



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

ISSSTE

**COMPARACION DE LA FRECUENCIA DE EPILEPSIA, TIPO DE CRISIS, Y
ANORMALIDADES ELECTROENCEFALOGRAFICAS DE PACIENTES CON
AUTISMO PRIMARIO Y SECUNDARIO EN EL PERIODO DE JUNIO DEL 2003
A SEPTIEMBRE DEL 2004.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE POSGRADO EN

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DR. LUIS ALFREDO PADILLA GÓMEZ

MÉXICO, D. F. SEPTIEMBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COMPARACION DE LA FRECUENCIA DE EPILEPSIA, TIPO
DE CRISIS, Y ANORMALIDADES
ELECTROENCEFALOGRAFICAS DE PACIENTES CON
AUTISMO PRIMARIO Y SECUNDARIO EN EL PERIODO DE
JUNIO DEL 2003 A SEPTIEMBRE DEL 2004.

CENTRO MÉDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE



[Handwritten signature]
DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

[Handwritten signature]
DR. JUVENAL GUTIÉRREZ MOCTEZUMA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

[Handwritten signature]
DR. JUVENAL GUTIÉRREZ MOCTEZUMA

ASESOR DE TESIS

[Handwritten signature]
DR. LUIS ALFREDO PADILLA GÓMEZ

RESIDENTE DE NEUROLOGIA PEDIATRICA

INDICE

Resumen	2
Summary	3
Planteamiento del problema	4
Hipótesis	4
Introducción	5
Objetivos	11
Material y Métodos	12
<i>Grupo de estudio</i>	
<i>Tamaño de la muestra</i>	
<i>Criterios de Inclusión</i>	
<i>Criterios de exclusión</i>	
<i>Criterios de eliminación</i>	13
<i>Descripción general del estudio</i>	
<i>Métodos matemáticos para l análisis</i>	14
Resultados	15
Discusión	23
Conclusiones	27
ANEXOS	29
Bibliografía	30

RESUMEN

Padilla- Gómez A, Gutiérrez-Moctezuma J. COMPARACION DE LA FRECUENCIA DE EPILEPSIA, TIPO DE CRISIS, Y ANORMALIDADES ELECTROENCEFALOGRAFICAS DE PACIENTES CON AUTISMO PRIMARIO Y SECUNDARIO EN EL PERIODO DE JUNIO DEL 2003 A SEPTIEMBRE DEL 2004. En el servicio de Neurología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre, I.S.S.S.T.E., México D.F.

INTRODUCCION: Se ha descrito a la epilepsia como parte de la sintomatología de los niños con trastorno autista. La frecuencia de la epilepsia en autismo es de 5 a 38%, ocurre un pico antes de los 5 años de edad y otro en la adolescencia, después de los 10 años. Puede presentarse cualquier tipo de crisis. Tanto la prevalencia de la epilepsia como los tipos de crisis varían de acuerdo a la población estudiada y a la etiología del autismo.

OBJETIVO: Describir y comparar la frecuencia de epilepsia en pacientes con autismo primario y secundario, el tipo de crisis predominantes, las anomalías electroencefalográficas, y las patologías subyacentes que pueden representar mayor riesgo de epilepsia de difícil control.

METODOS: Revisamos de manera retrospectiva y prospectiva, 59 expedientes clínicos de pacientes con autismo primario y secundario, comparamos entre esos dos grupos la frecuencia de epilepsia, el tipo de crisis predominantes y las anomalías electroencefalográficas mediante chi cuadrada. Se realizó un análisis de las variantes con la correlación de Pearson.

RESULTADOS: Las edades de los niños variaron entre 2 y 14 años, media de 7 ± 0.7 años, 34 (54.6%) eran hombres y 25 (42.4%) eran mujeres. De los 59 pacientes con trastorno autista 30 (50.8%) tenían epilepsia, de los cuales 6 (20%) pertenecían al grupo con autismo primario (AP) y 24 (80%) al grupo con autismo secundario. Como se esperaba, los pacientes con autismo secundario (AS) tenían mayor incidencia de epilepsia, en gran parte causada por la patología subyacente. En el grupo de AP y epilepsia el tipo de crisis predominante fueron las tónico-clónicas generalizadas (CTCG) con 4 (13.8%), las tónicas generalizadas (CTG) 2 (6.9%) y las parciales simples (CPS) en 1 paciente (3.4%). En el grupo de niños con AS y epilepsia predominaron las CTCG en 13 (43.3%) pacientes seguidas por las mioclonías 4 (6.8%), atónicas 3 (10%) y las parciales secundariamente generalizadas 3 (10%), en 2 (6.7%) se presentaron CTG; las menos frecuentes fueron las ausencias y las parciales simples presentes en un caso cada una. En los pacientes con AP predominaron la punta-onda lenta generalizada (POLG) 3(10.3%) al igual que en el autismo secundario POLG 11(36.7%), seguidas por la punta-onda lenta focalizada en 2 (6.9%) pacientes con AP y por polipunta-onda lenta 5 (16.7%) en pacientes con AS.

DISCUSION: La epilepsia fue más frecuente en los pacientes con AS, sin embargo la prevalencia de epilepsia del 20% en AP es alta. Los tipos de crisis y las anomalías electroencefalográficas tuvieron mayor correlación con el tipo de epilepsia subyacente que el mismo autismo. Se requieren de estudios de imagenología funcional para observar las posibles causas estructurales del autismo primario y el riesgo que éstas representan para desarrollar epilepsia. En ningún paciente se observó regresión epileptiforme.

SUMMARY

Padilla- Gómez A, Gutiérrez-Moctezuma J. COMPARISON OF EPILEPSY FREQUENCY, SEIZURE TYPE AND ELECTROENCEPHALOGRAPHIC ABNORMALITIES OF PATIENTS WITH PRIMARY AND SECONDARY AUTISM IN A PERIOD FROM JUNE OF 2003 TO SEPTEMBER OF 2004. Pediatric Neurology. CMN 20 de Noviembre. I.S.S.S.T.E., México D.F.

INTRODUCTION: Epilepsia has been described as a part of the autistic child symptomatology. Epilepsy frequency ranges from 5% to 38%, and there is a peak before 5 years old, and another in adolescence, after 10 years. Any type of seizure can be present. Both, prevalence and seizure type may vary according to the population studied and to the autistic disorder etiology.

OBJECTIVE: To describe and to compare the frequency of epilepsy in patients with primary and secondary autism, predominant seizure type, EEG abnormalities and underlying diseases that can be a factor of greater risk in developing intractable seizures.

METHODS: Fifty nine clinical files of patients with primary or secondary autistic disorder were reviewed, retrospectively and prospectively. This two groups were compared about epilepsy frequency, seizure type, EEG abnormalities using square chi. Variant analysis by using Pearson correlation was made.

RESULTS: Children ages ranged from 2 to 14 years, 34 (54.6%) were males and 25 (42.4%) were female. From the 59 patients with autism, 30 (50.8%) had epilepsy and 6 (20%) of them belonged to primary autism (PA) and 24 (80) to the secondary autism group (SA). As it was expected, the SA group had more incidence of epilepsy, it was doubt in a big part to the underlying disease. In the PA and epilepsy group the most prominent seizure type was generalized tonic-clonic seizures (GTCS) in a number of 4 (13.8%), generalized tonic seizures (GTS) occurred in as many as 2 (6.9%), simple partial seizures (SPS) in 2 (6.7%). In the SA group GTCS were the most prominent with 13(43.3%), GTS occurred in 2 (6.9%), and SPS in 1 (3.4%). In the SA group and epilepsy GTCS were 13 (43.3%), followed by mioclonic seizures 4 (6.8%), GTS in 2 (6.7%), atonic seizures occurred in 3 (10%), being less frequent, SPS accounted for 2 (6.8%) and absence seizures in 1. In the AP group, generalized slow-spike waves (GSSW) was in 3 (10.3%) patients, as the same as in the SA group, followed by focalized slow-spike waves (FSSW) in 2(6.9%) of PA and by 5 (16.7%) with polyspike and slow wave (PSSW) in the SA group.

DISCUSION: Epilepsy occurred more frequently in the SA group, although the prevalence of 20% of epilepsy in the PA group remains high. Seizure type and EEG abnormalities were best correlated with underlying epileptic syndrome than the autistic disorder by itself. It is required to make functional image studies to determine a structural possible cause of epilepsy in PA patients. No epileptiform regression was observed in any patient.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: La frecuencia de epilepsia, el tipo de crisis y las anomalías electroencefalográficas en los pacientes con autismo primario pueden ser similares a las encontradas en los pacientes con autismo secundario y estas representan un riesgo de regresión en las habilidades del lenguaje y trastornos conductuales en los pacientes con trastorno autista.

HIPOTESIS: La frecuencia de epilepsia en los pacientes autistas es alta, y quizá haya una considerable diferencia de esta entre los pacientes con AP y los pacientes con AS, debido a que estos últimos generalmente van acompañados de una patología subyacente, entre las cuales predomina la epilepsia. Esta diferencia no indica que la incidencia de epilepsia en el AP es baja. Los tipos de crisis y alteraciones EEG pueden ser también muy diferentes entre ambos grupos, unos correspondiendo al síndrome epiléptico, mientras que los pacientes con AP pueden presentar cualquier tipo de crisis que pueden estar o no relacionadas al deterioro funcional de los pacientes.

INTRODUCCION:

El trastorno autista es un síndrome conductual definido como una restricción o alteración de la interacción social recíproca y de la comunicación en combinación con la restricción en el repertorio conductual y de la imaginación.¹ Para hacer el diagnóstico, las alteraciones deben ser severas e inapropiadas para el nivel de desarrollo del individuo.¹ El autismo consiste en un grupo de síntomas derivados de una disfunción del sistema nervioso central, con una gran variedad en el grado de severidad. Está considerado dentro de los trastornos generalizados del desarrollo.² Es una alteración del desarrollo mental debido a una disfunción cerebral que se manifiesta como una alteración profunda de la conducta.² No hay una etiología específica, pero en los últimos años se ha demostrado que la genética juega un papel importante además de las muchas condiciones médicas específicas que están relacionadas con el autismo (autismo secundario). Existen además las formas criptogénicas (autismo primario) de este trastorno, es decir, de causa desconocida.^{1,2} La prevalencia varía entre 1 y 1.2/1,000. Otros estudios reportan una prevalencia de 2 a 5/10,000 y hablando de los trastornos del espectro autista en general, las tasas de prevalencia se han encontrado de hasta 60 en 10,000.^{2,3,5} Los varones son más frecuentemente afectados que las niñas en una proporción de 3-4:1.²

El estudio neurobiológico del autismo inició en las década de los 60's desde los siguientes puntos de vista:

- La observación de una proporción significativa de niños autistas que desarrollan epilepsia.

- Los niños que nacieron en 1964, cuando la infección por rubeola no estaba controlada, se encontró que algunos niños de madres infectadas tenían más incidencia de autismo.
- La demostración de que los familiares con niños autistas eran iguales que los familiares de los niños con otros trastornos neurológicos e iguales que los familiares de niños normales.

El primer punto fue primordial en las investigaciones, a través de la observación se dio seguimiento a un grupo de niños pequeños a partir de los 6 meses de vida, al presentar estereotipias manuales que los investigadores denominaron "actividad patológica oculomanual", que se definen como "las estereotipias exhibidas por los trastornos del desarrollo, que son consecuencia de un trastorno importante en el proceso de maduración, con paro y bloqueo del somatograma a la somatognosia. Este seguimiento hizo comprobar esa proporción significativa de niños autistas con crisis epilépticas.³

La epilepsia ha sido descrita como un síntoma asociado en niños con trastorno autista, pero esto puede depender de diversos factores tales como la edad, y la severidad del trastorno del espectro autista.³ La mayoría de los autores piensan que el aumento de epilepsia en los niños autistas no está directamente relacionado al autismo como tal, más bien al grado de retraso mental, mientras que otros no encuentran factible esta relación.³

Llama la atención la presencia de epilepsia en niños autistas *savants* y en trastornos del espectro autista ligeros, lo que hace pensar que la relación entre autismo y epilepsia es algo más que un síntoma asociado, es mejor dicho, un síntoma claro de la enfermedad.³

La prevalencia de epilepsia entre la población pediátrica general está estimada en 2-3%, comparada con cerca del 30% en los niños con autismo. Esta alta proporción descarta una mera coincidencia, e indica que la epilepsia y el autismo frecuentemente comparten las mismas bases genéticas. Estas pueden consistir en duplicaciones en el cromosoma 15.⁴ El autismo primario puede causar en algunas ocasiones anomalías anatómicas tales como disminución del volumen del cerebelo incluyendo el vermis, decrecimiento del volumen celular bilateralmente en el hipocampo, subículo, corteza entorrinal, porciones de la amígdala, el cuerpo mamilar y el núcleo septal medial, estos cambios estructurales corresponden a una afección prenatal en desarrollo de porciones del sistema límbico y los circuitos cerebelosos, aproximadamente antes de las 30 semanas de gestación. Algunos autores han descrito anomalías de la migración.¹⁰ Se ha demostrado que en niños con epilepsia intratable la reducción de volumen cerebral (hipocampo, cerebro y cerebelo) ha estado presente al inicio de la epilepsia y no después de un largo periodo de crisis o su tratamiento. Esto sugiere que estas anomalías anatómicas probablemente puedan ser causa de desarrollo de epilepsia, incluyendo la intratable en los pacientes con autismo primario.¹¹

Reportes de la frecuencia de epilepsia en autismo van desde el 5 al 38.3%. Parece haber una distribución bimodal de las crisis en cuanto a la edad del paciente; un pico ocurre en la infancia temprana, antes de los 5 años de edad; y la otra, en la adolescencia, después de los 10 años de edad.⁴

Un estudio sueco de 98 niños con epilepsia y retardo mental cuyas edades iban desde los 6-13 años, el 27% tenían trastorno autista u otra alteración del espectro autista.⁴

Se ha relacionado a la epilepsia la severidad de las alteraciones conductuales más que a la severidad del retraso mental.⁴ El riesgo acumulativo de epilepsia aumenta con la edad y con el grado de la disfunción cerebral subyacente, expresada por la severidad del déficit cognitivo y la presencia de parálisis cerebral u otros trastornos motores.⁴ Más de un tercio de los niños con trastorno autista desarrollan epilepsia clínica, y en los que tienen síndrome de Asperger la desarrollan en un 5-10% de los casos en la infancia temprana. En los trastornos desintegrativos el riesgo de epilepsia es de hasta un 70%. En los trastornos del espectro autista y sus subtipos el riesgo de epilepsia es de más del 90%.⁴

El diagnóstico clínico de epilepsia en autismo es complicado por el hecho de que las crisis parciales complejas subclínicas pueden ser desapercibidas. Las conductas repetitivas tales como las estereotipias, pueden ser difícil de distinguir clínicamente de las crisis.⁴

El EEG suele ser normal en los niños autistas que no tienen convulsiones, ni evidencia clínica de patología cerebral concomitante. Se puede encontrar una lentificación de la actividad de base en muchos niños. En los pacientes que tienen crisis se pueden encontrar diferentes anomalías paroxísticas interictales, en general, anomalías focales, con o sin generalización secundaria.²

Todo tipo de crisis pueden estar asociadas con el autismo. Tanto la prevalencia de epilepsia y el tipo de crisis varían con la población estudiada.

En un estudio sueco, el tipo de crisis más frecuentes fueron las parciales complejas, ausencias atípicas, mioclonías y tónico-clónicas generalizadas, mientras en una gran cohorte americana; las crisis tónico-clónicas generalizadas y las ausencias atípicas fueron las más comunes.⁴ Otros investigadores han enfatizado la frecuencia de las crisis

parciales complejas en autismo y las puntas centro-temporales de la epilepsia rolándica benigna.⁴ Esta última se ha relacionado con la persistencia de dificultades cognitivas y con regresión de las habilidades del lenguaje y trastornos conductuales en los niños autistas.⁴ Se recomienda tratar de hacer un oportuno reconocimiento y el registro prolongado de EEG en sueño, sin embargo hace falta información acerca de la potencial eficacia del tratamiento antiepiléptico para mejorar el lenguaje y la conducta en los niños autistas con epilepsia o con EEG epileptiforme.⁷

Las descargas epileptiformes en el electroencefalograma (EEG) sin crisis clínicas puede causar alteraciones cognitivas y de la conducta.^{20,21} Algunos niños con que tienen epilepsia parcial benigna y que en raras ocasiones presentan crisis clínicas pero con un foco epiléptico centro-temporal muy activo han mostrado alteraciones de el desarrollo cognitivo.²² Lo mismo sucede durante el estado epiléptico eléctrico durante las ondas lentas del sueño.²³ Aún con ausencia total de crisis clínicas, pero con actividad epileptiforme (epilepsia subclínica) vistas en epilepsias parciales o en síndromes epilépticos diagnosticados por EEG tales como las ondas lentas durante el sueño, puede que estos no sean totalmente benignos y puedan causar disfunción específica cognitiva, del lenguaje o de la conducta, llamada clínicamente síndrome de regresión.^{24,25,26} Aunque no está bien definido, el porcentaje de los pacientes que presentan este síndrome es pequeño y se los observa más frecuentemente con un patrón epileptiforme en el EEG similar al del síndrome de Landau-Kleffner (ondas lentas durante el sueño).

Varios estudios han sugerido que un EEG anormal en el paciente autista indica un peor pronóstico de la epilepsia a largo plazo y esto está relacionado a una mayor frecuencia de EEG's anormales en los individuos más severamente afectados. La mayoría de los casos de autismo secundario cursan con epilepsia de difícil control a pesar del tratamiento con

múltiples antiepilépticos, aunque con éstos, las manifestaciones autistas tienden a mejorar a pesar de que las formas graves de epilepsia son las que predominan ya que éstas pueden tener su origen en la patología primaria o asociada. Hasta la fecha hay dos limitaciones importantes en cuanto a los datos de los EEG's y epilepsia de los pacientes autistas. Primero; la falla de la mayoría de los estudios para distinguir las causas primarias de las secundarias del autismo y esto puede significar que la epilepsia en los casos primarios puede tener mayor impacto en la frecuencia, tipo de crisis y anomalías del EEG observados.^{16,17,18} Esto es debido a que en el autismo primario existen factores genéticos y en algunas ocasiones alteraciones anatómicas que representan un riesgo considerable para desarrollar epilepsia.^{2,3} Aproximadamente un tercio de los niños con trastorno autista presentan una regresión temprana de causa desconocida en el lenguaje, sociabilidad y el juego.^{19,20,21} Las crisis convulsivas o un EEG epileptiforme están asociados con regresión del lenguaje en la afasia epiléptica adquirida (Sx de Landau Kleffner) y algunos otros síndromes epilépticos pediátricos.^{22,23} Aún con ausencia total de crisis clínicas, pero con actividad epileptiforme (epilepsia subclínica) vistas en epilepsias parciales o en síndromes epilépticos diagnosticados por EEG tales como las ondas lentas durante el sueño, es posible que estos no sean totalmente benignos y causen disfunción específica cognitiva del lenguaje o de la conducta, llamado clínicamente síndrome de regresión. Aunque el porcentaje de los pacientes que presentan este síndrome es pequeño, se recomienda la pronta detección de regresión y el monitoreo periódico con electroencefalogramas prolongados durante el sueño aún cuando todavía falta información acerca de la potencial eficacia del tratamiento antiepiléptico para mejorar el lenguaje y la conducta de los pacientes autistas con epilepsia o con un EEG anormal.^{24,25,26}

OBJETIVO(S): **Primario:** Conocer y comparar la frecuencia de epilepsia, el tipo predominante de crisis y las anomalías electroencefalográficas en los pacientes con autismo primario y en aquellos con autismo secundario tratados en el servicio de neurología pediátrica del CMN 20 de Noviembre.

Secundarios: Conocer si la frecuencia de epilepsia, el tipo de crisis y las anomalías electroencefalográficas difieren importantemente entre el grupo de pacientes con autismo primario y el de los pacientes con autismo secundario, lo cual podría significar que haya características particulares en la evolución, pronóstico y tratamiento de cada grupo, lo cual se facilita mediante monitoreo seriado con electroencefalograma.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y prospectivo, 59 expedientes clínicos de pacientes con autismo primario y secundario, comparamos entre esos dos grupos la frecuencia de epilepsia, el tipo de crisis predominantes y las anomalías electroencefalográficas mediante chi cuadrada. Se realizó un análisis de las variantes con la correlación de Pearson.

GRUPO DE ESTUDIO: Todos los pacientes con autismo primario y secundario que tengan o hayan tenido crisis o epilepsia confirmadas clínica y/o electroencefalográficamente.

TAMAÑO DE LA MUESTRA: Todos los pacientes con autismo primario o secundario con epilepsia o alteraciones electroencefalográficas durante el periodo de Junio del 2003 a Septiembre del 2004. En este estudio no se requiere calcular el tamaño de la muestra.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Pacientes atendidos en el servicio de Neurología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre. Los pacientes cumplieron con los criterios diagnósticos para el trastorno autista del DSM-IV. Con y sin crisis o epilepsia clínicas y/o anormalidades electroencefalográficas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Se excluyeron a los pacientes que cumplieron todos los criterios diagnósticos para autismo clásico, primario (criptogénico) y secundario que presentaron crisis, epilepsia o anormalidades electroencefalográficas a partir de ser diagnosticados con trastorno autista, pero que no se les puede dar seguimiento o revisar expediente clínico cualesquiera que fuese la causa.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN: Se eliminaron aquellos pacientes en los que durante el estudio, se descartó el diagnóstico de autismo clásico mediante la reaplicación de los criterios, es decir que tengan trastorno del espectro autista como síndrome de Asperger, de Rett o trastorno pervasivo del desarrollo. Los pacientes con autismo en los que se refirieron crisis clínicas, pero que no tuvieron confirmación clínica y/o electroencefalográfica.

CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS: Se obtuvieron directamente los datos de los expedientes con el formato correspondiente. Ver anexos.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO: Se incluyeron todos los pacientes con autismo que cumplieron con los criterios de inclusión que fueron atendidos en la consulta externa de Neurología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre ISSSTE. Se seleccionaron y citaron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y los estudios de EEG requeridos. Se hizo una revisión retrolectiva de los expedientes clínicos y una valoración prolectiva del pacientes a través de la consulta externa.

Visita inicial. En la visita inicial se realizó un interrogatorio, aplicando o reaplicando los criterios diagnósticos para autismo clásico, acerca de la presencia de crisis y de que tipo. Si hubo crisis, se buscó EEG confirmatorio y si no lo hubo, se solicitó, sobre todo en aquellos pacientes con persistencia de crisis, que tuvieron datos de regresión tales como pobre evolución en el área de lenguaje y/o conducta.

En caso de seguimiento a los pacientes con autismo sin crisis o epilepsia, se estuvieron monitorizando electroencefalográficamente, y se incluyeron a aquellos en los que se

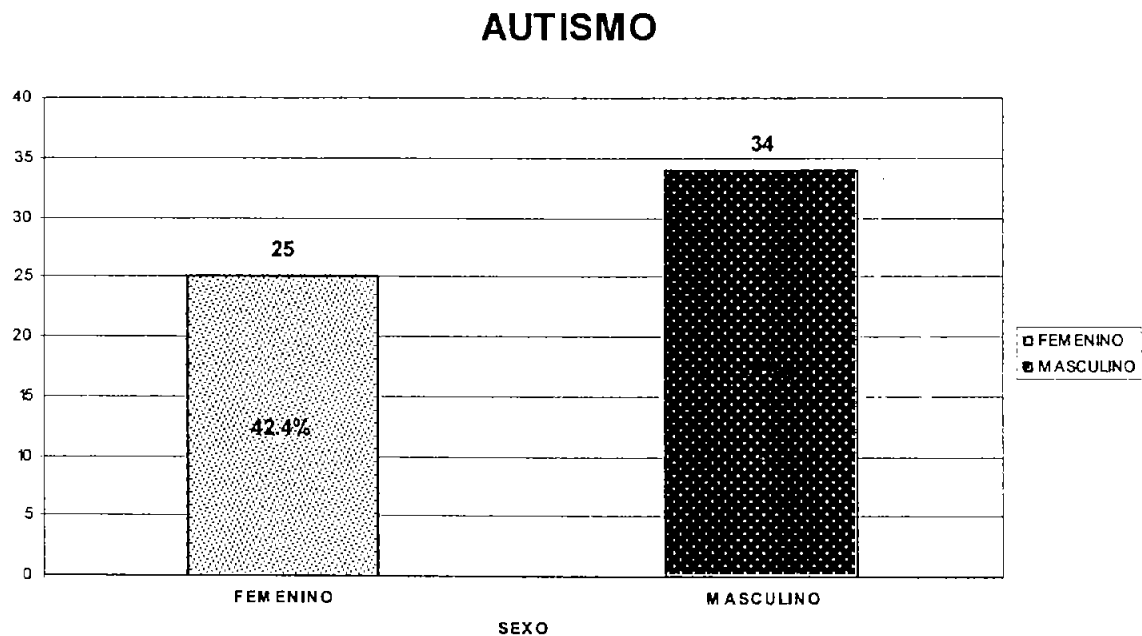
encuentren anormalidades en el EEG (aspecto prolectivo). Esto se llevará a cabo en el periodo de Junio del 2003 a Septiembre del 2004.

Se compararon los resultados del grupo de autismo los del grupo de autismo secundario para observar si existen similitudes en las implicaciones que pueden tener la epilepsia y el tipo de crisis en la severidad o regresión del trastorno autista.

MÉTODOS MATEMÁTICOS PARA EL ANÁLISIS: Porcentajes y *chi* cuadrada para comparar los dos grupos de estudio. Análisis de variables de Pearson.

RESULTADOS:

Se revisaron los expedientes clínicos de 59 pacientes pediátricos cuyas edades variaron entre 2 y 14 años, con media de 7 ± 0.7 años, 34 (54.6%) eran hombres y 25 (42.4%) eran mujeres (Gráfica 1). 29 (49.2%) pacientes tenían autismo primario (AP); 30 (50.8%) tenían autismo secundario (AS). Se observó predominio no significativo del sexo masculino con 19 (65.5%) y 10 (34.5%) del sexo femenino en aquellos con autismo primario ($p= 0.346$). Sin embargo en los sujetos con autismo secundario no se observó predominancia, hubo 15 (50%) varones y 15 (50%) mujeres respectivamente.

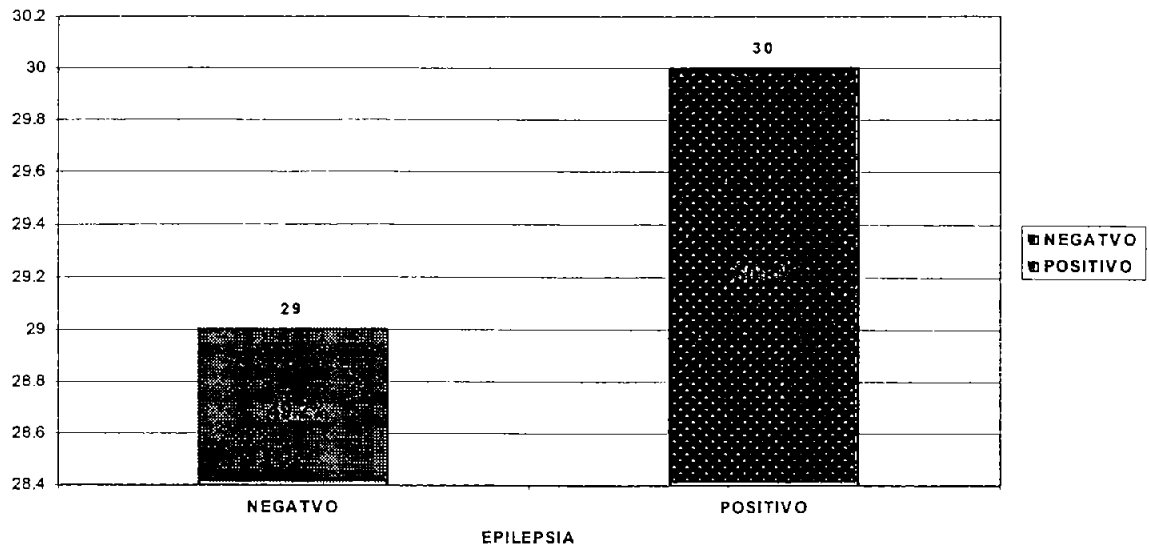


Gráfica 1.

De los 59 pacientes con trastorno autista 30 (50.8%) tenían epilepsia (gráfica 4), de los cuales 6 (20%) pertenecían al grupo con autismo primario y 24 (80%) al grupo con autismo secundario ($p= 0.00000174$) (Gráfica 4). De los 24 pacientes con AS y epilepsia 19 (63%) tenían síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ($p= 0.00000084$), 3 (10%) esclerosis tuberosa ($p= 0.247$); 2 (6.7%) fenilcetonuria; otras enfermedades tales como craneosinostosis, genopatía no especificada, hipoplasia del cuerpo calloso, TORCH, síndrome Moebius y epilepsia generalizada criptogénica fueron las enfermedades asociadas al autismo secundario conformando cada una un caso por paciente del grupo restante (Gráfica 3). En todos los pacientes con autismo primario y epilepsia, las crisis iniciaron después de haber iniciado con la sintomatología del trastorno autista. 13 (43.3%) pacientes con autismo primario y epilepsia fueron escolares, 8 (26.6%) adolescentes, 7 (23.3%) preescolares, y 2 (6.6%) lactantes.

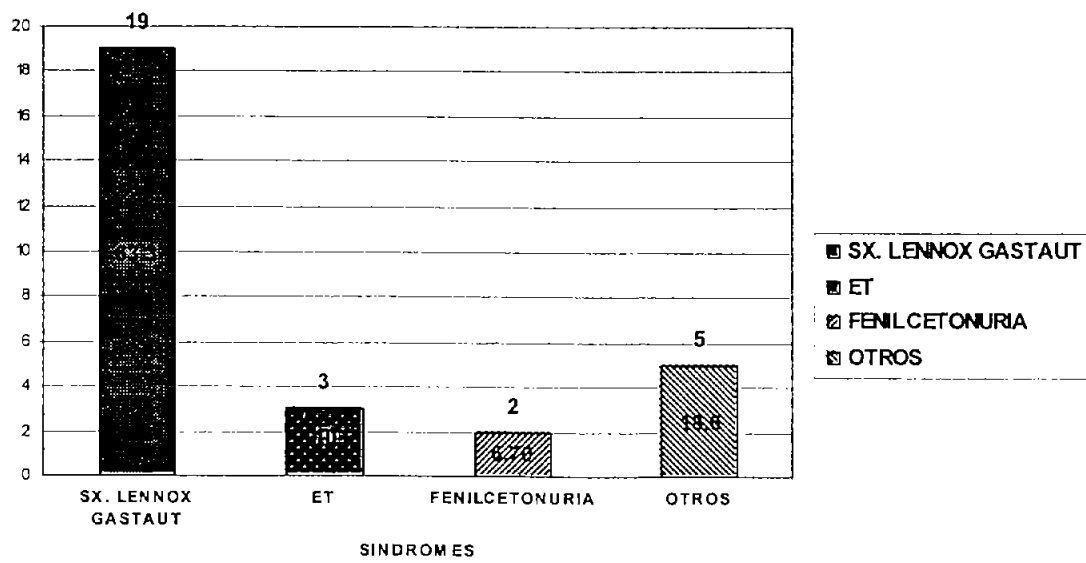
De los 30 pacientes con autismo y epilepsia, 10 (30%) estaban bien controlados con monoterapia antiepiléptica, los restantes 20 (70%) estaban controlados con más de un antiepiléptico y 18 (90%) de estos pertenecían al grupo de autismo secundario. 20 (70%) también tenían tratamiento con antipsicóticos tales como haloperidol, fluoxetina y risperidona; de estos 13 (65%) tenían AS y 7 (25 %) AP.

AUTISMO Y EPILEPSIA



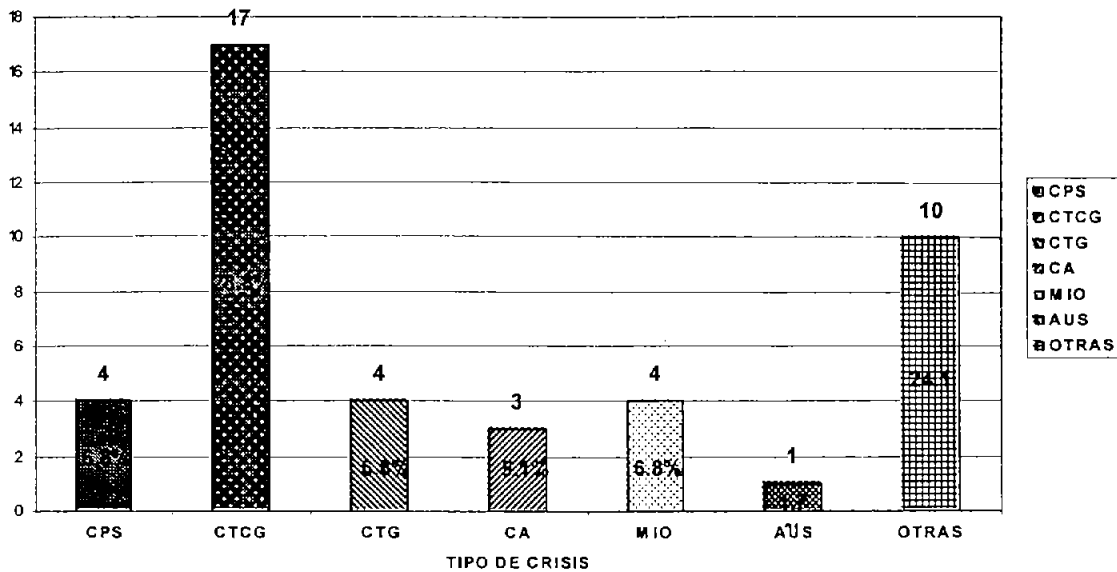
Gráfica 2.

AUTISMO SECUNDARIO



Gráfica 3.

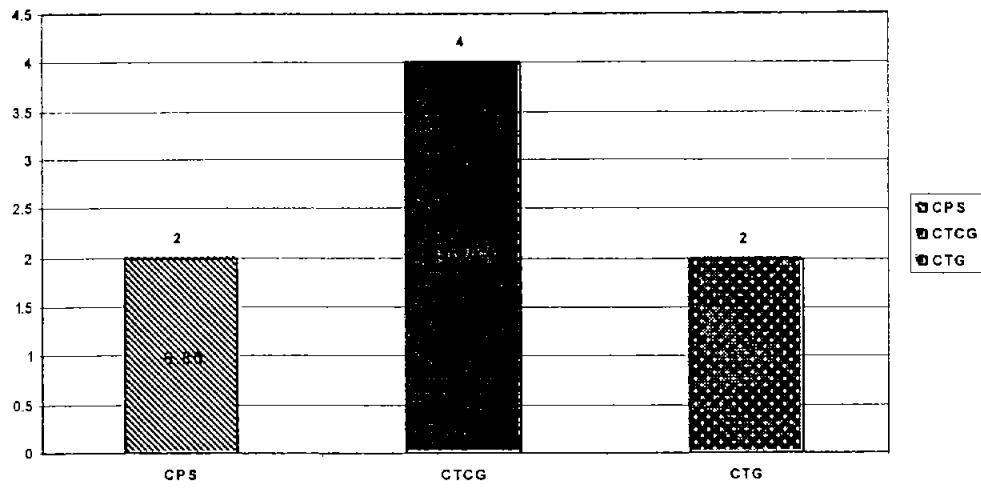
AUTISMO Y EPILEPSIA



Gráfica 5.

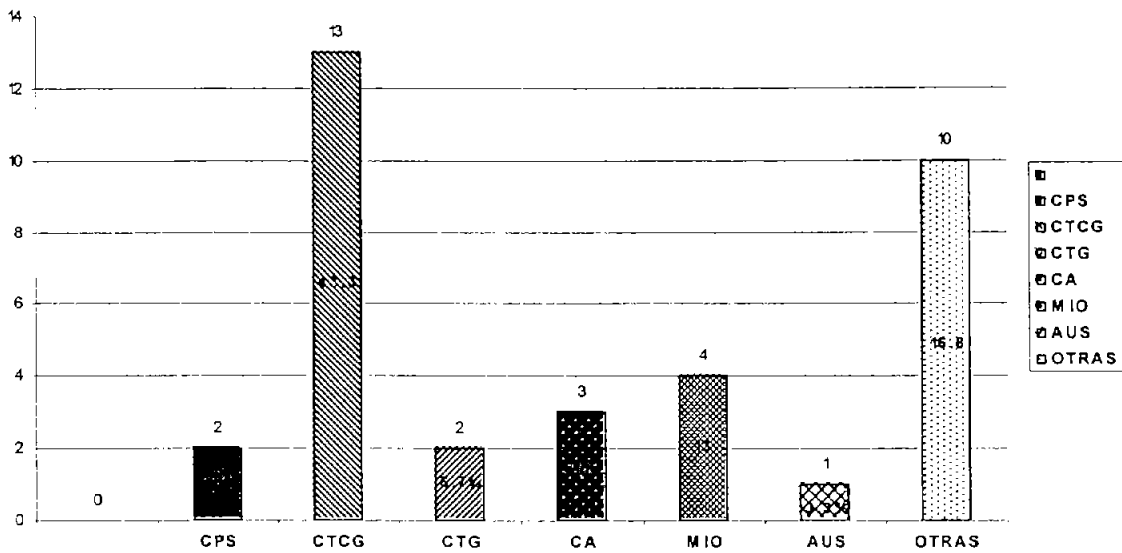
En el grupo de AP y epilepsia el tipo de crisis más frecuente fueron las CTCG con 4(13.8%) (Fisher, $p= 0.0124$), las TG 2(6.9%) (Fisher, $p= 0.681$) y las CPS en 1 paciente (3.4%) (Gráfica 6). En el grupo de niños con AS y epilepsia predominaron las CTCG en 13 (43.3%) ($p= 0.0266$) pacientes seguidas por las mioclonías 4 (6.8%) ($p= 0.128$), CA 3 (10%) ($p= 0.247$) y las CPSG 3 (10%) ($p= 0.152$), en 2 (6.7%) se presentaron CTG ($p= 0.629$); las menos frecuentes fueron las AUS y las parciales simples presentes en un caso cada una. (Gráfica 7)

AUTISMO PRIMARIO



Gráfica 6.

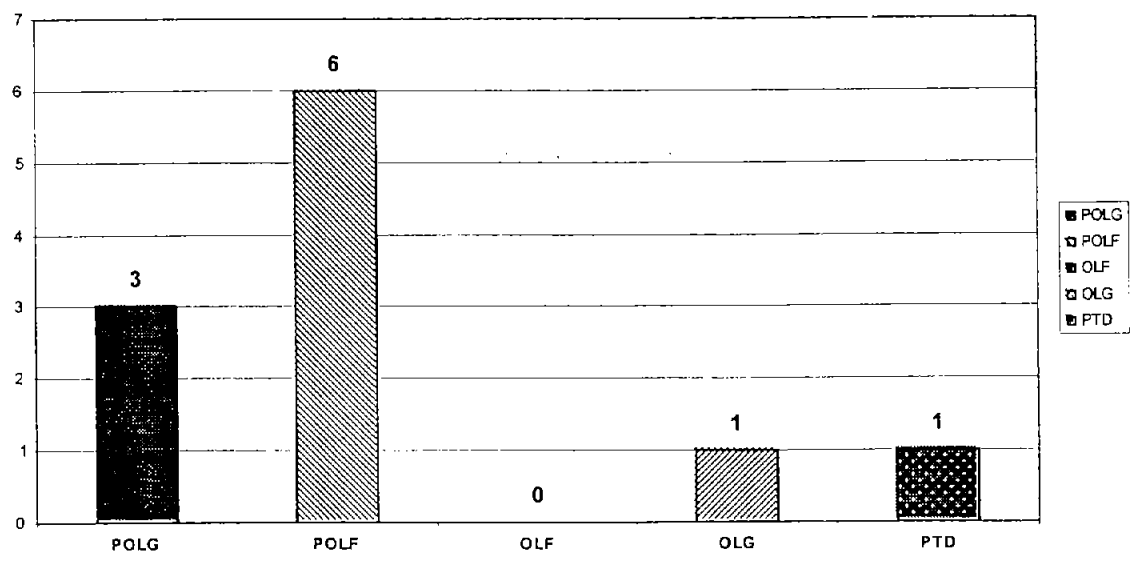
AUTISMO SECUNDARIO



Gráfica 7.

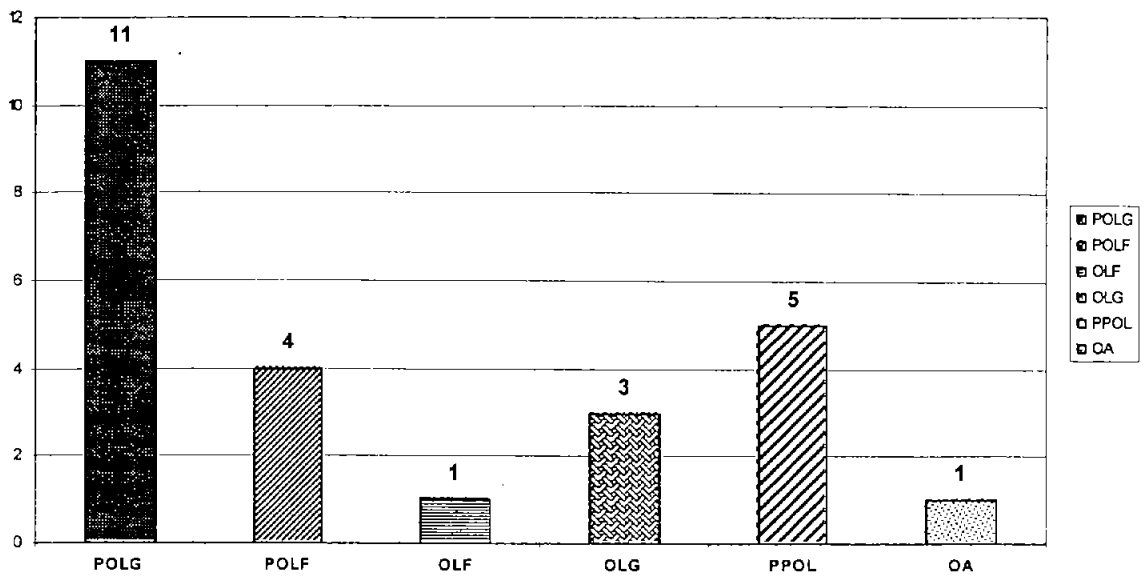
Las anomalías electroencefalográficas que predominaron fueron los paroxismos de punta-onda lenta generalizada (POLG) en 14 pacientes (23.7%) ($p= 0.0384$), la punta-onda lenta focalizada en 6 pacientes (10.2%) ($p= 0.698$), las polipuntas y onda lenta (PPOL) en 5 (8.5%) pacientes ($p = 0.0671$), ondas lentas generalizadas (OLG) en 4 (6.8%) pacientes ($p= 0.629$), y las menos frecuentes fueron ondas lentas focalizadas (OLF) ($p = 0.986$), puntas temporales derechas y ondas agudas ($p = 0.986$). Ninguno presentó puntas centrotemporales. En los pacientes con autismo primario (AP) fueron más frecuentes las OLG, presentándose en 3 (10.3%) pacientes ($p = 0.629$) al igual que en el autismo secundario (AS) POLG en 11(36.7%) pacientes ($p = 0.0384$), seguidas por la POLF en 2 (6.9%) pacientes con AP ($p = 0.698$) y por polipunta-onda lenta (PPOL) en 5 (16.7%) pacientes ($p = 0.0671$) en pacientes con AS. (Gráficas 8 y 9)

AUTISMO PRIMARIO Y ALTERACIONES DEL EEG



Gráfica 8.

AUTISMO SECUNDARIO Y ALTERACIONES EEG MAS FRECUENTES.



Gráfica 9.

DISCUSION: Las crisis epilépticas en el trastorno autista se encuentran bien descritas, generalmente bajo el concepto de epilepsia como síntoma asociado. Existen numerosos trabajos, unos coincide en sus porcentajes y otros son algo dispares, los grupos de edades no son uniformes y la frecuencia de epilepsia aumenta cuando el grupo es de mayor edad.³ En los pacientes con autismo primario se observó predominancia del sexo masculino (1.9:1), en los pacientes con AS no se observó tal. La prevalencia de epilepsia en pacientes con trastorno autista se ha estimado del 30%.⁴ Otros autores han observado que el riesgo oscila entre el 30 y 40%.² En el presente estudio la frecuencia de epilepsia fue de 50.8%, es decir la mitad de los pacientes autistas estudiados presentaban algún tipo de crisis o epilepsia, este elevado porcentaje descarta una mera coincidencia y por esta razón se ha postulado que el autismo y la epilepsia tienen bases genéticas comunes en el autismo primario, el cromosoma 15 es el más frecuentemente implicado.³ La incidencia de epilepsia disminuye a la mitad si se consideran sólo a las crisis que inician a edades precoces de la vida,. La otra mitad comienza alrededor de la adolescencia.² Incluso se ha descrito que existen estos dos picos de edad; a los 5 años y el otro a los 10años. Esto concuerda con lo encontrado en el presente estudio ya que el grupo de lactantes fue el menos afectado y el de escolares fue el de mayor incidencia.⁴ Además de la edad, es importante observar si existen diferencias en cuanto a las características de la epilepsia y su evolución entre los pacientes con autismo primario (AP) y los que tenían autismo secundario (AS) desde que observamos una importante mayor frecuencia de crisis en nuestros casos (50.8%) comparándola con el mayor rango propuesto por Tuchman (5%-38.5%). Además, la mayoría de los estudios anteriores al respecto no separan al grupo de autismo primario del de autismo secundario.

La edad de nuestros pacientes varió desde los 2 a los 14 años, con una media de 7 ± 0.7 años. Esto explica en parte la alta frecuencia resultante de nuestras observaciones. Sin

embargo, el hecho de que el paciente con autismo tenga una patología subyacente grave, o capaz de producir epilepsia por sí misma también es un dato importante. Esto puede sugerir que en estos casos el autismo más que un síntoma asociado, es una secuela como resultado del persistente deterioro en el neurodesarrollo de niños con síndromes epilépticos como Lennox Gastaut, por ejemplo. Así la frecuencia de epilepsia en autismo secundario es mucho mayor que la de los pacientes con autismo primario, las cuales se reportaron de 80% y 20.7% respectivamente. Son numerosos los síndromes relacionados al autismo y estos abarcan diferentes grupos de enfermedades tales como cromosomopatías, facomatosis, enfermedades metabólicas, infecciones prenatales, enfermedades heredodegenerativas, de causa hereditaria, y síndromes epilépticos.² No se sabe con certeza cual o cuales de ellos tienen una mayor relación con el autismo, en nuestra serie, el síndrome de Lennox Gastaut fue el más frecuente, se asoció en 19 (63.3%) de los 30 pacientes con autismo secundario y epilepsia. Es factible pensar que los pacientes con AS relacionado a algún síndrome epiléptico o a alguna facomatosis son más proclives a desarrollar epilepsia que los que tienen otra patología, sin embargo, los 2 pacientes con fenilcetonuria también presentaron crisis epilépticas. Es también un hecho que no se conoce la relación de la incidencia de epilepsia y los diferentes síndromes relacionados. Esto resulta obvio cuando un síndrome epiléptico es el que predomina con la mayor proporción de epilepsia. Sin embargo, también puede haber variaciones en la evolución natural clínico-electroencefalográfica y del neurodesarrollo con la presencia de autismo en diferentes grupos de síndromes epilépticos y otras enfermedades. Por ejemplo la mayoría de los pacientes con SLG presentaron las formas más graves de epilepsia que el resto de las enfermedades subyacentes, pero también tuvieron mejoría de los síntomas autistas y esta mejoría no ocurrió en pacientes que tuvieron una forma leve de epilepsia. Esto descarta que el riesgo de desarrollar epilepsia en pacientes con AP pueda ser subestimado ya que esto se presentó en un considerable 20% de los pacientes sin

patología subyacente que explicaran el origen aparente de las crisis. Uno de los pacientes con AP desarrolló epilepsia generalizada idiopática después de haber iniciado con la sintomatología autista, en este contexto se confirma que el autismo *per se* es capaz de condicionar el desarrollo de epilepsia por factores genéticos en común y la propuesta de una relación directa con alteración del volumen cerebral y alteraciones inespecíficas del hipocampo.^{11,12,13}

Todo tipo de crisis pueden estar asociadas con el autismo.¹⁴ Ambas, la prevalencia de epilepsia y el tipo de crisis varían con la población estudiada. En un estudio realizado en Suecia por Steffenburg y Gillberg,¹⁵ las crisis con mayor prevalencia fueron las parciales complejas (33%), las ausencias atípicas (21%), las mioclonías (9%) y las tónico clónicas generalizadas (<5%). Mientras que en una gran cohorte norteamericana realizada por Tuchman y Rapin¹⁶ las crisis tónico-clónico generalizadas (44.7%) y las ausencias atípicas (22.1%) fueron las más comunes. Otros investigadores han enfatizado la frecuencia de crisis parciales complejas en autismo y puntas centrotemporales típicas de la epilepsia Rolándica benigna.⁴ En nuestra serie predominaron las CTCG (56.6%) tanto en AP como en AS, las tónicas generalizadas (13.3%), las mioclonías (13.3%), crisis atónicas (10%) y las crisis parciales secundariamente generalizadas (10%) dentro de las cuales todas o la mayoría pudieron ser crisis parciales complejas (CPOC). Los pacientes con autismo secundario presentaron crisis características típicas y variaciones de SLG; fueron igualmente predominantes las CTCG en los pacientes con autismo primario, pero varió en segundo orden de frecuencia, siendo las tónicas generalizadas, esto indica que el tipo de autismo no tiene una correlación significativa con el tipo de crisis clínicas más que la epilepsia enfermedad subyacente, sin embargo las POLF, las, OA, y las OLF que tuvieron una pobre correlación con el tipo específico de epilepsia son las que se han descrito con mayor frecuencia como características del autismo en sí.⁴ El diagnóstico clínico de epilepsia en autismo es complicado por el hecho de que las ausencias atípicas

subclínicas o las crisis parciales complejas pueden ser confundidas con otras conductas del niño, tales como no responder cuando se les pregunta su nombre, inatención, o falta de participación en actividad inducida por algún familiar.⁴ Para determinar una causa estructural de epilepsia en el autismo primario o secundario es casi estricto el uso de estudios funcionales de imagen. En el estudio realizado por Riiikonen¹⁸ en niños autistas que habían tenido espasmos infantiles se sugirió que el hipometabolismo de glucosa encontrado en ambos temporales mediante tomografía por emisión de positrones eran una condición causal del autismo con alteración importante del lenguaje y retraso mental severo..^{18,19} Esto apoya el hecho de que es necesario hacer estudios de imagenología funcional en los pacientes con autismo y epilepsia para encontrar una relación causa efecto a nivel estructural y que explique parte de la sintomatología autista y el tipo de crisis que le acompañan.

CONCLUSIONES: La epilepsia se presenta con mayor frecuencia en pacientes con autismo secundario que en pacientes con autismo primario, el tipo de crisis que predominaron en ambos grupos fueron las tónico-clónico generalizadas pero estas tuvieron más correlación con el tipo de epilepsia que con el tipo de autismo en sí. Además de los síndromes epilépticos, otras patologías asociadas al autismo secundario pueden acompañarse de una alta frecuencia de crisis, similar a AS y SLG.

- a) El tipo de crisis varía de acuerdo al síndrome epiléptico.
- b) Hay mayor correlación entre el tipo de crisis o síndrome epiléptico y las alteraciones electroencefalográficas que entre el tipo de autismo.
- c) Las alteraciones EG con una correlación no significativa con el tipo de epilepsia pueden ser las que están en relación directa con el autismo, independientemente de su etiología. Tales fueron las OLF , POLF, OA y las OLG.
- d) Las crisis parciales secundariamente generalizadas, entre las cuales algunas pudieron ser crisis parciales complejas, estuvieron presentes en este estudio, lo cual concuerda con lo reportado en otros estudios.
- e) Tanto el autismo primario como el secundario tienen una alta frecuencia de epilepsia, la mayor frecuencia observada en el AS está en relación directa con las enfermedades subyacentes, principalmente los síndromes epilépticos como el Lennox Gastaut que fue la patología asociada más frecuente.
- f) Como se han reportado en otros estudios. El Autismo secundario puede ser una secuela de síndromes epilépticos catastróficos y parte de la evolución de pacientes con facomatosis o enfermedades metabólicas que conllevan retraso mental.
- g) Todos los pacientes con autismo primario o secundario deben ser monitorizados con electroencefalograma seriado, esto dependiendo de su evolución clínica: Si se detecta EEG epileptiforme se debe iniciar de manera oportuna el tratamiento

antiepiléptico específico para mejorar los síntomas autistas y evitar la posibilidad de que el paciente tenga un síndrome de regresión.

- h) El tratamiento antiepiléptico específico para el tipo de epilepsia, crisis o alteraciones electroencefalográficas es un factor importante para disminuir la posibilidad de que los pacientes autistas presenten un síndrome de regresión. Esto quizá no incluye una mejoría en cuanto los trastornos de conducta, ya que más de la mitad de los pacientes con autismo y epilepsia requerían tratamiento con antipsicóticos.

ANEXOS

Formato de recolección papara pacientes con autismo y epilepsia que están dentro del protocolo de: Comparación de frecuencia de epilepsia, tipo de crisis y alteraciones electroencefalográficas de los pacientes con autismo primaio y con autismo secundario.

Nombre: _____

Expediente: _____ Sexo: M F Edad: _____

Fecha de Dx. del autismo: _____

Epilepsia: si no Tipo de crisis: _____

EEG: Paroxismo(s): si no Regresión: si no

Características de los paroxismos y regresión.

fecha: _____

Tratamiento: _____

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Nordin V, Christopher G. Autism spectrum disorders in children with physical or mental disability or both. I: Clinical and epidemiological aspects. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 1996, 38, 297-313.
- 2.- Rodríguez A, Rodríguez M. Diagnóstico clínico del autismo. *REV NEUROL* 2002; 34 (Supl 1): S72-7.
- 3.- Muñoz J, Ortiz T, Amo C, Fernández A, Maetsú F, Palau M. Clínica de epilepsia en los trastornos del espectro autista. *REV NEUROL* 2003; 36 (Supl 1): S61-7.
- 4.- Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *The Lancet Neurology* 2002, 6 (1).
- 5.- Willemsen S, Butierlaar J. The autistic spectrum: subgroups, boundaries, and treatment. *Psych Clin N Amer*, 2002; 4 (25).
- 6.- Nass R, Gross A, Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1998,40: 453-458.
- 7.- Tuchman R, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997; 99; 560-566.
- 8.- Wong V. Epilepsy in Children With Autistic Spectrum Disorder. *J Child Neurol* 1993; 8: 316-322.
- 9.- Morant A, Mulas F, Hernández S. Bases neurobiológicas del autismo. *REV NEUROL CLIN*.2001;1:163-171.
- 10.- Lawson J, Vogrin S, Bleasel, A, Cook M, Burns L. et al. Predictors of hippocampal, cerebral and cerebellar volume reduction in childhood epilepsy. *Epilepsia*.2000;12:1540-1545.
- 11.- Lawson J, Nguyen W, Bleasel A. Hippocampal, cerebral and cerebellar volume loss in intractable childhood epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39:S6. Abstarct.
- 12.- Van Paesschen W, Duncan Duncan J, Stevens J. Connelly A. Longitudinal quantitative hippocampla magnetic resonance imaging study of adults with newly diagnosed partial seizures: one year follow-up results. *Epilepsia* 1998;39: 633-9.
- 13.- Tasch E, Cendes F, Min Li I. Neuroimaging evidence of progressive neuronal loss and dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45:568-76.
- 14.- Sttefenburg S, Gillberg C, Stefenburg U. Psychiatric disorders in children and adolescents with mental retardation and active epilepsy. *Arch Neurol* 1996; 53:904-12.
- 15.- Tuchman R, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children , II: epilepsy. *Pediatrics*1991;88:1219-25.
- 16.-Minshew NJ. Indices of Neural Function in Autism: Clinical and Biologic Implications. *PEDIATRICS* 1991; Supp. S774-S779.

17.- Wong V. Epilepsy in Children With Autistic Spectrum Disorder. *J Child Neurol* 1993; 8: 316-322.

18.- Riikonen R, Amnell G. Psychiatric disorders in children with earlier infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23:747-60.

19.- Muñoz-Yunta, Valls-Santasusana A, Torrent-Font C, Palau-Baduell, Martín Moñoz A. Nuevos Hallazgos Funcionales en los trastornos del desarrollo. *Rev Neurol Clin* 2001; 2(1): 193-202.

20.- Binnie C, Channon S, Marston D. Behavioural correlatos of interictal spikes. In: Smith D, Trimble M, editors. *Neurobehavioural correlates of epilepsy* New York: Raven Press; 1991.p. 113-26.

21.- Scott R, Neville B. Developmental persectives in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 1998;11:115-8.

22.- Deonna T. Rolandic epilepsy: neuropsychology of the active epilepsy phase. *Epileptic Disord* 2000; 2(suppl 1): S59-61.

23.- Shafrir Y, Prensky A. Acquired epileptiform opercular syndrome: a second case report, review of the literature, and comparision to the Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 1995;36:1050-7.

24.- Tuchman R, Rapin I. Regression in Pervasive Developmental Disorders: Seizures and Epileptiform Electroencephalogram Correlates. *Pediatrics*1997;99:560-567.

25.- Volkmar FR, Nelson D. Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.1991;30:375-382.

26.- Willemsen-Swinkels S, Buitelaar J. The austistic spectrum: subgroups, boundaries, and treatment.2002;4:328-35.

27.- Nass R, Gross A, Devinski O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1998;40:453-458.