

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/331091758>

# Regresión autista: aspectos clínicos y etiológicos

Article in *Revista de Neurologia* · January 2018

DOI: 10.33588/rn.66501.2017528

CITATION

1

READS

1,737

2 authors:



**Victor Ruggieri**

Paediatric Hospital Dr. Juan P. Garrahan

76 PUBLICATIONS 613 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Claudia Arberas**

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina

52 PUBLICATIONS 211 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Genetic counseling: analysis of the psychological impact on families with children suffering from genetic diseases (Postdoctoral Project) [View project](#)



Impacto psicológico materno de enfermedades, frecuentes y poco frecuentes, que tienen un componente genético en población pediátrica: Síndrome de Down, Mucopolisacaridosis, Trastorno del espectro autista. [View project](#)

## Regresión autista: aspectos clínicos y etiológicos

Víctor L. Ruggieri, Claudia L. Arberas

**Introducción.** Los trastornos del espectro autista son disfunciones del neurodesarrollo que se caracterizan por déficits en la integración social y la comunicación, asociados a intereses restringidos y conductas estereotipadas. Un alto porcentaje se asocia a trastorno del lenguaje, disfunciones sensoriales, trastorno por déficit de atención, bipolaridad, discapacidad intelectual o epilepsia, entre otras comorbilidades. Se estima que aproximadamente un 30% de los niños con autismo, con desarrollo típico inicial, pueden presentar regresión en los primeros años de vida, lo cual ya fue comunicado por Kanner en uno de sus casos originales. Se denomina regresión a la pérdida de habilidades sociales, comunicativas o motoras. Es esencial estar atentos ante cualquier cuadro de regresión autista, ya que no siempre es una manifestación habitual inespecífica del espectro clínico de autismo. Si bien la patogenia de la regresión se comprende poco, debe ser jerarquizada, ya que puede ser parte de diferentes entidades con diversas etiologías.

**Objetivo.** Analizar diferentes entidades que deben evocarse frente a un niño con regresión autista, incluyendo etiologías genéticas, tóxicas, fenómenos autoinmunes, nutricionales y epilepsias.

**Conclusión.** Frente a un cuadro de regresión autista es esencial intentar identificar la posible etiología, dado que esto puede permitir un tratamiento específico y un adecuado asesoramiento genético.

**Palabras clave.** Autismo. Deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. EEES. Epilepsia. Intoxicación por mercurio. Lipofuscinosis. Regresión autista. Síndrome de Landau-Kleffner. Síndrome de West.

### Introducción

Los trastornos del espectro autista son disfunciones del neurodesarrollo que se caracterizan por afectación en la integración social y comunicación asociada a intereses restringidos y conductas estereotipadas [1]. Un alto porcentaje se asocia a trastorno del lenguaje, disfunciones sensoriales, trastorno por déficit de atención, bipolaridad, discapacidad intelectual o epilepsia, entre otras comorbilidades.

Debido a la denominada inestabilidad de los síntomas, el diagnóstico de certeza se realiza a los 36 meses, aunque a los 12 meses, frente a un niño que no señala, no mira lo señalado, no responde a su nombre o no tiene atención compartida, debe sospecharse el diagnóstico y actuar en consecuencia, intentando identificar una entidad médica asociada y comenzar una intervención terapéutica adecuada con orientación a la familia [2].

Si bien el autismo es un trastorno del neurodesarrollo de expresión temprana, se estima que aproximadamente el 30% de los niños con un desarrollo típico inicial pueden presentar regresión en los primeros años de vida [3,4], con pérdida del lenguaje, deterioro de la intensidad comunicativa y desarrollo de conductas estereotipadas.

Es esencial estar atentos ante cualquier cuadro de regresión autista, ya que, si bien un porcentaje significativo la presenta, es poco comprendida y no debemos interpretarla como una manifestación habitual inespecífica, dado que puede responder a diversas etiologías, y se instala de forma brusca o progresiva [5,6].

Este concepto resulta esencial, en especial teniendo en cuenta que el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición* (DSM-5), incluye lo que llamamos síndrome desintegrativo como una forma evolutiva de los trastornos del espectro autista.

Es posible, a nuestro entender, que muchas de las personas con síndrome desintegrativo padecieran entidades médicas de diversa etiología que hoy somos capaces de identificar, y por eso queremos jerarquizar la búsqueda de enfermedades o síndromes específicos frente a un cuadro de regresión autista.

Frente a estos cuadros es básico identificar la posible etiología, dado que en algunos casos un tratamiento adecuado puede modificar la evolución e incluso permitir la recuperación total del niño.

A continuación analizaremos algunas entidades médicas que deben incluirse entre los diversos diagnósticos diferenciales en niños que presentan una

Servicio de Neurología; Hospital de Pediatría Prof. Dr. J.P. Garrahan (V.L. Ruggieri). Sección de Genética Médica; Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (C.L. Arberas). Buenos Aires, Argentina.

#### Correspondencia:

Dr. Víctor L. Ruggieri. Servicio de Neurología. Hospital de Pediatría Prof. Dr. J.P. Garrahan. Combate de los Pozos, 1881. CP 1245. Buenos Aires, Argentina.

#### E-mail:

victorruggieri@gmail.com

#### Declaración de intereses:

Los autores declaran la inexistencia de conflictos de interés en relación con este artículo.

#### Aceptado tras revisión externa:

22.01.18.

#### Cómo citar este artículo:

Ruggieri VL, Arberas CL. Regresión autista: aspectos clínicos y etiológicos. Rev Neurol 2018; 66 (Supl 1): S17-23.

© 2018 Revista de Neurología

**Tabla.** Entidades relacionadas con la regresión autista.

Relacionada con un fenómeno epiléptico (de inicio o previo a la regresión)	Síndrome de West
	Síndrome de Dravet
	Estado epiléptico eléctrico durante el sueño-síndrome de Landau-Kleffner
No relacionada con un fenómeno epiléptico	Autoinmune: encefalitis antirreceptor de N-metil-D-aspartato
	Tóxica: intoxicación aguda con mercurio
	Por deficiencia de vitamina B <sub>12</sub> : lactante de madre vegetariana estricta
	Regresión autista y recuperación espontánea: síndrome de Zappella
	Relacionada con encefalopatía metabólica evolutiva: lipofuscinosis neuronal ceroides de tipo 2

regresión autista, para de esa manera orientar los estudios complementarios e incluso definir abordajes terapéuticos específicos.

A modo organizativo, dividiremos las entidades asociadas a la regresión autista en dos grandes grupos: regresión autista relacionada con epilepsia y regresión autista no relacionada con un fenómeno epiléptico (Tabla).

### Regresión autista relacionada con un fenómeno epiléptico (de inicio o previo a la regresión)

Existe evidencia de que las disfunciones cognitivas o trastornos de la conducta específicos pueden ser consecuencia directa de descargas epilépticas en distintas áreas cerebrales, e incluso algunos niños pueden presentar pocas o incluso ninguna crisis clínica y anomalías inconstantes del electroencefalograma (EEG).

El tipo de combinación de síntomas cognitivos y conductuales dependerá, entre otros factores, del área o áreas corticales afectadas por el proceso epiléptico, la edad del comienzo (grado de maduración del área involucrada), la etiología y la gravedad del cuadro.

En estos casos debemos tener en cuenta las denominadas encefalopatías epilépticas, en las cuales la afectación cognitiva y social está directamente relacionada con la anomalía eléctrica epiléptica y su base genética. Esto último es fundamental, ya que, en algunas condiciones, incluso el control de las crisis no se asocia a mejoría del cuadro autista, y el mismo defecto molecular es el responsable de ambas condiciones. [7]

### Síndrome de West: regresión autista en el primer año de vida asociada a encefalopatía epiléptica

El síndrome de West es una encefalopatía epiléptica del primer año que representa el 3-7% de las epilepsias de los primeros años de vida, con una relación varón/mujer de 1,5-2,5 a 1 [8]. Se caracteriza por la presencia de espasmos infantiles, hipsarritmia y retraso o regresión de pautas del desarrollo. El retraso en el desarrollo psicomotor puede ser previo al inicio de las crisis, de acuerdo con la etiología asociada. La regresión puede incluir pérdida del seguimiento visual y la sonrisa social, falta de intensidad comunicativa y conductas estereotipadas [7].

El síndrome de West puede estar desencadenado por diversas etiologías, y lo importante es que algunas de ellas, con un tratamiento adecuado, pueden llevar a la recuperación neurológica del niño.

Podemos dividir las etiologías en prenatales, perinatales o posnatales. Entre las causas prenatales destacan:

- *Malformaciones cerebrales.* Son la mayor causa identificada de espasmos infantiles, y pueden ser consecuencia de trastornos en la neurogenia, en el clivaje anterior, en la migración neuronal o en la organización [9].
- *Causas genéticas puras desencadenantes de síndrome de West/espasmos infantiles.* La causa genética representa alrededor del 13% [7], incluyendo anomalías cromosómicas, microdeleciones o genes específicos identificables por estudios moleculares de secuenciación exómica [7,9]. Múltiples genes se han asociado a síndrome de West/espasmos infantiles, como por ejemplo *ARX*, *CDKL5*, *FOXG1*, *SPTAN1*, *SLC25A22*, *PLCB1*, *MAGI2*, *PNKP*, *KCNQ2*, *SLC2A1*, *DEPDC5*, *POLG1*, *AGCL1*, *PNPO*, *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A*, *KCND2*, *CHD2*, *HCN1*, *PIGO*, *GRIN2A*, *GRIN2B* y *STXBP1*, entre otros [7,10,11].
- *Causas genéticas metabólicas.* Aminoacidopatías, acidurias orgánicas, deficiencias enzimáticas o dependencia de piridoxina, entre otras [12,13].

Otras etiologías prenatales que hay que tener en cuenta son las asociadas a síndromes neuroectodérmicos, las infecciones prenatales (grupo TORCH), las vasculares, etc.

Entre las causas perinatales y posnatales se encuentran la encefalopatía hipóxico-isquémica, infecciones e incluso raros casos de neoplasias cerebrales benignas o malignas [14].

Desde el punto de vista terapéutico, siempre hay que comenzar el tratamiento con piridoxina, ya que de tratarse de una dependencia de ésta, desaparece-

rán los espasmos, se normalizará el EEG y el niño volverá a la normalidad, en especial si la detección fue temprana. No obstante, si el niño presenta una encefalopatía pre o perinatal previa, es poco probable que se trate de esta entidad. De no presentar mejoría, se pasa al tratamiento con corticotropina o vigabatrina, que son las de primera elección. Obviamente, el plan terapéutico puede ser muy amplio y estará relacionado con la evolución y la etiología.

Si bien, la normalización del EEG y la desaparición de los espasmos se asocian a mejoría cognitiva y conductual, esto puede no ser siempre así, ya que en muchos casos las bases genéticas pueden ser el camino final no sólo para el síndrome de West, sino también para el autismo, más allá de la epilepsia [7].

Como vemos, ante un cuadro de regresión en el primer año de vida, identificar un síndrome de West puede cambiar el futuro del niño, y permitir un abordaje terapéutico específico y un asesoramiento genético adecuado a la familia.

### **Síndrome de Dravet (síndrome desintegrativo): regresión autista en el lactante a partir de los 2 años asociada a epilepsia mioclónica grave del lactante**

El síndrome de Dravet es un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por una epilepsia grave resistente al tratamiento [15,16]. Comienza durante el primer año de vida con crisis epilépticas, en general coincidentes con fiebre, muchas veces prolongadas, incluyendo estados epilépticos febriles, de tipo tonicoclónicas generalizadas o focales con EEG normales.

A partir del segundo año de vida aparecen crisis afebriles, y se suman episodios de ausencias de corta duración, en general muchas por día, e incluso ausencias atípicas (con desconexión prolongada), mioclonías (generalizadas o focales) y crisis focales incluso que alternan de lado.

En ese momento comienza el deterioro cognitivo progresivo, con pérdida del lenguaje, menor conexión con el entorno, aislamiento y conductas estereotipadas, compatible con un cuadro de regresión autista.

El síndrome desintegrativo es producto de una canalopatía genéticamente determinada, asociada en un 75% de los casos con el gen *SCN1A*, en el cual se han detectado más de 800 mutaciones diferentes, usualmente *de novo*, y sólo un 5-10% son familiares [17].

También se han relacionado otros genes, como *SCN8A*, *SCN9A* y, especialmente, *STXBPI*, el cual se ha identificado en el 2% de los casos de síndrome desintegrativo, con la peculiaridad evolutiva de que

en más del 40% de éstos las crisis pueden desaparecer, a diferencia de la evolución habitual del síndrome desintegrativo, pero a pesar de ello no se ha descrito mejoría cognitiva ni conductual [18].

### **Encefalopatía relacionada con estado epiléptico durante el sueño lento, incluyendo el síndrome de Landau-Kleffner**

#### **Encefalopatía relacionada con estado epiléptico durante el sueño lento**

Tassinari et al [19] introdujeron el término 'encefalopatía relacionada con estado epiléptico eléctrico durante el sueño' (EESES). El EESES tiene tres elementos característicos [20]:

- *Epilepsia*. Puede presentar diversos tipos de crisis, focales y aparentemente generalizadas (clonías unilaterales o bilaterales, ausencias), crisis parciales complejas o caídas epilépticas. Las crisis pueden ocurrir antes de la aparición de los EESES, y su edad de inicio puede variar entre 2 y 12 años. En algunos casos no hay antecedentes de crisis clínicas, y el paciente ya presenta EESES con manifestaciones de deterioro cognitivo, lingüístico, conductual o social. Por eso es importante jerarquizar la realización de un EEG de sueño prolongado en todo niño con regresión autista, cognitiva o del lenguaje sin causa clara, ya que ésta podría ser la primera manifestación de EESES aun sin crisis. La media de duración de la epilepsia es de 12 años, independientemente de su gravedad [21]. En general, la evolución global es buena, aun en los casos con patología orgánica con trastorno en la migración neuronal [22].
- *Encefalopatía*. Se caracteriza por deterioro cognitivo, conductual, en habilidades sociales y del lenguaje. Estos niños pueden presentar disminución de su cociente intelectual, reducción en su atención, hiperactividad, agresividad, y especialmente trastornos en su conducta, con deterioro en su interacción social y en la comunicación, incluso cuadros compatibles con regresión autista, con graves dificultades en la comunicación [23]. Otro aspecto de afectación del lenguaje es el desarrollo de un síndrome opercular epileptiforme adquirido con dispraxia orofacial y sialorrea [24].
- *Electroencefalograma*. En vigilia, los hallazgos recuerdan los observados en los síndromes epilépticos focales idiopáticos, como el foco rolándico o menos frecuentemente el parietooccipital; en otros pacientes presenta asimetría con puntas rápidas o evoca una patología orgánica (por ejemplo, trastornos de la migración neuronal).

Este síndrome puede estar relacionado con diversas etiologías: prenatales (por ejemplo, displasias), perinatales, hidrocefalia, epilepsias focales idiopáticas, rolándica e incluso occipital de tipo Panayiotopoulos, y tener bases genéticas relacionadas con genes como *ELP4* y *SRPX2*, e incluso con el síndrome de Rett.

Debemos considerar que algunos fármacos pueden desencadenar EESES, como la carbamacepina en epilepsias rolándicas [25].

#### **Síndrome de Landau-Kleffner: afasia epiléptica adquirida**

Este síndrome se considera hoy una variante clínica del EESES [26]. Frente a un niño de 2-8 años que presenta desarrollo típico, con lenguaje y comunicación adecuados para su edad, que en forma aguda o subaguda y progresiva pierde el lenguaje, se pone irritable y se afecta su comunicación con tendencia al aislamiento, debe evocarse el síndrome de Landau-Kleffner.

Es importante tener en cuenta que en un 50% de los casos las crisis epilépticas están ausentes, independientemente del cuadro de regresión, por lo cual es fundamental pensar en este síndrome aun sin la presencia de crisis:

- *Aspectos clínicos.* La aparición de afasia es generalmente subaguda, progresiva, con fluctuaciones espontáneas, caracterizada por una agnosia auditiva verbal (no dar significado semántico a los sonidos) [26]. En general, los primeros síntomas son la incapacidad de comprender palabras habladas, seguida de disminución de la expresión oral. El habla espontánea se reduce progresivamente y pueden aparecer las parafasias, perseveraciones e incluso estereotipias verbales.
- *Aspectos neuropsicológicos.* Deterioro intelectual, de la interacción social y de la comunicación progresivos.
- *Hallazgos en el EEG.* Paroxismos de puntas en regiones rolándicas, con generalización durante el sueño no REM, que llegan a constituir una actividad paroxística de punta onda continua durante más del 80% del trazado.

Es importante remarcar que el deterioro cognitivo a largo plazo es infrecuente aun si el paciente persiste con afasia grave en la vida adulta [26].

Una hipótesis interesante es la que postula que niños con trastornos del espectro autista y grave deterioro del lenguaje con alteraciones electroencefalográficas compatibles puedan padecer en verdad un síndrome de Landau-Kleffner 'congénito'.

## **Regresión autista no relacionada con un fenómeno epiléptico**

### **Fenómeno autoinmune: encefalitis antirreceptor de N-metil-D-aspartato (NMDA)**

Analizaremos a una niña de 23 meses, quien después de un cuadro infeccioso de las vías aéreas superiores presentó un deterioro conductual con regresión autista. Frente a este cuadro, y después de descartarse causas metabólicas, tóxicas, infecciosas y estructurales, nos orientamos a una encefalitis antirreceptor de NMDA, confirmada por la detección de los anticuerpos específicos. Medicada con corticoides e inmunoglobulinas, después de una semana de tratamiento comenzó a mejorar, y seis meses después estaba asintomática.

La encefalitis antirreceptor de NMDA puede manifestarse por alteración del ritmo vigilia-sueño, aparición de movimientos anormales (discinesias), convulsiones, afectación de la conciencia, irritabilidad y trastornos de conducta con cuadros psiquiátricos (tipo de inicio de esquizofrenia juvenil), que incluso pueden preceder al resto de los síntomas [27].

Originalmente descrita en mujeres adultas, relacionada en ocasiones con tumores de ovario, también se ha identificado en varones, incluso con tumores testiculares. Progresivamente también se reconocieron casos en niños y niñas, aunque en ellos la asociación a tumores es excepcional [28].

Si bien la regresión autista aguda se ha notificado excepcionalmente, debe considerarse porque un tratamiento adecuado permitirá la curación del niño.

### **Tóxica: intoxicación aguda por mercurio**

Aquí nos referiremos a un niño de 10 meses previamente sano, que cuatro semanas antes de nuestra consulta comenzó con irritabilidad seguida de menor intención comunicativa, movimientos estereotipados de las manos, 'aleteos', cambios alimentarios (selectividad alimentaria), alteración del patrón de sueño e irritabilidad. Entre los antecedentes familiares, tres hermanos de la madre tenían trastornos psiquiátricos, uno tenía discapacidad intelectual y el padre era poliadicto. Entre los diagnósticos diferenciales evocamos causas infecciosas, postinfecciosa, tóxicas, estructurales (tumoral) o metabólicas. Todos los estudios complementarios fueron normales.

El líquido cefalorraquídeo, los ácidos orgánicos urinarios, los aminoácidos plasmáticos, el ácido láctico, el parahidroxifenilpirúvico, el parahidroxifenil-láctico y la plumbemia fueron normales.

Después de 21 días de ingreso, ante la mejoría espontánea, enfocamos nuestra atención a la posibilidad de un tóxico relacionado con las adicciones del padre; ante esa sospecha detectamos una importante elevación del mercurio urinario (90 µg/L) con una relación mercurio/creatinina urinarios de 181 (valor normal < 5). Se midió el mercurio urinario de la madre (79 µg/L), y la relación mercurio/creatinina de 190 coincidía con una intoxicación probablemente ambiental. Con el tratamiento de quelación con D-penicilamina, a los 25 días el niño presentó recuperación total en los aspectos motores, cognitivos y conductuales.

La intoxicación aguda por mercurio puede generar cambios del comportamiento, conductas repetitivas, pérdida de pautas comunicativas, apatía-desinterés social, rechazo del alimento o trastornos del sueño, entre otros síntomas [29].

La posible fuente se detectó en la casa del niño, donde se encontraron gran número de bombillas de bajo consumo rotas dentro de la habitación en la cual vivían, las cuales contienen mercurio, que se liberaba en el ambiente y que eran utilizadas en las prácticas del padre.

### Regresión autista en un lactante de madre vegetariana estricta: deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>

Un niño de 8 meses, hijo de madre vegetariana estricta, presentó un desarrollo psicomotor normal hasta los 6 meses de vida, y se observó a partir de ese momento un estancamiento en la adquisición de pautas madurativas. Llegó a nuestra consulta apático, desinteresado por el entorno, con pobre contacto visual, estereotipias manuales y leve hipotonía.

En los estudios analíticos de sangre detectamos anemia megaloblástica, sin haber presentado convulsiones, con un EEG normal. Después de descartar metabolopatías, tóxicos o fenómenos autoinmunes, y teniendo en cuenta que el niño se alimentaba exclusivamente con leche materna y que su madre era vegetariana estricta, pensamos en deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, la cual puede asociarse a regresión autista. Confirmada dicha deficiencia, se inició aporte vitamínico y el niño comenzó a mejorar y llegó a un desarrollo típico en pocos meses [29,30].

Queremos enfatizar la importancia de una adecuada anamnesis, incluyendo hábitos alimentarios de la madre, en todo lactante, dado que el deterioro reconocido y tratado a tiempo es reversible.

Por otra parte, toda mujer vegetariana debería tener controles clínicos y nutricionales estrictos durante la gestación para evitar déficits vitamínicos, incluyendo la vitamina B<sub>12</sub>.

### Regresión autista y recuperación espontánea: síndrome de Zappella

Este raro síndrome descrito por Zappella se presenta en niños con un desarrollo típico hasta los 18 meses de vida, momento en que comienzan con un cuadro de regresión autista que se asocia a tics [30]. En el examen físico no presentan dismorfias, y tampoco convulsiones ni alteraciones en el EEG. Curiosamente, a partir de los 4-5 años mejoran sus conductas sociales e intereses restringidos, y ya a los 6 años no cumplen con criterios de autismo. No obstante, persisten trastornos del lenguaje, tics y trastornos de atención con o sin hiperactividad [31].

Es interesante la observación de la presencia de antecedentes familiares de tics. Dada la buena evolución social y la desaparición de criterios de autismo, es un síndrome a tener en cuenta, en especial si existen antecedentes familiares de tics.

La intervención terapéutica será la adecuada a las dificultades del niño, jerarquizando los aspectos sociales en la etapa autista y analizando sus necesidades a lo largo de la evolución.

### Regresión autista progresiva relacionada con encefalopatía metabólica evolutiva: lipofuscinosis neuronal ceroides de tipo 2

La lipofuscinosis neuronal ceroides de tipo 2 es una enfermedad lisosómica hereditaria neurodegenerativa [32]. Sus síntomas iniciales suelen incluir deterioro cognitivo y conductual, e incluso regresión autista, asociada a convulsiones recurrentes, mioclonías y ataxia.

El gen responsable de la lipofuscinosis neuronal ceroides de tipo 2, ubicado en el *locus* 11p15, codifica la enzima tripeptidil peptidasa 1. La identificación de esta enfermedad es fundamental para poder otorgar el adecuado asesoramiento genético y eventualmente intentar el tratamiento con cerliponasa alfa (Brineura<sup>®</sup>), fármaco recientemente aprobado por la Food and Drug Administration estadounidense como tratamiento eficaz para frenar la pérdida de la capacidad de caminar de las personas afectadas, aunque estos resultados son preliminares [33].

### Comentarios finales

Ante un cuadro de regresión autista es fundamental la anamnesis y considerar diversos diagnósticos diferenciales, muchos de ellos tratables.

Creemos esencial no desestimar la regresión autista, cuadro poco comprendido que si bien puede

ser parte del autismo idiopático, también puede relacionarse con diversas entidades, como epilepsia, fenómenos autoinmunes, tóxicos, déficits vitamínicos, enfermedades hereditarias, entre otras, en las cuales, con un tratamiento específico, se puede lograr la recuperación *ad integrum* o el adecuado asesoramiento genético.

Por otra parte, es fundamental tener en cuenta que esta regresión puede ser la primera manifestación de una rara entidad con mejoría espontánea y desaparición de los síntomas autistas, lo cual será una llamada de atención a tener en cuenta en el momento de considerar la evolución de niños con regresión y diagnóstico temprano de trastornos del espectro autista.

### Bibliografía

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- Ruggieri MV. Pautas para padres y familiares de niños con TEA o con conductas de riesgo. In Ruggieri V, Cuesta-Gómez JL, eds. Autismo: cómo intervenir de la infancia a la vida adulta. Buenos Aires: Paidós; 2017. p. 61-77.
- Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 1943; 2: 217-50.
- Bradley C, Boan A, Cohen A, Charles J, Carpenter L. Reported history of developmental regression and restricted, repetitive behaviors in children with autism spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr* 2016; 37: 451-6.
- Arberas C, Ruggieri V. Autismo y epigenética. Un modelo de explicación para la comprensión de la génesis en los trastornos del espectro autista. *Medicina* 2013; 73: 20-9.
- Arberas C, Ruggieri V. Desde el cariotipo a la hibridación genómica comparativa y el exoma: utilidad de las pruebas, indicaciones e interpretación de los resultados. *Rev Chil Pediatr* 2016; 87 (Supl 1): S30-2.
- Srivastava S, Sahin M. Autism spectrum disorder and epileptic encephalopathy: common causes, many questions. *J Neurodev Disord* 2017; 9: 23-7.
- Riikonen RS. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain Dev* 2001; 23: 539-41.
- Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia* 2010; 51: 2168-74.
- Auvin S, Holder-Espinasse M, Lamblin MD, Andrieux J. Array-CGH detection of a de novo 0.7-Mb deletion in 19p13.13 including CACNA1A associated with mental retardation and epilepsy with infantile spasms. *Epilepsia* 2009; 50: 2501-3.
- Mei D, Marini C, Novara F, Bernardina BD, Granata T, Fontana E, et al. Xp22.3 genomic deletions involving the CDKL5 gene in girls with early onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2010; 51: 647-5.
- El Sabbagh S, Lebre AS, Bahi-Buisson N, Delonay P, Soufflet C, Boddart N, et al. Epileptic phenotypes in children with respiratory chain disorders. *Epilepsia* 2010; 51: 1225-35.
- Fusco L, Chiron C, Trivisani M, Vigeveno F, Chugani H. Espasmos infantiles. In Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta AV, Tassinari CA, Thomas P, et al, eds. Síndromes epilépticos en lactantes, niños y adolescentes. 5 ed. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2016. p. 101-16.
- Ruggieri V, Caraballo R, Fejerman N. Intracranial tumors and West syndrome. *Pediatr Neurol* 1989; 5: 327-9.
- Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical 'electrical status epilepticus' induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases *Arch Neurol* 1971; 24: 242-52.
- Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl 2): S3-9.
- Poryo M, Clasen O, Oehl-Jaschkowitz B, Christmann A, Gortner L, Meyer S. Dravet syndrome: a new causative SCN1A mutation? *Clin Case Rep* 2017; 5: 613-5.
- Steel D, Symonds J, Zuberi S, Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: beyond SCN1A. *Epilepsia* 2017; 58: 1807-16.
- Tassinari CA, Dravet C, Roger J. EESES: encephalopathy related to electrical status during slow sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977; 43: 529-30.
- Tassinari C, Cantalupo G, Dalla Bernardina B. Encefalopatía relacionada con estado epiléptico durante el sueño lento (EESES) incluyendo síndrome de Landau-Kleffner. In Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta AV, Tassinari CA, Thomas P, et al, eds. Síndromes epilépticos en lactantes, niños y adolescentes. 5 ed. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2016. p. 263-84.
- Bureau M. Electro-clinical aspects and evolution of the syndrome of epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS). *Epilepsia* (Turkey) 1999; 3: 102-10.
- Guerrini R, Genton P, Bureau M, Parmeggiani A, Salas-Puig X, Santucci M, et al. Multilobar polymicrogyria, intractable drop attack seizures, and sleep-related electrical status epilepticus. *Neurology* 1998; 51: 504-12.
- Roulet-Perez E, Davidoff V, Despland PA, Deonna T. Mental and behavioural deterioration of children with epilepsy and CSWS: acquired epileptic frontal syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 661-74.
- Shafir Y, Prensley AL. Acquired epileptiform opercular syndrome: a second case report, review of the literature, and comparison to the Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 1995; 36: 1050-7.
- García-Peñas JJ. Disfunción neurocognitiva en el estado de mal eléctrico durante el sueño lento ¿Podemos modificar la evolución natural del síndrome con un tratamiento farmacológico precoz? *Rev Neurol* 2010; 50 (Supl 3): S37-47.
- Dugas M, Gerard GL, Frac S, Lecendreau M. Late onset acquired epileptic aphasia. In Beaumanoir A, Deonna T, Mira M, Tassinari CA, eds. Continuous spike and waves during slow sleep. London: John Libbey; 1995. p. 143-7.
- Dalmay J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi J, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-8.
- Pérez E, Ruggieri V, Monges S, Loos M, Caraballo R, Yerga A, et al. Acute encephalitis anti-ionotropic glutamate receptor activated N-methyl-D-aspartate (NMDAR): analysis of eleven pediatric cases in Argentina. *Medicina* (Buenos Aires) 2013; 73 (Suppl 1): S1-9.
- Bose-O'Reilly S. Mercury exposure and children's health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2010; 40: 186-215.
- Von Schenck U, Bender-Gotze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B<sub>12</sub> deficiency in infancy. *Arch Disease Child* 1997; 77: 137-9.
- Zappella M. Reversible autism and intellectual disability in children. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012; 160: 111-7.
- Steunfeld R, Heim P, Von Gregory H, Meyer K, Ullrich K, Goebel H, et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet* 2002; 112: 347-54.
- Kim K, Kleinman H, Lee H, Pahana K. Safety and potential efficacy of gemfibrozil as a supportive treatment for children with late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis and other lipid storage disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 113-22.

### Autistic regression: clinical and aetiological aspects

**Introduction.** Autism spectrum disorders are neurodevelopmental dysfunctions that are characterised by deficits in social integration and communication, associated with restricted interests and stereotypic behaviour. A high percentage are related to language disorders, sensory dysfunctions, attention deficit disorder, bipolarity, intellectual disability or epilepsy, among other comorbidities. It is estimated that around 30% of children with autism, with typical early development, may present regression in the first years of life, which was already reported by Kanner in one of his original cases. The term regression refers to the loss of social, communicative or motor skills. It is essential to be alert to any symptoms of autistic regression, since it is not always an unspecific usual manifestation of the clinical spectrum of autism. Although little is known about the pathogenesis of regression, it needs to be organised hierarchically, as it can be part of different conditions with a variety of causes.

**Aims.** The aim of this study is to analyse distinct conditions that need to be addressed in the case of a child with autistic regression, including genetic and toxic causations, autoimmune and nutritional phenomena, and epilepsies.

**Conclusion.** When faced with a case of autistic regression it is essential to try to identify the possible aetiology, as this can allow specific treatment and adequate genetic counselling to be established.

**Key words.** Autism. Autistic regression. EESES. Epilepsy. Intoxication by mercury. Landau-Kleffner syndrome. Lipofuscinosis. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. West syndrome.