

AUTISMO Y EPILEPSIA: PREVALENCIA, ETIOLOGIA E IMPORTANCIA CLINICA

DR. ANGEL DIEZ CUERVO

RESUMEN

El trastorno autista se asocia con crisis epilépticas en un porcentaje significativo de casos, con una mayor incidencia en la primera infancia y a partir de la pubertad-adolescencia. El objetivo de este estudio fue analizar la frecuencia y el tipo de crisis en una población autista, en relación con la edad, el sexo y diversos marcadores neurobiológicos (C.II., anomalías del EEG, alteraciones en neuroimagen...) en una muestra de 238 autistas (192 hombres y 46 mujeres), de 2 a 33 años de edad, y con un seguimiento de 1 a 28 años. Del total de la muestra, 61 casos (25,6%) presentaron crisis epilépticas de diversa semiología, con predominio de las crisis parciales complejas con y sin generalización secundaria. La incidencia aumentó con la edad, la gravedad del retraso mental, las alteraciones EEG y las anomalías cerebrales en neuroimagen. Todo ello sugiere la participación de factores neurobiológicos cerebrales subyacentes, como un proceso causativo de ambos trastornos, y la posibilidad de que exista alguna conexión entre epilepsia y determinados subgrupos de autismo. El tratamiento farmacológico anti-epiléptico y, en algunos casos, la intervención quirúrgica, controlaron o redujeron de manera significativa la frecuencia de las crisis, lo que proporcionó la mejoría global de los pacientes.

Palabras clave: trastorno autista, autismo, epilepsia, crisis epilépticas, EEG, neuroimagen.

INTRODUCCION

La asociación de autismo infantil y epilepsia es un hecho observado en numerosos estudios, con una concurrencia de ambos trastornos

que oscila del 10 al 35 por ciento, según las edades de las poblaciones estudiadas, advirtiéndose que su incidencia adquiere la forma de una curva bimodal con porcentajes superiores antes de los cinco años de edad y a partir de la pubertad-adolescencia (Deykin y MacMahon, 1979; Díez Cuervo, 1982, 1989; Fish y Ritvo, 1979; Gillberg, 1984a; Gillberg, 1990; Kanner, 1971; Lotter, 1967, 1974; Olsson, 1988; Rossi et al., 1995; Rutter, 1970; Rutter et al., 1967; Schain y Yannet, 1960; Volkmar y Douglas, 1990; Wing y Gould, 1979).

Aunque la presentación de epilepsia parece tener una mayor incidencia respecto a la gravedad del retraso mental concomitante en el autista, no es infrecuente que aparezca en autistas con retraso mental ligero e, incluso, inteligentes (Corbett, 1983; Díez Cuervo, 1982; Rutter, 1980), sospechándose que la conexión entre autismo y epilepsia podría ser más específica y no estar sólo mediatizada por el denominador común del retraso mental, ya que la tasa más alta de epilepsia entre los autistas que entre las poblaciones estudiadas de retrasados mentales, y los picos de edades característicos de presentación argumentan en favor de esta hipótesis (Coleman y Gillberg, 1985), sin que tampoco el alto porcentaje de aparición de crisis epilépticas, a partir de los 11 años de edad, pueda ser el resultado de la maduración sexual, pues debería suceder igual en la población general de esas edades, lo que no ha podido comprobarse en ninguno de los estudios epidemiológicos realizados (Camfield et al., 1996; Cooper, 1965; Gibbs y Gibbs, 1963; Hauser y Kurland, 1975; Oller-Daurella y Oller Ferrer-Vidal, 1981).

Existen numerosos trabajos que confirman la presentación de crisis epilépticas en sujetos con trastorno autista (Tabla 1) advirtiéndose en todos ellos el incremento de la incidencia de crisis epilépticas en relación con el aumento de las edades de las muestras estudiadas, siendo significativa la comparación entre los seguimientos realizados en el mismo grupo de autistas (Rutter et al., 1967; Rutter, 1970; Kanner, 1943, 1971) sin otra causa conocida que lo justificara más que el aumento de la edad.

La evidencia con que la epilepsia parece asociada al autismo hace sospechar que puedan existir algunos subtipos de autismo más propensos a padecerla, como ocurre en niños autistas que, en sus primeros meses de vida, han padecido espasmos infantiles con hipsarritmia (síndrome de West) en porcentajes del 10 al 18 por 100 de los casos (Corbett, 1982; Coleman y Gillberg, 1985; Díez Cuervo, 1982; Hunt y Dennis, 1987; Hunt y Shepherd, 1993; Knobloch et al., 1956; Kolvin et al., 1971; Lawlor y Maurer, 1987; Riikonen y Amnell, 1981; Schain y Yannet, 1960; Taft y Cohen, 1971; Wakschlag et al., 1991), habiéndose sugerido una conexión entre espasmos infantiles, autismo y esclerosis tuberosa, descartándose que este aumento de autismo en niños con

síndrome de West pueda ser sólo la consecuencia del retraso mental (Gillberg, 1984b; Riikonen y Amnell, 1981). Asimismo, numerosos autores (Corbett, 1982; Díez Cuervo, 1982; Gillberg, 1991; Olsson et al., 1988; Schreibman y Charlop, 1993) sugieren que las crisis parciales complejas con afectación focal de los lóbulos temporales son las que con mayor frecuencia se presentan en el trastorno autista, y que sus porcentajes podrían verse incrementados sino quedaran inadvertidos en muchos casos por las dificultades diagnósticas que supone la propia inaccesibilidad y la escasa utilidad del registro EEG convencional, y el que las padezcan niños con tan pobre comunicación, lo que hace que sean desconocidas tanto desde el punto de vista clínico como en el entorno familiar y en los centros en donde son atendidos, al considerar a estos episodios como manifestaciones de agudización o comportamientos añadidos a la conducta peculiar de estos niños, según se ha podido confirmar en diversos trabajos (Corbett, 1982; Devinsky y Bear, 1984; Díez Cuervo et al., 1987; Engel et al., 1986, 1991; Gillberg y Schaumann, 1983; Gillberg y Wahlström, 1984; Stores et al., 1991; Wieser, 1991), comprobándose además que, en numerosas ocasiones, la instauración de un tratamiento farmacológico (carbameceptina, ácido valproico, vigabatrina...) y, en otras, el abordaje quirúrgico controlan o mejoran estos episodios y, consecuentemente, la conducta global del paciente, aunque sigan manteniéndose las características fundamentales de su autismo. Incluso, en algunas ocasiones, el diagnóstico de crisis generalizadas tónico-clónicas enmascara el origen parcial del episodio por la rápida generalización secundaria que sólo en ocasiones lo resuelven registros EEG críticos.

MATERIAL Y METODOS

La investigación se ha llevado a cabo en un total de 238 pacientes que reunían los criterios de trastorno autista (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994). La muestra es el resultado de la población estudiada en anteriores trabajos (Díez Cuervo, 1982; 1989), a la que se han añadido 52 nuevos casos, todos ellos con un seguimiento mínimo de un año. Los 238 casos de la muestra incluyen 192 varones (80.7) y 46 mujeres (19.3), con una proporción de 4.2:1. Las edades oscilaban entre los dos y los 33 años, con una media de 19,2 (+6.0), no existiendo significación estadística entre las edades de ambos sexos. La distribución de la muestra se indica en la Tabla 2. El tiempo de seguimiento osciló de uno a 28 años, con una media de 11 años y cuatro meses, debiendo advertir que en 36 casos el motivo de la primera consulta se debía a la presentación de crisis epilépticas, estando previamente diagnosticados como autistas en otros servicios.

En nuestra población de autistas con epilepsia no encontramos ninguno que alcanzara en las evaluaciones de nivel mental puntuaciones medias consideradas dentro del promedio normal. Así, en 40 casos (65.5) sus CC.II. eran inferiores a 0.50 (de ellos, 31 inferiores a 0.30), en 14 casos (23.0) oscilaban entre 0.50 u 0.70, y sólo en siete casos (11.5) eran discretamente superiores a 0.70.

A todos los pacientes se les realizó registros EEG en distintos momentos evolutivos, con intervalos periódicos y en diferentes situaciones, habiéndose utilizado estudios convencionales, la mayoría tras privación parcial o total de sueño, registros polisomnográficos y, en los últimos años, registros con monitorización ambulatoria y cartografía cerebral, lo que ha permitido encontrar un aumento del porcentaje de hallazgos patológicos en niños con estudios anteriores considerados como normales.

RESULTADOS

Del total de los 238 casos que componen la muestra estudiada, 61 casos (25.6) desarrollaron crisis epilépticas, de ellos 36 varones (59.0) y 25 mujeres (41.0), con una presentación de curva bimodal, respecto de la edad, como se muestra en la Tabla 3, donde se advierte una aparición importante antes de los cinco años de edad en 19 casos (31.1) y un pico a partir de las edades que corresponden a la pubertad-adolescencia, que totalizan 33 casos (54.1), lo que parece confirmar el riesgo incrementado de presentar crisis epilépticas en estas últimas edades, con una incidencia manifiestamente inversa a la que aparece en la población general. Resulta significativo que, a pesar de que en la muestra global los porcentajes de autistas varones (80.7) respecto de las mujeres (19.3) indican una proporcionalidad de 4.2:1, los porcentajes de autistas varones epilépticos (59.0) respecto de las mujeres (41.0), se sitúan únicamente en 1.4:1, lo que sugiere una afectación más grave en las mujeres respecto de los varones autistas, hipótesis ya aportada por otros trabajos (Díez Cuervo, 1982; Lotter, 1967; Tsai et al., 1981; Wing y Gould, 1979).

En la Tabla 4 se muestran las anomalías de estos registros donde puede observarse un elevado porcentaje de actividad focal (ondas lentas, puntas, punta-onda y polipunta-onda) en 41 casos (67.1), en su mayoría con afectación focal de los lóbulos temporales. Esta Tabla indica únicamente la anomalía más significativa de las encontradas en cada uno de los sujetos, ya que en algunos coexisten varias alteraciones en los distintos registros realizados, no siempre coincidentes por la propia evolución madurativa cerebral, la aparición creciente de anomalías, la influencia de las medicaciones, la utilización de distin-

tas técnicas y estimulaciones, etc., sin olvidar la importancia de la conocida desaparición y/o migración de la actividad focal desde áreas posteriores a zonas anteriores del córtex cerebral con el transcurso de los años (Gibbs y Gibbs, 1954a, 1954b, 1963). Por ello, el criterio ha sido reflejar el hallazgo más significativo cuando el autista era diagnosticado como epiléptico, o el que más frecuentemente ha aparecido en los estudios de seguimiento. Tampoco se reflejan los 14 casos de hallazgo inicial de espasmos infantiles con hipsarritmia (síndrome de West), aparecido antes del año de edad, al estar incluidos en los hallazgos posteriores (cuatro casos normalizados, cinco con afectación focal del lóbulo temporal y otros cinco con descargas generalizadas de punta-onda lenta y sintomatología de síndrome de Lennox-Gastaut).

La necesidad de repetir los estudios neurofisiológicos en aquellos casos en los que se sospeche la presentación de manifestaciones clínicas de semiología epiléptica con registros previos normales, ha sido confirmado al utilizar nuevas técnicas tanto instrumentales como de recogida del trazado. En un estudio piloto (Díez Cuervo et al., 1987) realizado en 38 niños autistas y un grupo control con la finalidad de valorar su actividad bioeléctrica cerebral, mediante cartografía espectral (mapping), en situación de reposo y en otras de activación cerebral, se encontraron tres casos de epilepsia oculta en la muestra de los autistas, cuyas manifestaciones críticas habían sido interpretadas como agudización de la conducta peculiar de estos niños, y que tenían todos registros EEG anteriores normales.

En los últimos años, la posibilidad de realizar exploraciones de neuroimagen en estos pacientes ha permitido la localización y tipificación de alteraciones estructurales cerebrales en sujetos previamente diagnosticados como exentos de anomalías. En esta muestra se han realizado estudios neurorradiológicos a 54 (88.5) de los 61 autistas epilépticos, con 42 estudios de tomografía axial computarizada (TAC) y 53 de resonancia magnética nuclear (RMN), habiéndose realizado ambas pruebas a 27 pacientes, encontrándose en 12 de ellos (44.4), que tenían exploraciones anteriores TC normales, hallazgos claramente patológicos, confirmándose lo señalado en las series revisadas en la literatura sobre esta cuestión. Dada la superior sensibilidad de la RMN para la localización y precisión diagnóstica de la alteración subyacente cerebral, se omiten los hallazgos en las TC, y en la Tabla 5 se muestran únicamente el hallazgo más significativo obtenido con RMN, advirtiendo que, como suele ser frecuente en estos pacientes, algunos casos eran portadores de más de una alteración.

El tipo de crisis observadas se expone en la Tabla 6, donde se advierte un marcado predominio de las crisis parciales complejas con y sin generalización secundaria que llega al 77% de los casos. Algu-

nos pacientes presentaban varios tipos de crisis (síndromes de Lennox-Gastaut, parciales complejas con y sin generalización secundaria...), por lo que se decidió reflejar sólo el tipo más frecuente.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio confirman la prevalencia de epilepsia en la población autista con una curva bimodal característica en la que aparece un incremento anterior a los cinco años de edad y otro, aún más importante, a partir de la pubertad-adolescencia, que muestra una clara inversión a la de la población general. Numerosos trabajos avalan estos hallazgos, siendo significativa la comparación entre los realizados por algunos autores en los seguimientos de las mismas poblaciones (Kanner, 1943, 1971; Rutter, 1970; Rutter et al., 1967) en los que el aumento de edad de las muestras proporciona un incremento de las tasas de epilepsia. La mayoría de los trabajos ponen también de manifiesto la existencia de alteraciones cerebrales documentadas con pruebas neurofisiológicas y neurorradiológicas. Estos hallazgos sugieren la existencia de procesos neuropatológicos subyacentes que necesitan varios años para manifestarse, y que no es la consecuencia del retraso mental concomitante, sino que, por el contrario, el mismo proceso cerebral responsable etiológico del autismo y del retraso mental debe ser la causa de las crisis epilépticas, aunque se advierta un mayor riesgo de presentación en autistas con retraso mental más severo, lo que también se encuentra en poblaciones de retrasados mentales sin autismo, posiblemente condicionado por la afectación cerebral más grave en ambas poblaciones.

Las investigaciones actuales sugieren que en el aumento de epilepsia en autistas muy jóvenes interviene, en gran parte, la existencia de esclerosis tuberosa como causa etiológica de ambos trastornos, que no siempre es sospechada, unas veces porque los niños al nacer son normales y es después cuando desarrollan crisis epilépticas y presentan una regresión o fracaso para desarrollar las etapas normales, cuando aparece el trastorno autista (Riikonen y Amnell, 1981; Wing y Gould, 1979) y, en otras ocasiones, por no haberse desarrollado todavía las características faciales típicas del trastorno, o ser apenas perceptibles, aconsejándose tenerlo presente en niños autistas jóvenes con epilepsia y sospecharlo siempre ante la existencia de dos o más niños con autismo en una misma familia (en nuestra experiencia, dos pares de hermanos de distintas edades y en diferentes familias). Esta indicación debe de hacerse no sólo por las implicaciones del trastorno genético dominante en una familia que puede esperar más hijos, sino también porque otras complicaciones de la esclerosis

tuberosa puede afectar a la salud futura del niño (Hunt y Shepherd, 1993).

La esclerosis tuberosa produce anomalías estructurales cerebrales tanto en áreas del córtex cerebral como en los ganglios basales y, en menos frecuencia, en cerebelo, que daría lugar a las alteraciones orgánicas y funcionales cerebrales que se han sugerido como responsables en la etiología del trastorno autista (Coleman y Gillberg, 1985; Hunt y Dennis, 1987; Jambaque et al., 1991; Riikonen, R. y Amnell, 1981; Wing y Gould, 1979), existiendo la creencia de que la localización de las tuberosidades corticales puede ser más importante que el número total de las mismas por sus efectos sobre el lenguaje, la conducta y la función cognitiva para el desarrollo de autismo (Jambaque et al., 1991; Tuchman, 1994).

También es conocida la existencia de una correlación entre el síndrome de West y la instauración del trastorno autista con la típica parada o regresión del desarrollo psicomotor global, incluso en un porcentaje significativo de niños en los que las crisis y las alteraciones EEG parecen haber sido controlados, con medicación o con la resección quirúrgica de las displasias corticales responsables de las crisis. Las estadísticas actuales sugieren que los espasmos infantiles son secundarios a anomalías focales y que la extirpación quirúrgica del tejido cerebral patológico puede asociarse a una mejoría de la conducta, del lenguaje y del desarrollo (Chuggani et al., 1990; Morrel et al., 1989).

Durante la etapa en que surgen los espasmos infantiles (lo más frecuente, de cuatro a siete meses de edad) se ha descubierto que es el período del desarrollo cerebral en el que existen posiblemente la mayor cantidad de modificaciones neurobiológicas de extraordinario interés para la maduración normal del cerebro (abundante mielinización y organización de los neuroblastos, actividad mitótica rápida, máximo crecimiento y desarrollo de las espinas dendríticas, duplicación de la cantidad de DNA en el SNC, abundancia de sinapsis excitatorias recurrentes y disminución de los procesos inhibitorios...), lo que hace al cerebro más susceptible a los factores desencadenantes de las crisis y que se produzcan las graves alteraciones cerebrales en este síndrome (Riikonen, 1983) siendo, precisamente en esas edades, cuando parece descender el umbral convulsivo, lo que también se advierte en las convulsiones febriles.

Se ha especulado que la protuberancia estaría involucrada en la etiología de este síndrome al tener una multitud de interconexiones funcionales ascendentes y descendentes con el tálamo y el córtex (Fromm, 1987), ser la responsable de las fases del sueño REM, intervenir en el mantenimiento del tono flexor y extensor, estar involucrada en la sincronización del patrón EEG, participar en el equili-

brio e interacción de neurotransmisores, etc., todo ello presente en este síndrome, lo que podría explicar, además, los efectos beneficiosos del tratamiento con ACTH y corticoides (Riikonen, 1983; Ross et al., 1983; Vining, 1990).

Sin embargo, no deben descartarse otro tipo de anomalías que por parecidos mecanismos subyacentes pueden producir alteraciones biológicas asociadas al autismo (neurofibromatosis, síndrome X-frágil, fenilcetonuria, infecciones, trastornos de la migración neuronal...) que van a influir de manera determinante en la evolución y el pronóstico del sujeto autista, independientemente de la presencia o no de crisis, aunque su existencia deba considerarse como un marcador biológico de peor pronóstico.

Por otro lado, la comprobación de que muchos autistas presentan crisis parciales complejas sugiere la existencia de una neuropatología específica de estructuras del lóbulo temporal, siendo el hallazgo neurorradiológico más frecuente la esclerosis del hipocampo y áreas relacionadas (en el 50-70% de los casos) que, en muchas ocasiones, sólo es posible documentar varios años más tarde, sin que se conozcan todavía los mecanismos fisiopatológicos exactos de esta alteración, habiéndose aducido padecimiento temprano de crisis febriles, hemorragia y/o hipoxia perinatal, status epilepticus, crisis repetidas antes de los cuatro años de edad, etc., que causaría el daño neuronal y facilitaría la instauración de una gliosis reactiva de esa área.

Las estrechas interrelaciones de los lóbulos temporales con otras estructuras cerebrales, sobre todo con los lóbulos frontales y el sistema límbico y, consecuentemente, con las funciones específicas y complejas de estas áreas, referidas a la audición, la integración visual, los aspectos afectivos y emocionales, el control del lenguaje y de la memoria, la futurización y la conceptualización, etc., sugieren que la alteración funcional de los lóbulos temporales podría originar síndromes tan complejos como el trastorno autista (Díez Cuervo, 1982; Gómez Bosque, 1986; Hetzler y Griffin, 1981; Hoon y Reiss, 1992, y Walsh, 1978).

Cada vez son más numerosos los grupos de investigación que pretenden localizar una anomalía estructural específica en el encéfalo de los autistas, sin que esto se haya conseguido. Por el contrario, los estudios de neuroimagen han descrito una amplia variedad de alteraciones estructurales y funcionales en casi todas las áreas cerebrales estudiadas, sin que tampoco estos hallazgos hayan sido replicados de manera consistente. Así, están reportadas alteraciones en los lóbulos frontales (Damasio y Maurer, 1978; Zilbovicius et al., 1995), atrofia de los lóbulos parietales (Courchesne et al., 1993), diversas malformaciones en distintas áreas corticales (Gaffney y Tsai, 1987; Piven et al., 1990; Schifter et al., 1994), hipoplasia de los lóbulos VI y VII del vermis

cerebeloso (Courchesne et al., 1988, 1994; Murakami et al., 1989; Piven et al., 1992; Reiss, 1988), hidrocefalo (Coleman y Gillberg, 1985; Damasio et al., 1980; Garreau et al., 1984; Knobloch y Pasamanick, 1975; Rosenbloom et al., 1984), hipoplasia del tronco cerebral (Gaffney et al., 1988; Hashimoto et al., 1993), aumento del volumen cerebral (Filipek et al., 1992; Bailey et al., 1993; Piven et al., 1995, 1996). Por el contrario, otros autores no han encontrado diferencias significativas en el cerebro de los autistas respecto de los sujetos controles (Garber y Ritvo, 1992; Garber et al., 1989; Holttum et al., 1992; Ritvo y Garber, 1988). La evidencia sugiere que el trastorno autista es consecuencia de una afectación más global del encéfalo, pues casi todos los hallazgos descritos o similares han sido también encontrados en pacientes epilépticos que no presentan autismo.

Igualmente, en estudios histopatológicos realizados principalmente en necropsias de autistas fallecidos por distintas causas, se han encontrado alteraciones estructurales significativas (despoblación neuronal, menor tamaño y distribución anómala de las neuronas, incremento de la glía, disminución de las dendritas gabaérgicas, esclerosis de la amígdala e hipocampo, disminución de las células de Purkinje en el cerebelo, etc.) con características semejantes a los hallazgos encontrados en piezas anatómicas resecaadas a pacientes epilépticos intervenidos quirúrgicamente.

Por otra parte, estudios experimentales han demostrado que la gliosis y la despoblación neuronal son fenómenos que acontecen, de modo paralelo, en la maduración del foco epileptógeno, antes de que se inicie la actividad epiléptica, por lo que no son la consecuencia sino el origen de la actividad crítica. Este planteamiento podría explicar el que ciertos procesos orgánicos cerebrales subyacentes en el autismo (infecciones víricas, trastornos inmunológicos, alteraciones bioquímicas...) necesiten tiempo para manifestarse en forma de crisis epilépticas. Es decir, existiría una causa primaria (metabólica, genética, infecciosa...) que originaría la alteración estructural o funcional cerebral responsable, por un lado, de las manifestaciones del trastorno autista (Fig. 1) y, por otro, conduciría a alteraciones orgánicas, más o menos localizadas (despoblación neuronal, pérdida de dendritas, gliosis...), que daría lugar al establecimiento de la zona epileptógena en donde se produciría la irritación de las neuronas circundantes y la producción de la descarga hipsincrónica necesaria en la crisis epiléptica (Fig. 2). Posteriormente, la alteración cerebral establecida y los mecanismos fisiopatológicos de las propias crisis epilépticas aumentarían y consolidarían la alteración cerebral epileptógena, confirmando que «toda crisis epiléptica es consecuencia de la anterior y la predisposición para la siguiente», teniendo en cuenta, además, que por causas genéticas o adquiridas, el sujeto autista podría tener un

defecto crónico en los mecanismos personales reguladores del umbral convulsivo, con una disminución permanente del mismo, por lo que un estímulo excitatorio menor podría convertirse en un factor esencial desencadenante de la crisis.

El conocimiento actual de la transmisión genética de la predisposición para padecer crisis, ha dado lugar a la filiación de un número creciente de enfermedades, genéticamente determinadas, que originan cuadros de epilepsias sintomáticas, semejantes a las observadas en el autismo infantil, lo que sugiere la importancia de proseguir estos estudios con la intención de poder descubrir la existencia y localización de genes específicos, si es que existen, que podrían estar involucrados en ambos trastornos, lo que tendría un extraordinario interés preventivo y curativo.

BIBLIOGRAFIA

- AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 1.^a edición (DSM-IV). Washington, D.C., 1994.
- BAILEY, A.; LUTHERT, P.; BOLTON, P.; LECOUTEUR, A.; RUTTER, M. Autism and megalencephaly. *Lancet*, 1993; 34: 1225-1226.
- CAMFIELD, C.S.; CAMFIELD, P.R.; GORDON, K.; WIRRELL, E.; DOOLEY, J.M. Incidence of epilepsy in childhood and adolescent: A population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia*, 1996; 37: 19-23.
- CHUGANI, H.; SHIELDS, W.; SHEWMON, D. y cols. Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases por surgical treatment. *Ann Neurol*, 1990; 27: 406-413.
- COLEMAN, M.; GILLBERG, G. Epilepsy in autistic patients. En: M. Coleman, C. Gillberg (eds). *The biology of the Autistic Syndromes*. New York: Praeger Publishers, 1985; 45-50.
- COOPER, J.E. Epilepsy in a longitudinal survey of 5000 children. *Br Med J*, 1965; 1: 1020-1022.
- CORBET, J. Epilepsy and mental retardation: a follow up study. En: M. Parsonage (ed). *Advances of Epilepsy. XIV Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press, 1983; 207-214.
- CORBETT, J. Epilepsy and the electroencephalogram in early childhood psychoses. En: J.K. Wing, L. Wing (eds). *Handbook of Psychiatry*, vol. III. London: Cambridge University Press, 1982; 198-202.
- COURCHESNE, E.; YEUNG-COURCHESNE, R.; PRESS, A.G.; HESSELINK, J.R.; JERNINGAN, T.L. Hypoplasia of cerebellar

- vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med*, 1988; 318: 1349-1354.
- COURCHESNE, E.; PRESS, G.A. Yeung-Courchesne R. Parietal lobe abnormalities detected with MR in patients with infantile autism. *AJR*, 1993; 160: 387-393.
- COURCHESNE, E.; TWONSEND, J.; SAITOH, O. The brain in infantile autism: posterior fossa structures are abnormal. *Neurology*, 1994; 44:214.
- DAMASIO, H.; MAURER, R.G.; DAMASIO, A.R.; CHUI, H.C. Computerized tomographic scan findings in patients with autistic behavior. *Arch Gen Psychiatry*, 1980; 37: 504-510.
- DE MEYER, M.K.; BARTON, S.; DEMEYER, W.E.; NORTON, J.A.; ALLEN, J.; STEELE, R. Prognosis in autism: A follow-up study. *J Autism Child Schizo*, 1973; 3: 199-246.
- DEVINSKY, O.; BEAR, D. Varieties of aggressive behavior in temporal lobe epilepsy. *Am J Psychiatry*, 1984; 141: 651-656.
- DEYKIN, E.Y.; MACMAHON, B. The incidence of seizures among children with autistic symptoms. *Am J Psychiatry*, 1979; 136: 1310-1312.
- DIEZ CUERVO, A. Autismo infantil y epilepsia: análisis etiopatogénico y seguimiento de 104 casos. En: A. Díez Cuervo (ed.). *Epilepsia y conducta*. Barcelona: Fondo Editorial Sanofi, 1982; 107-156.
- DIEZ CUERVO, A. Epilepsia y autismo infantil. En: A. Díez Cuervo (ed.). *Epilepsia y Psiquiatría*. Barcelona: Espaxs, S.A., 1989; 71-91.
- DIEZ CUERVO, A. Incidencia de la epilepsia en el trastorno autista. En: J.A. Portellano et al. (eds.). *Las epilepsias. Un estudio multidisciplinar*. Madrid: CEPE. Colección Neurociencias, 1991; 216-246.
- DIEZ CUERVO, A.; GARCIA DE LEON, M.; GONZALEZ SANZ, L. Hallazgos de epilepsia en niños autistas. *Rev. Esp. Epilepsia*, 1987; 2: 93-97.
- ENGEL, J.; CALDECOTT-HAZARD, S.; BANDLER, R. Neurobiology of behavior: Anatomic and physiological implications related to epilepsy. *Epilepsia*, 1986, 27 (suppl 2): S3-S13.
- ENGEL, J.; BANDLER, R.; GRIFFITH, N.; CALDECOTT-HAZARD, S. Neurobiological evidence for epilepsy-induced interictal disturbances. En: D. Smith, D. Treiman, M. Trimble (eds). *Neurobehavioral Problems in Epilepsy*. New York: Raven Press, 1991: 97-111.
- FILIPEK, P.A.; RICHELME, C.; KENNEDY, D.N. et al. Morphometric analysis of the brain in developmental language disorders and autism [Abstract]. *Ann Neurol*, 1992; 32: 475.

- FROMM, G.H. The brainstem and convulsions: historical overview. En: G.H. Fromm, Cl. Faingold, R.A. Browning, W.M. Burnham (eds). *Epilepsy and the reticular formation: the role reticular core in convulsive seizures*. New York: Alan R. Liss, 1987: 1-8.
- GAFFNEY, G.R.; KUPERMAN, S.; TSAI, L.Y.; MINCHIN, S. Forebrain structure in infantile autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1989; 28: 534-537.
- GAFFNEY, G.R.; TSAI, L.Y. Brief report: magnetic resonance imaging of high level autism. *J Autism Dev Dis*, 1987; 17: 433-438.
- GARBER, H.J.; RITVO, E.R.; CHIU, L.C.; GRISWOLD, V.J.; KASHANIAN, A.; FREEMAN, B.J.; OLDENDORF, W.H. A magnetic resonance study of autism: normal fourth ventricle size and absence of pathology. *Am J Psychiatry*, 1989; 146: 667-688.
- GARREAU, B.C.; BARTHELEMY, C.; SAUVAGE, D.; LEDDET, I.; LELORD, G. A comparison of autistic syndromes with and without associated neurological problems. *J Autism Dev Disord*, 1984; 14: 105-111.
- GIBBS, E.; GIBBS, F. Disappearance and migration of epileptic foci in childhood. *Am J Dis Child*, 1954a; 88: 596-603.
- GIBBS, F.; GIBBS, E. Changes in epileptic foci with age. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1954b; 4: 233-236.
- GIBBS, F.; GIBBS, E. Age factor in epilepsy: a summary and synthesis. *N Engl J Med*, 1963; 269: 1230-1236.
- GILLBERG, C. Autistic children growing up. Problems of puberty and adolescence. *Dev Med Child Neurol*, 1984a; 26: 125-129.
- GILLBERG, C. Infantile autism and other childhood psychoses in a Swedish urban region. Epidemiological Aspects. *J Child Psychol Psychiatry*, 1984b; 25: 35-43.
- GILLBERG, C. The treatment of epilepsy in autism. *J Autism Dev Disord*, 1991; 21: 61-77.
- GILLBERG, C. Autism and pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry*, 1990; 31: 99-119.
- GILLBERG, C.; SCHAUMANN, H. Epilepsy presenting as infantile autism? Two case studies. *Neuropediatrics*, 1990; 14: 206-212.
- 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: 273-287.
- GOMEZ BOSQUE, P. Autismo y cerebro. En: J.S. Olivar (ed.). *Actas del IV Congreso Nacional de Terapeutas en Autismo y Psicosis Infantiles*, Tomo I, Valladolid, Delegación Municipal de Enseñanza, 1986; 135-183.
- HASHIMOTO, T.; TAYAMA, M.; MIYAZAKI, M.; MURAKAWA, K.; SHIMAKAWA, S.; YONEDA, Y.; KUVODA, Y. Brainstem

- involvement in high functioning autistic children. *Acta Neurol Scand*, 1993; 88: 123-128.
- HAUSER, W.A.; KURLAND, L.T. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935-1967. *Epilepsia*, 1975; 16: 1-66.
- HETZLER, B.E.; GRIFFIN, J.L. Infantile autism and the temporal lobe of the brain. *J Autism Dev Disord*, 1981; 3: 317-330.
- HOLTTUM, J.R.; MINSHEW, N.J.; SANDERS, R.S.; PHILLIPS, E.N. Magnetic resonance imaging of the posterior fossa in autism. *Biol Psychiatry*, 1992; 32: 1091-1101.
- HOON, A.H.; REISS, A.L. The mesial-temporal lobe and autism: case report and review. *Dev Med Child Neurol*, 1992; 34: 252-259.
- HUNT, A.; DENNIS, J. Psychiatric disorders among children with tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol*, 1987; 29: 190-198.
- HUNT, A.; SHEPHERD, C.H. A prevalence study of Autism in Tuberous Sclerosis. *J Autism Dev Disorders*, 1993; 23: 323-339.
- JACOBSON, W.; JANICKI, M.P. Observed prevalence of multiple developmental disabilities. *Mental Retard*, 1983; 21: 87-94.
- JAMBAQUE, I.; CUSMAI, R.; CURATOLO, P.; CORTESI, F.; PERROT, C.; DULAC, O. Neuropsychological aspects of tuberous sclerosis in relation to epilepsy and MRI findings. *Dev Med Child Neurol*, 1991; 33: 698-705.
- KANNER, L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 1943; 2: 217-250.
- KANNER, L. Follow-up study of 11 autistic children originally reported in 1943. *J Autism Child Schizo*, 1971; 1: 119-145.
- NOBLOCH, H.; PASAMANICK, B. Some etiologic and prognostic factors in early infantile autism and psychosis. *J Pediatr*, 1975; 55: 182-191.
- LAWLOR, B.A.; MAURER, R.G. Tuberous sclerosis and the autistic syndrome. *Br J Psychiatry*, 1987; 150: 396-397.
- LOTTER, V. Factors related to outcome in autistic children. *J Autism Child Schizo*, 1974; 4: 263-277.
- MORREL, F.; WHISTLER, W.; BLACK, T. Multiple subpial transections: A new approach to the surgical of focal epilepsies. *J Neurosurg*, 1989; 7: 231-239.
- MURAKAMI, J.W.; COURCHESNE, E.; PRESS, G.A.; YEUNG-COURCHESNE, R.; HESSELINK, J.R. Reduced cerebellar hemisphere size and its relationship to verbal hypoplasia in autism. *Arch Neurol*, 1989; 46:689-694.
- NEGRON, L.T.; YOVANOVICH, K.; PONCE DE GASPARIS, I.; CARDOZO DE GONZALEZ, B. Análisis descriptivo de una muestra de niños con diagnóstico de autismo. *Niños*, 1980; 49-50: 51-63.

- OLSSON, I.; STEFFENBURG, S.; GILLBERG, C. Epilepsy in autism and autistic-like conditions: A population-based study. *Arch Neurol*, 1988; 45: 666-668.
- OLLER-DAURELLA, L.; OLLER-FERRER VIDAL, L. Datos estadísticos de una casuística de 3.000 epilépticos. En: Ciba-Geigy (ed.). *Atlas de crisis epilépticas*. Barcelona, 1981; 321-323.
- PIVEN, J.; BERTHIER, M.L.; STARKSTEIN, S.E.; NEHME, E.; PEARLSON G.; FOLSTEIN, S. Magnetic resonance imaging evidence for a defect of cerebral cortical development in autism. *Am J Psychiatry*, 1990; 147: 734-739.
- PIVEN, J.; NEHME, E.; SIMON, J.; BARTA, P.; PEARLSON, G.; FOLSTEIN, S.E. Magnetic resonance imaging in autism: measurement of the cerebellum, pons, and fourth ventricle. *Biol Psychiatry*, 1992; 31: 491-504.
- PIVEN, J.; ARNDT, S.; BAILEY, J.; HAVERCAMPS, S.; ANDREASEN, N.C.; PALMER, P. An MRI study of brain size in autism. *Am J Psychiatry*, 1995; 152: 1145-1149.
- PIVEN, J.; ARNDT, S.; BAILEY, J.; ANDREASEN, N.C. Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1996; 35: 530-536.
- REISS, A.L. Cerebellar hypoplasia and autism. *N Engl J Med*, 1988; 319: 1152-1153.
- RIIKONEN, R. Infantile spasms: some new theoretical aspects. *Epilepsia*, 1983; 24: 159-168.
- RIIKONEN, R.; AMNELL, G. Psychiatric disorders in children with earlier infantile spasms. *Dev Med Child Neurol*, 1981; 23: 747-760.
- RITVO, E.R.; GARBER, H.J. Cerebellar hypoplasia and autism (letter). *N Engl J Med*, 1988; 319: 1152.
- ROHMER, J.G.; BURSZTEJN, C.; NOBELIS, P.; DANION-GRIELLIAT, A.; POMES, J.C.; CHAUVIN, A. Psychoses infantiles et pathologie organique: résultats d'une étude sur 144 cas. *Encéphale*, 1995; 21: 307-316.
- ROSENBLOOM, S.; CAMPBELL, M.; GEORGE, A.; KRICHEFF, I.; TALEPOROS, E.; ANDERSON, L.; REUBEN, R.; KORJEN, J. High resolution CT scanning in infantile autism: a quantitative approach. *J Am Acad Child Psychiatry*, 1984; 23: 72-77.
- ROSS, D.L.; ANDERSON, G.; SHAYWITZ, B. Changes in monoamine metabolites in CSF during ACTH treatment of infantile spasms. [Abstract] *Neurology*, 1983, 33 (suppl 2): 75.
- ROSSI, P.G.; PARMEGGIANI, A.; BACH, V.; SANTUCCI, M.; VISCONTI, P. EEG features and epilepsy in patients with autism. *Brain*, 1995; 17: 169-174.
- RUTTER, M. Autistic children. Infancy and adulthood. *Semin Psychiatry*, 1970; 2: 435-450.

- RUTTER, M.; GREENFIELD, D.; LOCKYER, L. A five to fifteen year follow-up study of infantile psychosis. II. Social and behavioural outcome. *Br J Psychiatry*, 1967; 113: 1183-1199.
- SCHAIN, R.J.; YANNET, H. Infantile autism: An analysis of 50 cases and a consideration of certain relevant neuropsychological concepts. *J Pediatrics*, 1960; 57: 560-567.
- SCHREIBMAN, L.; CHARLOP, M.H. Autismo infantil. En: TH Ollendick, M. Hersen (ed.). *Psicopatología infantil*. Barcelona: Ed. Martínez Roca, 1993; 132-158.
- SCHIFTER, T.; HOFFMAN, J.M.; HATTEN, H.P.; HANSON, M.W.; COLEMAN, R.E. DeLong GR. Neuroimaging in infantile autism. *J Child Neurol*, 1994; 9: 155-161.
- TAFT, L.T.; COHEN, H.J. Hypsarhythmia and childhood autism: A clinical report. *J Autism Child Schizo*, 1971; 1: 317-326.
- TSAL, L.; STEWARD, M.A.; AUGUST, G. Implication of age differences in the familial transmission of infantile autism. *J Autism Dev Disord*, 1981; 11: 165-173.
- TUCHMAN, R.F. Epilepsy, lenguaje, and behavior: Clinical models in childhood. *J Child Neurol*, 1994; 9: 95-102.
- TUCHMAN, R.F. Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. II: Epilepsy. *Pediatrics*, 1991; 88: 1219-1225.
- VOLKMAR, F.R.; NELSON, D.S. Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1990; 29: 127-129.
- WALSH, K.W. *Neuropsychology. A clinical approach*. New York: Churchill-Livingstone, 1978.
- WASKSCHLAG, L.S.; COOK, E.H.; HAMMOND, D.N.; LEVENTHAL, B.L.; HOPKINS, J. Autism and tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord*, 1991; 21: 95-97.
- WIESER, H. Ictal manifestations of temporal lobe seizures. En: D. Smith, D. Treiman, M. Trimble (eds). *Neurobehavioral Problems in Epilepsy*. New York, Raven Press, 1991; 317-340.
- WING, L.; GOULD, L. Severe impairment of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord*, 1979, 9: 11-30.
- WONG, V. Epilepsy in children with autistic spectrum disorder. *J Child Neurol*; 1993; 8: 316-322.
- ZILBOVICIUS, M.; GARREAU, B.; SAMSON, Y.; REMI, PH.; BARTHELEMY, C.; SYROTA, A.; LELORD, G. Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. *Am J Psychiatry*, 1995; 152: 248-252.

Tabla 1. Estudios sobre trastorno autista y epilepsia

<i>Autor</i>	<i>Edad</i>	<i>Autistas</i>	<i>Epilepsia</i>	<i>% E/A</i>
Rutter et al., 1967	5-19	63	10	15.9
Rutter, 1970	15-29	63	18	28.6
Kanner, 1971	29-39	11	2	18.2
DeMyer et al., 1973	9-15	120	17	14.2
Lotter, 1974	16-18	29	3	10.3
Deykin y MacMahon, 1979	3-18	132	17	12.9
Negrón et al., 1981	3-18	59	9	15.2
Tsai et al., 1981	3-20	102	23	22.5
Díez Cuervo, 1982	2-20	104	20	19.2
Jacobson y Janicki, 1983	0-21	455	50	11.0
Jacobson y Janicki, 1983	+22	84	15	17.9
Gillberg y Steffenburg, 1987	16-23	23	6	26.0
Díez Cuervo, 1989	3-25	186	40	21.5
Volkmar y Nelson, 1990	2-33	192	41	21.5
Tuchman et al., 1991	1-16	302	42	14.0
Wong, 1993	4-12	145	11	7.6
Rohmer et al., 1995	2-16	144	24	17.0
Rossi et al., 1995	3-31	106	25	23.6
Díez Cuervo, 1996	2-33	238	61	25.6

Tabla 2. Distribución de la muestra total de autistas por edades y sexo (N=238)

<i>Edades/años</i>	<i>N</i>	<i>(V-M)</i>	<i>%</i>	<i>(V-M)</i>
0-5	7	(6-1)	2.9	(2.5-0.4)
6-10	19	(16-3)	8.0	(6.7-1.3)
11-15	22	(16-6)	9.2	(6.7-2.5)
16-20	69	(58-11)	29.0	(24.4-4.6)
21-25	78	(61-17)	32.8	(25.6-7.2)
26-30	38	(30-8)	16.0	(12.6-3.4)
31-35	5	(5-0)	2.1	(2.1-0.0)

V = varones; M = mujeres.

Tabla 3. Edad de inicio de las crisis en el grupo autista (N=61)

<i>Edades/años</i>	<i>N</i>	<i>(V-M)</i>	<i>%</i>	<i>(V-M)</i>
antes del año	10	(7-3)	16.4	(11.5-4.9)
1-5	9	(5-4)	14.7	(8.2-6.5)
6-10	5	(3-2)	8.2	(4.9-3.3)
11-15	23	(13-10)	37.7	(21.3-16.4)
16-20	10	(5-5)	16.4	(8.2-8.2)
21-25	4	(3-1)	6.6	(4.9-1.7)

Tabla 4. Hallazgos EEG en los autistas epilépticos (N=61)

<i>Anomalía principal</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Focalidad temporal izquierda	14	22.9
Focalidad frontotemporal izquierda	9	14.7
Focalidad temporal derecha	6	9.8
Focalidad parietotemporal izquierda	5	8.2
Focalidad bitemporal	4	6.6
Focalidad frontal izquierda	3	4.9
Punta-onda lenta generalizada	8	13.2
Punta-onda a 3 c/s	2	3.3
Actividad paroxística generalizada	3	4.9
Puntas rolándicas	1	1.6
Sin significación epiléptica	6	9.8

Tabla 5. Hallazgos neurorradiológicos en autistas epilépticos (RMN) (N=53)

<i>Anomalía principal</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Esclerosis tuberosa	6	11.3
Esclerosis temporal medial/hipocampo	4	7.5
Tumoración temporal	3	5.7
Atrofias corticales	4	7.5
Hemimegalencefalia derecha	1	1.9
Porencefalia	2	3.8
Atrofia cerebelosa/hipoplasia vermis cerebeloso	4	7.5
Dilatación ventricular/mielinización incompleta	3	5.7
Polimicrogiria/Paquigiria	3	5.7
Agnesia/hipoplasia del cuerpo calloso	5	9.4
Sin interés patológico	18	34.0

Tabla 6. Tipo de crisis epilépticas en la población autista (N=61)

<i>Semiología crítica</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Parciales complejas	20	32.8
Parciales complejas secundariamente generalizadas	10	16.4
Generalizadas tónico-clónicas	11	18.0
Síndrome de West controlado	5	8.2
Síndrome de West a sínd. de Lennox-Gastaut	4	6.6
Síndrome de Lennox-Gastaut inicial	3	4.9
Mioclónicas (infantil/juvenil)	4	6.6
Generalizadas ausencias a 3 c/s	2	3.3
Parciales benignas rolándicas	1	1.6
Parciales simples	1	1.6

Figura 1. Hipótesis etiopatogénica en la concurrencia del trastorno autista, la epilepsia y el retraso mental

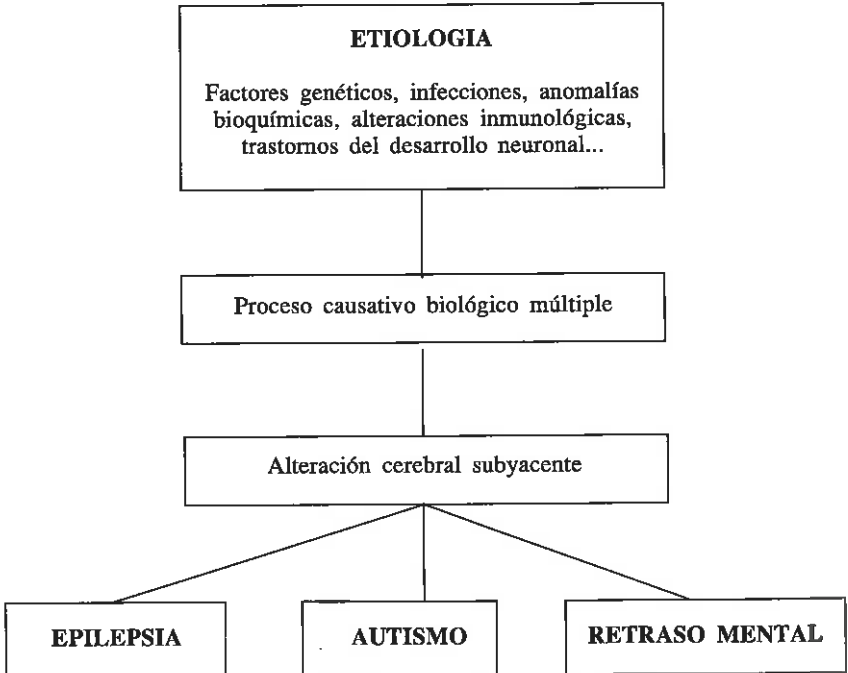


Figura 2. Pasos del mecanismo originario de las crisis epilépticas, equiparable al trastorno cerebral hallado en sujetos autistas

