

Autismo en la esclerosis tuberosa

Raúl Calderón González* ♦ Jorge Treviño Welsh* ♦ Arabella Calderón Sepúlveda**

Resumen

Durante los últimos cinco años, se ha reconocido una alta incidencia de autismo en niños con esclerosis tuberosa; creemos que esta asociación pudiera ser más que una simple coincidencia y que el espectro de comportamientos autistas está relacionado en gran parte a la localización anatómica de los tuberos corticales en las áreas frontal y temporoparietal. En este estudio reportamos nuestra experiencia con 27 niños vistos consecutivamente, 12 masculinos y 15 femeninos con un diagnóstico de esclerosis tuberosa de acuerdo a los criterios diagnósticos establecidos por el Comité de Criterios de la Asociación Americana de Esclerosis Tuberosa. Estos niños fueron estudiados durante el periodo de 1988 a 1990. Sus edades fluctuaron entre 18 meses y 16 años (media: 6.5 años); 24 tenían epilepsia y estaban recibiendo tratamiento antiepiléptico. Siete de los 27 pacientes cumplió con los criterios diagnósticos de autismo de acuerdo al DSM-III-R. El comportamiento autista se hizo evidente en todos ellos hacia los tres y medio años de edad. Los siete niños tenían retraso mental. En cinco de los siete niños los estudios de neuroimagen mostraron calcificaciones subependimarias y tubos corticales de predominio frontal y temporo-parietal. En un niño el TAC fue normal y en el otro no se efectuó. Cinco fueron niñas y todas presentaron síndrome de West. Dos fueron niños y ninguno tuvo convulsiones. La mayoría de los casos reportados de niños con esclerosis tuberosa y autismo han tenido síndrome de West. En nuestros pacientes, cinco de los siete niños con autismo tuvieron ese síndrome. Aunque es evidente que el comportamiento autista, al igual que el retraso mental y la epilepsia, son manifestaciones de una disfunción cerebral común y subyacente probablemente relacionada a la localización anatómica de los tuberos corticales, su diagnóstico es importante en la planeación de estimulación especial y de programas de enseñanza y por la posibilidad de un manejo farmacológico futuro más específico.

Palabras claves: autismo, esclerosis tuberosa, síndrome de West.

Summary

During the last five years, it has been recognized a very high incidence of autism in children affected by tuberous sclerosis; we believe that this association may be more than just a coincidence and that it may be that the autistic behavior spectrum is related to a great extent, to the anatomic localization of tubers in the frontal and temporoparietal areas. In this study we report our experience with 27 consecutive children, 12 boys and 15 girls with a diagnosis of tuberous sclerosis confirmed by clinical and MRI and or CT findings according to the diagnostic criteria developed by the Diagnosis Criteria Committee of the National Tuberous Sclerosis Association. They were studied during the period of 1988 to 1990. Ages range from 18 months to 16 years (mean: 6.5 years). Twenty four had epilepsy and were receiving antiepileptic treatment. Seven of the 27 children (25.9 per cent) fulfilled the diagnostic criteria for autistic disorder according to the DSM-III-R. The autistic behavior was evident in all of them by three and half years. The seven children had mental retardation. MRI and CT findings with subependymal calcifications and cortical tubers of frontal and temporoparietal predominance were seen in five of the seven autistic children. In one child, CT was normal and in the other it was not performed. Five were girls and all had West syndrome; two were boys and neither had seizures. Most of the reported cases of children with tuberous sclerosis and autism had experiences West syndrome. In our patients, five of the seven children with autism had west syndrome. Although it is evident that autistic behavior, like mental retardation and epilepsy are manifestations of a common underlying brain dysfunction probably related to the anatomical localization of the cortical tubers, its diagnosis is important in planning special stimulation and teaching programs and for the possibility of future pharmacologic management.

Key words: Autism, tuberous sclerosis, West syndrome.

*Departamento de Neurología

**Departamento de Neuropsicología del Centro Neurológico para niños y adolescentes e Instituto de Estudios Neuropediátricos, A.C. Monterrey, N.L.

Introducción

En 1943 Leo Kanner, psiquiatra infantil del Hospital de Johns Hopkins, publicó su trabajo clásico "trastornos autistas del contacto afectivo"¹, en el cual describió a 11 niños cuyas características comunes esenciales parecían que constituirían un nuevo síndrome: incapacidad para establecer comunicación con otros, obsesión por las cosas monótonas, falla en la adquisición de lenguaje comunicativo, frialdad e indiferencia, preocupación por manipular objetos pequeños e inhabilidad para anticipar la inminencia de ser cargado. Al año siguiente el investigador nombró a este síndrome "autismo infantil temprano", para enfatizar el momento de las primeras manifestaciones.

Kanner aplicó el término "autismo" (que significaba una autoabsorción mórbida) extrapolándolo de la literatura de la esquizofrenia, a falta de una mejor alternativa; pero él mismo enfatizó que la similitud entre la esquizofrenia y el autismo era sólo superficial. A pesar de los esfuerzos de Kanner, el autismo fue visto por muchos, en las siguientes décadas, como una forma temprana de esquizofrenia infantil². De hecho, no fue sino hasta 1978 en la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD)³ y en el Manual de Diagnóstico y Estadística de Enfermedades Mentales (DSM-III) de 1980, que al autismo se le consideró como una condición independiente de la esquizofrenia infantil.

Los primeros años de la historia del autismo fueron dominados por las teorías psicogénicas en relación con su etiología. Desde entonces, éstas han sido invalidadas; en aquel momento se originaron fundamentalmente partiendo de la descripción de Kanner, de los padres de niños autistas como faltos de emoción y remotos. Estas observaciones desencadenaron un gran número de teorías psicodinámicas de la etiología del autismo. La premisa básica de estas teorías fue expresada por Kanner en sus comentarios a la revista TIME (julio 25 de 1960): "los niños con autismo infantil temprano son el producto de padres altamente organizados y profesionales, fríos y racionales que apenas se descongelaron lo suficiente para producir al niño"⁴.

De acuerdo a las teorías psicogénicas, el comportamiento del niño autista era el resultado de una pobre maduración de parte de los padres, particularmente de madre, lo cual trajo como consecuencia el entonces popular eufemismo de "la madre refrigerador"⁵. El tratamiento prescrito para esta supuesta psicopatología era psicoterapia prolongada para ambos padres y para el niño y frecuentemente la recomendación de retirar al niño del hogar y colocarlo con padres sustitutos o en instituciones que supuestamente pudieran proveer un medio ambiente más adecuado.

La alta incidencia de epilepsia en pacientes con autismo (25 por ciento)⁶, así como la alta incidencia de electroencefalogramas anormales (del 20 al 80 por ciento)⁶, fueron de las primeras observaciones disponibles para respaldar la base neurológica del autismo.

El reconocimiento de los casos de autismo secundario, principió cuando Desmont en 1967⁷ y subsecuentemente Ches en 1971,⁸ observaron que del seis al 21 por ciento de los niños con síndrome de rubéola congénita tenían un comportamiento autista. A partir de entonces se han identificado múltiples casos de comportamiento autista asociado a síndrome neurológico establecido, tales como fenilcetonuria, síndrome de West, hidrocefalia, antecedentes de hiperbilirrubinemia, síndrome del cromosoma x frágil y esclerosis tuberosa, entre otros⁹.

El autismo es un severo trastorno del comportamiento en el desarrollo, de origen neurológico. De tres a 21 niños de cada 10,000 nacidos vivos presentan autismo y alrededor del 80 por ciento de ellos tienen retraso mental¹⁰.

En la actualidad es claro que el autismo no presenta una sola enfermedad, sino más bien un síndrome que designa a personas con ciertas características conductuales de múltiples etiologías biológicas, de severidad variable.

Es razonable suponer que la disfunción de una red neuronal específica responsable del síndrome de autismo pueda ser secundaria a una amplia variedad de agresiones al cerebro en desarrollo. Las agresiones que alteran al cerebro en desarrollo probablemente afectan más de un sistema o red neuronal y, por lo tanto, no nos debe sorprender que más de un síndrome clínico pueda coexistir en un niño en particular. A los pacientes con trastornos médicos específicos que se asocian con autismo, deberán diagnosticarse como pacientes que presentan ambos, el autismo y el proceso médico asociado.

El autismo sería un síndrome de disfunción neurológica manifestado por un trastorno en el comportamiento¹⁰. La mayoría de los niños que padecen dicho proceso médicos asociados presentan otras manifestaciones de déficit neurológico pero no autismo, lo cual sugiere que el sitio de la patología en el cerebro, más que su etiología, determinan la presencia o no de sintomatología autista¹⁰, así como su amplio aspecto de manifestaciones. En 1880 Bourneville describió por vez primera los hallazgos neurológicos y patológicos de la esclerosis tuberosa, nombre que utilizó para designar a las lesiones cerebrales de una niña de 15 años de edad con convulsiones desde la infancia, hemiplejía derecha y retraso mental¹¹. El Complejo de Esclerosis Tuberosa (CET) es una enfermedad que afecta todos los tejidos. Patológicamente es un desorden la proliferación, migración y diferenciación celular que se transmite en forma autosómica dominante, con alta penetración y expresividad variable². El término *Complejo* enfatiza la multiplicidad de órganos afectados.

Desde su descripción original, el interés en las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas del CET, incluyendo epilepsia, retraso mental, déficit motor y alteración del comportamiento y nefropatía, ha continuado incrementándose, por ser de las más frecuentes y de mayor repercusión personal, familiar y social³. A pesar de los importantes adelantos en su diagnóstico y estudio con los procedimientos de neuroimagen y de

video EEG, existen muchas preguntas por contestar en referencia con la posible relación entre el número y localización de los tuberos corticales y las manifestaciones epilépticas y neuroconductuales, y en particular con la recientemente reconocida asociación con el autismo¹⁴.

Hipótesis. - El espectro clínico del síndrome de autismo aparentemente es una manifestación relativamente frecuente en la esclerosis tuberosa, y su presencia pudiera estar determinada por la localización anatómica de los tuberos corticales.

Objetivo. - Analizar la asociación del aspecto clínico del síndrome de autismo en pacientes con esclerosis tuberosa y su posible relación con otras manifestaciones del CET, como la epilepsia y el retraso mental, y la localización anatómica de los tuberos corticales determinados con estudios de neuroimagen.

Material y método

Se estudiaron consecutivamente 27 niños, 12 masculino y 15 femeninos, con el diagnóstico de esclerosis tuberosa confirmando clínicamente y por neuroimagen (IRM y/o TAC), vistos en consulta en el Centro Neurológico para Niños y Adolescentes en Monterrey, N.L., México, durante el periodo de enero de 1988 a diciembre de 1990.

Las edades de los niños fluctuaron entre los 18 meses y 16 años con una medida de 6.7 años. Veinticuatro tenían epilepsia y de éstos 10 tenían síndrome de West; todos ellos recibían antiepilépticos. Se efectuó electroencefalograma en todos los niños. Todos ellos excepto uno, se estudiaron con IRM y/o TAC. Se registró la edad en que se estableció el diagnóstico de autismo y de la primera convulsión, así como la presencia de retraso mental y el tipo de farmacoterapia.

Se emplearon como criterios diagnósticos de inclusión para la esclerosis tuberosa los establecidos por el Comité de Criterio de Diagnósticos de la Asociación Nacional de Esclerosis Tuberosa de los Estados Unidos de América¹⁵ (Cuadro I) y los criterios diagnósticos para autismo publicados por la Asociación Psiquiátrica Americana en la edición revisada en 1987 del Manual de Diagnóstico y Estadística de Desórdenes Mentales (DSM-III-R)¹⁶ (Cuadro 2)

Veintiuno de los 27 niños fueron investigados con un batería de pruebas neuropsicológicas incluyendo las escalas de inteligencia de Wechsler (WPPSI, WISC-R) escala de Minnesota para pre-escolares, test de habilidades psicolingüísticas de Illinois, test de vocabulario de Peabody, escala de conducta adaptativo-social de Vinneland, inventario perfil CENNA para el niño autista¹⁷ y perfil psicoeducacional del niño autista de Schopler y Rechler. El diagnóstico de autismo se estableció con base en entrevistas con los padres, la evaluación neuropsicológica y la observación repetida.

Resultados

Siete de los 27 niños con esclerosis tuberosa (25.9 por ciento) cumplieron con los criterios diagnósticos para establecer el diagnóstico de autismo según el DSM-III-R. En todos los casos las manifestaciones autistas ya eran evidentes para los tres años y medio de edad. En tres niños el diagnóstico de autismo se sospechó en la primera consulta, en los otros cuatro niños este diagnóstico se consideró dentro del siguiente año a la primera consulta.

Los siete niños con autismo también tenían retraso mental. En dos de los siete niños con autismo se observó un severo comportamiento hiperactivo con impulsividad y agresividad.

De los siete niños con autismo cinco fueron del sexo femenino y todas ellas desarrollaron síndrome de West, para presentar posteriormente epilepsia parcial motora o compleja, frecuentemente con generalización secundaria. El EEG se caracterizó por mostrar hiparritmia típica en tres casos y variante de hiparritmia en dos casos; posteriormente se observaron descargas de punta-honda lenta multifocales distribuidas en todas las regiones de los hemisferios cerebrales. Todos los casos de síndrome de West fueron inicialmente tratados con ACTH y posteriormente con antiepilépticos del tipo de ácido valproico y carbamazepina principalmente. Dos de los niños con autismo fueron del sexo masculino y ninguno de los dos tuvo epilepsia.

Los estudios de neuroimagen (IRM y/o TAC) mostraron hamartomas seependimarios calcificados con predominio sobre la superficie ependimaria del núcleo caudado y hamartomas (tuberos) con predominio frontal y temporoparietal en cinco de los siete niños con autismo. En un niño el TAC fue normal (no se efectuó IRM), y en otro no se efectuaron estudios de imagen.

Discusión

El autismo es un síndrome de disfunción neurológica¹⁰, con un amplio aspecto de manifestaciones clínicas, su diagnóstico es enteramente clínico, pues en este momento no existe un marcador biológico específico que demuestre la disfunción del sistema o sistemas responsables de su presencia. Los síntomas autistas frecuentemente ocurren en el contexto de otros signos de disfunción cerebral, en nuestra experiencia en 40 de 139 casos de autismo (datos no publicados aún), lo que puede hacer todavía más difícil establecer este diagnóstico.

La asociación autismo con esclerosis tuberosa, la cual no es rara pues Curatolo y col.¹⁸, reportó un 26 por ciento y en nuestro grupo se observó en un 25.9 por ciento, creemos que es más que una simple coincidencia. Hunt¹³, reportó en un estudio de 97 casos de esclerosis tuberosa más de un 50 por ciento con comportamiento psicótico, 59 por ciento con hiperactividad y un 13 por ciento con severa agresividad. En un estudio de seguimiento entre tres y diecinueve años de 193 niños finlandeses con síndrome de West se encontró que un

13 por ciento presentaba autismo¹⁹, la mayoría de los casos reportados de niños con esclerosis tuberosa y autismo han tenido síndrome de West, en nuestro grupo cinco de siete. En el grupo de Hunt y Dennis¹⁴, el 57 por ciento de los niños con esclerosis tuberosa que habían tenido síndrome de West eran autistas, una proporción mucho mayor que el síndrome de West debido a otras causas¹⁹.

Con base en estos hallazgos Hunt y Dennis¹⁴, pensaron que el autismo está más relacionado con la esclerosis tuberosa que con el síndrome de West y que pudiera haber una posible relación entre el comportamiento autista y las calcificaciones límbicas demostradas por el TAC.

Curatolo y Cusmal²⁰, consideraron la existencia de dos grupos de niños con autismo y esclerosis tuberosa, el primero con síndrome de West y comportamiento autista con inicio antes de los dos años de edad y un segundo grupo con inicio del autismo entre los tres y cinco años y de epilepsia parcial motora o espasmos asimétricos tempranamente. En el grupo con síndrome de West los IRM mostraron un predominio de lesiones corticales parieto-temporales y en el segundo grupo las lesiones eran tanto frontales como posteriores, en nuestros cinco casos el predominio fue frontal y temporo-parietal.

Todo parece indicar que el autismo, en la misma forma que el retraso mental y la epilepsia son distintas manifestaciones de un mismo proceso de disfunción cerebral subyacente. Es importante establecer el diagnóstico de autismo en la planeación de programas de enseñanza y de estimulación especial dirigidos a modificar estas manifestaciones en niños con esclerosis tuberosa y por la posibilidad de intervención farmacológica más específica en el futuro.

Conclusión

En la esclerosis tuberosa es frecuente observar (26 por ciento) el espectro sintomático del síndrome de autismo por lo que es importante en cada caso de esclerosis tuberosa buscar intencionadamente las manifestaciones clínicas de autismo.

El autismo en la esclerosis tuberosa puede ser considerado como una disfunción cerebral subyacente, probablemente relacionada con la localización anatómica de los tuberos corticales; por lo tanto, su detección temprana con estudios de neuroimagen (particularmente con IRM) pudiera ser de gran valor pronóstico en los casos de esclerosis tuberosa diagnosticados tempranamente.

Aunque hay una alta asociación (más del 50 por ciento) entre el síndrome de West y el autismo en pacientes con esclerosis tuberosa no parece haber ninguna otra relación entre ellas, que ser ambas manifestaciones clínicas de una disfunción cerebral común.

Es necesaria una mayor investigación correlacionando las manifestaciones clínicas de la epilepsia, el retardo mental y el autismo, con estudios combinados de IRM, PET, y EEG

computarizado para definir la patogénesis de estas manifestaciones, en la esclerosis tuberosa.

Cuadro I

Criterios diagnósticos de la esclerosis tuberosa¹⁵

Características primarias

- Angiofibromas faciales *
- Fibromas ungueales múltiples*
- Tubercortical (confirmado histológicamente).
- Nódulo subependimario o astrocitoma de células gigantes (confirmado histológicamente).
- Nódulo subependimarios calcificados, múltiples, protruyendo hacia el ventrículo (evidencia radiográfica)
- Astrocitomas retinianos múltiples.

Características secundarias

- Familiar de primer grado afectado.
- Rabdomioma cardíaco (confirmación radiográfica o histológica).
- Otros hamartomas retinianos o manchas acrómicas.
- Tuberos cerebrales (confirmación radiográfica).
- Nódulo subependimarios no clasificados (confirmación radiográfica)
- Áreas de piel de naranja (*shagreen pach*)*
- Placas frontales *
- Linfangiomiomatosis pulmonar (confirmación radiográfica).
- Angimiolipoma renal (confirmación radiográfica o histológica)
- Quistes renales (confirmación histológica)

Características terciarias

- Máculas hipomelanóticas*
- Lesiones cutáneas hipo "confetti"*
- Quistes renales (evidencia radiográfica)
- Hoyuelos en el esmalte de los dientes residuales y/o permanentes distribuidos al azhar
- Pólipos rectales hamartomatosos (confirmación histológica)
- Quistes óseos (evidencia radiográfica)

- Linfangiomiomatosis pulmonar (evidencia radiográfica)
- Vías de emigración o heterotopías en la sustancia blanca cerebral (evidencia radiográfica)
- Fibromas gingivales*
- Hamartoma de otros órganos (confirmación histológica)
- Espasmos infantiles (síndrome de West)

*No requiere confirmación histológica si la lesión es clínicamente obvia.

Diagnóstico definido: Una característica primaria, dos características secundarias o una secundaria más dos características terciarias

Diagnóstico probable: Una característica secundaria más una terciaria o tres características terciarias.

Sospecha de diagnóstico: Una característica secundaria o terciaria.

Cuadro 2

Criterios Diagnósticos para el Síndrome de Autismo ².

Deberán estar presentes cuando menos ocho de los siguientes ítems, en los que se incluyan cuando menos dos ítems de A, uno de B y uno de C.

A.- Alteración cualitativa en la interacción social recíproca.

- 1.- Déficit severo para darse cuenta de la existencia o de los sentimientos de otras personas.
- 2.- Búsqueda normal o ausente de alivio en situaciones de malestar.
- 3.- Imitación ausente o defectuosa.
- 4.- Juego social ausente o anormal.
- 5.- Incapacidad marcada para hacer amistad entre otros niños de su misma edad.

B.- Alteración cualitativa en la comunicación verbal y no verbal y en la actividad imaginativa.

1.- Déficit en la comunicación, como el balbuceo, expresión facial, gestos, mímica o lenguaje hablado.

2.- Comunicación no verbal marcadamente anormal, como el empleo del contacto visual, expresión facial, postura corporal, o gestos para iniciar o modular la interacción social.

3.- Ausencia de actividades imaginativas, como la representación de papeles de adulto o caracteres de fantasía o animales; falta de interés en historietas acerca de eventos imaginarios.

4.- Anormalidades en la producción de habla, incluyendo volumen, tono, stress, velocidad, ritmo y entonación.

5.- Anormalidades en la forma y contenido del lenguaje oral, incluyendo su empleo repetitivo y estereotipado.

C.- Repertorio restringido de actividades e intereses

- 1.- Movimientos corporales estereotipados.
- 2.- Preocupación persistente con partes de objetos fijación a objetos poco usuales.
- 3.- Gran molestia por cambios triviales en el ambiente.
- 4.- Insistencia exagerada para seguir rutinas en todos sus detalles.
- 5.- Rango de intereses restringido y preocupación por un interés muy limitado.

D.- Inicio durante la infancia o la niñez

Referencias

- 1.- Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943; 2:217.
- 2.- Minshew NJ, Payton JB. New perspectives in autism, part I: The clinical spectrum of autism. *Curr Probl Pediatr* 1988;18:561.
- 3.- International Classification of Disease, 9 ed. Geneva, World Health Organization. 1978.
- 4.- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorder*, 3 ed. Washington, DC, American Psychiatric Association 1980.
- 5.- Deykin EY, Mac Mahon B. The incidence of seizures among children with autistic symptoms. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 1310.
- 6.- Creak M, Pampiglione G. Clinical and EEG studies on a group of 35 psychotic children. *Dev Med Child Neurol* 1969; 11: 218.
- 7.- Desmond MM, Wilson GS, Melnick JL y cols.. Congenital rubella encephalitis. *J Pediatr* 1967; 71: 311.
- 8.- Chess S, Korn SJ, Fernández PB. Psychiatric disorders of children with congenital rubella. New York, Beunner/Mazel, 1971.
- 9.- Calderón-González R. El niño con disfunción cerebral. México, Editorial Limusa 1990: 177.
- 10.- Rapin I. Autism: A syndrome of neurologic dysfunction. En Pukuyama Y, Zuzuku Y, Kamashita S, Casser P (eds): *Fetal and perinatal neurology*, Basel, Karger, 1992: 1.
- 11.- Bourneville DM. Sclerose Tuberosse des circonvolutions cerebrales: Idiotie et epilepsie hemiplegique. *Arch Neurol (Paris)* 1880; 1: 81.
- 12.- Gómez MR. Phenotypes of the tuberous sclerosis complex with a

- revision of diagnostic criteria. En Johnson WG, Gómex MR (eds): Tuberous sclerosis and allied disorders. Ann NY Acaad SCI 1991; 615:1
- 13.- Hunt A. Tuberous sclerosis: a survey of 97 cases, I. seizures, pertussis immunization and handicap. Dev Med Child Neurol 1983; 25: 346.
- 14.- Hunt A, Dennis J. Psychiatric disorder among children with tuberous sclerosis. Dev Med Child Neurol 1987; 29: 190.
- 15.- Roach ES, Smith M, Huttenlocher P, Bhat M, Alcorn D, Hawley L. Report of the diagnostic criteria committee of the national tuberous sclerosis association. J Child Neurol 1993; 7: 221.
- 16.- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd. revised ed. Washington, D.C. American Psychiatric Association, 1987.
- 17.- Calderón González R, Calderón de Treviño A, Santillán-Flores A. Inventario perfil CENNA de conductas y lenguaje del niño autista. Neurol Neurocirug Psiquiat 1992; 32: 51.
18. Curatolo P, Cusamal R, Cortesi F, Chiron C, Jambaque I, Dulac O. Neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis and allied disorders. Ann NY Acad Sci 1991; 615: 8.