

# Regresión autista aguda

**Autor:****Dr. Víctor Ruggieri <sup>1</sup>**

Recibido para publicación: 15 de Mayo 2017

Aceptado para publicación: 18 de Mayo 2017

## Resumen

Los Trastornos del Espectro del Autismo (TEA) son trastornos del neurodesarrollo que se caracterizan por compromiso en la integración social y la comunicación, asociado a intereses restringidos y conductas estereotipadas. Un alto porcentaje de casos presentan compromiso del lenguaje, disfunciones sensoriales, trastornos por déficit de atención, bipolaridad, discapacidad intelectual y epilepsia, entre otras condiciones o comorbilidades. Si bien es un trastorno del neurodesarrollo de expresión temprana, se estima que hasta un 30 % de niños con autismo, con un desarrollo típico inicial, pueden presentar una regresión en los primeros años de vida, con pérdida del lenguaje, la intención comunicativa y desarrollo de conductas estereotipadas. Es esencial estar atentos ante cualquier cuadro de regresión autista, ya que si bien, un 30 % de los niños con TEA presentan regresión y pérdida de pautas, no debe interpretarse como una manifestación habitual inespecífica. La regresión es una manifestación importante poco entendida que puede tener una etiología genética y / o adquirida. Muchas veces esa regresión o pérdida de habilidades sociales, comunicativas y motoras es brusca. Frente a estos cuadros es esencial identificar la posible etiología, dado que en algunos casos, un tratamiento adecuado modifica la evolución y permitir la recuperación total del niño. Si bien las entidades pueden ser variadas, en este trabajo analizaré cuadros de regresión autista aguda relacionados a epilepsia, fenómenos autoinmunes y tóxicos.

**Palabras clave:** autismo, epilepsia, regresión autista, Landau-Kleffner, EESES.

## Abstract

Autism Spectrum Disorders (ASDs) are neurodevelopmental disorders manifested by an inappropriate social integration and communication and restricted interests and stereotyped behaviors. A high percentage of cases have language impairment, sensory dysfunctions, attention deficit disorders, bipolarity, intellectual disability and epilepsy, among other conditions or comorbidities. Although it is considered an early neurodevelopmental disorder, it is estimated that up to 30% of children with ASD, with a typical initial development, may present a regression in the first years of life with loss of language, communication purpose and development of stereotyped behaviors. It is essential to be alert to any autistic regression, since, although 30% of children with ASD present regression and loss of patterns, it should not be interpreted as an expected nonspecific manifestation. Regression is an important and poorly understood manifestation that may have a genetic and / or acquired etiology. Most of the time the regression or loss of social, communicative and motor skills is abrupt. It is essential to identify the possible etiology, since in some cases; adequate treatment modifies the evolution and allows the child to recover completely. Although the entities can be varied, in this revision I will analyze acute autistic regression related to epilepsy, autoimmune and toxic phenomena.

**Keywords:** autism, epilepsy, autistic regression, Landau-Kleffner, ESSES.

**Conflictos de interés:** El autor certifica que no existen conflictos de interés que impida la correcta publicación de este artículo y que el artículo es original y no ha sido publicado previamente en ninguna revista científica médica.

<sup>1</sup> Jefe del Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría "J.P.Garrahan", Combate de los Pozos 1881, Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: victorruggieri@gmail.com

## Introducción

Los Trastornos del Espectro del Autismo (TEA) son trastornos del neurodesarrollo que se caracterizan por compromiso en la integración social y comunicación asociado a intereses restringidos y conductas estereotipadas.<sup>1</sup> Un alto porcentaje de casos presentan además compromiso del lenguaje, disfunciones sensoriales, trastornos por déficit de atención, bipolaridad, discapacidad intelectual y epilepsia, entre otras comorbilidades. Debido a la denominada inestabilidad de los síntomas, el diagnóstico de certeza se realiza a los 36 meses, aunque ya a los 12 meses frente a un niño que no señala lo que quiere, no mira lo que le es señalado, no responde a su nombre y/o no tiene atención compartida debe sospecharse el posible diagnóstico y actuar en consecuencia intentando identificar una entidad médica asociada y comenzar una intervención terapéutica adecuada con orientación a la familia.<sup>2</sup>

Es un trastorno del neurodesarrollo de expresión temprana y se estima que un 30 % de niños con autismo, con un desarrollo típico inicial, puede presentar una regresión en los primeros años de vida, con pérdida de la intensidad comunicativa, desarrollo de conductas estereotipadas y deterioro del lenguaje. Muchos padres refieren que "su hijo se metió en su propio mundo".

Este concepto se ha visto reforzado con la nueva clasificación del DSM<sup>51</sup> donde se ha excluido el concepto de síndrome desintegrativo de la infancia, el cual, pasó a formar parte del colectivo TEA, considerándose trastorno del neurodesarrollo.

Es esencial estar atentos ante cualquier cuadro de regresión autista, ya que si bien, como referíamos previamente hasta un 30 % de los niños presentan regresión y pérdida de pautas, no debemos interpretarlo como una manifestación habitual inespecífica, poco entendida que puede tener una etiología genética y / o adquirida.<sup>3,4</sup> Muchas veces esa regresión o pérdida de habilidades sociales, comunicativas y motoras es brusca. Frente a estos cuadros es esencial identificar la posible etiología dado que en algunos casos un tratamiento adecuado puede modificar la evolución y permitir la recuperación total del niño.

### ¿Cuáles son los escenarios habituales que debe enfrentar el neuropediatra ante un niño con TEA?

Sola a modo didáctico evocaré 4 situaciones:

- Niño con TEA que siempre tuvo retraso en el desarrollo o que ya manifestaba compromiso social tempranamente.
- Niño que presentó regresión aguda
  - Con epilepsia (debut o previa)
  - Sin epilepsia

- Niño con regresión progresiva
- Niño que tuvo una regresión y mejoró desapareciendo las conductas autistas

Dado que el tema es muy amplio y se puede incluir un gran número de entidades sólo se analizará los cuadros de regresión aguda.

### Niño que presentó regresión aguda Con epilepsia (debut o previa a la regresión)

Relación entre la epilepsia y regresión cognitiva y conductual: Existe evidencia que las disfunciones cognitivas o trastornos de la conducta específicos pueden ser consecuencia directa de descargas epilépticas en distintas áreas cerebrales, en algunos niños pueden verse pocas o incluso ninguna crisis clínica "manifiesta" y anomalías inconstantes del 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) y su severidad. En estos casos debemos tener en cuenta las denominadas encefalopatías epilépticas, en las cuales el compromiso cognitivo y social está directamente relacionado a la anomalía eléctrica epiléptica y como veremos en algunos casos ni siquiera presentan crisis epilépticas orientadoras.

### Regresión autista en el primer año asociada a encefalopatía epiléptica Síndrome de West o Espasmos Infantiles con Hipsarritmia (SW)

Frente a un niño con un cuadro de regresión autista (menor contacto visual, pérdida de la atención compartida, menor interés por el entorno e incluso conductas estereotipadas), es importante preguntar por posibles crisis tipo "espasmos" los cuales pueden ser mal interpretados como "cólicos abdominales" en salvas y varias veces por día. Los mismos pueden ser en flexión, en extensión, mixtos o incluso en algunos casos pueden ser unilaterales, asimétricos, etc. Frente a este cuadro, podemos orientarnos al SW y será fundamental realizar un electroencefalograma (EEG) el cual presenta hipsarritmia que confirmar el diagnóstico. El SW es una encefalopatía epiléptica del primer año de vida, con una mayor incidencia entre los 4 -7 meses, tiene una frecuencia de 1 cada 4.000 a 6.000 nacidos vivos, representa el 3 al 7 % de las epilepsias de los primeros años de vida, con una relación varón/mujer de 1.5 a 2.5 / 1.0<sup>5</sup> Respecto de la etiología el 80% son sintomáticos y 20 % se la considera presumiblemente sintomático.

En general, los sintomáticos son de comienzo más temprano y de peor evolución tanto en los aspectos epileptogénicos, como cognitivos y conductuales.

Una característica común es la detención de pautas madurativas e incluso la pérdida de las mismas coincidente con el debut de la epilepsia, aunque hay casos con una regresión autista sin haber detectado los espasmos (debido a que muchas veces en el inicio son sutiles). Ante este tipo de regresión y la sospecha de espasmos es fundamental realizar un EEG de sueño, lo cual nos permitirá confirmar el diagnóstico. Aunque allí no termina todo, dado que es el momento de pensar en la etiología y en algunos casos su identificación permite la curación del niño con recuperación neurológica.

Las etiologías pueden ser prenatales, perinatales o postnatales siendo las causas definidas según el tipo de enfermedad en estructural /malformativa o genética/ metabólica.

### Causas prenatales

#### Malformaciones cerebrales

Las malformaciones cerebrales son la mayor causa de espasmos infantiles identificada, pueden ser consecuencia de desórdenes en la neurogénesis, en el clivaje anterior, en la migración neuronal y/o en la organización. Entre otras tendremos la holoprosencelia, la agenesia de cuerpo caloso, las displasias corticales, la microcefalia, el complejo agiria / paquigiria, la esquizencefalia y las heterotopías sustancia gris.<sup>6</sup> Un síndrome interesante es el síndrome de Aicardi, el cual se presenta en niñas, con agenesia de cuerpo caloso, hipsarritmia alternante, espasmos asimétricos, trastornos oculares, hemi-vertebras, lesiones corioretinianas, entre otras características clínicas, con un severo compromiso psicomotor y pobre evolución.<sup>7</sup>

Diversos síndromes neuro-ectodérmicos como el complejo esclerosis tuberosa, la neurofibromatosis, la incontinenia pigmenti, entre otros, también deben ser evocados.

#### Causas genéticas puras desencadenantes de EI

La causa genética representa alrededor del 13 %<sup>(8)</sup>, incluyendo anomalías cromosómicas, microdeleciones y genes específicos que pueden estudiarse mediante paneles de WES a realizar frente a un niño con EI.<sup>9</sup>

#### Causas metabólicas genéticas/metabólicas:

Entre ellas debemos tener en cuenta las amino-acidopatías, acidurias orgánicas, deficiencias enzimáticas, en especial, la dependencia de piridoxina.<sup>10</sup>

Otras Etiologías a tener en cuenta son las 1) Infecciosas prenatales: citomegalovirus, toxoplasmosis, rubeola, las 2) vasculares: intraútero, stroke, fenómeno destructivo tipo hidranencefalia, las 3) Perinatales y postnatales: encefalopatía hipoxico-isquémica, infecciones (meningitis, encefalitis, abscesos cerebrales) e incluso raros casos de neoplasias cerebrales benignas o malignas.

Desde el punto de vista terapéutico siempre comenzar el tratamiento con piridoxina ya que de tratarse de una dependencia de la misma desaparecerán los espasmos, se normalizará el EEG y el niño vuelve a la normalidad. La dependencia de piridoxina en una entidad autosómica recesiva cuyo gen identificado es el ALDH7A1 cuya localización cromosómica está en el 5q23.<sup>2</sup>

De no presentar mejoría se pasa al tratamiento con ACTH o Vigabatrina, que son las de primera elección. Obviamente que el plan terapéutico puede ser muy amplio y estará relacionado a la evolución y la etiología<sup>(11)</sup> Lo importante es que en general, independientemente de la etiología, la normalización del EEG y desaparición de los espasmos se asocia a mejoría cognitiva y conductual. Como vemos ante un cuadro de regresión en el primer año de vida identificar un SW puede cambiar el futuro del niño, permitir un abordaje terapéutico específico y un asesoramiento genético adecuado a la familia.

### Regresión a partir de los 4 años

#### Con crisis epiléptica previa o sin crisis epiléptica

Encefalopatía relacionada con Status Epiléptico durante el Sueño Lento (EESES) – incluyendo el Síndrome de Landau-Kleffner y Encefalopatía relacionada con Status Epiléptico durante el Sueño Lento (EESES). En 1971 Praty, Lyagouby y Tassinari<sup>12</sup> describen 6 niños con un patrón peculiar electroencefalográfico, en sueño lento, caracterizado por una PO casi continua aparentemente "subclínico", 5/6 tenían déficit intelectual y 2/6 no habían adquirido lenguaje, en 1977 Tassinari y col.<sup>13</sup> introdujeron el término "Encefalopatía relacionada con estado epiléptico eléctrico durante el sueño." (EESES).

El EESES tiene tres elementos característicos 1. Epilepsia, 2. Encefalopatía 3. Hallazgos electroencefalográficos<sup>14</sup>.

**1. Epilepsia:** Puede presentar diversos tipos de crisis, focales y aparentemente generalizadas (clonías unilaterales o bilaterales, ausencias) crisis motoras, 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 los 2 y 12 años, los primeros ataques son usualmente nocturnos y 50 % unilaterales.

En algunos casos, no hay antecedentes de crisis clínicas y el paciente ya presenta EESES con manifestaciones de deterioro cognitivo, lingüístico, conductual o social. Es por ello que 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 la misma podría ser la primera manifestación de EESES aún sin crisis.

La media de duración de la epilepsia es de 12 años, independientemente de la gravedad de la misma<sup>15</sup>. En general la evolución global es buena, aún en los casos con patología orgánica con trastorno en la migración neuronal.<sup>16</sup>

**2. Encefalopatía:** Se caracteriza por deterioro cognitivo, conductual, en habilidades sociales y del lenguaje (el cual analizaremos más específicamente en el SLK como una entidad en particular dentro de este espectro).

Estos niños pueden presentar disminución de su coeficiente 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 severas dificultades en la comunicación<sup>17</sup>. Si bien el compromiso cognitivo es variable, cuando el patrón localizador de las descargas paroxísticas se encuentra en una o ambas regiones temporales el deterioro del lenguaje es el elemento preponderante<sup>14</sup> por otra parte cuando se encuentran involucradas las áreas frontales predomina el deterioro mental y conductual.<sup>17</sup>

Pueden presentarse también trastornos motores como apraxia, o incluso torpeza muchas veces relacionados con mioclonus negativo. Otro aspecto de compromiso del lenguaje es el relacionado al desarrollo de un síndrome opercular epileptiforme adquirido con dispraxia orofacial y sialorrea.<sup>18</sup>

**3. Electroencefalograma:** En vigilia los hallazgos recuerdan los observados en los síndromes epilépticos focales idiopáticos como el foco rolándico o menos frecuentemente el parieto occipital), en otros pacientes presenta asimetría con puntas rápidas o evoca una patología orgánica (ej. Trastornos de la migración neuronal)

**En sueño:** En realidad el patrón patognomónico es descripta EESES.

**Fisiopatología:** Es claro que el sueño es reparador y fundamental en el aprendizaje y la consolidación de la memoria<sup>14</sup>

Juega un papel esencial en la remodelación neuroplástica de las redes neuronales que median el rendimiento cognitivo. La lentificación del trazado durante la mayor parte del sueño normal coincide, a nivel celular, con oscilaciones lentas de los potenciales de membranas de neuronas corticales<sup>14</sup>. Esta función homeostática sináptica se vería comprometida por la actividad epiléptica durante el sueño, lo que en pocas palabras explicaría el deterioro cognitivo y conductual. Probablemente el epónimo de "Síndrome de Penélope" donde hace referencia a que el tejido diurno ("una red neuronal") es borrado por el EESES, es decir "las puntas" durante el sueño sea la descripción ideal para este cuadro<sup>14</sup>

**Etiología:** Este síndrome puede estar relacionado a diversas etiologías prenatales (malformaciones, infecciones, etc.), perinatales, hidrocefalia, trastornos estructurales (displasias), epilepsias focales idiopáticas rolándica e incluso occipital tipo Panayotopulos, tener bases genéticas relacionadas a genes como el ELP4, SRPX2, e incluso al síndrome de Rett. Como vemos el espectro de factores es amplio y variado, por lo cual seguramente esta encefalopatía sea una forma específica de respuesta del cerebro a una edad determinada del niño relacionada a diferentes noxas.

**Tratamiento:** El abordaje terapéutico no solo debe centrarse en controlar las crisis epilépticas sino además borrar el EESES, diversos anticonvulsivos han sido propuestos, como la etosuximida, el ácido valproico, benzodiazepinas, levetiracetam, corticoides, inmunoglobulinas, llegando en algunos casos a la cirugía cuando se encuentra asociado a alteraciones estructurales de diverso tipo.<sup>14,19</sup>

Hay que tener en cuenta que algunos fármacos pueden desencadenar en EESES como la carbamazepina en epilepsias por ejemplo rolándicas.

- **Síndrome de Landau-Kleffner (SLK) – Afasia Epiléptica Adquirida** Este síndrome es hoy considerado como una variante clínica de EESES<sup>(19)</sup>

Frente a un niño que presenta desarrollo típico, con lenguaje y comunicación adecuadas para su edad, que en forma aguda o subaguda y progresiva pierde el lenguaje, se pone irritable, compromete su comunicación muchas veces con tendencia al aislamiento, debe evocarse el SLK

Este síndrome no tiene una frecuencia definida, se estima que la relación varón / mujer es 2/1, y la edad de comienzo varía entre los 2 y 8 años, teniendo en un 20 % de los casos antecedentes familiares de epilepsia.

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

### Aspectos clínicos

**Compromiso del lenguaje:** La aparición de afasia es generalmente subaguda, progresiva con fluctuaciones espontáneas, el tipo de afasia se caracteriza por una agnosia auditiva verbal lo cual implica el no dar significado semántico a los sonidos<sup>(14)</sup>. En general los primeros síntomas son la incapacidad de comprender palabras habladas, seguido de disminución de la expresión oral.

El habla espontánea se reduce progresivamente y pueden aparecer las parafasias, perseveraciones e incluso aparecen estereotipias verbales. Finalmente puede quedar completamente mudo e incluso no responder a sonidos no verbales como el timbre!<sup>14</sup>

**Aspectos neuropsicológicos:** estos hallazgos son similares a los observados durante el EESES (cualquiera sea su etiología) deterioro intelectual progresivo, hiperactividad, deterioro en la interacción social y la comunicación (fenotípicamente similar a un TEA).

**Hallazgos EEG:** El mismo se caracteriza por presentar paroxismos de puntas en regiones rolándicas, con generalización durante el sueño NREM, llegando a constituir una actividad paroxística de punta onda (PO) continua durante más del 80 % de trazado.

El pronóstico no es alentador, los síntomas, en general persisten sin cambios durante más de un año, la recuperación espontánea es rara<sup>14</sup>, luego de un tiempo la afasia se estabiliza y mejora generalmente antes de la vida adulta,<sup>14</sup> Sobre 55 niños con un seguimiento mínimo de 7 años, casi el 48 % continuaba sin expresión oral o lenguaje oral comprensible o el mismo estaba reducido en forma significativa, casi el 34 % persistía con compromiso del lenguaje oral o escrito lo que no les permitía una vida normal, mientras que el 18 % no mostró anomalías lingüísticas.<sup>20</sup>

Es importante remarcar que el deterioro cognitivo a largo plazo es infrecuente aún si el paciente persiste con afasia severa en la vida adulta.<sup>14</sup> Si bien la etiología no es clara se lo ha asociado a epilepsias parciales benignas con foco rolándico y se lo incluye dentro del grupo del síndrome de PO continúa durante el sueño lento.

Una hipótesis interesante es la que postula que niños con trastornos del espectro autista y severo deterioro del lenguaje con alteraciones electroencefalográficas compatibles puedan padecer en verdad un SLK "congénito".

### Niño que presentó regresión aguda sin epilepsia Encefalitis Anti-receptor N- Metyl-D-Aspartato (NMDA)

A modo de ejemplo analizaré el cuadro de una niña de 23 meses, quien dos semanas después de haber padecido un cuadro de vías aéreas superiores, presentó un deterioro conductual con regresión autista (conductas estereotipadas, desinterés social, pérdida de atención compartida y deterioro del lenguaje). Frente a este cuadro se descartaron causas metabólicas, tóxicas, infecciosas y estructurales.

Ante la persistencia del cuadro encefalopático se pensó en una encefalitis anti-NMDAR (NMDAR-E) y fue medicada con corticoides e inmunoglobulinas mientras se esperaba el resultado de los anticuerpos específicos los cuales resultaron positivos. Luego de 1 semana de tratamiento la niña comenzó a mejorar, 3 meses después la niña estaba asintomática.

Descrita originalmente por Dalmau en 2008<sup>21</sup>, la encefalitis antirreceptor NMDA puede manifestarse por alteración del ritmo vigilia sueño, aparición de movimientos anormales (disquinesias), convulsiones, compromiso de la conciencia, irritabilidad y trastornos de conducta con cuadros psiquiátricos, tipo debut de esquizofrenia juvenil, que incluso que pueden preceder el resto de los síntomas.

Si bien se describió predominó en mujeres adultas, relacionado en algunos casos 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<sup>22</sup>. Si bien los cuadros de regresión autista han sido raramente reportados hoy ya existen varios reportes similares al de nuestro paciente. La encefalopatía en la encefalitis anti-NMDAR es diferente a la conciencia reducida observada en la mayoría de los niños con encefalitis viral y encefalomielitis aguda diseminada. En la NMDAR-E, los pacientes están "despiertos pero no responden, están desinteresados", son incapaces de reconocer a sus padres y no responden a su entorno, tienen además pérdida de lenguaje, conocida como afasia o mutismo.

### Regresión asociada a tóxico

Aquí me voy a referir a un niño de 10 meses previamente sano, que 4 semanas antes de nuestra consulta comenzó con irritabilidad lo cual fue seguido de menor intención comunicativa, movimientos estereotipados de manos "aleteos", cambios alimentarios (selectividad alimentaria), alteración del patrón de sueño, irritabilidad, no señalaba para pedir. Entre los antecedentes familiares 3 hermanos de la madre tenían trastornos psiquiátricos, uno tenía discapacidad intelectual, el padre del niño es un poliadicto. Entre los diagnósticos diferenciales evocamos causas infecciosas, post infecciosa, tóxica, estructural (tumoral) o metabólica. Los estudios complementarios incluyeron LCR, aminoácidos, ácidos orgánicos, hemograma, hepatograma, función renal, EAB, Vitamina B12, amonio, láctico, carboxihemoglobina, Serologías (CMV, VDRL, HIV, EBV, HBV), TC y RMN de cerebro, el EEG y la ecografía abdominal con resultados normales

Los tóxicos en orina (Cocaína, metadona, thc, opiáceos, met, pcp, barbitúricos, bzp, tca, amf) fueron negativos y la plumbemia normal. En el día 21 de internación el niño había mejorado francamente aunque persistía algo sintomático con algunas estereotipias, estaba menos irritable, lograba bipedestar aunque persistía sin fijar la mirada.

Ante la mejoría espontánea durante la internación enfocamos nuestra atención a la posibilidad de un tóxico relacionado a las adicciones del padre, dosamos Mercurio y detectamos - **Mercurio urinario 90 ug/l** - Mercurio urinario a la madre: 79 con relación mercurio/creatinina urinarios de **181 (VN hasta 5)** Comenzamos 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, negación para caminar, pararse o sentarse, rechazo del alimento, trastornos del sueño y también temblor, ataxia, hipotonía muscular, incoordinación motora, sialorrea, diaforesis, picazón severa, hipertensión arterial y taquicardia<sup>23</sup>

La posible fuente fue detectada en la casa del niño, donde se encontraron gran cantidad de luces de bajo consumo rotas las que contienen en mercurio y son utilizadas para dar conformación a pasta base para el "paco".

### Comentarios finales

Ante un cuadro de regresión autista aguda es fundamental la anamnesis y evocar diversos diagnósticos diferenciales muchos de ellos tratables. Es esencial no desestimar la regresión, aunque la misma está presente en un alto porcentaje de niños con TEA idiopático, dado puede estar relacionada a epilepsia, fenómenos autoinmunes o tóxicos, entre otros y un tratamiento adecuado puede permitir la recuperación ad integrum e incluso un asesoramiento genético adecuado.

### Referencias

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Volkmar F, Reichow B, Wesphal A, Mandel D. Autism and the autism spectrum: Diagnostic concepts. In: Volkmar FR, Rogers SJ, Paul R, Pelphrey KA. Handbook of autism and pervasive developmental disorders. Fourth edition. John Wiley & Sons, Inc. 2014
3. 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(Supl 1): 20-29.
4. 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) :30-32.
5. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. Brain Dev. 2001; 23(7): 539-541
6. Osborne JP, Lux AL, Edwards SW 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(10):2168-74.
7. Aicardi J. Aicardi Syndrome. Brain Dev. 2005;27(3): 164-171.
8. 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 (11): 2501-3.
9. Mei D, Marini C, Novara F et al. Xp22.3 genomic deletions involving the CDKL5 gene in girls with early onset epileptic encephalopathy. Epilepsia. 2010;51(4):647-54.
10. El Sabbagh S, Lebre AS, Bahi-Buisson N et al. Epileptic phenotypes in children with respiratory chain disorders. Epilepsia. 2010;51(7):1225-35.
11. Fusco L, Chiron C, Travisani M, Vigevano F, Chugani H. Espasmos infantiles En: Síndromes epilépticos en lactantes, niños y adolescentes. 5ta. ed. John Libbey Eurotext Ltd. Londres, UK. 2016. pp. 101 - 116

12. 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(3):242-52.
13. Tassinari CA, Dravet C, Roger J. ESES: encephalopathy related to electrical status epilepticus during slow sleep. In *Proceedings of the 9th Congress International Federation of EEG and Clinical Neurophysiology*, Elsevier Science, Amsterdam, 1977. pp. 529–530.
14. Tassinari C, Cantalupo G, Dalla Bernardina B et al. Encefalopatía relacionada con status epiléptico durante el sueño lento (EESES) incluyendo síndrome de Landau-Kleffner. En: *Síndromes epilépticos en lactantes, niños y adolescentes* 5ta ed. John Libbey Eurotext Ltd. Londres, UK. 2016. pp. 101 - 116
15. Bureau M. Electro-clinical aspects and evolution of the syndrome of epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS) *Epilepsi (Turkey)* 1999; 3; 102-110.
16. Guerrini R, Genton P, Bureau M et al. Multilobar polymicrogyria, intractable drop attack seizures, and sleep-related electrical status epilepticus. *Neurology.* 1998;51(2):504-12.
17. 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(8):661-74.
18. Shafrir Y, Prensky AL. Acquired epileptiform opercular syndrome: a second case report, review of the literature, and comparison to the Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia.* 1995; 36(10):1050-7.
19. 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 3; 50 (Suppl 3):S37-47.
20. Dugas M, Gerard GL, Frac S, Lecendreux M. Late onset acquired epileptic aphasia. In Beaumanoir A, Deonna T, Mira M, Tassinari CA (Eds.) *Continuous spike and waves during slow sleep*. John Libbey. London, UK. 1995. pp. 143-147
21. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1091–1098
22. Pérez E, Ruggieri V, Monges S et al. [Acute encephalitis anti-ionotropic glutamate receptor activated N-methyl-D-aspartate (NMDAR): analysis of eleven pediatric cases in Argentina (Benito Yelín Award)]. *Medicina (B Aires).* 2013; 73 Suppl 1:1-9.
23. Bose-O'Reilly S, McCarty KM, Steckling N, Lettmeier B. Mercury Exposure and Children's Health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2010; 40(8): 186–215.