

## REVISIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA MIGRAÑA EN NIÑOS

**Resumen.** Objetivo. Describir la eficacia y tolerabilidad de los distintos fármacos empleados en el tratamiento de la migraña en la infancia y la adolescencia. Desarrollo. Se realizó una revisión de la bibliografía sobre estudios farmacológicos del tratamiento de la migraña llevados a cabo en la infancia y la adolescencia. Hay dos tipos de tratamiento para la migraña: el abortivo y el profiláctico. Se detallan las reacciones adversas y la eficacia de los diferentes tipos de fármaco. Se han publicado pocos estudios controlados por placebo y de doble ciego sobre el tratamiento de las cefaleas migrañosas en niños, comparados con los que se han publicado en adultos. El ibuprofeno y el sumatriptán por vía nasal son los únicos fármacos que se han investigado y que han demostrado ser eficaces en el tratamiento abortivo de la migraña en los niños en más de un estudio de doble ciego controlado por placebo. A diferencia de los estudios en los adultos, los triptanos orales probados en niños no han demostrado ser eficaces con respecto a los placebos. Sólo la flunarizina ha resultado ser eficaz como tratamiento profiláctico en más de una prueba controlada por placebo. Conclusión. La mayor parte de los fármacos que se emplean en el tratamiento de la migraña en los niños y los adolescentes se toleran bien. La respuesta al tratamiento de la migraña en los niños y los adolescentes puede ser distinta a la que se observa en los adultos. Entre la población pediátrica parece haber un alto índice de respuesta a los placebos. Es necesario, por tanto, la realización de más estudios prospectivos controlados por placebo. [REV NEUROL 2003; 37: 253-9]

**Palabras clave.** Adolescente. Migraña. Niños. Tratamiento.

## REVISÃO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA HEMICRANIA EM CRIANÇAS

**Resumo.** Objetivo. Descrever a eficácia e a tolerância dos distintos fármacos utilizados no tratamento da hemicrania na infância e na adolescência. Desenvolvimento. Realizou-se uma revisão da bibliografia sobre estudos farmacológicos do tratamento da hemicrania na infância e na adolescência. Existem dois tipos de tratamento para a hemicrania: o abortivo e o profilático. Descrevem-se em pormenor as reacções adversas e a eficácia dos diferentes tipos de fármacos. São poucos os estudos controlados com placebo e duplamente ocultos sobre o tratamento das cefaleias tipo hemicrania em crianças, que foram publicadas relativamente ao número realizado em adultos. O ibuprofeno e sumatriptano por via nasal são os únicos fármacos que têm sido investigados e que têm demonstrado ser eficazes no tratamento abortivo da hemicrania em crianças, em mais de um estudo duplamente oculto controlado com placebo. Ao contrário dos ensaios em adultos, os triptanos orais experimentados em crianças não demonstraram ser eficazes no que diz respeito aos placebos. Apenas a flunarizina demonstrou ser eficaz como tratamento profilático em mais de uma prova controlada com placebo. Conclusão. A maioria dos fármacos utilizados no tratamento da hemicrania em crianças e adolescentes são bem tolerados. A resposta ao tratamento da hemicrania em crianças e adolescentes pode ser distinta da que se observa nos adultos. Entre a população pediátrica parece haver um alto índice de resposta a placebos. É necessário, portanto, a realização de mais estudos prospectivos controlados com placebo. [REV NEUROL 2003; 37: 253-9]

**Palavras chave.** Adolescente. Crianças. Hemicrania. Tratamento.

# El autismo de etiología desconocida

J.A. Holguín

## AUTISM OF UNKNOWN AETIOLOGY

**Summary.** Objective. To review the origin, development and present state of autism, pervasive developmental disorders, progress in diagnostic tools, genetic advances, neurobiological bases, the possible causes of the increased prevalence of autism and the present treatment of the autistic condition. Development. Autism is a neurobiological, life-long disorder characterized by abnormal social skills, deficient verbal and not verbal communication, symbolic and imaginative play, reasoning and related complex behaviour. Autism is 4 times more frequent in males. 70% are mentally retarded (30% mild and the rest moderate and severely retarded). Approximately 25% have convulsions and around 65% inespecific EGG. abnormalities. Other conditions like ADHD, anxiety, depression may be associated. RMN: increased subarachnoidal spaces, moderate ventricular enlargement, 20% have megalencephaly. PET and 31 PMMR show increased glucose metabolism and decreased functional links with association cortex. Mental level and language are de best prognostic indices for outcome. Pathology: reduced size of nerve cells in hippocampus, subiculum, sections of the amygdala, mamillary bodies, medial septal nucleus, decreased size of cerebellar hemispheres, posterior vermis, VI-VII neocerebellar lobules. Evolution: in a small group about 9-31% live independently, 11-50% attend college. Conclusion. Autism is a disorder of multi factorial origin with a genetic polygenic component and the influence of environmental elements. Treatment with risperidone improves symptoms. [REV NEUROL 2003; 37: 259-66]

**Key words.** Asperger disorder. Autism. Cerebellar hypoplasia. Communicative language disorder. Deficient reciprocal social capacity. Limbic system alterations. Mental retardation. Pervasive developmental disorder.

## INTRODUCCIÓN

El autismo es un trastorno del desarrollo infantil, de naturaleza biológica, caracterizado por deficiencia en las habilidades de recípro-

cidad social, la comunicación verbal y no verbal, el juego real y el simulado, y un margen restringido de intereses y motivaciones [1,2].

La posibilidad de un aumento real de la prevalencia de este trastorno [3], los avances en el tratamiento multidisciplinario, la actividad de las asociaciones de autistas y la respuesta positiva de la comunidad y de los gobiernos, así como la creación de grupos de investigación en numerosos países justifican una revisión de los principales aspectos del tema.

El primer contacto de este observador con el autismo tuvo lugar durante el período 1965-1966, en el Servicio de Neuropediatría del

Recibido: 21.03.03. Aceptado: 22.03.03.

Servicio de Neurología. Departamento de Pediatría. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Dr. Jorge Holguín. Ctra. 80, #37-34. Medellín, Colombia. Fax: 4 133 218. E-mail: lewholguin@epm.net.co.

© 2003, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Children's Hospital of the District of Columbia, de la Universidad de Washington (Washington DC), entonces dirigido por el profesor Richmond S. Paine. Entre los profesores asociados estaban Mary Coleman [4] y, como uno de los becarios, el neuropediatra romano Michelle Zapella [5]. Ambos han trabajado y publicado sobre aspectos especiales del autismo. El servicio tenía intercambio con su homólogo de la Johns Hopkins University (Baltimore, Maryland).

Cada semana, los integrantes de un servicio visitaban el otro y participaban en rondas, presentaciones especiales y conferencias de los profesores John Menkes, David Clark y Frank Ford, entre otros.

El profesor Leo Kanner, invitado por el director del Servicio de Psiquiatría del Children's—profesor Reginald Lowrie—, dictó durante aquel período dos conferencias sobre algunos aspectos de la evolución de su grupo de autistas.

La historia del origen, desarrollo y estructuración del concepto del autismo es importante, no sólo para la entidad misma, sino para la Psiquiatría, ya que permite conocer cómo se individualizaron un grupo de trastornos frecuentes, graves, que afectan a un número importante de personas durante toda su vida [6,7].

Kanner había publicado en 1943 [8] su trabajo sobre 'Las perturbaciones autísticas del contacto afectivo' y Asperger [9], de manera independiente, dio a conocer su ensayo al año siguiente (*Die Autistischen Psychopathen im kindersalter*) en pacientes semejantes a los de Kanner, excepto por un mejor lenguaje y un funcionamiento cognitivo menos deficiente. Al trastorno de su grupo de 'psicópatas' se le llama hoy 'trastorno de Asperger'. La interesantísima publicación del austriaco tuvo entonces poca trascendencia debido a los acontecimientos de la Segunda Guerra Mundial y sus secuelas.

La experiencia del autor con esta entidad se basa en el estudio de 62 casos evaluados en su Servicio de Neurología, Hospital Infantil Arzobispo Caycedo, Fundación Hospitalaria San Vicente de Paúl-Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia, y su consulta privada (1966-2003).

Hacia fines de la década del 60, el autismo se consideraba una forma de esquizofrenia infantil y se clasificaba dentro de la categoría de las 'psicosis infantiles'.

Con la aparición en 1980 de la 3.ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-III) [10], el autismo se convirtió en el prototipo de un nuevo grupo de trastornos del desarrollo descritos bajo el título de trastornos pervasivos del desarrollo (PDD).

Otros síndromes de esta categoría se denominaban, a menudo, informalmente, como 'trastornos de tipo autista' o 'trastornos del espectro autista'.

Algunos de estos trastornos han emergido como entidades definidas, aunque la mayoría de los PDD forman todavía una categoría diagnóstica heterogénea, designada como 'trastornos pervasivos del desarrollo no especificado de otra manera' (PDDNOS).

Estudios posteriores no permitieron distinguir entre el autismo infantil (AI) y el 'trastorno pervasivo del desarrollo de iniciación en la infancia', por lo que este último se eliminó en la revisión de la 3.ª edición del DSM-III-R [11].

En la DSM-III se consideraba el autismo como un trastorno de gravedad ampliamente variable, lo cual coincidía con la idea original de Kanner.

Como política, la APA suspendió el uso del término síndrome, ya que se habían encontrado diferentes entidades (infecciosas, como la rubeola fetal), defectos metabólicos congénitos (fenilcetonuria) y algunos trastornos genéticos (síndrome X frágil), esclerosis tuberosa y neurofibromatosis, que podían dar origen a una pequeña proporción de casos de autismo (2-2,6%).

Por otra parte, aunque Kanner había usado el término 'AI' para señalar el origen congénito del trastorno, el adjetivo 'infantil' había permitido creer que se trataba de un trastorno limitado a la primera infancia, algo que no se correspondía con la realidad, ya que se había demostrado el curso de la entidad durante toda la vida.

En el DSM-III, aquellos niños que habían mejorado se designaban 'AI, estado residual', denominación que no permitía apreciar el grave impacto que el trastorno producía en la vida real y en el funcionamiento social de los afectados, a pesar de los progresos que hubieran hecho.

El PDD en el DSM-III agrupaba tres diagnósticos: a) AI; b) Trastorno pervasivo del desarrollo de iniciación en la niñez; y c) Trastorno pervasivo del desarrollo atípico.

La diferencia entre 'AI' y 'trastorno pervasivo del desarrollo de iniciación en la niñez' se originaba en la idea de que los sujetos más gravemente afectados iniciaban más temprano sus manifestaciones y tenían, por tanto, un trastorno diferente de aquellos en quienes los síntomas aparecían más tarde.

El término 'AI', según esta teoría, se reservaba para las formas más graves, consideradas como 'autismo clásico', aunque Kanner, en su descripción inicial, había dado el mismo énfasis a las formas leves y a las graves. De hecho, una de sus publicaciones exploraba particularmente este aspecto [12].

El diagnóstico de 'trastorno pervasivo atípico del desarrollo' se reservaba para aquellos individuos que no reunían los criterios determinados para el 'AI' o para 'trastorno pervasivo del desarrollo de comienzo en la niñez'.

En el DSM-III-R, se clasificaban los PDD en sólo dos categorías: 'trastorno autista' y PDDNOS, y en esta categoría se clasificaba cualquier individuo que no reunía los criterios para el trastorno autista.

Hacia 1980, trastornos como el síndrome de Rett o el síndrome X frágil, considerados inicialmente como causas de ciertas formas de autismo, se clasificaron como entidades diferentes, con sintomatología propia.

Hacia 1990, los trastornos limitados a individuos con inteligencia normal o cercana a la normal (CI > 70), se estudiaban en el diagnóstico diferencial del autismo, ya que el DSM-III-R reconocía la existencia de individuos autistas con inteligencia normal o cercana a la normal, tales como los afectados con el trastorno de Asperger', el 'trastorno de desarrollo del aprendizaje no verbal (o síndrome del hemisferio derecho)'. Con la publicación del DSM-IV [13] se hicieron las siguientes categorías diagnósticas: 1) Trastorno autista; 2) Enfermedad de Rett; 3) Trastorno desintegrante de la niñez; 4) Trastorno de Asperger; y 5) PDDNOS.

El trastorno de Asperger se clasificaba como un autismo de alto nivel mental, sin problemas de lenguaje.

Los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico, versión 4.ª (DSM-IV) utilizado en EE.UU., coinciden con los del CIE-10 [14] (Clasificación Internacional de las Enfermedades), usado en Europa.

## CARACTERÍSTICAS DEL AUTISMO [2,6,7]

A pesar de los progresos en diferentes aspectos del autismo, la definición inicial de Kanner todavía reúne las características básicas del trastorno.

El autismo es la entidad más confiablemente diagnosticada en la niñez. Las características centrales son la alteración del desarrollo social recíproco, incapacidad para desarrollar lazos afectivos, defectos del lenguaje comunicativo e incapacidad para el juego imaginativo y la imitación.

La intensidad de estas dificultades varía. Así, algunos niños se alteran cuando sus padres se ausentan y pueden llegar a tener afectos y unión con uno de los padres o con un amigo. A pesar de ello, su relación no tiene la calidez y la constancia que muestran los niños normales.

Los niños autistas tienen patrones de contacto visual y expresión facial atípicos. Carecen de la capacidad para mirar a los ojos directamente y variar de expresión para establecer un contacto social; no tienen la habilidad para reconocer las pautas y los gestos de las personas, les falta empatía o habilidad para percibir el temperamento o las respuestas de otros. Actúan de manera socialmente inapropiada, lo que no les permite tener éxito en situaciones sociales, ni desarrollar relaciones personales o amistades desde los primeros años hasta más tarde. De hecho, si se interroga adecuadamente a los padres, recuerdan 'haber notado raros' a sus hijos autistas desde los primeros meses de vida: no tendían los brazos al ir a cogerlos, no miraban al rostro, al cargarlos no adaptaban su cuerpo al de la madre, permanecían callados y quietos la mayor parte del tiempo, 'parecían sordos', ya que no reaccionaban a su nombre, pero sí a otros sonidos especiales –al frotar el papel de un caramelo, oír la música de una propaganda o un programa de radio o televisión.

Se nota su incapacidad para servirse de la 'atención conjunta', una conducta espontánea, normal en lactantes o preescolares, mediante la cual se trata de demostrar interés, diversión o temor a un objeto, mirando intencionalmente al objeto o juguete y a su guardián o compañero de juego, lo cual indica que la atención de la otra persona es importante y deseable.

Los autistas son indiferentes a las emociones de otros; por ejemplo, al dolor de un compañero de salón.

Carecen de habilidad para comprender las pautas comunicativas no verbales de los demás, como los gestos de las manos o los gestos faciales.

Para el autista, la interacción social intencional es superficial y transitoria. Su carencia de la perspectiva del otro, le impide adquirir las bases indispensables para las relaciones sociales [15]. Por ello, a menudo actúan como 'si se sirvieran de las personas como objetos' o como medios para satisfacer algunas de sus necesidades.

## COMUNICACIÓN

Una dificultad importante es la falta de desarrollo de lenguaje comunicativo. Se ha demostrado que sólo la mitad de los autistas desarrollan un lenguaje funcional, y padecen importantes problemas de comprensión.

Su balbuceo es escaso y experimentan menos con su voz que los niños normales [16,17]. Algunos pocos, inclusive, son locuaces, pero su lenguaje es repetitivo, alambicado, retórico, metafórico; lo emiten con voz monótona, de tono agudo, cadencia y sonido de robot, ecolalia inmediata y retardada, utilizan la tercera persona para referirse a sí mismo, invierten los pronombres. A veces, pronuncian una serie de frases memorizadas de un programa de televisión, inútiles para la comunicación, e imitan de manera muy cercana al personaje. Pueden cantar durante horas la misma canción.

Uno de nuestros pacientes, de 6 años, que había aprendido a leer solo, mirando la televisión, utilizaba únicamente un lenguaje matemático: su psiquiatra era '7×8', el neurólogo '6×4', etc. [17].

Algunos son mudos y parecen comprender muy poco lo que se les dice. Sufren de agnosia verbal auditiva, una forma de disfasia receptiva grave [18]. Otros repiten de manera incesan-

te la misma pregunta, aunque conocen la respuesta; crean sus neologismos; no usan los gestos o pantomima para manifestar sus deseos.

La terapia de lenguaje que utiliza el canal visual logra muy pobres resultados con ellos, a menos que el individuo sea muy brillante.

No aprenden a leer funcionalmente con las terapias usuales.

## LIMITACIONES EN EL JUEGO SIMULADO Y SU DESARROLLO [19]

El interés por los juguetes y la capacidad para jugar con ellos tarda considerablemente en aparecer o no aparece. Ello se relaciona con el retraso mental (RM) y la dificultad para comprender el significado de los juguetes.

Si esta capacidad aparece, la manera de jugar es anormal. El niño utiliza los juguetes de manera diferente al tipo de actividad para la cual se destinan. Por ejemplo, alinean los vehículos, los voltean para hacer girar sus ruedas de manera prolongada, o hacen con ellos torres perfectas; su habilidad para los rompecabezas es notoria.

Aun cuando el juego se desarrolla, es repetitivo, monótono, sin las características del juego del niño normal, diferente del verdadero juego imaginativo.

En cambio, la capacidad para imitar programas de TV o vídeo puede ser extraordinaria.

El juego simulado con otros niños (jugar a escondite, simular la preparación de una comida) o el juego en equipos sobrepasa la capacidad de los autistas, ya que estas actividades requieren, adicionalmente, la comprensión de las conductas complejas, sociales y no sociales.

## ACTIVIDADES E INTERESES RESTRINGIDOS [20]

Son el resultado de una deficiencia cognitiva que reúne una extraordinaria capacidad para percibir los detalles con una incapacidad para la abstracción y la formación de conceptos.

Así, se observa el interés por los aspectos elementales de los objetos, como su olor, sabor, textura, las partes de un objeto, más que el objeto mismo. Utilizan los sentidos próximos, huelen, saborean objetos no comestibles, recorren con la mano las telas suaves, juegan de manera obsesiva con el agua, manipulan los interruptores de corriente, gozan al hacer ruido con cacerolas u otros objetos de metal. Algunos cargan siempre consigo una cuerda, una cobija, un pañuelo.

No pueden manejar el cambio y practican ciertos rituales, como dar dos vueltas a una silla antes de sentarse en ella o dar pasos hacia atrás antes de pasar bajo el dintel de una puerta, como varios de nuestros pacientes de 8-12 años. Su resistencia al cambio es marcada: uno de nuestros pacientes, varón de 4 años, se desesperaba cuando su abuelo impulsaba la mecedora más rápido de lo que él deseaba [21].

A veces se agreden, se dan palmadas en la cara, golpean su cabeza contra los muros y se arrancan tejidos de los dedos o costras de sus heridas. A veces, también 'aplauden' o presentan movimientos como de aleteo.

Algunas de las actividades con objetos las realizan en la periferia de su campo visual.

Pueden tener una memoria extraordinaria para detalles insignificantes. Se conoce bien su habilidad para calcular el día y mes de años lejanos, para hacer operaciones aritméticas de memoria, recordar poesías, oraciones, etc.

Como sucede con otras características de los autistas, la gravedad del trastorno varía mucho. En general, los niños de menor edad tienen manifestaciones más graves [22], especialmente aquellos con RM más grave, mientras que los individuos de mayor edad, con un nivel de funcionamiento superior, realizan actividades que requieren una función más compleja.

Las reacciones al cambio más dramáticas se observan en los autistas más jóvenes. Estos rituales se transforman en una manera de mantener la igualdad y de enfrentar el cambio.

La variedad de intereses, usualmente no es más de uno o dos a la vez, pero la intensidad de cada interés es muy amplia, hasta el punto de adquirir las características de una obsesión o preocupación; por ejemplo, para coleccionar objetos o juguetes relacionados con ese interés. Esta conducta parece deberse a la persistencia de una forma más elemental y menos conceptual de analizar su mundo.

### ASOCIACIÓN CON OTRAS MANIFESTACIONES MÉDICAS [23]

Algunos niños o adolescentes con autismo presentan comorbilidad con otras entidades, como ansiedad, afecto lábil, déficit de atención con o sin hiperactividad y conducta agresiva.

### EVOLUCIÓN [24-27]

Es diversa. Cerca de la mitad logra muy poco o ningún progreso, mientras que en la otra mitad, más allá de la edad preescolar, se puede ver desde una mínima mejoría hasta un inesperado progreso.

Los parámetros que mejor predicen la evolución son el cociente de inteligencia y la presencia de lenguaje. Sin embargo, aun los individuos con los cocientes superiores, presentan características autísticas tan notorias como aquellos con bajos niveles de inteligencia—aquellos autistas situados en el extremo superior del cociente intelectual no se comportan como los del extremo inferior de la población normal.

Durante la época escolar, los autistas de nivel mental alto a menudo obtienen buenos resultados, debido a su facilidad para recordar detalles. Entre aquellos de mayor nivel, tal como señalaba Kanner en 1972 [12], no es extraño que algunos asistan a la universidad y ganen becas para carreras de matemáticas o física; pero, posteriormente, en la vida diaria, los resultados no son favorables. Al enfrentar la vida corriente, que exige habilidad social, comprensión del entorno y facilidad para resolver las situaciones nuevas, los resultados declinan de manera dramática. Por ello, si algunos obtienen empleo, está por debajo de lo que se hubiera esperado según el desempeño académico previo.

En la vida adulta, los mejores resultados no los obtienen los de mayor nivel, sino aquellos con capacidades medianas, pues, en general, se les reservan puestos ‘protegidos’, ya sea en el sector oficial o en empresas que favorecen a personas con limitaciones [27]. Sus características permiten detectarlos y sus compañeros y superiores les protegen y ayudan. Los autistas con un alto nivel, en cambio, al no identificarse, a menudo son objeto de burla y molestia por su conducta a menudo curiosa.

Si consiguen un trabajo que requiera poca interacción social, limitada comprensión del lenguaje y poca necesidad de resolver problemas, serán buenos empleados, debido a su constante cuidado de los detalles, respeto de las reglas y dedicación, ya que no se preocupan de tomar ‘descansos’.

### COMPLICACIONES [28]

Las convulsiones son relativamente comunes en el autismo. En caso de presentarse deterioro de un paciente, sin otro cambio apreciable, debe sospecharse esta posibilidad. Los tipos más frecuentes son las crisis parciales complejas generalizadas tónico-clónicas; las primeras pueden acompañarse de deterioro cognitivo y conductual [29].

Cerca de 25% de los autistas presentan convulsiones en la adolescencia y un número mayor muestra anomalías de electroencefalográficas (40% de niños los autistas con un sólo registro de EEG, y 65% cuando se practican múltiples registros). Estudios más recientes [30], mediante la magnetoencefalografía, hallan anomalías en un 82%, mientras que el EEG simultáneo detecta sólo un 68% de trazados anormales. El mismo estudio analiza seis niños con síndrome de Landau-Kleffner, los cuales mostraron un 85% de actividad epileptiforme en la región intra/perisilviana del lado izquierdo.

Los autores indican que existe un subgrupo de niños autistas con actividad epileptiforme durante el sueño lento; esta actividad suele presentarse aun sin crisis clínicas y puede ocasionar daño neurológico. En su experiencia, la magnetoencefalografía es más sensible que el EEG simultáneo de una y de 24 horas, y el tratamiento con anticonvulsivos puede acompañarse de una mejoría cognitiva, conductual y de lenguaje.

### AUTOAGRESIÓN [31]

Puede ser una de las características más difíciles de soportar y controlar para padres, maestros y circunstantes. Algunos autores las consideran como una extensión de las conductas autoestimulatorias [22], tales como el palmoteo, los giros del cuerpo o el ‘aleteo’. Con frecuencia se muerden las manos y las muñecas, y se golpean la cabeza. A veces, las causas desencadenantes son previsibles (frustración, ansiedad); más a menudo, se presentan al azar.

La coexistencia de otros problemas puede hacer más difícil el cuadro y el manejo del paciente: conductas ansiosas, afecto lábil, agresividad, déficit de atención.

### NÚCLEO BÁSICO DEL AUTISMO [32,33]

La investigación desde diferentes disciplinas continúa la búsqueda de la base del trastorno. Estudios con PET han hallado evidencia de alteración de las conexiones entre las estructuras corticales y las subcorticales [34].

Desde el área histoanatómica, se han demostrado alteraciones celulares del sistema límbico y del cerebelo.

Es posible que exista una organización anormal de las sinapsis, que repercute en el funcionamiento de áreas cerebrales relacionadas con las deficiencias en la relación social, el lenguaje comunicativo, la preferencia por la permanencia y la resistencia al cambio [35].

La neuroquímica ha encontrado que un 25% de los autistas tienen valores elevados de serotonina; esta hiperserotoninemia puede encontrarse en los familiares de los autistas [36].

El tamaño del cerebro se ha investigado desde los estudios iniciales de Kanner, siete de cuyos 11 primeros autistas tenían macrocefalia. Luego se ha encontrado que hasta un 20% de los autistas tienen un perímetro craneal en el percentil 98 [37,38]. Damasio et al [39], Campbell et al [40], Caparulo et al [41], Bauman et al [42] y Gaffney et al [43] han señalado una disminución del tejido cerebeloso, y Courchesne et al [44,45] y Piven et al [46], disminución del tamaño del vermis posterior y los lóbulos VI y VII del neocerebelo.

Hay pérdida de las células de Purkinje y, en menor grado, de los gránulos, especialmente en el cerebelo, donde se encuentran, además, anomalías de los núcleos globoso, fastigial y emboliforme.

En el cerebro se han descrito áreas con aumento de la densidad celular, reducción del tamaño de células del hipocampo, el subículo, porciones de la amígdala, los cuerpos mamilares y el núcleo septal medio.

Aunque durante mucho tiempo se consideró el cerebelo como responsable del control de los movimientos y el tono muscular, y regulador de la postura y de la marcha, con el advenimiento de las imágenes funcionales se hizo evidente la activación precoz y el sostenimiento de la actividad cerebelosa durante la producción del lenguaje, el raciocinio y la abstracción, antes que en las zonas temporales y parietales, tradicionalmente consideradas responsables [47].

Porello, es ahora menos extraño que entidades como el TADH, el síndrome de Williams, el síndrome cerebeloso cognitivo, el afectivo y el mutismo cerebeloso, se consideren patología cerebelosa [48].

## SIGNOS Y SÍNTOMAS ADICIONALES

En autistas con RM éste se nota en el desarrollo motor, y además existe hiperactividad y atención deficiente, apraxias, insensibilidad al dolor y aumento de la sensibilidad a los estímulos sensoriales.

Cerca de 2/3 de los autistas (70-80%), tienen RM: un tercio con formas leves y el resto formas moderadas y graves. Aunque este trastorno puede considerarse como una deficiencia adicional, Minshew piensa que el RM es la expresión más grave del déficit cognitivo y, que se manifiesta en aquellos autistas con CI normales o superiores bajo la forma de una deficiencia neuropsicológica para el razonamiento abstracto y conceptual.

En las formas con RM más grave, cuando el CI declina, la capacidad para el razonamiento abstracto se deteriora de manera impresionante, aunque se conservan el recuerdo inmediato y la habilidad visuoespacial. Las deficiencias sociales, lingüísticas y de comportamiento de los autistas se producen por un déficit cognitivo muy específico, que impide comprender el pensamiento a partir del contexto social y no permite deducir lo que, posiblemente, las otras personas piensen ('teoría de la mente').

Hay déficit social cognitivo en las metapresentaciones y en los módulos automatizados de la imaginación, así como deficiencias más generalizadas en la organización y función ejecutiva.

Una minoría de individuos autistas puede tener talentos (*idiots savants*) y habilidades cognitivas especiales y, al mismo tiempo, deficiencias graves.

## AUTOPSIA

Los autistas no tienen lesiones notorias, gliosis aparente, trastornos de la mielina o de los giros.

Se han estudiado la parte media del lóbulo temporal, los ganglios basales, el sistema vestibular, el puente y el neocerebelo. Se ha encontrado aumento de la densidad celular y disminución del tamaño de las células nerviosas en ambos lados del sistema límbico, y pérdida de células de Purkinje y de gránulos en la corteza del neocerebelo. En individuos con RM, estos cambios no se correlacionan con la gravedad del cuadro.

Las alteraciones anatómicas se originan en el segundo trimestre o a las 30-32 semanas de gestación [49].

## IMÁGENES

Los estudios con TAC muestran un aumento de los espacios subaracnoideos en algunos autistas con RM [50-52], sin relación con los síntomas clínicos.

Minshew sugiere que el aumento del metabolismo de la glucosa y la disminución en los enlaces funcionales con la corteza de asociación, observados mediante los estudios con PET y la espectroscopia <sup>31</sup>PNMR, pueden ser la manifestación adicional de un procesamiento de la información menos eficiente en el autismo. Son normales si se seleccionan los sujetos y se excluyen aquellos con enfermedad neurológica obvia, se realizan controles progresivos y se utiliza un método adecuado.

Un aspecto interesante en estas investigaciones ha sido el hallazgo de conductas similares que pueden depender de diferentes regiones del sistema nervioso en momentos diferentes del desarrollo. Ello significaría que los cambios que se presentan no los causan nuevas anomalías, sino, posiblemente variaciones de la organización funcional del cerebro en este estadio.

## EEG Y EPILEPSIA

Hay dos picos de epilepsia, uno en la niñez temprana y otro, menos frecuente, en la adolescencia. Las anomalías más frecuentes son las espigas focales o difusas, las ondas lentas y la actividad paroxística de espiga onda lenta, que se alternan con descargas [53,54].

Conviene insistir en que el autismo asociado a otras entidades, como la rubéola fetal, la infección por citomegalovirus y la fenilcetonuria, muestra cursos muy atípicos, incluso recuperación total [55] y no se ha explorado de acuerdo a los conocimientos actuales del autismo. Teniendo en cuenta los programas de vacunación, si todavía existieran casos, deben ser muy raros, al igual que las variedades asociadas.

El predominio de varones es franco, aproximadamente de 4:1, aunque varía de acuerdo al CI; cerca de 6:1 en grupos de CI normal, y menos de 2:1 en grupos con retardo moderado a grave.

La relación de los problemas pre o perinatales con la etiología del autismo es muy discreta y explica sólo una pequeña minoría de casos [56].

## INVESTIGACIÓN GENÉTICA

Existe un mayor número de estudios del cromosoma 7q, especialmente de la región distal, del cromosoma 15q11-q13, los cromosomas sexuales y la mutación X-frágil.

En 2001, Elena Maestrini, del Consorcio Internacional para el Estudio Molecular Genético del Autismo, en Bolonia, ha encontrado que los cromosomas 7q, 2q, 16p, 17q y 15q, tienen *locus* de sensibilidad [57].

Estos y otros estudios indican que el autismo es una entidad poligénica y multifactorial (genética y medioambiental).

Existe la posibilidad que el aumento de la prevalencia del autismo se relacione en parte con factores ambientales, así el uso de pesticidas como diacino y malatión.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

1. En las edades de 1 a 5 años, el diagnóstico diferencial concierne al retardo de lenguaje y el retardo global del desarrollo. En el primer caso, los niños muestran su deseo de comunicarse y recurren a gestos y mímica. Se trata de un retardo del desarrollo, y no de una pérdida o regresión del lenguaje.

2. *TADH*: la deficiencia de habilidades sociales y habilidad para jugar y un patrón de actividad normal los diferencia del autismo. Se pueden utilizar instrumentos diagnósticos adecuados, como los CARS (escala de evaluación para el autismo), cuya precisión se limita a individuos con RM. Existen instrumentos especializados, como la entrevista diagnóstica del autismo, el formulario de observación diagnóstica del autismo y la lista para el comportamiento autista, que son sensibles, pero se utilizan en centros de investigación. Nosotros utilizamos la escala Bretonneau (para niños mayores de 2 años y, desde 1990, además, el inventario (perfil) CENNA de conductas y lenguaje del niño autista, del Prof. Raúl Calderón).
3. *Trastorno obsesivo-compulsivo*: la conducta obsesivo-compulsiva se diferencia de los rituales del autista, porque el primero es consciente de lo irrazonable de sus compulsiones y desea no hacerlas, en tanto que los rituales del autista representan su conducta usual y es lo que quiere hacer.
4. *Esquizofrenia*: el autismo se distingue por la ausencia de psicosis y la presencia temprana de las anomalías típicas del autismo.
5. *Trastorno de Asperger*: se distingue por la ausencia de trastornos precoces del desarrollo del lenguaje; pero, por lo demás, las características son iguales.
6. *Síndrome del trastorno del desarrollo del hemisferio derecho*: se define por las deficiencias localizables en las regiones frontal y parietal derechas, los graves trastornos de la prosodia, el lenguaje no verbal, el reconocimiento de rostros, las deficiencias en la aritmética, la habilidad visuoespacial, la negligencia y los signos neurológicos del lado izquierdo, la incapacidad para hacer amigos, a pesar de lo cual les quedan habilidades para funcionar de manera promedio en la sociedad. Los autistas son usualmente hábiles en matemáticas y capacidades visuoespaciales.

## TRATAMIENTO

Se basa principalmente en las terapias de modificación ambiental y conductual.

Minshew propone tres principios para el tratamiento:

1. No debe esperarse que el autista se adapte al medio ambiente; el ambiente debe adaptarse al autista.
2. Las demandas sociales y los cambios en el medio ambiente deben reducirse al mínimo, para que sean compatibles con la tolerancia del individuo.
3. La conducta desagradable o inconveniente del autista debe considerarse como dependiente de las deficiencias neurológicas del niño.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

No existe medicación que actúe sobre las manifestaciones básicas del autismo.

A veces se deben tratar algunos de los problemas asociados.

La epilepsia se trata siguiendo los principios epileptológicos, sin ningún aspecto particular. Como la mayoría de las crisis son focales complejas, la carbamacepina es uno de los fármacos indicados. Cuando existe un trastorno de la actividad con déficit atencional se puede usar la ritalina, 0,4-1 mg/kg en tres dosis diarias. Para la ansiedad puede utilizarse la buspirona, 5 mg 3/día. Para la agresión, se ha utilizado la naltrexona 0,5 mg/kg/día.

En los últimos años se han practicado estudios con la risperidona, un antipsicótico atípico que bloquea los receptores postsin-

nápticos de la serotonina y puede ser desplazada más fácilmente por la dopamina endógena, lo cual disminuye el riesgo de los efectos neurológicos colaterales. La dosis empleada es de 0,01-0,03 mg/kg de peso, en dos dosis diarias durante períodos de 8 semanas. Su efecto favorable sobre la auto y heteroagresividad, las estereotipias, los movimientos anormales, la inatención y la hiperactividad, es bastante notorio.

Los efectos colaterales son moderada somnolencia y decaimiento, sobre todo al comienzo. Un problema que a veces obliga a suspender la medicación es el aumento del apetito y un aumento marcado de peso. En las niñas puede presentarse amenorrea, otra indicación para suspender el medicamento.

Cuando se usan dosis superiores a 3,5 mg/día y durante períodos prolongados, pueden aparecer discinesias y temblores.

## ANEXO. V CONFERENCIA DE CONSENSO SOBRE BASES BIOLÓGICAS Y PERSPECTIVAS CLÍNICAS

Este evento tuvo lugar en Troina, Italia, entre el 29 de junio y el 2 de julio de 2001. He aquí un resumen de los aspectos que este lector encontró más importantes:

### Embriología del autismo

Es posible que las lesiones tempranas aumenten el riesgo de autismo. El estudio del autismo inducido por la talidomida identifica un período crítico del desarrollo, 20-24 días, cuando se producen algunos casos. Estos casos presentan disfunción de pares craneales como el facial, oculomotor y el VI par.

Entre las causas ambientales se citan la rubeola [55], la talidomida [58], el ácido valproico [59], y altas dosis de etanol [60] y misoprostol [61]. En todos los casos, el período de exposición tiene lugar en el primer trimestre del embarazo.

La alta frecuencia del autismo en el síndrome de Möbius sugiere que se debe a la localización del ataque en el tronco cerebral, más que al momento o al mecanismo de la lesión. Variantes del gen *HOXA1* se relacionaron con el autismo en una familia.

### Análisis molecular genético del autismo

Existe evidencia de que la combinación de varios genes específicos está implicada en el desarrollo de los trastornos del espectro autista. El empleo del escáner del genoma-total, y acercamientos de asociación, señalan varias regiones que pueden tener *loci*, incluidos los cromosomas 7q, 2q, 16p, 17q y 15q.

### Reelina

Es una proteína señalizadora que desempeña una función importante en la migración de varios tipos de neuronas y el desarrollo de conexiones neurales. Su *locus* se sitúa en la porción del cromosoma 7q, más relacionado con autismo. Puede participar en el origen del autismo.

La reelina es un blanco de factores ambientales tóxicos, como los organofosforados, que actúan sobre un sustrato vulnerable, su alteración modifica la migración, actúan en una ventana temprana específica y producen una alteración de la migración neuronal, especialmente en los varones.

### Genética del metabolismo de las purinas y autismo

Se ha encontrado que el polimorfismo común de la adenosina-desaminasa se asocia al autismo en una población italiana. Ello sugiere que otras enzimas del metabolismo de las purinas puedan tener algún papel etiológico.

### ¿Hay un aumento real de la incidencia de autismo?

El desarrollo del 'espectro del autismo', un mejor conocimiento de la entidad y un renovado interés, explican en parte el aumento de la incidencia, aunque algunos estudios del Reino Unido, de EE.UU. y de Irlanda señalan aumento. Es posible que factores ambientales y contaminantes, algunos pesticidas, residuos de fármacos, el patrón cambiante de las infecciones y el contenido de los alimentos deban considerarse como causas adicionales. Otros factores podrían ser las vacunas, el sarampión, las paperas, los cambios de los alimentos —como el aumento del gluten y de los lácteos originarios de vacas Friesia-Holstein—, el uso de antibióticos que facilitan la proliferación de anaerobios y levaduras, los contenedores plásticos, las drogas y los residuos de medicamentos, los productos químicos como policlorobencenos y dioxinas y los metales pesados.

Se necesitan estudios que prueben la inocuidad de estos factores o determinen de manera irrefutable la toxicidad de algunos.

### Papel del triptófano

El quinurenato y xanturenato son inhibidores de la triptófano-hidroxilasa; otra enzima relacionada con el metabolismo del triptófano, la quinureninasa, se inhibe por lindano y permetrina y los pesticidas diacino y malatión. El triptófano participa en la formación de la serotonina, y las variaciones en la concentración de serotonina, pueden tener resultados adversos en el autismo.

### Determinación y diagnóstico de los PDD

El diagnóstico de los trastornos del autismo y del espectro autista depende de patrones de características conductuales en un período particular de tiempo. La reunión de las categorías diagnósticas ha facilitado la investigación. Por tanto, es esencial que la definición de casos sea consistente y adecuada en los centros especializados.

- **PDD.** Aspectos clínicos y biológicos de 331 pacientes: de los cuales 33 con PDD, 47,4% eran criptogénicos y 52,5% sintomáticos, en los cuales prevalecía un RM profundo. El grupo PDD se afectaba significativamente menos que el grupo control. La comparación del grupo de autistas y otro de PDDNOS mostró prevalencia masculina y de antecedentes neuropsiquiátricos familiares en el grupo autista. Al 18,7% de sujetos con PDD le afectaban enfermedades raras.
- **Convulsiones y autismo:** un grupo de 72 pacientes con autismo y RM moderado y una revisión de la literatura permite a los autores concluir que el riesgo de convulsiones es más alto que el de la población general, pero no se correlaciona con el autismo, sino con la comorbilidad. No hay patrón electroencefalográfico específico. Una revisión de las diferentes series muestra porcentajes entre 9 y 47%, con un promedio de 28%.

La investigación clínica y electrofisiológica muestra que el procesamiento anormal visual y auditivo es el resultado de una 'insuficiencia de modulación cerebral'.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Rutter M. Concepts of autism: a review of research. *J Child Psychol Psychiatry* 1968; 9: 1-25.
2. Rapin I. Autistic children: diagnosis and clinical features. An update on autism. A developmental disorder. *Pediatrics* 1991; 87 (Suppl): 751-73.
3. Shattock PEG, Whiteley P, Todd L. Is there an increasing incidence of autism? Evidence and possible explanations. Consensus in Child Neurology. V Consensus Conference on Biological Bases and Clinical Perspectives in Autism. Troina, Italy; 2001.
4. Coleman M, Gillberg C. The biology of the autistic syndromes. New York: Praeger; 1985.
5. Zappella M. Rett syndrome: a significant proportion of girls affected by autistic behaviour. *Brain Dev* 1985; 3: 307-12.
6. Minshew NJ. Autism. In Berg BO, ed. Principles of child neurology. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 1713-30.
7. Minshew NJ, Bayton JB. The clinical spectrum of infantile autism. *Curr Probl Pediatr* 1988; 19: 615-94.
8. Kanner L. Early infantile autism. *J Pediatr* 1944; 25: 211-7.
9. Tuchman R. Delineando el Espectro del Autismo. XII Curso de Postgrado de Neuropediatria. Miami: Miami Children's Hospital; 1992. p. 117-28.
10. Asperger H. Die autistischen Psychopathen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1944; 117: 76-136.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3 ed. Washington, DC: APA; 1980.
12. Kanner L, Rodríguez A, Ashenden B. How far can autistic children go in matters of social adaptation? *J Autism Child Schizophrenia* 1972; 2: 9.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3 rev. Washington DC: APA; 1987.
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4 ed. Washington DC: APA; 1994.
15. Sigman M, Capps L. Children with autism: a developmental perspective. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1977. p. 54-58, 149-163.
16. CIE-10. Classification of Mental and Behavioral Disorders. Geneva: World Health Organization; 1992.
17. Bartak L, Rutter M, Cox A. A comparative study of infantile autism and specific developmental receptive language disorder. *Br J Psychiatry* 1975; 126: 127-45.
18. Holguin J. Fisiopatogenia del Autismo. II Encuentro Asociación Autistas. Pereira, Colombia; 2001.
19. Rapin I, Mattis S, Rowan AJ, Golden GG. Verbal auditory agnosia in children. *Dev Med Child Neurol* 1977; 19: 192-207.
20. Rapin I. Children with brain dysfunction, neurology, cognition, language and behavior. New York: Raven Press; 1982.
21. Minshew NJ, Goldstein G, Siegel DJ. Selective pattern of cognitive functioning in autism: A function of information processing load. *Biol Psychiatry* 1994; 9: 632.
22. Holguin J. La resistencia al cambio en el autista. XX Congreso Nacional de Pediatría. Cali; 1976.
23. Rutter M. Autistic children growing up. *Dev Med Child Neurol* 1984; 26: 22.
24. Teplin SW. Autism and related disorders in Developmental behavioral pediatrics. In Levine MD, Carey WB, Crocker AC, eds. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 503-89.
25. Rutter M. Autistic Children: infancy to adulthood. *Seminars in Psychiatry* 1970; 2: 435-50.
26. Gillberg C. Outcome in autism and autistic-like conditions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 375-82.
27. Wing L. Social and interpersonal needs in autism in adolescents and adults. In Schopler E, Mesibov GB, eds. Diagnosis and treatment of autism. New York: Plenum Press; 1983. p. 337-54.
28. Deykin EY, MacMahon B. The incidence of seizures among children with autistic symptoms. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 1310-2.
29. Volkmar FR, Nelson DS. Seizure disorder in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 127-9.
30. Lewine JD, Andrews R, Chez M, Patil AA, Devinsky O, Smith M, et al. Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders. *Pediatrics* 1999; 104: 405-18.
31. Carr E. The motivation of self-injurious behavior. A review of some hypothesis. *Psychol Bull* 1977; 84: 800-16.
32. Frith U. Autism: explaining the enigma. New York: Blackwell Scientific Publications; 1989.
33. Rutter M. Cognitive deficits in the pathogenesis of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1983; 24: 523-32.
34. Minshew NJ, Dombrowski SM. In vivo neuroanatomy of autism: Imaging studies. In Bauman M, Kemper TL, eds. The neurobiology of autism. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1994.
35. Minshew NJ, Golstein G. Autism: distributed neural network deficit? *J Clin Exp Neuropsychol* 1993; 1: 56.
36. Leventhal BL, Cook EH, Morford N. Relationships of whole blood serotonin and plasma norepinephrine within families. *J Autism Dev Disord* 1990; 20: 499-511.
37. Fombonne E. The epidemiology of autism: a review. *Psychol Med* 1999; 29: 769-82.
38. Lainhart JE, Piven J, Wzorek M. Macrocephaly in children and adults with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 36: 282-90.
39. Damasio H, Maurer RG, Damasio AR, Chui HC. Computerized tomographic scan findings in patients with autistic behavior. *Arch Neurol* 1980; 37: 504-10.

40. Campbell M, Rosenbloom S, Perry R. Computerized axial tomography in young autistic children. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 510-2.
41. Caparulo B, Cohen DJ, Rothman SL. Computed tomographic brain scanning in children with developmental neuropsychiatric disorder. *J Am Acad Child Psychiatry* 1981; 20: 338-57.
42. Bauman ML, Le May M, Bauman RA, Rosenberg PB. Computerized tomographic (CT) observations of the posterior fossa in early infantile autism [abstract]. *Neurology* 1985; 35 (Suppl 1): 275.
43. Gaffney GR, Kuperman S, Tsai LY, Minchin S, Hassanein KM. Mid-sagittal magnetic resonance imaging of autism. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 831-3.
44. Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Press GA, Hesselberg JR, Jernigan TL. Hypoplasia of cerebellar lobes VI-VII in infantile autism. *N Engl J Med* 1988; 318: 1349-54.
45. Murakami JW, Courchesne E, Press GA, Yeung-Courchesne R, Jessel JE. Reduced cerebellar hemisphere size and its relationship to vermal hypoplasia in autism. *Arch Neurol* 1989; 46: 689-94.
46. Piven J, Tsai GG, Nehme E. Platelet serotonin elevated in autistic patient. *J Autism Dev Disord* 1991; 2: 315-7.
47. Schmahmann JD, Pandya DN. The cerebrotocerebellar system (review). In Schmahmann JD, ed. *The cerebellum and cognition* in *Rev. Neurobiol.* Vol. 41. San Diego: Academic Press; 1977. p. 31-60.
48. Sans A, Boix C, Colomé R, Campistol J. La contribución del cerebelo en las funciones cognitivas en la edad pediátrica. *Rev Neurol* 2002; 35: 235-7.
49. Bauman-Margaret L. Microscopic neuroanatomic abnormalities in autism. *Neurology* 1991; 87 (Suppl 5): 791-6.
50. Courchesne E. Neuroanatomic imaging in autism. *Pediatrics* 1991; 5 (Suppl 87): 785-90.
51. Kleiman MD, Neff S, Roseman NP. *Neurology* 1992; 42: 753-60.
52. Piven J, Nehme E, Simon J, Barta P, Pearlson J, Folstein SE. Magnetic resonance imaging in autism: measurement of the cerebellum, pons, and fourth ventricle. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 491-504.
53. Minshew NJ. Indices of neural function in autism: clinical and biologic implications. *Pediatrics* 1991; 87: 774-80.
54. Courchesne E, Lincoln A. Event related brain potential correlates of the processing of novel visual and auditory information in autism. *J Autism Develop Disord* 1985; 150: 55-76.
55. Chess S. Autism in children with congenital rubella. *J Autism Schizophr* 1971; 1: 33-47.
56. Bolton P, Pickles A, Harrington R, et al. Season of birth: approaches and findings for autism. *J Child Psychol Psychiatr* 1992; 33: 509-30.
57. Maestrini E. V Consensus Conference on Biological Bases and Clinical Perspectives in Autism. In Elia M, Romano V, Curatolo P, eds. *Proceedings*. Troina, Italia; 2000. p. 8-10.
58. Strömland K, Nordin V, Miller M, et al. Autism in talidomide embryopathy: a population study. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 351-6.
59. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndrome. *J Med Genet* 2000; 37: 489-97.
60. Aronson M, Hagberg B, Gillberg C. Attention deficit and autism spectrum problems in children exposed to alcohol during gestation: a follow up study. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 583-7.
61. Miller MT, Ventura L. Moebius syndrome/sequence: a summary of a Brasil study. *Teratology* 2001; 63: 260-7.

#### EL AUTISMO DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA

**Resumen.** *Objetivo.* Revisión del origen, desarrollo, evolución y estado actual del concepto de autismo, junto con los trastornos pervasivos del desarrollo, los avances en métodos diagnósticos, los estudios genéticos, las bases neurobiológicas, el aumento de los índices de prevalencia y sus posibles causas. *Desarrollo.* El autismo es una entidad neurológica frecuente, que dura toda la vida. Sus características son una marcada deficiencia en capacidad social recíproca y en lenguaje comunicativo, con actividades e intereses restringidos. Afecta cuatro veces más a los varones que a las mujeres. Dos terceras partes tienen retraso mental, el 30% leve y el resto moderado y grave. Cerca de un 25% presentan convulsiones, y hasta 65%, anomalías electroencefalográficas inespecíficas. Se asocia con TDAH, ansiedad, autoagresividad y heteroagresividad y afecto lábil. La RM muestra aumento de los espacios subaracnoideos, moderada dilatación de los ventrículos y megalencefalia. El PET y la espectroscopia <sup>31</sup>PNMR, aumento del metabolismo de la glucosa y disminución de los enlaces funcionales con la corteza de asociación. Los factores de un mejor pronóstico son un nivel mental normal y presencia de lenguaje. *Patología:* reducción del tamaño de las células del hipocampo, el subículo, porciones de la amígdala, cuerpos mamilares y núcleo septal medio, y reducción del tamaño de los hemisferios cerebelosos y el vermis posterior y los lóbulos VI y VII del neocerebelo. *Evolución en grupo pequeño:* alrededor del 9-31% viven independientes, un 11-50% estudian en la universidad y un 33% tienen un empleo. Se trata de una entidad multifactorial con un componente genético poligénico y la acción de elementos ambientales. *Conclusiones.* Existe un aumento real de la prevalencia del autismo como resultado de una definición más amplia, la actividad de asociaciones de autistas y la formación de diversos grupos de investigadores en diferentes países que exploran los aspectos genéticos, químicos, de imagen, anatomopatológicos y terapéuticos. Es posible que los factores ambientales influyan sobre el aumento de la prevalencia. [*REV NEUROL* 2003; 37: 259-66]

**Palabras clave.** Alteraciones del sistema límbico. Autismo. Deficiencia de la capacidad social recíproca. Hipoplasia de cerebelo. Lenguaje comunicativo. Retraso mental. Risperidona. Trastorno de Asperger. Trastorno pervasivo del desarrollo.

#### O AUTISMO DE ETIOLOGIA DESCONHECIDA

**Resumo.** *Objectivo.* Revisão da origem, desenvolvimento, evolução, estado actual do conceito de autismo, perturbações pervasivas do desenvolvimento, avanços nos métodos diagnósticos, estudos genéticos, bases neurobiológicas, aumento dos índices de prevalência e possíveis causas. *Desenvolvimento.* Autismo: entidade neurológica frequente, que dura toda a vida. *Características:* marcada deficiência na capacidade social recíproca, em linguagem comunicativa, actividades e interesses restritos. Afecta quatro vezes mais homens do que mulheres, 2/3 têm atraso mental que em 30% dos casos é ligeiro e nos restantes é moderado ou grave. Cerca de 25% apresentam convulsões, até 65% anomalias electroencefalográficas inespecíficas. Associa-se a PDAH, ansiedade, auto e heteroagressividade, afecto lábil. RM: aumento dos espaços subaracnoideus, moderada dilatação dos ventrículos, megalencefalia. PET e espectroscopia <sup>31</sup>PNMR, aumento do metabolismo da glucose e diminuição das ligações funcionais com córtex de associação. *Factores de melhor prognóstico:* nível mental normal, presença de linguagem. *Patologia:* redução do tamanho das células do hipocampo, do subículo, das porções da amígdala, dos corpos mamilares, do núcleo septal mediano, redução do tamanho dos hemisférios cerebelosos e do vermis posterior, dos lobos VI e VII do neocerebelo. *Evolução no grupo pequeno:* cerca de 9-31% vivem independentes, 11-50% estudam na universidade, 33% têm um emprego. *Trata-se de uma entidade multifactorial com um componente genético poligénico e a acção de elementos ambientais.* *Conclusões.* Existe um aumento real da prevalência do autismo como resultado de uma definição mais ampla, a actividade de associações de autistas e a formação de diversos grupos de investigadores em diferentes países que exploram os aspectos genéticos, químicos, imagiológicos, anatomopatológicos e terapêuticos. É possível que factores ambientais influam sobre o aumento da prevalência. [*REV NEUROL* 2003; 37: 259-66]

**Palavras chave.** Alterações do sistema límbico. Atraso mental. Autismo. Deficiência da capacidade social recíproca. Doença de Asperger. Doença pervasiva do desenvolvimento. Hipoplasia do cerebelo. Linguagem comunicativa. Risperidona.