

ORIGINAL

Manifestaciones iniciales de los trastornos del espectro autista. Experiencia en 393 casos atendidos en un centro neurológico infantil

A. Bravo Oro^{a,*}, J. Vázquez Briseño^b, C.A. Cuello García^c, R.F. Calderón Sepúlveda^d, A.M. Hernández Villalobos^e y C. Esmer Sánchez^f

^a Departamento de Neuropediatría, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, S.L.P., México

^b Departamento de Neuropediatría, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Gto., México

^c Departamento de Pediatría e Investigación Clínica, Escuela de Medicina, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey (ITESM), Monterrey, N.L., México

^d Departamento de Neuropediatría y Neuropsicología, Centro Neurológico para Niños y Adolescentes (CENNA), Monterrey, N.L., México

^e Departamento de Neuropsicología, Centro Neurológico para Niños y Adolescentes (CENNA), Monterrey, N.L., México

^f Departamento de Genética, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, S.L.P., México

Recibido el 14 de junio de 2011; aceptado el 11 de septiembre de 2011

Accesible en línea el 16 de noviembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Trastornos del espectro autista;
Problemas de lenguaje;
Autismo;
Trastornos del neurodesarrollo;
Detección temprana;
Aspectos epidemiológicos

Resumen

Introducción: Los trastornos del espectro autista son un grupo de desórdenes que se caracterizan por problemas en la socialización, en la comunicación verbal y no verbal; y por patrones de conducta repetitivos e intereses restringidos. La edad en la que se identifican varía según sea la intensidad e instalación de los síntomas iniciales del padecimiento. En las mejores condiciones de atención, las primeras manifestaciones se notan alrededor de los doce meses de edad y el diagnóstico se define entre los dos y tres años. Con frecuencia la búsqueda de atención médica y el inicio de las intervenciones se retrasan por la dificultad en la identificación de signos incipientes del trastorno. Los objetivos de nuestro estudio fueron describir las manifestaciones clínicas iniciales y aspectos epidemiológicos en pacientes con sospecha diagnóstica de espectro autista referidos a un centro neuropediátrico.

Pacientes y métodos: Se realizó análisis sistemático retrospectivo de 393 expedientes consecutivos con algún trastorno del espectro autista.

Resultados: Entre los casos revisados 82,1% correspondieron al diagnóstico de autismo, 9,9% trastorno inespecífico, 4,8% Asperger y 3% con síndrome de Rett. El promedio de edad a su primera evaluación fue de 4,4 años. El 62,5% de los casos con autismo fueron detectados por problemas de lenguaje.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antoniobravooro@hotmail.com (A. Bravo Oro).

KEYWORDS

Autism spectrum disorders;
Language disorders;
Autism;
Neurodevelopmental delay;
Early detection;
Epidemiological data

Conclusiones: La edad de diagnóstico comparada con otros países sigue siendo tardía. Es necesario favorecer la detección temprana para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los niños con trastorno del espectro autista.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Early manifestations of autism spectrum disorders. Experience of 393 cases in a paediatric neurology

Abstract

Introduction: Autism spectrum disorders are group of conditions characterised by qualitative impairments in social communication, interaction, and imagination, and by a restricted range of interests and typical repetitive behaviours. Frequently, there is a delay in the age of detection, and therefore in starting multidisciplinary evaluations and interventions, which may result in a poorer prognosis and reduced quality of life for both children and parents. The aim of our study was to describe clinical and epidemiological data including the age of detection and main initial complaints present in children with autism disorders referred to a paediatric neurology centre.

Patients and methods: A total of 393 medical records of consecutive cases diagnosed with an autism spectrum disorder were reviewed.

Results: Autism was diagnosed in 82.1% of the cases, unspecified pervasive disorder in 9.9%, Asperger syndrome in 4.8%, and Rett syndrome in 3%. Sixty percent of autistic children presented with a language disorder as their main complaint. The average age of detection was 4 years.

Conclusions: Compared with other countries, age of detection is delayed. Primary care-based screening and surveillance are required in order to improve prognosis and quality of life of children with an autism spectrum disorder.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los trastornos generalizados del desarrollo (TGD) o trastornos del espectro autista (TEA) son un grupo de desórdenes con un origen prenatal ocasionados por anomalías en el establecimiento y funcionamiento de los circuitos neuronales, que muestran heterogeneidad clínica y etiológica¹. Sus principales manifestaciones son los déficits en la capacidad de interacción social recíproca, en conjunto con deficiencias en la comunicación verbal y no verbal, intereses anormales así como patrones de conducta repetitivos y restrictivos^{2,3}.

El psiquiatra suizo Bleuler fue el primero en utilizar el término autismo en 1912 para designar a pacientes pediátricos con esquizofrenia⁴. Posteriormente, en 1943 Kanner y Asperger en forma independiente utilizaron el término para describir casos infantiles con problemas en el desarrollo de la comunicación^{5,6}. En la publicación de la tercera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM III) en 1980 se incluyó al TGD y sus criterios diagnósticos en sustitución del concepto de psicosis infantil que se había utilizado en las versiones anteriores⁷.

Recientemente, en la décima edición de la clasificación internacional de enfermedades (ICD-10) y en la última revisión del DSM-IV-TR se agregaron cinco formas de TGD. La primera es la de autismo que se caracteriza por tener déficit grave en la interacción social, en el lenguaje, en la comunicación y juego; estereotipias, perseveración y poco interés en actividades cotidianas. En la segunda categoría

se encuentra el síndrome de Asperger, que muestra capacidad mental y lenguaje conservados en la mayoría de los casos, pero con déficit importante en la socialización y pobre interés en actividades cotidianas. Otra categoría incluye al síndrome de Rett que afecta principalmente niñas por tratarse de un trastorno dominante ligado al cromosoma X, presenta microcefalia adquirida, regresión, pérdida de habilidad para usar las manos, movimientos estereotipados en manos, retraso grave y otros problemas neurológicos. Las últimas dos categorías incluyen al TGD inespecífico el cual agrupa a niños con conducta autista sin los criterios suficientes para clasificarlos en alguno de los otros desórdenes del espectro y al trastorno desintegrativo, en niños con desarrollo psicomotor normal que entre los 2 y 10 años presentan regresión con pérdida de las habilidades cognitivas^{8,9}.

Los estudios epidemiológicos recientes informan un posible incremento en los casos de autismo; por ejemplo, en 1985 indicaban aproximadamente 5 casos por 10.000, mientras que las nuevas estimaciones reportan 1 caso por 100 niños y adolescente¹⁰⁻¹⁴.

El diagnóstico temprano en un paciente con TGD es particularmente difícil, sin embargo, cuando se realiza una revisión neurológica adecuada en el primer año de vida es posible identificar al 40% de los niños con un TGD¹⁵⁻¹⁷.

En el presente trabajo describimos las principales manifestaciones neurológicas y la edad del diagnóstico en 393 pacientes con diferentes tipos de TGD. También se analizó el número de casos nuevos anuales en una institución especializada en la atención de niños con problemas neurológicos.

Pacientes y métodos

Sujetos

Se revisaron expedientes consecutivos de pacientes con diagnóstico de algún tipo de TGD que fueron atendidos en el centro neurológico para niños y adolescentes (CENNA) de la ciudad de Monterrey, Nuevo León, México; durante el periodo comprendido entre 1968 al 2009. Se incluyeron todos los casos que tuvieron por lo menos una consulta con un especialista en neurología pediátrica y una evaluación neuropsicológica que confirmara el diagnóstico de TGD.

En los casos entre 1980 y 1987 se aplicaron los criterios diagnósticos del DSM III, de 1987 a 1994 el DSM III-R, de 1994 al 2000 los criterios del DSM-IV y a partir del 2000 los del DSM IV-TR.

Evaluaciones

En primer lugar se acotaron las razones por las cuales los casos acudieron al centro, se recolectaron datos de la historia clínica, edad, género y resultados de varias evaluaciones neurológicas. Los motivos de referencia se definieron de la siguiente manera:

- a. Dificultad del lenguaje; ante la existencia de problemas de lenguaje que afectaran tanto a la comunicación verbal (ecolalia, melodía anormal, lenguaje incomprensible, pocas palabras para su edad, incapacidad para iniciar o seguir una conversación) como la no-verbal (problemas para el lenguaje corporal, tomar un turno o entender sarcasmos o bromas).
- b. Regresión del lenguaje; pérdida progresiva del lenguaje.
- c. Ausencia completa del lenguaje o no habla; o la emisión de sonidos incomprensibles.
- d. Problemas para socializar; se incluyeron casos con pobre contacto visual, problemas para desarrollar relaciones interpersonales, ausencia para mostrar y compartir intereses y pobre expresión de las emociones.
- e. Problemas de conducta; presencia de autoagresión, heteroagresión, inquietud o poca obediencia.
- f. Problemas de aprendizaje; refiriéndose al bajo rendimiento escolar, problemas de lectura, escritura o matemáticas.
- g. Estereotipias; motoras (aleteo, balanceo o correr en círculo) o verbales (repetición de palabras, frases o canciones).
- h. Retraso psicomotor; retraso en las habilidades motoras o psicosociales con o sin el uso de alguna prueba de escrutinio estandarizada.
 - i. Crisis convulsivas; de cualquier tipo.
 - j. Sordera.
 - k. Sospecha de TGD.

La evaluación neuropsicológica incluyó la medición del coeficiente de inteligencia (CI) utilizando la escala de inteligencia de Minnesota para niños de 18 meses a 6 años de edad; la escala de inteligencia de Weschler para preescolares (WPPSI) para niños de 3 años y 10 meses a 6 años y 7 meses de edad), y la escala de inteligencia de Weschler para niños edición revisada (WISC-R) para chicos de 6 a 16 años.

Los criterios diagnósticos de TGD se obtuvieron a través del uso de la escala de autismo para niños (CARS, 1966), el cuestionario diagnóstico del espectro autista (ASSQ, 1981) de Lorna Wing y el inventario CENNA de características para niños autistas edición revisada (ICCAN-R 1992).

Para valorar las áreas de memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales y visoperceptuales y motricidad fina y gruesa se empleó el perfil psicoeducacional de Schopler y Rachel (PEP, 1972). Finalmente, se empleó la escala de adaptación social de Vineland (1984) para cuantificar el nivel de adaptación social de los niños.

También se analizó la edad en la que acudieron por primera vez al centro y el número de casos nuevos por año. El análisis estadístico se realizó mediante el programa Excel® de Microsoft® y el paquete estadístico para las ciencias sociales versión 18 (SPSS®, Inc., Chicago IL.). Los datos con distribución continua fueron expresados como medias y desviaciones estándar. Algunas variables categóricas fueron contrastadas mediante la prueba de la ji-cuadrada o mediante la prueba t de student y análisis de la varianza (ANOVA) si se trataba de más de dos variables con distribución normal. Se realizó regresión logística binaria teniendo como variable dependiente la presencia o ausencia de cada uno de los trastornos del espectro autista para detectar alguna posible asociación significativa con la edad de detección, sexo, pruebas neuropsicológicas o anomalías en el electroencefalograma (EEG).

Resultados

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo incluyendo una serie de 393 casos que consistió en obtener datos de expedientes de pacientes con el diagnóstico de un TGD, según las herramientas existentes al momento del mismo (tabla 1).

Categorización de los TGD

La categoría más frecuente fue la de autismo en el 82,1% (n = 323) de los casos, entre ellos se incluyen 15 que fueron diagnosticados antes de la división de los TGD en categorías. Seguido por un 9,9% (n = 39) con trastorno inespecífico, 4,8% (n = 19) con síndrome de Asperger, y 3% (n = 12) fueron síndrome de Rett. No se diagnosticaron pacientes con trastorno desintegrativo.

En 6 pacientes se realizó el diagnóstico de TGD antes de los criterios del DSM III, en 9 con los criterios del DSM III, 62 pacientes con DSM III-R, 160 con DSM IV y 156 con DSM IV TR.

Frecuencia de casos nuevos por año

El número de casos nuevos por año se presenta en la figura 1. Se trató de identificar si en años más recientes el diagnóstico de TGD se realizaba en edades más tempranas, sin embargo, la edad media a la que era detectado el trastorno del espectro autista no varió de acuerdo al año cronológico al comparar todas las edades medias de detección de cada año mediante ANOVA (p=0,13). Se realizó el análisis dividiendo la muestra en periodos de 10 años y en dos grupos

Tabla 1 Características de los trastornos generalizados del desarrollo. N.D.: no disponible. * El promedio de edad y coeficiente intelectual fue significativamente mayor en los casos con síndrome de Asperger al compararlos con los casos con otras entidades

| | Autismo (n = 323) | Asperger (n = 19) | Síndrome de Rett (n = 12) | Inespecífico (n = 39) |
|--------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-----------------------|
| Edad—años | 4,1 (±2,15) | 8 (±3)* | 4,6 (±3) | 4,3 (±3) |
| Sexo femenino—(%) | 53 (16,4) | Cero | 12 (100) | 11 (28) |
| Coefficiente intelectual | 61 (±19) | 103 (±13)* | N:D | 73 (±20) |
| Retardo mental—(%) * | 227 (73,5) | Cero | 12(100) | 15 (46,9) |

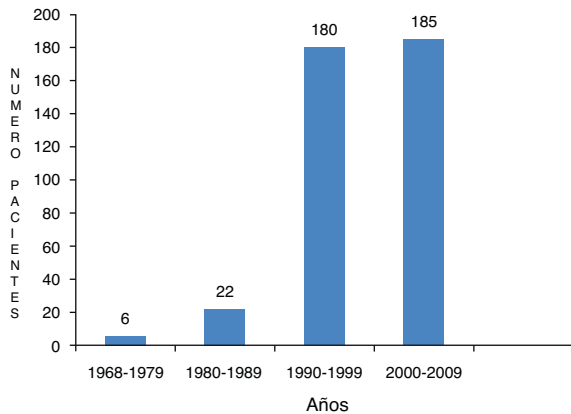


Figura 1 Número de casos nuevos por año de pacientes con algún trastorno del espectro autista.

antes y después del DSM-IV sin que se modificara el promedio o la significancia.

Motivos de referencia

Los motivos de referencia más frecuentes en el total de la población de estudio fueron problemas de lenguaje (ausencia, dificultad o regresión de lenguaje) en el 58,7% de los casos, seguido por problemas de conducta en el 16,2% y por problemas de socialización en el 7,6%. En los casos con autismo, el síntoma inicial en el 62,5% de los casos fueron los problemas del lenguaje; mientras que en el síndrome de Asperger la queja inicial fueron los trastornos de conducta y de socialización en un 68,4% de los casos. Por su parte en el síndrome de Rett acudían por la presencia de

retraso psicomotor (41,7%) y regresión del lenguaje (25%) como las quejas más frecuentes en ocho de las doce pacientes. Los motivos de referencia se muestran en la tabla 2. Evaluaciones neuropsicológicas.

Se realizó valoración de coeficiente intelectual en 309 pacientes con autismo, de los cuales 227 presentaron un puntaje de 69 o menor, lo que representa un 73,5% (intervalo de confianza 95% de 68,5 a 78,4) de discapacidad intelectual (tabla 1). Los pacientes con síndrome de Asperger no presentaron retraso mental y se les calificó con un CI promedio de 103 (77-118). Todas las pacientes con síndrome de Rett presentaron retraso mental de moderado a grave. En el caso del trastorno inespecífico el 46,9% presentaron discapacidad intelectual (intervalo de confianza 95% de 31,2 a 62,5).

Distribución por género y edad

El rango de edad de detección del TGD varió de los 4 meses a los 15 años, con una media de 4,4 años. La edad promedio en los autistas fue de 4,1 (±2,15) años. Los pacientes con síndrome de Asperger fueron todos del género masculino y el diagnóstico se realizó en promedio a los 8 (±3) años de edad (tabla 1). Como era de esperar el síndrome de Rett se identificó en 12 mujeres. Estas variables mostraron diferencias significativas (p < 0,01) en cuanto a la edad de detección y el género al compararse con las demás categorías del espectro autista.

Otros hallazgos neurológicos

El 4,5% acudieron por crisis convulsivas y posteriormente se les diagnosticó con un TGD. En 78 (19,8%) de los 393 pacientes se les realizó un EEG y de estos, 37 (47,4%) presentaron

Tabla 2 Motivos de referencia

| Motivo de referencia | Autismo (n = 323) | Asperger (n = 19) | Síndrome de Rett (n = 12) | Inespecífico (n = 39) |
|---------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-----------------------|
| Ausencia de lenguaje (%) | 82 (25,4) | - | 2 (16,7) | 6 (15,4) |
| Dificultad del lenguaje | 88 (27,2) | 4 (21,1) | - | 12 (30,8) |
| Regresión del lenguaje | 32 (9,9) | - | 3 (25) | 2 (5,1) |
| Problemas para socializar | 21 (6,5) | 7 (36,8) | - | 2 (5,1) |
| Problemas de conducta | 49 (15,2) | 6 (31,6) | - | 9 (23,1) |
| Problemas de aprendizaje | 7 (2,2) | 2 (10,5) | - | 2 (5,1) |
| Estereotipias | 7 (2,2) | - | - | - |
| Retraso psicomotor | 15 (4,6) | - | 5 (41,7) | 1 (2,6) |
| Crisis convulsivas | 11 (3,4) | - | 2 (16,7) | 5 (12,8) |
| Sordera | 2 (0,6) | - | - | - |
| Referido | 9 (2,8) | - | - | - |

alguna anormalidad. En 3,8% de los casos, se diagnosticaron otros padecimientos acompañantes al trastorno del espectro autista entre ellos siete casos de epilepsia idiopática, tres de esclerosis tuberosa, dos casos del síndrome de Lennox-Gastaut, uno con hipomelanosis de Ito y uno con microcefalia.

Discusión

Nuestro estudio es uno de los primeros en analizar la frecuencia de las categorías diagnósticas entre los casos con características autistas, concuerda con la literatura en que las formas clásicas de autismo predominan y el resto de las categorías como el Asperger y el síndrome de Rett representan porcentajes bajos de hasta el 10%¹¹.

En las últimas décadas se ha incrementado el diagnóstico de niños con TGD. Esto parece estar relacionado con un mejor conocimiento de la sintomatología del trastorno así como el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas. Las evaluaciones consideradas como estándar de oro para el diagnóstico de TGD son el DSM IV, el autism diagnostic observation schedule (ADOS) y la entrevista revised autism diagnostic interview (ADI-R)¹⁴.

El aumento en la prevalencia de los TGD es un tema de controversia a nivel internacional. Se han implicado varias teorías para explicar este fenómeno; entre ellas, está el cambio hacia el concepto de «espectro autista», más que el de una sola entidad, englobando más pacientes dentro del TGD¹⁸. El aumento del conocimiento en la población general sobre autismo puede generar una sospecha temprana por parte de padres, familiares y profesionales de la salud¹⁹. El presente estudio se llevó a cabo en un centro de referencia de neurología infantil en el norte de México, demostrando que en las últimas décadas se diagnostican un número considerable de pacientes con TGD. Sin embargo, la prevalencia del autismo en México se desconoce, y la estrategia para definirla podría ser a través de un sistema de registro nacional en el que pudiera demostrarse en forma epidemiológicamente válida los cambios en la prevalencia del trastorno.

Howlin y cols. reportaron que la edad de diagnóstico en países desarrollados ha disminuido de una media de 6,8 a 2,7 años²⁰; nuestro estudio muestra que la edad promedio de referencia y diagnóstico fue de cuatro años. La mayoría de los casos presentarían discapacidad a lo largo de toda su vida, afectando no solo a los pacientes, también al funcionamiento de las familias. Aunque la evidencia es escasa, existe el consenso general de que una intervención temprana en los casos con TGD puede mejorar diversos aspectos de su calidad de vida²¹.

La casuística es un tanto heterogénea por el periodo tan amplio que incluyó el estudio, las conclusiones con respecto a tendencias en el aumento del diagnóstico no fueron fáciles de analizar por los cambios en los criterios diagnósticos durante el tiempo que duró el estudio. Lo mismo ocurre al momento de hacer comparaciones para demostrar un diagnóstico más temprano del padecimiento, ya que incluso haciendo divisiones en décadas, quinquenios o antes y después de los criterios del DSM- IV el promedio de edad del diagnóstico permanece alrededor de los 4 años.

Un hallazgo relevante del presente trabajo es el papel que tienen los problemas del lenguaje como síntomas iniciales del autismo en el 50-60%. Este hallazgo es menor al 80% reportado por Tuchman et al como el porcentaje de padres que observan problemas en el desarrollo del lenguaje de sus hijos con autismo²². Es posible que el retraso en la detección de problemas del lenguaje tanto por los padres como por los médicos de primer contacto contribuyó al diagnóstico más tardío observado en esta serie de casos. Es importante considerar que los trastornos de lenguaje no solo se observan en pacientes con TGD, también acompañan al retraso mental, al retraso simple de lenguaje o a trastornos específicos del lenguaje²³. El diagnóstico diferencial es clínico por la presencia de alteraciones en otras esferas cognitivas y conductuales típicas en el TGD. De cualquier forma contar con valoraciones neuropsicológicas es de suma importancia cuando se tenga duda en el diagnóstico y para conocer las habilidades cognitivas de cada paciente.

Nuestro estudio resalta la necesidad de realizar estudios longitudinales que evalúen el impacto en la calidad de vida de contar con un diagnóstico antes de los dos años de edad. Hace apenas una década que la vigilancia de los hitos del desarrollo se incorporó a las guías de prevención y control del niño sano en nuestro país²⁴, sin embargo, se hace evidente la necesidad de desarrollar formas de escritura más adecuadas enfocadas a su identificación e incorporarlas en dichas guías. De tal manera que facilite al pediatra, médico familiar, equipo de enfermería y cualquiera encargado de la atención del niño sano, reconocer signos de los TGD y diagnosticarlos tan temprano como sea posible para ser manejado por el equipo experto multidisciplinario. Es necesario que el médico que ofrece atención primaria sea capaz de detectar comportamientos o signos sospechosos para iniciar el proceso diagnóstico y terapéutico del padecimiento. Estudios recientes sugieren que los signos clínicos que hacen sospechar autismo en menores de los dos años incluyen la falta de respuesta al llamado por su nombre, ausencia de juego recíproco, déficit en la imitación motora (no copian los movimientos motores de otros), problemas en la atención conjunta (no señalar con el dedo o tratar de dirigir la atención de otra persona), responder con gesticulaciones^{23,25}.

Los problemas del desarrollo psicomotor son frecuentes en los pacientes con un TGD, su identificación dentro de la atención individual de cada paciente tiene repercusiones importantes para la toma de decisiones terapéuticas. La proporción de retraso mental fue del 73,5% y es similar a lo reportado por otros autores^{26,27}; este hallazgo refleja la importancia de descartar un TGD en pacientes catalogados inicialmente como retraso mental y viceversa.

La prevalencia de epilepsia en pacientes con TGD oscila de un 6 hasta un 38% según algunos autores²⁸⁻³⁰. Algunos síndromes epilépticos como Landau Kleffner, síndrome de West y la epilepsia con punta onda continua durante el sueño se asocian con los TGD, por eso, la importancia de realizar un EEG sobretodo en los pacientes que presentan regresión neurológica. Aunque hay que valorar adecuadamente los casos que se beneficiarían con tratamiento anticonvulsivo, conociendo que la frecuencia de EEG anormal en pacientes con TGD sin evidencia clínica de crisis convulsivas es cercana al 45,5%³¹. En nuestra serie se les realizó EEG a 78 pacientes y en el 47,4% de los casos presentaron EEG anormales,

Tabla 3 Genes involucrados en el autismo no sindromático

| Gen (OMIM) | Proteína | Locus | Función | Fenotipo clínico |
|-----------------|---|-----------|--|--|
| NLGN3 (300336) | Neuroligina 3 | Xq28 | Formación y función sinapsis | Autismo, Asperger, TGD inespecífico |
| NLGN4 (300427) | Neuroligina 4 | Xp22.33 | Formación y función sinapsis | Autismo, Asperger, TGD inespecífico, discapacidad intelectual ligado al X. |
| NRXN1 (600565) | Neurexina 1 α | 2p16.3 | Asociado a las neuroliginas | Autismo con crisis convulsivas, dismorfias faciales |
| SHANK3 (606230) | SH3 | 22q13 | Organización postsináptica y se une a las neuroliginas | Autismo con déficit severo en lenguaje y socialización. |
| HOXA1 (142955) | Proteína Homeobox Hox A1 | 17p15.3 | Factor esencial para crecimiento de la cabeza y cuello | TGD |
| PTEN (601728) | Fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato 3 fosfatasa | 10q23.31 | Su ausencia produce aumento de dendritas y crecimiento axonal | TGD con macrocefalia |
| MeCP2 (300005) | Proteína 2 obligatoria Metil-CpG | Xq28 | Localizado en genes promotores y otras proteínas asociadas a la represión de cromatina | Autismo, síndrome de Rett |
| RELN (600514) | Reelina | 7q22 | Marcador para la migración neuronal | Autismo y esquizofrenia |
| UBE3A | Ubiquitina-proteína ligasa E3A | 15q11-q13 | Regulación de la activación neuronal | TGD y síndrome de Angelman |

discretamente superior a lo descrito en la literatura y un 4,5% presentaban epilepsia. Evidencias recientes demuestran que probablemente todos los casos con autismo tengan anomalías en el EEG cuando se analizan bajo ciertas condiciones, en especial la falta de integración del gradiente anteroposterior esperado para la edad y el incremento de un denominado ruido neural originado por hiperexcitabilidad de la corteza sensorial primaria que pudiera correlacionar con la magnitud de las manifestaciones en el padecimiento³².

Aunque se trata de un estudio retrospectivo basado en datos de registros médicos con un moderado sesgo de selección por el tipo de institución, consideramos que aporta información importante sobre la distribución en frecuencia de las diferentes variedades de autismo, de la edad en la que el trastorno comienza a ser visualizado como un problema de salud por los padres, y de las principales manifestaciones que obligan a buscar atención en centros especializados.

Cuando se define los TGD como un desorden del desarrollo del cerebro que puede iniciar desde la etapa prenatal por disfunción de las redes neuronales, se consideran diversos factores causales como las alteraciones de la citoarquitectura del sistema nervioso central y/o en los neurotransmisores^{33,34}. Lo más relevante en las investigaciones actuales sobre autismo es el buscar factores etiológicos y/o de riesgo que permitirán en el futuro cercano optar por terapéuticas moleculares específicas en lo que hasta hoy es un padecimiento grave, discapacitante e incurable.

En la última década la disponibilidad de estudios ha demostrado una gran variedad de mecanismos genéticos involucrados en la etiología de los TGD, por ejemplo, padecimientos monogénicos como el síndrome de Rett, síndromes de microdelección/microduplicación, anomalías en la

impronta, variantes en el número de copias, y polimorfismos de susceptibilidad al padecimiento³⁵. El fenotipo conductual autista se ha encontrado en más de 100 síndromes genéticos, entre ellos el X frágil y esclerosis tuberosa, lo que ha llevado a proponer una nueva clasificación de los TGD como sindromáticos y no sindromáticos. Aún en las formas no sindromáticas se han logrado identificar cambios en la secuencia o función de varios genes como *NLGN3*, *NLGN4*, *PTEN*, *SHANK*, etc. (tabla 3)^{35,36}.

El componente sindromático del autismo se estima que puede ser hasta del 40% cuando se emplean metodologías diagnósticas como los microarreglos de hibridación genómica comparativa para la identificación de pequeñas pérdidas o ganancias de material cromosómico³⁷.

Entre los casos que estudiamos se encontraron 5 pacientes con entidades hereditarias lo que señala la importancia de la evaluación genética en los casos con TGD. Los lineamientos para el estudio de las causas genéticas de los TGD son recientes, el Colegio Americano de Genética Médica publicó sus recomendaciones en el 2008 y la Academia Americana de Pediatría lo hizo en el 2010, de tal manera que la incorporación de estas recomendaciones como parte del estudio de estos casos no es completa. A pesar del desarrollo y disponibilidad de estudios genéticos en diversas partes del mundo, ciertos países como el nuestro se experimentan dificultades tanto tecnológicas como económicas para utilizarlos cotidianamente. De tal manera que aún en centros de alta especialización en neurología, el estudio de las causas genéticas del autismo es limitado^{38,39}. La decisión de nuestro grupo es realizar una evaluación razonada de cada caso con TGD para definir el tipo de estudios a solicitar; en lugar de la realización de paneles diagnósticos que

no se encuentran en el alcance económico de la mayoría de los pacientes que se atienden en nuestro centro.

Los TGD son un problema frecuente en la consulta neurológica, su visión etiológica como patología ha cambiado así como la forma de diagnosticarlos y tratarlos. El problema de la atención integral del niño con TGD radica no solo en promover estrategias educativas en el personal de salud para un diagnóstico oportuno sino en contar con infraestructura y personal capacitado para la atención especializada del problema utilizando las mejores herramientas disponibles.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Geschwind DH, Levitt P. Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. *Curr Opin Neurobiol.* 2007;17:103–11.
- Wing L. The autistic spectrum. *Lancet.* 1997;350:1761–6.
- Rapin I. Autism. *N Engl J Med.* 1997;337:97–104.
- Fusar-Poli P, Politi P. Paul Eugen Bleuler and the birth of schizophrenia (1908). *Am J Psychiatry.* 2008;165:1407.
- Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child.* 1943;2:217–50.
- Asperger H. [Die autistischen psychopathen im Kindersalter] [Article in German]. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1944;117:76–136.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. third edition Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1980.
- World Health Organization. Mental disorders: Glossary and guide to their classification in accordance with the tenth revision of the international classification of diseases. Geneva. 1993.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text edition. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2000.
- Wing L. The definition and prevalence of autism: a review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 1993;2:61–74.
- Baird G, Simonoff E, Pickles A. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet.* 2006;368:210–5.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of autism spectrum disorders—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. *MMWR Surveill Summ* 58, 1-20.
- Nicholas JS, Charles J, Carpenter LA, King LB, Jenner W, Spratt EG. Prevalence and characteristics of children with autism spectrum disorders. *Ann Epidemiol.* 2008;18:130–6.
- Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *Lancet.* 2009;374:1627–38.
- Rogers SJ, DiLalla DL. Age of symptom onset in young children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1990;29:863–72.
- Zwaigenbaum L, Bryson S, Lord C, Rogers S, Carter A, Carver L, et al. Clinical assessment and management of toddlers with suspected autism spectrum disorder: insights from studies of high-risk infants. *Pediatrics.* 2009;123:1383–91.
- Ozonoff S, Iosif AM, Baguio BS, Cook IC, Moore Hill M, Hutman T, et al. Prospective Study of the Emergence of Early Behavioral Signs of Autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49:256–66.
- Newschaffer CJ, Falb MD, Gurney JG. National autism prevalence trends of the United States special education data. *Pediatrics.* 2005;115:277–82.
- Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res.* 2009;65:591–8.
- Howlin P, Magiati I, Charman T. Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2009;114:23–41.
- Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, et al. Randomized, controlled trial of intervention for toddlers with autism: the early start Denver model. *Pediatrics.* 2010;125:e17–23.
- Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. I: Clinical characteristics. *Pediatrics.* 1991;88:1211–8.
- Veness C, Prior MR, Bavin E, Eadie P, Cini E, Reilly S. Early indicators of autism spectrum disorders at 12 and 24 months of age: A prospective, longitudinal comparative study. *Autism.* 2011;6.
- NOM- Norma Oficial Mexicana para la atención a la salud del niño. NOM-031-SSA2-1999.
- Wetherby AM, Watt N, Morgan L, Shumway S. Social communication profiles of children with autism spectrum disorders late in the second year of life. *J Autism Dev Disord.* 2007;37:960–75.
- Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1133–41.
- Charman T, Pickles A, Chandler S, Wing L, Bryson S, Simonoff E, et al. IQ in children with autism spectrum disorders: data from the special needs and autism project (SNAP). *Psychol Med.* 2011;41:619–27.
- Tuchman R, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalographic correlate. *Pediatrics.* 1997;99:560–6.
- Danielsson S, Gillberg IC, Billstedt E, Gillberg C, Olsson I. Epilepsy in young adults with autism: a prospective population based follow up study of 120 individuals diagnosed in childhood. *Epilepsia.* 2005;46:918–23.
- Bauman ML. Medical comorbidities in autism: challenges to diagnosis and treatment. *Neurotherapeutics.* 2010;7:320–7.
- Parmeggiani A, Barcia G, Possar A, Raimondi E, Santucci M, Scaduto MC. Epilepsy and EEG abnormalities in autism spectrum disorders. *Brain Dev.* 2010;32:783–9.
- Milne E. Increased intra-participant variability in children with autistic spectrum disorders: evidence from single-trial analysis of evoked EEG. *Front Psychol.* 2011;2:51.
- Charman T, Jones CRG, Pickles A, Simonoff E, Baird G, Happé F. Defining the cognitive phenotype of autism. *Brain Res.* 2011;1380:10–21.
- Persico AM, Bourgeron T. Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues. *Trends Neurosci.* 2006;29:349–58.
- Caglayan AO. Genetic causes of syndromic and non-syndromic autism. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52:130–8.
- Miles JH. Autism spectrum disorders-A genetics review. *Genet Med.* 2011;13:278–94.
- Jeste SS. The neurology of autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol.* 2011;24:132–9.
- Shen Y, Dies KA, Holm IA, Bridgemohan C, Sobeh MM, Caronna EB, et al. Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2010;125:727–35.
- Schaefer GB, Mendelsohn NJ. Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders. *Genet Med.* 2008;10:4–12.