

Clínica de la epilepsia en los trastornos del espectro autista

J.A. Muñoz-Yunta ^a, B. Salvadó ^a, T. Ortiz-Alonso ^b, C. Amo ^b,
A. Fernández-Lucas ^b, F. Maestú ^b, M. Palau-Baduell ^c

CLINICAL FEATURES OF EPILEPSY IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Summary. Autism is a rare disease, but is currently in vogue. An incidence of 1/1 000 has been estimated for early childhood autism, but in autism spectrum the incidence can reach 30/1,000. The clinical characteristics of autism are cognitive language disorders, lack of social interaction, obsessive behaviours with stereotypic movements and epilepsy. For some authors it is an associated symptom while for others it is a cardinal symptom of the disease. Epilepsy in autism, as an association, was reported as early as 1943 by Leo Kanner, in describing his initial work involving 11 cases and how one of them suffered from epilepsy. In 1960, the prevalence of epilepsy among autistic patients was evaluated and found to be much higher than in the normal population. The figures differ from author to author, but really they depend on age: the higher the age, the greater the prevalence of epilepsy. It was in fact this detail that drew our attention to this issue, and triggered the first questions in our research into autism and epilepsy. The series vary from 4 to 86%, depending on the methodology used to confirm the epilepsy. In our casuistics, between the ages of 1 and 18 years, 20% of these children with autism spectrum disorders suffer some kind of epileptic seizures, and 80% suffer what other researchers call 'subclinical seizures'. In this paper, the symptomatology of the most important subclinical seizures that have been observed in these children is presented; the diseases associated with autism are commented on; the concept of primary and secondary autism is discussed; we explain why seizures occur in autism and their consequences as a neurodevelopmental disorder, and we put forward an interesting hypothesis within our general theory of autism. We also comment on the importance that the use of magnetoencephalography in the study of autism has in our research. [REV NEUROL 2003; 36 (Supl 1): S61-7]

Key words. Autism spectrum disorders. Magnetoencephalography. Primary autism. Secondary autism. Subclinical epilepsy.

INTRODUCCIÓN E HISTORIA

La palabra autismo fue empleada por primera vez en psiquiatría por Bleuler [1] en 1911, para describir pacientes esquizofrénicos con interacciones sociales anómalas. Leo Kanner [2], también psiquiatra, acuñó el término en 1943 para describir las características conductuales similares en un grupo de 11 niños, y lo definió como 'la inhabilidad innata para desarrollar el contacto afectivo, biológicamente determinado con las personas', con una grave alteración de la capacidad de la comunicación y comportamientos repetitivos y estereotipados; supuso una herencia autosómica recesiva. Simultáneamente, Asperger [3] utilizó el término 'autista' a un cuadro similar en un niño de Viena. El síndrome lo caracterizó con un contacto social muy perturbado, aunque posible y superficial, desarrollo de intereses, actividades y pautas de comportamiento restringidas y repetitivas, ausencia de progreso y trastornos del pensamiento, así como una disociación afectiva, pero sin retraso significativo del lenguaje. Kanner y Asperger describieron por primera vez el autismo primario, conocido por el término 'autismo infantil precoz', además de presentar por primera vez dos formas de autismo, o mejor dicho el inicio del concepto 'trastorno del espectro autista', que muchos años después se aceptaría por consenso. Pero los abanderados de la idea del 'espectro autista, que incluyeron a todos los niños con rasgos

autistas y cuadros de trastornos del desarrollo, fueron Wing y Gould [4], que describieron también las alteraciones nucleares, que se conocen como 'la tríada de Wing'.

Por otra parte, Heller [5] obtuvo una intensa descripción de seis niños, con una pérdida progresiva del lenguaje, un retroceso de las adquisiciones madurativas y un trastorno desintegrativo de la infancia, conocido como la demencia de Heller. Siempre se observa un período de desarrollo normal, al menos durante los dos primeros años, en el que el niño presenta habilidades adecuadas de comunicación, relación social, juego y conducta adaptativa. Este desarrollo normal queda interrumpido por un proceso —a veces conocido, infeccioso, meningoencefalic, bacteriano o vírico, y otras veces no conocido, con o sin fiebre—, en el que aparece una pérdida de las habilidades madurativas, especialmente de tipo cognitivo, lenguaje, inteligencia general y hábitos o parámetros etológicos. Se forja, así, el llamado 'autismo secundario'; el trastorno desintegrativo de la infancia queda bien plasmado en el trabajo de Volkmar et al [6] en 1997.

El estudio neurobiológico del autismo se inició en la década de 1960, a partir de las siguientes líneas de observación:

- La observación de una proporción significativa de niños autistas, que desarrollan una epilepsia.
- En niños nacidos en 1964, cuando la rubéola no estaba controlada, algunos niños de madres infectadas sufrieron significativamente más incidencia de autismo.
- La demostración de que los familiares con niños autistas eran iguales que los familiares de los niños con otros trastornos neurológicos e iguales que los familiares de niños normales.

Este primer punto fue primordial en nuestras investigaciones. A través de la observación seguimos a un grupo de niños muy pequeños, a partir de seis meses de vida, al presentar estereotipias

Recibido: 04.02.03. Aceptado: 05.02.03.

^a Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. IMAS. Barcelona. ^b Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego. Universidad Complutense. Madrid. ^c Centro de Neuropsicobiología. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. J.A. Muñoz-Yunta. Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Passeig Marítim, 25. E-08003 Barcelona. Fax: +34 932 483 000. E-mail: 10030amy@telefonica.net

© 2003, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla I. Aspectos epidemiológicos de la epilepsia en el autismo: según autores.

Año	Autor	Intervalo de edad	TEA	TEA + epilepsia	% epilepsia/TEA
1971	Kanner	29-30	11	2	28,6
1989	Díez-Cuervo	3-25	186	40	21,5
1990	Wollmar y Nelson	2-23	192	41	21,4
1995	Rohmer et al	2-16	144	24	17,0
1996	Nordin y Gillberg	5-19	27	10	37,0
1997	Tuchmann y Rapin	2-28	585	66	11,3
1998	Díez-Cuervo	2-33	238	61	25,6
1998	Kobayashi y Murata	18-33	168	33	19,6
2000	Giovanardi-Rossi et al	12-29	60	23	38,4
2000	Muñoz-Yunta et al	1-18	25	5	20,0

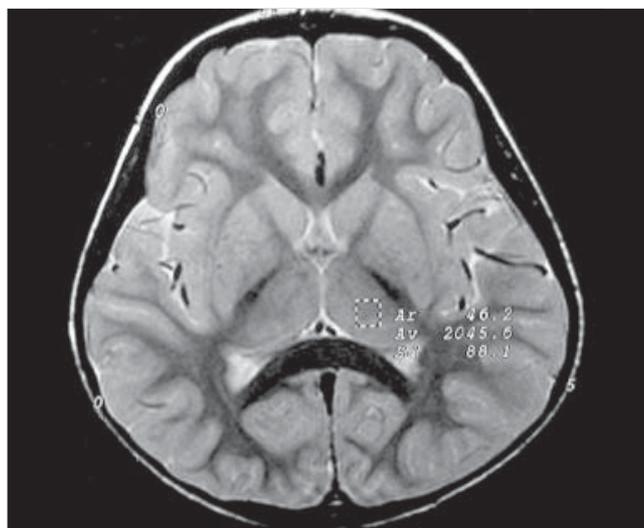


Figura 1. Localización volumen tálamo izquierdo para análisis espectrocópico.

manuales, que nosotros hemos denominado ‘actividad patológica oculomaneal’, que se definen como ‘las estereotipias exhibidas por los trastornos del desarrollo, que son consecuencia de un trastorno importante en el proceso de maduración, con paro y bloqueo del paso del somatograma a la somatognosia’. Este seguimiento nos hizo comprobar esa proporción significativa de niños autistas con crisis epilépticas.

EPIDEMIOLOGÍA DE AUTISMO Y EPILEPSIA

El autismo infantil tiene unas tasas de prevalencia en la población general de dos a cinco casos por 10.000. Lotter [8] obtuvo unas tasas de prevalencia del 4,5 por 10.000, resultados que confirmaron otros autores, como Brask [9] y Treffert [10]. Sin embargo, cuando se incluyen casos de retraso mental, rasgos autistas o se habla en general de trastornos generalizados del desarrollo típicos y atípicos, las tasas de prevalencia se elevan por encima de 30 por 10.000. El autismo es más frecuente en niños que en niñas, en una proporción de 5/1, según Zahner y Pauls [11].

Las crisis epilépticas en el trastorno del espectro autista se encuentran bien referenciadas, generalmente bajo el concepto de epilepsia como síntoma asociado. Existen numerosos trabajos, unos coinciden en sus porcentajes y otros son algo dispares, pero si ambos se comparan se observan que los grupos por edades no son nada uniformes (Tabla I) y que el tanto por ciento aumenta cuando el grupo es de mayor edad. La mayoría de los autores piensan que el aumento de la epilepsia en los niños autistas no estaría en relación con el autismo en sí [12-15], sino con el retraso mental asociado, mientras que otros no encuentran esta relación [4,16]. Nosotros pensamos que dependen de varias variables, y entre ellas la edad y el grado de gravedad del trastorno del espectro autista. Llama la

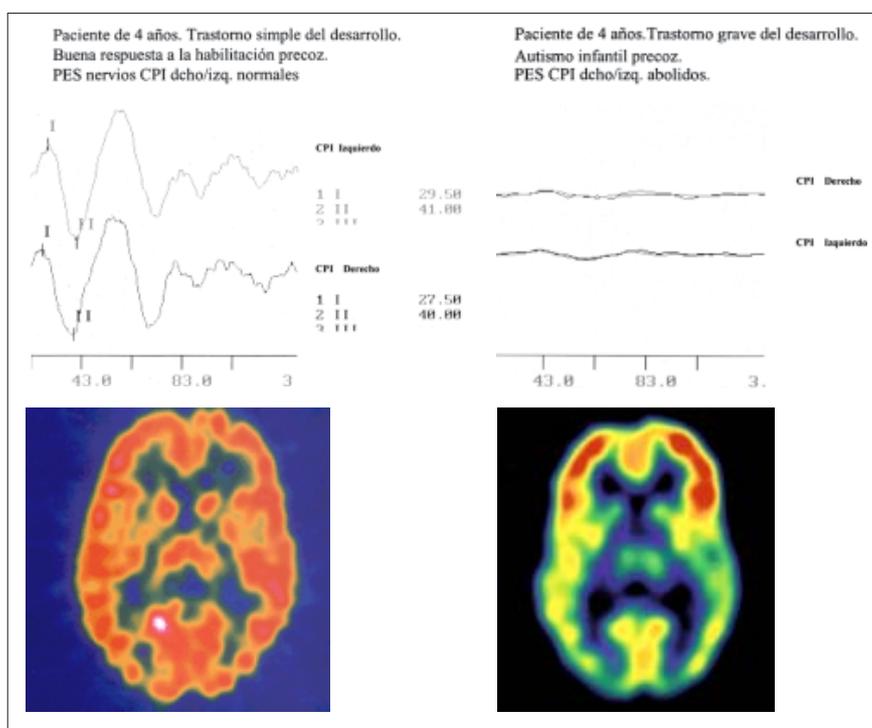


Figura 2. Potenciales evocados somestésicos (PES) y PET cerebral en paciente control (izquierda) y en paciente autista (derecha).

atención, pues, la epilepsia en niños autistas *savants* y en trastornos del espectro autista ligeros [16-19], lo que hace pensar que la relación entre autismo y epilepsia es algo más que un síntoma asociado, es, mejor dicho, un síntoma claro de la enfermedad.

MOTIVO DEL ESTUDIO

La alta incidencia de epilepsia en nuestros pacientes nos obligó a través del método observacional estudiar los niños que tenían epilepsia clínica, así como con métodos más sofisticados, como la polisomnografía y en ocasiones con monitorizaciones de día, con el fin de encontrar el correlato clínica y actividad eléctrica epileptogénica. Por

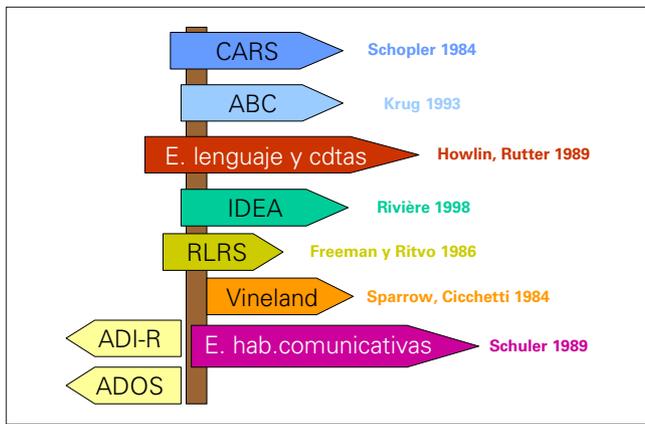


Figura 3. Escalas y registros de conducta para pacientes con trastornos del espectro autista.

Tabla II. Manifestaciones expresadas por pacientes con trastornos del espectro autista y observadas mediante los tests observacionales/vídeo.

Crisis subclínicas
Crispación palpebral sostenida
Sintomatología auditiva (se tapan los oídos)
Facies de temor o pánico
Manifestaciones de conducta extraña y agresiva
Automatismos
Orofaringeo
Gestuales
Deambulatorios
Verbales
Signos autonómicos
Palidez
Enrojecimiento
Sialorrea
Midriasis
Deseo constante de:
Orinar
Beber
Trastornos del sueño

otra parte, teníamos estudiado un buen número de pacientes mediante resonancia magnética (RM) y espectroscopia talámica [20] (Fig. 1), potenciales evocados somestésicos [21] (Fig. 2) y con tomografía por emisión de positrones (PET) [22]. Nos habíamos planteado las siguientes cuestiones: ¿Qué papel tiene el tálamo en la fisiopatología del autismo? ¿Está afectada la vía talamocortical/corticotalámica en el autismo? ¿Está relacionado el tálamo con la epilepsia? A los que tenían autismo y no presentaban crisis clínicas, el método observacional se agudizó, a la vez que nuestro equipo de psicólogos psicométristas practicó una historia clínica y administró una batería de

tests específica para trastornos del espectro autista [23]. El RLRS (*real life rating scale*) [24] utiliza un sistema de registro mediante vídeo, con cuya observación detenida nos permitió ver que los niños autistas presentan crisis epilépticas de poca expresión o subclínicas.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Considerando que existe una actividad epileptiforme en los paradigmas neurobiológicos, como en el Landau-Kleffner, esclerosis tuberosa y otros síndromes regresivos o diferidos, sería útil saber qué zonas o regiones cerebrales están implicadas en los trastornos del espectro autista. La técnica innovadora de la magnetoencefalografía podrá definir mejor las zonas del cerebro que están implicadas en el origen de la actividad epileptiforme, tanto en el ámbito cortical superficial, cortical profundo y subcortical.

PACIENTES Y MÉTODOS

Los criterios de inclusión para la muestra fueron: edades entre 1 y 18 años, tener un diagnóstico de trastorno del espectro autista, mediante metodología consensuada, y sufrir un trastorno primario. Es decir, quedaron excluidos todos los pacientes con enfermedades asociadas o autismo secundarios conocidos, y pacientes con antecedentes perinatales y posnatales que interfiriesen el proceso de maduración.

Se estudiaron 25 pacientes, diagnosticados con trastornos del espectro autista, mediante criterios de diagnósticos clásicos de autismo: CIE10, DSMIV y CM. A todos se les practicaron escalas y registros de conducta para pacientes del espectro autista (Fig. 3) y una magnetoencefalografía (MEG).

La MEG es una técnica de registro de los campos magnéticos de origen biológicos, de una gran incidencia e importancia científica. Es una técnica no invasiva de registro de la actividad funcional del cerebro, mediante la cual se captan campos magnéticos que permiten investigar las relaciones de las estructuras cerebrales y sus funciones. En cuanto a su procedimiento, se realizó un registro magnetoencefalográfico, utilizando un *whole-head* MEG system Magnes 2.500 WH de 148 canales (4D Neuroimaging Inc., San Diego, CA), dentro de una habitación aislada de los campos magnéticos externos. Junto con el registro de la actividad magnética cerebral, se adquirió de forma simultánea el electroencefalograma (EEG), electrocardiograma (ECG) y electroculograma (EOG). El EEG se realizó siguiendo el sistema internacional 10/20, mientras que mediante el ECG y el EOG se controlaron posibles artefactos así como los patrones de sueño de los pacientes.

Durante el proceso de adquisición de la señal los pacientes estuvieron sedados, a excepción de dos casos. La duración del registro fue de 20 minutos, utilizando un filtro paso-banda de 0,1-100 Hz y un *sample rate* de 678,17 Hz. Las señales magnéticas y eléctricas se digitalizaron y filtraron paso-banda 1-70 Hz para su posterior análisis.

Antes del registro de la señal MEG-EEG, se digitalizó la cabeza de cada uno de los pacientes utilizando un lápiz óptico. Este procedimiento permite calcular la curvatura local para cada grupo de canales y posteriormente la aplicación de un modelo esférico para el cálculo y localización de los dipolos. Este cálculo se basa en una técnica numérica iterativa *of the conventional least-squares search*.

Los criterios de selección de dipolos para las espigas y ondas agudas fueron: un coeficiente de correlación superior a 0,97, un RMS (*root mean square*) de 400 fT o superior, un momento dipolar magnético inferior a 400 nA por metro y una bondad de ajuste superior a 0,95. La localización espacial de los dipolos se realizó siguiendo un modelo de dipolo simple equivalente de corriente (ECD).

RESULTADOS

De los 25 pacientes analizados, la relación varón/hembra fue de 21/4. Cinco pacientes presentaron epilepsia clínica (20%), uno de ellos había sufrido en tres ocasiones un *status* epiléptico que obligó al ingreso y al tratamiento en la UCI. El tipo de crisis de los cinco pacientes fue de crisis parciales complejas, secundariamente generalizadas. Los 20 casos que no presentaban crisis parciales complejas secundariamente generalizadas presentaban crisis subclínicas; el tipo más observado en un 90% de los casos fue de crispación palpebral sostenida, seguido de mirada fija, facies de pánico y oclusión de pabellones auriculares (Tabla II).

12 pacientes sufrían un autismo infantil precoz, que se consideraron como trastornos agudos o graves del espectro autista (48%). Las descargas epilépticas eran mas frecuentes en la región perisilviana del hemisferio izquierdo, 10 pacientes tenían descargas bilaterales, pero predominantemente en el hemisferio izquierdo. Hubo cuatro casos que se consideraron trastornos moderados del espectro autista, y que sufrían síndrome de Asperger (16%), dos varones y dos hembras; dos varones y una hembra pueden considerarse como autistas inteligentes o *savants*. Tres casos presentaron descargas rolándicas de escasa significación, y uno descargas occipitales. El resto de los pacientes, nueve casos (36%), se consideraron trastornos ligeros o leves del espectro autista: seis casos presentaron descargas silvianas de poca significación, dos en la región frontal bilateral y uno en la temporal derecha unilateral (Figs. 4 y 5).

DISCUSIÓN

Con mayor frecuencia y precisión, las investigaciones sobre autismo ponen de manifiesto la existencia de alteraciones cerebrales de tipo funcional en el sistema nervioso central (SNC), que pueden estudiarse mediante procedimientos de neurofisiología y técnicas de neuroimagen sofisticadas. Los hallazgos sugieren que existe una causa genética con interacción ambiental predispuesta, que produce una alteración funcional en las zonas cortico-subcorticales, predominantemente del hemisferio izquierdo, zonas frontotemporales y pericircundantes a la cisura silviana, lo que favorece la no adquisición de los aspectos madurativos de la vigilancia, empatía, autoconciencia, lenguaje comunicativo y sociabilización. Este mecanismo fisiopatogénico está presente también en el síndrome de *savant*, con la particularidad que las habilidades se forjan en el hemisferio derecho.

La especial incidencia de epilepsia en el autismo se produce en el ámbito prenatal, en los primeros estadios madurativos cercanos al proceso de migración neuronal, y en la fase de maduración de los circuitos intracorticales y corticosubcorticales talámicos. Un paradigma en el autismo secundario es la esclerosis tuberosa (ET); se obtienen autismos de dos formas: el autismo secundario clásico, es decir, el niño desarrolla crisis epilépticas, y posteriormente se produce un fracaso en el desarrollo y en la adquisición de aspectos madurativos adecuados, cumpliendo criterios clínicos de ET; y una forma de autismo primario, en el que el niño comienza con el fracaso del desarrollo y la falta de adquisición de los aspectos madurativos de la cognición y del lenguaje, para posteriormente aparecer epilepsia y lesiones clásicas intracerebrales, fácilmente objetivables con neuroimagen de primera generación o con una tomografía computarizada (TAC). Sobre el paradigma autismo ET, en la forma secundaria ha sido ampliamente descrito por importantes autores [25-29].

Que sepamos, se han identificado mutaciones de dos genes distintos, el TSC1 en el cromosoma 9_q34 y el TSC2 en el cromosoma

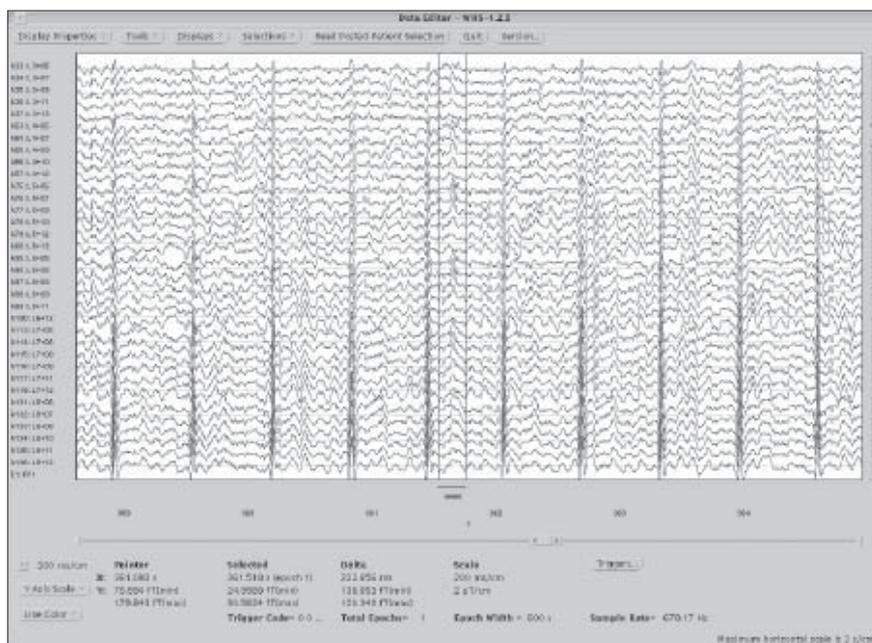


Figura 4. Trazado magnetoencefalográfico en paciente autista con síndrome de Asperger. El recuadro señala la actividad de puntas patológicas.

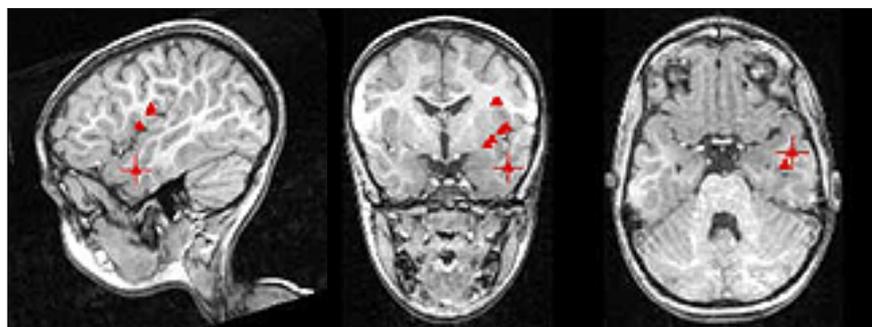


Figura 5. MEG + RM = MSI. Representación de los dipolos asociados con la aparición de actividad epiléptogena en un trastorno del espectro autista muy grave.

soma 16 [30-33], que causan un trastorno clínico muy parecido a la ET. Esta investigación se debería seguir en todos los niños que presenten autismo con alguna mancha hipocroma.

Es interesante destacar que en todos nuestros pacientes que padecen trastornos del espectro autista presentan manchas hipocrómicas y de café con leche; en ocasiones con una mínima expresión de una sola mancha, y en otras la mancha hipocrómica es característica y de localización bastante típica (Figs. 6 y 7), de lo que deducimos que existe relación, por lo que aconsejamos también investigar los tejidos procedentes de otras hojas blastodérmicas.

En cuanto a las crisis clínicas, en forma de crisis parciales secundariamente generalizadas o no, halladas en cinco de nuestros pacientes, son la expresión patológica de estructuras del lóbulo temporal, en particular la amígdala y el hipocampo. Por otra parte, la expresión que se muestra en los dipolos de la MEG, en áreas perisilvianas, corresponde a estas crisis, de corta duración y tan variada expresión. Estas vienen acompañadas de sintomatología cognitiva, alteraciones auditivas, visuales, facies de pánico, mirada fija, automatismos orofaríngeos, gestuales y demás sintomatología vegetativa. Las crisis se han observado en nuestros 20 pacientes, que al objetivarlas con metodología de sistemas



Figura 6. Mancha de café con leche de bordes irregulares frecuentemente observada en niños con trastorno del espectro autista.



Figura 7. Mancha acrómica de aspecto lanceolado y bordes irregulares frecuentemente observada en niños con trastorno del espectro autista.

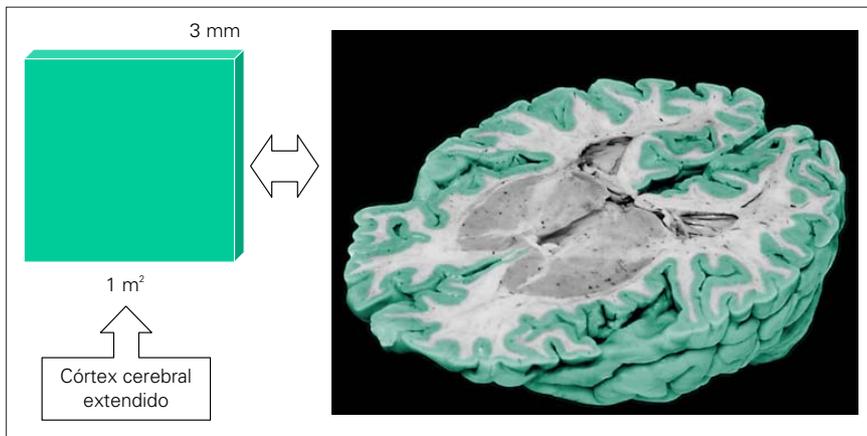


Figura 8. Explicación de las crisis subclínicas. Obsérvese la impresionante extensión del córtex cerebral en donde se albergan 300.000 millones de neuronas, 10.000 millones de las cuales son neuronas motoras, encargadas de la expresión clínica en las crisis; el resto, constituido por las neuronas intermedias, también pueden sufrir epilepsia (tomado del CD-Rom Sylvius Ariel Neurociencia).

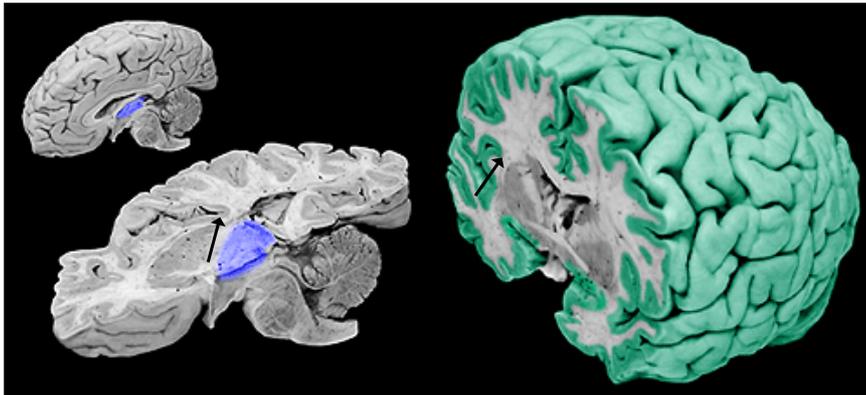


Figura 9. Causa de las crisis subclínicas. La MEG puede localizar dipolos en el córtex de cisura silviana en extrema proximidad con el tálamo. Córtex profundo que no se puede captar mediante el EEG (tomado del CD-Rom Sylvius Ariel Neurociencia).

de registro, debemos de reconsiderarlas como auténticas crisis clínicas, que otros autores también han observado [34-36] y que en la actualidad se consideran comportamientos anómalos o comórbidos del autismo.

Los estudios con PET [37-38] en el autismo han demostrado zonas hipometabólicas corticales, especialmente en las del lóbulo temporal y el giro angular, pero no han encontrado o no se han fijado en el hipometabolismo talámico, presente en nuestra serie

estudiada con PET [7]. La participación del tálamo en el proceso epiléptico tiene dos explicaciones, una por proximidad al córtex profundo de la cisura silviana (Figs. 8 y 9), y otra, por la relación existente a través de los circuitos funcionales talamocorticales y corticotálamicos. Esta situación fisiopatológica concuerda con la moderna teoría de que las crisis parciales son un trastorno regional de redes neuronales corticosubcorticales y no solamente corticales.

Las descargas epilépticas que se encontraron mediante el estudio MEG fueron predominantemente en la zona perisilviana y en el hemisferio izquierdo. Esta situación anómala funcional explica la falta de adquisición de los aspectos madurativos cognitivos, comunicativos del lenguaje y de sociabilización. Cuando en los pacientes la actividad epiléptica es bilateral, el grado de afectación es más grave, lo que explica el déficit de adaptación plástica pasa asumir funciones en el hemisferio derecho, situación observada en los *savants*, que generalmente suelen ser zurdos o ambidiestros.

Las expresiones epileptiformes del espectro autista a través de la MEG quedan representadas perfectamente en las figuras 4 y 5.

Aunque la prevalencia de la actividad epileptiforme de la MEG en el autismo todavía no se ha determinado, existe algún estudio al respecto en el que se demuestra una alta prevalencia en la actividad epileptiforme [39]. En este estudio la población seleccionada de una historia de regresión que se analizó por la MEG alcanzó anomalías epileptiformes en un 82%.

En nuestra serie, el 20% presentó crisis clínicas, y prácticamente por las edades de nuestros pacientes se comportaban no muy distantes de las series analizadas. Con respecto a las alteraciones en la MEG, un 92 % de los casos presentó alteraciones, a pesar de sufrir crisis clínicas sólo en cinco casos; el resto de los casos (20/25) habían presentado episodios de crispación palpe-

bral, gritos repentinos y patrones de taparse los oídos, conductas que deben ser consideradas en niños normales como actividades paroxísticas escondidas o enmascaradas.

La alta incidencia de actividad epileptiforme podría achacarse a la anestesia, ya que el sueño de ondas lentas puede activar las descargas interictales. Aunque desgraciadamente no se ha dispuesto de un grupo control, cuatro de nuestros pacientes no se sometieron a sedación, ya que prestaron colaboración, y precisamente estos pacientes no se consideraron como trastornos del espectro autista graves, sino que dos fueron moderados y dos ligeros. Por otra parte, en el trabajo de Lewine, ocho niños no autistas fueron sedados, y se pudo comprobar que los agentes sedantes *per se* no inducían a una actividad epileptiforme en los sitios característicos del autismo.

En conclusión, hemos encontrado una alta incidencia de epilepsia en nuestros pacientes con trastornos de espectro autista. Las crisis subclínicas aunque sean sutiles deben ser consideradas como crisis clínicas, ya que pueden objetivarse cuando se observa al paciente detenidamente. También hemos observado

en la mayoría de nuestros pacientes la presencia de manchas de café con leche y acrómicas, lo que apoya una disfunción regional cortical.

Mediante la MEG hemos detectado alteraciones epileptiformes de crisis clínicas y subclínicas en los trastornos del espectro autista. La MEG ha definido y localizado las regiones corticales más características del espectro autista:

- Región parietotemporal, cisura perisilviana y lóbulos de la ínsula para los trastornos graves.
- Variaciones de localización para el síndrome de Asperger, regiones occipitales y regiones rolándicas.
- Las formas leves o moderadas del espectro autista se expresan en la MEG con la misma localización que las formas graves, ocupando menos espacio e intensidad.

El tálamo de los pacientes con trastornos del espectro autista podría estar funcionalmente alterado, como se ha objetivado mediante RM con la espectroscopia, potenciales evocados somestésicos y la PET. Su trastorno funcional se debe al proceso patológico epiléptico regional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bleuler E. Tratado de Psiquiatría. Lehrbuch der Psychiatrie. Berlin: Springer Verlag; 1911.
2. Kanner L. Autistic disturbance of affective contact. *Nerv Child* 1943; 2: 327-50.
3. Asperger H. Die 'Autistischen Psychopathie' im Kindesalter. *Arch Psychiatr* 1944; 117: 76-136.
4. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interactions and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord* 1979; 9: 11-29.
5. Heller T. Über dementia infantilis. *Zeitschrift für Kinder-forsch* 1930; 37: 661-7.
6. Volkmar FR, Klin A, Marans V, Cohen DJ. Childhood disintegrative disorder. In Cohen DJ, Volkmar FR, eds. *Handbook of autism and pervasive disorders*. New York: Wiley; 1997. p. 47-5.
7. Muñoz-Yunta JA, Maldonado A. El autismo, un modelo de los trastornos generalizados del desarrollo. Su explicación a través de la neurología evolutiva y estudio mediante tomografía por emisión de positrones. In Martos J, Rivière A, eds. *Autismo: comprensión y explicación actual*. Madrid: Inersio; 2000.
8. Lotter V. Follow-up studies. In Rutter M, Schopler E, eds. *Autism: a reappraisal of concepts and treatment*. Nueva York: Plenum Press; 1978.
9. Brask BH. The need for hospital beds for psychotic children: and analysis based on a prevalence investigation in the country of Arthus. *Ugeskr Laeger* 1997; 129: 4321-70.
10. Treffler DA. The epidemiology of infantile autism. *Arch Gen Psychiatry* 1970; 22: 431-8.
11. Zahner GEP, Pauls AL. Epidemiology surveys of infantile autism. In Cohen DJ, Donnellan AM, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. New York: John Wiley; 1987. p. 199-210.
12. Rohmer JG, Bursztejn C, Nobels P, Dañino-Grillata A, Pomes JC, Chauvin A. Psychoses infantiles et pathologie organique: résultats d'une étude sur 144 cas. *Encéphale* 1995; 21: 307-16.
13. Rutter M. Autistic children. Infancy and adulthood. *Semin Psychiatry* 1970; 2: 435-50.
14. Tsai L, Steward MA, August G. Implication of age differences in the familial transmission of infantile autism. *J Autism Dev Disord* 1981; 11: 165-73.
15. Oller-Daurella L, Oller-Ferrer Vidal L. Atlas de crisis epilépticas. Barcelona: Ciba Geigy; 1981. p. 321-3.
16. Nordin V, Gillberg Ch. Autism spectrum disorders in children with physical or mental disability or both. I: Clinical and epidemiological aspects. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 297-313.
17. Decking EY, MacMahon B. The incidence of seizures among children with autistic symptoms. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 1310-2.
18. Gillberg C. Outcome in autism and autistic-like conditions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 1991; 30: 375-82.
19. Rapin I. Autistic regression and disintegrative disorder: How important the role of epilepsy? *Semin Pediatr Neurol* 1995; 2: 278-85.
20. Perich-Alsina J, Aduna de Paz M, Valls A, Muñoz-Yunta JA. Espectroscopia por resonancia magnética en el autismo. *Rev Neurol* 2002; 34 (Supl 1): S68-71.
21. Muñoz-Yunta JA, Valls-Santassusana A, Torrent-Font C, Palau-Baduell M, Martín-Muñoz A. Nuevos hallazgos neurofuncionales en los trastornos del desarrollo. *Rev Neurol* 2001; 33: 250-91.
22. Muñoz-Yunta JA, Freixas A, Valls-Santassusana A, Maldonado A. Estereotipias, trastornos del desarrollo y estudios con neuroimagen. *Rev Neurol* 1999; 28: 24-31.
23. Salvadó B, Muñoz-Yunta JA, Freixas A, Palau M, Contoux S, Valls A. Estrategias habilitadoras en los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol* 2002; 35: 165.
24. Freeman BJ, Edward R, Ritvo MD, Yocota A, Ritvo A. A scale for rating symptoms of patients with the syndrome of autism in real life settings. *J Am Acad Child Psychiatr* 1986; 15: 130-6.
25. Gillberg IC, Gilberg C, Ahlsen G. Autistic behavior and attention deficits in tuberous sclerosis. A population-based study. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 50-6.
26. Tuchman RF. Epilepsy, language, and behavior: clinical models in childhood. *J Child Neurol* 1994; 9: 95-102.
27. Olsson I, Gillberg C, Steffenburg S. Epilepsy in autism and autistic-like conditions: A population-based study. *Arch Neurol* 1988; 45: 666-8.
28. Corbett J. Epilepsy and mental retardation: a follow up study. In Parsonage M, ed. *Advances of Epilepsy. XIV Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press; 1983. p. 207-14.
29. Smalley SL, Tanguay PE, Smith M, Gutiérrez G. Autism and tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* 1992; 22: 339-55.
30. Consortium ECTS. Identification and characterization of the tuberous sclerosis on cromosoma 16. *Cell* 1993; 75: 1305-15.
31. Roach ES, Gómez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998; 13: 624-8.
32. Van Slegtenhorst M, De Hoogt R, Hermans C. Identification of the tuberous gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997; 277: 805-8.
33. Demeyer MK, Barton S, Demeyer WE, Norton JA, Allen J, Steeler R. Prognosis in autism: a follow-up study. *J Autism Child Schizo* 1973; 3: 199-246.
34. Cooper JE. Epilepsy in a longitudinal survey of 5000 children. *Br Med J* 1965; 1: 1020-2.
35. Schreiber L, Charlop MH. Autismo infantil. In Ollendick TH, Hersen M, eds. *Psicología infantil*. Barcelona: Martínez Roca; 1993. p. 132-58.
36. Stores G, Zaiwalla Z, Bergel N. Frontal lobe complex partial seizures in children: a form of epilepsy at particular risk of misdiagnosis. *Dev Med Child Psychol* 1991; 33: 998-1009.
37. Chugani H, Shields W, Shewmond. Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol* 1990; 27: 406-13.
38. Chugani H, Conti J. Etiological classification of infantile spasms in 140 cases: role of positron emission tomography. *J Child Neurol* 1996; 11: 44-8.
39. Lewine JD, Andrews R, Chez M, Patil AA, Devinsky O, Davis JT, et al. Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders. *Pediatrics* 1999; 104: 405-18.

**CLÍNICA DE LA EPILEPSIA
EN LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA**

Resumen. El autismo es una enfermedad rara, pero está de moda. Se estima una incidencia de 1/1.000 para el autismo infantil precoz, pero en el espectro autista la incidencia puede llegar a ser de 30/1.000. Las características clínicas del autismo son: trastornos cognitivos del lenguaje, falta de interacción social, comportamientos obsesivos con estereotipias y epilepsia. Para algunos autores es un síntoma asociado, y para otros, un síntoma cardinal de la enfermedad. La epilepsia en el autismo, como asociación, ya la citó en 1943 Leo Kanner, al describir en su trabajo inicial de 11 casos que uno de ellos padecía epilepsia. En 1960 se valoró la prevalencia de la epilepsia en los autistas, mucho mayor que en la población normal. Existen cifras dispares, según los autores, pero en realidad las cifras en aumento dependen de la edad: a mayor edad, mayor prevalencia de epilepsia, dato que nos llamó la atención para interesarnos en el tema, y en el que surgieron las primeras preguntas de nuestra investigación en autismo y epilepsia. Las series varían entre el 4 y el 86%, dependiendo también de la metodología utilizada para confirmar la epilepsia. En nuestra casuística, entre 1 y 18 años de edad, el 20% de estos niños con trastorno del espectro autista padece algún tipo de crisis epilépticas, y un 80% padece lo que otros investigadores denominan 'crisis subclínicas'. Se presenta la semiología de las crisis subclínicas más importantes que se han encontrado en estos niños, se comentan las enfermedades asociadas al autismo, se discute el concepto de autismo primario y secundario, se explica el porqué de las crisis en el autismo y sus consecuencias como trastorno neuroevolutivo, y se propone una hipótesis interesante dentro de nuestra teoría general del autismo. Asimismo, se comenta también la importancia que tienen en nuestras investigaciones en magnetoencefalografía en el estudio del autismo. [REV NEUROL 2003; 36 (Supl 1): S61-7]

Palabras clave. Autismo primario. Autismo secundario. Epilepsia subclínica. Magnetoencefalografía. Trastorno del espectro autista.

**CLÍNICA DA EPILEPSIA
NAS PERTURBAÇÕES DO ESPECTRO AUTISTA**

Resumo. O autismo é uma doença rara, no entanto está na moda. Estima-se uma incidência de 1/1.000 para o autismo infantil precoce, no entanto no espectro autista a incidência pode chegar a ser de 30/1.000. As características clínicas do autismo são: perturbações cognitivas da linguagem, falta de interação social, comportamentos obsessivos com estereotipias e epilepsia. Para alguns autores, é um sintoma associado e para outros um sintoma cardinal da doença. A epilepsia no autismo, como associação, foi citada em 1943 por Leo Kanner, ao descrever no seu trabalho inicial de 11 casos, num dos quais o doente apresentava epilepsia. Em 1960 valorizou-se a prevalência da epilepsia nos autistas, em que era muito maior do que na população normal. Existem valores divergentes, dependendo dos autores, mas na realidade os números crescentes dependem da idade: quanto maior a idade, maior a prevalência da epilepsia, dado que nos chamou a atenção para nos interessarmos neste tema, e no qual surgiram as primeiras perguntas da nossa investigação no autismo e na epilepsia. As séries variam entre 4 e 86%, dependendo também da metodologia utilizada para confirmar a epilepsia. Na nossa casuística, entre 1 e os 18 anos, 20% destas crianças com perturbação do espectro autista apresentam algum tipo de crises epilépticas, e 80% padecem do que outros investigadores denominam 'crises subclínicas'. Apresenta-se a semiologia das crises subclínicas mais importantes encontradas nestas crianças; comentam-se as doenças associadas ao autismo; discute-se o conceito de autismo e suas consequências, como perturbação neuroevolutiva, e propõe-se uma hipótese interessante dentro da nossa teoria geral do autismo. Desta forma, comenta-se também a importância que têm a magnetoencefalografia nas nossas investigações, no estudo do autismo. [REV NEUROL 2003; 36 (Supl 1): S61-7]

Palavras chave. Autismo primário. Autismo secundário. Epilepsia subclínica. Magnetoencefalografia. Perturbação do espectro autista.