



- ◆ Trabajo realizado por la Biblioteca Digital de la Universidad CEU-San Pablo
- ◆ Me comprometo a utilizar esta copia privada sin finalidad lucrativa, para fines de investigación y docencia, de acuerdo con el art. 37 de la M.T.R.L.P.I. (Modificación del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual del 7 julio del 2006)

Autismo infantil y síndrome de Rett: algunos problemas neuro-biológicos y una aportación casuística

J. NARBONA GARCIA*, M. L. POCH OLIVE*, A. POLAINO-LORENTE**

* *Unidad de Neurología Infantil. Dptos. de Pediatría y Neurología. Clínica Universitaria y Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.* ** *Catedrático de Psicopatología. Universidad Complutense. Madrid.*

RESUMEN

Se comparan 29 niños autistas con 29 controles no autistas y 12 disfásicos, homologados en edad, sexo y CI, en cuanto a antecedentes de agresión orgánica al SNC y sobrecarga genética familiar. En 2/3 de los autistas se constató la presencia de problemas neurobiológicos relacionados con el cuadro comportamental, pero no se encontró asociación significativa de ninguna noxa o tipo de encefalopatía específica con el autismo, exceptuando el síndrome de Rett, exclusivo del sexo femenino, del cual aportamos cinco casos. Los antecedentes familiares fueron más frecuentes en los disfásicos y las agresiones adquiridas del SNC se hallaron con una mayor incidencia en los deficientes mentales no autistas. Muchos de estos datos apoyan las hipótesis etiológicas neuropsicológicas del autismo infantil.

PALABRAS CLAVE: Autismo infantil. Síndrome de Rett. Genética. Encefalopatía. Neuropsicología.

INTRODUCCION

La bibliografía reciente aporta un abultado paquete de datos que, apuntando en diversas direcciones, permite el establecimiento de diferentes hipótesis acerca del sustrato neurobiológico del autista infantil (1-3; 76-80) sin que todavía se haya podido construir una teoría explicativa satisfactoria.

Los modelos neuropsicológicos (4,5,6) tratan de explicar el autismo infantil a través de una supuesta disfunción de los lóbulos temporales, del tálamo y de las regiones frontomesiales del cerebro, fundamentando esta hipótesis en los datos empíricos disponibles de la patología del adulto y del animal experimental. La dilatación atrófica de las astas temporales de los ventrículos cerebrales ha sido confirmada sólo en unos pocos casos por neumoencefalografía, siendo criticable el trabajo de Hauser (7), en lo relativo al diagnóstico de autismo, en algunos de los sujetos de su serie. La pretendida inversión del predominio hemisférico, puesta de manifiesto en la TAC cerebral (8,9), ha sido rebatida en trabajos posteriores (10,11,12,13).

En el ámbito neurofisiológico, numerosos estudios mediante potenciales evocados auditivos (14,15,16,17) han querido poner en relación el autismo con una disfunción tronco-

SUMMARY

A comparison of biological-encephalopathic features in a series of 29 autistic children, 29 non autistic retarded matched controls and 12 disphasic children has been made. In two thirds of autistic patients some organic ethiologic factor and/or encephalopathic anomalies were present, but no specific causal relations could be demonstrated. Genetic antecedents were much more frequent in the disphasic group, and the organic acquired aggressions to CNS were more frequent in the retarded non autistic subjects. In our autistic-retarded-encephalopathic group we include five girls with Rett syndrome. The great amount of evidences on the biological basis of autism in the recent bibliography are discussed. No specific relations can be made at present, but a genetically conditioned biological-neuropsychological basis can be hypothesized.

KEY WORDS: Infantile autism. Rett's syndrome. Genetics. Encephalopathy. Neuropsychological models.

encefálica que, a su vez, generaría el trastorno temporolíbico-talámico, por distorsión estimular. Mediante análisis computarizado de frecuencias EEG, se ha mostrado que los autistas frente a sujetos controles, homologados en edad y C.I., producen menos actividad alfa y más actividades theta y delta, con menor diferenciación intra e interhemisférica (18). Pero todos estos hallazgos son inespecíficos y comunes a varias entidades sindrómicas y no revelarían otra cosa que «el murmullo de ruido», en frase de Tanguay y Edwards (15); es decir, la punta del iceberg del complejo disturbio funcional que está en la base del síndrome autista.

Las investigaciones neuro-bioquímicas siguiendo líneas muy diversas (19,20,21), que abarcan las catecolaminas, los opioides endógenos y los neuropéptidos, no han aportado tampoco resultados consistentes. Junto a ello hay que destacar los actuales estudios de la Universidad de California-Los Angeles (22) que dejan entrever la posible existencia, al menos en un determinado subgrupo de pacientes, de una hiperactividad serotoninérgica relacionable con algunos elementos clínicos del síndrome autista, que puede mejorarse con la administración de fármacos antiserotonínicos. Además, como recientemente se ha constatado (23), hay una recaptación de serotonina significativamente elevada en las plaquetas de los niños autistas y disfásicos frente a los niños controles, por lo que se postula que la hiperactividad serotoninérgica está genéricamente relacionada con la incompetencia verbal, aunque quizás no tan específicamente

con el cuadro global de autismo. Los anteriores autores han encontrado, en los cinco pares de gemelos de su casuística, una alta correspondencia entre ellos, respecto de la hiperse-
rotoninemia.

En lo que respecta a la asociación entre determinadas no-
xas, determinados tipos de encefalopatía infantil y la apa-
rición del autismo, los datos disponibles son relativamente
confusos (24,25,26,27,28,29,30,31). Puede afirmarse que
prácticamente todas las entidades nosológicas neuropediá-
tricas han sido objeto de publicaciones, por asociarse en al-
gunos casos al autismo. Exceptuando los trabajos de Cole-
man (26) y de Garreau y colab. (29), la mayor parte de los
autores suelen hacer referencia a una entidad aislada, des-
de la famosa aportación de Chess (24), sobre la encefalo-
patía rubeólica —con abundante casuística y largo tiempo
de seguimiento—, hasta las numerosas publicaciones de ca-
sos aislados que rayan en lo puramente anecdótico (28,31).
Ciertas publicaciones recientes hacen referencia a la asocia-
ción del autismo a entidades genopáticas bien conocidas y
a la presentación de este síndrome en varios miembros de
la misma familia (29-37). Se ha informado también del des-
cubrimiento de diversas anomalías citogenéticas en niños
autistas que fundamentalmente afectan al cromosoma X
(38-48). Más adelante discutiremos el valor real de estos ha-
llazgos.

El problema que nos hemos planteado es el de la especi-
ficidad de estas asociaciones encefalopático-etiológicas y el
autismo infantil. En esta comunicación trataremos de so-

pesar la implicación o no de los diferentes factores de daño
neuroológico, genético o adquirido, postulados en cuanto a
su posible influencia en la eclosión del autismo infantil. Del
mismo modo, destacaremos la individualidad nosológica del
síndrome de Rett y sus posibles conexiones con el autismo,
en función de los resultados obtenidos en nuestra casuísti-
ca y de los comunicados por la reciente bibliografía.

MATERIAL Y METODO

A. SUJETOS

De un conjunto inicial de 47 pacientes atendidos en nues-
tra Unidad, en cuya evaluación diagnóstica pudo constatar-
se la presencia de conductas autistas, se excluyeron 18 sujetos,
bien por padecer déficits sensoriales graves asociados a de-
ficiencia intelectual severa o profunda, o bien por su comien-
zo tardío y/o por la incompleta configuración sintomatoló-
gica del síndrome autista.

Sólo hemos incluido, pues, para esta investigación a 29
sujetos, 15 varones y 14 hembras, con edades compendi-
das entre los 3 y 14 años y cuyas características comporta-
mentales cumplían los requisitos comúnmente exigidos para
el diagnóstico del autismo infantil (Rutter, 1978; DSM-
III, 1980; 48, 50, 51), coincidiendo al menos en tal diagnós-
tico dos de los autores de este trabajo y un psicólogo de cual-
quiera de los centros de educación especial en donde estos

TABLA I

	n	A	a	Aa	R	r	Rr	L
I Etiología y trastorno neurológico no demostrado	12	17	29	12	17	29	12	
	6	3	9	2	2	4	5	
II Déficit neurológico de etiología no conocida	3	3	6	4	2	6		
III Lesión cerebral adquirida de etiología conocida	1	5	6	2	10	12	1	
IV Antec. genéticos de deficiencias psico-lingüísticas	2	1	3	1	1	3	6	
V Cromosomopatías	1		1	2	2	4		
VI Síndrome de Rett			5	5				
VII Epilepsia	3	11	14	1	10	11	3	

Frecuencias absolutas de las diferentes agrupaciones de factores neurobiológicos de tipo etiológico (I a VII), en cada uno de los subgrupos de sujetos autistas y controles no autistas. Claves de las columnas:

A: Autistas con CI igual o superior a 50.

a: Autistas con CI menor de 50.

Aa: Grupo total de autistas.

R: Sujetos no autistas de inteligencia límite o deficiencia ligera, con CI igual o superior a 50, homologados en edad, sexo y CI a los del subgrupo A.

r: Sujetos no autistas, deficientes mentales, con CI inferior a 50, homologados en edad, sexo y CI al subgrupo a.

Rr: Total de controles retrasados no autistas, homologados al subgrupo Aa.

L: Disfásicos, homologados en edad, sexo y CI a los subgrupos A y R.

La suma de las columnas supera el número de sujetos de cada subgrupo, porque bastantes de ellos presentaban más de un problema neurológico (particularmente la epilepsia se sumó a otros factores de las agrupaciones I a VI).

pacientes recibían tratamiento. De los 29 pacientes estudiados, 12 tenían un cociente intelectual superior a 50 y en los 17 restantes se asociaba una deficiencia intelectual que variaba de moderada a profunda.

De una población de 281 sujetos atendidos por deficiencia mental o defectos de aprendizaje (sin rasgos autistas), hemos seleccionado 29 pacientes homogeneizados uno a uno con el grupo de autistas, en cuanto a las variables edad, cociente intelectual y sexo, y aleatorizados en las demás variables. Hemos incluido además 12 niños disfásicos, homogeneizados en sexo y CI con los del grupo autista (con CI superior a 50), y un grupo de 7 varones deficientes mentales con fragilidad distal del cromosoma X; (estos últimos han sido objeto de una anterior publicación (45).

En la Tabla I se esquematizan los anteriores datos. Designamos (A) a los sujetos autistas con CI superior a 50; (a) a los autistas con CI inferior a 50; (Aa) a la totalidad de la muestra de autistas; (R) a los sujetos del grupo control que no eran disfásicos ni autistas, con CI superior a 50; (r) designa a los deficientes no autistas con CI inferior a 50; (Rr) designa el conjunto de los dos grupos anteriores; y (L) a los sujetos con disfasia.

B. METODO

En todos los casos se realizó una detallada anamnesis y el pertinente examen neuropediátrico. Para la medida del nivel intelectual en los sujetos del grupo control y en los 18 autistas, se han usado las escalas de Bayley, Brunet Lezine, Leiter y WISC, según la edad y el nivel que cada niño presentaba. En 11 pacientes autistas cuyas características comportamentales no se adaptaron a la situación psicométrica reglada, se realizó una estimación aproximada de su nivel de inteligencia, a partir del registro de conductas adaptativas y manipulativas obtenidas durante las sesiones de observación. Para cuantificar y obtener el perfil del comportamiento autista hemos empleado la escala de Schopler (52).

El nivel sociocultural ha sido calificado de alto, medio y bajo, en función de los estudios y profesión del padre y/o de la madre. Los antecedentes familiares, en lo que respecta a funciones psico-lingüísticas, han sido dicotomizados como ausentes o presentes.

En todos los sujetos autistas y controles se ha practicado un EEG y la determinación cuantitativa de aminoácidos en sangre y orina. La TAC cerebral (Tomografía Axial Computerizada) fue practicada en todos los pacientes autistas y en los 16 sujetos del grupo control. Un cariotipo con técnicas de bandas para estudio de la fragilidad cromosómica ha sido realizado en once autistas (Aa) y en once sujetos del grupo control (Rr).

Se ha empleado el chi-cuadro con corrección de Yates como test estadístico no paramétrico de asociación o independencia de las variables etiológicas de tipo neurológico, respecto de los distintos grupos de sujetos, comparados dos a dos. Se ha aplicado la *t* de Student como contraste para la comparación de las medias de las puntuaciones obtenidas en la escala de Schopler, en los niños autistas, con y sin evidencia de daño neurológico.

RESULTADOS

En lo que respecta al nivel socio-cultural familiar no hemos encontrado ninguna asociación significativa respecto a la presencia o ausencia de autismo infantil en los sujetos de esta investigación.

En cuanto a las variables neurológicas (considerando las frecuencias absolutas que se muestran en la tabla I), hemos de hacer constar algunos hechos relevantes. Existían antecedentes de incompetencia psicolingüística familiar en el 50% (6/12) de los sujetos disfásicos (L), frente a sólo un 16% (6/12) en el grupo de autistas con CI superior a 50 (A). La presencia de encefalopatía adquirida con noxa conocida, prenatal o perinatal, pudo demostrarse en 10 de los 17 retrasados no autistas con CI inferior a 50 (r), y sólo en 5 de los 17 autistas deficitarios (a), proporción, por tanto, de 2:1, a favor de los no autistas. Por otra parte, no se pudo demostrar ningún agente etiológico, ni signos de daño cerebral en 9/29 autistas y en 4/29 controles no autistas.

Así pues, de los resultados obtenidos se deriva lo que sigue: 1º, la frecuencia de antecedentes familiares es tres veces mayor en los disfásicos que en los autistas; 2º las encefalopatías adquiridas con noxa conocida son doblemente más frecuentes en los deficientes no autistas que en los autistas deficitarios; y 3º, por el contrario, es doblemente más frecuente la no asociación a daño neurológico y/o a etiologías demostrables en autistas que en no autistas, sólo para los sujetos con CI superior a 50. Estos datos, empero, tan sólo tienen intención mostrativa pero no valor demostrativo, ya que con el test chi-cuadrado no se observó asociación significativa de ninguna categoría etiológica y/o neurológica específicas con la presencia o ausencia de autismo.

Por otra parte, en el conjunto de los autistas (Aa) no se observaron diferencias significativas en cuanto a la severidad del autismo (escala de Schopler), comparando el subgrupo de pacientes con evidencia de etiología orgánica y/o daño neurológico (n = 20; 69%), frente al subgrupo en el que no se pudo confirmar la presencia de ningún factor orgánico (n = 9; 31%).

La epilepsia estuvo presente en el 50% (14/24) de los Aa y en el 38% (11/29) de los Rr; no se asocia significativamente a la presencia o ausencia de autismo pero aparece en ambos grupos con más constancia cuando el CI es más bajo. La existencia de cromosomopatías tampoco aparece asociada a la presencia o ausencia de autismo; este resultado de nuestra investigación tiene la limitación de que en sólo 11 sujetos Aa y en 11 Rr se realizaron estudios citogenéticos con técnicas para bandedo y fragilidad; se señala el hallazgo de fragilidad X (q 22) en una niña del grupo A.

Por otra parte, hemos de destacar en el subgrupo (a) la inclusión de 5 pacientes del sexo femenino con las características clínicas típicas del síndrome de Rett, que se detallan en la Tabla II.

Su perfil comportamental que, a través de la escala de Schopler se ha mostrado globalmente superponible al de cuatro niñas autistas no Rett de nuestro subgrupo (a), posee, no obstante, características diferenciales que más adelante comentaremos, por lo que constituyen una entidad separable dentro de las encefalopatías con comportamiento autista.

TABLA II

Características	1 Yol.	2 sil.	Pacientes 3 Man.	4 Val.	5 Lei.
Edad comienzo	20 meses	15 meses	17 meses	18 meses	12 meses
Edad actual	11 años	7 años	7 años-8 m.	7 años-3 m.	6 años-1 mes
Déficit intelectual	Profundo	Severo	Profundo	Severo	Severo
Autismo (grado)	Severo	Moderado	Severo	Severo	Moderado
Apraxia manual	++	+++	+++	+++	++
Esteretipias manuales	++	+++	+++	+++	+
Esteretipias respiratorias	+++	++	+++	+++	+ -
Lenguaje	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	+ -
Hipotonía	+ (6 a)	++ (10 m)	+++ (20 m)	++ (3 a)	+ (18 m)
Ataxia	-	++ (7 m)	++ (22 m)	+ (4 a)	++ (12 m)
Signos piramidales	+ (9 a)	++ (5 a)	+ (6 a)	++ (5 a)	+ (5 a)
Distonía pies	+ (9 a)	+ (4 a 8 m)	+++ (5 a)	+++ (5 a)	+ (6 a)
Escoliosis	++ (9 a)	-	-	+ (7 a)	-
Deambulaci3n, cese	+ (3 a)	+ (2 a)	+ (4 a)	+ (3 a)	-
Epilepsia	+ (3 a)	+ (4 a)	+ (3 a)	+ (4 a)	+ (2 a 6 m)
TAC cerebral	Normal	Normal	Atrof. difusa	Atrof. difusa	Normal
Cariotipo	Normal femenino	Normal femenino	Normal femenino	Normal femenino	Normal femenino
Amoniemia	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Aminoácidos	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

se esquematizan las características de las 5 pacientes, todas del sexo femenino, afectas del síndrome de Rett. Para una explicaci3n más detallada de la configuraci3n del síndrome véase el apartado de discusi3n de este artículo. Entre paréntesis se indican las edades de aparici3n de cada síntoma, en años (a) o en meses (m).

DISCUSION

Aunque el síndrome autista, desde su inicial descripci3n por Kanner (53) hasta bien avanzados los años sesenta, ha sido explicado causalmente por factores psicogenéticos, las investigaciones más recientes evidencian la existencia de un terreno biológico abonado para la eclosi3n del cuadro. No obstante, ni de nuestros resultados ni de los datos disponibles en la bibliografía podemos concluir que un tipo preciso de encefalopatía o un agente etiológico concreto expliquen de forma satisfactoria este síndrome. Además, la seriedad del cuadro autista (independientemente de que su pronóstico esté relativamente vinculado al nivel de C.I.) no es significativamente diferente por asociarse o no a signos de daño biológico, y en esto coincidimos con el estudio de Bureau y colab. (29).

Desde luego, las hipótesis neuropsicológicas postuladas por Hauser (7), Damasio y Maurer (4,8) y Merjinan y colab. (6) son muy atractivas, a pesar de que no tengan un suficiente respaldo anatomopatológico. Una publicaci3n excepcional a este respecto es el reciente trabajo de Bauman y colab. (34) que, en el cerebro de un sujeto autista fallecido por accidente, estudiado histológicamente con el método de Nissl, encontraron diferencias claramente significativas frente a un sujeto control, a nivel de amígdala del hipocampo, cortex entorrinal, subiculum, núcleos del septo y estructuras neocerebelosas, en forma de rarefacci3n y disminuci3n del tamaño neuronal, acompañando a otros

cambios de tipo encefaloclástico, cuyo aspecto hacía presumir la actuaci3n de una noxa en el segundo trimestre de gestaci3n. Aunque se trate de una observaci3n aislada, no obstante, apoya la hipótesis de una disfunci3n límbico-frontomesial que tiene validez explicativa del síndrome autista y de los hallazgos neurofisiológicos consistentes en las alteraciones de los potenciales evocados del tronco cerebral y de la P-300 en estos pacientes (14, 15, 16, 17, 18).

Recientemente, Gillberg (55) ha aportado el caso de una paciente de 14 años que, desarrolló una conducta en todo superponible a la de los niños autistas deficitarios, tras una amplia destrucci3n de ambos lóbulos temporales y de la porci3n inferior de los parietales por una encefalitis herpética. Esta observaci3n es análoga a las comunicadas, también tras encefalitis herpética, por De Long y colab. (56) y a la de una paciente de 5 años estudiada por nosotros (no publicada), en las que la topografía lesional sobre la TAC es asombrosamente superponible, a pesar de que, no obstante, en estos dos últimos casos el curso clínico del cuadro autista fue sólo transitorio. Estas observaciones van también a favor de las hipótesis neuropsicológicas del autismo, cuya explicaci3n implica a las estructuras fronto-témporo-límbicas, y recuerdan, asimismo, al Síndrome de Klüver-Bucy por lobectomía temporal bilateral, observado en monos y en humanos (57-58).

Algunos autores han centrado su atención sobre un tipo concreto de encefalopatía y de noxa: embriopatía rubeólica, fenilcetonuria, facomatosis, etc. Al conocido trabajo de

S. Chess (24) sobre autismo y rubeola congénita pueden hacerse algunas objeciones referentes a los criterios diagnósticos de autismo empleados, ya que en varios casos los síntomas comenzaron después de la edad de tres años y, en bastantes otros, el cuadro fue transitorio y, al parecer, estaba relacionado con la desaferentación sensorial temprana (ceguera y/o sordera asociadas al déficit mental).

Los Gillberg (59) han comunicado que en su extensa muestra de autistas existía una frecuencia, significativamente más alta que en la población general, de factores adquiridos de riesgo orgánico pre y perinatal, característica que es también común en los niños afectos del síndrome de inatención-hiperquinesia. Sin embargo, esta frecuencia de factores de riesgo fue significativamente más baja en los autistas cuando se les comparaba a una muestra de deficientes mentales y/o paráliticos cerebrales sin comportamiento autista, resultando algo similar a lo observado en nuestra serie.

Particular interés tienen a este respecto las investigaciones realizadas en torno a la posible fundamentación genética del autismo infantil. Se estima que el riesgo empírico de ocurrencia múltiple de autismo en la fratría de niños autistas es de 2-8%, pudiendo ser de hasta el 15%, si se incluyen los diversos déficits cognitivo-verbales no propiamente autistas (32,33,35,36,37). Estudiando 46 fratrias, con dos o más autistas cada una, Ritvo y colab. (37) han comunicado recientemente una estimación de la *ratio* de segregación de 0,19 \pm 0,07, valor no significativamente menor de 0,25, pero significativamente menor de 0,50, es decir, asimilable al modelo de herencia autosómica recesiva. Hasta 1985, los estudios en gemelos (32,33,34) aportaron un 60% de porcentaje medio de concordancia para el autismo en monocigotos y de un 15% en dicigotos. El mismo año, Ritvo y colab. (38) publican un cuidadoso estudio realizado en 40 parejas de gemelos (23 homocigotos y 17 dicigotos), en las que, al menos uno de sus componentes estaba afectado de autismo. La concordancia (afectación similar del otro gemelo) ocurrió en 22 de las 23 parejas monocigóticas (95,7%), y en 4/17 de las dicigóticas (23,5%). En esta última investigación fue considerablemente más alto el porcentaje de gemelos concordantes que en las realizadas con anterioridad, a pesar de que se conserve, no obstante, la misma proporción (4:1) entre la concordancia en monocigotos y en dicigotos. Estos datos según los investigadores de la Universidad de California-Los Angeles, permiten hipotetizar la existencia de un modelo mendeliano autosómico recesivo para los casos de autismo hereditario, los cuales —preciso es conocerlo— no representan sino sólo 1 de cada 20 casos de autismo (5%).

Algunas publicaciones en el último lustro (38,39,40,41,48) han hecho referencia a la asociación, en el varón, de autismo y fragilidad del brazo largo del cromosoma X, fra-(X)(q 27). Blomquist y colab. (43) han buscado sistemáticamente dicha anomalía citogenética en 102 autistas, 83 de los cuales eran varones: los hallazgos fueron negativos en todas las pruebas y positivos en el 16% de los varones, proporción significativamente superior a la encontrada en retrasados no autistas, que osciló entre el 4,5% y el 7%. En nuestra muestra (45) de varones deficientes mentales con fra (X) (q 27), ninguno presentó conducta autista y, en cambio, dicha ano-

malía no estuvo presente en ninguno de los 11 autistas en los que se realizó un estudio citogenético. Campos Castelló y colab. (47), tampoco detectaron rasgos autistas en ninguno de los 13 pacientes retrasados con frágil X, de su estudio, aunque, coincidiendo con otros autores, nos adviertan de la presencia de alteraciones del lenguaje en estos pacientes. Muy recientemente, Wright y colab. (46) sólo encontraron un caso de fra (X) (q 27) en 40 niños autistas (31 varones y 9 hembras), a quienes se realizó un estudio citogenético sistemático, aunque sí encontraron otras anomalías estructurales por fragilidad en diversos cromosomas autosómicos.

La fragilidad del brazo corto del cromosoma X, fra (X)(p 22), que hemos constatado en una de las pacientes autistas de esta investigación, ha sido también preconizada por algunos autores suecos (41,48), como un posible marcador genético predisponente al autismo en ambos sexos. Sin embargo, otra investigación (44) rebate rigurosamente la especificidad de dicha anomalía cromosómica, ya que encontró una frecuencia similar de esta anomalía en autistas, retrasados no autistas y pacientes con diversas entidades psiquiátricas.

Es bien conocida la asociación relativamente frecuente de retraso específico del lenguaje en sujetos, más frecuentemente masculinos, con aneuploidias gonosómicas (60). Datos experimentales sostienen la hipótesis, ampliamente expuesta en la revisión reciente de Geschwind y Galaburda sobre la lateralización funcional hemisférica (61), de que ciertas influencias humorales (testosterona y otras) interceptarían desde el período prenatal la maduración neuroanatómica de la asimetría interhemisférica (normalmente favorable al hemisferio izquierdo), para el adecuado desarrollo ulterior de las capacidades simbólico-lingüísticas. Este dato contribuiría a explicar, de confirmarse, la mayor incidencia del autismo y de los retrasos específicos del lenguaje en el sexo masculino, hecho epidemiológico bien documentado en la bibliografía disponible.

En nuestra muestra la proporción de niños y niñas es paradójicamente de 1/1, lo que puede explicarse por una doble fuente de sesgo: de una parte, la alta proporción de autistas encefalopatas con CI muy bajo, debido tal vez a haberse reclutado la muestra en una unidad neuropediátrica; y, de otra, a la inclusión de cinco sujetos con síndrome de Rett, entidad que es exclusiva del sexo femenino. Sin embargo, si incluimos únicamente al grupo de autistas con CI superior a 50, comprobamos un neto predominio de los varones: 8/4.

Desde su descripción original en 1966, el síndrome de Rett (62,63) no volvió a encontrar eco en la bibliografía hasta estos tres últimos años, a lo largo de los cuales ha sido objeto de numerosas y nuevas aportaciones en todo el mundo (64,65,66,67,68,69,70,71), quedando definitivamente perfilado como una entidad específica. Se trata siempre de sujetos del sexo femenino que tras un período de desarrollo normal, durante los primeros 6-18 meses de la vida, detienen y luego deterioran su capacidad para el contacto interpersonal y con los objetos, configurando una conducta autista-deficitaria. Sus extremidades superiores no pueden ser usadas propositivamente y están ocupadas por estereotipias muy

constantes que remedan el acto de «lavarse las manos», junto a movimientos de aplauso o aleteo. Otra estereotipia muy característica es la hiperventilación, que aparece sólo durante la vigilia, y que se intercala con períodos de respiración muy superficial o apnea. Las pacientes no se comunican verbalmente o lo hacen de forma muy pobre. A partir del 4.º año, aparece un deterioro motor consistente en ataxia y signos de liberación piramidal con distonía distal en extremidades inferiores, escoliosis e incapacidad para la deambulación, al final de la niñez o en la adolescencia. Algunos de nosotros hemos insistido especialmente en el proceso distónico de las extremidades inferiores de estos pacientes (69), dato que, aun estando presente en su descripción original, no había sido convenientemente señalado, sino excepcionalmente en algunas publicaciones (53,70,71). El perímetro craneal, inicialmente normal, evoluciona de manera casi invariable hacia la microcefalia. En el 80% de los casos se asocia también un cuadro comicial.

La aberración genética causante del Síndrome de Rett parece situarse en el cromosoma X. Probablemente este síndrome es letal en los varones, ya que la enfermedad sólo se ha observado, hasta el momento, en el sexo femenino. No se ha descrito ninguna ocurrencia múltiple de este síndrome en la misma fratría, por lo que cada caso probablemente sea una mutación «de novo», con prácticamente ningún riesgo empírico de recurrencia. Por otra parte, no se ha comunicado ningún caso de pacientes con síndrome de Rett que hayan tenido descendencia. Se ha sugerido (41,43,72) que el gen mutante reside en el brazo corto de cromosoma X, ya que en 6 de 15 niñas con síndrome de Rett se encontró fra (X) (p 22). Pero este hallazgo debe ser interpretado con cautela, ya que está presente también en una alta proporción de autistas no-Rett y de deficientes mentales no autistas (44), y su frecuencia en la población general no es aún conocida. Aparte de la atrofia cerebral con pérdida neuronal difusa, no existen en este síndrome otros hallazgos anatómopatológicos específicos y, desde el punto de vista bioquímico, tampoco disponemos actualmente de datos concluyentes. La hiperamonemia postulada en la descripción original (62,63) no ha sido confirmada en las publicaciones subsiguientes. Es posible que Rett incluyese en su muestra algunas niñas afectas de anomalías congénitas del metabo-

lismo de la urea que cursan con elevación del amonio en sangre y un deterioro neuropsíquico que, en algunos casos (como el de una paciente asistida por nosotros), recuerda el comportamiento de las pacientes con síndrome de Rett. Estudios recientes han descartado anomalías específicas de neurotransmisión catecolaminérgica o serotoninérgica y del metabolismo de la tetrahidrobiopterina (73,74).

Las cinco pacientes con Síndrome de Rett que incluimos en nuestra casuística, y que fueron anteriormente objeto de otra publicación (69), se ajustan a los criterios clínicos descritos. Su conducta desborda, ciertamente, los estrictos márgenes del autismo infantil, conteniendo, como ha sido bien puntualizado por Olson y Rett (67), recientemente, rasgos de demencia. La comparación que hemos realizado entre estas pacientes y niñas ciertamente autistas, demuestra que las afectas de síndrome de Rett toleran peor el cambio estimular y padecen más reacciones de ansiedad que aquéllas. En cualquier caso, la mayoría de los autores (64,66,66) están de acuerdo en que por la notoria tendencia a la conducta de evitación, la grave incompetencia verbal y las abundantes y características estereotipias que estos pacientes presentan, pueden incluirse en el espectro sindrómico del autismo infantil, constituyendo un subgrupo especial de autismo deficitario de tipo encefalopático.

Ni de la revisión bibliográfica realizada en el presente trabajo, ni del estudio neuropediátrico de nuestra casuística podemos concluir una explicación biológica unitaria y satisfactoria para el autismo infantil. Los factores a los que hemos pasado revista son, desde luego, muy heterogéneos, como heterogénea es probablemente la etiología del cuadro que nos ocupa. Los datos aportados pueden apoyar, al menos en un grupo reducido de autistas, un trasfondo de predisposición genética (aunque su peso no sea más importante que en las disfasias y en otros trastornos de aprendizaje), sobre la que factores adquiridos se sumarían como desencadenantes de una incompetencia para la selección y decodificación de los datos del entorno, así como para la programación y control de la conducta interactiva de tipo significativo, tareas que tienen su asiento neuropsicológico — como es bien sabido — en las estructuras neurales incluidas en el «primer bloque funcional» de Luria (75).

BIBLIOGRAFIA

1. Braconnier, A.; Ferrari P. Autisme infantile: voix actuelles de recherche. *Acta Paedopsychiat.*, 1982; 48: 139-147.
2. Cohen, D. J., Shaywitz, B. A. Preface to the special issue on neurobiological research in autism. *J. Autism. Develop. Disord.*, 1982; 12: 103-107.
3. Polaino-Lorente, A. *Introducción al estudio científico del autismo infantil*. Alhambra. Madrid, 1982.
4. Damasio, A. R.; Maurer, R. G. A neurological model for childhood autism. *Arch. Neurol.*, 1978; 35: 777-786.
5. Hetzler, B. E.; Griffin, J. L. Infantile autism and the temporal lobe of the brain. *J. Autism. Develop. Disord.*, 1981; 11: 317-330.
6. Merjanian, P. M.; Lott, I. T.; Nadel, L. Amygdala dysfunction in autism. *Ann. Neurol.*, 1984; 16: 389.
7. Hauser, S. L.; DeLong, G. R.; Rosman, P. Pneumographic findings in the infantile autism syndrome. A correlation with temporal lobe disease. *Brain*, 1975; 98: 667-688.
8. Damasio, H.; Maurer, R. G.; Damasio, A. R.; Chui, C. Computerized tomographic scan findings in patients with autistic behavior. *Arch. Neurol.*, 1980; 37: 504-510.
9. Caparulo, B. K.; Cohen, D. J.; Young, G.; Katz, J. D.; Shaywitz, S. E.; Rothman, S. L. Computed tomographic brain scanning in children with developmental neuropsychiatric disorders. *J. Amer. Acad. Child. Psychiat.*, 1981; 20: 338-357.
10. McCann, B. S. Hemispheric asymmetries and early infantile autism. *J. Autism. Develop. Disord.*, 1981; 11: 401-411.
11. Tsai, L.; Jacoby, C. G.; Stewart, M. A.; Beisler, J. M. Un favorable left-right asymmetries of the brain and autism: a question of methodology. *Brit. J. Psychiatr.*, 1982; 140: 312-319.
12. Gillberg, C.; Svendsen, P. Childhood psychosis and computed tomographic brain scan findings. *J. Autism. Develop. Disord.*, 1983; 13: 19-32.
13. Rosenbloom, S.; Campbell, M.; George, A. E.; Kricheff, I. I.; Tale-

- poros, E.; Anderson, L.; Reuben, R. N.; Korein, J. High resolution CT scanning in infantile autism: a quantitative approach. *J. Amer. Acad. Child. Psychiatr.*, 1984; 23: 72-77.
4. Sohmer, H.; Student, M. Auditory nerve and brain-stem evoked responses in normal, autistic, minimal brain dysfunction and psychomotor retarded children. *Electroencephalography Clin. Neurophysiol.*, 1977; 44: 380-388.
 15. Tanguay, P. E.; Edwards, R. M. Electrophysiological studies of autism: The whisper of the bang. *J. Autism. Develop. Disord.*, 1982; 12: 177-193.
 16. Gillberg, C.; Rosenthal, U.; Hohanson, E. Auditory Brainstem responses in childhood psychosis. *J. Autism. Develop. Disord.*, 1983; 13: 181-195.
 17. Niwa, S.; Ohta, M.; Yamazaki, K. P-300 and stimulus evaluation process in autistic subjects. *J. Autism. Develop. Disord.*, 1983; 13: 33-42.
 18. Cantor, D. S.; Thatcher, R. W.; Hrybyk, M. Computerized EEG analyses of autistic children. *J. Autism. Develop. Disord.*, 1986; 16: 169-187.
 19. Young, J. G.; Kavanagh, M. E.; Anderson, G. M.; Shaywitz, B. A.; Cohen, D. J. Clinical neurochemistry of autism and associated disorders. *J. Autism. Develop. Disord.*, 1982; 12: 147-165.
 20. Gillberg, C.; Tryvstad, O.; Foss, I. Childhood psychosis and urinary excretion of peptides and protein-associated peptide complexes. *J. Autism. Develop. Disord.*, 1982; 12: 229-241.
 21. Sandyk, R. Further speculations on possible dopamine-opioid link in autism. *J. Autism. Develop. Disord.*, 1986; 16: 89-90.
 22. Ritvo, E. R.; Freeman, B. J.; Yuwiler, A.; Geller, E.; Yokota, A.; Schoroth, P.; Novak, P. Study of fenfluramine in out patients with the syndrome of autism. *J. Pediatric*, 1984; 105: 823-828.
 23. Katsui, T.; Okuda, M.; Usuda, S.; Koizumi, T. Kinetics of 3-H Serotonin uptake by platelets in infantile autism and developmental language disorder (including five pairs of twins). *J. Autism. Develop. Disord.*, 1986; 16: 69-76.
 24. Chess, S. Follow-up report on autism in congenital rubella. *J. Autism. Childh. Schizophr.*, 1977; 7: 69-81.
 25. Campbell, M.; Hardesty, A. I.; Burdock, E. I. Demographic and perinatal profile of 105 autistic children: a preliminary report. *Psychopharmacol. Bull.*, 1978; 14: 36-39.
 26. Coleman, M. Studies of the autistic syndromes. En: R. Katzman (ed.): *Congenital and acquired cognitive disorders*. The Assoc. for Research in Nerv. and Mental Dis. Research Publications, vol. 57, pp. 265-275, New York 1979.
 27. De Myer, M. K. *Parents and children in autism*. Victor H. Winston and Sons. Washington, 1979.
 28. Realmuto, G. M.; Main, B. Coincidence of Tourett's Disorder and infantile autism. *J. Autism Develop. Disord.*, 1982; 12: 367-372.
 29. Garreau, B.; Barthelemy, C.; Sauvage, D.; Ceddet, I.; Lelord, G. A comparison of autistic syndromes with and without associated neurological problems. *J. Autism Develop. Disord.*, 1984; 14: 105-111.
 30. Stubbs, E. G.; Ash, E.; Williams, C. P. S. Autism and congenital cytomegalovirus. *J. Autism Develop. Disord.*, 1984; 14: 183-188.
 31. Komoto, J.; Usui, S.; Otsuki, S.; Terao, A. Infantile autism and Duchenne muscular dystrophy. *J. Autism Develop. Disord.*, 1982; 14: 191-195.
 32. Bakwin, H. Early infantile autism. *J. Pediatr.*, 1954; 45: 492-497.
 33. Hanson, D. R.; Gottesman, I. The genetics, if any, of infantile autism and childhood schizophrenia. *J. Autism Child. Schizophr.*, 1976; 6: 269-274.
 34. Folstein, S.; Rutter, M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J. Child. Psychology and Psychiatry*, 1977; 18: 297-231.
 35. August, G.; Stewart, M. A.; Tsai, L. The incidence of cognitive disabilities in the siblings of autistic children. *Br. J. Psychiatr.*, 1981; 138: 416-422.
 36. Shell, J.; Champion, J. F.; Minton, J.; Caplan, R.; Campbell, M. A study of three brothers with infantile autism: a case report with follow-up. *J. Amer. Acad. Child. Psychiatr.*, 1984; 23: 498-502.
 37. Ritvo, E. R.; Spence, M. A.; Freeman, B. J.; Mason-Brothers, A.; Marazita, M. L. Evidence for autosomal recessive inheritance in 46 families with multiple incidences of autism. *Am. J. Psychiatr.*, 1985; 142: 187-192.
 38. Ritvo, E. R.; Freeman, B. J.; Mason-Brothers, A.; Ritvo, A. M. Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of affected twins. *Amer. J. Psychiatr.*, 1985; 142: 74-77.
 39. Brown, W. T.; Jenkins, E. C.; Friedman, E.; Brooks, J.; Wisniewski, K.; Raguthu, S.; French, J. Autism associated with the fragile-x syndrome. *J. Autism Develop. Disord.*, 1982; 12: 303-308.
 40. Benezech, M.; Noel, B.; Noel, L.; Bourgeois, M. Chromosome X fragile et arriération mentale autistique. A propos de 23 observations. *Société Medico-Psychologique*, París, Sesión de 24-10-1983.
 41. August, G. J.; Lockhart, L. H. Familial autism and the fragile X chromosome. *J. Autism Develop. Disord.*, 1984; 14: 197-204.
 42. Gillberg, C.; Wahlstrom, J.; Hagberg, B. A «new» chromosome marker common to the Rett syndrome and infantile autism? The frequency of fragile sites at X-p 22 in 81 children with infantile autism, childhood psychosis and the Rett syndrome. *Brain Dev.*, 1985; 7: 365-367.
 43. Son Blomquist, H. K.; Bohman, M.; Eduinsson, S. O.; Gilberg, C.; Holmgren, G.; Wahlstrom, J. Frequency of the fragile X syndrome in infantile autism. A swedish multicentre study. *Clinical Genetics*, 1985; 27: 113-117.
 44. Fitchett, M. Fra(X) (pZ7) not associated with infantile autism. *Lancet.*, 1984; 2: 1.397.
 45. Carraud, E.; Narbona, J.; Poch, M. L.; García-Corchón, C.; Mozo-Avellaned, L.; Villa-Elizaga, I. Síndrome del X frágil. Presentación de siete casos. *Acta Pediátrica Española*, 1987; 45: 151-154.
 46. Wright, H. H.; Young, S. R.; Edwards, J. G.; Abramson, R. K.; Dunlan, J. Fragile X syndrome in a population of autistic children. *J. Amer. Acad. Child. Psychiatr.*, 1986; 25: 641-644.
 47. Campos-Castello, J.; Lautre, M. T.; Ruiz, J.; Careaga, J.; Oliete, F.; Ferrando, M. T. Chromosome X fragile. Considerations clinico-genéticas et neuropathologiques. VIII. Reunión Societé Européenne de Neurologie Infantil. Taormina 21-23 sept. 1984.
 48. Gillberg, C.; Wahlstrom, J. Chromosome abnormalities in infantile autism and other childhood psychoses: A population study of 66 cases. *Develop. Med. Child. Neurol.*, 1985; 27: 293-304.
 49. Rutter, M. Diagnosis and definition. En: M. Rutter y E. Schopler (eds.): *Autism a reappraisal of concepts and treatment.*, 1980; 1-25. Plenum, New York.
 50. Rutter, M. On confusion in the diagnosis of autism. *J. Autism and childhood Schizophr.*, 1978; 8: 137-161.
 51. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3ª ed.). Washington, 1980.
 52. Schopler, E.; Reichler, R. J.; Devellis, R. F.; Daly, K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J. Autism Develop. Disord.*, 1980; 10: 91-103.
 53. Kanner, L. Autistic disturbances on affective contact. *Nervous child.*, 1943; 2: 217-250.
 54. Bauman, M.; Kemper, T. L. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology*, 1985; 35: 866-874.
 55. Gillberg, C. Onset at age 14 of a typical autistic syndrome. A case report of a girl with herpes simplex encephalitis. *J. Autism Develop. Disord.*, 1986; 16: 69-76.
 56. De Long, G. R.; Zeau, S. C.; Hrown, F. R. Acquired reversible autistic syndrome in acute encephalopathic illness in children. *Arch. Neurol.*, 1981; 38: 191-194.
 57. Klüver, H.; Bucy, P. T. An analysis of certain effects of bilateral temporal lobectomy in the rhesus monkey with special reference to psychic blindness. *J. Psychology*, 1938; 5: 33-54.
 58. Marlowe, W. B.; Mamcall, E. L.; Thomas, J. J. Complete Klüver - Bucy in man. *Cortex*, 1975; 11: 53-59.
 59. Gillberg, C.; Gillberg, I. C. Infantile autism: a total population study of reduced optimality in the pre-per, and neonatal period. *J. Autism Dev. Disord.*, 1983; 13: 153-166.
 60. Ratcliffe, S. G. Speech and learning disorders in children with sex chromosome abnormalities. *Develop. Med. Child. Neurol.*, 1982; 24: 80-83.
 61. Geschwind, N.; Galaburda, A. Cerebral lateralisation. Biological mechanism, associations and pathology: I-II A hypothesis and a program for research. *Arch. Neurol.*, 1985; 42: 428-459, 521-552.
 62. Rett, A. Über ein eigenartiges hirnatrophisches Syndrom bei Hyperammonämie in Kindesalter. *Wien Med. Wochenschr.*, 1966; 116: 723-738.
 63. Rett, A. Cerebral atrophy associated with hyperammonaemia. En: P.

- J. Vinken y G. W. Bruyn (eds.). *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 29, pp. 305-329. North Holland. Amsterdam, 1977.
64. Hagberg, B.; Aicardi, J.; Dias, K.; Ramos, O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann. Neurol.*, 1983; 14: 471-479.
 65. Hagberg, B. Rett's syndrome: prevalence and impact on progressive severe mental retardation in girls. *Acta Paediatr. Scand*, 1985; 74: 405-407.
 66. Zappella, M. Rett syndrome: a significant proportion of girls affected by autistic behavior. *Brain and Development*, 1985; 7: 307-312.
 67. Olson, H.; Rett, A. Behavioral observations concerning differential diagnosis between the Rett Syndrome and autism. *Brain and Development*, 1985; 7: 281-289.
 68. Hagberg, B.; Goutières, F.; Hanefeld, F.; Rett, A.; Wilson, J. Rett Syndrome: criteria for inclusion and exclusion. *Brain and Development*, 1985; 7: 372-373.
 69. Narbona, J.; Poch, M. L. Dystonie dans le syndrome de Rett. En: H. Zylwowski y J. Bourgeois (eds.). *Progrès en Neurologie Pédiatrique*, p. 248. Prodim, Bruselas, 1985.
 70. Kerr, A.; Stephenson, J. B. P. Rett's syndrome in the west of Scotland. *Neuropediatrics*, 1985; 16: 170.
 71. Philippart, M.; Brown, W. J. Dystonia and lactic acidosis: new features of Rett's syndrome. *Ann. Neurol.*, 1984; 16: 387.
 72. Hagberg, B.; Wahlstrom, J.; Anuret, M. Rett's disease: recent epidemiological, neurogenetic and cytogenetic aspects. *Neuropediatrics*, 1985; 16: 170.
 73. Riederer, P.; Brucke, T.; Sofic, E.; Kienzl, E.; Schnecher, K.; Shay, V.; Kruzik, P.; Killian, W.; Rett, A. Neurochemical aspects of the Rett syndrome. *Brain and Development*, 1985; 7: 351-360.
 74. Sahota, A.; Leeming, R.; Blair, J.; Hagberg, B. Tetrahydrobi epterin metabolism in Rett disease. *Brain and Development*, 1985; 7: 349-350.
 75. Luria, A. R. *The working brain*, pp. 44-46. Penguin Press Education. Londres, 1973.
 76. Garreau, B.; Barthelemy, C.; Martineau, J.; Bruneau, N.; Lelord, G. Electrophysiologic aspects of infantile autism. *Encéphale*, 1985; 11 (4): 145-155.
 77. Barthelemy, C.; Martineau, J.; Bruneau, N.; Garreau, B.; Jouver, J.; Muh, J. P.; Lelord, G. Clinical (behavior scale items), electrophysiologic (conditioned evoked potentials) and biochemical (urinary homovanillic acid) markers in infantile autism. *Encéphale*, 1985; 11 (3): 101-106.
 78. Ornitz, E. M. Neurophysiology of infantile autism. *J. Am. Acad. Child. Psychiatry*, 1985; 24: 251-262.
 79. Garreau, B.; Barthelemy, B.; Martineau, J.; Sauvage, D. Contribution of neurophysiology to our knowledge of autism. *Neuropsychiatr. Enfance. Adolesc.*, 1983; 31: 245-248.
 80. Prior, M. R. et al. Computed tomographic study of children with classic autism. *Arch. Neurol.*, 1984; 41: 482-484.