(as) con autismo.

Tabla: Alteraciones inmunológicas en autismo

- **Alteraciones en la inmunidad innata**

- Estimulación alterada de monocitos por receptores del tipo *Toll-like receptors*;
- Nivel bajo del factor de complemento C4b y niveles altos del factor 1; y
- Actividad reducida de linfocitos NK (*natural killer*).

- **Alteraciones en la inmunidad adaptativa**

- Niveles bajos de inmunoglobulinas G, M y A;
- Persistencia de la respuesta Th2 (*T helper 2*- linfocitos colaboradores tipo 2); y
- Anticuerpos dirigidos contra proteínas del cerebro y células del sistema nervioso.
- Reacciones inmunes tipo 1 (alergias).

- **Alteraciones en ambos tipos de inmunidad**

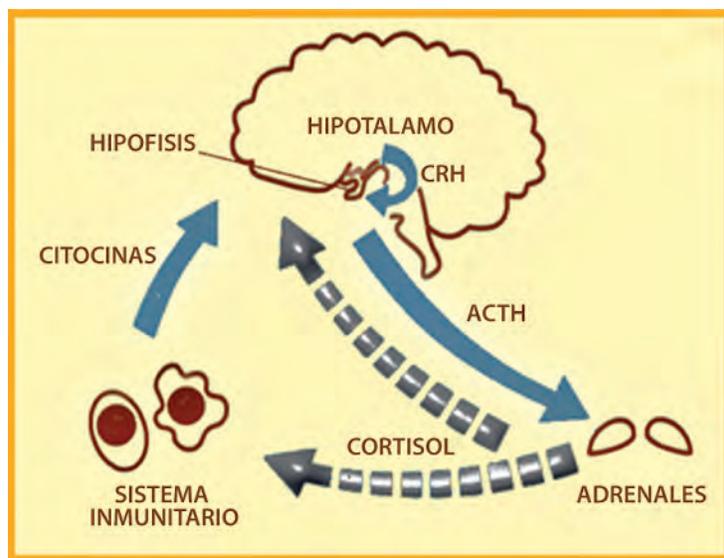
- Niveles elevados de citocinas: interferón alfa (*INF α*), interferón gama (*INF γ*), interleucina 6 (*IL-6*), factor inhibidor de la migración de macrófagos (*MIF*) y factor de necrosis tumoral alfa (*TNF α*).
- Niveles bajos de citocinas: factor transformador de crecimiento beta (*TGF β*), interleucina 10 ("IL-10") e interleucina 23 (*IL-23*).

Relación con la citocinas

Como es sabido, las citocinas participan tanto en la respuesta innata como en la adaptativa. Estas proteínas producidas por células del sistema inmune controlan la intensidad, la duración y el carácter de una respuesta inmune.

Las citocinas pueden entrar al sistema nervioso central (SNC) por transporte activo o mediante entrada directa. Una vez que entran al SNC, promueven la génesis de señales reguladoras que aumentan la actividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y estimulan algunos tractos eferentes del nervio vago.

Al activarse el eje HPA, se produce una descarga de epinefrina y cortisol que, a su vez, puede disminuir la producción de citocinas pro-inflamatorias en la periferia. La figura siguiente ilustra esta interesante comunicación entre el sistema inmune en la periferia y en el sistema nervioso central.



En el cerebro, las citocinas provocan reacciones que afectan la producción de neurotransmisores tales como: epinefrina, serotonina, dopamina, glutamato y ácido gama-amino-butírico (*GABA*). Se postula que los desbalances en algunos neurotransmisores contribuyen a las alteraciones en la conducta de los niños(as) con autismo.

Otro aspecto importante relacionado con la interacción de las citocinas y el sistema nervioso central es que algunas de las que vemos alteradas en el autismo participan en ciertos procesos en el cerebro. De ese modo, se ha informado que tanto el factor transformador de crecimiento beta (*TGFβ*) como el factor inhibidor de la migración de los macrófagos (*MIF*) intervienen en aspectos de regulación, y el factor de necrosis tumoral alfa (*TNFα*) afecta el desarrollo del sistema nervioso central.

Además, se ha identificado en varios estudios que el balance de citocinas puede afectar el estado de ánimo, el sueño y la interacción social en general.

Autoanticuerpos que afectan al SNC

Como se indica en la tabla, también se ha demostrado la presencia de autoanticuerpos contra proteínas y células del sistema nervioso central en estudios de niños con autismo.

La presencia de autoanticuerpos se define como un fenómeno de autoinmunidad, esto es, una respuesta de inmunidad adaptativa dirigida contra antígenos del propio individuo. En ese sentido, se han descrito anticuerpos contra: células del aparato de Golgi, la proteína básica de mielina, células endoteliales, células del cerebelo y contra proteínas del tálamo y del hipotálamo.

Ciertas investigaciones han demostrado que la presencia de autoanticuerpos en el sistema nervioso central afecta adversamente las señales neuronales y, por lo tanto, contribuye a las manifestaciones de conducta alterada en el autismo. Sin embargo, la presentación de condiciones autoinmunes tales como lupus eritematoso no es más común en niños(as) con autismo.

Alergias

Inicialmente, los estudios no demostraron una asociación entre condiciones alérgicas y el autismo debido a la ausencia de grupos controles y a la falta de criterios diagnósticos uniformes para los problemas alérgicos.

Recientemente, varios investigadores han reportado una frecuencia más alta de manifestaciones alérgicas como asma bronquial, dermatitis atópica, rinitis alérgica y alergia a alimentos en niños con autismo.

Se han descrito casos de personas con autismo donde el control de la condición alérgica ha resultado en una mejoría de los síntomas conductuales.

La presencia de alergias en niños y niñas con autismo se ha relacionado con el hecho de que su sistema inmune en la periferia está dominado por el eje de linfocitos colaboradores tipo 2 (*Th2 - T helper 2*), o sea, que la producción de citocinas mantiene a los linfocitos colaboradores tipo 2 en predominio sobre los linfocitos colaboradores tipo 1 (*Th1 - T helper 1*).

Conclusión

Los resultados de los estudios que demuestran una disfunción del sistema inmune en niños(as) con autismo apuntan hacia la necesidad de continuar el esfuerzo investigativo en esta área.

La mayor parte de los estudios se basan en poblaciones de autismo heterogéneas y con número de casos limitados. La identificación adecuada de la población a estudiarse es fundamental, ya que es posible que las alteraciones inmunológicas estén presentes solamente en un subgrupo de los TCA. 

Referencias

1. Ratajczak, H.V. Theoretical aspects of autism: causes – a review. *J Immunotoxicology*. 2011; 8(1): 68-79.
2. Goines, P. and Van der Water, J. Immunology and cytokines. *Curr Opin Neurol* 2010; 23(2): 111-117.
3. Ashwood, P., Wills, S. and Van der Water, J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *J Leukoc Biol* 2006; 80: 1-15.
4. Mostafa, G.A. and Al-Ayadhi, L.Y. The relationship between the increased frequency of serum antineuronal antibodies and the severity of autism in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16(5): 464-468.
5. Jyonouchi, H. Autism spectrum disorders and allergy: observation from a pediatric allergy/immunology clinic. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6(3): 397-411.