

Autismo y epilepsia

José A. Muñoz Yunta, Montserrat Palau, Berta Salvadó, Antonio Valls

RESUMEN

Múltiples estudios han constatado el mayor riesgo de la población autista de padecer crisis epilépticas. La asociación entre epilepsia y autismo puede estimarse entre 7-42 por ciento. En el autismo, la epilepsia tiene dos picos de máxima frecuencia, durante los tres primeros años de vida y en la pubertad. Las niñas presentan más epilepsia que los niños.

Se han descrito diversos tipos de crisis como: parciales complejas, espasmos infantiles, atónicas, mioclónicas, ausencias atípicas y tónico clónicas generalizadas. La actividad epileptiforme se localiza predominantemente en áreas temporales, centrales, frontales y occipitales. Los estudios con magnetoencefalografía han resaltado la alta prevalencia de actividad epileptiforme subclínica, 82-92 por ciento, sin embargo todos los pacientes presentan unos comportamientos inusuales que pueden considerarse crisis subclínicas. La actividad epileptiforme en el área perisilviana predomina en el hemisferio izquierdo, hecho que explicaría la falta de adquisición de los aspectos madurativos cognitivos, comunicativos, del lenguaje y de la socialización.

PALABRAS CLAVE: autismo, epilepsia (*Acta Neurol Colomb* 2006;22:112-117).

SUMMARY

Multiple studies have started the greater risk of autistic population of suffering epileptic seizures. The association of epilepsy and autism can consider between 7-42 percent. In autism, epilepsy has two tips of frequency, during the first three years of life and in the puberty; girls present more epilepsy than boys do.

Diverse types of seizures have been described: partial complex, infantile spasms, atonics, mioclonics, atypical absences and generalized tonic-clonic seizures. The epileptiforme activity is located predominantly in temporal, central, frontal and occipitals areas. Studies with magneto encephalography in autism have emphasized a high prevalence of subclinical epileptiforme activity in 82-92 percent of patients; nevertheless all patients present unusual behaviors that can consider as subclinical crisis. The epileptiforme activity in the perisylvian area predominates in the left hemisphere, fact that would explain the lack of acquisition of cognitive, communicative, and social aspects of behavior

KEY WORDS: autistic disorder, epilepsy (*Acta Neurol Colomb* 2006;22:112-117).

INTRODUCCIÓN

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por la alteración de tres áreas de la conducta, alteración cualitativa de la interacción social recíproca, alteración cualitativa de la comunicación, tanto de la comunicación verbal como de la comunicación no verbal, y la presencia de un patrón de actividades e intereses repetitivos, restringidos y estereotipados.

El estudio del autismo ha estado en constante evolución desde su primera descripción en 1943, por el psiquiatra austriaco Leo Kanner (1). En su trabajo *Autistic disturbances of affective contact* describió detalladamente las observaciones realizadas a once niños que compartían unos

rasgos conductuales peculiares, entre los cuales destacaban una extrema soledad autista, deseo obsesivo de invarianza ambiental, una memoria excelente, expresión inteligente (destrezas sobresalientes en algunos casos) y ausencia de rasgos físicos, hipersensibilidad a los estímulos, mutismo o lenguaje sin interacción comunicativa real y limitaciones en la variedad de la actividad espontánea. Kanner definió el término autismo infantil precoz.

Durante las dos décadas siguientes a su descripción original, el autismo fue escasamente estudiado desde el punto de vista neurobiológico, prevaleciendo en aquella época las ideas psicoanalíticas de Freud. (2)

Recibido: 13/01/06. Revisado: 18/01/06. Aceptado: 20/04/06.

José Antonio Muñoz Yunta, Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Barcelona. Montserrat Palau Baduell, Berta Salvadó Salvadó, Centro Neuropsicobiología. Barcelona. Antonio Valls Santasusana, Servicio de Neurofisiología. Hospital del Mar. Barcelona.

Correspondencia: Dr. José Antonio Muñoz Yunta. Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona. E-Mail: 10030amy@telefonica.net

La “hipótesis psicogénica del autismo” desarrollada por Spitz en 1945, con gran influencia freudiana, fue uno de los primeros intentos de explicar la causa que producía el autismo, en la cual se culpaba a los padres de la enfermedad que sufrían sus hijos (3). Dicha hipótesis que no se ha podido demostrar en absoluto, a pesar de esto, debido a que tuvo una enorme repercusión en los primeros veinte años de estudio del autismo, ésta se ha considerado durante muchos años una enfermedad estigmatizada y rodeada de mitos.

Durante los años 60 se descartó la hipótesis psicogénica del autismo debido a la ausencia de pruebas experimentales a su favor, y a que a lo largo de la década de los 70 empezaron a demostrarse las primeras evidencias de asociación de autismo con trastornos neurobiológicos, tales como, que una elevada proporción de niños autistas desarrolla epilepsia (4,5), se detectó que los niños nacidos de la epidemia de rubéola de 1964 tienen un alto riesgo de padecer autismo (6) y se demostró que las características familiares de los padres de los niños autistas son iguales a las de los padres de niños sanos y de niños con otra discapacidad (7,8).

Dos hechos notables han cambiado el enfoque del autismo en las últimas dos décadas. El primero, es la consideración del autismo bajo la vertiente de la neurología evolutiva, clasificándolo como un trastorno del desarrollo, dentro de la categoría de trastorno generalizado del desarrollo (*pervasive developmental disorder*) según los criterios y definiciones diagnósticas. El otro hecho importante ha sido el auge de la investigación neurobiológica del autismo con el objetivo de encontrar su etiología y fisiopatogenia para poder diseñar estrategias terapéuticas eficaces (2).

DESARROLLO

En su artículo original, Kanner reportó que uno de los once casos estudiados sufría epilepsia (caso número 10). Años más tarde, en 1971, publicó el seguimiento de los mismos once pacientes que había estudiado en 1943, observando que entonces dos pacientes tenían epilepsia (18% de su serie original) (9).

Posteriores estudios que han analizados la tasa de epilepsia en el autismo han constatado el

mayor riesgo de la población autista de padecer crisis epilépticas, siendo este riesgo superior que en otros trastornos de desarrollo, tales como la disfasia del desarrollo o síndrome de Down (10).

Las crisis epilépticas en los trastornos del espectro autista están bien referenciadas, en general bajo la consideración de la epilepsia como un síntoma asociado. Algunos autores opinan que el incremento de la tasa de epilepsia en los pacientes autistas estaría en relación con el grado de retraso cognitivo asociado, y no en relación con la fisiopatogenia del trastorno autista en sí. Otros por lo contrario, no establecen dicha relación. Particularmente, pensamos que intervienen varias variables, tales como la edad y el grado de gravedad del trastorno del espectro autista. Así mismo, al considerar que los pacientes con un trastorno del espectro autista de severidad leve o pacientes con rasgos autistas de tipo savant también sufren epilepsia, nos hace pensar que la relación entre autismo y epilepsia va más allá de un síntoma asociado, y que podría considerarse un síntoma propio de la enfermedad (11).

La asociación de epilepsia y autismo puede estimarse en un porcentaje que puede variar entre el 7-42 por ciento (12,13). Diversos estudios refieren que entre el 40-47 por ciento de los niños autistas padecen epilepsia clínica (14-16).

En los niños autistas, la epilepsia puede debutar a cualquier edad, sin embargo existen dos picos de máxima frecuencia, uno en la primera infancia, durante los tres primeros años de vida (17), y otro, durante la pubertad (18). Respecto al género, en algunas de las series estudiadas se ha detectado que las niñas con autismo presentaban un porcentaje de epilepsia superior a los niños con autismo (19,20).

Se han descrito muchos tipos de crisis en pacientes autistas, tales como las crisis parciales complejas, espasmos infantiles (síndrome de West), crisis atónicas, crisis mioclónicas, ausencias atípicas, crisis tónico clónicas generalizadas (21).

Tradicionalmente los espasmos infantiles se han considerado una causa clásica del autismo, al igual que la esclerosis tuberosa (22,23). Taft y Cohen reportaron por primera vez la relación entre hipersaritmia y espasmos infantiles con el

autismo (24). Como media, 10 por ciento de pacientes con espasmos infantiles posteriormente desarrollará trastorno autista (25), o dicho de otro modo, 12 por ciento de los pacientes autistas con epilepsia sufren espasmos infantiles (19).

Los espasmos infantiles también se encuentran asociados a la esclerosis tuberosa, en un estudio clínico y electroencefalográfico llevado a cabo en 38 pacientes afectados de esclerosis tuberosa, 17 presentaban síndrome de West (26).

En pacientes con espasmos infantiles y autismo se ha detectado un hipometabolismo bilateral en los lóbulos temporales mediante tomografía por emisión de positrones (27), estas lesiones podrían estar ubicadas en áreas implicadas en el desarrollo del lenguaje, comunicación, y conducta, con lo cual la sintomatología autística desarrollada por estos pacientes sería la consecuencia, con el deterioro añadido de la propia epilepsia de difícil control que se originaría en estas mismas regiones.

De la misma manera que ocurre en el síndrome de West, el efecto de las epilepsias y síndromes epilépticos durante el período de lactancia e infancia puede manifestarse de forma variable durante el desarrollo del niño, provocando un paro en el proceso madurativo o una regresión de los ítems adquiridos hasta el momento, existiendo en ocasiones una posible recuperación si se controla con eficacia la epilepsia. Por ejemplo, en la epilepsia mioclónica infantil, después de unos meses de haberse iniciado las crisis mioclónicas, puede aparecer un estancamiento del desarrollo, un paro en el aprendizaje, al mismo tiempo que se instaura un síndrome atáxico y, en ocasiones, puede progresar hacia un trastorno del desarrollo grave de tipo autístico.

Los síndromes epilépticos que más deterioro ocasionan en el desarrollo o proceso madurativo son el síndrome de West, el síndrome de Lennox-Gastaut, las crisis frontales, las crisis gelásticas por lesiones hipotalámicas y las epilepsias mioclónicas.

Los efectos de las descargas epileptiformes durante la maduración cerebral y su relación con la localización de las lesiones epilépticas junto con el pronóstico cognitivo de los pacientes son de gran interés para su análisis. Es sabido que determinadas áreas cerebrales maduran

cronológicamente antes que otras siguiendo un programa genéticamente determinado, si este proceso es interferido por un fenómeno epileptógeno, las consecuencias pueden resultar graves para la consolidación de las funciones cognitivas emergentes finales (28).

Las descargas epileptiformes pueden darse sin que el paciente manifieste ningún tipo de crisis epiléptica clínica, pero comprometiendo de igual modo el proceso madurativo. Las descargas epileptiformes son grafoelementos patológicos que aparecen en el electroencefalograma, de forma generalizada o focal, y que no se acompañan de manifestaciones clínicas epilépticas visibles y observables mediante el método conductual, es necesario para su estudio la monitorización video-EEG. Las descargas subclínicas no sólo se generan en pacientes con epilepsia durante los periodos intercríticos, sino que también pueden producirse en pacientes que no presentan epilepsia clínica molar.

En los trastornos del espectro autista se han detectado alteraciones epileptiformes en el electroencefalograma entre un 10.3 - 72.4 por ciento de los pacientes y alteraciones subclínicas en el 6.1 - 31 por ciento (29). La focalidad de la actividad epileptiforme se localizaba en las áreas temporales (30%), en el área central (28%), en el área frontal (23%) y en la región occipital (8%) (13). Además de la actividad epileptiforme, aparecía actividad de ondas lentas con más frecuencia y mayor grado de severidad (15).

Las consecuencias clínicas de las descargas epileptiformes varían dependiendo de si son generalizadas o focales, de tal manera que en las descargas generalizadas se observa un mayor compromiso de las funciones cognitivas y en las descargas focales se observa una mayor especificidad, dependiendo de la zona cerebral en la cual se localiza el foco (30,31).

Cuando el foco es cortical profundo o subcortical, el electroencefalograma no puede detectarlo, ya que la actividad eléctrica cerebral captada mediante el electroencefalograma proviene de la superficie cortical.

La magnetoencefalografía (MEG) debido a su elevada resolución y a su capacidad de registro de la actividad eléctrica primaria mediante la captación de campos magnéticos permite la

localización espacio-temporal de focos epilépticos corticales y subcorticales. Trabajos realizados con MEG y autismo ponen de manifiesto la alta prevalencia de actividad epileptiforme subclínica en el autismo (82%, 92%), sin embargo todos los pacientes presentaban unos comportamientos inusuales que pueden considerarse crisis subclínicas, tales como parpadeo rápido, gritos repentinos, taparse los oídos, episodios de llanto. Esta actividad epileptiforme se localizaba principalmente en el área perisilviana (32), también en la región temporal y la ínsula (11). La actividad epileptiforme en el área perisilviana era más predominante en el hemisferio izquierdo, hecho que explicaría la falta de adquisición de los aspectos madurativos cognitivos, comunicativos y del lenguaje, así como la sociabilización. Cuando la actividad epileptiforme es bilateral, el grado de afectación es más grave.

Se estima que entre el 10 - 50 por ciento de los niños autistas sufren una regresión de la conducta adquirida después de un periodo inicial de desarrollo madurativo normal. Esta regresión abarca las habilidades lingüísticas, la sociabilización y el juego. Generalmente la causa es desconocida, sin embargo en estos casos debe considerarse el papel directo de la epilepsia en la sintomatología autística.

La regresión no suele producirse antes de los 15 meses, siendo la edad media los 21 meses (33).

La ausencia de crisis clínicas en el momento de la regresión no descarta el origen epileptogénico del proceso regresivo. En muchos niños autistas las crisis sutiles y crisis subclínicas pueden pasar desapercibidas, sin embargo se ha observado que una proporción significativa de niños con autismo presentan actividad epileptiforme subclínica, siendo estas alteraciones del electroencefalograma muy variables (34). Por tanto cada vez se admite más que la regresión mantiene una asociación significativa con los hallazgos epileptiformes en el electroencefalograma en los niños autistas que han sufrido un proceso regresivo. Esta actividad epileptiforme se localiza predominantemente en las áreas centrotemporales (33).

Cuando la regresión se produce después de los dos años de edad en niños que previamente han tenido un desarrollo madurativo normal,

incluso han adquirido el habla, se denomina síndrome desintegrativo de la infancia. Dentro de este grupo ubicaríamos el autismo criptogenético y el autismo secundario. En ambos casos se produce un proceso regresivo que conduce a la adquisición de la sintomatología autística, la diferencia está en la causa que originó tal regresión. En el autismo criptogenético se desconoce la causa del proceso regresivo. En el autismo secundario existe una causa conocida, generalmente de origen infeccioso, por ejemplo una meningoencefalitis, que desencadena la regresión. El síndrome de Heller es la forma típica de autismo secundario.

Las crisis epilépticas o una actividad epileptiforme en el electroencefalograma están asociadas con la regresión del lenguaje.

El síndrome de Landau-Kleffner es una afasia adquirida asociada a actividad epileptiforme en el electroencefalograma consistente en puntas, ondas agudas o descargas de puntas y ondas localizadas en regiones temporales bilaterales. No todos los niños con síndrome de Landau-Kleffner presentan crisis epilépticas, el 25 por ciento no tiene epilepsia (35).

La actividad epileptiforme altera las redes del lenguaje en las áreas corticales temporales relacionadas con la función lingüística, que ocasionaría el trastorno del lenguaje receptivo grave característico de esta afasia adquirida.

Otro dato que apoya que la actividad epileptiforme podría ser la causa de la regresión del lenguaje es una mayor reducción del volumen de las regiones temporales superiores que rodean la corteza de asociación auditiva en los niños que presentaban mayor actividad epileptiforme (36).

En el síndrome de Landau-Kleffner, la epilepsia clínica y la epilepsia subclínica (actividad epileptiforme en el electroencefalograma) podrían ser responsables de la regresión autística al causar una alteración de sistemas neocorticales (33,37).

La genética es un factor que determina la incidencia de epilepsia en trastornos del desarrollo específicos. Existen factores genéticos que contribuyen a los trastornos del desarrollo y a la epilepsia.

Las alteraciones de los genes pueden afectar a muchos procesos implicados en el desarrollo cerebral, tales como, una anomalía molecular de los canales iónicos, las pautas de neurogénesis cortical que producen malformaciones del desarrollo cortical, y productos proteínicos específicos, todos ellos implicados tanto en el desarrollo de la epilepsia como en los trastornos del neurodesarrollo (38).

Un trastorno del desarrollo que pone en evidencia la estrecha relación entre genética, el neurodesarrollo y la epilepsia es la esclerosis tuberosa. Más de la mitad de los niños con esclerosis tuberosa tienen epilepsia, y el 90 por ciento de los individuos afectados tendrán un ataque en algún momento de su vida. Un estudio retrospectivo reveló que los factores determinantes para que un individuo con esclerosis tuberosa desarrollara o no un trastorno del espectro autista eran la presencia de descargas epileptiformes en el lóbulo temporal, donde se encontraban túberes, los antecedentes de espasmos infantiles y la aparición de crisis en los tres primeros años de vida, aunque también las mutaciones en el gen TSC pueden influir en el desarrollo del autismo (39,40).

Diversas mutaciones en el gen MECP2 causan el síndrome de Rett, un trastorno generalizado del desarrollo asociado a crisis epilépticas y un electroencefalograma con actividad epileptiforme, y caracterizado por una regresión cognitiva y conductual precoz, con conductas autísticas (41).

La proteína codificada por el gen MECP2 afecta al funcionamiento de otros genes, como el gen DLX5, el cual regula la producción de enzimas que sintetizan el GABA, por tanto este gen está relacionado con parte de las alteraciones que sufre el síndrome de Rett, entre ellas la epilepsia (42).

La deficiencia de la proteína FMRP1 en el síndrome X frágil provoca un aumento de la excitabilidad neuronal y de la susceptibilidad a la epilepsia asociada a alteraciones de las espinas dendríticas (43).

El síndrome de Angelman, causado por la ausencia de la contribución materna de la región 15q11-13, se asocia a epilepsia en 90 por ciento de los casos, antes de los tres años de edad (44,45).

Se han determinado *locus* de susceptibilidad para el autismo en el cromosoma 2 en los alrededores de los genes SCN1A y SCN2A, que son genes susceptibles para las crisis convulsivas (46).

REFERENCIAS

1. **Kanner L.** Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943; 10: 217-50.
2. **Muñoz Yunta JA.** Guía Médica y Neuropsicológica del Autismo. Barcelona: Fundació Autisme Mas Casadevall, F. P; 2005: 17-27.
3. **Spitz RA.** Hospitalism: Inquiry into genesis of psychiatric conditions in early childhood. *Psychoanalytic Study of the Child* 1945; 1: 53-74.
4. **Schain RJ, Yannet H.** Infantile autism. An analysis of 50 cases and a consideration of certain relevant neurophysiologic concepts. *Journal of Pediatrics* 1960; 57: 560-67.
5. **Deykin E, MacMahon B.** The incidence of seizures among children with autistic symptoms. *American Journal of Psychiatry* 1979; 136: 1310-2.
6. **Chess S.** Follow-up report on autism in congenital rubella. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 1977; 7: 69-81.
7. **DeMyer MK, Pontius W, Norton JA, Barton S, Allen J, Steele R.** Parental practices and innate activity in normal, autistic, and brain-damaged infants. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 1972; 2: 49-66.
8. **Cantwell DP, Baker L, Rutter M.** Families of autistic and dysphasic children. I. Family life and interaction patterns. *Archives of General Psychiatry* 1979; 36: 682-87.
9. **Kanner L.** Follow-up study of eleven autistic children originally reported in 1943. *J Autism Child Schizophr* 1971; 1:119-45.
10. **Wong V.** Epilepsy in children with autistic spectrum disorder. *J Child Neurol* 1993; 8:316-22.
11. **Muñoz Yunta JA, Salvadó B, Ortiz Alonso T, Amo C, Fernández Lucas A, Maestú F, Palau Baduell M.** Clínica de la epilepsia en los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol* 2003; 36 (Supl 1): S61-67.
12. **Canitano R, Luchetti A, Zapella M.** Epilepsy, electroencephalographic abnormalities, and regression in children with autism. *J Child Neurol* 2005; 20:27-31.
13. **Reinhold JA, Molloy CA, Manning-Courtney P.** Electroencephalogram abnormalities in children with autism spectrum disorders. *J Neurosci Nurs* 2005; 37:136-8.
14. **Gabis L, Pomeroy J, Andriola MR.** Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence?. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 652-656.
15. **Hughes JR, Melyn M.** EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clin EEG Neurosci* 2005; 36: 15-20.
16. **Carod FJ, Prats JM, Garaizar C, Zuazo E.** Clinical-radiological evaluation of infantile autism and epileptic syndromes associated with autism. *Rev Neurol* 1995; 23:1203-7.
17. **Ritvo ER, Freeman BJ, Pingree C, Mason-Brothers A, Jorde L, Jenson WR et al.** The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: prevalence. *Am J Psychiatry* 1989; 146:194-9.

- 18. Gillberg C, Steffenburg S.** Outcome and prognostic factors in infantile autism and similar conditions: a population-based study of 46 cases followed through puberty. *J Autism Dev Disord* 1987;17:273-87.
- 19. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S.** Autistic and dysphasic children. II: Epilepsy. *Pediatrics* 1991; 88:1219-25.
- 20. Elia M, Musumeci SA, Ferri R, Bergonzi P.** Clinical and neurophysiological aspects of epilepsy in subjects with autism and mental retardation. *Am J Ment Retard* 1995; 100:6-16.
- 21. Gillberg C, Coleman M.** The Biology of the Autistic Syndromes. London: Mac Keith Press; 2000: 185-196.
- 22. Riikonen R, Amnell G.** Psychiatric disorders in children with earlier infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23:747-60.
- 23. Hunt A, Dennis J.** Psychiatric disorder among children with tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 190-8.
- 24. Taft LT, Cohen HJ.** Hypsarrhythmia and infantile autism: a clinical report. *J Autism Child Schizophr* 1971; 1: 327-36.
- 25. Millichap JG.** Progress in Pediatric Neurology III. Chicago: PNB Publishers; 1997:41.
- 26. Ohtsuka Y, Ohmori I, Oka E.** Long-term follow-up of childhood epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsia* 1998; 39: 1158-63.
- 27. Chugani HT, Da Silva E, Chugani DC.** Infantile spasms: III. Prognostic implications of bitemporal hypometabolism on positron emission tomography. *Ann Neurol* 1996; 39: 643-9.
- 28. Muñoz Yunta JA, Freixas A, Valls Santasusana A, Maldonado A.** Epilepsia del desarrollo y estudios mediante tomografía por emisión de positrones cerebral. *Rev Neurol Clin* 2000; 1: 45- 54.
- 29. Kagan-Kushnir T, Roberts SW, Snead OC 3rd.** Screening electroencephalograms in autism spectrum disorders: evidence-based guideline. *J Child Neurol* 2005; 20: 197-206.
- 30. Muñoz Yunta J A et al.** Guía Médica y Neuropsicológica del Autismo. Barcelona: Fundació Autisme Mas Casadevall, F. P; 2005: 171-185.
- 31. Etchepareborda MC.** Tratamiento de los niños con electroencefalograma paroxístico sin crisis. *Rev Neurol* 2003; 37: 293-297.
- 32. Lewine JD, Andrews R, Chez M, Patil AA, Devinsky O, Smith M, et al.** Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders. *Pediatrics* 1999; 104 (3 Pt 1): 405-18.
- 33. Tuchman RF, Rapin I.** Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997; 99:560-6.
- 34. Gillberg C, Schaumann H.** Epilepsy presenting as infantile autism? Two case studies. *Neuropediatrics* 1983; 14:206-12.
- 35. Landau WM, Kleffner FR.** Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. 1957. *Neurology* 1998; 51: 1241-8.
- 36. Takeoka M, Riviello JJ Jr, Duffy FH, et al.** Bilateral volume reduction of the superior temporal areas in Landau-Kleffner syndrome. *Neurology* 2004; 63: 1289-92.
- 37. Deonna TW.** Acquired epileptiform aphasia in children (Landau-Kleffner syndrome). *J Clin Neurophysiol* 1991; 8:288-98.
- 38. Tuchman RF, Moshé SL, Rapin I.** Trastornos del neurodesarrollo y epilepsia. *Rev Neurol* 2005; 40 (Supl 1): S3-S10.
- 39. Bolton PF, Park RJ, Higgins JN, et al.** Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain* 2002; 125 (Pt6): 1247-55.
- 40. Smalley SL.** Autism and tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 407-14.
- 41. Percy AK.** Rett syndrome. Current status and new vistas. *Neurol Clin* 2002; 20: 1125-41.
- 42. Horike S, Cai S, Miyano M, Cheng JF, Kohwi-Shigematsu T.** Loss of silent-chromatin looping and impaired imprinting of DLX5 in Rett syndrome. *Nat Genet* 2005; 37: 31-40.
- 43. Berry-Kravis E.** Epilepsy in fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 724-8.
- 44. Galván-Manso M, Campistol J, Monros E, Póo P, Vernet AM, Pineda M, Sans A, Colomer J, Conill J, Sanmartí FX.** Síndrome de Angelman: características físicas y fenotipo conductual en 37 pacientes con diagnóstico genético confirmado. *Rev Neurol* 2002; 35: 425-29.
- 45. Cersósimo R, Caraballo R, Espeche A, Cassar I, Torrado MV, Chertkoff L, Baialardo E, Arroyo H, Fejerman N.** Síndrome de Angelman: características electroclínicas en 35 pacientes. *Rev Neurol* 2003; 37: 14-18.
- 46. Weiss IA, Escayg A, Kearney JA, et al.** Sodium channels SCN1A, SCN2A and SCN3A in familial autism. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 186-94.