

El autismo síndrómico: I. Aspectos generales

J. Artigas-Pallarés^a, E. Gabau-Vila^b, M. Guitart-Feliubadaló^c

SYNDROMIC AUTISM: I. GENERAL ASPECTS

Summary. Introduction and development. *The diagnosis of autism is based on the identification of certain behavioural criteria, but there is no biological test that allows us to diagnose the disorder. Yet, a considerable number of cases of autism, estimated to be somewhere between 11 and 37%, are linked to specific syndromes that can be identified according to their clinical characteristics, or by means of some biological marker. These cases are known as syndromic autism or 'double syndromes'. There is a relation between autism and certain genetic and metabolic diseases, epilepsy, infections of the nervous system, intrauterine exposure to certain substances and perinatal pathologies.* Conclusions. *The aim of this review is to guide the professional in the diagnosis of autistic children in order to rationalise the process by ruling out any underlying disease or syndrome related to the autistic condition. At the same time, we stress aetiological aspects of these syndromes, which make it easier to understand the biological bases of autism.* [REV NEUROL 2005; 40 (Supl 1): S143-9]

Key words. Autism spectrum disorders. Autism. Epilepsy. Landau-Kleffner syndrome. Subtelomeric alterations. West's syndrome.

INTRODUCCIÓN

En la mayor parte de casos de autismo no es posible detectar una etiología específica. Esta misma característica es propia de otros trastornos del neurodesarrollo. Con el fin de poder clasificar de forma comprensible todos los casos, se definen dos grupos: el idiopático y el secundario.

En general cuando se habla de autismo sin otra especificación, se sobreentiende que se hace referencia al autismo idiopático.

Puesto que no existe ningún marcador biológico para el autismo, las pruebas complementarias que se solicitan en el estudio de cada caso, vienen determinadas por la busca de una etiología específica.

El autismo secundario ha sido denominado autismo síndrómico [1]. También ha sido utilizada con la misma intención la denominación de 'síndromes dobles' [2]. Para que un paciente sea considerado como portador de un 'síndrome doble' se requiere que el segundo síndrome sea una enfermedad que en su origen haya sido descrita en pacientes no autistas, y que la mayoría de pacientes con el segundo síndrome no sean autistas.

Cuando una enfermedad o síndrome se presenta asociado al autismo, no significa necesariamente que exista una relación etiológica entre ambos problemas. Por lo tanto, solo se puede considerar un caso como autismo secundario si se puede determinar, ni que sea especulativamente, un nexo causal entre ambos trastornos; y además la prevalencia estimada de autismo entre el colectivo de pacientes con el síndrome, exceda ampliamente la prevalencia de autismo para la población general. Esto puede resultar difícil de determinar en síndromes muy infrecuentes, por lo cual, en algunos casos pueden persistir algunas dudas sobre la conexión entre los dos problemas.

Las principales diferencias entre el autismo idiopático y el autismo síndrómico son las referidas en la tabla I.

Si se revisan diversos estudios que han aportado información sobre prevalencia de autismo síndrómico, los datos son muy dis-

pare, variando del 1,5 [3] al 62% [4]. A pesar de esta consideración, la mayor parte de estudios sitúan la prevalencia de autismo síndrómico entre el 11 y el 37 % de los casos de autismo [5,6]. Esta gran divergencia se puede explicar por diversos motivos:

- El año en el que se llevó a cabo el estudio. Los enormes avances genéticos de los últimos diez años han incrementado extraordinariamente la identificación de enfermedades genéticas bien definidas.
- La identificación de autismo en individuos con retraso mental profundo, puede ser difícil y discutible. Si tenemos en cuenta que los casos secundarios tienden a asociarse a casos con retraso mental grave, la precisión en el diagnóstico de autismo, en estos casos, tendrá una fuerte influencia en la determinación del porcentaje de autismo síndrómico.
- Muchos pacientes con un síndrome específico, no son contabilizados como autistas, pues se entiende que con dicho síndrome ya se identifica el paciente. Por ejemplo en un paciente con síndrome X frágil y autismo, es posible que sea obviada su condición de autismo.
- El concepto de trastornos de espectro autista (TEA), amplía enormemente el número de niños que pueden estar incluidos dentro un concepto amplio de autismo, y en consecuencia contribuye a disminuir la proporción de casos secundarios, al incorporar formas leves de autismo atípico y síndrome de Asperger. Con ello, los casos secundarios quedan menos representados dentro de la globalidad.
- El reconocimiento, de forma definitiva, de la base neurobiológica del autismo, ha propiciado tomar en consideración con mayor intensidad la búsqueda de una causa médica.
- La minuciosidad del estudio neurológico y el uso de protocolos diagnósticos racionales, permite descubrir casos síndrómicos poco aparentes.

IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Si bien el diagnóstico etiológico en el autismo, puede resultar frustrante debido a la relativamente baja frecuencia con la que se encuentra una causa específica, nunca debe obviarse el abordaje del mismo. Las razones que justifican esta afirmación son:

- El conocimiento de una causa específica, permite cuantificar con cierta precisión el riesgo genético (ejemplo: síndrome X frágil).

Aceptado: 30.01.05.

^a Unidad de Neuropediatría. ^b Unidad de Genética. ^c Laboratorio de Genética (UDIAT-Centre Diagnòstic). Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell, Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Josep Artigas. Apartado 379. E-08200 Sabadell (Barcelona). E-mail: 7280jap@comb.es

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla I. Diferencias entre autismo idiopático y autismo sindrómico.

Idiopático	Sindrómico
Causa desconocida	Causa conocida
Trastorno puro	Asociado a otras manifestaciones
Base genética poco esclarecida	En muchos casos se conoce la base genética
Pronóstico inicial incierto	Pronóstico determinado por la enfermedad de base
Ausencia de marcador biológico del trastorno de base	Pueden haber marcadores biológicos
Predominio en sexo masculino	Predominio determinado por el trastorno primario
Retraso mental en el 70% en el autismo clásico	Retraso mental casi constante
Amplio espectro de gravedad	Predominan casos graves

- La enfermedad de base puede contribuir a predecir el pronóstico evolutivo (ejemplo: síndrome de Rett).
- Permite aproximaciones terapéuticas más precisas, al tener en cuenta el trastorno básico (ejemplo: fenilcetonuria).
- Permite avanzar en el conocimiento de las bases genéticas del autismo idiopático (ejemplo: delección y duplicación 15q11-q13).
- Permite relacionar el autismo con determinadas lesiones cerebrales (ejemplo: complejo esclerosis tuberosa).
- Permite intuir en que fase del desarrollo fetal se generan las alteraciones biológicas del autismo (ejemplo: embriopatía por talidomida)

Para orientar el proceso diagnóstico, es preciso partir de una amplia sospecha clínica sobre lo que se quiere buscar. Es obvio, que el gran número de enfermedades genéticas relacionadas con el autismo, y el coste elevado de algunos exámenes genéticos, impiden en el momento actual un cribado global de las mismas de forma sistemática. Similares consideraciones se pueden hacer por lo que respecta a técnicas de neuroimagen o neurofisiología.

De todo ello deriva la importancia de la valoración neuropsiquiátrica, que debe consistir precisamente en racionalizar la solicitud de pruebas complementarias, para cada caso concreto, a partir de un amplio conocimiento de los síndromes relacionados con el autismo. De otro modo, la intervención neuropsiquiátrica podría ir dirigida a añadir al proceso diagnóstico costes innecesarios, molestias para el paciente y la familia y sobretodo confusión en el manejo del problema.

En un estudio realizado en España se ponía de manifiesto que la realización de pruebas de neuroimagen se había llevado a cabo en un 86 % de pacientes diagnosticados de autismo [7], cifra claramente exagerada, si se tienen en cuenta las recomendaciones consensuadas por expertos sobre el abordaje del proceso diagnóstico en el autismo [8]. Por el contrario, de acuerdo con el citado estudio, las pruebas psicológicas, extraordinariamente útiles para conocer las características de cada paciente, solo se habían realizado en un 76% de los casos. También resultó preocupante que las pruebas genéticas y/o metabólicas solo se habían llevado a cabo en un 63% de los casos. Ello nos lleva a considerar, por que por un lado se somete a los niños autistas a un exceso de prue-

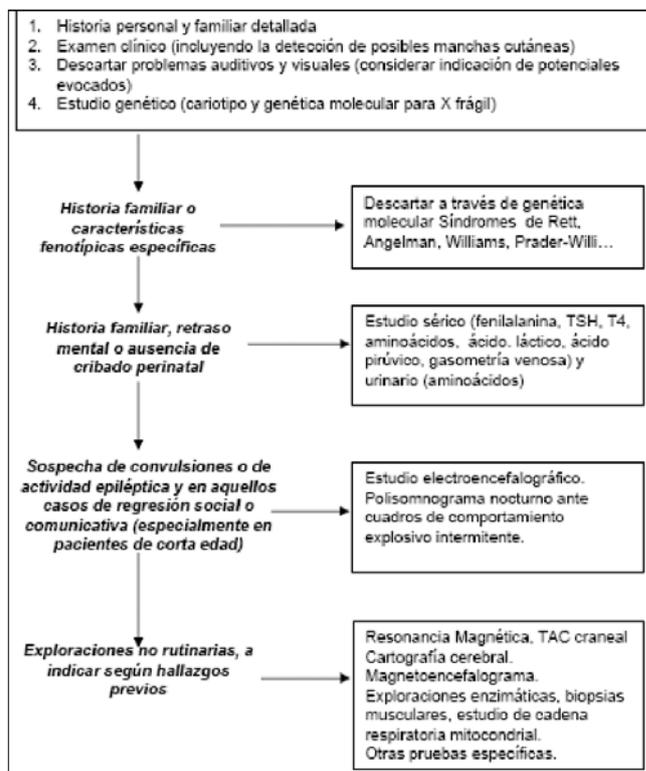


Figura. Abordaje diagnóstico en un niño autista.

bas, y por otro lado las causas genéticas, que son las más frecuentes, no ha sido investigadas en casi un 40% de los casos.

Recientemente ha sido consensuada por el Grupo de Estudio de los Trastornos del Espectro Autista del Instituto de Salud Carlos III, el abordaje diagnóstico en un niño autista. Las conclusiones de dicho grupo, en concordancia con otras propuestas llevadas a cabo por otros colectivos, se describen en la figura [9].

CAUSAS DE AUTISMO SINDRÓMICO

Las enormes aportaciones de la genética molecular en los últimos 15 años han permitido situar en el primer lugar como causas de autismo los síndromes y enfermedades genéticas. Sin embargo, todavía se está lejos de poder ofrecer una prueba genética que permita descartar todas las opciones de este grupo. Es necesario, por tanto, tomar en consideración las causas más sugestivas para cada caso concreto, con el fin de solicitar la investigación o investigaciones específicas.

Otro grupo, mucho menos frecuente, pero que no puede quedar fuera del espectro de posibilidades a considerar, es el de las enfermedades metabólicas del sistema nervioso. También en este caso los estudios son de un gran coste y complejidad, por lo cual deben ser orientados de acuerdo con la presencia de algunos 'síntomas clave'. Evidentemente la distinción entre enfermedades genéticas y los errores congénitos del metabolismo es totalmente artificial, si se tiene en cuenta que la metabolopatías congénitas también son enfermedades hereditarias. Sin embargo, para salvar la especificidad clínica de las enfermedades metabólicas se mantiene la distinción clásica.

Las causas perinatales, a veces erróneamente sobrevaloradas, tienen poco interés como factores causales aislados. Por el contrario, tienen gran relevancia los factores tóxicos prenatales,

Tabla II. Causas de autismo síndrómico.

Trastornos genéticos.
Trastornos congénitos del metabolismo.
Epilepsia.
Infecciones congénitas/adquiridas.
Exposición intrauterina a drogas.
Miscelánea (encefalopatía hipoxicoisquémica).

Tabla III. Criterios clínicos para realizar estudios subteloméricos (*checklist* para pacientes con alteraciones subteloméricas)

Ítems	Puntuación
Historia familiar de retraso mental	
Compatible con herencia mendeliana	1
Incompatible con herencia mendeliana (incluyendo fenotipos discordantes)	2
Retraso de crecimiento de origen prenatal	2
Alteraciones de crecimiento posnatales	2
Para cada uno de los siguientes, 1 punto (máx. 2):	
Microcefalia (1), estatura corta (1), macrocefalia (1), estatura alta (1)	
≥ 2 dismorfias faciales	2
Marcado hipertelorismo, anomalías nasales, anomalías auriculares	2
Dismorfia no facial y/o una malformación congénita	
Para cada anomalía, 1 punto (máx. 2):	
Clara anomalía en la mano (1), malformación cardíaca (1), hipospadias ± criptorquidia (1)	

que deben ser investigados minuciosamente a partir del relato de la familia.

Los casos de autismo adquirido, son muy poco frecuentes, y no deberían ofrecer ninguna duda, ante la evidencia del antecedente.

En la tabla II se exponen los distintos grupos de autismo síndrómico. Se debe aceptar que existe un amplio solapamiento entre los grupos. De todos modos, se harán las aclaraciones pertinentes para cada caso particular.

TRASTORNOS GENÉTICOS

Es el grupo más interesante de autismo síndrómico, porque además de la importancia de ofrecer un repertorio de diagnósticos específicos, contribuye al conocimiento de las bases genéticas del autismo idiopático. Por tanto se justifica ampliamente la realización sistemática de un cariotipo de alta resolución en todos los niños diagnosticados de autismo, añadiendo el estudio molecular de síndrome X frágil para los casos con retraso mental. En algunos centros se lleva a cabo, de forma sistemática, la investigación deleciones y duplicaciones en la región 15q11-13 mediante técnicas moleculares a causa de su elevada frecuencia en el autismo [1]. De todas formas, en los pacientes autistas se han encontrado alteraciones en prácticamente todos los cromosomas [10]. Se

piensa que el autismo está vinculado a la interacción de por lo menos 10 genes. Ciertas regiones tienen un peso importante. La región 7q31-q33, a la que se supone una importante implicación el lenguaje, parece fuertemente asociada al autismo [11]. Las alteraciones en el *locus* 15q11-q13 se encuentran con relativa frecuencia, sobre todo las duplicaciones, presentes en el 1% de personas autistas. También han sido halladas ciertas variantes alélicas en el gen transportador de serotonina en 17q11-q22, más frecuentes en personas autistas que en personas no autistas [12]. Otro gen interesante en el campo de la genética del autismo que está siendo muy investigado, es el gen receptor de oxitocina en la región 3p25-p26 [13]. Otros candidatos son los genes *FOXP2*, *RAY1/ST7*, *IMMP2L* y *RELN* en la región 7q22-q33 [14].

ALTERACIONES SUBTELOMÉRICAS

El estudio de las alteraciones subteloméricas abre un campo muy interesante tanto en la investigación de la genética del retraso mental como en el autismo. Se entiende por alteración subtelomérica aquella que por su tamaño escapa al estudio mediante el microscopio óptico (<2-3 megabases). Se han recogido en la literatura en conjunto 2.500 sujetos con retraso mental en los que se han estudiado las alteraciones subteloméricas. Se han encontrado alteraciones en un 5%, lo cual representaría en conjunto la causa genética identificable, más frecuente de retraso mental. A pesar de que hay que admitir posibles sesgos en esta cifra, no por ello las alteraciones subteloméricas dejan de representar una causa importante de retraso mental genético [15]. De acuerdo con los casos positivos detectados se ha elaborado una lista de criterios de selección para realizar un estudio subtelomérico, tal como se expone en la tabla III [16].

De acuerdo con los puntos se pasa de una sensibilidad 1 y especificidad 0,27, para 3 o más puntos, a una sensibilidad 0,11 y especificidad 0,99, para 9 o más puntos.

METABOLOPATÍAS QUE PUEDEN ASOCIARSE A AUTISMO (Tabla IV)

Hasta el presente la investigación neurometabólica en el autismo no ha resultado productiva al mismo nivel que lo está siendo la genética molecular y la neuroimagen.

No por ello dejan de resultar muy prometedores los hallazgos generados en el estudio del metabolismo serotoninérgico, y más específicamente del gen transportador de serotonina y de los receptores de serotonina. También es interesante desvelar la función del eje hipotálamo-hipofisario en los trastornos del sueño frecuentes en autistas, en el posible papel de la oxitocina en la conducta social, y por último, los efectos del estrés en la función y posiblemente estructura cerebral. También son esperanzadoras las investigaciones en las alteraciones de los receptores GABA en el hipocampo.

Desde una aproximación clínica se constata que las enfermedades metabólicas del sistema nervioso central, son una causa rara de autismo, por lo cual no parecería razonable llevar a cabo rutinariamente complejos estudios metabólicos, casi siempre estériles. Pero, por otra parte, la identificación de estos trastornos es de suma importancia, por la posibilidad, aunque remota, de poder ofrecer un tratamiento específico. Si además se tiene en cuenta que estas enfermedades son hereditarias, no se debe dejar de pensar en ellas.

Desde un punto de vista práctico se debe pensar en una me-

Tabla IV. Metabolopatías que pueden asociarse a autismo.

Deficiencia de adenilosuccinasa [17]
Hiperactividad del citosol 5 nucleotidasa
Leucodistrofia metacromática
Mucopolisacaridosis
Síndrome de Sanfilippo
Síndrome de Hurler
Enfermedades peroxisomales
Fenilcetonuria
Síndrome de piridoxindependencia
Déficit de succínico semialdehído dehidrogenasa
Déficit de biotinidasa [18]
Acidemia isovalérica
Histidinemia
Deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa
Deficiencia de fosforribosilpirofosfato sintetasa
Xantinuria hereditaria tipo II [19]
Déficit de acil-CoA dehidrogenasa de cadena larga [20]

tabopatía del sistema nervioso ante determinados síntomas que pueden ser sugestivos de las mismas. Por tanto ante la sospecha clínica se deben protocolizar las investigaciones pertinentes. La tabla V describe los síntomas que deben motivar dicho estudio.

Habida cuenta del curso progresivo que se suele observar en las metabolopatías del sistema nervioso, los síntomas autistas suelen venir precedidos de otras manifestaciones neurológicas, que habrán motivado el proceso diagnóstico antes de instaurarse un sintomatología autista florida. También resulta posible que el componente autista, quede totalmente desfigurado en el contexto de un deterioro global del funcionamiento del sistema nervioso.

Otro aspecto que no se debe perder de vista, es el hecho de que la 'regresión' es una característica frecuente en el autismo idiopático; lo cual significa que la pérdida de habilidades comunicativas, no necesariamente implica la existencia de una enfermedad metabólica. La diferencia más importante entre una 'regresión autista' y una metabolopatía con una evolución de deterioro progresivo, consiste en que en el primer caso únicamente se deterioran las habilidades implicadas en el autismo: comunicación y relación social; en tanto que en una metabolopatía la regresión es mucho más florida (epilepsia, afectación motora, afectación multisistémica).

El nivel de cribado más elemental ante alguna característica sugestiva de trastorno metabólico consiste en la determinación en sangre de los parámetros bioquímicos básicos y de un equilibrio ácido-base; y en sangre y orina de aminoácidos, ácidos orgánicos y mucopolisacáridos. Una razón adicional para conservar el sentido común en la solicitud de investigaciones metabólicas estriba en el hecho de que no es infrecuente hallar alteraciones inespecíficas, no vinculadas a ninguna enfermedad, pero

Tabla V. Síntomas que permiten sospechar una metabolopatía.

Letargia
Vómitos cíclicos
Episodios de hiperventilación
Epilepsia precoz y/o rebelde
Mioclónias
Afectación multisistémica
Malnutrición no explicada
Hipotonía grave
Antecedente familiar de trastorno similar, no explicado
Rasgos dismórficos/facies tosca
Evidencia de retraso mental
Perdida de habilidades motoras
Hepatoesplenomegalia
Acidosis metabólica, hiperlactacidemia
Hiperuricemia, hiperamonemia
Hipocolesterolemia
Distonía
Espasticidad
Ataxia
Afectación periférica
Megacefalia progresiva
Alteraciones oculares (cataratas, oftalmoplejía, alteraciones retinianas)
Alteraciones esqueléticas
Consanguinidad de los padres
Retraso del crecimiento
Alteraciones equilibrio ácido-base
Alopecia
Alteraciones cutáneas no explicables
Síntomas recurrentes

que pueden complicar muy desagradablemente todo el proceso diagnóstico. El estudio de líquido cefalorraquídeo, solo se debe llevar a cabo en casos muy seleccionados, y con una orientación muy específica. Con todo ello queda enfatizada la importancia de una valoración neuropediátrica sustentada en la sensatez.

ENFERMEDADES TÓXICAS

Durante el período gestacional, ciertos tóxicos pueden alterar el neurodesarrollo y en consecuencia generar fetopatías, entre cuyas manifestaciones pueden estar incluidos síntomas autísticos. Esto se ha podido observar con los tóxicos referidos en la tabla VI. En este capítulo es interesante la embriopatía talidomídica, la cual aunque ya está prácticamente extinguida, nos ha

Tabla VI. Embriopatías tóxicas relacionadas con autismo.

Síndrome alcohólico fetal, efectos fetales del alcohol
Exposición fetal a la cocaína
Exposición fetal al valproato
Intoxicación por plomo
Embriopatía talidomídica

Tabla VII. Indicaciones del electroencefalograma en el autismo.

Historia clínica de crisis
Asociación de alteración neurológica
Sospecha de síndrome de Landau-Kleffner
Si en opinión del clínico es importante descartar convulsiones
Regresión

dejado una importante información sobre el momento en que deben aparecer las alteraciones estructurales en el sistema nervioso, en los casos de autismo producidos por la talidomida. Se ha podido comprobar que la embriopatía talidomídica solo se ha asociado a autismo, si el uso de la talidomida había ocurrido en el periodo comprendido entre el día 20-24 después de la gestación, lo cual da a entender que existe una ventana de vulnerabilidad para el efecto tóxico de la talidomida. De ello se puede deducir que la distorsión en el neurodesarrollo del autismo, posiblemente ocurra durante este período.

EPILEPSIA

La prevalencia de epilepsia y alteraciones EEG en el autismo es claramente más alta que en la población general. Pero, a partir de esta constatación, los datos recogidos respecto a la relación epilepsia / autismo, son poco claros, incluso contradictorios.

La incidencia de convulsiones reportada varía mucho en función de las muestras utilizadas para el estudio. A partir de pacientes recolectados a partir de muestras comunitarias, por tanto no sesgadas por la selección que comporta ser atendido en un centro altamente especializado, se aportan cifras tan modestas como el 3% [21]. Por el contrario, en muestras hospitalarias se alcanza el 30% [22]. A esta fuerte discrepancia deben añadirse ciertos factores de confusión inherentes al autismo. Por un lado, los autistas presentan síntomas fácilmente confundidos con crisis: reacciones conductuales aparentemente paroxísticas, conductas que simulan ausencias, estereotipias y tics. También puede influir un exceso de celo en la interpretación del EEG, valorando como epilépticas, alteraciones EEG inespecíficas, muy comunes en pacientes con trastornos del neurodesarrollo, sobretodo en trazados de sueño. No debe perderse de vista que en la población general se detecta en un 5% alteraciones epiléptiformes [23], cifra que lógicamente está incrementada en los TEA. Si bien el EEG no es una prueba indicada como examen de rutina en niños autistas, puesto que no aporta datos diagnósticos, en algunos puede ser útil. La tabla VII muestra los casos en los que podría ser útil la realización de un EEG.

Todos los estudios coinciden en que la prevalencia de epilepsia dentro del autismo es mucho más elevada en los casos

con retraso mental profundo, que en el autismo de funcionamiento elevado o en el síndrome de Asperger. También se constata la misma discrepancia si se compara la frecuencia de aparición de epilepsia entre los autismos secundarios con los autismos idiopáticos. Por tanto, parece que la epilepsia tiene tanta menos importancia como más puro es el autismo. Si se analiza el tipo de alteración epiléptogena en el EEG, se comprueba que el patrón más común es la punta o punta onda centro encefálica, prácticamente superponible a la alteración típica de la epilepsia rolándica benigna de la infancia, forma más común de epilepsia infantil. Debe hacerse notar que este patrón es el que también se detecta en el síndrome X frágil [24] y en el síndrome de Rett [25], resaltándose el carácter inespecífico de dichas alteraciones en el autismo.

Al margen de estas consideraciones ciertos síndromes epilépticos tienen una relación muy clara con el autismo.

Síndrome de West

El síndrome de West es una epilepsia grave del primer año de vida, caracterizada por la presencia de espasmos en flexión y un patrón electroencefalográfico típico, denominado hipsarritmia, que se define por la presencia de abundantes puntas, polipuntas y puntas onda hipervoltadas y asíncronas, con breves periodos de depresión del trazado (*burst suppression*). El síndrome de West se ha relacionado con el autismo, pues en algunos niños se instaura una conducta autista, independientemente del curso evolutivo de las crisis. La probabilidad de que un paciente con síndrome de West desarrolle autismo ha sido estimada entre el 2 [26] y el 16% [27]. En contraposición, desde la perspectiva del autismo, el antecedente de síndrome de West se halla en el 12% de autistas con epilepsia [28]. Sin embargo, no está claro hasta que punto es el síndrome de West o la etiología del síndrome de West el causante del autismo. De hecho, el síndrome de West aparece en diversas enfermedades que también han estado relacionadas con el autismo, independientemente de que cursen o no con síndrome de West. Tal es el caso de la esclerosis tuberosa, de la neurofibromatosis, del síndrome de Down y de la fenilcetonuria. En estos casos de síndrome de West secundario, la probabilidad de aparición de autismo es más alta que en los casos de síndrome de West idiopático.

Una de las aportaciones más interesantes del síndrome de West con respecto al autismo es el estudio de Chugani et al [29] donde pudo observar que de 14 niños con síndrome de West que presentaban un patrón en el PET de hipometabolismo para la glucosa bilateral en lóbulos temporales, 10 evolucionaron a autismo, lo cual sugería la relación entre afectación bilateral y autismo.

Síndrome de Landau-Kleffner

El síndrome de Landau-Kleffner (SLK), es un trastorno neurológico poco frecuente que se caracteriza por la aparición súbita o gradual de afasia y alteraciones electroencefalográficas. Una gran parte de los niños con SLK, aunque no todos, tienen convulsiones que suelen aparecer entre los 5-7 años. En ocasiones el diagnóstico de SLK presenta dificultades, pues sus límites están poco establecidos. Ello conduce a que algún caso de SLK pueda ser diagnosticado erróneamente como autismo. Pero también ocurre lo contrario, es decir diagnosticar como SLK a niños con autismo y alteraciones EEG con o sin convulsiones. Ello se debe a que todavía no se han podido definir unos límites de edad de presentación, conducta y perfil EEG, entre los niños que presentan regresión autista con alteraciones EEG (con o sin

convulsiones) y los niños con SLK [30]. La tabla VIII muestra las diferencias entre SLK y autismo, las cuales permiten orientar uno u otro diagnóstico, en los niños que dejan de hablar y tienen crisis y/o alteraciones EEG.

FACTORES PERINATALES

Los factores perinatales tienen un interés secundario en la etiología del autismo. A pesar de que se han llevado a cabo estudios con muestras grandes de pacientes autistas, al comparar las complicaciones obstétricas con grupos control, los resultados no han aportado datos que permitan implicar de forma decisiva los factores perinatales en la etiología del autismo.

En general, se ha hallado una mayor representación de factores obstétricos desfavorables en los grupos autistas que en los grupos control: padres de edad más avanzada, intentos de aborto, anestesia epidural, inducción del parto, parto de duración inferior a una hora, cesárea electiva o de urgencia y Apgar inferior a 6 en el primer minuto. Pero también se ha visto que los hermanos de los niños autistas han presentado similares problemas, en la misma proporción. En ningún caso se ha podido identificar ningún factor aislado o combinación de factores a los que se les pudiera atribuir una influencia importante en el autismo. En general los estudios concluyen que si bien existen factores que convergen en una menor optimización perinatal en los niños autistas, es más probable que los factores obstétricos negativos sean con mayor probabilidad una consecuencia del genotipo que determina el autismo, que un factor causal significativo.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Aunque las infecciones son una causa rara de autismo, merece tomarlas en consideración, puesto que aportan algunos datos relacionados con las características lesionales del autismo. La tabla IX muestra las infecciones que han sido implicadas en el autismo.

Por lo que respecta a la rubéola congénita, cuando la agresión

Tabla VIII. Diferencias entre autismo y síndrome de Landau-Kleffner (SLK).

	Autismo	SLK
Regresión	Menos del 30%	Siempre
Edad de regresión	18-24 meses	3-6 años
Manifestaciones cognitivas	Deficit social, alteración del lenguaje, espectro restringido de intereses	Sólo alteración del lenguaje
Tipo de alteración del lenguaje	Cualquiera	Afasia grave
Crisis epilépticas	3% (en formas puras de autismo)	75%
Alteración electroencefalográfica más común	Punta, punta-onda centroencefálica	Punta, punta-onda perisilviana unilateral o bilateral. Mucho más alterado durante el sueño

Tabla IX. Causas infecciosas de autismo.

Rubéola congénita
Encefalitis herpética
Infección congénita por citomegalovirus
<i>Haemophilus influenzae</i>

se produce en el segundo trimestre la afectación es más leve. Este dato sugiere que el periodo vulnerable del cerebro para que se exprese el autismo, cabe situarlo durante el primer trimestre. Esta observación concuerda con la apreciación de que el autismo relacionado con la intoxicación talidomídica se desarrolla sólo cuando la talidomida fue administrada entre los días 20-24 después de la gestación, tal como se ha explicado anteriormente.

BIBLIOGRAFÍA

- Hansen RL, Hagerman RJ. Contributions of Pediatrics. In Ozonof S, Rogers SJ, Hendren RL, eds. Autism spectrum disorders. Washington: American Psychiatric Publishing; 2003. p. 87-109.
- Gillberg C, Coleman M. The biology of the autistic syndromes. London: McKeith Press; 2000.
- Shevell MI, Majnemer A, Rosenbaum P, Abrahamowicz M. Etiologic yield of autistic spectrum disorders: a prospective study. *J Child Neurol* 2001; 16: 509-12.
- Swillen A, Hellemans H, Steyaert J, Fryns JP. Autism and genetics: high incidence of specific genetic syndromes in 21 autistic adolescents and adults living in two residential homes in Belgium. *Am J Med Gen* 1996; 67: 315-6.
- Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord* 1979; 9: 11-29.
- Gillberg C, Coleman M. Autism and medical disorders: a review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 191-202.
- Fuentes-Biggi J, Artigas-Pallarés J, Belinchón-Carmona M, Canal-Bedia R, Díez-Cuervo A, Ferrari-Arroyo MJ. Grupo de Estudio de los Trastornos del Espectro Autista. Encuestas realizadas a familiares de personas con autismo en España. Informe sobre el proceso diagnóstico. Proyecto Obra Social Caja Madrid. Madrid: Instituto Carlos III; 2004.
- Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH Jr, Dawson G, et al. Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2000; 55: 468-79.
- Grupo de Estudio de los Trastornos del Espectro Autista del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de buenas prácticas para el proceso diagnóstico en los trastornos del espectro autista (TEA). *Rev Neurol* [in process].
- Gillberg C. Chromosomal disorders and autism. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 415-25.
- International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (IMGSAC). Further characterization of the autism susceptibility locus AUTS1 on chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 973-82.
- Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004; 113: 472-86.
- Auranen M, Vanhala R, Varilo T, Ayers K, Kempas E, Ylisaukko-Oja T, et al. A genomewide screen for autism-spectrum disorders: evidence for a major susceptibility locus on chromosome 3q25-27. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 777-90.
- Liu J, Nyholt DR, Magnussen P, Parano E, Pavone P, Geschwind D, et al. Autism Genetic Resource Exchange Consortium. A genomewide screen for autism susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 327-40.
- De Vries BBA, Winter R, Schinzel A, Van Ravenswaaij-Arts C. Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. *J Med Genet* 2003; 40: 385-98.
- De Vries BBA, White SM, Knight SJL, Regan R, Homfray T, Young ID, et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J Med Genet* 2001; 38: 145-50.
- Fon EA, Sarrazin J, Meunier C, Alarcia J, Shevell MI, Philippe A, et al. Adenylosuccinate lyase (ADSL) and infantile autism: absence of previously reported point mutation. *Am J Hum Genet* 1995; 60: 554-7.
- Zaffanello M, Zamboni G, Fontana E, Zoccante L, Tato L. A case of partial biotinidase deficiency associated with autism. *Neuropsychol Dev Cogn C Child Neuropsychol* 2003; 9: 184-8.

19. Zannolli R, Micheli V, Mazzei MA, Sacco P, Piomboni P, Bruni E, et al. Hereditary xanthinuria type II associated with mental delay, autism, cortical renal cysts, nephrocalcinosis, osteopenia, and hair and teeth defects J Med Genet 2003; 40: 121.
20. Clark-Taylor T, Clark-Taylor BE. Is autism a disorder of fatty acid metabolism? Possible dysfunction of mitochondrial beta-oxidation by long chain acyl-CoA dehydrogenase. Med Hypotheses 2004; 62: 970-5.
21. Bertrand J, Mars A, Boyle C, Bove F, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P. Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation. Pediatrics 2001; 108: 1155-61.
22. Giovanardi-Rossi P, Posar A, Parmeggiani A. Epilepsy in adolescents and young adults with autistic disorder. Brain Dev 2000; 22: 102-6.
23. Okubo Y, Matsuura M, Asai T, Asai K, Kato M, Kojima T, et al. Epileptiform EEG discharges in healthy children: prevalence, emotional and behavioral correlates, and genetic influences. Epilepsia 1994; 35: 832-41.
24. Musumeci SA, Hagerman RJ, Ferri R, Bosco P, Dalla Bernardina B, Tassinari CA, et al. Epilepsy and EEG findings in males with fragile X syndrome. Epilepsia 1999; 40: 1092-9.
25. Robb SA, Harden A, Boyd SG. Rett syndrome: an EEG study in 52 girls. Neuropediatrics 1989; 20: 192-5.
26. Prats JM, Garaizar C, Rua MJ, García-Nieto ML, Madoz P. Infantile spasms treated with high doses of sodium valproate: initial response and follow-up. Dev Med Child Neurol 1991; 33: 617-25.
27. Riikonen R, Amnell G. Psychiatric disorders in children with earlier infantile spasms. Dev Med Child Neurol 1981; 23: 747-60.
28. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. II: Epilepsy. Pediatrics 1991; 88: 1219-25.
29. 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.
30. Tuchman R. Autism. Neurol Clin N Am 2003; 21: 915-32.

EL AUTISMO SINDRÓMICO: I. ASPECTOS GENERALES

Resumen. Introducción y desarrollo. *El diagnóstico de autismo se basa en la identificación de determinados criterios conductuales. No existe ninguna prueba biológica que permita diagnosticar el autismo. Sin embargo, un número considerable de casos de autismo, estimado entre el 11 y 37 %, está asociado a síndromes específicos, que pueden ser identificados en base a las características clínicas, o mediante algún marcador biológico. Estos casos se conocen como autismo síndrómico o 'síndromes dobles'. Existe una relación entre el autismo y ciertas enfermedades genéticas, metabólicas, epilepsia, infecciones del sistema nervioso, exposición intrauterina a determinadas sustancias y patología perinatal. Conclusiones. Con esta revisión se pretende orientar al profesional que diagnostica niños autistas, con el fin de racionalizar el proceso dirigido a descartar cualquier enfermedad o síndrome subyacente relacionado con el cuadro autista. Al mismo tiempo, se hace énfasis en aspectos etiológicos de estos síndromes, que facilitan la comprensión de las bases biológicas del autismo. [REV NEUROL 2005; 40 (Supl 1): S143-9]*

Palabras clave. Alteraciones subteloméricas. Autismo. Epilepsia. Síndrome de Landau-Kleffner. Síndrome de West. Trastornos de espectro autista.

O AUTISMO SINDRÓMICO: I. ASPECTOS GERAIS

Resumo. Introdução e desenvolvimento. *O diagnóstico de autismo baseia-se na identificação de determinados critérios de conduta. Não existe nenhuma prova biológica que permita diagnosticar o autismo. No entanto, um número considerável de casos de autismo, estimado entre 11 e 37%, está associado a síndromas específicos, que podem ser identificados com base nas características clínicas, ou mediante algum marcador biológico. Estes casos conhecem-se como autismo síndrómico ou 'síndromas duplos'. Existe uma relação entre o autismo e certas doenças genéticas, metabólicas, epilepsia, infecções do sistema nervoso, exposição intra-uterina a determinadas substâncias e patologia perinatal. Conclusões. Com esta revisão pretende-se orientar o profissional que diagnostica crianças autistas, com o fim de racionalizar o processo dirigido a descartar qualquer doença ou síndrome subjacente relacionado com o quadro autista. Ao mesmo tempo, dá-se ênfase a aspectos etiológicos destes síndromas, que facilitam a compreensão das bases biológicas do autismo. [REV NEUROL 2005; 0 (Supl 1): S143-9]*

Palavras chave. Alterações de espectro autista. Alterações subteloméricas. Autismo. Epilepsia. Síndrome de Landau-Kleffner. Síndrome de West.

