Autismo, epilepsia y patología del lóbulo temporal

J.J. García-Peñas

AUTISMO, EPILEPSIA Y PATOLOGÍA DEL LÓBULO TEMPORAL

Resumen. Introducción. *Los trastornos de interacción social recíproca, lenguaje y comportamiento que aparecen en el autismo sugieren que este síndrome es la expresión de un trastorno neurobiológico complejo relacionado con la afectación de diversos circuitos neuronales. El lóbulo temporal es una estructura importante del denominado cerebro social, que muestra alteraciones morfológicas y funcionales en los sujetos con trastorno del espectro autista (TEA).* Objetivo. *Describir la posible relación existente entre autismo, epilepsia y disfunción del lóbulo temporal.* Desarrollo. *Las alteraciones psicopatológicas son frecuentes en los niños con epilepsia del lóbulo temporal, y destacan especialmente la semiología autista y los trastornos disruptivos graves. Los patrones de comportamiento asociados con daño en las estructuras mesiales temporales en humanos y en otros primates son muy similares a las que aparecen en los sujetos con TEA.* Conclusiones. *La compleja relación existente entre autismo y epilepsia, como queda perfilado con el fenotipo autismo-epilepsia del lóbulo temporal, tiende un puente para un mejor conocimiento de las redes y circuitos neuronales implicados en la génesis de ambos trastornos. Existe una edad crítica del neurodesarrollo en la que la epilepsia del lóbulo temporal puede alterar la maduración del cerebro social y probablemente también de otros aspectos neurocognitivos, alterando los circuitos neuronales implicados y generando así un TEA. Es difícil establecer si estos pacientes desarrollan semiología autista evolutiva en virtud de la repetición de las crisis epilépticas, por la actividad paroxística mantenida en el electroencefalograma y/o por el propio efecto disruptivo de las lesiones anatómicas del lóbulo temporal sobre los referidos circuitos neuronales en las fases iniciales del neurodesarrollo. [REV NEUROL 2009; 48 (Supl 2): S35-45]*

Palabras clave. *Amígdala. Autismo. Epilepsia. Hipocampo. Lóbulo temporal. Regresión autista. Surco temporal superior. Trastornos generalizados del desarrollo.*

INTRODUCCIÓN: CONCEPTOS GENERALES

Trastornos generalizados del desarrollo

Los trastornos generalizados del desarrollo (TGD), también denominados trastornos del espectro autista (TEA), incluyen un grupo heterogéneo de procesos que comparte una alteración de la interacción social recíproca, anomalías en los patrones de lenguaje verbal y no verbal, así como la existencia de un repertorio restringido de actividades e intereses [1].

Bajo el epígrafe común de TGD/TEA se siguen incluyendo cinco síndromes neuropsiquiátricos de muy distinto significado clínico, etiopatogénico y pronóstico, como el autismo, el síndrome de Asperger, el síndrome de Rett, el trastorno desintegrativo infantil y el TGD no especificado de otra manera.

El mejor conocimiento clínico de estos síndromes y el empleo de herramientas diagnósticas neuropsicológicas más precisas han permitido una mejor clasificación sindrómica de estos trastornos y su diagnóstico a edades cada vez más tempranas, casi siempre antes de los 3 años de edad [2].

Sin embargo, mientras que algunos de estos trastornos, como el síndrome de Asperger y el de Rett, han adquirido una categoría diagnóstica bien definida que permite su individualización precisa, existen grandes dificultades para diferenciar correcta y precozmente el autismo y el TGD/TEA inespecífico [2,3].

Autismo/síndrome autista

El autismo es un trastorno complejo del neurodesarrollo que comienza habitualmente en los 30 primeros meses de vida y afecta al desarrollo normal del cerebro en las habilidades sociales y de comunicación. Las características comunes del autismo comprenden: deterioro en las relaciones sociales, anomalías en la comunicación verbal y no verbal, problemas para procesar información proveniente de los sentidos, al igual que patrones restringidos y repetitivos de comportamiento [1-4].

Existen datos clínicos, neuroanatómicos, bioquímicos, neurofisiológicos y genéticos que sugieren que el autismo es un trastorno del neurodesarrollo con una clara base neurobiológica [2,4-7].

La frecuente asociación del autismo con otros signos clínicos de disfunción neurológica, como retraso mental, epilepsia, hipotonía y/o trastornos motores, sugiere que el autismo es un trastorno neurobiológico derivado de una disfunción cerebral de etiología heterogénea [2,3-8].

Por otra parte, los estudios neuroanatómicos y estructurales han evidenciado alteraciones de muy distinto significado, como son, entre otras [2,4,5-7,9-12]: evidencia de megalencefalia en algunos pacientes; aumento del tamaño cerebral en los sujetos autistas durante los dos primeros años de vida, disminución de neuronas y dendritas en la amígdala, el hipocampo, el área cingular anterior y el cerebelo, pérdida de células de Purkinje en el cerebelo, aumento global de sustancia blanca subcortical en autistas preescolares, proliferación glial y cambios en la estructura columnar normal de la corteza cerebral. En los últimos años, se da cada vez más importancia a la alteración estructural y funcional de las minicolumnas corticales en la génesis del autismo, y se llega hablar incluso de 'minicolumnopatía autista' [12].

Se conocen también, aunque se desconoce el peso específico real de estas alteraciones [2,4-6], determinadas anomalías neuroquímicas, como la presencia de una alta tasa de serotonina en sangre, anomalías inespecíficas en los neurotransmisores y alteraciones del metabolismo oxidativo mitocondrial, que abogarían por una alteración funcional metabólica en los autistas.

Es importante también considerar la presencia de anomalías neurofisiológicas en sujetos autistas que nos sugieren una alte-

Aceptado: 09.01.09.

Sección de Neurología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Juan J. García-Peñas. Sección de Neurología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. E-28009 Madrid. E-mail: jgarciape.hnjs@salud.madrid.org

© 2009, *REVISTA DE NEUROLOGÍA*

ración en la maduración de determinadas vías asociativas corticosubcorticales [2,4-6,13]. Son interesantes, sobre todo, los trabajos que ponen de manifiesto un fallo en la activación del área del giro fusiforme, área de procesamiento de caras, que se localiza lateral al giro parahipocampal temporal [13]. Esta región es crítica en los dos primeros años de vida y sobre todo durante los 3-6 primeros meses de edad. Se ha evidenciado, además, que en los niños autistas se activan de forma compensatoria otras áreas alternativas, como la corteza frontal y la corteza visual primaria, y, por otra parte, se produce una disminución en la activación de la amígdala.

Los estudios genéticos son actualmente uno de los pilares básicos en la investigación de las bases neurobiológicas del autismo [2,4-6,14-16]. La evidencia de concordancia en gemelos monocigotos con cifras entre un 60-90%, la afectación concomitante de hermanos hasta en un 3-5% de los casos, el riesgo de autismo 100 veces superior a lo esperado entre los familiares de primer grado, la evidencia de alteración de patrones sociales en los progenitores de los niños autistas hasta en un 38% de los casos, la alta tasa de antecedentes familiares neuropsiquiátricos en estos niños y el exceso de afectación de varones con respecto a las mujeres sugieren que existe una base genética evidente en el autismo [5,14-16]. En los últimos años, hemos asistido a una eclosión llamativa de información sobre genes potencialmente relacionados con el autismo, como son, entre otros [5,14-16], *HOXA1, RELN, ST7/RAY1, IMMP2L, WNT2, MMTV, FOXP2/SPCH1, EN2, UBE3A, GABRB3, HERC2, NLGN3, NLGN4, ARX, GLUR6, GAD1, SCN1A, SCN2A, SLC6A4* y *SHANK3*.

Sin embargo, en la actualidad, tan sólo en un 10-37% de los casos se encuentra una etiología médica bien definida para el autismo [2-6,17-21]. Este autismo secundario se ha denominado también autismo sindrómico [2,5,17,18], y bajo este concepto unitario se engloban procesos de muy diverso origen etiopatogénico, curso evolutivo y significado pronóstico, que incluyen, entre otros, cuadros genéticos, cromosómicos, sindrómicos, malformativos, neurocutáneos, metabólicos, tumorales, endocrinológicos, inmunológicos e infecciosos (Tabla).

Regresión autista

Hasta un 20-40% de los niños con TGD/TEA experimenta una regresión precoz de sus habilidades sociales y lingüísticas entre el primer y tercer año de vida [2-6,21-23]. Esta 'regresión autista' ocurre muchas veces de forma brusca y en niños previamente normales, lo cual puede complicar su diagnóstico diferencial con el grupo de las encefalopatías progresivas metabólicas-degenerativas y con los síndromes epilépticos con punta-onda lenta continua durante el sueño lento (POCS). Otras veces, sin embargo, esta regresión afecta a niños con indicadores previos de TGD/TEA, y cursa como un agravamiento inesperado de la alteración del lenguaje y de la interacción social recíproca.

Autismo y epilepsia

Entre un 5-40% de los niños con autismo desarrolla epilepsia durante su evolución [2-8,21-34]. Esta alta incidencia de epilepsia entre la población autista parece seguir una distribución bimodal, con un primer pico entre los 1-5 años de edad y un segundo pico entre la edad prepuberal y la adolescencia (mayores de 10 años). Existe una importante diferencia entre las cifras de epilepsia en niños con autismo sin patología comórbida con respecto a aquéllos que muestran signos neurológicos asociados, como retraso mental, síndrome hipotónico o parálisis cerebral infantil. Es en este segundo grupo de pacientes donde las cifras de epilepsia son más altas y pueden llegar a afectar a más de un 60% de los casos [26,27,29].

Cómo relacionar el autismo y la epilepsia

Cuando valoramos a un niño autista con crisis epilépticas y/o actividad paroxística en el electroencefalograma (EEG), debemos considerar que esta asociación sindrómica puede deberse a situaciones de muy distinto significado etiológico y pronóstico [22,23,26,27,30-34], que incluyen:

- *Coexistencia de trastorno autista y epilepsia de forma independiente.* Por ejemplo, la asociación de una epilepsia ausencia infantil con herencia por vía materna con un autismo con herencia por vía paterna. Ambos síndromes no se relacionan entre sí, pero coexisten.
- *Consecuencia independiente de una misma noxa etiopatogénica, genética (síndrome de cromosoma X frágil, inversión-duplicación del cromosoma 15) o adquirida (infección congénita, encefalitis herpética).* Las crisis epilépticas y la actividad paroxística en el EEG son expresión de una patología cerebral subyacente, funcional o anatómica que modifica el umbral de excitabilidad neuronal, casi siempre actuando por vía gabérgica, de forma focal o difusa. Sin embargo, en estos casos, no se encuentra una relación directa causal evidente entre la actividad paroxística y la semiología autista evolutiva. Por otra parte, es importante tener en mente que en algunas alteraciones cromosómicas, como es el caso del síndrome de inversión-duplicación del cromosoma 15 (INV-DUP15), se alteran regiones críticas puntuales, como la 15q11-q13, que contienen genes implicados en la génesis de autismo y epilepsia al alterar vías gabérgicas, receptores de neurotransmisores y/o disposición neuroanatómica de las minicolumnas del córtex cerebral [14-16].
- *Por acción de la epilepsia, al interferir con circuitos neuronales implicados en el neurodesarrollo durante la etapa crítica de los dos primeros años de vida* [23,30-34]. Se ha relacionado esta situación con patologías altamente epileptogénicas, como las malformaciones del desarrollo cortical (MDC) tipo displasia cortical focal, los tuberomas de la esclerosis tuberosa (ET) y el hamartoma hipotalámico [35-38]. Estas etiologías no son responsables del fenotipo conductual autista, pero generan una epilepsia cuya actividad paroxística interfiere en la función de circuitos neuronales críticos implicados en el origen del autismo [39-42]. Se han descrito alteraciones en circuitos límbicos que implican córtex orbitofrontal, giro cingulado anterior y/o amígdala. También se pueden implicar otros circuitos relacionados que involucran al córtex frontal dorsomedial y/o al circuito cingulado anterior. Por otra parte, se especula con que estas redes neuronales pudieran estar alteradas de forma congénita por una anomalía genética o por el efecto de una noxa ambiental sobre el desarrollo embrionario precoz del sistema nervioso central, y que estas alteraciones generaran por sí mismas el cuadro autista, y que posteriormente el desarrollo de la epilepsia evolutiva contribuyera a agravar los síntomas.
- *Por efecto de la epilepsia, interfiriendo vías neurosensoriales específicas que generan una alteración secundaria de la interacción social recíproca.* El ejemplo clásico de estos cuadros es el síndrome de Landau-Kleffner, con la presencia de una agnosia verbal auditiva, que origina, en muchas ocasiones, una auténtica regresión autista [43].

Tabla. Etiologías médicas asociadas con el autismo.

Factores prenatales
Formas genéticas familiares: mutaciones de genes diversos, como *SPCH1, HOXA1, WNT2, RAY1, EN2, RELN, GABRA3, UBE3A, ARX, MECP2,* etc.
Cromosomopatías: alteración de los autosomas (deleciones, trisomías), alteración de los gonosomas (cromosoma X frágil, premutación SXF, mosaicismo XO)
Formas sindrómicas: acondroplasia, albinismo ocular, alcohol fetal, Apert, Beuren-Williams, Bield-Bardet, Coffin-Siris, Cohen, Cornelia de Lange, Cowden, asociación CHARGE, Duchenne, Gilles de la Tourette, Goldenhar, Joubert, Laurence-Moon, Lujan-Fryns, Moebius, Myhre, Noonan, Orstavik, Smith-Magenis, Sotos, Steinert congénito, Timothy, velocardiofacial
Facomatosis/síndromes neurocutáneos: esclerosis tuberosa, hipomelanosis de Ito, neurofibromatosis tipo I
Malformaciones congénitas del sistema nervioso central: anomalías de línea media cerebral, defectos de migración neuronal, displasia cortical focal, quistes aracnoideos, disgenesias del sistema límbico, disgenesias del cerebelo, hidrocefalias malformativas
Infecciones congénitas del sistema nervioso central: rubéola, citomegalovirus, toxoplasmosis, sífilis, virus del herpes simple (HSV1, HSV2 y HSV6), virus varicela-zóster, virus de inmunodeficiencia humana
Embriofetopatías tóxicas: alcohol fetal, cocaína, plomo, talidomida, valproato
Tumores congénitos del sistema nervioso central: tumores hemisféricos, hamartomas hipotalámicos, tumores de cerebelo
Metabolopatías congénitas
Aminoacidopatías y acidurias orgánicas: grupo hiperfenilalaninemias, histidinemia, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, déficit de biotinidasa, dependencia de piridoxina, acidemia isovalérica
Trastornos de las purinas y pirimidinas: adenil-succinato-liasa, inosinato-deshidrogenasa, hipoxantina-fosforibosil-transferasa, fosforibosil-pirofosfato-sintetasa
Enfermedades mitocondriales: deficiencia de carnitina, alteraciones en la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, piruvato-deshidrogenasa, piruvato-carboxilasa, alteración de complejos de la cadena redox, mutaciones específicas de ADN mitocondrial, depleción de ADN mitocondrial
Síndromes de glucoproteínas deficientes en carbohidratos
Trastornos de los neurotransmisores: alteración del metabolismo de la serotonina, alteraciones del sistema dopaminérgico, alteración del metabolismo de las catecolaminas, alteración del sistema de las endorfinas
Déficit de creatina cerebral y déficit del transportador de creatina
Metabolismo del colesterol: síndrome de Smith-Lemli-Opitz
Enfermedades de depósito: enfermedades lisosomales (mucopolisacaridosis tipo Hurler y Sanfilippo), enfermedades peroxisomales tipo adrenoleucodistrofia neonatal, ceroidolipofuscinosis (CLF I y CLF II), leucodistrofias (leucodistrofia metacromática)
Factores perinatales
Prematuridad
Bajo peso al nacer (crecimiento intrauterino retardado)
Encefalopatía hipoxicoisquémica
Encefalopatía bilirrubínica
Factores posnatales
Infecciones adquiridas del sistema nervioso central: meningoencefalitis bacterianas, meningoencefalitis víricas
Epilepsias: encefalopatías epilépticas (síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet, síndrome de Landau-Kleffner), epilepsias mioclónicas
Patología adquirida del lóbulo temporal: esclerosis mesial temporal, quistes aracnoideos de fosa media, tumores de bajo grado, displasias corticales, epilepsia del lóbulo temporal de inicio precoz, encefalitis por herpesvirus tipo HSV-1
Tumores del sistema nervioso central: lóbulo temporal, cerebelo, hipotálamo
Factores endocrinológicos: panhipopituitarismo, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, pubertad precoz
Factores inmunológicos: autoinmunidad, alteraciones del complemento
Factores nutricionales y digestivos: enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal
Factores tóxicos: plomo, hierro, mercurio, bismuto, aluminio, arsénico

Cómo valorar el papel de la epilepsia en el autismo

Es en este campo donde permanecen abiertos múltiples interrogantes que dificultan nuestra toma de decisiones en la práctica clínica cotidiana [22,23,25-27,30-34]. Esto es especialmente importante al considerar niños autistas que posteriormente presentan crisis, niños con epilepsia conocida que desarrollan autismo, niños que manifiestan epilepsia y autismo o regresión autista de forma concomitante en el tiempo, y niños pequeños con autismo que presentan sólo anomalías paroxísticas epileptiformes en el EEG:

– *Niños autistas que posteriormente presentan crisis en su evolución clínica:* la epilepsia puede ocurrir en cualquier periodo de edad del niño, dependiendo casi siempre de la etiología implicada en la génesis del autismo. En estos casos, es difícil atribuir un claro rol a la epilepsia como mecanismo causal o modulador del autismo, a no ser que se trate de casos en los que exista un deterioro cognitivo y/o conductual relacionado con el debut de la epilepsia. En estos pacientes, debemos replantear nuestra estrategia de diagnóstico y considerar posibles etiologías genéticas, neurometabólicas o estructurales que no se hubieran descartado tras una primera valoración del paciente autista [20-22].
– *Niños con epilepsia conocida que desarrollan posteriormente autismo con o sin semiología de regresión autista:* en estos casos, la posibilidad de que la epilepsia sea la responsable de la semiología autista es alta. En estos pacientes, sobre todo en los que experimentan una auténtica regresión autista, debemos investigar si existe un empeoramiento clínico de la epilepsia, con desarrollo de crisis sutiles, como espasmos menores o ausencias atípicas de poca expresividad clínica, pero con alta frecuencia de presentación, o bien un cambio en el patrón EEG con desarrollo de actividad multifocal frontotemporal, o bien un trazado compatible con encefalopatía epiléptica. Por otra parte, hay que plantearse si no existe un empeoramiento ligado a un empleo incorrecto de fármacos o a una politerapia excesivamente agresiva [44].

No debemos olvidar tampoco en este grupo de pacientes la posibilidad de que se trate de una epilepsia refractaria ligada a una lesión estructural altamente epileptogénica, como puede ser una displasia cortical focal o un hamartoma hipotalámico, que deben excluirse mediante el empleo de estudios de neuroimagen de alta definición [34-39].

– *Niños que manifiestan epilepsia y autismo o regresión autista de forma concomitante en el tiempo:* existe una clara relación causa-efecto en estos casos entre epilepsia, descargas epileptiformes y autismo. Esta situación puede ser muy difícil de poner de manifiesto en niños menores de 2 años, pero es fácil de relacionar en niños más mayorcitos en virtud de la regresión lingüística que experimentan. Nuestra estrategia de diagnóstico etiológico en estos casos debe dirigirse a descartar un síndrome de Rett con mutaciones en el gen *MECP2*, trastornos neurometabólicos, como las enfermedades mitocondriales, y anomalías cromosómicas, como el síndrome INV-DUP15 [45]. En estos casos de regresión autista, sobre todo en niños mayores de 2 años, siempre debemos tener en cuenta la posibilidad de encontrarnos ante una epilepsia no diagnosticada con crisis clínicas difíciles de poner de manifiesto, o bien un trastorno epileptogénico sin crisis clínicas evidentes, pero con actividad paroxística epileptiforme muy llamativa en el EEG. Es en estos pacientes con regresión autista tardía, con afectación primordial de lenguaje e interacción social, en los que debemos realizar siempre un estudio de video-EEG-poligrafía de sueño espontáneo nocturno para excluir el posible papel etiológico de la epilepsia.
– *Niños menores de 2 años con rasgos autistas, sin regresión autista definida, que presentan sólo anomalías paroxísticas epileptiformes en el EEG:* en estos casos, las descargas epileptiformes suelen ser un marcador de una potencial etiología epileptógena de origen genético (INV-DUP15) o estructural (displasia cortical focal). En estos pacientes, se especula con que las descargas epileptiformes focales (frontales o temporales), multifocales (frontotemporales) o generalizadas interfieren el normal desarrollo del lenguaje y la interacción social recíproca, bloqueando su eclosión. En este grupo de niños hay más lagunas a la hora de considerar si se debe pautar tratamiento antiepiléptico y los autores no se ponen de acuerdo, dada la variabilidad de respuestas a fármacos y la ausencia de estudios controlados [44].

BASES CLÍNICAS

Los estudios epidemiológicos poblacionales muestran una alta incidencia de trastornos comportamentales y de la esfera de la interacción social recíproca en pacientes con epilepsia de inicio en la edad pediátrica [46]. Así, en el estudio de Rutter [47] realizado en 1970 entre la población epiléptica infantil de la Isla de Wight (Reino Unido), se encontraba una incidencia de dichos trastornos tres veces superior a la de los pacientes de su misma edad y sexo, pero sin epilepsia concomitante. Otros estudios realizados posteriormente en diversos grupos poblacionales con enfermedades pediátricas crónicas [48] confirmaron cifras de incidencia de trastornos comportamentales y de sociabilización 2-3 veces superiores en el grupo de niños con epilepsia. Por otra parte, estas alteraciones eran llamativamente más frecuentes en los pacientes con epilepsia parcial, y principalmente en el subgrupo de niños con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) [49]. En el estudio longitudinal de Oxford [50] sobre 100 niños con ELT, se encontraron alteraciones comportamentales y de la esfera social en el 85% de los casos. Destacó que hasta un 50% del total de los pacientes desarrollaba alteraciones conductuales graves evolutivas que dificultaban su adaptación social y su aprendizaje.

Los estudios epidemiológicos más completos sobre la coexistencia de alteraciones psicopatológicas en pacientes con ELT de inicio infantil se han realizado al estudiar retrospectivamente a los pacientes pediátricos a los que se realizó una lobectomía temporal. Así, en el trabajo de McLellan et al [51] sobre 60 niños con ELT operados, se recogía evidencia de alteraciones comportamentales y de sociabilización en el 83% de los pacientes, ya fuera antes o después de la cirugía resectiva. En este grupo de pacientes se encontró semiología autista preoperatoria (un 38% de los casos) o postoperatoria (un 37% de los pacientes) asociada a otro tipo de anomalías psiquiátricas hasta en el 72% de los casos.

El desarrollo de anomalías de conducta social en niños con epilepsia se ha relacionado con diversas variables, como la edad de inicio de las crisis, tipo de epilepsia, localización de las lesiones, lateralización de la epilepsia, tipo de lesión epileptogénica y refractariedad al tratamiento de la epilepsia [52,53].

Mientras que en el adulto se conoce bien la relación entre ELT, esclerosis mesial temporal (EMT), desarrollo evolutivo de psicopatología y la posible presencia de alteraciones conductuales tras cirugía resectiva tipo lobectomía temporal anterior [54], en el niño, sin embargo, no existe una relación tan definida entre el tipo de epilepsia, lateralización de las descargas, tipo de lesión epileptogénica y respuesta de las alteraciones sociales tras la cirugía [46]. Así, en la población infantil con ELT y alteraciones de la interacción social, se han descrito lesiones estructurales diversas [34,35,37-39], como MDC tipo displasia cortical focal, tumores congénitos de bajo grado, tuberomas de ET, EMT uni o bilateral, y secuelas glióticas focales tras encefalitis por virus del herpes simple tipo 1 (HSV1), constituyendo los casos de EMT un porcentaje bajo con respecto a las otras patologías. Por otra parte, en este grupo de pacientes existen grandes problemas para delinear el síndrome epiléptico evolutivo que padecen, dado que no siempre es fácil definir si se trata de una epilepsia focal o generalizada, del lóbulo de origen de las descargas (frontal versus temporal) y la posible lateralización de las descargas epileptiformes en el EEG de superficie [46].

No obstante, hay algunos autores, como Szabó et al [55], que consideran que sí existe una clara asociación entre semiología autista evolutiva, epilepsia focal de inicio precoz, localización de las lesiones sobre el lóbulo temporal y lateralización derecha de las descargas epileptiformes y de la patología estructural concomitante.

Mientras que inicialmente se consideraba la presencia de semiología autista como un factor de mal pronóstico global que podría contraindicar la lobectomía temporal en estos pacientes con ELT lesional, los estudios longitudinales en pacientes con TEA, ELT y lesión estructural del lóbulo temporal han demostrado que la cirugía resectiva precoz podría mejorar la semiología autista evolutiva hasta en un 50-66% de los casos [55-57].

BASES NEUROANATÓMICAS Y NEUROFISIOLÓGICAS

Cerebro social

Los circuitos neuronales implicados en la percepción social son muy complejos e implican a estructuras cerebrales muy diversas, como las áreas prefrontales, orbitofrontales, mesolímbicas y temporales laterales [13]. El cerebro social se define como la

red neural necesaria para el mantenimiento de las funciones sociales. Diversas estructuras, como el giro fusiforme, la amígdala y el surco temporal superior (STS) se han asociado con funciones como el reconocimiento de caras (giro fusiforme), identificación de situaciones sociales (amígdala) y percepción de la voz humana y el movimiento propositivo (STS). La disfunción de estas estructuras anatómicas y de los circuitos neurales en los que participan se ha relacionado con la etiopatogenia de algunos casos de TEA.

Papel de la amígdala

Numerosos autores han encontrado alteraciones en el complejo amigdalino en el autismo. Se han descrito cuadros de semiología autista en niños con lesiones estructurales diversas que afectaban a la amígdala [5,9-12,58], incluyendo secuelas de encefalitis aguda, tumores de bajo grado, MDC, tuberomas de ET, etc. También cabe destacar la similitud que se observa entre pacientes autistas y pacientes amigdalotomizados, en los que aparece una afectación en el juicio social, que ha pasado a denominarse 'autismo adquirido postamigdalectomía' [59].

En los estudios *post mortem* realizados en sujetos autistas [10,11,46,58,60-62] se han encontrado anomalías microscópicas en la amígdala consistentes en menor tamaño neuronal y aumento de la densidad celular local, sobre todo en los núcleos corticales, mediales y centrales de la amígdala; la afectación que se localiza en el complejo basolateral es de grado intermedio y el núcleo lateral permanece indemne.

Especialmente interesantes son los estudios experimentales realizados en animales, principalmente con primates. En las lesiones bilaterales de la amígdala se objetivaba una semiología combinada similar al autismo y al síndrome de Kluver-Bucy [46,58,60,63]. Estos monos mostraban ausencia de 'parloteo social', falta de expresión facial, ausencia de reacciones emocionales, agresividad injustificada, movimientos repetitivos y tendencia compulsiva a examinar todos los objetos chupándolos u oliéndolos.

Por otra parte, existen estudios de seguimiento evolutivo de monos a los que se realiza una amigdalohipocampectomía bilateral en período neonatal [58,64]. A los 6 meses de edad, estos animales no tienen ningún interés comunicativo y evitan todo tipo de contacto social. Muestran así rasgos autistas, como ausencia de contacto ojo a ojo, facies inexpresiva, estereotipias y manierismos, y conductas agresivas. Todas estas alteraciones permanecen invariables en la evolución del mono hacia la edad adulta. Sin embargo, si esta cirugía se realiza en la edad adulta, el perfil es mucho menos acusado o no muestra un claro componente autista [65].

También son de alto interés los estudios experimentales de estimulación o bloqueo de la amígdala en roedores. La activación del núcleo basolateral de la amígdala en ratas causa reducción en su interacción social [66]. Sin embargo, las lesiones amigdalares o el bloqueo de la excitabilidad neuronal amigdalar con antagonistas del glutamato resulta en una mejoría de sus patrones de conducta social [67].

Por otra parte, se ha intentado construir un modelo experimental de autismo en roedores con lesión adquirida precoz de la amígdala. Así, en los experimentos del grupo de Wolterink et al [68] se indujeron, con empleo de ácido iboténico, lesiones del núcleo basolateral de la amígdala y la región central de la amígdala, y se compararon con lesiones del hipocampo ventral. Por otra parte, se comparó el perfil conductual del animal si se realizaba el daño estructural en el 7.º o en el 21.º día de vida. Los animales con lesión amigdalar creada en el 7.º día después del nacimiento presentaron un amplio espectro de alteraciones conductuales y sociales evolutivas, similares a las de los sujetos autistas, mientras que los del 21.º día mostraban un perfil de anomalías más limitado, en el que destacaba sólo la disfunción social. Sin embargo, la lesión del hipocampo producía un perfil incompleto y leve de alteraciones sociales y conductuales. Por ello, esos autores proponen el modelo de ratón con lesión posnatal estructural precoz de la amígdala para estudiar las bases neurofuncionales del autismo.

Los estudios realizados mediante resonancia magnética (RM) estructural cerebral para comparar los volúmenes de las regiones mesiales temporales han mostrado resultados contradictorios y no extrapolables. Mientras que para algunos autores existen diferencias volumétricas llamativas entre sujetos autistas y no autistas, con evidencia de un aumento bilateral del volumen de la amígdala en la población autista [69], otros autores no encuentran diferencias ni en cuanto al volumen global del lóbulo temporal ni respecto al volumen de la amígdala [70].

Mención aparte merecen los estudios volumétricos de Schumann et al [71]. Estos autores han demostrado que el complejo amigdalino está aumentado en los niños autistas; sin embargo, esta alteración no es evidente en los adolescentes autistas. En dicho estudio, se observó que los niños pequeños con autismo asociado a retraso mental tenían un complejo amigdalino derecho un 16% más grande, y un complejo amigdalino izquierdo un 13% mayor que sus correspondientes controles con desarrollo psicomotor normal. Los niños con autismo, pero sin retraso mental concomitante, también tenían un 17% más grande tanto el complejo amigdalino derecho como el izquierdo en comparación con sus controles. En adolescentes, el volumen amigdalino se igualaba. Esto indica no sólo que el complejo amigdalino en el autismo es inicialmente más grande en los niños que sus correspondientes controles con un desarrollo normal, sino que guarda una relación más estrecha con el autismo que con el retraso mental. Y, por otro lado, este crecimiento amigdalino en autistas no es paralelo a un crecimiento global del cerebro, pues no hay diferencias en el volumen cerebral global del grupo de niños autistas en comparación con el grupo control. A la vista de todos estos datos, queda comprobada la implicación anatómica y funcional del complejo amigdalino en el autismo, tanto en edades tempranas como en la edad adulta. Sin embargo, hacen falta más estudios para saber cuál es el límite exacto de la implicación de esta estructura subcortical en dicha patología.

Estudios realizados mediante RM cerebral espectroscópica, comparando niños normales y pacientes autistas, con análisis de los picos de colina, creatina (Cr) y N-acetilaspartato (NAA), ponen de manifiesto un descenso aislado de NAA en sujetos autistas en la región temporal mesial derecha (amígdala e hipocampo) y en el hemisferio cerebeloso izquierdo [72]. Se especula, por ello, que este descenso de NAA en esas regiones implicaría una hipofunción o la presencia de neuronas inmaduras.

Un último aspecto, no menos importante, son las alteraciones que se observan en las imágenes de RM cerebral funcional o en la tomografía simple por emisión de fotón único cerebral (SPECT). En el estudio realizado por Baron-Cohen et al [73], se sometió a un grupo de seis sujetos con autismo de alta funcionalidad o con síndrome de Asperger, y a otros seis individuos de control, a la realización de dos actividades. En la primera de ellas se mostraba en un ordenador una serie de fotografías de perso-

nas, en concreto de la zona de la cara correspondiente a los ojos, y los individuos tenían que pulsar un botón de la pantalla para indicar si lo que estaban viendo era un varón o una mujer. Esta prueba se denomina 'reconocimiento de género'. En la segunda, se pedía que se eligiera una de las dos palabras presentadas simultáneamente, la que, a juicio de cada uno de los sujetos, mejor definiera la expresión del individuo que aparecía en la fotografía (nuevamente la zona de los ojos) que se mostraba en pantalla. Estas palabras definían el posible estado de ánimo en el individuo de la fotografía. Se trataba de juzgar, por la expresión de los ojos de la otra persona presentada en la fotografía, qué era lo que dicha persona podría estar pensando o sintiendo, es decir, se estaba poniendo a prueba la denominada 'teoría de la mente', que indica la habilidad de atribuir estados mentales a uno mismo o a otro, y de predecir y comprender el comportamiento o la conducta de otros individuos tomando como base su estado mental. Los sujetos con autismo de alta funcionalidad o con síndrome de Asperger con un coeficiente intelectual dentro del rango considerado como normal mostraron un déficit en la realización de esta última tarea. Este grupo de pacientes activaba los componentes frontales (corteza prefrontal dorsolateral izquierda, áreas de Brodmann 44, 45 y 46, y corteza frontal medial izquierda) menos extensamente que el grupo de control, pero en ningún caso se activaba el complejo amigdalino. En cualquiera de los casos, el mayor poder de respuesta de este grupo de pacientes se observó en el giro temporal superior bilateral. Sin embargo, es interesante señalar que el grupo control demostró un poder de respuesta significativamente mayor en el complejo amigdalino izquierdo. Según estos resultados, la región del complejo amigdalino izquierdo se ve críticamente implicada en el procesamiento de la información acerca del estado mental o emocional que proviene de estímulos visuales complejos, como la región de los ojos. El grupo autista parece realizar la actividad sin utilizar el complejo amigdalino, y en su lugar estos pacientes parecen utilizar en gran medida las otras estructuras del lóbulo temporal. Esto podría entenderse como una 'compensación' de dicha alteración amigdalina.

Estudios de SPECT cerebral con tecnecio-99-metaestable en los que se comparan niños con autismo y niños con retraso mental, han puesto de manifiesto una disminución del flujo sanguíneo cerebral focal en ambas ínsulas, giro temporal superior y corteza prefrontal izquierda en los sujetos con autismo [74].

Sin embargo, en estudios realizados con tomografía por emisión de positrones (PET) cerebral en los que se comparan controles sanos y sujetos autistas, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto al metabolismo cerebral global y focal (regiones mesiales temporales) [70].

Papel del hipocampo y las estructuras parahipocampales

Los hallazgos neuropatológicos en las regiones mesiales temporales de cerebros autistas muestran diversas alteraciones de la citoarquitectura celular [9-12,62]. Los hallazgos más comunes son un aumento de la densidad celular local en relación con acúmulos neuronales y gliales focales, así como una disminución del tamaño de las neuronas en el hipocampo. Estas mismas alteraciones se han descrito, además, en otras áreas cerebrales, principalmente en la amígdala y el subículo, pero también en el córtex entorrinal, cuerpos mamilares y núcleos septales. Este patrón de neuronas y células gliales agrupadas o empaquetadas en acúmulos de alta densidad celular, con disminución del tamaño neuronal, escasez de arborizaciones dendríticas y disminución de ramificaciones axonales, recuerda a los cerebros inmaduros de las primeras etapas de maduración posnatal y sugiere que estas alteraciones serían la expresión de un bloqueo madurativo cerebral en los sujetos autistas. Los estudios orientados específicamente a analizar la estructura del hipocampo en sujetos autistas, mediante tinciones con técnica de Golgi, han objetivado un aumento de densidad neuronal focal en las distintas áreas CA del hipocampo, menor número de arborizaciones dendríticas en los campos CA1 y CA4, y disminución del tamaño neuronal en la región CA4 [9-12,62,75].

Los estudios experimentales realizados en animales sugieren que la disfunción del hipocampo podría relacionarse con la semiología autista. En el modelo de ELT inducida por pilocarpina en ratas [76], estos animales muestran una peor conducta social con respecto a controles sanos de su misma edad y sexo, con deficiente interacción social recíproca, escasa memoria social y peores estrategias de contacto social. Los estudios necrópsicos en las ratas afectas mostraron cambios en áreas diversas, como el córtex olfatorio, hipocampo, amígdala y tálamo, entre los que destacan las lesiones hipocampales, con alteraciones similares a las de la EMT humana.

En las investigaciones realizadas por Bachevalier [77] en primates con lesiones adquiridas del lóbulo temporal se encuentran interesantes diferencias semiológicas y evolutivas dependiendo de si se trata de una afectación amigdalar y/o hipocampal. Las lesiones precoces de la amígdala en estos animales causan un patrón de disfunción socioemocional similar a la que muestran los primates con lesiones completas de la región mesial temporal, pero con un menor grado de afectación. Por otra parte, en los casos de lesión amigdalar aislada no es habitual que exista pérdida de la expresión facial ni que las conductas estereotipadas estén en un primer plano. Sin embargo, en los casos de daño hipocampal precoz aislado, aunque se objetivan alteraciones sociales y emocionales durante los 3 primeros meses de vida, no es habitual que éstas permanezcan más allá de los 6 meses de edad. Así, las lesiones aisladas precoces del complejo amigdalino se relacionan más estrechamente con el desarrollo de semiología autista con respecto a la clínica que presentan los primates con lesiones aisladas hipocampales precoces. Es importante recalcar que los cuadros más graves de conducta autista en estos primates se relacionan con lesiones estructurales amplias que interesen a las estructuras amigdalares, hipocampales y parahipocampales.

Los estudios estructurales de las regiones mesiales temporales, realizados mediante RM cerebral anatómica y volumétrica, muestran resultados contradictorios. Así, el volumen de las estructuras mesiales temporales en sujetos autistas, comparado con el de sujetos normales de su misma edad y sexo, se ha descrito como aumentado [69,78], sin cambios [79,80] o disminuido [81,82]. Sin embargo, algunos autores, como Rojas et al [83], sugieren que existe una alta correlación estadística entre el aumento de volumen del hipocampo y la semiología autista, y encuentran incluso estas mismas alteraciones en los padres de estos niños, por lo cual abogan por una base genética implicada en el mal desarrollo anatómico de estructuras mesiales temporales.

Este mismo grupo de investigadores ha llamado la atención también sobre la pérdida de la normal asimetría del plano temporal en niños, adolescentes y adultos autistas, con respecto a controles sanos de su misma edad y sexo [84]. Estos datos reflejan que existe una reducción de volumen del plano temporal izquierdo en los sujetos autistas, sin evidencia de alteraciones concomitantes derechas.

Por otra parte, los estudios de neuroimagen han puesto de manifiesto diversas alteraciones estructurales en la región mesial temporal, con afectación primordial hipocampal y parahipocampal, que incluyen [35,37-39,85-90]: tumores de bajo grado, MDC focales tipo displasia cortical, hipoplasia de lóbulo temporal con quiste aracnoideo concomitante, tuberomas de ET y EMT uni o bilateral.

Especialmente interesantes son los estudios de neuroimagen realizados con RM de alta resolución y reconstrucción de imágenes con mapas tridimensionales de las estructuras mesiales temporales [91]. Estos trabajos muestran una alteración de la forma del hipocampo en sujetos autistas. Este tipo de alteración se describe como una deformación y una rotación del subículo hacia dentro, con un patrón de malrotación similar al que se describe en algunos niños con EMT. Este patrón se encontró principalmente en autismos graves y se correlacionaba con una alteración en las pruebas neuropsicológicas que valoraban función del lóbulo temporal sin que existiera evidencia asociada de disfunción de estructuras frontales o prefrontales.

Por otra parte, los estudios de RM cerebral espectroscópica realizados analizando las diversas estructuras mesiales temporales muestran cambios funcionales significativos. Así, en el trabajo del grupo de Endo et al [92], estos investigadores compararon diferencias en el cociente NAA/Cr analizado sobre el lóbulo temporal derecho en sujetos con autismo, síndrome de Asperger, TEA no especificados y sujetos normales. Las mayores disminuciones del cociente NAA/Cr se encontraban en sujetos con autismo y se relacionaban con el grado de gravedad del trastorno conductual y social.

Estudios de neuroimagen funcional realizados por el grupo de Boddaert y Zilbovicius [93,94] han puesto de manifiesto un hipometabolismo bilateral de estructuras mesiales temporales en el 77% de los sujetos autistas, con repercusión evidente sobre circuitos asociativos que involucran a sistemas frontoparietales multimodales (alteración emocional y conductual) y a las regiones auditivas receptivas y asociativas (anomalías en la percepción sensorial auditiva).

Otras estructuras del lóbulo temporal

En los últimos años, se ha concedido cada vez más importancia al papel de otras estructuras del lóbulo temporal implicadas en el procesado de información proveniente de la percepción sensorial, incluyendo principalmente a la región del STS [95-98]. Así, en los últimos trabajos neuroanatómicos y neurofisiológicos, aunque se sigue dando gran valor a las alteraciones referidas para las estructuras mesiales temporales, se considera cada vez más el papel de estructuras laterales temporales, como es el caso del STS.

El STS es un área crucial para la cognición social y se implica en diversos niveles de la interacción social (percepción social visual y auditiva) y en los patrones más complejos de la cognición social (teoría de la mente). Por otra parte, el STS está estrechamente conectado con otras estructuras del cerebro social, como el área fusiforme derecha, implicada en el reconocimiento de caras, el córtex orbitofrontal y la amígdala [98].

Los estudios neuroanatómicos y neurofuncionales objetivan distintas anomalías del STS en sujetos autistas [95-97]. Se describen, entre otras, descenso del volumen de sustancia gris en ese nivel, hipoperfusión cerebral focal en el PET y patrones anormales de activación al realizar test cognitivos y sociales con el empleo de RM funcional.

La hipótesis de trabajo del grupo de Zilbovicius et al [95-98] es que las alteraciones neuroanatómicas del STS serían el primer escalón en la cascada de anomalías que implican al cerebro social en los sujetos autistas. Se especula con que las alteraciones en la región del STS en un cerebro en desarrollo provocarían una mala organización de las conexiones asociativas que constituyen el cerebro social disfuncional de los autistas.

FACTORES ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE SEMIOLOGÍA AUTISTA EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL

En las grandes series poblacionales que analizan alteraciones psicopatológicas en niños con ELT [51] se comprueba que los TEA son la semiología neuropsiquiátrica evolutiva más frecuente (un 38% de los casos), claramente por encima de otras patologías conductuales, como los trastornos por déficit de atención/hiperactividad (23%), la conducta oposicionista-desafiante (22%), los trastornos del estado de ánimo (8%) y la psicosis (2%). Con respecto al tipo de TEA asociado con ELT, la gran mayoría de los casos son TEA no especificados (50%) o autismos (40%) y, sin embargo, son raros los síndromes de Asperger (10%). Dos factores con un peso estadísticamente significativo ($p < 0,05$) para apoyar la asociación evolutiva entre ELT y TEA son la localización derecha de las lesiones y el inicio precoz de la epilepsia, entre el primer y segundo año de vida [51,55,56]. Sin embargo, no existe una asociación claramente definida entre un determinado tipo de patología estructural (por ejemplo, EMT) y el desarrollo de TEA en niños con ELT [46, 51], pero sí se evidencia un peor pronóstico global en cuanto al control de crisis en el grupo de EMT con TEA con respecto al grupo de EMT sin TEA (un 43% libre de crisis en los casos con TEA frente a un 70% en los sin TEA). No se ha encontrado una relación aparente entre la presencia o no de semiología de TEA con respecto al tipo de crisis, la bisincronía de los focos temporales, la generalización de las descargas epileptiformes y el patrón de las descargas epilépticas focales durante el sueño [46,51,55,56].

CONEXIÓN EVOLUTIVA AUTISMO-EPILEPSIA-LESIÓN DEL LÓBULO TEMPORAL

Existen grandes interrogantes abiertos a la hora de conocer cuál es el papel de las lesiones anatómicas del lóbulo temporal, de las crisis epilépticas clínicas o subclínicas y/o de la actividad epileptiforme en el EEG en la génesis de la semiología autista y de los síndromes de regresión autista en niños con ELT.

Localización de las descargas epileptiformes

Con respecto al valor localizador de las crisis y/o las anomalías paroxísticas en los niños autistas con epilepsia, se han publicado diversos estudios que apuntan a disfunciones localizadas en los lóbulos frontales o temporales [99-101]. En la revisión de Hashimoto et al [99], se encontraron anomalías frontales mesiales en el 43% de los niños autistas con alteraciones paroxísticas en el EEG de superficie, por lo cual estos autores especulan con un origen frontal profundo en la región cingular en los pacientes con autismo y epilepsia. Sin embargo, son más numerosas las publicaciones que implican a los lóbulos temporales en la génesis del binomio autismo-epilepsia [30,31,90,100,101]. En estos estudios, el modelo etiopatogénico más utilizado para explicar la disfunción que genera la semiología autista sigue siendo la

ET [30,35,39,87-90,100]. En los pacientes con ET, los factores con más peso específico en el desarrollo de autismo son la localización de los tuberomas en los lóbulos temporales, principalmente en el lado derecho, y el inicio precoz de la epilepsia en una etapa crítica del neurodesarrollo, como son los dos primeros años de vida [30,35,39,87-90,100,102]. Otros factores, como el número total de tuberomas cerebrales, el número de tuberomas localizados en los lóbulos temporales, el patrón EEG inicial y la presencia o no de espasmos epilépticos o síndrome de West, son menos importantes como datos aislados para explicar la regresión autista ligada a la ET [30,102]. Algunos autores, como Asano et al [102], sugieren que los tuberomas de lóbulo temporal que se desarrollan durante los primeros meses de vida alterarían la normal maduración de los circuitos límbicos y originarían la semiología autista evolutiva. Así pues, la propia localización anatómica de las lesiones, que involucra a los lóbulos temporales, justificaría el desarrollo de las dos patologías del neurodesarrollo: el autismo y la epilepsia.

Epilepsia y regresión autista

En relación con el posible papel que desempeña la epilepsia en el desarrollo de la regresión autista, quedan aún muchas cuestiones por resolver. Es importante recordar que hasta un tercio de los pacientes que se diagnostican evolutivamente como autistas presentaron una fase inicial de regresión autista, con afectación primordial de lenguaje e interacción social, en torno a los 18-24 meses de edad [2-6,21-23,103]. Una de las causas que se involucran en estos síndromes de regresión autista, junto con el síndrome de Rett y las alteraciones neurometabólicas y neurodegenerativas del sistema nervioso central, es la epilepsia [2-6,21-23,34, 103-105]. Se ha especulado mucho con el papel de las crisis epilépticas precoces, las crisis subclínicas y la actividad paroxística en el EEG de sueño en estos casos, pero lo cierto es que un gran número de estos pacientes con regresión autista no presenta crisis ni anomalías en el EEG [22,34,103-106]. Así, en un estudio de anomalías EEG mediante monitorización video-EEG prolongada durante 24 horas en niños con regresión lingüística, pero sin encefalopatía definida, tan sólo un 7% tenía historia de crisis epilépticas previas, y se encontraron anomalías paroxísticas en el EEG tan sólo en un 28% de los casos [107]. En la revisión realizada por Roulet-Pérez y Deonna [30], en la que analizaron 11 estudios longitudinales de casos de regresión autista y epilepsia, de los 24 pacientes estudiados tan sólo se demostró una relación evidente y clara entre la semiología autista y la actividad epileptiforme en ocho casos (33%). Sin embargo, otros autores abogan por el papel primordial de la actividad epileptiforme en la génesis de la regresión autista, sobre todo en aquellos casos con fluctuaciones clínicas periódicas y un curso evolutivo tórpido, e intentan relacionar dichas reagudizaciones con períodos de mayor actividad paroxística, principalmente evidente en los registros de video-EEG-poligrafía de sueño [108].

Por todo lo anteriormente expuesto, no está claro que exista una relación inequívoca entre regresión autista, epilepsia y actividad paroxística en el EEG, aunque debemos tener en mente esta posibilidad en determinadas situaciones. Así, la regresión autista puede ser el inicio del cuadro clínico en un niño con semiología epiléptica evidente. En estos casos, son frecuentes las fluctuaciones de la semiología autista, muchas veces en relación con crisis sutiles, que pueden identificarse *a posteriori* con el estudio de los vídeos caseros que aportan los padres y con el empleo de registros video-EEG-poligráficos de sueño. Las crisis son habitualmente del tipo parcial complejo, de origen temporal o frontal, o bien se trata de espasmos epilépticos de origen tardío, casi siempre también de origen focal [109].

El problema es que muchos de estos niños con regresión autista etiquetados como ‘sin crisis ni anomalías EEG’, cuando se reevalúan mediante registros prolongados de video-EEG-poligrafía de sueño y se revisan los vídeos caseros, se comprueba que existían crisis con poca expresividad clínica, como espasmos epilépticos menores o crisis parciales complejas leves, que habían pasado desapercibidas [110]. En estos pacientes, la fluctuación clínica se explicaría por la repetición continua de semiología ictal y postictal durante semanas o meses, con repercusión evidente de la actividad paroxística frontal y/o temporal sobre los circuitos límbicos implicados en la regresión autista [30,101].

Estos niños con una auténtica ‘regresión autista epiléptica’ presentan un perfil neurocognitivo especial, con mayor afectación en el contacto ocular, la interacción social y los patrones de juego, y relativa preservación del nivel de alerta, psicomotricidad y coordinación mano-ojo. Un modelo etiopatogénico atractivo para explicar esta ‘regresión autista epiléptica’ es la epilepsia gelástica producida por un hamartoma hipotalámico. En estos casos, la propia epileptogenicidad de la lesión o la epileptogénesis secundaria sobre circuitos límbicos frontotemporales explicarían la semiología autista [36,111]. Otros trastornos epilépticos asociados con una auténtica ‘regresión autista epiléptica’ incluyen [30,106-110] los espasmos epilépticos focales de presentación tardía, la epilepsia parcial frontal o temporal de inicio en el primer año, el síndrome de Landau-Kleffner, la epilepsia frontal con POCS y la previamente mencionada ET con tuberomas localizados en el lóbulo temporal.

Otra situación en la que se ha relacionado la regresión autista con la epilepsia es la semiología de deterioro neurocognitivo y conductual que aparece tras un estatus epiléptico (EE) o tras crisis agudas repetidas o agrupadas ‘en racimo’. Se han descrito cuadros de regresión autista tras EE afebril en niños con edades menores de 36 meses con desarrollo evolutivo de EMT bilateral y ELT con actividad paroxística bitemporal [112]. Por otra parte, también se han documentado cuadros similares tras sufrir EE febriles en edades críticas del neurodesarrollo [37,38] y tras encefalitis por HSV1 con inicio como EE febril o como crisis agudas repetitivas [37]. Los controles seriados de RM cerebral, principalmente con el empleo de técnicas de difusión, en pacientes que sufren SE durante los dos primeros años de vida evidencian con frecuencia un edema citotóxico/*swelling* del hipocampo en las primeras dos semanas tras sufrir el EE [113]. Es frecuente la afectación hipocampal bilateral en estos casos. Algunos pacientes van a desarrollar evolutivamente una EMT uni- o bilateral con deterioro cognitivo, comportamental y social. Es rara la regresión autista pura, y lo más frecuente es que asocien un deterioro cognitivo llamativo con retraso mental grave evolutivo. Se especula mucho si el daño de circuitos neuronales implica sólo al hipocampo o bien también a la amígdala y/o a las estructuras parahipocampales.

Por otra parte, existen cuadros de regresión autista en los que se objetivan anomalías paroxísticas en el EEG, pero no se evidencian crisis clínicas. Ésta es una situación clínica similar a la que experimentan algunos pacientes con síndrome de Landau-Kleffner o con POCS [114]. La gran mayoría de estos casos no muestra semiología de regresión autista pura, sino que manifiesta principalmente agnosia verbal auditiva, regresión de lenguaje expresivo y/o regresión neurocognitiva, casi siempre con

fluctuaciones clínicas evidentes. El hecho de que predomine una u otra semiología clínica se correlaciona con la localización frontal, temporal, perisilviana o perirrolándica de los paroxismos y la eventual asociación a EEG de sueño con POCS [115].

Papel modulador de las crisis subclínicas y las descargas epileptiformes del EEG

Se incluyen aquí las crisis clínicas puestas de manifiesto por el registro video-EEG, pero no reconocidas en la vida cotidiana por los padres o los cuidadores, las crisis clínicas sin correlato EEG definido y aquellos pacientes con descargas paroxísticas repetitivas con semiología de crisis eléctricas, pero sin claro correlato clínico.

Existen 'crisis menores' difíciles de evidenciar en los niños con TEA. Habitualmente, se corresponden con espasmos tónicos axiales muy leves, leves pérdidas de tono axial tipo 'cabeceos', falta de respuesta a estímulos con cambios de la expresión facial, movimientos estereotipados y extraños de cara y miembros, y/o actividad hipermotora en vigilia o sueño [30,110,116]. La repetición de estas 'crisis menores' a lo largo de meses o años, en ausencia de tratamiento antiepiléptico pautado, podría originar y/o modular el cuadro de TEA en estos niños.

Por otra parte, existen situaciones en las que se objetivan crisis clínicas bien definidas, pero no existe un correlato eléctrico evidente en los registros video-EEG-poligráficos. Estos casos se producen cuando la actividad epiléptica tiene su origen en regiones profundas poco accesibles al registro EEG de superficie, como las regiones orbitofrontales y mesiofrontales o el área hipotalámica [30,36,111]. En estos pacientes, es necesario muchas veces realizar un registro prolongado de 12-24 horas de video-EEG-poligrafía de sueño para identificar el origen de las crisis y poder dirigir un estudio con RM de alta definición para excluir posibles MDC. Estas crisis de difícil diagnóstico diferencial que se originan en áreas profundas o subcorticales podrían alterar o bloquear la normal maduración de circuitos límbicos y contribuir a la génesis del cuadro clínico de los TEA en estos pacientes.

En otros casos, nos encontramos ante niños con TEA y descargas paroxísticas repetitivas con semiología de crisis eléctricas, pero sin claro correlato clínico. Las dudas que se plantean en esta situación es si las descargas paroxísticas (focales, multifocales o generalizadas) y la clínica de TEA son expresión de una misma noxa lesional (patología estructural del lóbulo temporal) o bien si son las descargas epileptiformes por sí mismas, independientemente de si existe o no lesión, las que generan o modulan el desarrollo del cuadro clínico de TEA. No tenemos aún una respuesta clara para esto, y debemos considerar cada caso en particular, sobre todo a la hora de valorar si estos pacientes que no tienen crisis clínicas aparentes pudieran beneficiarse de tratamiento con fármacos antiepilépticos [34,44].

Lo que podemos concluir en este apartado es que en aquellos pacientes sin evidencia de crisis clínicas y/o eléctricas y con registros video-EEG prolongados que muestran sólo descargas epileptiformes esporádicas sin evidencia de punta-onda continua focal o generalizada no podemos ni debemos atribuir el cuadro clínico de TEA a la actividad epileptiforme del EEG.

CONCLUSIONES

Las alteraciones psicopatológicas, especialmente la semiología autista, son muy frecuentes entre los sujetos con ELT de inicio infantil. El inicio de una epilepsia parcial temporal sintomática en los dos primeros años de vida puede condicionar el desarrollo de un síndrome autista grave. La propia lesión epileptógena, los efectos de las crisis repetitivas o de los SE, la influencia de las descargas epileptiformes o la combinación de las tres hipótesis pueden condicionar la aparición del TEA durante una edad crítica del neurodesarrollo, alterando los circuitos neuronales y la organización cortical implicados en la maduración del cerebro social del niño.

BIBLIOGRAFÍA

1. DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson; 1995.
2. Costa e Silva JA. Autism, a brain developmental disorder: some new pathopysiologic and genetics findings. Metabolism 2008; 57 (Suppl 2): S40-3.
3. Williams E, Thomas K, Sidebotham H, Emond A. Prevalence and characteristics of autistic spectrum disorders in the ALSPAC cohort. Dev Med Child Neurol 2008; 50: 672-7.
4. Hughes JR. A review of recent reports on autism: 1,000 studies published in 2007. Epilepsy Behav 2008; 13: 425-37.
5. Gillberg C, Coleman M. The biology of the autistic syndromes. London: Mac Keith Press; 2000.
6. Charles JM, Carpenter LA, Jenner W, Nicholas JS. Recent advances in autism spectrum disorders. Int J Psychiatry Med 2008; 38: 133-40.
7. Johnston MV, Blue ME. Neurobiology of autism. In Tuchman R, Rapin I, eds. Autism: a neurological disorder of early brain development. London: Mac Keith Press; 2006. p. 79-92.
8. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. J Autism Dev Disord 1979; 9: 11-29.
9. Herbert MR, Caviness VS. Neuroanatomy and imaging studies. In Tuchman R, Rapin I, eds. Autism: a neurological disorder of early brain development. London: Mac Keith Press; 2006. p. 115-40.
10. Palmen SJ, van Engeland H, Hof PR, Schmitz C. Neuropathological findings in autism. Brain 2004; 127: 2572-83.
11. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. Int J Dev Neurosci 2005; 23: 183-7.
12. Casanova MF. Neuropathological and genetic findings in autism: the significance of a putative minicolumnopathy. Neuroscientist 2006; 12: 435-41.
13. Rapin I. Atypical sensory/perceptual responsiveness. In Tuchman R, Rapin I, eds. Autism: a neurological disorder of early brain development. London: Mac Keith Press; 2006. p. 202-30.
14. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. Pediatrics 2004; 113: 472-86.
15. Acosta MT, Pearl PL. Genetic aspects of autism. In Tuchman R, Rapin I, eds. Autism: a neurological disorder of early brain development. London: Mac Keith Press; 2006. p. 93-114.
16. Kaufmann WE, Capone GT, Clarke M, Hohmann CF. Autism in genetic intellectual disability. In Zimmerman AW, ed. Autism: current theories and evidence. Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p. 81-108.
17. Artigas-Pallarés J, Gabau-Vila E, Guitart-Feliubadaló M. El autismo sindrómico: I. Aspectos generales. Rev Neurol 2005; 40 (Supl 1): S143-9.
18. Artigas-Pallarés J, Gabau-Vila E, Guitart-Feliubadaló M. El autismo sindrómico: II. Síndromes de base genética asociados a autismo. Rev Neurol 2005; 40 (Supl 1): S151-62.
19. Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. J Autism Dev Disord 2003; 4: 365-82.
20. Kosinovsky B, Hermon S, Yoran-Hegesh R, Golomb A, Senecky Y, Goez H, et al. The yield of laboratory investigations in children with infantile autism. J Neural Transm 2005; 112: 587-96.
21. Gillberg C, Coleman M. Autism and medical disorders: a review of the literature. Dev Med Child Neurol 1996; 38: 191-202.
22. Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. Pediatrics 1997; 99: 560-6.
23. Rapin I. Autistic regression and disintegrative disorder: how important the role of epilepsy. Semin Pediatr Neurol 1995; 2: 278-85.
24. Rossi PG, Parmeggiani A, Bach V, Santucci M, Visconti P. EEG features and epilepsy in patients with autism. Brain Dev 1995; 17: 169-74.

25. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. Lancet Neurol 2002; 1: 352-8.
26. Levisohn PM. The autism-epilepsy connection. Epilepsia 2007; 48 (Suppl 9): S33-5.
27. Canitano R. Epilepsy in autism spectrum disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry 2007; 16: 61-6.
28. Volkmar FR; Nelson DS. Seizures disorders in autism. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1990; 29: 127-9.
29. 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.
30. Roulet-Pérez E, Deonna T. Autism, epilepsy and EEG epileptiform activity. In Tuchman R, Rapin I. Autism: a neurological disorder of early brain development. London: Mac Keith Press; 2006: p. 174-88.
31. Deonna T, Roulet E. Autistic spectrum disorder: evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy. Epilepsia 2006; 47 (Suppl 2): S79-82.
32. Coleman M. Advances in autism research. Dev Med Child Neurol 2005; 47: 148.
33. Saemundsen E, Ludvigsson P, Rafnsson V. Autism spectrum disorders in children with a history of infantile spasms: a population-based study. J Child Neurol 2007; 22: 1102-7.
34. Tuchman R, Moshé SL, Rapin I. Convulsing toward the pathophysiology of autism. Brain Dev 2008; Nov 8 [Epub ahead of print].
35. Wong M. Mechanisms of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development with abnormal glioneuronal proliferation. Epilepsia 2008; 49: 8-21.
36. Pérez-Jiménez A, Villarejo FJ, Fournier del Castillo MC, García-Peñas JJ, Carreño M. Continuous giggling and autistic disorder associated with hypothalamic hamartoma. Epileptic Disord 2003; 5: 31-7.
37. Martín-Murcia F, García-Peñas JJ, Motos-Alarcos A. Autismo y lesiones estructurales del lóbulo temporal: presentación de seis casos. Rev Psiquiatr Psicol Niño y Adolesc 2001; 2: 61-7.
38. Carracedo A, Martín-Murcia F, García-Peñas JJ, Ramos J, Cassinello E, Calvo MD. Síndrome autista asociado a epilepsia temporal refractaria. Rev Neurol 1995; 23: 1239-41.
39. Deonna T, Ziegler AL, Moura-Serra J, Innocenti G. Autistic regression in relation to limbic pathology and epilepsy: report of two cases. Dev Med Child Neurol 1993; 35: 166-76.
40. Mundy P. Annotation: the neural basis of social impairments in autism: the role of the dorsal medial-frontal cortex and anterior cingulate system. J Child Psychol Psychiatry 2003; 44: 793-809.
41. Tuchman R. Autism. Neurol Clin 2003; 21: 915-32.
42. Allman JM, Watson KK, Tetreault NA, Hakeem AY. Intuition and autism: a possible role for von Economo neurons. Trends Cogn Sci 2005; 9: 367-73.
43. Roulet-Pérez E. Syndromes of acquired epileptic aphasia and epilepsy with continuous spike-waves during sleep: models for prolonged cognitive impairment of epileptic origin. Semin Pediatr Neurol 1995; 2: 269-77.
44. García-Peñas JJ. Tratamiento con fármacos antiepilépticos en los síndromes de regresión autista. Rev Neurol 2005; 40 (Supl 1): S173-6.
45. García-Peñas JJ. Autismo, epilepsia y enfermedad mitocondrial: puntos de encuentro. Rev Neurol 2008; 46 (Supl 1): S79-85.
46. Cross JH, McLellan A, Davies S, Heyman I. Autism spectrum disorders in children with temporal lobe epilepsy. In Arzimanoglou A, Aldenkamp A, Cross H, Lassonde M, Moshé SL, Schmitz B, eds. Cognitive dysfunction in children with temporal lobe epilepsy. Esher: John Libbey Eurotext; 2005. p. 67-74.
47. Rutter ML. Psycho-social disorders in childhood, and their outcome in adult life. J R Coll Phys Lond 1970; 4: 211-8.
48. Austin JK, Dunn DW, Huster GA. Childhood epilepsy and asthma: changes in behavior problems related to gender and change in condition severity. Epilepsia 2000; 41: 615-23.
49. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. Dev Med Child Neurol 2003; 45: 292-5.
50. Lindsay J, Ounsted C, Richards P. Long-term outcome in children with temporal lobe seizures. III: Psychiatric aspects in childhood and adult life. Dev Med Child Neurol 1979; 21: 630-6.
51. McLellan A, Davies S, Heyman I, Harding B, Harkness W, Taylor D, et al. Psychopathology in children with epilepsy before and after temporal lobe resection. Dev Med Child Neurol 2005; 47: 666-72.
52. Austin JK, Risinger MW, Beckett LA. Correlates of behavior problems in children with epilepsy. Epilepsia 1992; 33: 1115-22.
53. Oostrom KJ, Smeets-Schouten A, Kruitwagen CL, Peters AC, Jennekens-Schinkel A, Dutch Study Group of Epilepsy in Childhood. Not only a matter of epilepsy: early problems of cognition and behavior in children with 'epilepsy only' –a prospective, longitudinal, controlled study starting at diagnosis. Pediatrics 2003; 112: 1338-44.
54. Glosser G, Zwil AS, Glosser DS, O'Connor MJ, Sperling MR. Psychiatric aspects of temporal lobe epilepsy before and after anterior temporal lobectomy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 53-8.
55. Szabó CA, Wyllie E, Dolske M, Stanford LD, Kotagal P, Comair YG. Epilepsy surgery in children with pervasive developmental disorder. Pediatr Neurol 1999; 20: 349-53.
56. Neville BG, Harkness WF, Cross JH, Cass HC, Burch VC, Lees JA, et al. Surgical treatment of severe autistic regression in childhood epilepsy. Pediatr Neurol 1997; 16: 137-40.
57. Danielsson S, Rydenhag B, Uvebrant P, Nordborg C, Olsson I. Temporal lobe resections in children with epilepsy: neuropsychiatric status in relation to neuropathology and seizure outcome. Epilepsy Behav 2002; 3: 76-81.
58. Sweeten TL, Posey DJ, Shekhar A, McDougle CJ. The amygdala and related structures in the pathophysiology of autism. Pharmacol Biochem Behav 2002; 71: 449-55.
59. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. Nature 1994; 372: 669-72.
60. Ledo-Varela MT, Giménez-Amaya JM, Llamas A. El complejo amigdalino humano y su implicación en los trastornos psiquiátricos. An Sist Sanit Navar 2007; 30: 61-74.
61. Rapin I, Katzman R. Neurobiology of autism. Ann Neurol 1998; 43: 7-14.
62. Kemper TL, Bauman M. Neuropathology of infantile autism. J Neuropathol Exp Neurol 1998; 57: 645-52.
63. Heltzler BE, Griffin JL. Infantile autism and the temporal lobe of the brain. J Autism Dev Disord 1981; 9: 153-7.
64. Bachevalier J. Medial temporal lobe and autism: a putative animal model in primates. J Autism Dev Disord 1996; 26: 217-20.
65. Malkova L, Mishkin M, Suomi SJ, Bachevalier J. Socioemotional behavior in adult rhesus monkeys after early versus late lesions of the medial temporal lobe. Ann N Y Acad Sci 1997; 807: 538-40.
66. Sajdyk TJ, Shekhar A. Sodium lactate elicits anxiety in rats after repeated GABA receptor blockade in the basolateral amygdala. Eur J Pharmacol 2000; 394: 265-73.
67. Sajdyk TJ, Shekhar A. Excitatory amino acid receptors in the basolateral amygdala regulate anxiety responses in the social interaction test. Brain Res 1997; 764: 262-4.
68. Wolterink G, Daenen LE, Dubbeldam S, Gerrits MA, Van Rijn R, Kruse CG, et al. Early amygdala damage in the rat as a model for neurodevelopmental psychopathological disorders. Eur Neuropsychopharmacol 2001; 11: 51-9.
69. Howard MA, Cowell PE, Boucher J, Broks P, Mayes A, Farrant A, et al. Convergent neuroanatomical and behavioural evidence of an amygdala hypothesis of autism. Neuroreport 2000; 11: 2931-5.
70. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Wei T, Hof P, Cartwright C, Bienstock CA, et al. Limbic circuitry in patients with autism spectrum disorders studied with positron emission tomography and magnetic resonance imaging. Am J Psychiatry 2000; 157: 1994-2001.
71. Schumann CM, Hamstra J, Goodlin-Jones BL, Lotspeich LJ, Kwon H, Buonocore MH, et al. The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. J Neurosci 2004; 24: 6392-401.
72. Otsuka H, Harada M, Mori K, Hisaoka S, Nishitani H. Brain metabolites in the hippocampus –amygdala region and cerebellum in autism: an 1H-MR spectroscopy study. Neuroradiology 1999; 41: 517-9.
73. Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, Bullmore ET, Brammer MJ, Simmons A, et al. Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. Eur J Neurosci 1999; 11: 1891-8.
74. Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. Brain 2000; 123: 1838-44.
75. Raymond GV, Bauman ML, Kemper TL. Hippocampus in autism: a Golgi analysis. Acta Neuropathol 1996; 91: 117-9.
76. Marin JC, Moura PJ, Cysneiros RM, Colugnati DB, Cavalheiro EA, Scorza FA, et al. Temporal lobe epilepsy and social behavior: an animal model for autism? Epilepsy Behav 2008; 13: 43-6.
77. Bachevalier J. Medial temporal lobe structures and autism: a review of clinical and experimental findings. Neuropsychologia 1994; 32: 627-48.
78. Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, Aylward EH, Echelard D, Artru AA, et al. Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. Neurology 2002; 59: 184-92.
79. Saitoh O, Courchesne E, Egaas B, Lincoln AJ, Screibman L. Cross-sectional area of the posterior hippocampus in autistic patients with cerebellar and corpus callosum abnormalities. Neurology 1995; 45: 317-24.
80. Piven J, Bailey J, Ranson BJ, Arndt S. No difference in hippocampus volume detected on magnetic resonance imaging in autistic individuals. J Autism Dev Disord 1998; 28: 105-10.
81. Saitoh O, Karns CM, Courchesne E. Development of the hippocampal

formation from 2 to 42 years: MRI evidence of smaller area dentata in autism. Brain 2001; 124: 1317-24.
82. Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, O'Brien LM, Lange N, Bakardjiev A, et al. Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys. Brain 2003; 126: 1182-92.
83. Rojas DC, Smith JA, Benkers TL, Camou SL, Reite ML, Rogers SJ. Hippocampus and amygdala volumes in parents of children with autistic disorder. Am J Psychiatry 2004; 161: 2038-44.
84. Rojas DC, Camou SL, Reite ML, Rogers SJ. Planum temporale volume in children and adolescents with autism. J Autism Dev Disord 2005; 35: 479-86.
85. Hetzler BE, Griffin, JL. Infantile autism and the temporal lobe of the brain. J Autism Dev 1981; 9: 153-7.
86. Palmen SJ, Van Engeland H. Review on structural neuroimaging findings in autism. J Neural Transm 2004; 111: 903-29.
87. Gutiérrez GC, Smalley SL, Tanguay PEJ. Autism in tuberous sclerosis complex. Autism Dev Disord 1998; 28: 97-103.
88. Smalley SL. Autism and tuberous sclerosis. J Autism Dev Disord 1998; 28: 407-14.
89. Chou IJ, Lin KL, Wong AM, Wang HS, Chou ML, Hung PC, et al. Neuroimaging correlation with neurological severity in tuberous sclerosis complex. Eur J Paediatr Neurol 2008; 12: 108-12.
90. Bolton PF, Park RJ, Higgins JN, Griffiths PD, Pickles A. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. Brain 2002; 125: 1247-55.
91. Dager SR, Wang L, Friedman SD, Shaw DW, Constantino JN, Artru AA, et al. Shape mapping of the hippocampus in young children with autism spectrum disorder. AJNR Am J Neuroradiol 2007; 28: 672-7.
92. Endo T, Shioiri T, Kitamura H, Kimura T, Endo S, Masuzawa N, et al. Altered chemical metabolites in the amygdala-hippocampus region contribute to autistic symptoms of autism spectrum disorders. Biol Psychiatry 2007; 62: 1030-7.
93. Boddaert N, Chabane N, Barthélemy C, Bourgeois M, Poline JB, Brunelle F, et al. Bitemporal lobe dysfunction in infantile autism: positron emission tomography study. J Radiol 2002; 83: 1829-33.
94. Boddaert N, Zilbovicius M. Functional neuroimaging and childhood autism. Pediatr Radiol 2002; 32: 1-7.
95. Zilbovicius M, Meresse I, Chabane N, Brunelle F, Samson Y, Boddaert N. Autism, the superior temporal sulcus and social perception. Trends Neurosci 2006; 29: 359-66.
96. Zilbovicius M, Meresse I, Boddaert N. Autism: neuroimaging. Rev Bras Psiquiatr 2006; 28 (Suppl 1): S21-8.
97. Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline JB, Remy P, Mangin JF, et al. Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. Am J Psychiatry 2000; 157: 1988-93.
98. Boddaert N, Chabane N, Gervais H, Good CD, Bourgeois M, Plumet MH, et al. Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: a voxel-based morphometry MRI study. Neuroimage 2004; 23: 364-9.
99. Hashimoto T, Sasaki M, Sugai K, Hanaoka S, Fukumizu M, Kato T. Paroxysmal discharges on EEG in young autistic patients are frequent in frontal regions. J Med Invest 2001; 48: 175-80.
100. Bolton PF. Neuroepileptic correlates of autistic symptomatology in tuberous sclerosis. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2004; 10: 126-31.
101. Deonna T. Cognitive and behavioral disturbances as epileptic manifestations in children: an overview. Semin Pediatr Neurol 1995; 2: 254-60.
102. Asano E, Chugani DC, Muzik O, Behen M, Janisse J, Rothermel R, et al. Autism in tuberous sclerosis complex is related to both cortical and subcortical dysfunction. Neurology 2001; 57: 1269-77.
103. Rapin I. Autistic children: diagnosis and clinical features. Pediatrics 1991; 87: 751-60.
104. Acosta MT, Pearl PL. The neurobiology of autism: new pieces of the puzzle. Curr Neurol Neurosci Rep 2003; 3: 149-56.
105. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. II: Epilepsy. Pediatrics 1991; 88: 1219-25.
106. Robinson RO, Baird G, Robinson G, Simonoff E. Landau-Kleffner syndrome: course and correlates with outcome. Dev Med Child Neurol 2001; 43: 243-7.
107. McVicar KA, Ballaban-Gil K, Rapin I, Moshé SL, Shinnar S. Epileptiform EEG abnormalities in children with language regression. Neurology 2005; 65: 129-3 1.
108. Canitano R, Luchetti A, Zappella M. Epilepsy, electroencephalographic abnormalities, and regression in children with autism. J Child Neurol 2005; 2: 27-31.
109. Bednarek N, Motte J, Soufflet C, Plouin P, Dulac O. Evidence of late-onset infantile spasms. Epilepsia 1998; 39: 55-60.
110. Fohlen M, Bulteau C, Jalin C, Jambaque I, Delalande O. Behavioural epileptic seizures: a clinical and intracranial EEG study in 8 children with frontal lobe epilepsy. Neuropediatrics 2004; 35: 336-45.
111. Deonna T, Ziegler AL. Hypothalamic hamartoma, precocious puberty and gelastic seizures: a special model of 'epileptic' developmental disorder. Epileptic Disord 2000; 2: 33-7.
112. DeLong GR, Heinz ER. The clinical syndrome of early-life bilateral hippocampal sclerosis. Ann Neurol 1997; 42: 11-7.
113. VanLandingham KE, Heinz ER, Cavazos JE, Lewis DV. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. Ann Neurol 1998; 43: 413-26.
114. Uldall P, Sahlholdt L, Alving J. Landau-Kleffner syndrome with onset at 18 months and an initial diagnosis of pervasive developmental disorder. Eur J Paediatr Neurol 2000; 4: 81-6.
115. Muñoz-Yunta JA, Ortiz T, Palau-Baduell M, Martín-Muñoz L, Salvadó-Salvadó B, Valls-Santasusana A, et al. Magnetoencephalographic pattern of epileptiform activity in children with early-onset autism spectrum disorders. Clin Neurophysiol 2008; 119: 626-34.
116. Muñoz-Yunta JA, Salvadó-Salvadó B, Ortiz T, Amo C, Fernández-Lucas A, Maestú F, et al. Clínica de la epilepsia en los trastornos del espectro autista. Rev Neurol 2003; 36: 61-70.

AUTISM, EPILEPSY AND TEMPORAL LOBE PATHOLOGY

Summary. Introduction. *The social, language, and behavioral problems that occur with autism suggest that the syndrome affects a functionally diverse and widely distributed set of neural systems. The temporal lobe is an important part of the social brain, and manifests morphological and functional alterations in autism spectrum disorders (ASD).* Aim. *To describe the relationship between autism, epilepsy and temporal lobe dysfunction.* Development. *Psychopathology is common in children with temporal lobe epilepsy, with over-representation of ASD and unusual disruptive behaviour disorders. Behaviors associated with damage to the amygdala and related temporal lobe structures in humans and nonhuman primates are strikingly similar to those seen in autism. The anatomic alterations observed in patients with temporal lobe epilepsy involve those structures responsible for social brain functioning, mainly amygdala, hippocampus and superior temporal sulcus. This is supported by studies demonstrating associations among temporal lobe epilepsy, ASD, and neuroimaging alterations in the hippocampus and amygdala.* Conclusions. *The complex relationship between autism and epilepsy, as reflected in the autism-temporal lobe epilepsy phenotype, provides a bridge to further knowledge of shared neuronal networks that can account for both the autisms and the epilepsies. There is a critical early stage of brain maturation during which temporal lobe epilepsy perturbs the development of brain systems that underpin social intelligence and possibly other cognitive skills, disrupting normal cortical organization and circuitry, thereby inducing an ASD. It's difficult to know if these patients became autistic because of repetitive epileptic seizures and/or persistent epileptiform activity on the EEG or because of the epileptogenic and psychopathological effects of temporal lobe lesions during early development (infancy and early childhood). [REV NEUROL 2009; 48 (Supl 2): S35-45]*

Key words. *Amygdala. Autism. Autistic regression. Epilepsy. Hippocampus. Pervasive developmental disorders. Superior temporal sulcus. Temporal lobe.*