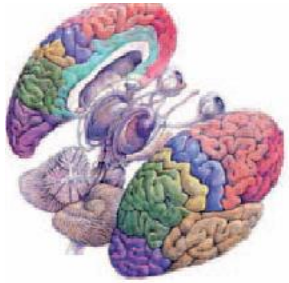
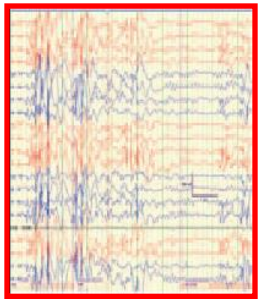


Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

SaludMadrid

Comunidad de Madrid



Autismo-Epilepsia: Un modelo bidireccional

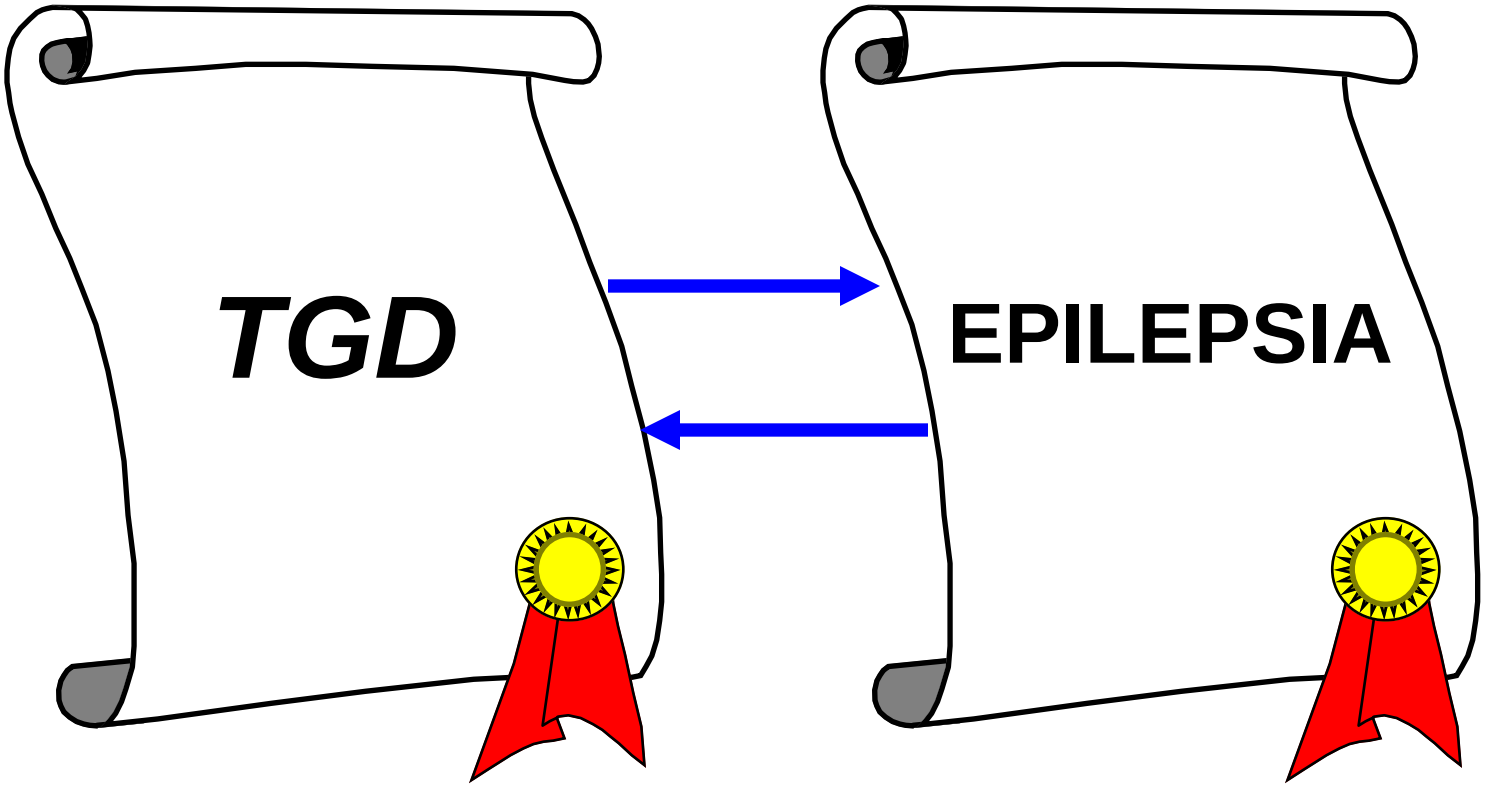
Dr. Juan-José García Peñas
Sección de Neurología Pediátrica
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Madrid

VIII JORNADA NEUROFISIOLÓGICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL

ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DE LOS TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO EN LA INFANCIA

Madrid, 29 y 30 de Noviembre de 2012

UN BINOMIO NO BIEN CONOCIDO



UN TRATAMIENTO NO BIEN DIFERENCIADO

Epilepsy & Behavior 23 (2012) 193–198

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebeh

Review

Epilepsy and autism: Is there a special relationship?☆

Anne T. Berg [a,*], Sigita Plioplys [b]

[a] Epilepsy Center, Children's Memorial Hospital, 2300 Children's Plaza, Box 29, Chicago, IL 60614, USA
[b] Department of Child and Adolescent Psychiatry, Children's Memorial Hospital, Chicago, IL, USA

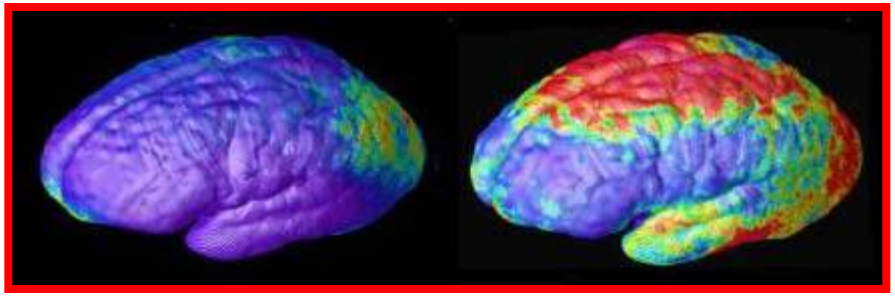
Increasingly, there has been an interest in the association between epilepsy and autism. The high frequency of autism in some of the early-onset developmental encephalopathic epilepsies is frequently cited as evidence of the relationship between autism and epilepsy. While these specific forms of epilepsy carry a higher-than-expected risk of autism, most, if not all, of the association may be due to intellectual disability (ID). The high prevalence of interictal EEG discharges in children with autism is also cited as further evidence although errors in the diagnosis of epilepsy seem to account for at least part of those findings. The prevalence of ID is substantially elevated in children with either epilepsy or autism. In the absence of ID, there is little evidence of a substantial, if any, increased risk of autism in children with epilepsy. Further, although the reported prevalence of autism has increased over the last several years, much of this increase may be attributable to changes in diagnostic practices, conceptualization of autism in the presence of ID, and laws requiring provision of services for children with autism. In the context of these temporal trends, any further efforts to tease apart the relationships between epilepsy, ID, and autism will have to address head-on the accuracy of diagnosis of all three conditions before we can determine whether there is, indeed, a special relationship between autism and epilepsy.

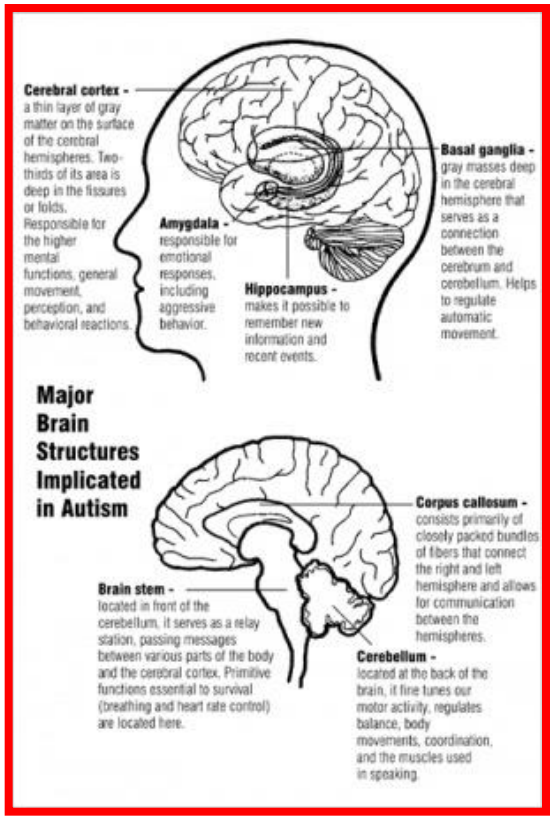
Trastornos Generalizados del Desarrollo

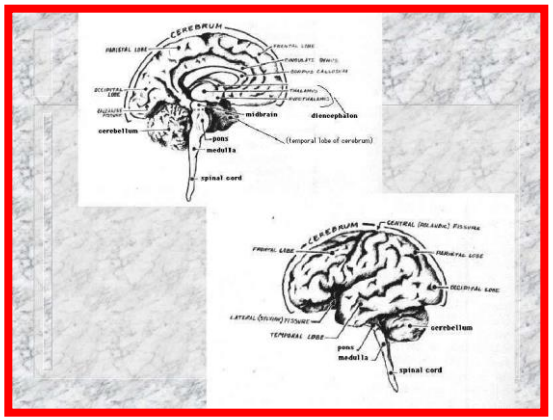
Síndromes Epilépticos

FACTORES NEUROBIOLÓGICOS

La clave para entender el binomio Autismo-Epilepsia



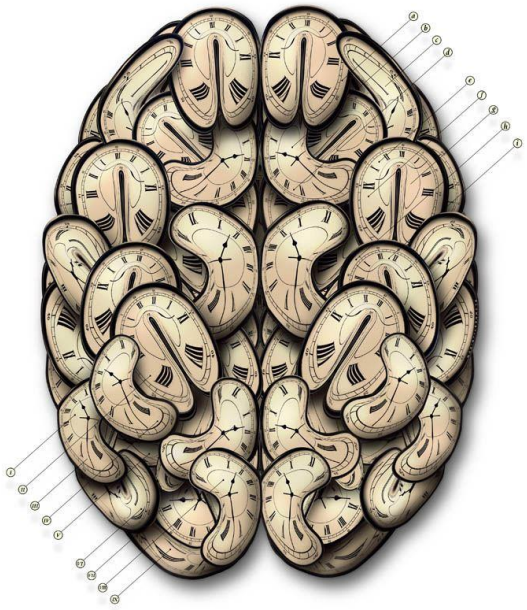




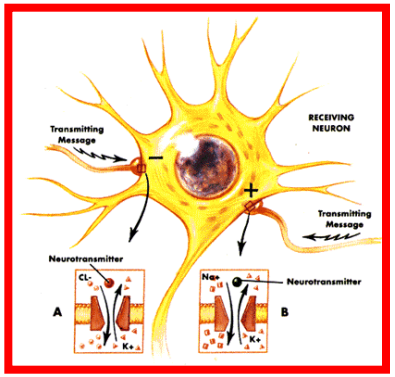
Factores Neurobiológicos

- **Base neurobiológica evidente !!!**

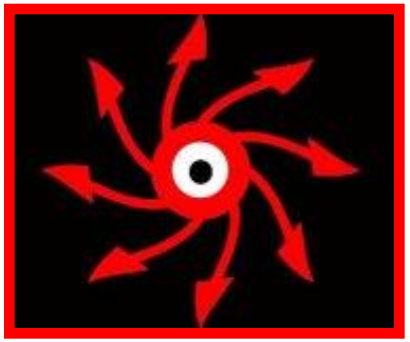
- **Influyen factores diversos:**
  - **Clínicos.**
  - **Neuroanatómicos.**
  - **Neurofisiológicos.**
  - **Neuroquímicos.**
  - **Genéticos.**



Datos Clínicos



- ❖ **Epilepsia.**



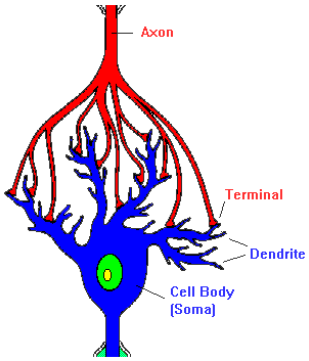
- ❖ **Retraso Mental.**

- ❖ **Hipotonía / Retraso Motor / PCI.**
- ❖ **Alteración praxias / Equinismo funcional.**
- ❖ **Anomalía reflejos primitivos / Coordinación.**
- ❖ **Anomalías en la percepción sensitiva-sensorial.**

Gillberg-2005

Datos Neuroquímicos

➢ ***Diversos factores implicados:***

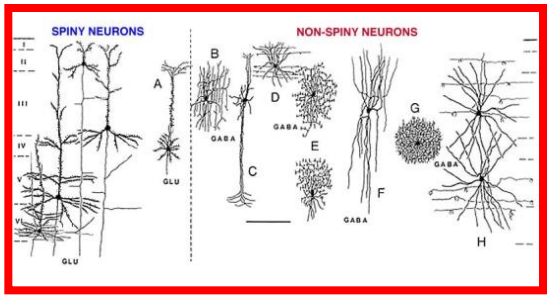


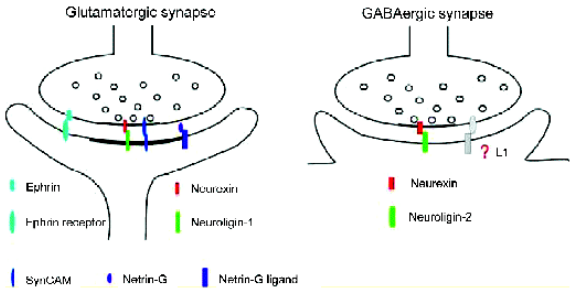
- ❖Alteración Neurotransmisores.
- ❖Alteración de Receptores.

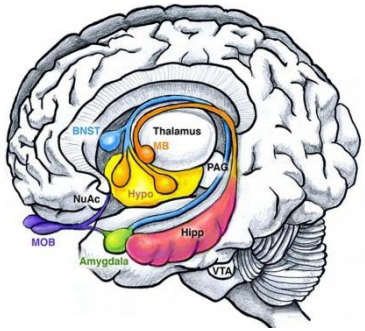
- ❖Alteración Endorfinas.
- ❖Alteración Neurohipófisis (eje HT-HF).
- ❖Alteración Metabolismo Oxidativo.
- ❖Alteración en la Respuesta Inmune.

Gillberg-2005

Bases Anatómicas







- ***Datos Neuroanatómicos:***
  - Asociación patología estructural del SNC.
  - Anomalías histológicas en el SNC.
  - Anomalías de la organización del SNC.
  - Anomalías de la sinaptogénesis.
  - Lesiones en animales de experimentación.
  - Megalencefalia en autistas.

Gillberg-2005

Autismo
Epilepsia
Lesión del lóbulo temporal

- **Etiología de las lesiones:**

➢ Esclerosis mesial temporal.

➢ Quistes aracnoideos.

➢ Displasias corticales.

➢ Complejo Esclerosis Tuberosa.

➢ Tumores.

García-Peñas-2009

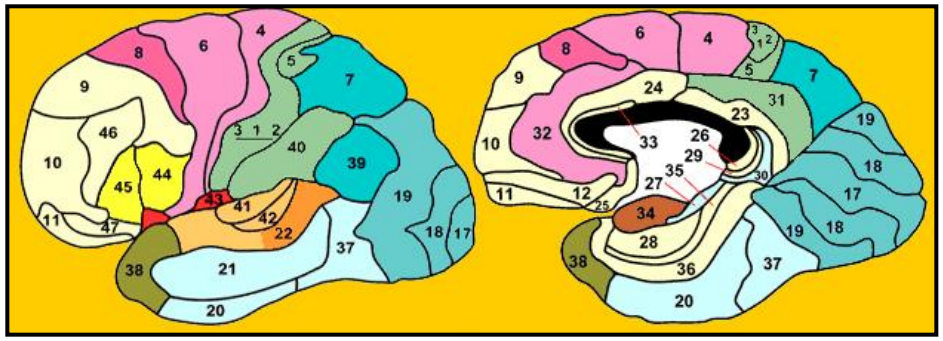
Autismo
Epilepsia
Lesión del lóbulo temporal

- ¿La epilepsia genera la regresión autista?
- ¿Relación con la evolución natural de la epilepsia del lóbulo temporal de inicio precoz?
- ¿Relación con la patología estructural temporal?
- ¿Mismas etiologías → curso evolutivo?
- ¿Regresión autista asociada a epilepsia?

García-Peñas-2009

Minicolumnas y Autismo

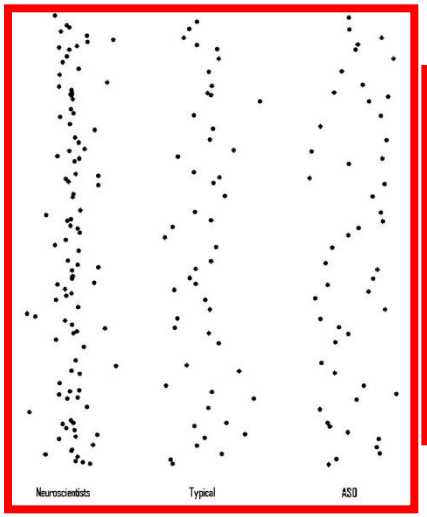
- Incremento del número total de minicolumnas y un tamaño más reducido de las mismas en los autistas.
- Existe también una alteración en el neuropilo.
- También se aprecian alteraciones en la estructura interna de las minicolumnas.
- Todas estas anomalías son llamativas en diversas áreas:
  - Área 2 de Brodman.
  - Área 21 de Brodman.
  - Área 22 de Brodman.

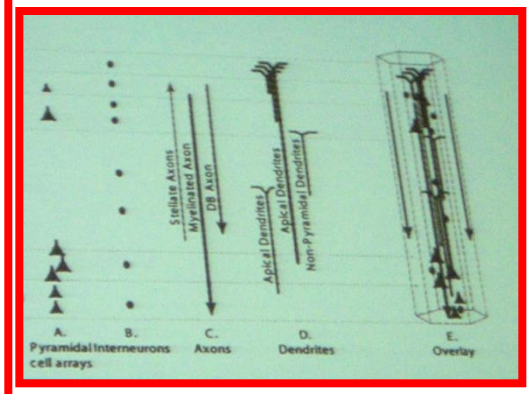


Casanova-2002 y 2003

GABA y Minicolumnas

El autismo como columnopatía

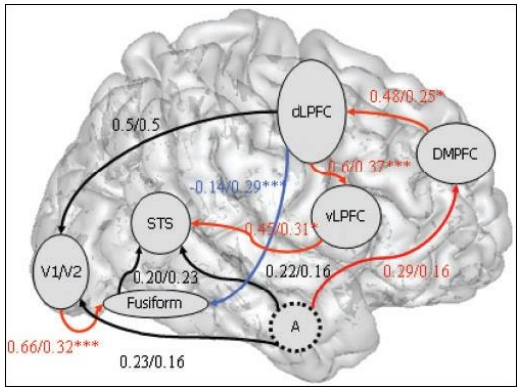




1. **En autistas se reduce el tamaño global de las minicolumnas:**
   - El impulso aferente del tálamo contacta con un mayor número de minicolumnas.
   - Cada dendrita contacta con más minicolumnas.
   - Mayor propagación de señal → "efecto amplificador".
   - Incrementan las señales de entrada para intentar mejorar el procesado de información → Hipersensibilidad sensorial.
2. **Se reduce el tamaño del neuropilo:**
   - Pérdida de interneuronas gabaérgicas.
   - Poca inhibición global mediada por GABA → ↑↑ epilepsia.

Casanova-2003

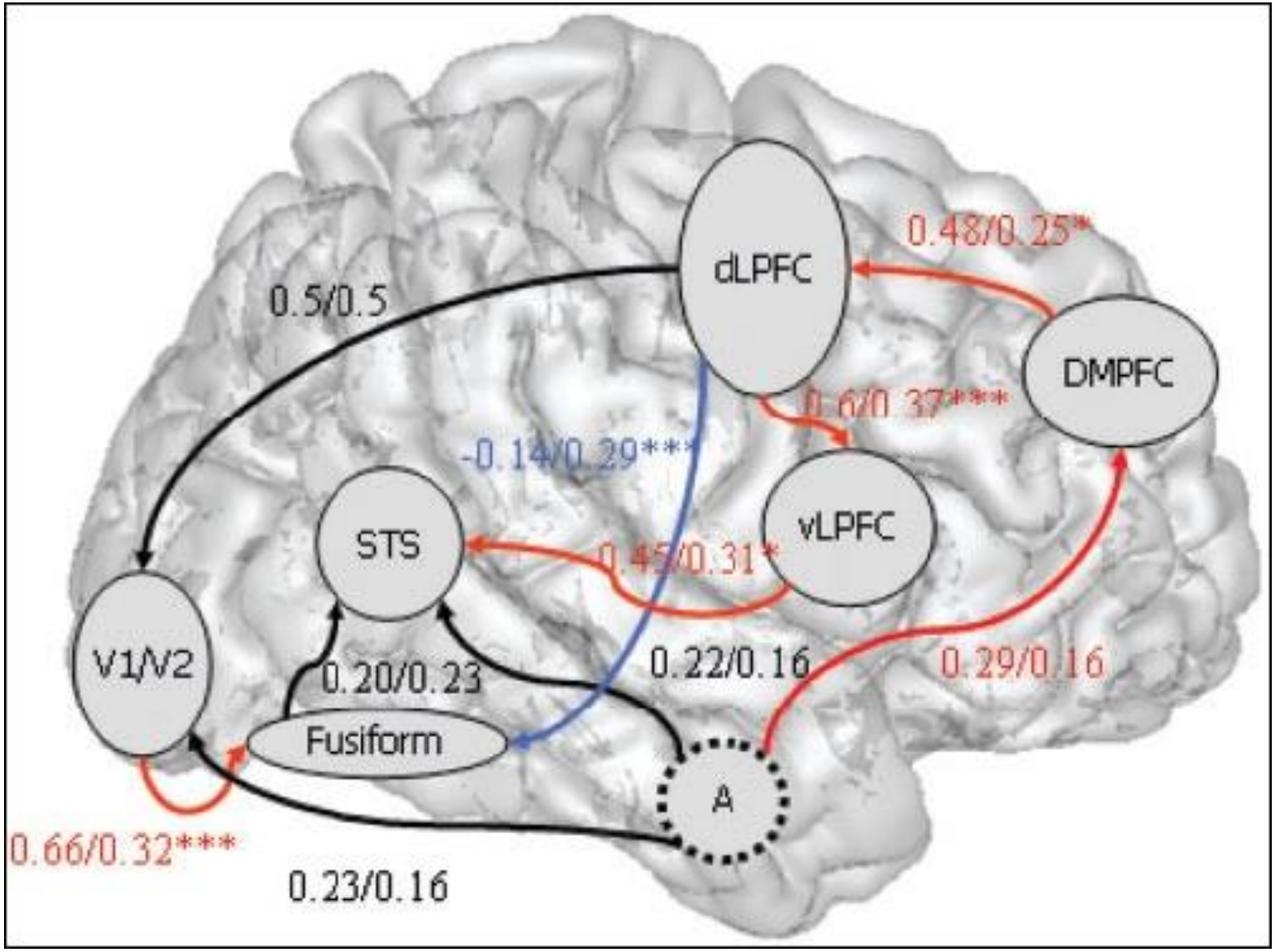
Bases neuroanatómicas y neurofisiológicas



➢ <u>El cerebro social</u>:

- **Los circuitos neuronales implicados en la percepción social** son muy complejos e implican a estructuras cerebrales muy diversas como son las áreas prefrontales, órbito-frontales, mesolímbicas y temporales laterales.
- **El cerebro social** se define como la red neural necesaria para el mantenimiento de las funciones sociales. Diversas estructuras como el **gyrus fusiforme** (GF), la **amígdala** (AMG) y el **surco temporal superior** (STS) se han asociado con funciones como el reconocimiento de caras (GF), identificación de situaciones sociales (AMG) 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.

Rapin-2006


dLPFC
DMPFC
vLPFC
STS
V1/V2
Fusiform
A
0.48/0.25*
0.5/0.5
0.6/0.37***
-0.14/0.29***
0.45/0.31*
0.20/0.23
0.22/0.16
0.29/0.16
0.66/0.32***
0.23/0.16

ELSEVIER

Brain & Development 32 (2010) 799–804

BRAIN & DEVELOPMENT
Official Journal of the Japanese Society of Child Neurology

www.elsevier.com/locate/braindev

Original article

Epilepsy in autism: A pathophysiological consideration

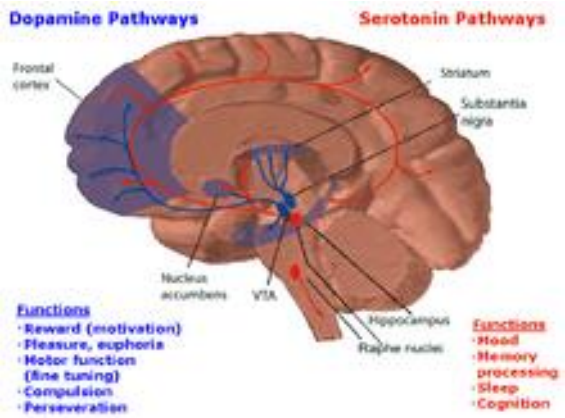
Yoshiko Nomura *, Yuri Nagao, Kazue Kimura, Kei Hachimori, Masaya Segawa

Segawa Neurological Clinic for Children, Tokyo, Japan

Received 2 April 2010; received in revised form 31 July 2010; accepted 1 August 2010

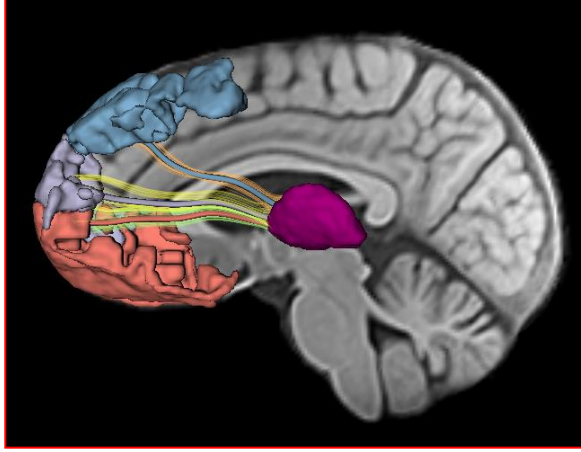
Abstract

Eighty cases of idiopathic autism with epilepsy and 97 cases without epilepsy were studied to evaluate the pathophysiology of epilepsy in autism. The initial visit to this clinic ranged 8 months–30 years 3 months of age, and the current ages are 5 years 8 months–42 years 3 months, 60% reaching to over 30 years of age. The average follow up duration is 22.2 years ± 9.4 years. The ages of onset of epilepsy were from 7 months to 30 years of age, with the two peaks at 3.2 years and 16.7 years. EEG central focus appeared earlier than frontal focus. Abnormality of locomotion and atonic NREM were observed more frequently in epileptic group. These suggest the neuronal system related to abnormality of locomotion and atonic NREM, which are the hypofunction of the brainstem monoaminergic system, is the pathomechanism underling the epilepsy in autism. By showing the abnormal sleep–wake rhythm and locomotion being the very initial symptoms in autism, we had shown the hypofunction of the brainstem monoaminergic system is the initial pathomechanism of autism. Thus, epilepsy in autism is not the secondary manifestation, but one of the pathognomonic symptoms of autism. The brainstem monoaminergic system project to the wider cortical area, and the initial monoaminergic hypofunction may lead to the central focus which appears earlier. The failure of the monoaminergic (serotonergic) system causes dysfunction of the pedunculo-pontine nucleus (PPN) and induces dysfunction of the dopamine (DA) system, and with development of the DA receptor supersensitivity consequently disinhibits the thalamo-frontal pathway, which after maturation of this pathway in teens cause the epileptogenesis in the frontal cortex.
© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.



Brain & Development 32 (2010) 799–804

Original article



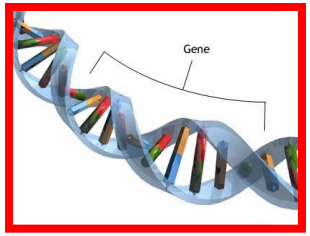
Epilepsy in autism: A pathophysiological consideration

The brainstem monoaminergic system project to the wider cortical area, and the initial monoaminergic hypofunction may lead to the central focus which appears earlier during maturation.
The failure of the monoaminergic (serotonergic) system causes dysfunction of the pedunculo-pontine nucleus (PPN) and induces dysfunction of the dopamine (DA) system, and with development of the DA receptor supersensitivity consequently disinhibits the thalamo-frontal pathway, which after maturation of this pathway in teens cause the epileptogenesis in the frontal cortex.

of the brainstem monoaminergic system, is the pathomechanism underling the epilepsy in autism. By showing the abnormal sleep–wake rhythm and locomotion being the very initial symptoms in autism, we had shown the hypofunction of the brainstem monoaminergic system is the initial pathomechanism of autism. Thus, epilepsy in autism is not the secondary manifestation, but one of the pathognomonic symptoms of autism. The brainstem monoaminergic system project to the wider cortical area, and the initial monoaminergic hypofunction may lead to the central focus which appears earlier. The failure of the monoaminergic (serotonergic) system causes dysfunction of the pedunculo-pontine nucleus (PPN) and induces dysfunction of the dopamine (DA) system, and with development of the DA receptor supersensitivity consequently disinhibits the thalamo-frontal pathway, which after maturation of this pathway in teens cause the epileptogenesis in the frontal cortex.

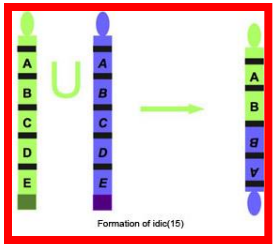
© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

Tipos de genes implicados



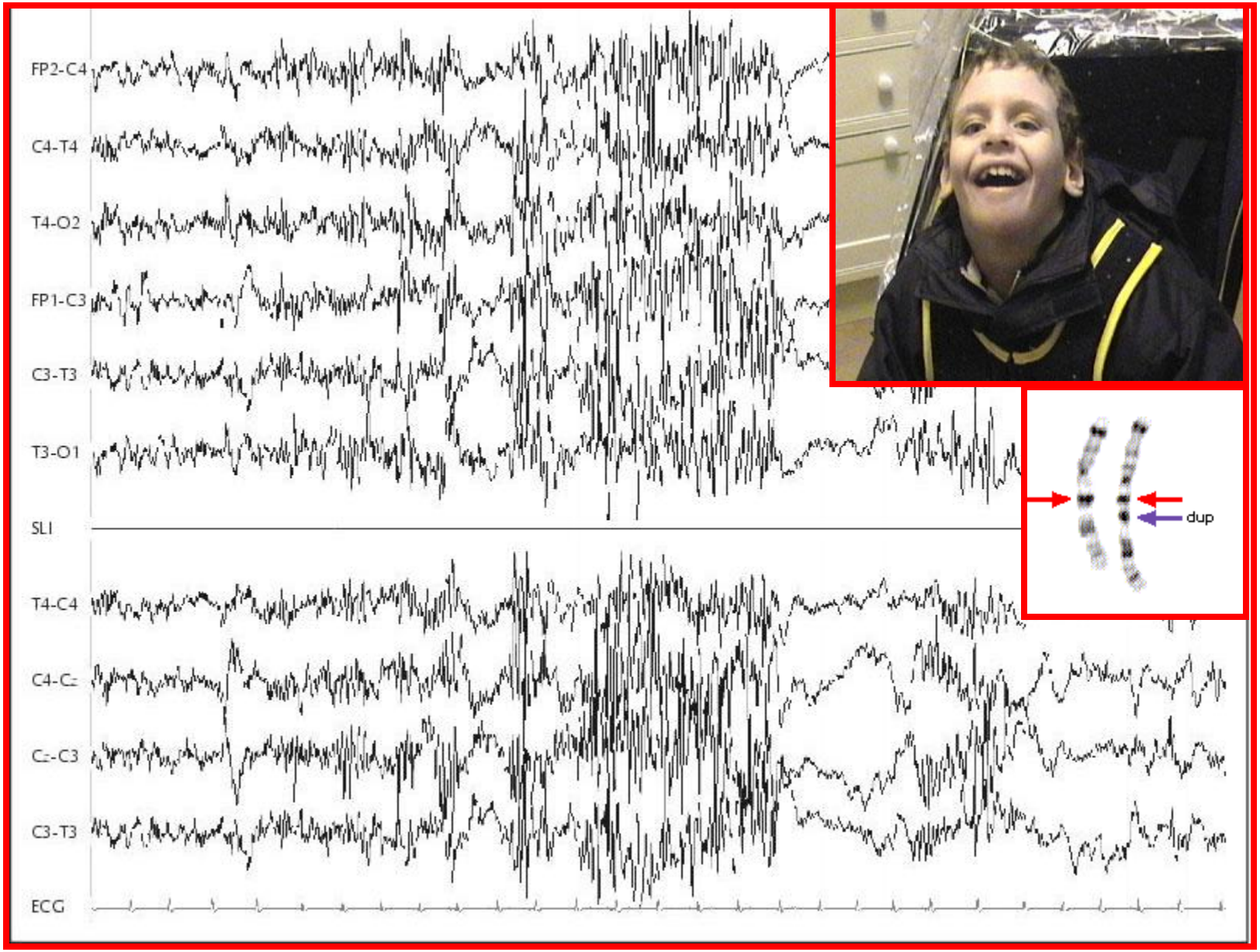
- **Homeobox:** DLX1 y DLX2, EN2, ARX
- **Migración neuronal:** RELN, MET
- **Minicolumnas:** GABRB3
- **Canales voltaje-dependientes:** SCN1A, SCN2A
- **Reguladores de neurotransmisores:** glutamato (GLuR6, GRM8), dopamina (DBH, DRD5), serotonina (relación genes HOX, 5-HTT), Acetilcolina (receptores nicotínicos)
- **Reguladores de neuromoduladores:** OTR, receptores endorfinas
- **Reguladores de sinaptogénesis:** NPTX2, NLGN, NRXN1, CNTNAP2, SHANK3
- **Reguladores de apoptosis:** AGTR2, IMMPL2, PRKCB1
- **Supresores tumorales:** ST7/RAY1, GSTP1, TSC1 y TSC2 / mTOR
- **Regulación degradación proteica:** UBE3A, HERC2, DLX5, CDKL5
- **Reguladores función mitocondrial:** IMMPL2, AGC1
- **Reguladores de factores neurotróficos:** CADPS2
- **Factores de transcripción celular:** FOX, WNT2, TCAG-4133353, MECP2

El modelo INV-DUPL-15



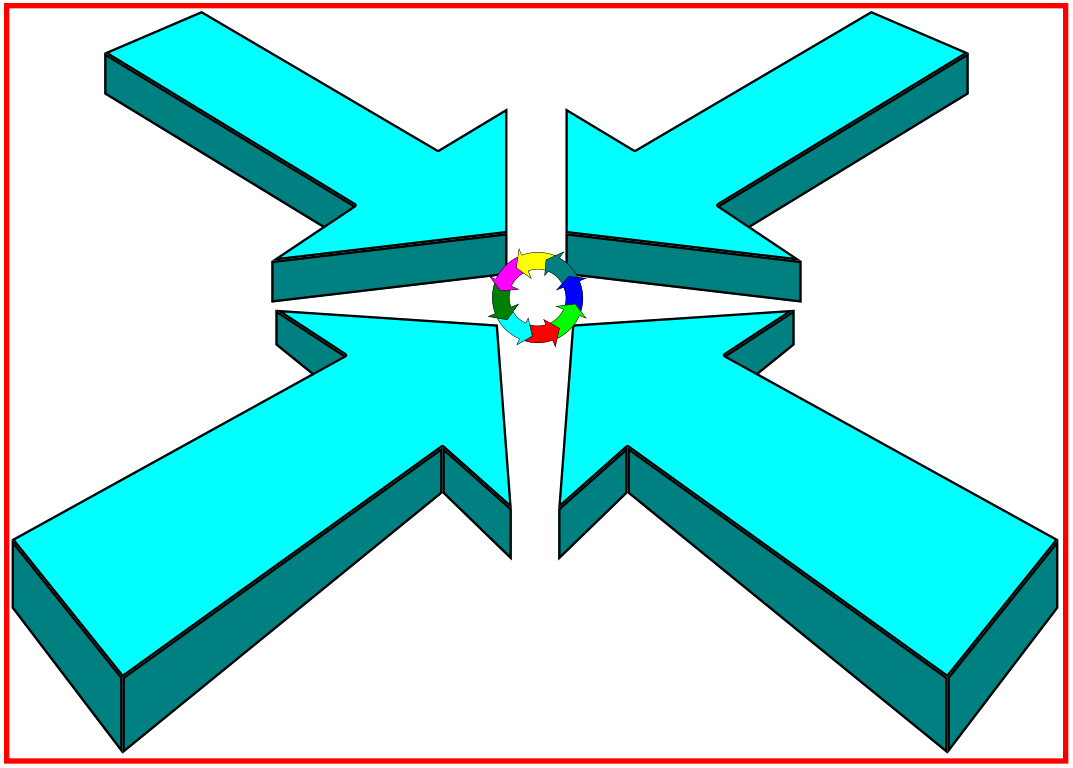
- Como trisomías o tetrasomías de genes del locus 15q11-q13.
- Estas duplicaciones son de origen materno.
- Sobreexpresión de productos de la región cromosómica de origen materno no sometida al “imprinting” / “no silenciada”.
- Fenotipo peculiar:
  - Dismorfia facial.
  - Retraso lenguaje.
  - Rasgos evolutivos TEA / Regresión autista.
  - Retraso mental moderado a grave.
  - Epilepsia.
  - Ataxia.
  - EEG paroxístico evocador.
- Incluye genes receptores GABA-A: conexión TEA-epilepsia.

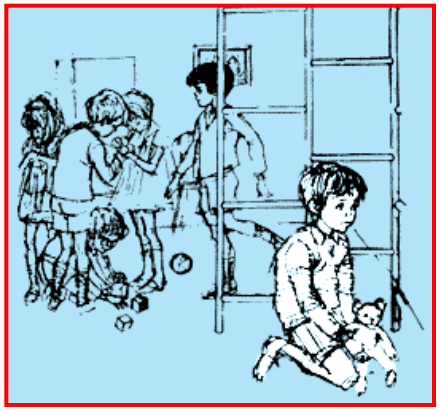
Borgatti-2001, Wolpert-2000, Boyar-2001



EEG sueño INV-DUP 15

¿REGRESIÓN AUTISTA?





¿Es un término adecuado?

Regresión Autista-1

- Hasta un **20-40%** de los niños con TGD / TEA experimentan una regresión precoz de sus habilidades sociales y lingüísticas entre el primer y tercer año de vida.

- En este grupo de niños con “regresión autista” es más frecuente que podamos encontrar alguna de las **etiologías** implicadas en el origen del autismo sindrómico.

Rapin-1995, Gillberg-1996, Tuchman-1997, Gillberg-2000

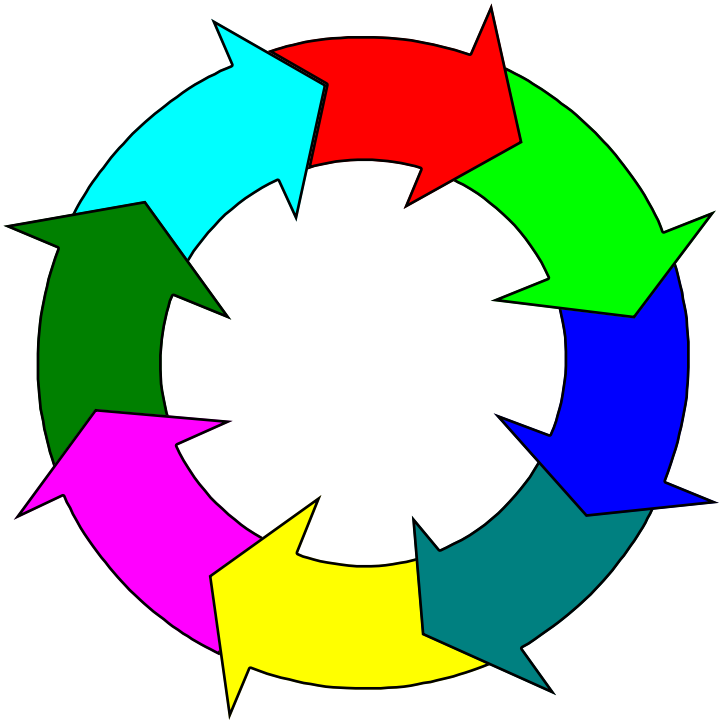
Regresión Autista-2

- Entre estos pacientes se encuentran **etiologías médicas definidas** asociadas al autismo **hasta en un 30-65%** de los casos, incluyendo **procesos etiopatogénicos diversos** como patología estructural del **lóbulo temporal**, **cromosomopatías** (inversión-duplicación del cromosoma 15), **metabolopatías** (enfermedades mitocondriales, déficit de creatina cerebral), trastornos **neurocutáneos** (esclerosis tuberosa) y **síndromes epilépticos** diversos (síndrome de West, epilepsias mioclónicas, POCS).

Rapin-1995, Gillberg-1996, Tuchman-1997, Gillberg-2000

TGD

Epilepsia

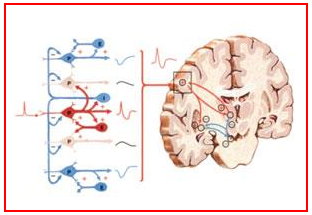


Regresión autista

EEG paroxístico

Autismo y Epilepsia
Epidemiología

Autismo y epilepsia-1

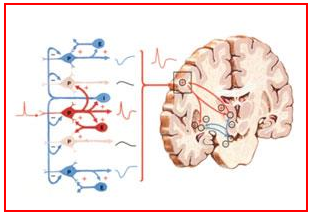


- Entre un **5-40% de los niños con autismo** desarrollan epilepsia durante su evolución.

- 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**).

Rapin-1995, Rossi-1995, Tuchman-2002, Danielsson-2005, Deonna-2006, Levihson-2007, Canitano-2007

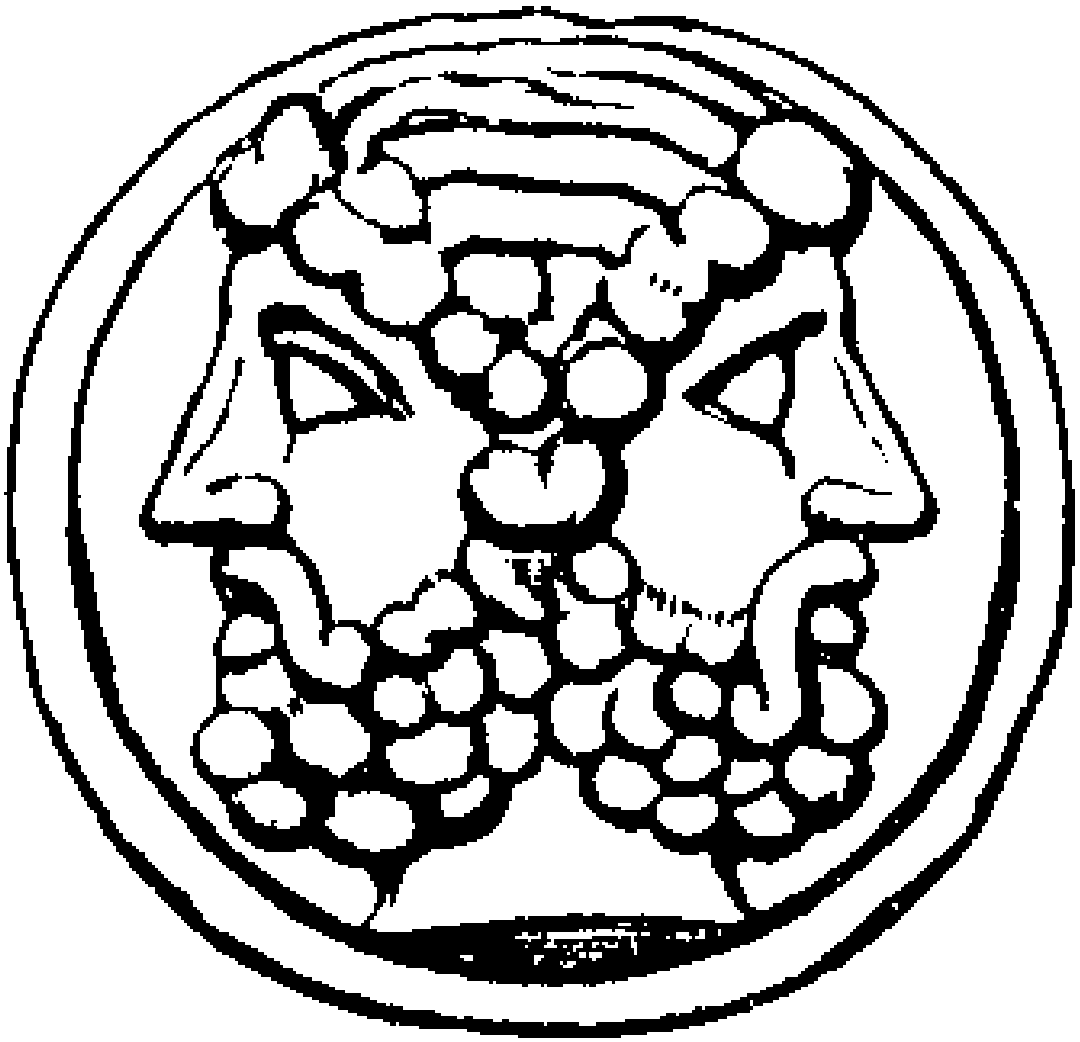
Autismo y epilepsia-2



- **En el grupo de niños autistas sin signos neurológicos** asociados como retraso mental (RM) o parálisis cerebral infantil (PCI), el **riesgo de epilepsia es bajo**, con cifras en torno a un **2%** hasta los 5 años de vida y de un **8%** si consideramos hasta los 10 años de edad.
- Si analizamos pacientes **autistas con RM grave**, la probabilidad de desarrollar epilepsia es del **7%** al año de edad, del **16%** a los 5 años y del **27%** a los 10 años. Por otra parte, en el grupo de niños autistas con patología comórbida que asocie **RM y PCI**, el riesgo de epilepsia es de un **20%** en el primer año, de un **35%** a los 5 años y de hasta un **67%** a los 10 años.

Rapin-1995, Rossi-1995, Tuchman-2002, Danielsson-2005, Deonna-2006, Levihson-2007, Canitano-2007

Conexión Autismo-Epilepsia



La conexión entre autismo y epilepsia

1. Coexistencia de trastorno autista y epilepsia de forma independiente.
2. Como consecuencia independiente de una misma noxa etiopatogénica:
   - Genética.
   - Adquirida.
3. La epilepsia interfiere con circuitos neuronales implicados en el neurodesarrollo.
4. La epilepsia interfiere vías neurosensoriales específicas con alteración secundaria de la interacción social recíproca

Roulet-Pérez-2006

La conexión entre autismo y epilepsia-1

1. **Coexistencia de trastorno autista y epilepsia de forma independiente:**
   - Asociación epilepsia ausencia infantil (con herencia por vía materna) y autismo (con herencia por vía paterna).
   - Ambos síndromes no se relacionan entre si, pero coexisten.

Roulet-Pérez-2006

La conexión entre autismo y epilepsia-2

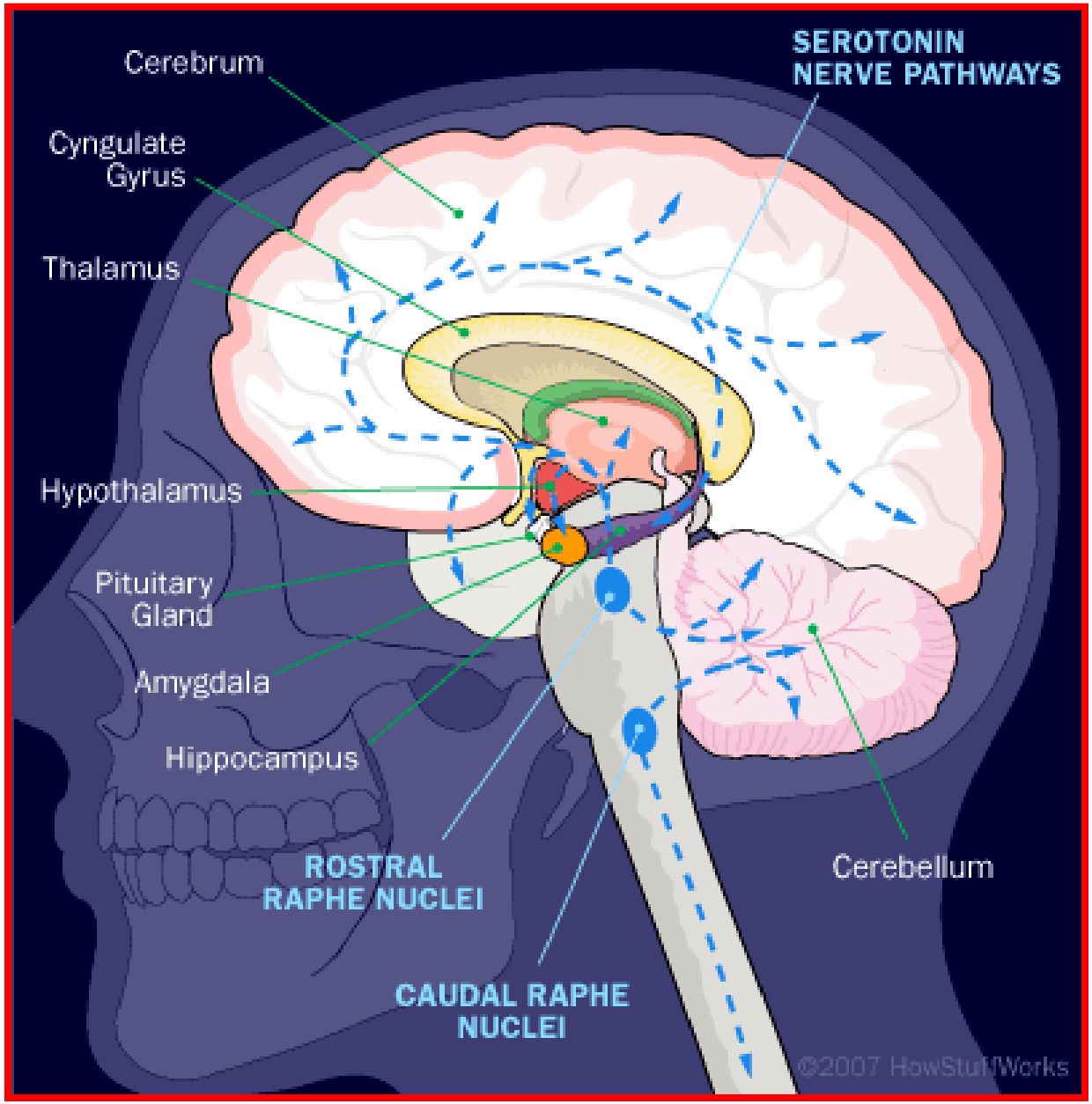
2. **Como consecuencia independiente de una misma noxa etiopatogénica**:
   - **Genética:**
     - X-frágil (FRAX).
     - Inversión-duplicación del cromosoma 15 (INV-DUP-15).
   - **Adquirida:**
     - Infección congénita TORCH.
     - Tras encefalitis herpética.

Roulet-Pérez-2006

La conexión entre autismo y epilepsia-3

3. **La epilepsia interfiere claramente con circuitos neuronales implicados en el neurodesarrollo en una determinada edad crítica (<2 años):**
   - Displasia cortical → epilepsia → autismo.
   - Hamartoma HT → epilepsia → autismo.
   - Se alteran circuitos límbicos que implican córtex órbitofrontal, gyrus cingulado anterior y/o amígdala.
   - Se pueden implicar otros circuitos relacionados que implican córtex frontal dorsomedial y/o circuito cingulado anterior.

Deonna-1993, Mundy-2003, Tuchman-2003, Allman-2005, Roulet-Pérez-2006


Cerebrum
SEROTONIN NERVE PATHWAYS
Cyngulate Gyrus
Thalamus
Hypothalamus
Pituitary Gland
Amygdala
Hippocampus
ROSTRAL RAPHE NUCLEI
Cerebellum
CAUDAL RAPHE NUCLEI
©2007 HowStuffWorks

La conexión entre autismo y epilepsia-4

4. **La epilepsia actúa interfiriendo vías neurosensoriales específicas y esto resulta en una alteración secundaria de la interacción social recíproca:**
   - Agnosia verbal auditiva → fracaso interacción social.
   - Privación aferencias verbales.

¿Relación Autismo-SLK?

Roulet-Pérez-2001 y 2006

Evidencia Experimental

Epilepsia, **(*):1–11, 2010
doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02898.x

FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH

The EL mouse: A natural model of autism and epilepsy

Joshua J. Meidenbauer, John G. Mantis, and Thomas N. Seyfried

Biology Department, Boston College, Chestnut Hill, Massachusetts, U.S.A.

Summary

Purpose: Autism is a multifactorial disorder that involves impairments in social interactions and communication, as well as restricted and repetitive behaviors. About 30% of individuals with autism develop epilepsy by adulthood. The EL mouse has long been studied as a natural model of multifactorial idiopathic generalized epilepsy with complex partial seizures. Because epilepsy is a comorbid trait of autism, we evaluated the EL mouse for behaviors associated with autism.

Methods: We compared the behavior of EL mice to age-matched control DDY mice, a genetically related nonepileptic strain. The mice were compared in the open field and in the light–dark compartment tests to measure activity, exploratory behavior, and restricted and repetitive behaviors. The social transmission of food preference test was employed to evaluate social communication. Home-cage behavior was also evaluated in EL and DDY mice as a measure of repetitive activity.

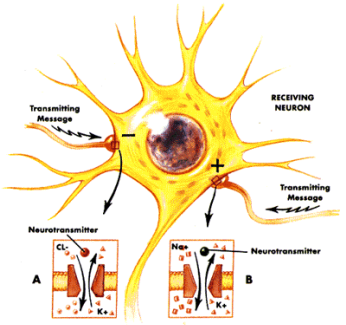
Key Findings: We found that EL mice displayed several behavioral abnormalities characteristic of autism. Impairments in social interaction and restricted patterns of interest were evident in EL mice. Activity, exploratory behavior, and restricted behavior were significantly greater in EL mice than in DDY mice. EL mice exhibited impairment in the social transmission of food preference assay. In addition, a stereotypic myoclonic jumping behavior was observed in EL mice, but was not seen in DDY mice. It is of interest to note that seizure activity within 24 h of testing exacerbated the autistic behavioral abnormalities found in EL mice.

Significance: These findings suggest that the EL mouse expresses behavioral abnormalities similar to those seen in persons with autism. We propose that the EL mouse can be utilized as a natural model of autism and epilepsy.

KEY WORDS: Autism spectrum disorders (ASDs), Epilepsy, Seizures, Hyperactivity, Social communication, Myoclonic jumping.

¿Cómo valorar el rol de la epilepsia en el autismo?

Rol de la epilepsia en el autismo



1. Niños autistas que posteriormente presentan crisis en su evolución clínica.
2. Niños con epilepsia conocida que desarrollan posteriormente autismo con o sin semiología de regresión autista.
3. Niños que manifiestan epilepsia y autismo o regresión autista de forma concomitante en el tiempo.
4. Niños menores de 2 años con rasgos autistas, sin regresión autista definida, que presentan sólo anomalías paroxísticas epileptiformes en el EEG.

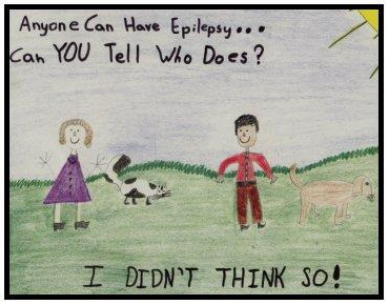
Tuchman-1997; Rapin-1995; Canitano-2007; Tuchman-2008; Deonna-2006; Roulet-Pérez-2006

Rol de la epilepsia en el autismo-1

1. **Niños autistas que posteriormente van a presentar crisis en su evolución clínica:**
   - La epilepsia puede ocurrir en cualquier periodo de edad del niño, dependiendo casi siempre de la etiología implicada.
   - 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.

Tuchman-1997; Rapin-1995; Canitano-2007; Tuchman-2008; Deonna-2006; Roulet-Pérez-2006

Rol de la epilepsia en el autismo-2



2. **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.
   - 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 fronto-temporal o bien un cuadro clínico-EEG compatible con una encefalopatía epiléptica.
   - Excluir lesiones como displasia cortical y hamartoma HT.

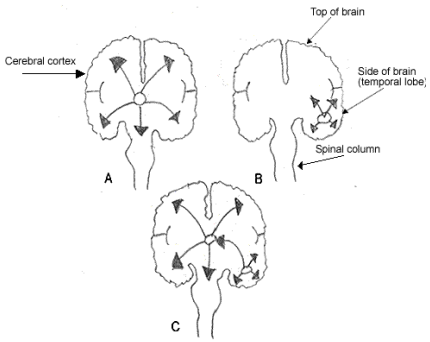
Tuchman-1997; Rapin-1995; Canitano-2007; Tuchman-2008; Deonna-2006; Roulet-Pérez-2006

Rol de la epilepsia en el autismo-3

3. **Niños que manifiestan epilepsia y autismo o regresión autista de forma concomitante:**
   - 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.
   - 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 → HACER SIEMPRE VÍDEO-EEG!!!!

Tuchman-1997; Rapin-1995; Canitano-2007; Tuchman-2008; Deonna-2006; Roulet-Pérez-2006

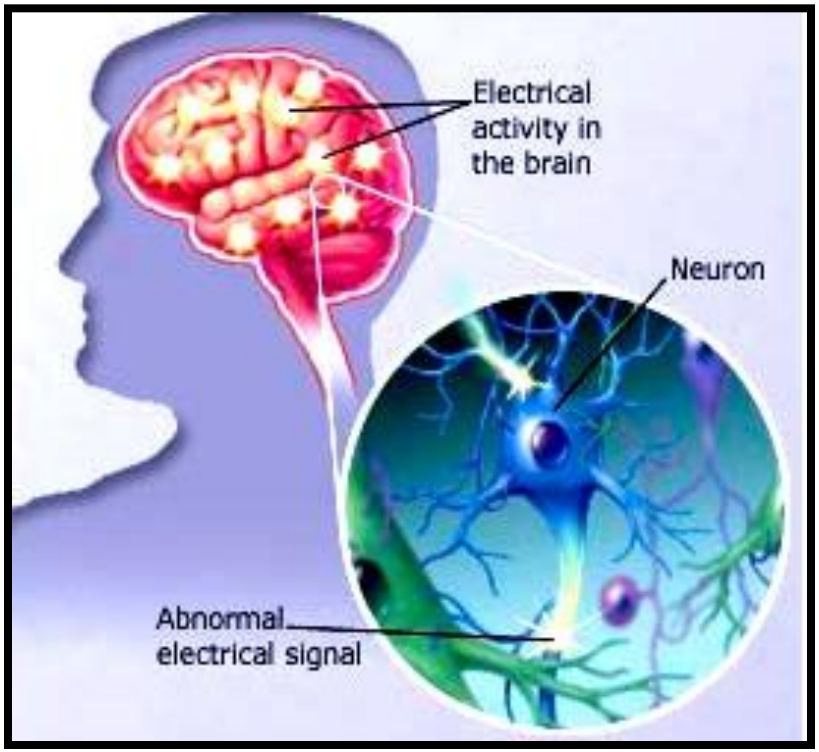
Rol de la epilepsia en el autismo-4



4. **Niños menores de 2 años con rasgos autistas, sin regresión autista definida, que presentan sólo anomalías paroxísticas epileptiformes en el EEG:**
   - Las descargas epileptiformes suelen ser un marcador de una potencial etiología epileptógena de origen genético cromosómico (INV-DUP15) o estructural (MDC tipo displasia cortical focal).
   - Se especula con que las descargas epileptiformes focales (frontales o temporales), multifocales (fronto-temporales) o generalizadas, interfieren el normal desarrollo del lenguaje y la interacción social recíproca, bloqueando su eclosión.
   - ¿Se deben tratar estos pacientes con FAEs?

Tuchman-1997; Rapin-1995; Canitano-2007; Tuchman-2008; Deonna-2006; Roulet-Pérez-2006

¿Relacionamos Regresión Autista y Epilepsia con una misma base patogénica?



Regresión autista ⇄ Epilepsia

- Por las crisis
- Por la actividad EEG

- Independiente de las crisis y del EEG

REGRESIÓN AUTISTA

- ¿Síndrome epiléptico?
- Responde a FAEs
- Necesita tratamiento

- No siempre tienen crisis evolutivas!!!
- No siempre responden a FAEs!!!
- Dudosa indicación tratº

¿Estructural?
¿Genético?

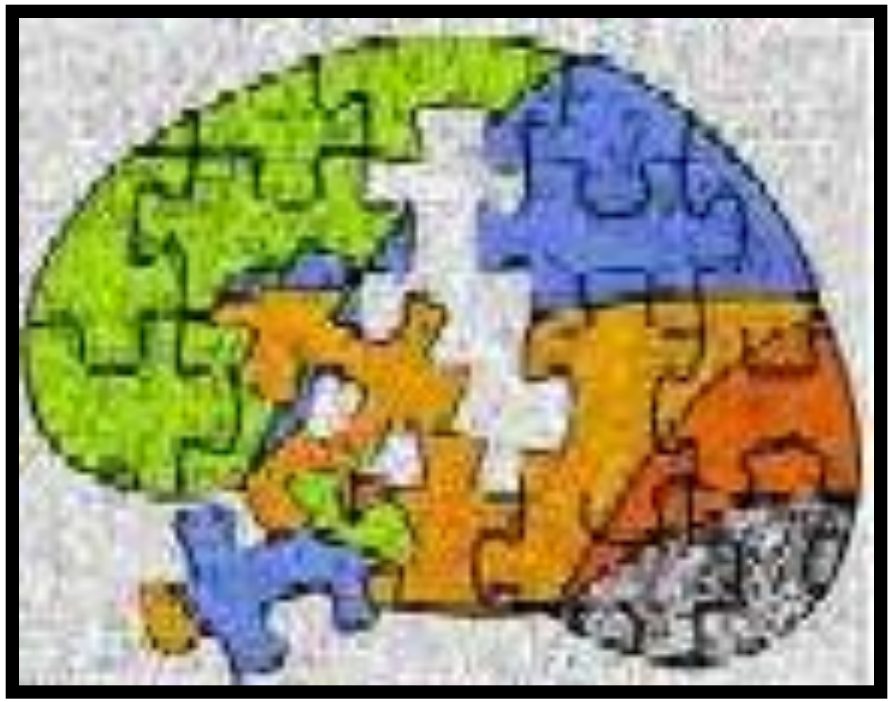
Regresión autista ⇄ Epilepsia

- No todos tienen crisis.
- Pero, muchos fenómenos son infraclínicos.
- Pero, algunos tienen sólo anomalías EEG.
- Crisis variadas → crisis menores.
- Patrones EEG variados.
- Alto índice de sospecha!!!
- Papel de los vídeos caseros.
- Valor excepcional del vídeo-EEG!!!

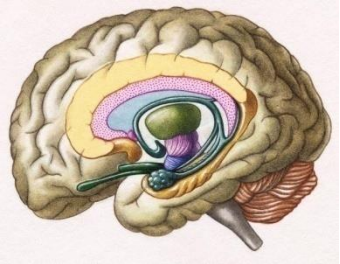
Tuchman-2002

167/09001264
11:52:06 25-02-2009

La conexión evolutiva entre Autismo y Epilepsia



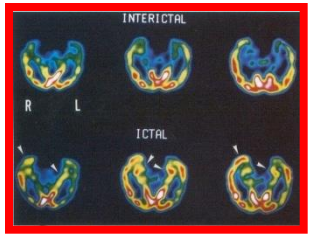
El papel localizador de las crisis en los autistas



- ¿Disfunción frontal mesial en autistas?
  - Disfunción cingular (Hashimoto-2001).
- ¿Disfunción primordial del lóbulo temporal?
  - Modelo Esclerosis Tuberosa (Bolton-2004)
    - Tuberomas localizados en lóbulo temporal.
    - Esto importa más que el número de tuberomas.
    - Se debe implicar un periodo crítico del neurodesarrollo (Asano-2001) .
    - Clara alteración del sistema límbico en estos casos (Bolton-2002).

,

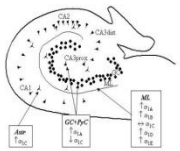
El papel de la epilepsia-1



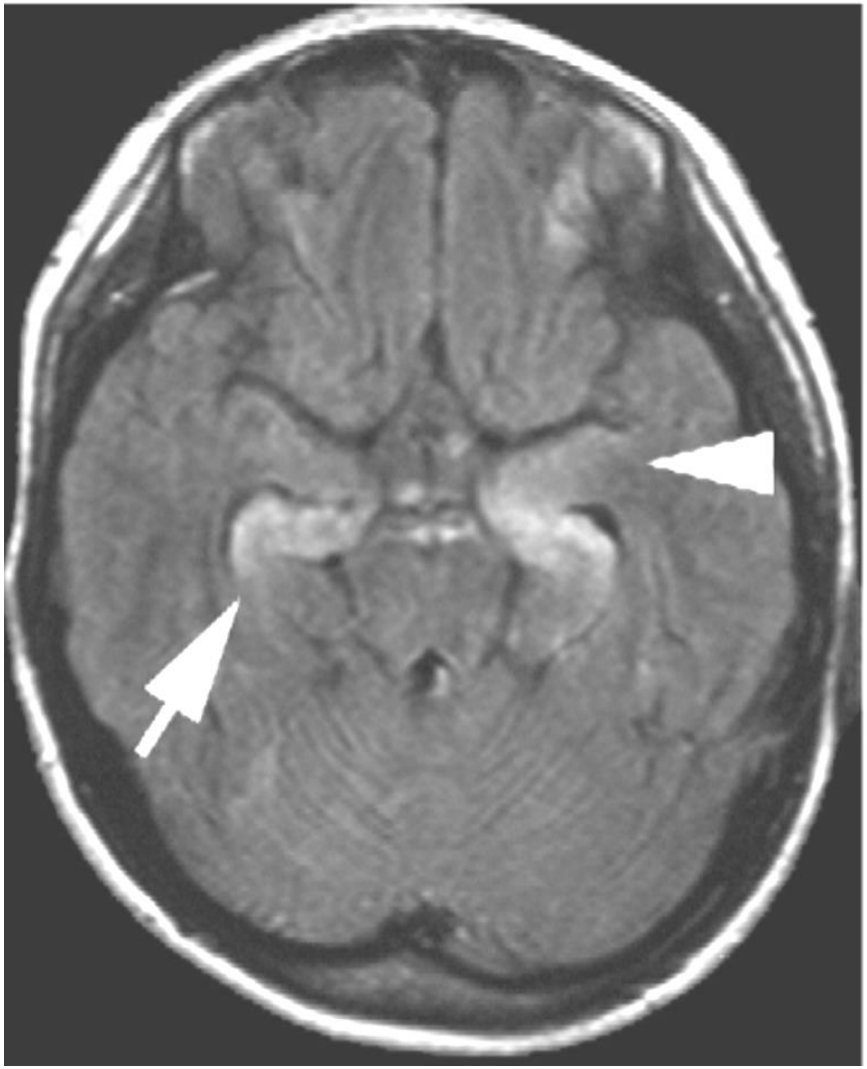
- **El papel de la epilepsia en la regresión autista:**
  - Epilepsia → Regresión Autista.
  - Clara evidencia actividad paroxística en el video-EEG.
  - Evidencia clara espasmos infantiles o crisis parciales complejas.
  - En muchos casos crisis menores previas (videos caseros).
  - Fluctuaciones iniciales de la semiología autista.
  - "Regresión autista epiléptica"
    - Mayor afectación en contacto ocular, interacción social y patrones de juego.
    - Relativa preservación alerta, psicomotricidad y coordinación mano-ojo.
    - Determinadas patologías implicadas:
      - Espasmos epilépticos.
      - Epilepsia parcial frontal o temporal.
      - Síndrome de Landau-Kleffner.
      - Epilepsia frontal con POCS.
      - Hamartoma hipotalámico / epilepsia gelástica.

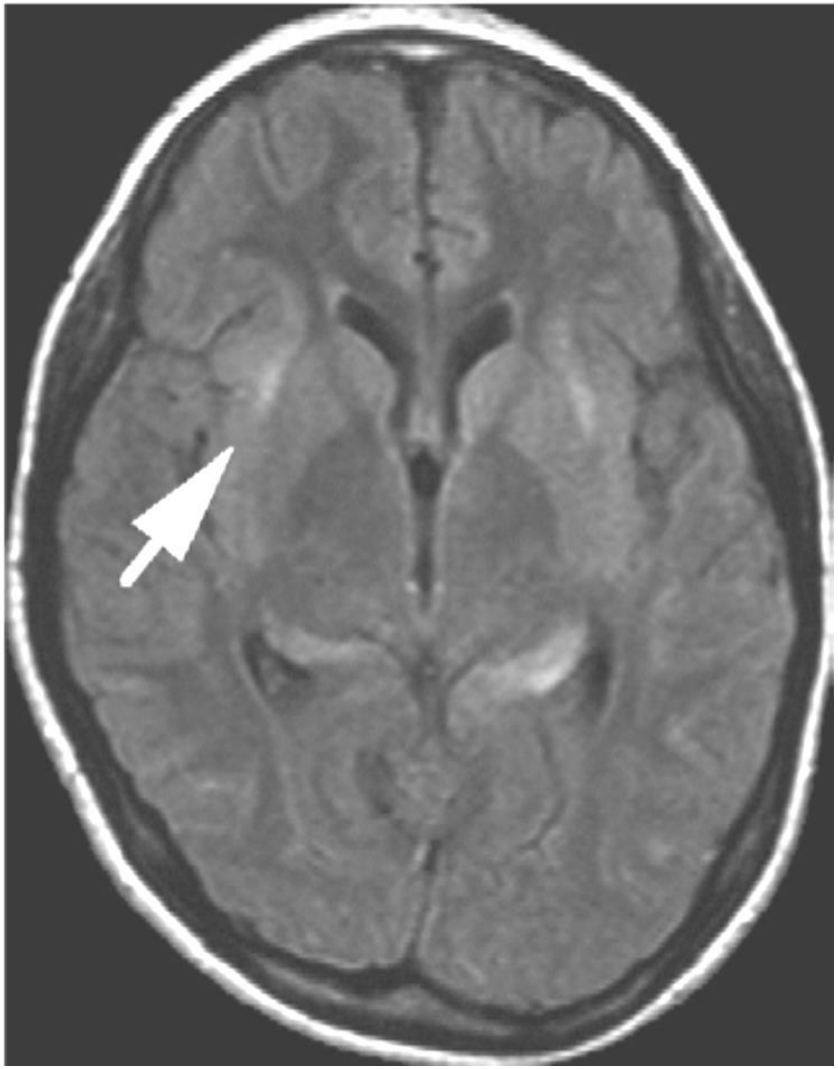
Deonna-1995, Bednarek-1998, Deonna-2000, Pérez-Jiménez-2003, Berkovic-2003, Fohlen-2004

El papel de la epilepsia-2

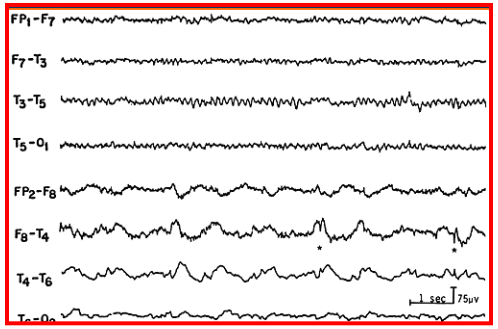


- **Regresión autista tras Status Epiléptico o tras crisis "en racimo" repetidas:**
  - Tras SE afebril en edades menores de 36 meses (De Long-1997).
  - Tras SE febril en edades críticas neurodesarrollo (Roulet-Pérez-2006).
  - Tras encefalitis por HSV-1 en < 2 años (Roulet-Pérez-2006).
  - "Swelling" inicial del hipocampo tras el SE febril o afebril → esclerosis mesial uni o bilateral (Van Landinghan-1998).
  - Frecuente afectación bilateral (EMT bilateral).
  - Frecuente RM grave asociado.
  - ¿Se implica sólo hipocampo o bien también amígdala y/o estructuras parahipocampales?



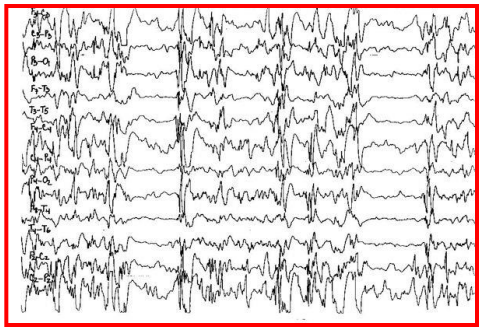


El papel de la epilepsia-3



- **Regresión autista en niños con EEG paroxístico pero sin crisis clínicas:**
  - Modelos a considerar → SLK y ESES.
  - Clara influencia de los paroxismos.
  - Influencia de la localización de los paroxismos.
  - Posible reversibilidad con tratamiento.
  - ¿Realmente no tienen crisis?
  - ¿Se trata de crisis con semiología “neurocognitiva”? (Uldall-2000).

El papel de la "epilepsia subclínica"

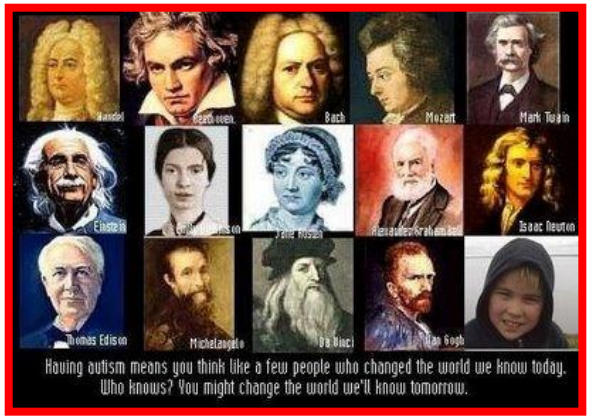


- **Epilepsia no puesta de manifiesto:**
  1. Porque se trata de crisis menores que se confunden con estereotipias o ritualismos (Deonna-2002, Fohlen-2004) → Fundamental realizar siempre video-EEG de sueño.
  2. Evidencia de fenomenología crítica clínica sin claro correlato en el EEG → epilepsia que afecta a estructuras profundas mesiales de lóbulo temporal → Fundamental realizar en estos casos video-EEG-monitorización.
  3. Evidencia de actividad epileptiforme en el EEG sin evidencia de crisis epilépticas:
     - Descargas y TEA producidas por una misma noxa lesional.
     - Las descargas generan la disfunción clínica del TEA.

¿Tratar con FAEs?

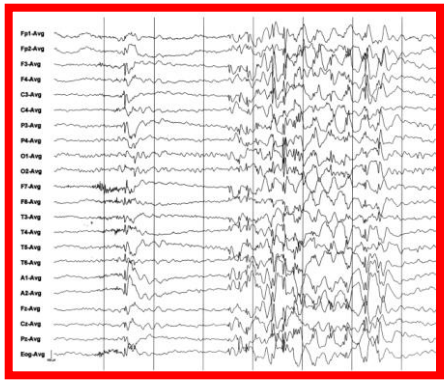
Semiología clínico-EEG

Semiología de las Crisis



- **Patrones de crisis:**
  - **Generalizadas:**
    - **Ausencias con mioclonías oculares o periorales**
    - **Mioclonías axorizomélicas**
    - **Crisis atónicas**
    - **Crisis generalizadas tipo TCG / CG**
  - **Parciales:**
    - **Crisis parciales complejas con o sin CPSG**
    - **Crisis parciales motoras EBIR-like con o sin CPSG**
  - **Status epilepticus:**
    - **De ausencias**
    - **De crisis parciales complejas**
    - **Status Epiléptico convulsivo (CTCG/focal).**

Patrones EEG en Autistas



- **Patrones de EEG:**
  - **Generalizado:**
    - **POL difusa en vigilia (Lennox-like)**
    - **Descargas de PO / PPO**
    - **Descargas actividades rápidas inhabituales en sueño**
  - **Parcial:**
    - **Puntas bifásicas centro-temporales**
    - **Puntas frontales**
    - **Punta-onda temporal posterior**
  - **Status epilepticus:**
    - **POL a 2-2,5 Hz en vigilia**
    - **ESES / POCS en sueño**

ELSEVIER

Brain & Development 32 (2010) 791–798

BRAIN & DEVELOPMENT
Official Journal of the Japanese Society of Child Neurology

www.elsevier.com/locate/braindev

Original article

Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD) ☆

Akihiro Yasuhara *

Yasuhara Children's Clinic and YCC Education Center, Japan

Abstract

Children with ASD often suffer from epilepsy and paroxysmal EEG abnormality. Purposes of this study are the confirmation of incidence of epileptic seizures and EEG abnormalities in children with autism using a high performance digital EEG, to examine the nature of EEG abnormalities such as locus or modality, and to determine if the development of children with ASD, who have experienced developmental delay, improves when their epilepsy has been treated and maintained under control. A total of 1014 autistic children that have been treated and followed-up for more than 3 years at Yasuhara Children's Clinic in Osaka, Japan, were included in this study. Each participant's EEG had been recorded approximately every 6 months under sleep conditions. Epilepsy was diagnosed in 37% (375/1014) of the study participants. Almost all patients diagnosed with epilepsy presented with symptomatic epilepsy. The data showed that the participants with lower IQ had a higher incidence of epileptic seizures. Epileptic EEG discharges occurred in 85.8% (870/1014) of the patients. There was also a very high incidence of spike discharges in participants whose intellectual quotient was very low or low. Epileptic seizure waves most frequently developed from the frontal lobe (65.6%), including the front pole (Fp1 and Fp2), frontal part (F3, F4, F7 and F8) and central part (C3, Cz and C4). The occurrence rate of spike discharges in other locations, including temporal lobe (T3, T4, T5, T6), parietal lobe (P3, Pz, P4), occipital lobe (O1, O2) and multifocal spikes was less than 10%. These results support the notion that there is a relationship between ASD and dysfunction of the mirror neuron system. The management of seizure waves in children diagnosed with ASD may result in improves function and reduction of autistic symptoms.

ELSEVIER

Brain & Development 32 (2010) 791–798

BRAIN & DEVELOPMENT
Official Journal of the Japanese Society of Child Neurology

www.elsevier.com/locate/braindev

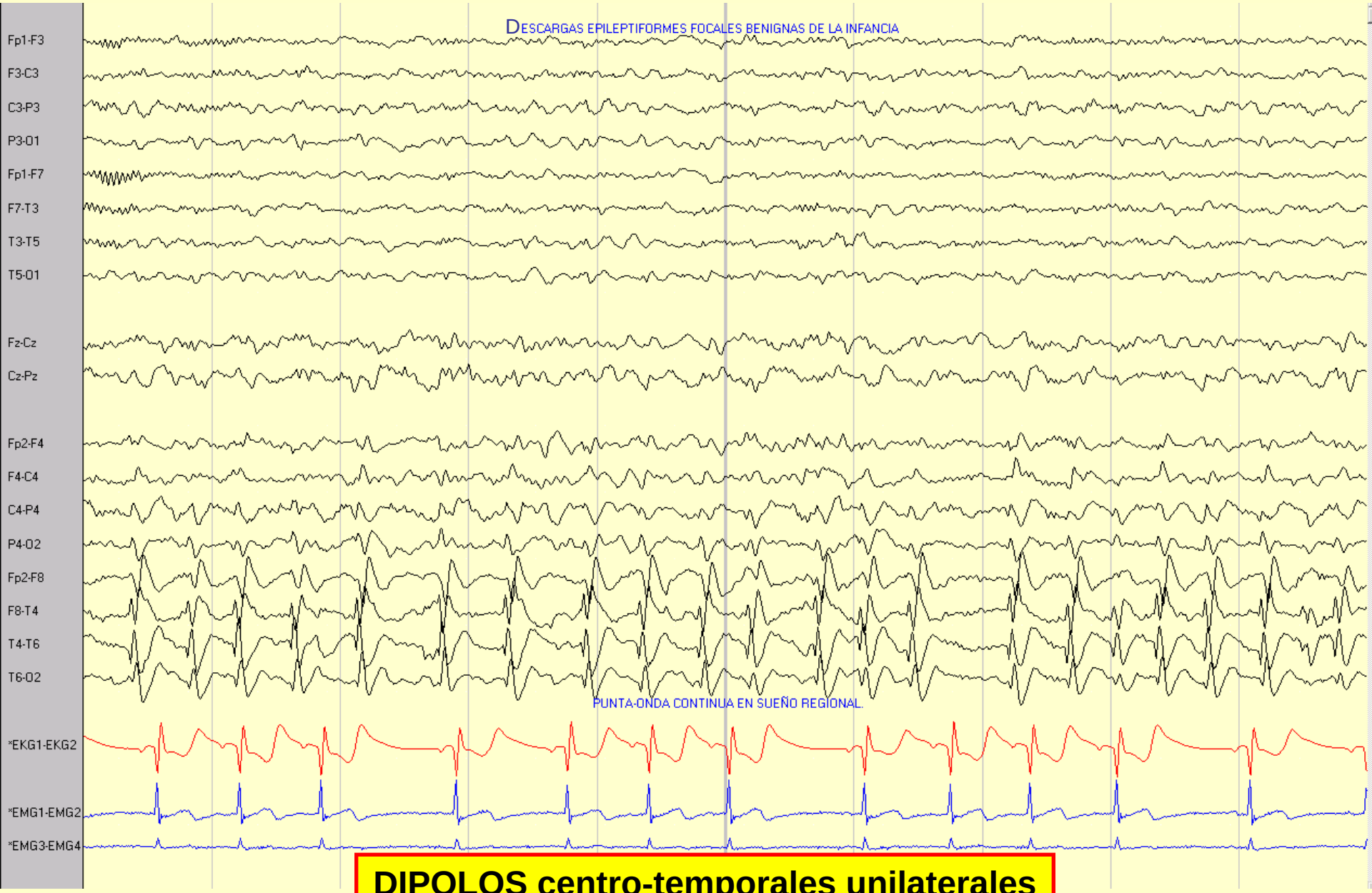
Original article

Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD) ☆

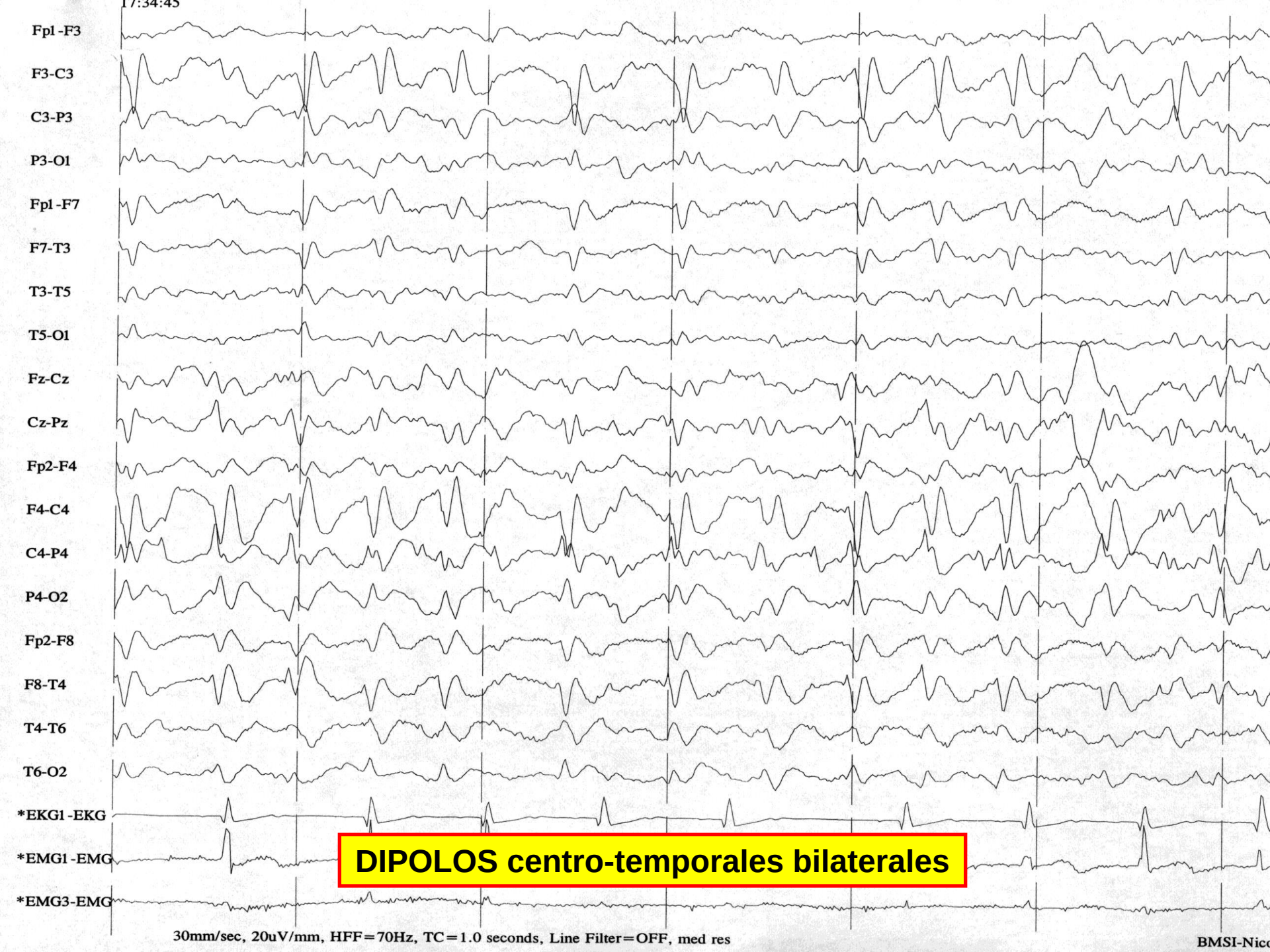
N=1014 autistas
Descargas epilépticas EEG en 86%
Epilepsia en el 37%
Predominio crisis frontales (65%)

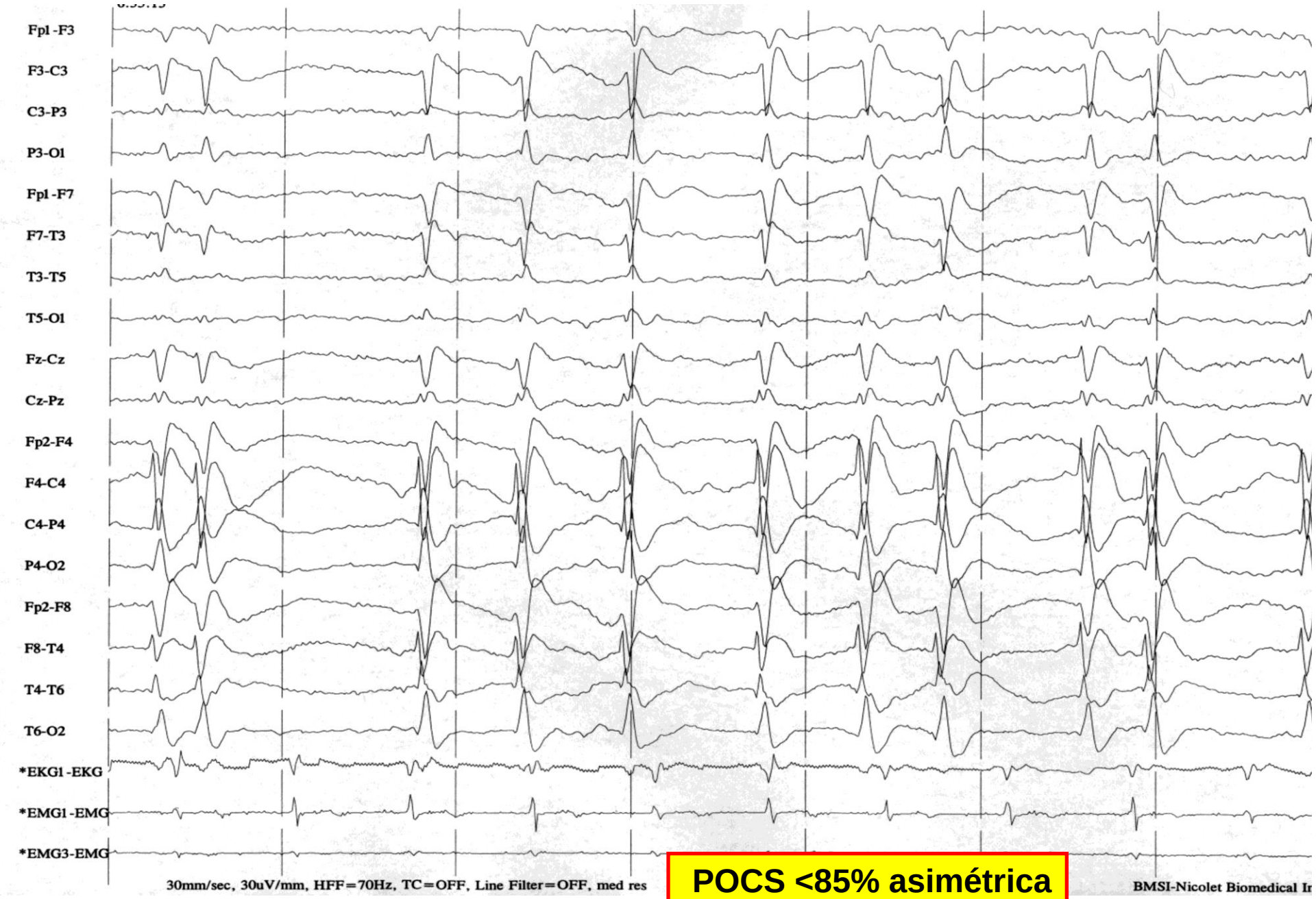
Abstract

Children irmation of incidence of examine the nature of EE have experienced deve 014 autistic children that re included in this study y was diagnosed in 37% tic epilepsy. The data sho es occurred in 85.8% (87 ectual quotient was very low or low. Epileptic seizure waves most frequently developed from the frontal lobe (65.6%), including the front pole (Fp1 and Fp2), frontal part (F3, F4, F7 and F8) and central part (C3, Cz and C4). The occurrence rate of spike discharges in other locations, including temporal lobe (T3, T4, T5, T6), parietal lobe (P3, Pz, P4), occipital lobe (O1, O2) and multifocal spikes was less than 10%. These results support the notion that there is a relationship between ASD and dysfunction of the mirror neuron system. The management of seizure waves in children diagnosed with ASD may result in improves function and reduction of autistic symptoms.

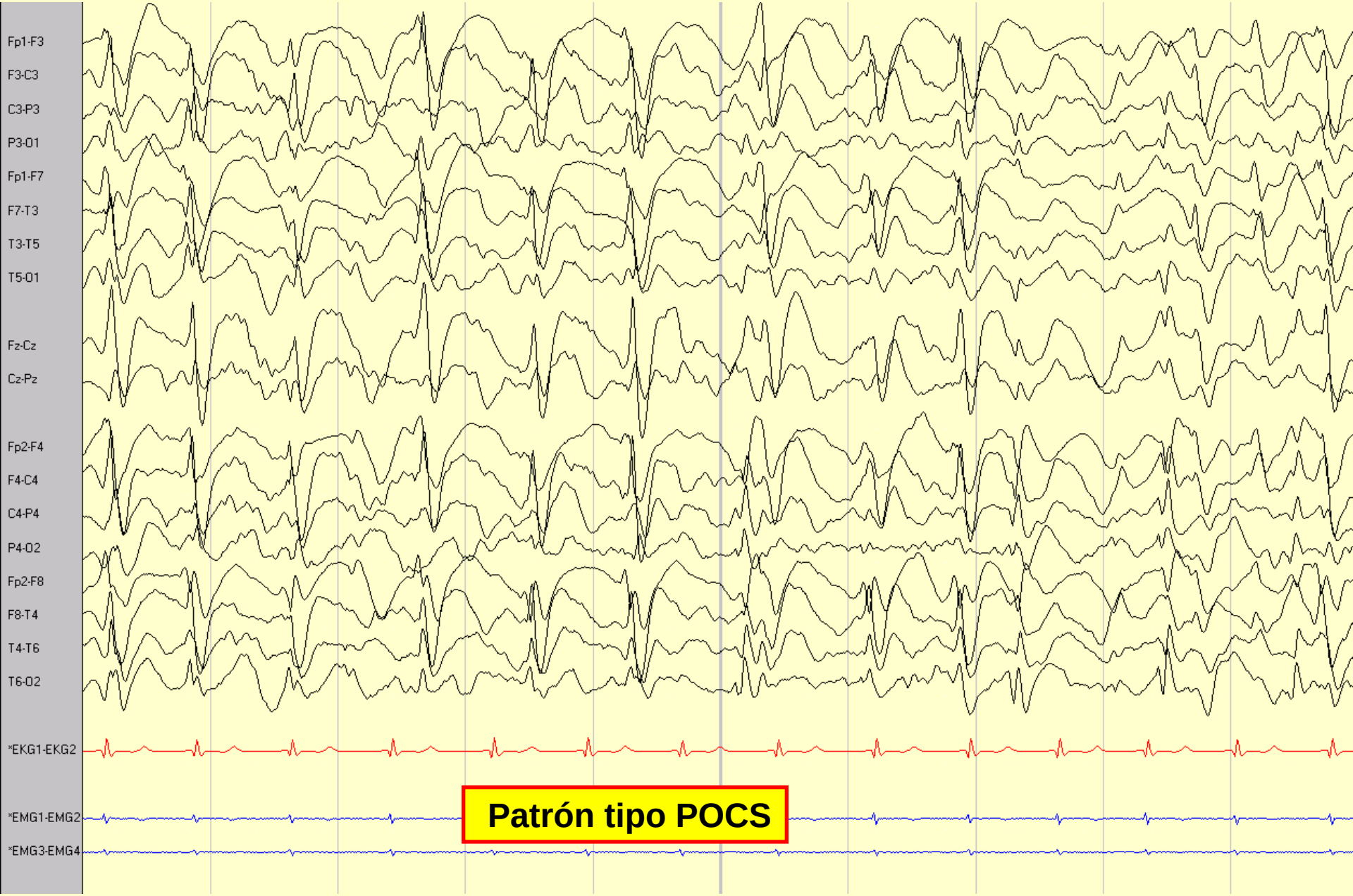


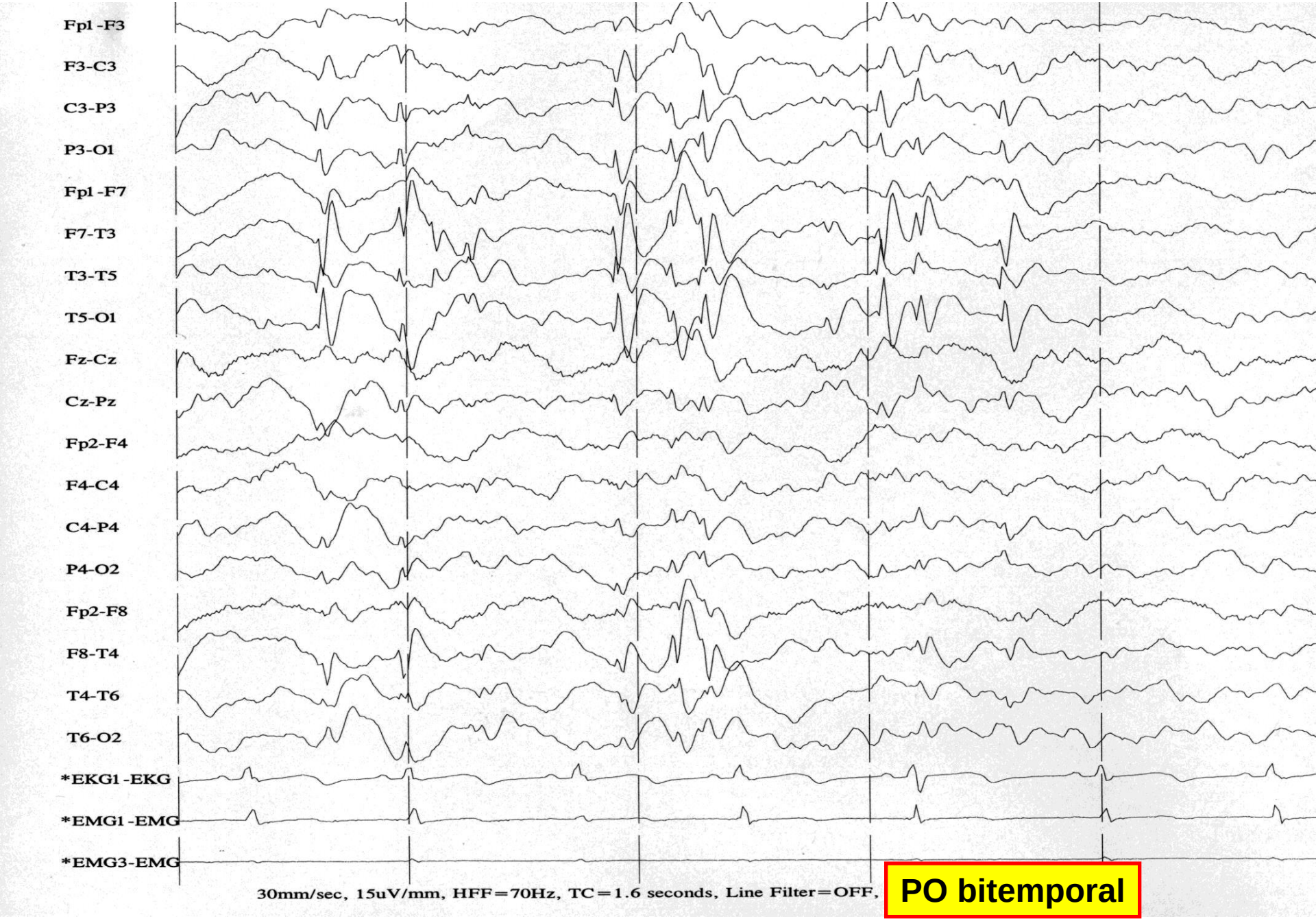
DIPOLOS centro-temporales unilaterales

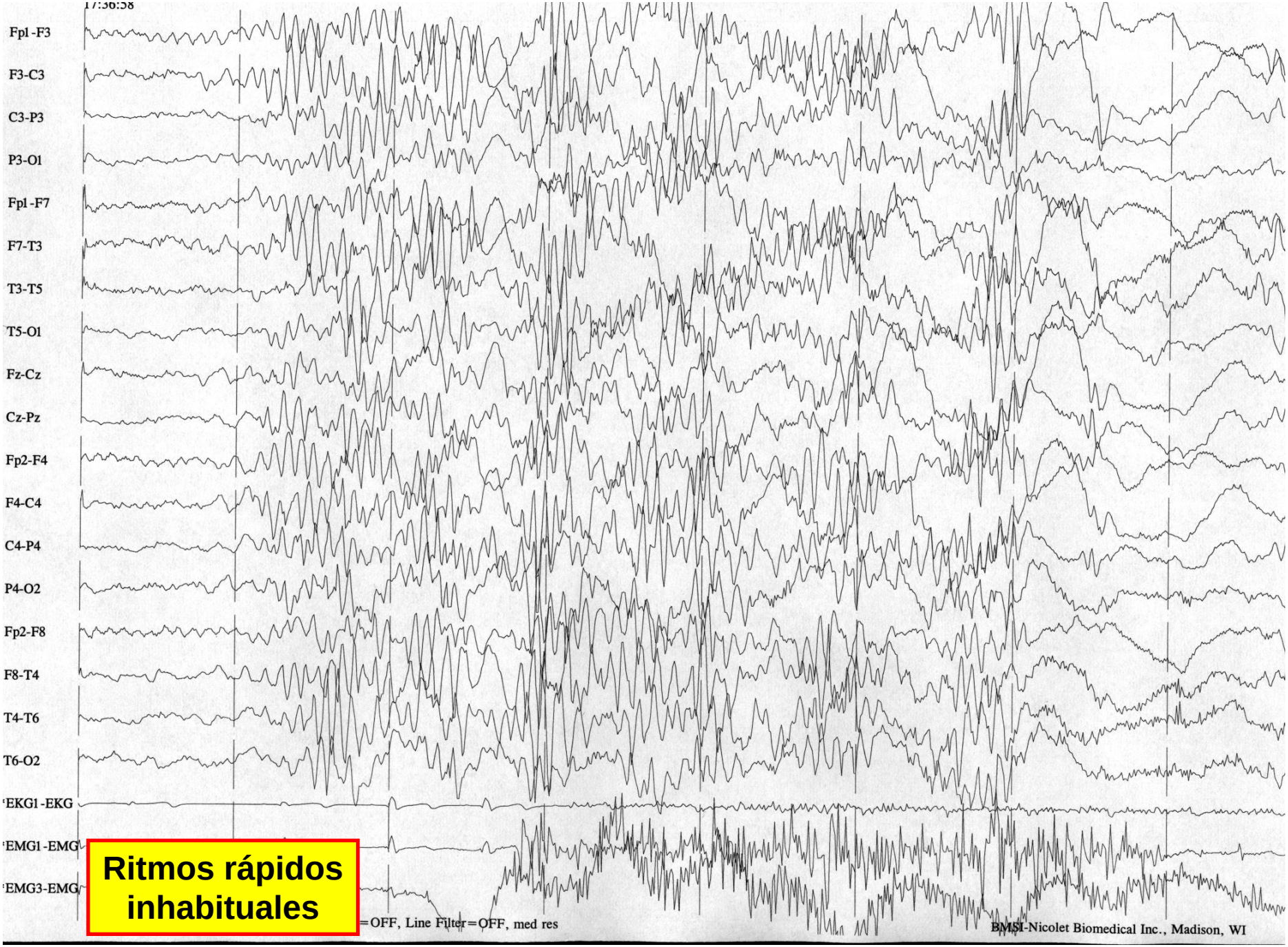

17:34:45
Fp1-F3
F3-C3
C3-P3
P3-O1
Fp1-F7
F7-T3
T3-T5
T5-O1
Fz-Cz
Cz-Pz
Fp2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
Fp2-F8
F8-T4
T4-T6
T6-O2
*EKG1-EKG
*EMG1-EMG
*EMG3-EMG
DIPOLOS centro-temporales bilaterales
30mm/sec, 20uV/mm, HFF=70Hz, TC=1.0 seconds, Line Filter=OFF, med res
BMSI-Nicc



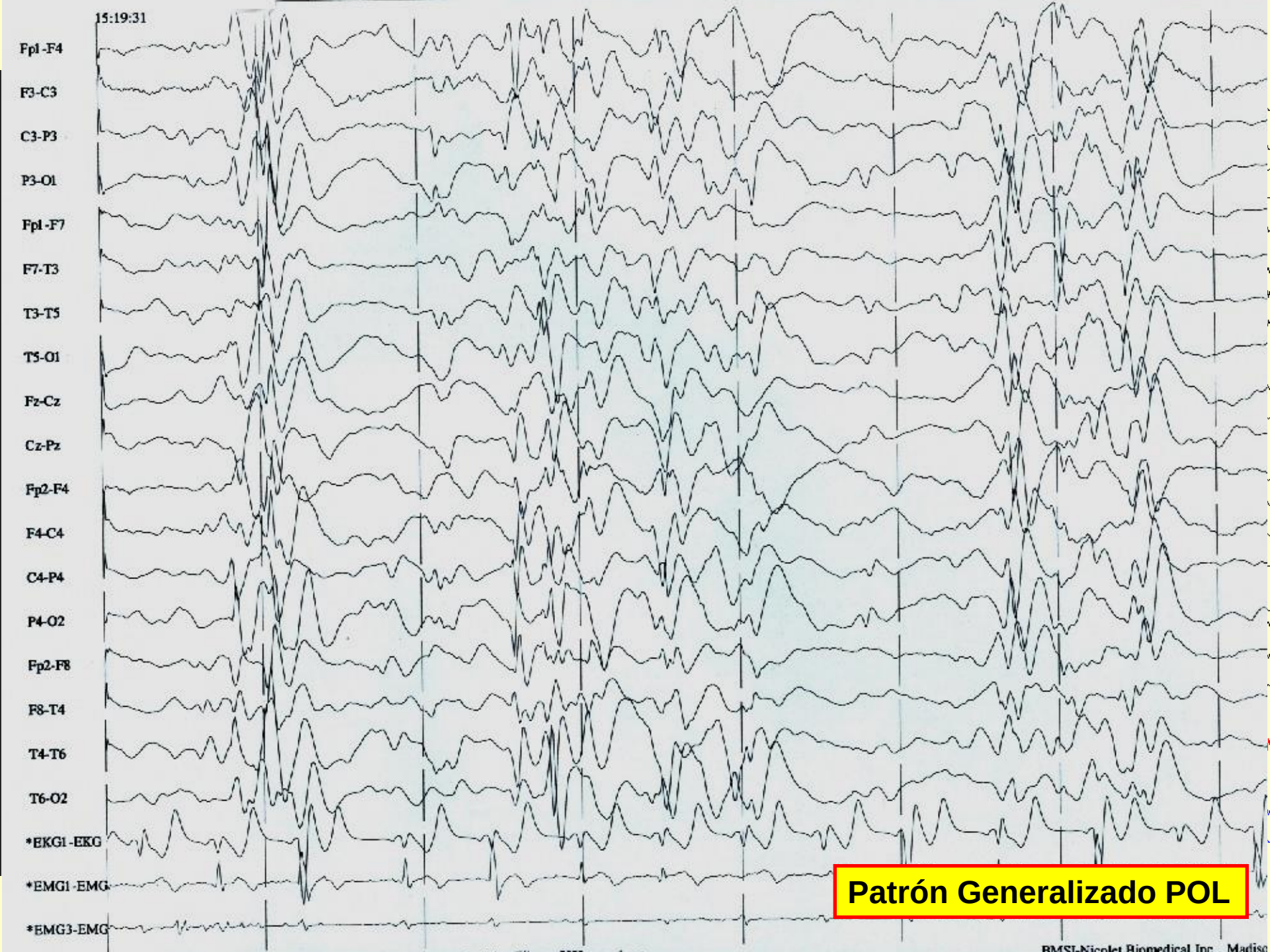
POCS <85% asimétrica

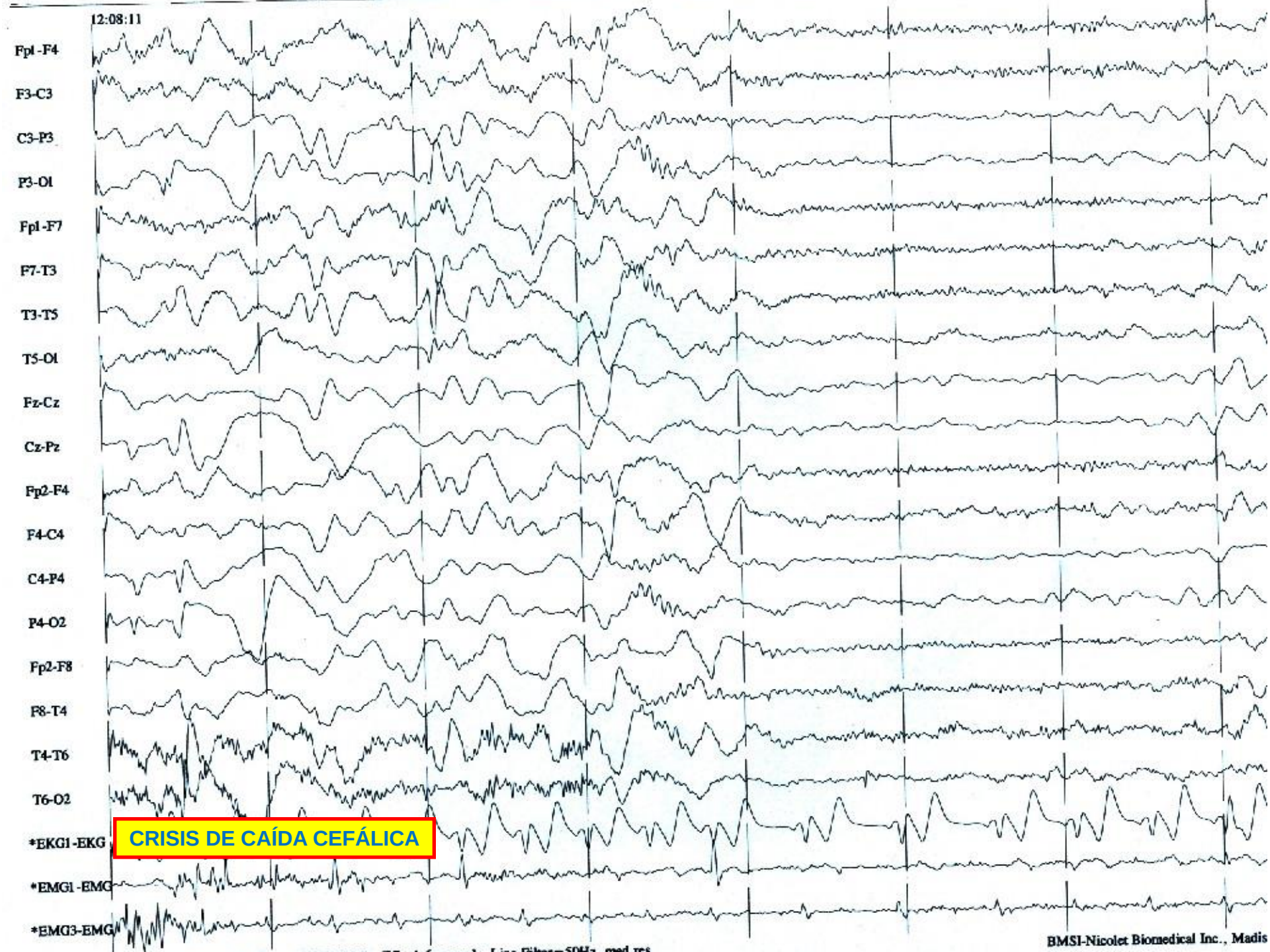

Fp1-F3
F3-C3
C3-P3
P3-O1
Fp1-F7
F7-T3
T3-T5
T5-O1
Fz-Cz
Cz-Pz
Fp2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
Fp2-F8
F8-T4
T4-T6
T6-O2
*EKG1-EKG2
*EMG1-EMG2
*EMG3-EMG4
Patrón tipo POCS

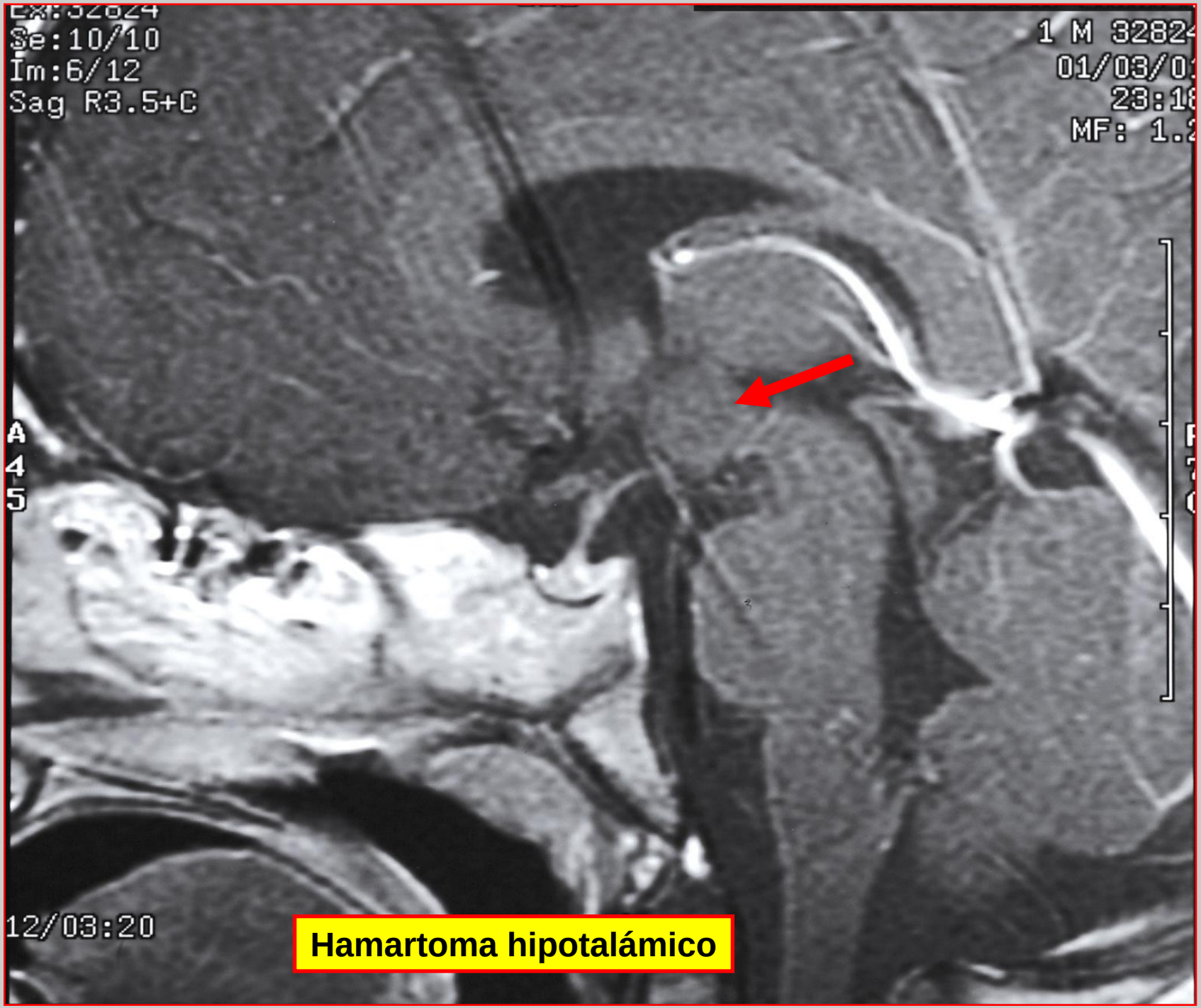

Fp1-F3
F3-C3
C3-P3
P3-O1
Fp1-F7
F7-T3
T3-T5
T5-O1
Fz-Cz
Cz-Pz
Fp2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
Fp2-F8
F8-T4
T4-T6
T6-O2
*EKG1-EKG
*EMG1-EMG
*EMG3-EMG
30mm/sec, 15uV/mm, HFF=70Hz, TC=1.6 seconds, Line Filter=OFF,
PO bitemporal



Ritmos rápidos inhabituales

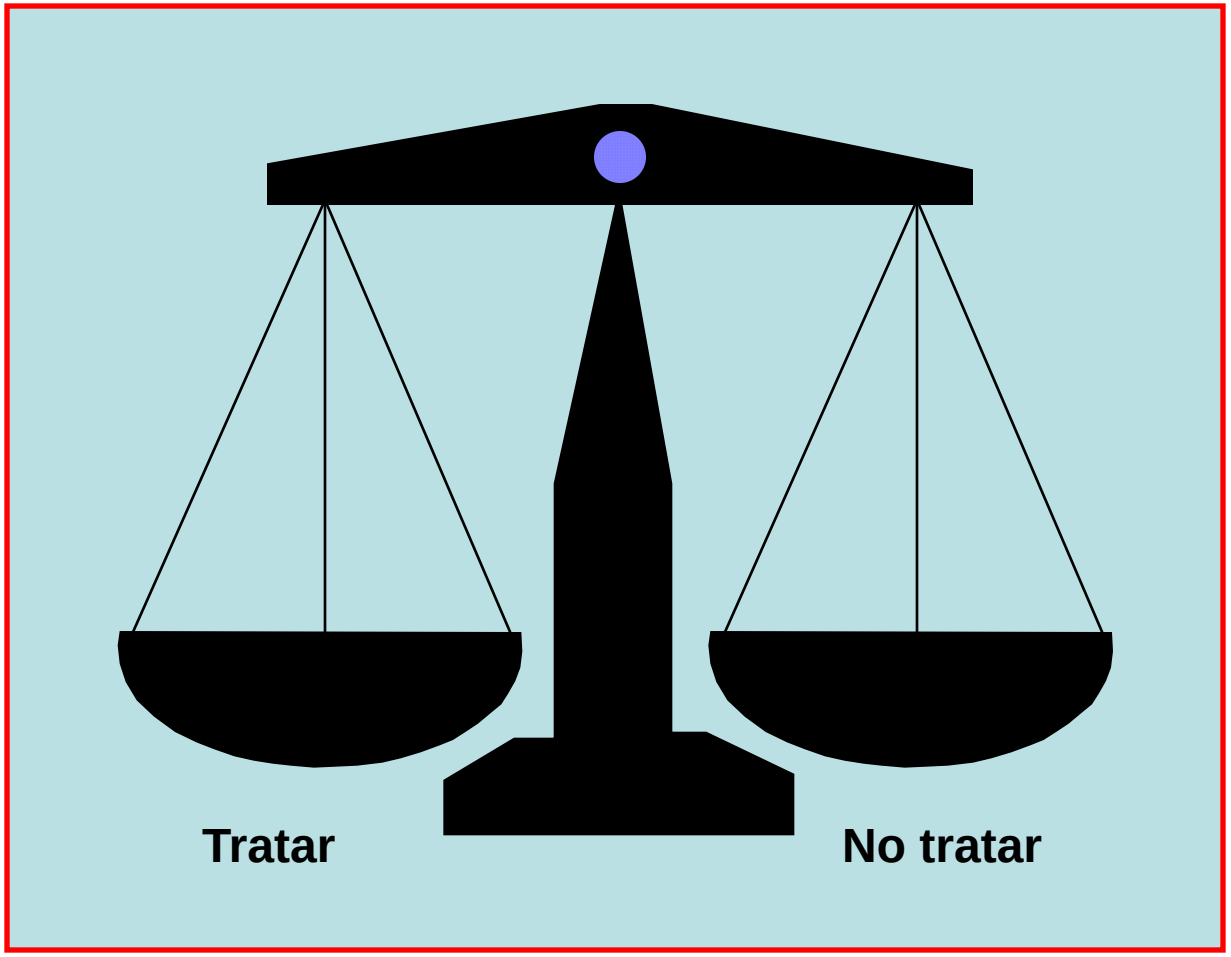

15:19:31
Fp1-F4
F3-C3
C3-P3
P3-O1
Fp1-F7
F7-T3
T3-T5
T5-O1
Fz-Cz
Cz-Pz
Fp2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
Fp2-F8
F8-T4
T4-T6
T6-O2
*EKG1-EKG
*EMG1-EMG
*EMG3-EMG
Patrón Generalizado POL


12:08:11
Fpl -F4
F3-C3
C3-P3
P3-Ol
Fpl -F7
F7-T3
T3-T5
T5-Ol
Fz-Cz
Cz-Pz
Fp2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
Fp2-F8
F8-T4
T4-T6
T6-O2
*EKG1-EKG
*EMG1-EMG
*EMG3-EMG
CRISIS DE CAÍDA CEFÁLICA
BMSI-Nicolet Biomedical Inc., Madis



Hamartoma hipotalámico

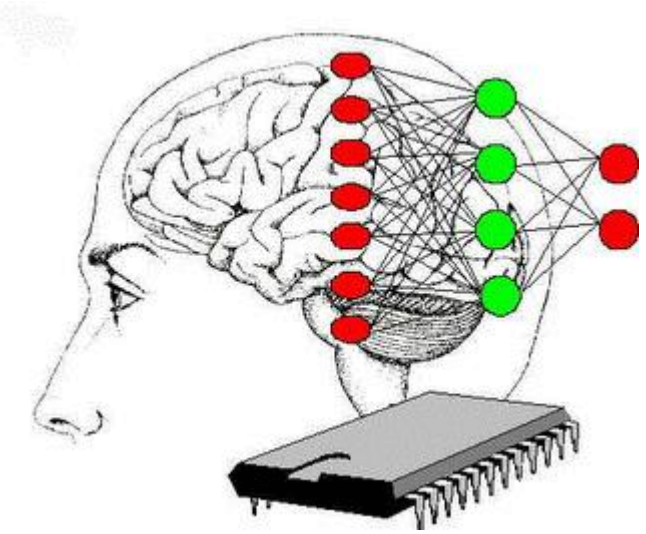
Tratamiento farmacológico

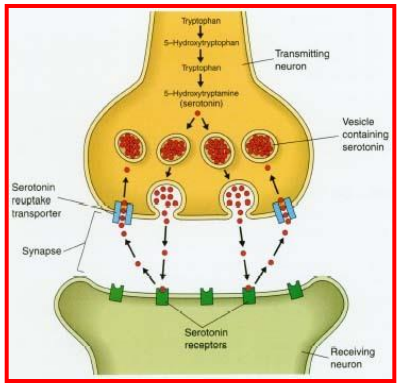


Síndromes autistas

Tratamiento Farmacológico

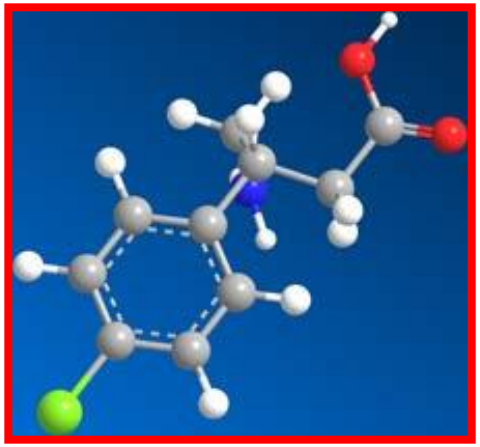
- Sobre Serotonina
- Sobre Dopamina
- Sobre Catecolaminas
- Sobre Acetilcolina
- Sobre Glutamato
- Sobre GABA
- Sobre Opioides
- Sobre Eje HT-HF
- Sobre Metabolismo Oxidativo
- Sobre Respuesta Inmune SNC





Tratamiento Farmacológico

- Neurolépticos (típicos y atípicos).
- Simpaticomiméticos.
- Antagonistas de los opiáceos.
- Antidepresivos.
- Antagonistas alfa-adrenérgicos.
- Beta-bloqueantes.
- Antiepilépticos!!!!!!!.
- Estimulantes / Fármacos para TDAH.
- Terapia inmunomoduladora.
- Cofactores y Vitaminas.
- Dietas.
- Nootrópicos.



ELSEVIER

Brain & Development 32 (2010) 719–730

BRAIN & DEVELOPMENT
Official Journal of the Japanese Society of Child Neurology

www.elsevier.com/locate/braindev

Review article

Autism spectrum disorders and epilepsy: Moving towards a comprehensive approach to treatment

Roberto Tuchman [a,b,*], Michael Alessandri [c], Michael Cuccaro [d]

[a] Department of Neurology, Miami Children's Hospital, Dan Marino Center, Weston, FL, USA
[b] University of Miami, Department of Neurology, Miami, FL, USA
[c] Department of Psychology, University of Miami, Coral Gables, FL, USA
[d] Department of Human Genomics, Miami Institute for Human Genomics, University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, FL, USA

Received 1 April 2010; received in revised form 15 May 2010; accepted 17 May 2010

Abstract

The biological and phenotypic heterogeneity of children with autism spectrum disorders (ASD) and epilepsy presents a significant challenge to the development of effective treatment protocols. There is no single treatment or treatment protocol for children with ASD or epilepsy. Children with co-occurring ASD and epilepsy should undergo a comprehensive assessment that includes investigation of underlying biological etiologies as well assessment of cognitive, language, affective, social and behavioral function prior to initiating treatment. The comprehensive treatment of children with ASD is based on a combination of therapeutic psychosocial interventions in combination with pharmacological agents. A process-oriented approach to assessment and intervention allows careful analysis of the child's response to treatment such that treatment protocols may be revised secondary to any changes in developmental trajectory of the child with ASD and epilepsy. The possibility of developing pharmacological interventions that target both ASD and epilepsy awaits definitive evidence. The best hope for good developmental outcomes in children with ASD and epilepsy is early recognition and comprehensive treatment of both the ASD and epilepsy.
© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

ELSEVIER

Brain & Development 32 (2010) 719–730

BRAIN & DEVELOPMENT
Official Journal of the Japanese Society of Child Neurology

www.elsevier.com/locate/braindev

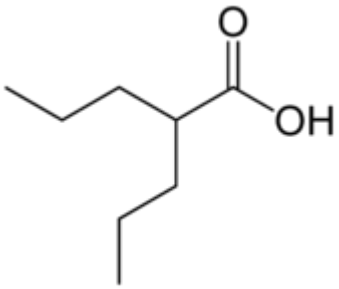
Review article

Autism spectrum disorders and epilepsy: Moving towards a comprehensive approach to treatment

The possibility of developing pharmacological interventions that target both ASD and epilepsy awaits definitive evidence.
The best hope for good developmental outcomes in children with ASD and epilepsy is early recognition and comprehensive treatment of both the ASD and epilepsy.
A potentially effective approach to treatment in children with ASD and epilepsy is the early identification of infants with epilepsy who are at-risk for ASD.
This group of infants should be identified early and treated aggressively with a comprehensive approach that includes pharmacological agents or surgery and developmentally appropriate psychosocial interventions.
Early identification of infants at-risk for ASD is also essential to determine if epileptiform activity can alter the developmental trajectory of these infants.

awaits definitive evidence. The best hope for good developmental outcomes in children with ASD and epilepsy is early recognition and comprehensive treatment of both the ASD and epilepsy.
© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

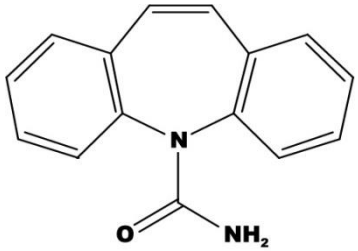
Fármacos antiepilépticos



- **VALPROATO SÓDICO (DEPAKINE®):**
- Mecanismo multimodal (GABA (++), Nav, Cav).
- ¿Mejor respuesta si se asocian SSRI?
- Estudios abiertos y de casos (Hollander-2005, Hellings-2005, Anagnostou-2006):
  - Mejoría agresividad.
  - Mejoría conductas repetitivas.
- Estudios RCDBT (Hollander-2005, Hellings-2005, Hollander-2010)
  - Respuestas VPA 62% vs. 10% para placebo!!!
  - Mejoría conductas repetitivas e irritabilidad.
- EAs: anorexia, cambios variables peso, nauseas, vómitos.
- Dosis: 15-30 mg/Kg/día.

Nikolov-2006, Canitano-2010

Fármacos antiepilépticos

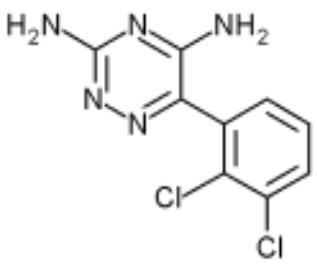


Carbamazepine

- **CARBAMAZEPINA (TEGRETOL®):**
- Actuación primordial sobre canales de sodio Nav.
- Estudios abiertos y de casos:
  - Mejoría agresividad y conducta.
  - Mejoría ansiedad y estado de ánimo.
- EAs: somnolencia, exantemas, leucopenia.
- Puede bajar el umbral de crisis en adolescentes!!!!
- Dosis: 15-30 mg/Kg/día.

Monji-2004, Unwin-2008

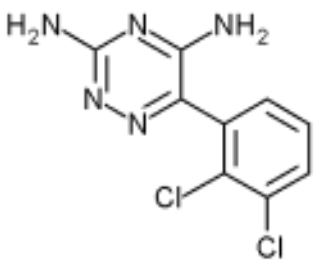
Fármacos antiepilépticos



- **LAMOTRIGINA (LAMICTAL®):**
- Inhibe liberación de Glutamato.
- Estudios abiertos y de casos (García Peñas-2005):
  - Mejoría alerta y atención.
  - Mejoría irritabilidad.
  - Independiente de respuesta del EEG.
- Estudios RCDBT (Belsito-2001):
  - No clara diferencia frente a placebo!!!!
- EAs: somnolencia, exantemas, insomnio.
- Dosis: 1-5 mg/Kg/día.

Nikolov-2006, Canitano-2010

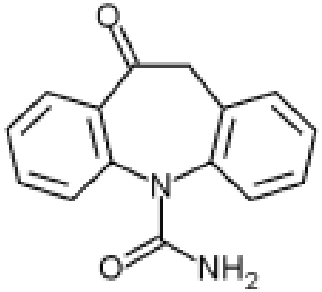
Fármacos antiepilépticos



- **Tratamiento con LTG:**
- N=25 niños con regresión autista y anomalías EEG.
- Control actividad paroxística EEG: 80%
- Efectos adversos por LTG: 25%
- Retirada por efectos adversos intolerables: 2 de 25.
- **Mejoría semiología TGD:**
  - De forma global: 60% (15 de 25).
  - Con normalización EEG: n=20 (13 de 20: 65%).
  - Sin normalización EEG: n=5 (2 de 5: 40%).

García-Peñas-2005

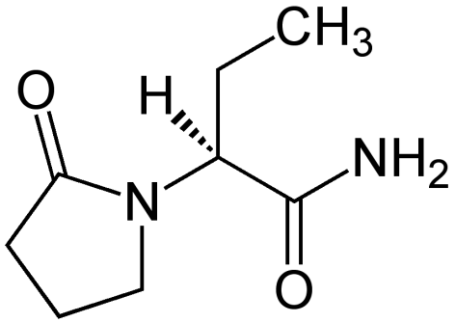
Fármacos antiepilépticos



- **OXCARBAZEPINA (TRILEPTAL®):**
- Actuación primordial sobre canales de sodio Nav.
- Estudios abiertos y de casos:
  - Mejoría agresividad, conducta, patrón de sueño, colaboración.
- EAs: somnolencia, exantemas, hiponatremia.
- Dosis: 20-40 mg/Kg/día.

Pedrini-2009, Kapetanovic-2007

Fármacos antiepilépticos



- **LEVETIRACETAM (KEPPRA®):**
- Ligazón a vesículas sinápticas SV2A.
- Estudios abiertos y de casos (Rugino-2002):
  - Mejoría impulsividad y agresividad.
- Estudios RCDBT (Wassermann-2006):
  - No clara diferencia frente a placebo!!!!
- EAs: somnolencia, irritabilidad.
- Dosis: 30 mg/Kg/día.

Nikolov-2006, Canitano-2010

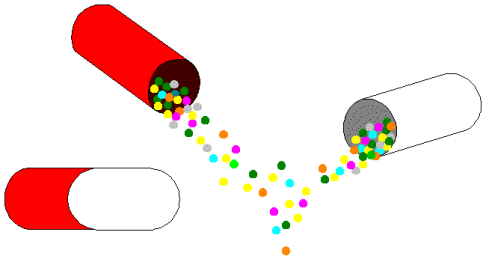
Epilepsia en Autismo
Tratamiento con FAEs

- Intentar evitar politerapia
- Usar biterapia racional: VPA + LTG; VPA + ESM...
- Evitar fármacos sedantes: PB, CBZ, BZD...
- Evitar FAEs con potencial efecto difusor de las anomalías paroxísticas del EEG: CBZ, GBP, TGB, PB, PRM, PHT, VGB...
- Usar FAEs de amplio espectro: VPA, LTG, LEV...
- Pautas orientadas según tipo de crisis
- Pautas orientadas según patrón EEG

Epilepsia en Autismo
Tratamiento con FAEs

- **Cercanos al FAE ideal en TGD:**
  - Amplio espectro terapéutico
  - No efectos sedantes
  - No efectos neurocognitivos adversos
  - No efectos idiosincrásicos sobre SNC
  - Potencial beneficio sobre alerta
  - Potencial beneficio sobre atención

FAEs en la regresión autista



- ¿En monoterapia o politerapia?
- ¿Todo tipo de FAEs son útiles?
- ¿Control de las manifestaciones clínicas?
- ¿Control de actividad epiléptica del EEG?
- ¿Actúan sobre el núcleo sintomático de la regresión autista?
- ¿Tratar a toda costa? ¿Individualizar?

FAEs en la regresión autista

- **Actuar de forma similar al LKS y ESES**
- **Supresión actividad paroxística EEG**

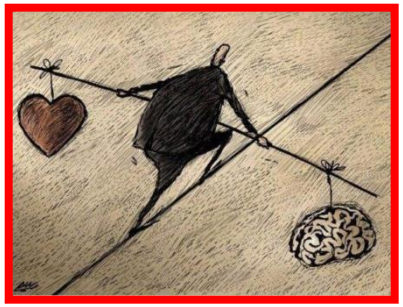
↓

- **¿Mejoría comportamiento?**
- **¿Mejoría neurocognitiva?**
- **¿Mejoría lenguaje?**

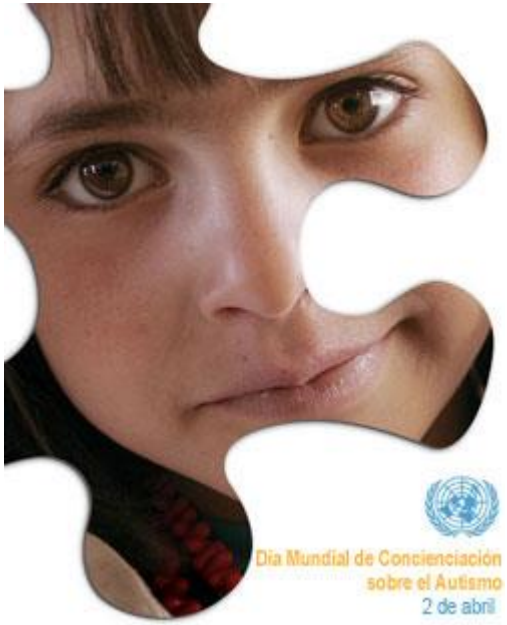
FAEs en la regresión autista

- **Los FAEs no siempre modifican el patrón EEG**
  - Valorar terapias alternativas: corticoides, ACTH, IGIV...
- **Los FAEs no parecen actuar, en líneas generales, sobre el núcleo sintomático de la regresión autista**
- **No obstante:**
  - Hay casos que mejoran de la semiología autista de forma independiente al control clínico-EEG
  - Hay formas que mejoran llamativamente al controlar la actividad paroxística del EEG (independiente de si tuvieron o no crisis)

Y algo más que FAEs

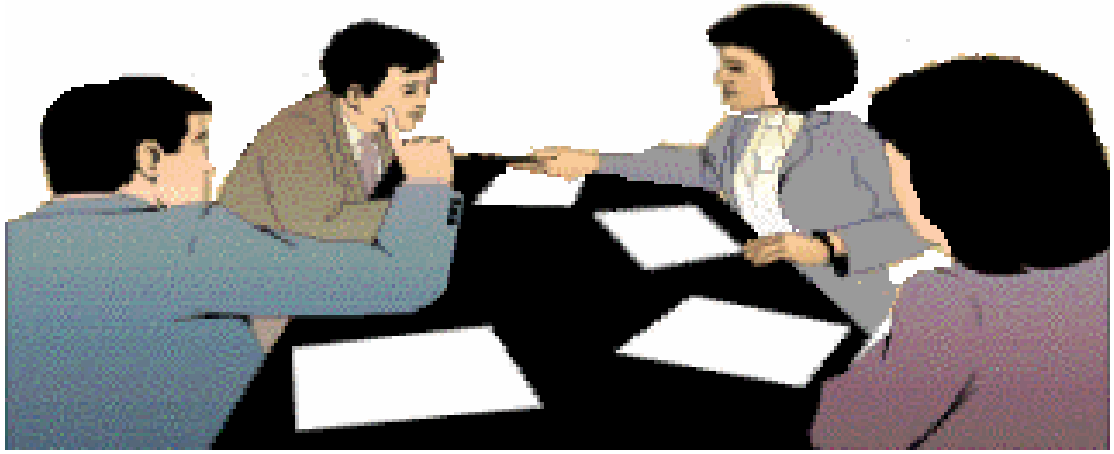


- Terapia Inmunomoduladora.
- Dieta Cetogénica.
- Estimulador del Nervio Vago.
- Cirugía de la Epilepsia.
- Inhibidores de la vía m-TOR.
  - Rapamicina.
  - Everolimus.
- Moduladores de receptores glutamatérgicos.



García Peñas-2012

Conclusiones



Conclusiones-1

- Base neurobiológica común para los 2 trastornos.
- Mismas etiologías para epilepsia y TGD sindrómicos.
- Alta frecuencia de epilepsia en autistas.
- Algunas epilepsias generan un trastorno autista.
- Posibilidad de regresión autista epiléptica.
- Frecuentes “crisis menores” → fundamental el vídeo-EEG.
- Semiología y patrones de EEG muy variados.
- Varios modelos etiológicos soportan la idea del binomio:
  - Esclerosis tuberosa.
  - ELT sintomática con debut en menores de 3 años.
  - Inversión-duplicación del cromosoma 15.

Conclusiones-2

- Empleo de FAEs en la semiología autista con respuestas muy variables.
- No está demostrado que el tratamiento con FAEs mejore el núcleo de la semiología autista.
- Utilizar FAEs de amplio espectro y perfil neurocognitivo favorable en la epilepsia de los niños autistas.
- Es controvertido el tratar con FAEs a aquellos niños con autismo y EEG paroxístico pero sin evidencia de crisis.

Gracias por vuestra atención