

Estereotipias, trastornos del desarrollo y estudios con neuroimagen

J.A. Muñoz-Yunta, A. Freixas, A. Valls-Santasusana, A. Maldonado^a

STEREOTYPES, DEVELOPMENTAL DISORDERS AND NEUROIMAGING STUDIES

Summary. Introduction. We believe that it is of great interest, in neuropediatric clinic, to value the molar behavior disorders and to accomplish the corresponding molecular alterations in the central nervous system. Patients and methods. We studied 26 patients diagnosed of serious disorders of the development, that were presenting a typical clinic with manual stereotypes. We choose at random 5 children to practice them a study of metabolic neuroimaging through the Positron Emission Tomography with ¹⁸Fluoro-Deoxy-Glucose (PET-FDG). Results and conclusions. The conclusion, more meaningful, is that the children with serious disorders of the development present a mature failure in the neurofunction circuits of the thalamus, as well as the cortical connection and association areas. This clinical situation is reinforced by the results of the PET-FDG, that presents a characteristic metabolic image of the autism children, with a bilateral decrease of the captation of FDG, mainly in regions as thalamus, frontal and temporary lobes [REV NEUROL 1999; 28 (Supl 2): S 124-30].

Key words. Asperger's syndrome. Autism. Early infantile autism. Heller's dementia or disintegrative psychosis. Positron emission tomography with 18-fluoro-deoxy-glucose. Rett's syndrome. Somatognosia. Somatogram.

INTRODUCCIÓN E HISTORIA

Bleuler, en 1911, empleó por primera vez la palabra autismo en psiquiatría para describir los casos de pacientes esquizofrénicos, con interacciones sociales anómalas, es decir, se aislaban frente a interacciones normales habituales. Leo Kanner, en 1943, acuña el término para describir características conductuales similares en un grupo de 11 niños (Tabla I). Simultáneamente, Asperger, en 1944, utiliza el término autista para designar un cuadro similar desarrollado en un niño en Viena. Kanner y Asperger describen individualmente a estos niños, sin signos obvios de alteraciones focales cerebrales, pero con graves alteraciones conductuales en la interacción empática, y ausencia del lenguaje comunicativo. Pero Kanner y Asperger no fueron los primeros en observar esta constelación neuroconductual en niños.

En 1908, Heller, un educador vienés, lleva a cabo una detallada descripción de seis niños que presentaban pérdida progresiva del lenguaje y retroceso en las adquisiciones madurativas, y varios años después a las observaciones de Kanner es capaz de especular sobre la etiopatogenia de los niños autistas. Sólo faltaba la intervención de Spitz en 1945, con su gran influencia freudiana, para que se proyectase la teoría psicogenética del autismo, vigente hasta los años 60.

El término autismo se ha discutido mucho, por ello la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), en una revisión del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM, 1987), aconseja la idoneidad de utilizar la expresión 'trastorno autista'.

Según la psiquiatría del niño [1], los trastornos generalizados del desarrollo se caracterizan por el retraso y las alteraciones específicas del desarrollo social, del desarrollo cognitivo y de la comunicación con el medio ambiente, que suele comenzar en los primeros años de vida. El autismo infantil precoz, la demencia de

Heller (DA), el síndrome de Asperger y el síndrome de Rett (SR) son los exponentes más conocidos de estos trastornos, entre los que destaca, por su importancia, el autismo (Tabla II).

EPIDEMIOLOGÍA

El autismo infantil tiene unas tasas de prevalencia en la población general de dos a cinco casos por 10.000 habitantes. Lotter [2] en 1966 obtuvo unas tasas de prevalencia del 4,5 por 10.000, resultados que fueron confirmados por otros autores como Brask [3] y Treffert [4]. Sin embargo, cuando se incluyen casos de retraso mental, rasgos autistas o se aluda en general a los trastornos generalizados del desarrollo típicos y atípicos, las tasas de prevalencia se elevan por encima de 30 por 10.000. El autismo es más frecuente en niños que en niñas, en una proporción de 5:1, según los estudios de Zahner y Pauls realizados en 1987 [5].

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología del autismo infantil se desconoce. En los últimos años, los estudios sobre autismo infantil han evolucionado en gran medida. Actualmente, los trastornos del desarrollo forman un grupo de síndromes de origen pluricausal, con distintos mecanismos etiopatogénicos, determinantes de un trastorno biológico. En el autismo infantil precoz, durante el proceso de maduración se observa un cuadro clínico característico. Es, en los primeros seis meses de vida, cuando aparece una conducta de actividad manual patológica, en forma de estereotipia, que nosotros hemos denominado 'actividad patológica oculomanual' (Fig. 1), y que puede persistir durante toda la vida (Fig. 2).

En el SR, la estereotipia patológica es bimanual, en forma de 'palmoteo' o 'lavado de manos', que será muy difícil inhibir mediante técnicas de modificación de conducta.

Las estereotipias exhibidas por los trastornos del desarrollo son consecuencia de un trastorno importante en el proceso de maduración, con paro y bloqueo del paso del somatograma (información sensitiva-sensorial, la cual permite al individuo sentir su situación en el espacio, la postura que adopta y los movimientos que realiza) a somatognosia (conocimiento consciente del esque-

Recibido: 04.01.99. Aceptado: 15.01.99.

Unidad de Neuropediatría. Hospital del Mar. Barcelona. ^a Centro PET Complutense, Madrid, España.

Correspondencia: Dr. José Antonio Muñoz Yunta. Unidad de Neuropediatría. Hospital del Mar. Paseo Marítimo, 25-29. E-08003 Barcelona.

© 1999, REVISTA DE NEUROLOGÍA

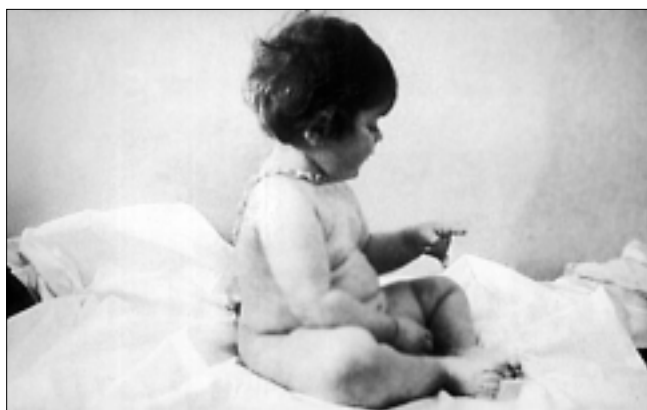


Figura 1. Autismo infantil precoz. Niña de 10 meses con posición patológica oculomanual.



Figura 2. Autismo infantil precoz. Niña de 2 años con estereotipia patológica oculomanual. La actividad prensora oculomanual patológica suele evidenciarse entre los 6 meses y puede persistir durante toda la vida.

Tabla I. Historia terminológica de los trastornos del desarrollo.

Autor	Año	Denominación
Kraepelin	1890-1907	Demencia precoz
De Sanctis	1906	Demencia precocísima
Heller	1909	Demencia infantil
Kanner	1943	Autismo infantil precoz
Asperger	1944	Psicopatía autista
Bleuler	1947	Esquizofrenia infantil
Rank	1949	Desarrollo atípico de la personalidad
Mahler	1952	Psicosis simbiótica
Ekstein y Friedman	1966	Psicosis <i>borderline</i>

ma corporal) [6]. En los niños normales, el paro no se produce y el niño exhibe una actividad prelúdica, es capaz de coger objetos con previa prensión ocular y manipularlos, mostrando una conducta propositiva. En los trastornos del desarrollo no existe conducta propositiva y aparecen las estereotipias como un proceso de autoestimulación y no de juego lúdico, la interacción con el objeto es nula y la destreza manual se halla desarrollada en exceso, hasta tal punto que llama la atención del examinador.

Progresivamente, el niño fracasará en la empatía o contacto social y en el lenguaje, tanto en la actividad receptiva como expresiva, conformándose así el trastorno autista.

MOTIVO DE ESTUDIO

Basándonos en conocimientos de Neurología Evolutiva y tras una larga experiencia en la observación de niños autistas, hemos partido de la hipótesis de que si la agresión se produce en el proceso de maduración y se manifiesta de una forma precoz durante el primer año de vida, un estudio de estos niños, mediante neurofisiología y neuroimagen bioquímica y orgánica, nos podría aclarar algunos aspectos neurobioquímicos de determinadas zonas del cerebro. Para ello, la tomografía por emisión de positrones (PET) del metabolismo cerebral, utilizando como radiofármaco la ¹⁸fluoro-deoxi-glucosa (FDG), sería la técnica de elección para estudiar a estos pacientes.

Tabla II. Clasificación de los trastornos del desarrollo según la CIE-10.

Trastorno	Incluye	Excluye
Autismo infantil	Autismo infantil Síndrome de Kanner Psicosis infantil Trastorno autista	Psicopatía autista
Autismo atípico	Retraso mental con rasgos autistas Psicosis infantil atípica	
Síndrome de Rett		
Trastorno desintegrativo de la infancia	Psicosis desintegrativa Síndrome de Heller Demencia infantil Psicosis simbiótica	Síndrome de Landau-Kleffner (afasia adquirida con epilepsia) Esquizofrenia Síndrome de Rett
Trastorno hiperkinético y movimientos estereotipados		
Síndrome de Asperger	Psicopatía autista Trastorno esquizoide de la infancia	Trastorno esquizotípico Esquizofrenia simple Trastorno de vinculación de la infancia Trastorno anancástico de la personalidad Trastorno obsesivo-compulsivo
Otros trastornos generalizados del desarrollo		
Trastorno generalizado del desarrollo sin especificación		

PACIENTES Y MÉTODOS

Mediante instrumentos de clasificación (Tabla II), diagnóstico clásico (Tabla III) y cocientes de maduración (Tabla IV), se ha diagnosticado de trastornos graves del desarrollo a 26 niños que presentaban marcadas estereotipias manuales. A todos ellos se les practicó: estudio de *screening* metabólico, estudio neurofisiológico (EEG y potenciales evocados auditivos y somestésicos) y de neuroimagen anatómica (RM y TAC).

De estos 26 niños estudiados, se eligió una muestra al azar de 5 niños, a los cuales se les practicó un estudio de imagen metabólica mediante PET-FDG: 3 niños con diagnóstico de autismo infantil precoz y 2 niñas, una con DH y la otra con SR (Tabla V).

Tabla III. Criterios para el diagnóstico de F84.0 Trastorno autista [299.00].

Un total de seis (o más) ítems de (1), (2) y (3), con por lo menos dos de (1), y uno de (2) y de (3):

(1) Alteración cualitativa de la interacción social, manifestada al menos por dos de las siguientes características
a) Importante alteración del uso de múltiples comportamientos no verbales, como son contacto ocular, expresión facial, posturas corporales y gestos reguladores de la interacción social
b) Incapacidad para desarrollar relaciones con compañeros adecuadas al nivel de desarrollo
c) Ausencia de la tendencia espontánea para compartir con otras personas disfrutes, intereses y objetivos (p. ej., no mostrar, traer o señalar objetos de interés)
d) Falta de reciprocidad social o emocional
(2) Alteración cualitativa de la comunicación manifestada al menos por dos de las siguientes características
a) Retraso o ausencia total del desarrollo del lenguaje oral (no acompañado de intentos para compensarlo mediante modos alternativos de comunicación, tales como gestos o mímica)
b) En sujetos con un habla adecuada, alteración importante de la capacidad para iniciar o mantener una conversación con otros
c) Utilización estereotipada y repetitiva del lenguaje o lenguaje idiosincrásico
d) Ausencia de juego realista espontáneo, variado, o de juego imitativo propio del nivel de desarrollo
(3) Patrones de comportamiento, intereses y actividades restringidos, repetitivos y estereotipados, manifestados por lo menos mediante una de las siguientes características
a) Preocupación absorbente por uno o más patrones estereotipados y restrictivos de interés que resulta anormal, sea en su intensidad, sea en su objetivo
b) Adhesión aparentemente inflexible a hábitos o rituales específicos, no funcionales
c) Manerismos motores estereotipados y repetitivos (p. ej., sacudir o girar las manos o dedos, o movimientos complejos de todo el cuerpo)
d) Preocupación persistente por partes de objetos
Retraso o funcionamiento anormal en por lo menos una de las siguientes áreas, que aparece antes de los 3 años de edad
1. Interacción social
2. Lenguaje utilizado en la comunicación social
3. Juego simbólico o imaginativo

El trastorno no se explica mejor por la presencia de un trastorno de Rett o de un trastorno desintegrativo infantil

Se administraron por vía intravenosa 111 MBq de ¹⁸F-FDG, lo cual se realizó después de la premedicación al iniciar la anestesia iv. La adquisición de las imágenes se obtuvo tras un período de reposo, de aproximadamente 30 minutos, con el paciente colocado en decúbito supino en una cámara de positrones (Posicam HZL, Positron Corporation) y durante un período que varió entre los 20 y 30 minutos. Con posterioridad, y tras un tratamiento matemático adecuado (reconstrucción por retroproyección filtrada y con corrección de atenuación teórica), se obtuvieron cortes transaxiales, sagitales y coronales en dos orientaciones, una paralela a las bases frontal y occipital y la otra siguiendo el plano de Boulac (eje largo del lóbulo temporal) para la valoración correcta del lóbulo temporal. Mediante técnicas de fusión de imágenes se superpusieron las imágenes metabólicas de la PET con las morfoestructurales de la RM, lo que facilitó la correcta localización topográfica de las alteraciones observadas en la PET.

Tabla IV. Cociente de maduración (CM).

Nombre y apellidos:		Clasificación	
		Valor	CM
Edad:	N.º Historial:	Normal	
Fecha:		19-23	105-87
Morfología 1 a 3 x 1		Maduropatía ligera	
Epilepsia 1 a 3 x 1		24-31	83-65
Ac. arcaicas 1 a 4 x 2		Maduropatía media	
Ac. sensorial: óptica 1 a 4 x 4		32-42	62-48
Ac. manual 1 a 4 x 3 ^a		Maduropatía grave	
Empatía 1 a 4 x 3 ^{a,b}		43-56	47-36
Ac. expresiva 1 a 4 x 4 ^{a,b}		Maduropatía muy grave	
Ac. periódicas 1 a 3 x 1		57-73	35-27

^a Síndrome de Rett; ^b Autismo.

Las imágenes fueron valoradas de forma cualitativa por dos expertos de manera independiente, analizando las estructuras córtico-subcorticales, así como ambos hemisferios cerebelosos en los tres planos del espacio.

En el cerebro normal la mayor captación del trazador metabólico la presentan normalmente la sustancia gris cortical y las estructuras subcorticales como los ganglios basales y los tálamos. La actividad es simétrica, aunque pueden existir discretas asimetrías por ser algo más activo el hemisferio dominante. La sustancia blanca se visualiza con mucha menor actividad y los ventrículos laterales no presentan captación de FDG.

RESULTADOS

Los 5 casos presentaban un trastorno grave del desarrollo, 4 de ellos con estereotipia patológica oculomanual y otro con estereotipia patológica bimanual SR.

El EEG fue patológico, pero no específico, en los 4 primeros casos y algo más característico en el niño con SR.

Los potenciales evocados auditivos y la TAC cerebral no aportaron datos significativos. En 2 casos la RM fue normal; en un tercer paciente mostró alteración en la migración neuronal; en un cuarto se apreciaron pequeñas alteraciones en forma de atrofia y alteraciones en el cerebelo, y en un quinto, pequeñas malformaciones vasculares. Estas alteraciones inespecíficas en RM ya se habían descrito en la literatura médica.

Los resultados obtenidos mediante PET-FDG en estos 5 pacientes se resumen en la tabla V.

En tres de los pacientes que presentaban el diagnóstico de autismo infantil precoz (Figs. 3, 4 y 5), la alteración metabólica más constante consistió en una disminución importante de la captación de FDG en ambos tálamos. Se observaron otras alteraciones hipometabólicas a nivel frontal (área motora superior y media bilateral) en 2 pacientes, corteza occipital (medial y lateral de forma bilateral)

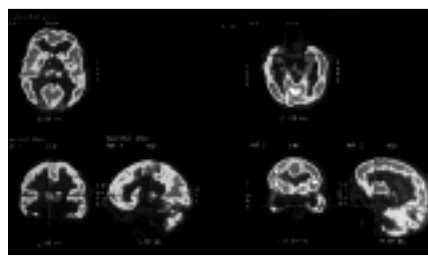


Figura 3. Autismo infantil precoz (estudio PET-FDG). Se observa una grave disminución del metabolismo talámico bilateral, región motora superior y medial bilateral así como precentral media derecha.

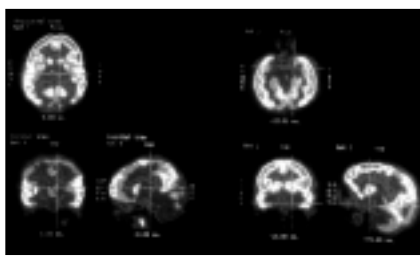


Figura 4. Autismo infantil precoz (estudio PET-FDG). Hipoactividad cortical discreta temporal mesial y anterior bilateral, así como en tálamo bilateral.

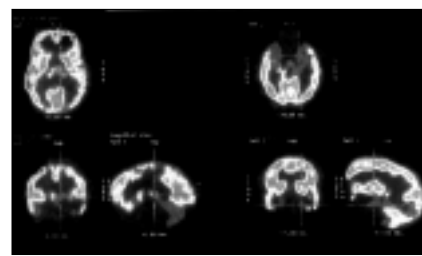


Figura 5. Autismo infantil precoz (estudio PET-FDG). Grave hipometabolismo talámico bilateral, en corteza occipital medial y lateral bilateral, así como en área motora superior y media bilateral.

Tabla V.

Caso	Sexo/Edad	Exploración neurológica	Diagnóstico	Tipo estereotipia	EEG	Potenciales evocados de tronco	TAC cerebral	RM	PET
1	Masculino 4 años	CM: 48 Maduropatía grave	Autismo infantil precoz	A partir de los 6 meses de vida. Actividad patológica oculomanual	Signos de encefalopatía difusa de intensidad leve	Normal	Normal	Alteración en la migración neuronal, parietal derecho	Hipometabolismo grave talámico y frontal bilateral
2	Femenino 10 años	CM: 47 Maduropatía grave	Demencia de Heller	A partir de los 6 meses de vida. Actividad patológica oculomanual	Signos de encefalopatía difusa de moderada intensidad. Focalidad paroxística temporal posterior HD	Normal	Ligera atrofia cerebral	Moderados signos de atrofia cerebral difusa. Quiste pineal. Lesiones puntiformes en ambos pedúnculos cerebrales	Hipometabolismo grave y extenso en córtex talámico, frontal y temporal
3	Masculino 17 años	CM: 46 Maduropatía grave	Autismo infantil precoz	A partir de los 6 meses de vida. Actividad patológica oculomanual	No realizado	Normal	Normal	Normal	Hipoactividad cortical discreta en temporal y tálamo bilateral
4	Masculino 7 años	CM: 48 Maduropatía grave	Autismo infantil precoz	A partir de los 6 meses de vida. Actividad patológica oculomanual	Signos de encefalopatía difusa de intensidad leve	Desestructuración global de tronco	Normal	Imagen vascular venosa, occipital izquierdo, en comunicación con asta occipital ipsilateral	Hipometabolismo grave en tálamo, frontal y occipital bilateral
5	Femenino 9 años	CM: 54 maduropatía grave	Síndrome de Rett	A partir de los 6 meses de vida. Actividad patológica bimanual (lavado de manos)	Signos de encefalopatía difusa y grave de carácter progresivo. Actividad paroxística multifocal EEG sueño patológico	Normal	Normal	Normal	Discreto hipometabolismo talámico y temporal bilateral

y de forma menos llamativa, tanto en intensidad como en extensión, a nivel temporal (anterior y mesial bilateral) en un paciente.

En el caso de la DH (Fig. 6) el hipometabolismo se centraba de nuevo en ambos tálamos, en el lóbulo frontal (corteza prefrontal bilateral incluido el cíngulo anterior) y esta vez de forma más marcada en corteza temporal (neocorteza anterior bilateral).

Las alteraciones en la distribución de FDG del paciente remitido con SR (Fig. 7) no fueron tan llamativas como en los casos anteriores. Aun así, las asimetrías, aunque discretas, se volvieron a localizar de nuevo en ambos tálamos y en este caso en la corteza temporal mesial del lado derecho (Tabla V).

DISCUSIÓN

Aunque la clasificación de los trastornos del desarrollo según la CIE-10 excluye el SR, nosotros lo hemos incluido por tratarse de un síndrome que puede presentarse en el proceso de maduración en forma de conducta regresiva o pérdida de las adquisiciones, muy similar a lo que ocurre en el autismo infantil precoz.

La estereotipia o actividad patológica oculomanual, bimanual u otras, deben considerarse como signos precoces de los trastornos del desarrollo. Dicha alteración se produciría por el fallo en el proceso de maduración de los subsistemas neurofuncionales corticales y subcorticales, es decir, núcleos de la base y circuitos orbitofron-

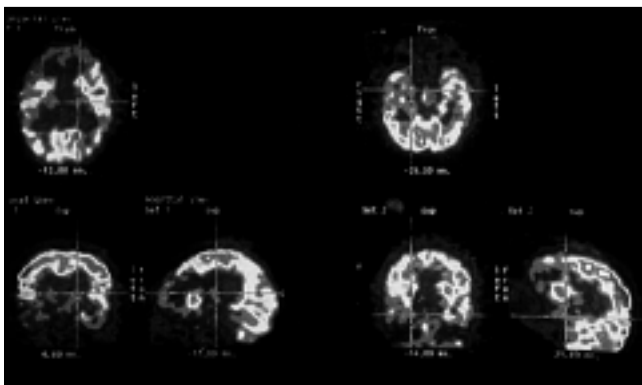


Figura 6. Demencia de Heller (estudio PET-FDG). Grave y extenso hipometabolismo prefrontal bilateral (incluido cíngulo anterior), neocórtex temporal anterior de forma bilateral y tálamos también bilateralmente.

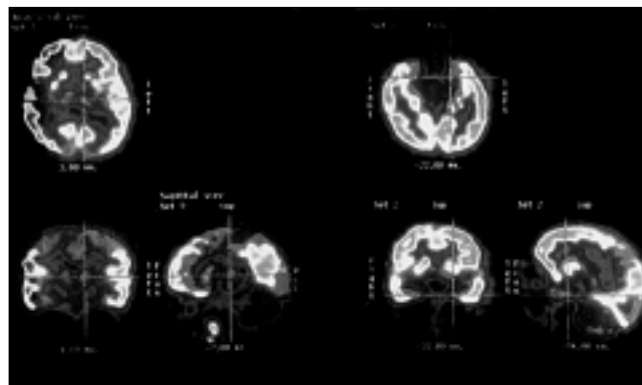


Figura 7. Síndrome de Rett (estudio PET-FDG). Discreto hipometabolismo talámico bilateral y temporal mesial de predominio derecho.

tales. El correlato observado en la PET con FDG, en forma de hipometabolismo de los tálamos, lóbulos frontales y temporales, podría explicar la disfunción y el cuadro neurológico que presentan los trastornos autistas. Los estímulos aferenciales, visuales y auditivos, que deberían pasar por el tálamo son bloqueados y no se teleprocesarían en el sustrato cortical correspondiente. Tal como se observa en los estudios por PET, el hipometabolismo de los tálamos y lóbulos frontales correspondería a la disfunción que presentan estos niños, no permitiéndoles una correcta maduración.

La tomografía por emisión de positrones se basa en la utilización de radioisótopos emisores de positrones (^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F) para el marcaje, en principio, de cualquier sustrato biológico o droga, permitiendo estudiar y cuantificar de manera inocua su distribución regional en el organismo [7]. La información molecular, funcional y bioquímica proporcionada por la PET es totalmente distinta de la aportada por las técnicas de imagen predominantemente anatómicas o estructurales como es el caso de la TAC o la RM. La medida del metabolismo cerebral mediante PET-FDG presenta una gran sensibilidad en la detección de alteraciones focales corticales, incluso cuando los estudios de TAC o RM son normales [8]. Antes de la aparición en la literatura de series de pacientes estudiados mediante PET, diversos trabajos en los que se utilizaba SPECT de perfusión cerebral con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO han mostrado alteraciones perfusionales heterogéneas en los pacientes con trastornos del desarrollo, describiendo unos grupos con hipoperfusión predominantemente en lóbulos temporales y parietales, más marcadas en el hemisferio izquierdo [9], mientras que otros autores [10], sin embargo, describen una hipoperfusión global, más marcada en lóbulos temporal lateral y frontales en su porción medial.

Las técnicas de PET para el estudio del sistema nervioso central (SNC) son muy numerosas [11]. Sin embargo, en la clínica diaria el radiotrazador más utilizado es la 2-fluoro-2-deoxi-D-glucosa marcada con flúor-18 (^{18}F -FDG). En 1977, Sokoloff et al [12] utilizaron por primera vez la deoxiglucosa marcada con ^{14}C para el estudio del metabolismo cerebral de la glucosa mediante autorradiografía. Este trabajo abrió el camino para la utilización en estudios humanos *in vivo* [13,14]. Tras su administración por vía intravenosa, la FDG llega al interior de las células por difusión pasiva, donde la glucosa es fosforilada por la acción, entre otras, de la enzima hexocinasa, pasando a FDG-6-fosfato. Siendo la reacción reversible por efecto de la glucosa-6-fosfatasa, la hipoxia potencia la acción de la hexocinasa, mientras que la insulina inhibe la de la glucosa-6-fosfatasa. La FDG-6-fosfato ya no sigue a partir de este punto las vías metabólicas de la

glucosa, por lo cual queda atrapada en el tejido cerebral. El tiempo de espera para una adecuada captación de FDG es de unos 40 minutos, siendo la distribución de la FDG en el cerebro directamente proporcional al consumo neuronal de glucosa. Como el único sustrato energético que consume la célula nerviosa es la glucosa, la imagen observada en los estudios PET-FDG representa fielmente el metabolismo y, por ende, la actividad neuronal del cerebro.

El análisis de las imágenes puede realizarse de modo visual, semicuantitativo o cuantitativo. En la mayoría de las ocasiones el análisis visual puede ser suficiente, aunque es necesario un perfecto conocimiento del patrón normal y de sus variantes, así como de las posibles fuentes de error.

Dentro de las posibles alteraciones morfofuncionales que aparecen en los pacientes autistas destaca la importancia del giro cíngulo anterior (GCA). Existen una serie de razones que justifican el papel de esta región cortical en el autismo: 1. El GCA se ha implicado en funciones cognitivas superiores como la expresión y el afecto, las cuales aparecen alteradas en el autismo; 2. Se ha detectado en estudios *post mortem* de autistas [15] un aumento de la densidad celular en muchas áreas del sistema límbico, incluido el GCA, y 3. La existencia de estudios anteriores con PET ya han sugerido las posibles alteraciones metabólicas del GCA en estos pacientes [16]. Además, la región del GCA es extremadamente densa en cuanto a receptores de serotonina, lo cual podría resultar muy interesante con vistas a una predisposición individual de cada paciente a la respuesta farmacológica [17,18]. Mehmet Haznedar et al [19] estudian en una reciente publicación la importancia del GCA en siete niños con autismo mediante PET-FDG y RM. Estos autores hallan una disminución del volumen del área 24' de Brodmann en la corteza del GCA derecho y un hipometabolismo bilateral del GCA comprometiendo las áreas 24 y 24' de Brodmann.

El lóbulo temporal desempeña un papel principal en la neuroimagen del paciente autista. DeLong et al [20], en un estudio realizado en cuatro niños con autismo infantil grave que presentaban déficit cognitivos, observaron alteraciones anatómicas (esclerosis bilateral de hipocampo en RM) y metabólicas (hipometabolismo temporal anterior bilateral en PET-FDG) en estructuras mesiales temporales. Estos autores apuntan el hecho de que la alteración funcional de la porción medial del lóbulo temporal, necesaria para el aprendizaje del lenguaje y de la adaptación social del niño, puede ser importante en el paciente autista.

En el síndrome de Asperger, variante de autismo en el que está conservada la función intelectual, se ha observado mediante PET

que la corteza prefrontal medio-izquierda es un componente fundamental del cerebro que sirve para mantener una correcta interacción social [21]. Schiefter et al [22] compararon los hallazgos metabólicos de PET-FDG y los anatómicos mediante RM o TAC en 13 niños con autismo infantil. Estos autores observaron trastornos patológicos de la migración neuronal en los estudios de RM, muchos de los cuales se objetivaron tras verse el hipometabolismo que presentaban en el estudio PET, y que indicaban que las alteraciones metabólicas son las que ofrecen la pista sobre la posible existencia de alteraciones en RM y que quedarían sin descubrir si no fuese por los hallazgos de la PET.

Entre los mecanismos fisiopatológicos postulados en el autismo, destaca el descrito por McBride et al [23] en 1989 en relación con las alteraciones de la función serotoninérgica en estos pacientes. Estos autores observaron unos niveles elevados de 5-HT₂ en el grupo de adolescentes estudiados. Chugani et al [24] describen en un grupo de siete niños evaluados con PET, utilizando como radiotrazador la alfa-¹¹C-metil-L-triptofano como indicador de la síntesis de serotonina, alteraciones de la síntesis de serotonina en la vía dentato-tálamo-cortical, la cual es importante en la producción del lenguaje y en la integración sensorial.

Las asimetrías observadas se centran en la corteza frontal, región talámica y núcleo dentado del cerebelo. En este sentido, Fernell et al [25] demostraron mediante PET una disminución del 10% de los niveles de receptores de dopamina D2 en el caudado y putamen de seis niños con autismo infantil según el DSM-III-R, tras tratamiento con 6R-L-eritro-5,6,7,8-tetrahidropterina, un cofactor en la vía de la síntesis de catecolaminas y serotonina.

Aunque nuestra serie es corta en cuanto a número de pacientes, los hallazgos observados mediante PET son bastante concluyentes y guardan una estrecha relación con lo descrito hasta ahora en la literatura. Destacan sobremanera tres alteraciones que parecen ser características en este tipo de pacientes y que presentan una correlación importante con la neurofisiopatología de los trastornos del desarrollo. El más significativo de ellos es la disminución del metabolismo en ambos tálamos. Esta hipocaptación de FDG, que tiende a ser bastante difusa, es, desde nuestro punto de vista, el hallazgo más característico del paciente con trastornos del desarrollo y puede ser considerada como un

patrón típico de imagen metabólica. Otra consecuencia que se puede extraer es el hecho de que la afectación de la corteza frontal, aunque no tan constante como la talámica, nos puede servir de guía desde el punto de vista de la imagen metabólica. Además, destaca la alteración del córtex cingulado anterior y de algunas áreas de la corteza motora, hallazgos éstos recientemente descritos en la literatura. Otra afectación descrita por diversos autores, aunque ha sido menos constante en nuestra serie, es la del lóbulo temporal; probablemente, en una serie más larga en cuanto a número de pacientes, esta región del cerebro mostraría alteraciones en la distribución del radiotrazador metabólico. Por último, destacamos un patrón que nos parece característico en estos pacientes, independientemente de la región cerebral implicada: la afectación bilateral.

CONCLUSIONES

- Las estereotipias patológicas oculomanual y bimanual son signos típicos de los trastornos del desarrollo. Suelen aparecer en una edad cronológica determinada en el proceso de maduración, aproximadamente al final del primer semestre de vida posnatal, y representan un fallo madurativo en los circuitos neurofuncionales del tálamo, vías de conexión corticales y áreas de asociación.
- La imagen metabólica cerebral aportada por la PET-FDG es, desde nuestro punto de vista, fundamental en la correcta valoración del paciente con trastornos del desarrollo. Proporciona datos neurobioquímicos de gran utilidad en la comprensión de la neurofisiopatología de estos procesos. La imagen puramente anatómica representada por la RM o la TAC no es capaz de proporcionar este tipo de información. No obstante, y al tratarse de informaciones complementarias, creemos recomendable que la correcta valoración de estos pacientes incluya tanto una imagen anatómica (RM) como metabólica (PET-FDG) del SNC.
- Proponemos como patrón de imagen metabólica característica de los trastornos del desarrollo, la disminución bilateral de la captación de FDG, principalmente de ambas regiones talámicas, que se acompaña frecuentemente de alteraciones hipometabólicas en los lóbulos frontal y temporal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mardomingo Sanz MJ. *Psiquiatría del niño y del adolescente*. Madrid: Díaz de Santos; 1994.
2. Lotter V. Follow-up studies. In Rutter M, Schopler E, eds. *Autism: a reappraisal of concepts and treatment*. New York: Plenum Press; 1978.
3. Brask BH. The need for hospital beds for psychotic children: an analysis based on a prevalence investigation in the Country of Arthus. *Ugeskr Laeger* 1967; 129: 1559-70.
4. Treffer DA. The epidemiology of infantile autism. *Arch Gen Psychiatry* 1970; 22: 431-8.
5. Zahner GEP, Pauls AL. Epidemiology surveys of infantile autism. In Cohen DJ, Donnellan AM, eds. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. New York: Wiley; 1987. p. 199-210.
6. Lamote de Grignon C. *Antropología neuroevolutiva*. Barcelona: Mosby-Doyma; 1993.
7. Carreras JL. La tomografía por emisión de positrones en oncología. Madrid: Instituto de España, Real Academia Nacional de Medicina; 1995.
8. Chugani HT, da Silva E, Chugani DC. Infantile spasms: III. Prognostic implications of bitemporal hypometabolism on PET. *Ann Neurol* 1996; 39: 493-643.
9. Mountz JM, Tolbert LC, Lill DW, Katholi CR, Liu HG. Functional deficits in autistic disorder: Characterization by Tc-HMPAO and SPECT. *J Nucl Med* 1995; 36: 1156-62.
10. George MS, Costa DC, Kouris K, Ring HA, Ell PJ. Cerebral blood flow abnormalities in adults with infantile autism. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180: 413-17.
11. Messa C, Fazio F, Costa DC, Ell PJ. Clinical brain radionuclide imaging studies. *Semin Nucl Med* 1995; 25: 111-43.
12. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. The ¹⁴C-deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anaesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977; 28: 897-916.
13. Reivich M, Kuhl D, Wolf A. The ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose method for the measurement of the local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res* 1979; 44: 127-37.
14. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, et al. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol* 1979; 6: 371-88.
15. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism. In Bauman ML, Kemper TL, eds. *The neurobiology of autism*. Baltimore: John Hopkins University Press.
16. Siegel BV, Asarnow R, Zanguy P, Call JD, Abel L, Ho A, et al. Regional cerebral glucose metabolism and attention in adults with a history of childhood autism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4: 406-14.
17. Buschsbaum MS, Wu J, Siegel B, Hackett E, Trenary M, Abel L, et al. Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 15-22.
18. Mann JJ, Malone KM, Diehl DJ, Perel J, Cooper TB, Mintum MA. Demonstration in vivo of reduced serotonin responsiveness in the brain of untreated depressed patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 174-82.
19. Mehmet Haznedar M, Buchsbaum MS, Metzger M, Solimando A,

- Spiegel-Cohen J, Hollander E. Anterior cingulate gyrus volume and glucose metabolism in autistic disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1047-50.
20. DeLong GR, Heinz ER. The clinical syndrome of early-life bilateral hippocampal sclerosis. *Ann Neurol* 1997; 42: 11-7.
21. Happe F, Ehlers S, Fletcher P, Frith U, Gillberg C, Dolan R, et al. Theory of mind in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. *Neuroreport* 1996; 20: 197-201.
22. Schifter T, Hoffman JM, Hatten HP, Hanson MW, Coleman RE, DeLong GR. Neuroimaging in infantile autism. *J Child Neurol* 1994; 9: 155-61.
23. McBride PA, Anderson GM, Hertzog ME, Sweeney JA, Kream J, Cohen DJ, et al. Serotonergic responsivity in male young adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 213-21.
24. Chugani DC, Muzik O, Rothermel R, Behen M, Chakraborty P, Mangner T, et al. Altered serotonin synthesis in the dentatothalamocortical pathway in autistic boys. *Ann Neurol* 1997; 42: 666-9.
25. Fernell E, Watanabe Y, Adolfsson Y, Tani Y, Bergstrom M, Hartvig P, et al. Possible effects of tetrahydrobiopterin treatment in six children with autism-clinical and PET data: a pilot study. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 313-8.

ESTEREOTIPIAS, TRASTORNOS DEL DESARROLLO Y ESTUDIOS CON NEUROIMAGEN

Resumen. Introducción. *Creemos que es de gran interés, en clínica neuropediátrica, valorar los trastornos conductuales molares y realizar el correlato molecular en el sistema nervioso central.* Pacientes y métodos. *Se han estudiado 26 pacientes diagnosticados de trastornos graves del desarrollo, que presentaban una clínica típica con estereotipias manuales. Se eligieron al azar cinco niños para practicarles un estudio de neuroimagen metabólica mediante la tomografía por emisión de positrones con ¹⁸fluoro-deoxi-glucosa (PET-FDG).* Resultados y conclusiones. *La conclusión más significativa es que los niños con trastornos graves del desarrollo presentan un fallo madurativo en los circuitos neurofuncionales del tálamo, vías de conexión corticales y áreas de asociación. Esta situación clínica es reforzada por los resultados de la PET-FDG, que presenta un patrón de imagen metabólica característica de los niños autistas, con una disminución bilateral de la captación de FDG, principalmente en regiones talámicas, lóbulos frontales y temporales [REV NEUROL 1999; 28 (Supl 2): S 124-30].*

Palabras clave. *Autismo. Autismo infantil precoz. Demencia de Heller o psicosis desintegrativa. Síndrome de Asperger. Síndrome de Rett. Somatognosia. Somatograma. Tomografía por emisión de positrones con ¹⁸fluoro-deoxi-glucosa.*

ESTEROTIPIAS, TRASTORNOS DEL DESARROLLO Y ESTUDIOS CON NEUROIMAGEN

Resumo. [REV NEUROL 1999; 28 (Supl 2): S 124-30].

Palavras chave.