Patología médica en Trastornos del Espectro Autista: un abordaje integral.

- **Perspectivas actuales en autismo. Introducción. Bases biológicas y diagnóstico.** Dra. Parellada. Servicio de Psiquiatría del HGGM.
- **Diagnóstico diferencial orgánico en TGD.** Dra. Barredo. Servicio de Neuropediatría del HGGM.
- **Comorbilidad e investigación. Programa AMI-TEA**. Dra. Llorente. Servicio de Psiquiaitría del HGGM.
- **Comorbilidad psiquiátrica en los TEA**. Dra. Moreno. Servicio de Psiquiatría del HGGM.
- **Alteraciones neurofisiológicas en autismo: alteraciones electrofisiológicas subclínicas.** Dr. Castro. Servicio de Neuropediatría del HGGM.
- **Tratamiento en autismo con nuevos antiepilépticos**. Dra. Lillo Triguero.
- **Problemas digestivos en los TEA. Dr**. Menchén. Servicio Digestivo del HGGM.
- **Problemas nutricionales en los TEA.** Dra. García Peris. Servicio de Nutrición del HGGM.
- **Problemas oftalmológicos en TEA**. Dra. Gómez de Liaño. Instituto Oftálmico del HGGM.
- **Problemas dérmicos en los TEA.** Dra. Campos. Servicio de Dermatología del HGGM.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Perspectivas actuales en autismo. Introducción. Bases biológicas y diagnóstico. Dra. Parellada. Servicio de Psiquiatría del HGGM.

La deficiencia relativa en el ***comportamiento social recíproco*** es el *sine qua non* de todos los Trastornos del Espectro Autista

Constantino, 2011

HISTORIA

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Patología psiquiátrica grave en niños

RM

Psicosis infantil/Esquizofrenia infantil

(DSM-I, DSM-II)

1978

(Kolvin, 1971; Rutter, 1972)*

T. Generalizados del Desarrollo (Autismo y…)

DSM-III (1980)

Esquizofrenia

***patrón de inicio, evolución y antecedentes familiares**

cibersam
Centro de Investigación Biomédica En Red de Salud Mental

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

ESTADO ACTUAL

inicio en la infancia...

inicio a cualquier edad...

T. Generalizados del Desarrollo

Esquizofrenia y otras psicosis

Trastornos de espectro autista

cibersam

Centro de Investigación Biomédica En Red de Salud Mental

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

SaludMadrid

Comunidad de Madrid

T. Generalizados del Desarrollo

(Trastornos de espectro autista)

- Autismo
- Autismo atípico
- Otros t. desintegrativos de la infancia
- T. hiperactivo con retraso mental y movimientos estereotipados
- Síndrome de Asperger
- T.G.D. NOS

Esquizofrenia y otras psicosis

- Esquizofrenia
- T. esquizotípico
- T. delirante persistente
- T. Psicóticos agudos y transitorios
- T. delirante inducido
- T. esquizoafectivo
- Otros t. psicóticos no orgánicos
- T psicótico sin especificar

- Kanner describe una "incapacidad innata, es decir, no adquirida, para relacionarse de forma normal con personas y situaciones"

- "trastorno autístico del contacto afectivo"

1943

cibersam
Centro de Investigación Biomédica En Red de Salud Mental

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

Los Trastornos del Espectro Autista hace referencia a un grupo de trastornos del neurodesarrolo caracterizados por (i) deficits en la interacción, (ii) en la comunicación social y (iii) comportamientos inusuales y repetitivos.

Algunos, pero no todas las personas con autismo son “no-verbales”.

El grado de autismo varía desde leve a grave.

Algunos pacientes tienen un importante retraso mental. La causa no se conoce aún.

NAAR (National Alliance for Autism Research)

- **Dificultades en la comunicación verbal y no verbal, fundamentalmente en la reciprocidad**

- **Dificultades en la interacción social**

- **Patrón de comportamientos o intereses repetitivos, extraños o estereotipados**

Existe un amplio consenso entre la DSM-IV y la CIE-10 en la definición y descripción de los problemas nucleares del autismo

En paralelo, se ha desatado una interesante discusión sobre aspectos como “fenotipos ampliados” o variantes potenciales de autismo

- espectro autista
- rasgos autistas

cibersam
Centro de Investigación Biomédica En Red de Salud Mental

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

¿TIPOS?

- Todos los criterios, de forma severa, con o sin retraso mental: AUTISMO TÍPICO

- sin dificultades en el desarrollo temprano

(lenguaje y cognitivo): ASPERGER

- con buen nivel intelectual: AUTISMO DE ALTO FUNCIONAMIENTO

- OTROS

cibersam
Centro de Investigación Biomédica En Red de Salud Mental

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- Autismo típico 3-4 ‰

- Trastornos del espectro autista 2 %
- 80% de los típicos tienen RM
- 15 % de los TEA

AUMENTO DE PREVALENCIA EN LOS ÚLTIMOS AÑOS

DUDOSO AUMENTO DE INCIDENCIA

- Diagnóstico
- Detección
- Concepto
- Aumento real?

Trastorno Autista

1. Alteración cualitativa de interacción social

- Comportamientos **no-verbales**: contacto ocular, expresión facial, postura del cuerpo, y gestos para regular la interacción social.
- Incapacidad de desarrollar **relaciones con compañeros de su edad**.
- Ausencia de la **tendencia espontánea de compartir** el disfrute, intereses o los logros personales con otras personas (ej.: ausencia de acciones de mostrar, traer o apuntar los objetos de interés a otras personas)
- Falta de **reciprocidad social y/o emocional:**

  No participa activamente en juegos simples sociales, prefiriendo **actividades solitarias** o involucrando a otros en actividades sólo como simples herramientas o ayudas "mecánicas.

Trastorno Autista

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

2. Alteración cualitativa en la comunicación:

- Ausencia total o retraso en el desarrollo del **lenguaje hablado** (no acompañado por intentos de compensación con modos alternativos de comunicación como el lenguaje de gestos o mímica)
- En individuos con habla apropiada, discapacidad marcada en la **habilidad de iniciar o mantener** una conversación con otros
- Uso del lenguaje **estereotipado y repetitivo o lenguaje idiosincrásico.**
- Ausencia de **juegos de representación** o imitación social variados y apropiados al nivel de desarrollo

Trastorno Autista

3. **Patrones de comportamiento, intereses y actividades restringidos, repetitivos y estereotipados:**

   - Preocupación que abarca uno o más **patrones estereotipados y restrictivos** de interés, anormal en intensidad o focalización.
   - Apego aparentemente inflexible a **rutinas o rituales específicos no funcionales**
   - **Manías motoras repetitivas y estereotipadas** (ej.: aleteo o contorsión de manos o dedos, o movimientos complejos del cuerpo completo)
   - Preocupación persistente por **partes de objetos** (ej.: ruedas de coches)

Criterios DSM-IV-TR (APA, 2004)
Para Trastorno Autista

I. Un total de 6 (o más) síntomas del tipo (1), (2) y (3) con al menos dos del tipo (1), y uno de cada uno de los tipos (2) y (3)

II. Retraso o funcionamiento anormal de al menos una de las tres áreas que aparece antes de los 3 años.

III. El retraso no se explica mejor por la presencia de un trastorno de Rett o un TDI.

Criterios DSM-IV-TR (APA, 2004)
Para Trastorno Asperger

I. **Al menos 2 de 4 características relacionadas con la interacción social** (alteración comportamiento no verbales, relaciones con iguales, compartir experiencia, ausencia de reciprocidad social o emocional).

I. **Al menos 2 de 4 características relacionadas con patrones de comportamiento restringidos** (preocupación que abarca uno o más **patrones** estereotipados y restrictivos de interés anormal en intensidad o focalización, apego inflexible a **rutinas o rituales** específicos no funcionales**, manías motoras** repetitivas y estereotipadas, preocupación persistente por **partes de objetos**)

III. El retraso causa un **deterioro** clínicamente significativo en la actividad **social, laboral y otras áreas** importantes de la actividad del individuo.

IV. **No hay retraso general del lenguaje** "clínicamente significativo".

V. **No hay retraso del desarrollo cognoscitivo.**

DSM-5

Trastornos del Espectro Autista

- Los criterios de comunicación y lenguaje se unifican
  - Alteración en la comunicación e interacción social recíproca
  - Alteración de comportamiento

- Trastorno de la comunicación social

- Especificadores clínicos: gravedad, lenguaje..

TGD (TRASTORNOS ESPECTRO AUTISTA)

síntomas asociados

- Dificultades de comportamiento: rabietas, tendencias destructivas
- Problemas de alimentación: manías, ideas raras, comportamientos extraños
- Dificultades en el control de esfínteres
- Dificultades con el sueño
- Torpeza motora
- Hipersensibilidad sensorial

SINTOMATOLOGÍA
DIFICULTADES EN LA COMUNICACIÓN VERBAL Y NO VERBAL

- La mitad no desarrollan lenguaje funcional
- Especialmente difícil la comprensión
  - sin alternativa no verbal
- Si hay lenguaje, es peculiar, neologismos, estereotipado, pedante
- Lenguaje instrumental, no social
- Comprensión literal
  - no humor, abstracto, metáforas

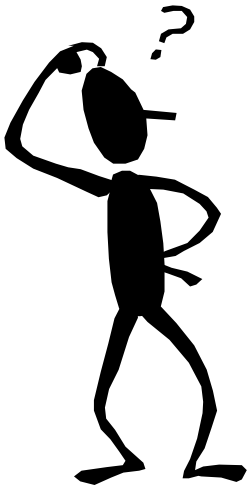
SINTOMATOLOGÍA
DIFICULTADES EN LA COMUNICACIÓN VERBAL Y NO VERBAL. ejemplos

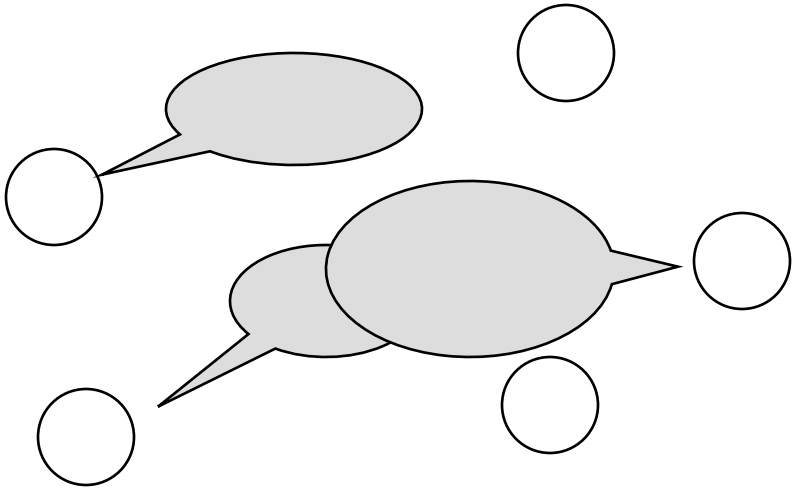
Lenguaje literal

- “Te vas a poner bien”
- “Hay miradas que matan”
- “Se te ha comido la lengua el gato”

SINTOMATOLOGÍA
DIFICULTADES EN LA COMUNICACIÓN VERBAL Y NO VERBAL. ejemplos

Comunicación inapropiada





- “Me estoy dando cuenta del tipo de energía que circula entre la gente...cuando hay varias personas juntas, pasandolo bien, su conversación y risas siguen un ritmo. Se ríen todos juntos, y luego hablan tranquilamente hasta el siguiente ciclo de risas. Siempre lo he pasado mal luchando contra esos ritmos, interrumpiendolos, sin darme cuenta como entrar en el momento adecuado...”

CURSO Y PRONÓSTICO

- El pronóstico depende de:
  - CI
  - Adquisición de lenguaje
  - Redes de apoyo, recursos disponibles

< 1980, >50 % vivían en instituciones de larga estancia

>1980, < 8 % viven en instituciones

Bases genéticas

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- 4-5 ‰
- 1/166 personas (30-60 casos/10.000 nacimientos, Fombonne, 2003)
- Heredabilidad del 90 %
- Concordancia entre monocigotos: 60 %
- Prevalencia en hermanos: 6 % (X 60 la prevalencia general)

- 3-15 genes susceptibles; los más posiblemente implicados: neuroligin 3 y 4, sub-unidades del receptor de $GABA_A$, transportador de serotonina (dificultades: replicabilidad, inconsistencias)

Síndromes conocidos

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- Esclerosis tuberosa 1-3 %
- Citomegalovirus
- Infecciones por rubeola congénita
- Encefalitis
- X frágil 4-7 %

En total, menos del 10 % de los individuos con autismo tienen una causa identificable

Patología subyacente: trastornos más frecuentes

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Sd X frágil:

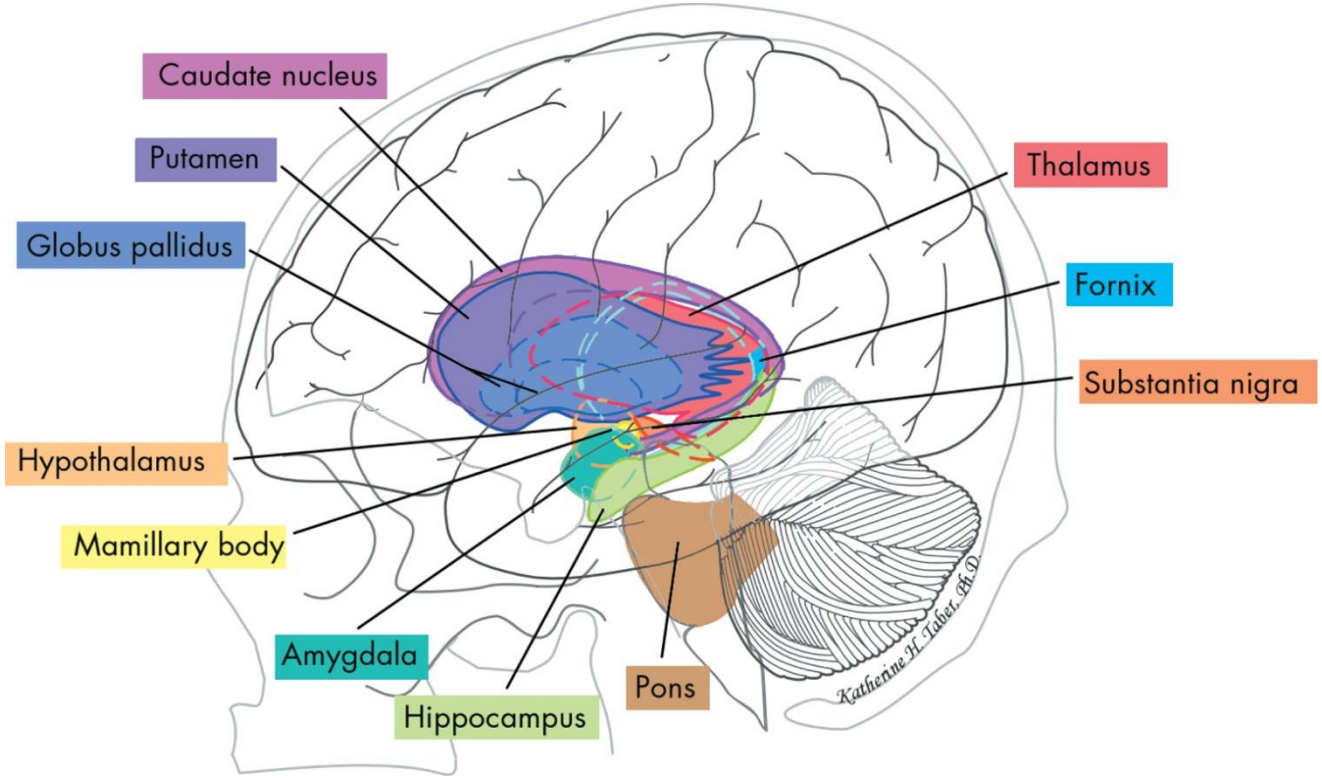
- en 2-4 % de los individuos con autismo
- en la mayoría de los niños con X frágil hay signos/síntomas autistas, cumpliendo criterios de autismo en 15-33 %

Esclerosis tuberosa:

- 0,4-2,9% de las personas con autismo (frente a 1/10.000 en la población general).
- El 43-86% de las personas con esclerosis tuberosa presenta algún tipo de TEA.

¿Dónde está el cerebro social?

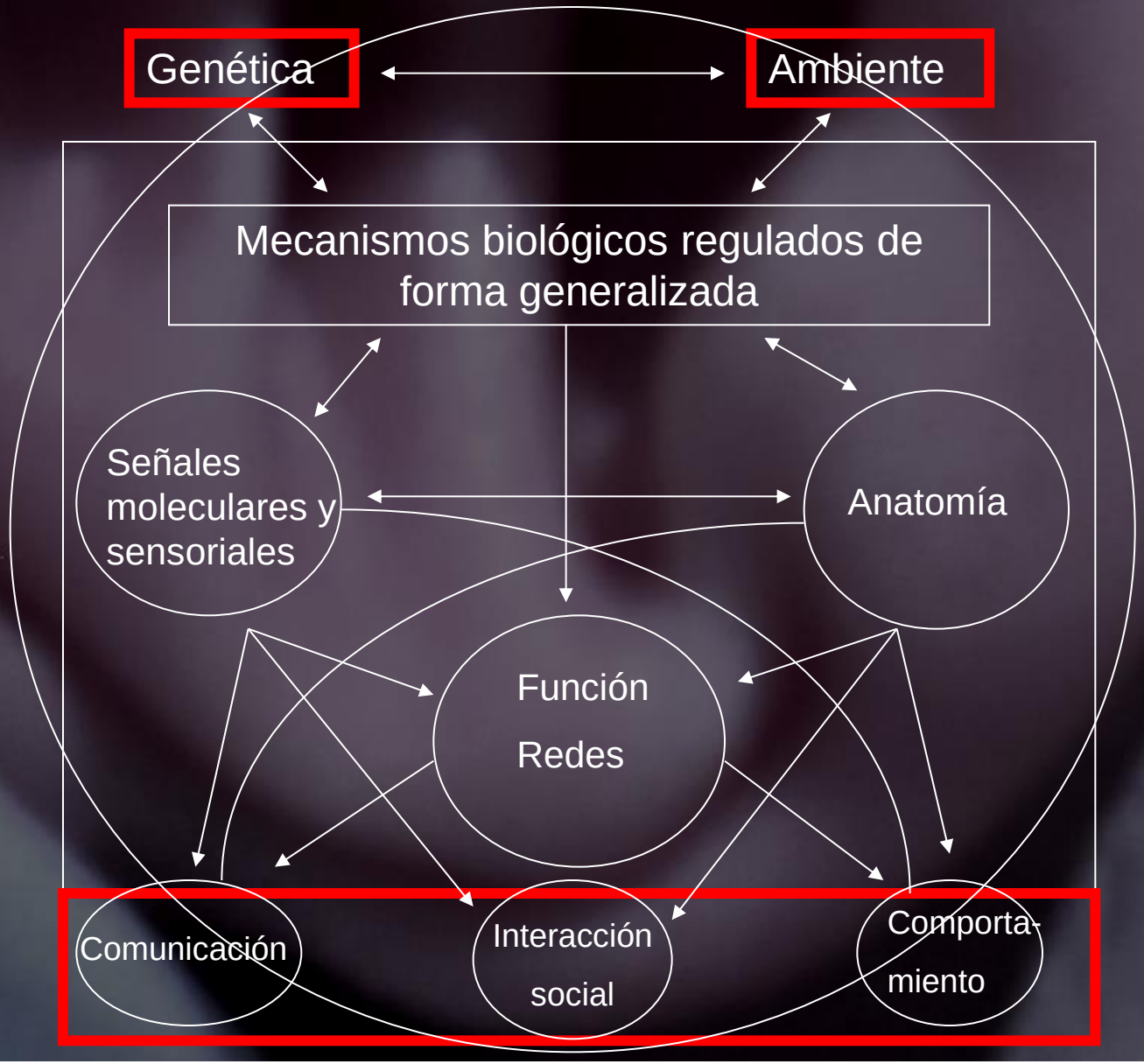
¿Bases biológicas del comportamiento e interacción social?



Yudofsky, 2008

Bases biológicas de los Trastornos del Espectro Autista

Hacia una comprensión holística del autismo



Bases biológicas de los Trastornos del Espectro Autista

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Heterogeneidad: un desafío para la investigación y los ensayos clínicos

Patogénesis

Gen/medio ambiente

Un gen específico, un factor ambiental o la combinación de ambos

(maduración, desarrollo, mercurio, PCB…)

↓

MECANISMO

Alteración molecular y mecanismos celulares

Alteración molecular o química específica

(aumento de excitación/inhibición)

↓

Tejido alterado, metabolismo

Reacción orgánica específica a una variedad de desencadenantes

(neuroinflamación, microgliosis, estrés oxidativo..)

Conectividad y procesamiento alterados

Tipo específico de proceso anormal

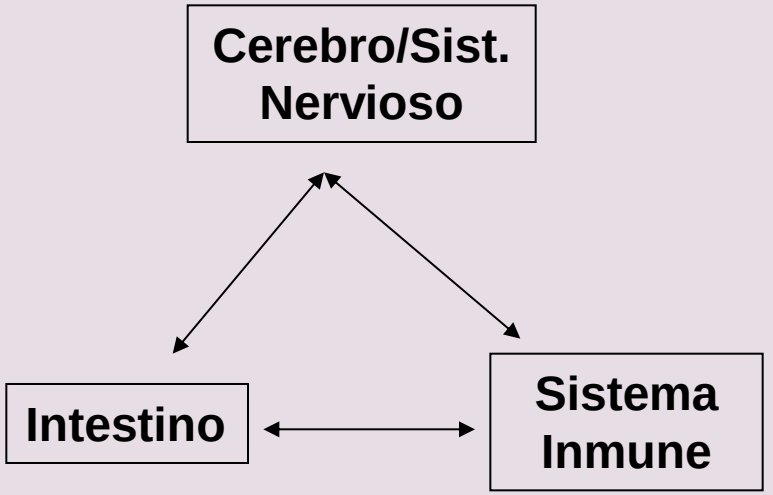
(…….)

FENOTIPO

Comportamiento, cognición,síntomas somáticos..

Determinado comportamiento con diferentes causas

Bases biológicas de los Trastornos del Espectro Autista



Intestino → Cerebro: aferencias del vago; neuropéptidos.

Cerebro → Intestino: endorfinas, neuropéptidos.

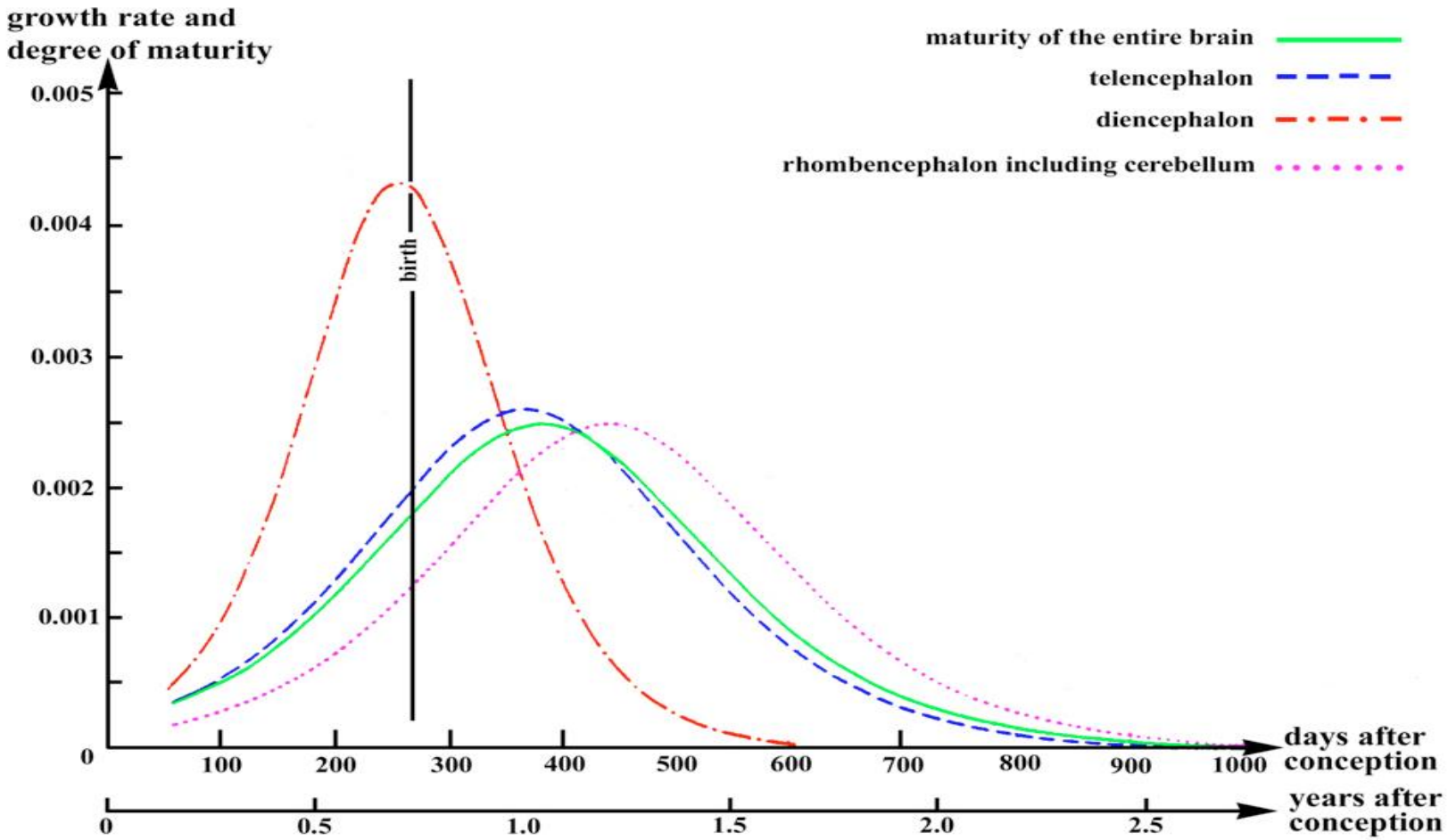
Sist. Inmune → Cerebro: citokinas, microglia

Cerebro → Sist. Inmune: endorfinas, neuropéptidos, cortisol

Sist. Inmune → Intestino: citokinas, GALT

Intestino → Sist. Inmune: neuropéptidos, productos microbianos

El Crecimiento del cerebro

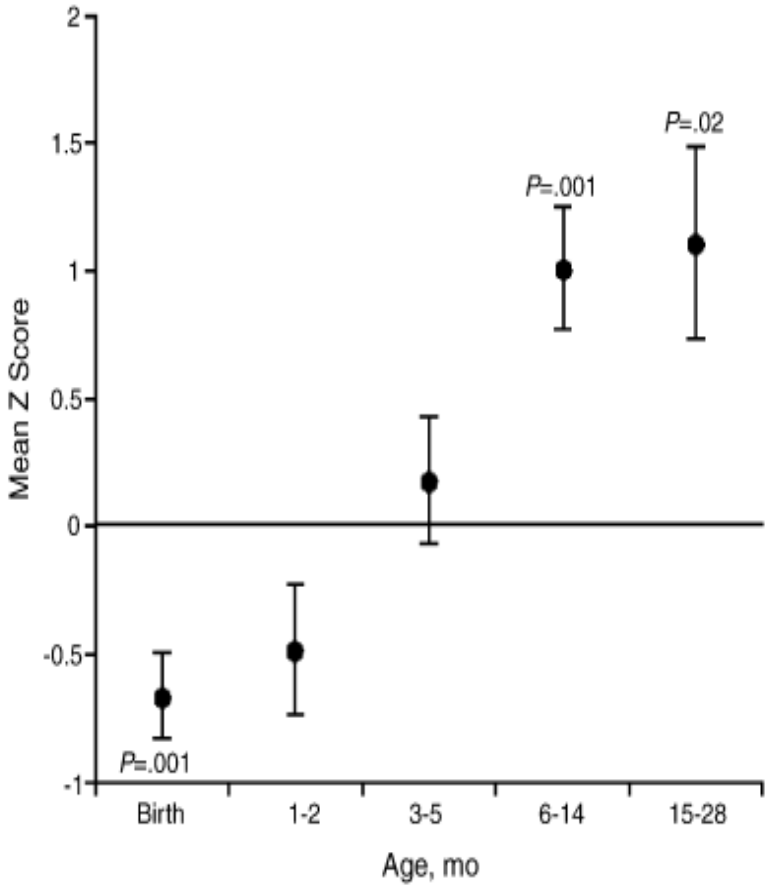


(Herschkowitz *et al.*, 1997)

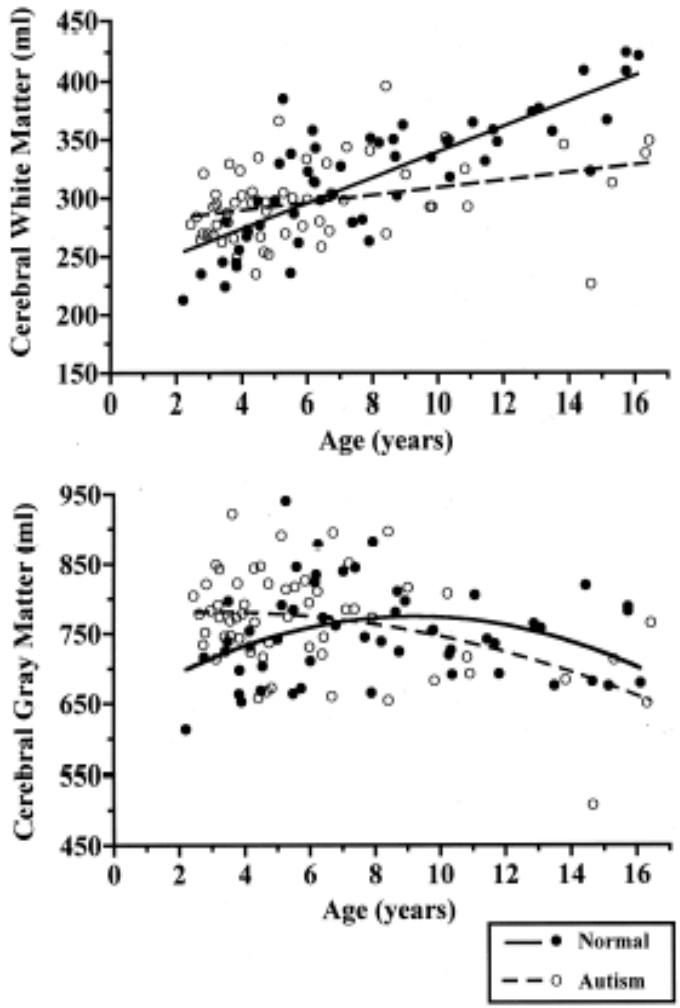
Disfunción neuroevolutiva 1

Courchesne et al. (2003; 2005).

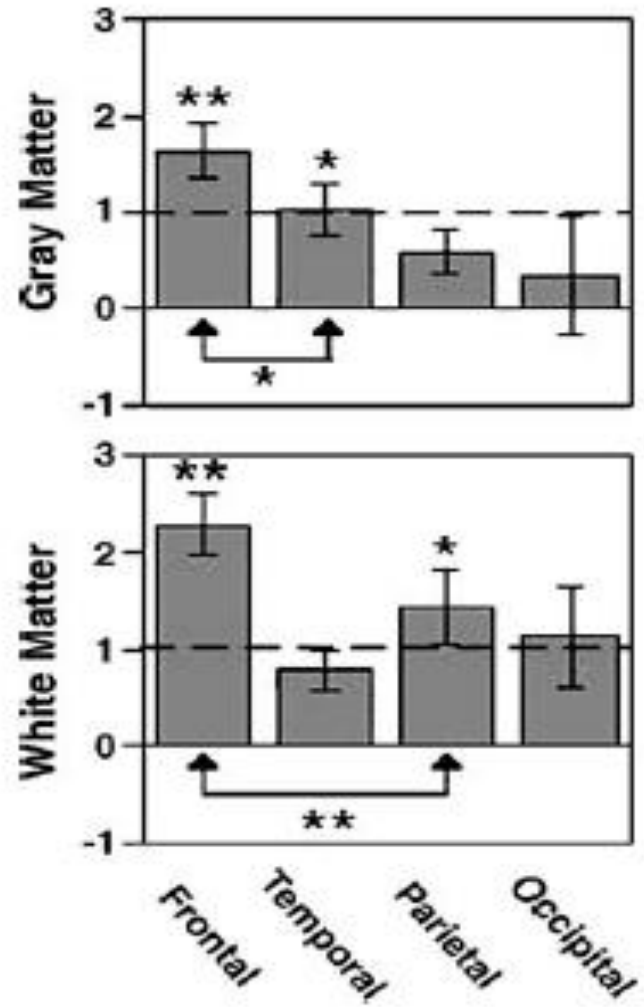
- Crecimiento temprano del cerebro muy acelerado
  - Antes de manifestarse los síntomas del autismo
- Después se detiene o se ralentiza el crecimiento
  - Al llegar a la adolescencia o la edad adulta



Disfunción neuroevolutiva 2
La estructura cerebral



Courchesne *et al* (2001)

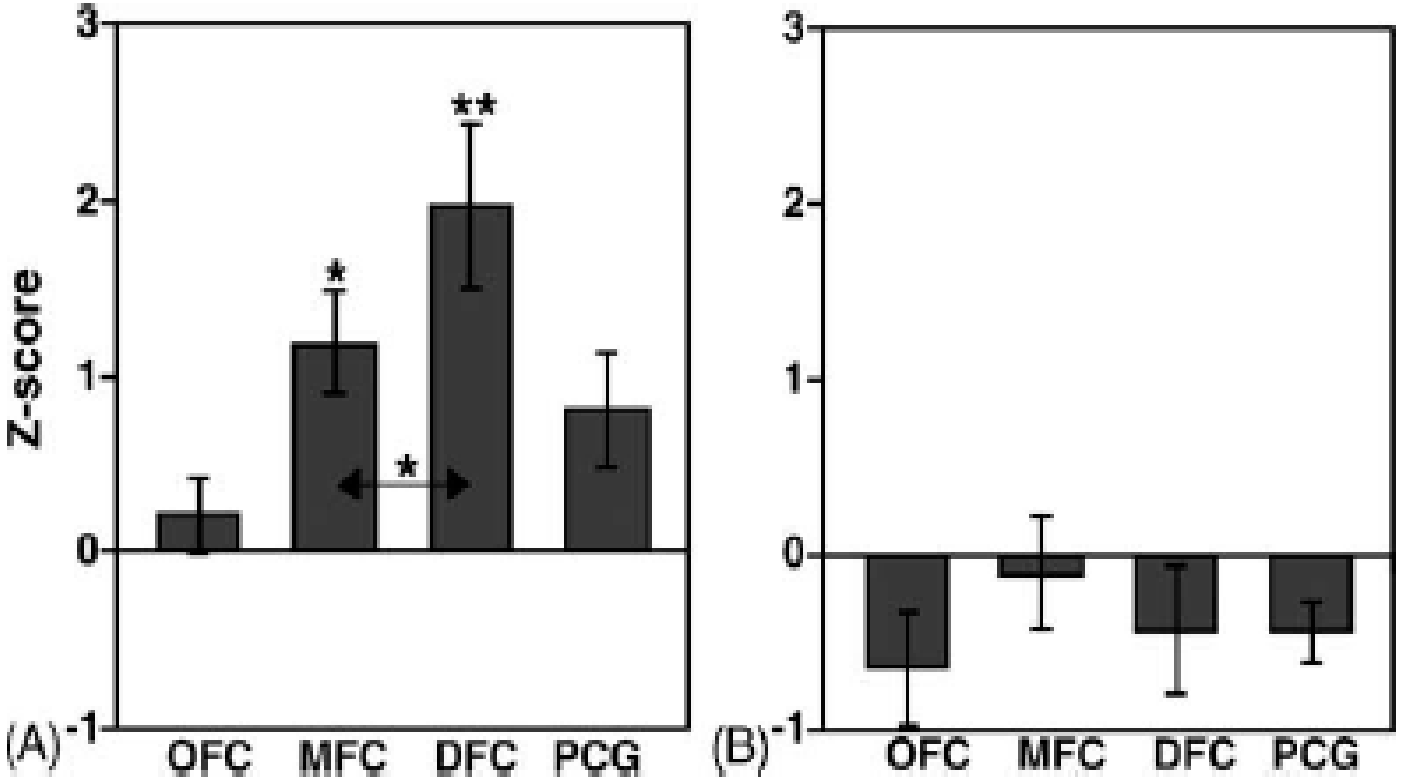


Carper *et al* (2002)

Disfunción neuroevolutiva 3
Diferencias de crecimiento en distintas regiones

Autistas de 2 a 4 años

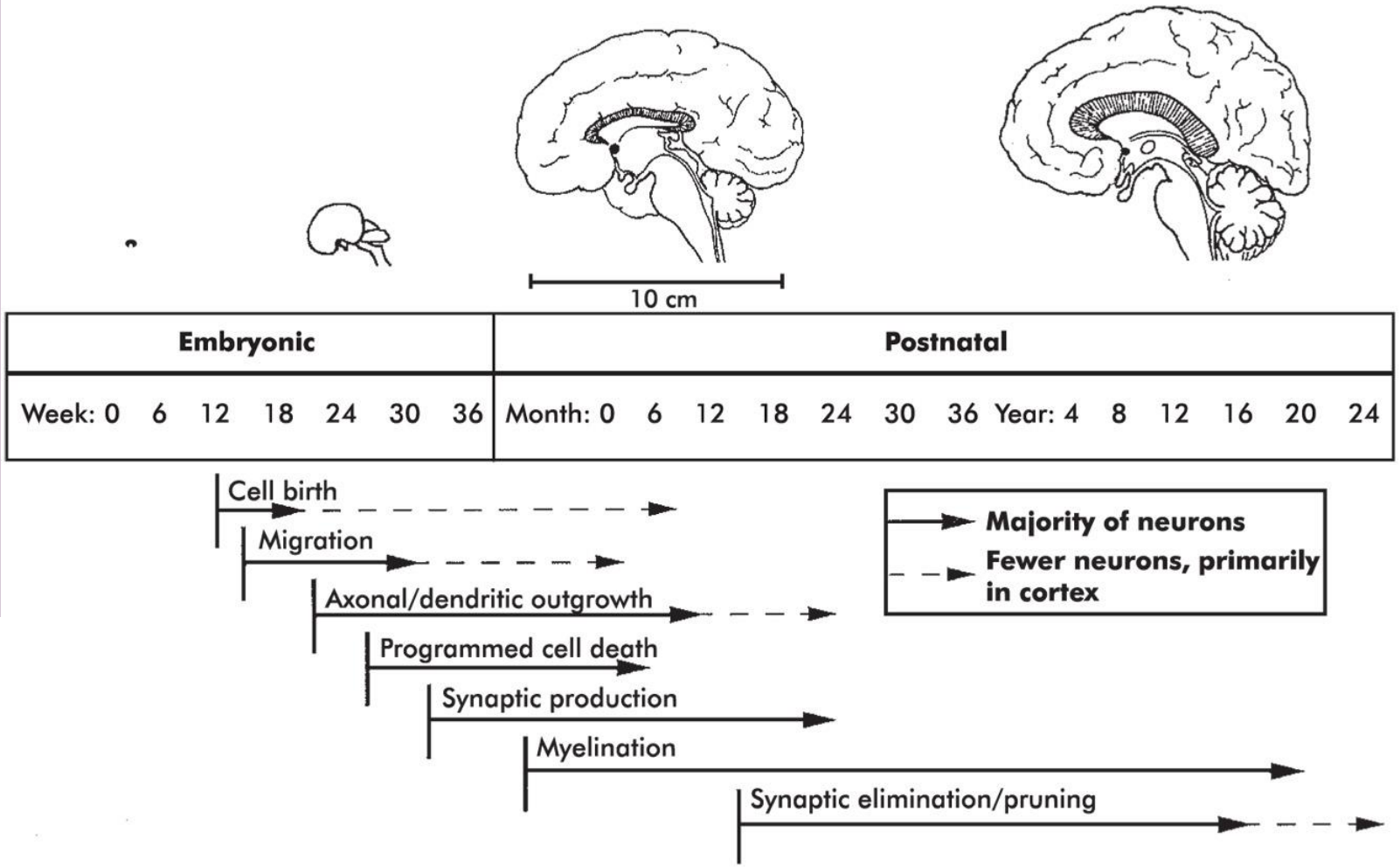
Autistas de 5 a 9 años



Carper y Courchesne (2005)

Estructura cerebral

- Alteraciones en el desarrollo cerebral en **cerebelo, corteza y sistema límbico**
  - Datos de neuroimagen
  - Datos de autopsias



Estructura cerebral

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

ESTUDIOS POSTMORTEM

- Regiones de déficit neuronal sin gliosis
  - Sugiere alteraciones de desarrollo cerebral patológico o lesiones en el feto
- Vermis cerebelar
  - Disminución del 25 % en el tamaño
  - Proyecciones corticales deficitarias (frontales, temporales, parietales)
  - Se han asociado al nivel intelectual en lugar de a autismo
  - Pueden remedar alteraciones frontales (atención, memoria, lenguaje) (Riva y Giorgi, 2000)
  - Lesiones en el vermis pueden dar síntomas autísticos
  - Número, tamaño y complejidad de células de Purkinje disminuidos (hallazgo postmortem más consistente en autismo)
- Patrones migratorios anómalos en tronco y en cerebelo (Bailey, 98)
- Tamaño y densidad de las minicolumnas de la corteza frontal y temporal disminuidos (Casanova, 2002)
- Alteraciones en la girificación (Piven, 1990)

Estructura cerebral

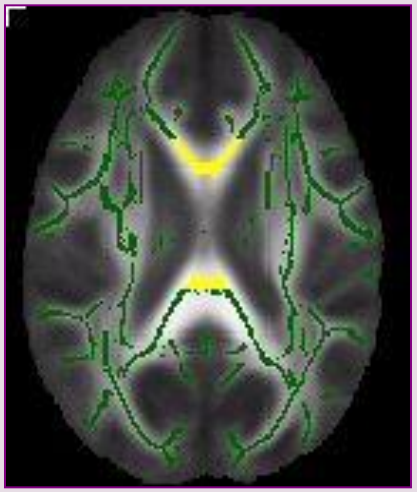
- **El desarrollo anómalo de las conexiones cortico-cerebelares podría interferir con el desarrollo cortical normal y atenuar el proceso de pruning (poda, que depende del establecimiento de conexiones fuertes y adecuadas)**
  - **Disfunción en los mecanismos que regulan el desarrollo del crecimiento axonal o la arborización dendrítica y el establecimiento de las conexiones sinápticas corticales (Zoghbi, 2003)**

- Compatible con hallazgos macroscópicos, de neuroimagen en vivos, de macrocefalia en los niños autistas, y de aumento de consumo de glucosa en niño autistas

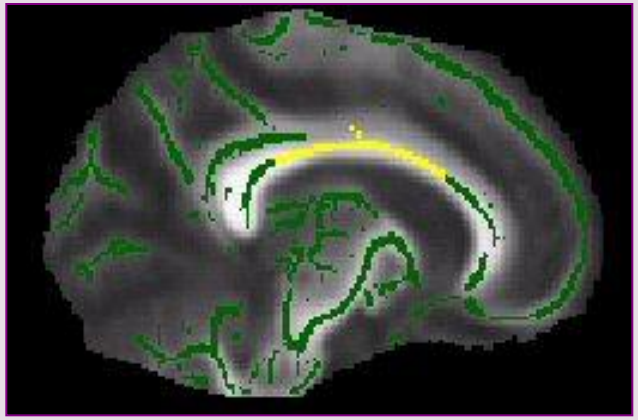
Método: estadísticas espaciales basadas en trayectorias (TBSS)

Coronal

Axial



Sagital



- Imagen gris de fondo: representa la media de la anisotropía fraccional (FA) de los 22 pacientes y 17 controles. En la imagen, mayor intensidad representa mayor anisotropía fraccional, lo que se puede ver en los tractos de sustancia blanca.

- Imagen superpuesta en **verde**: es un “esqueleto” que representa el centro de los principales tractos de sustancia blanca en todos los sujetos.

- Imagen superpuesta en amarillo : es la parte del esqueleto que representa el cuerpo del cuerpo calloso, según el atlas Johns Hopkins University DTI White Matter Atlas.

Alteraciones metabólicas

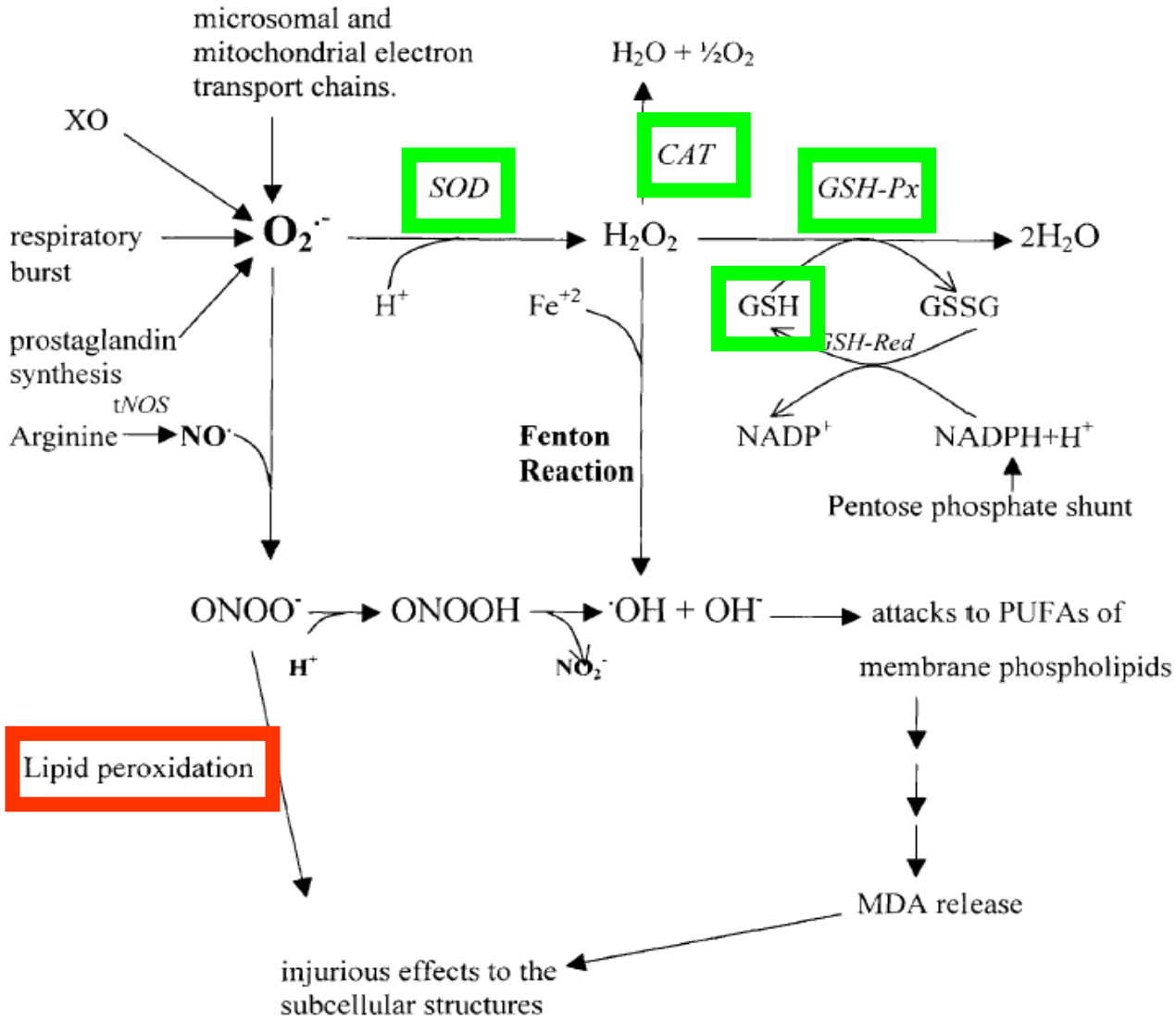
- Metabolismo de la serotonina
  - Un 30% de los autistas tienen aumentados los niveles de serotonina en sangre *(Ritvo, 1970);* solo prepúberes *(Mc Bride ,1998)*
  - Disminución de la síntesis de serotonina en tálamo y corteza frontal *(Chugani, 1997, 1999)*
  - Asimetría en la síntesis, con disminución fundamentalmente izquierda (PET) *(Chandana, 2005)*

- Aumento de opioides endógenos
  - Consistente con la elevada tolerancia al dolor

- Metabolismo oxidativo
  - Disbalances en el equilibrio oxidativo

Alteraciones metabólicas

METABOLISMO OXIDATIVO



Metabolismo oxidativo en autismo

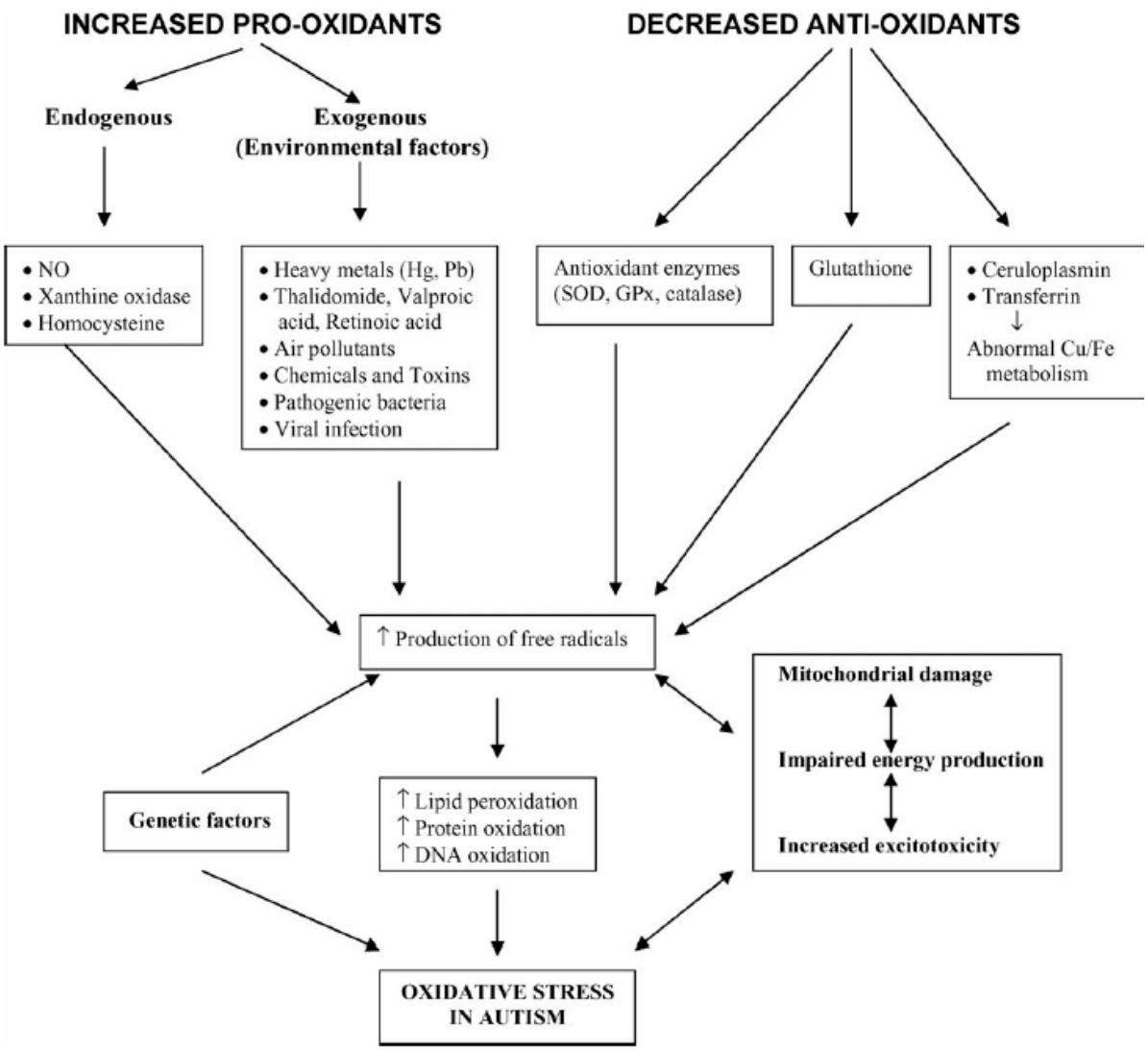


Fig. 1. Potential mechanism of oxidative stress in autism.

Chauhan and Chauhan, 2006

Alteraciones inmunológicas

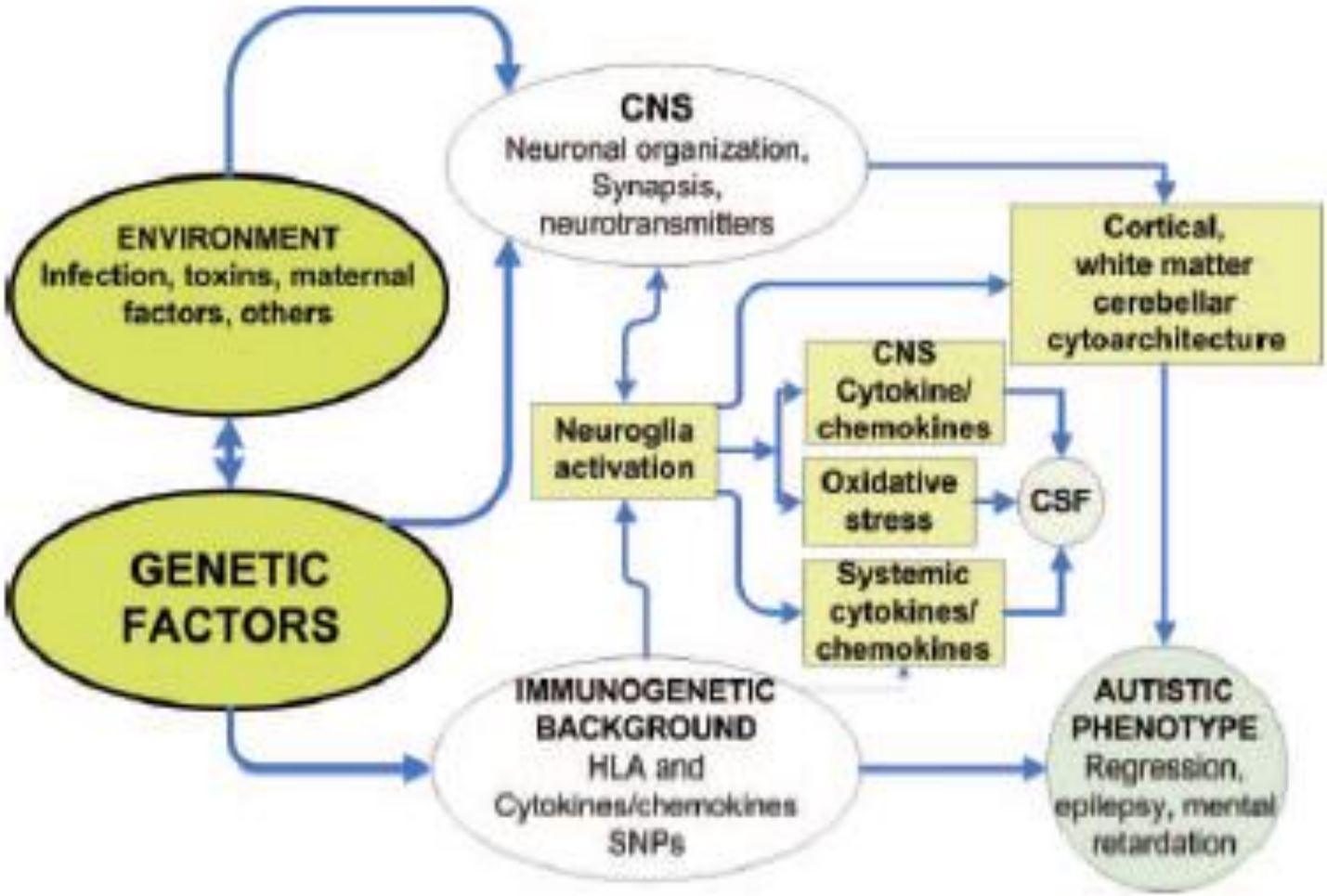


Figure 4. Hypothetical interactions of environmental and genetic factors that influence neuroglia activation, CNS organization and the presence of autism.

Metabolismo oxidativo en autismo

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

A. Chauhan, V. Chauhan / Pathophysiology 13 (2006) 171–181

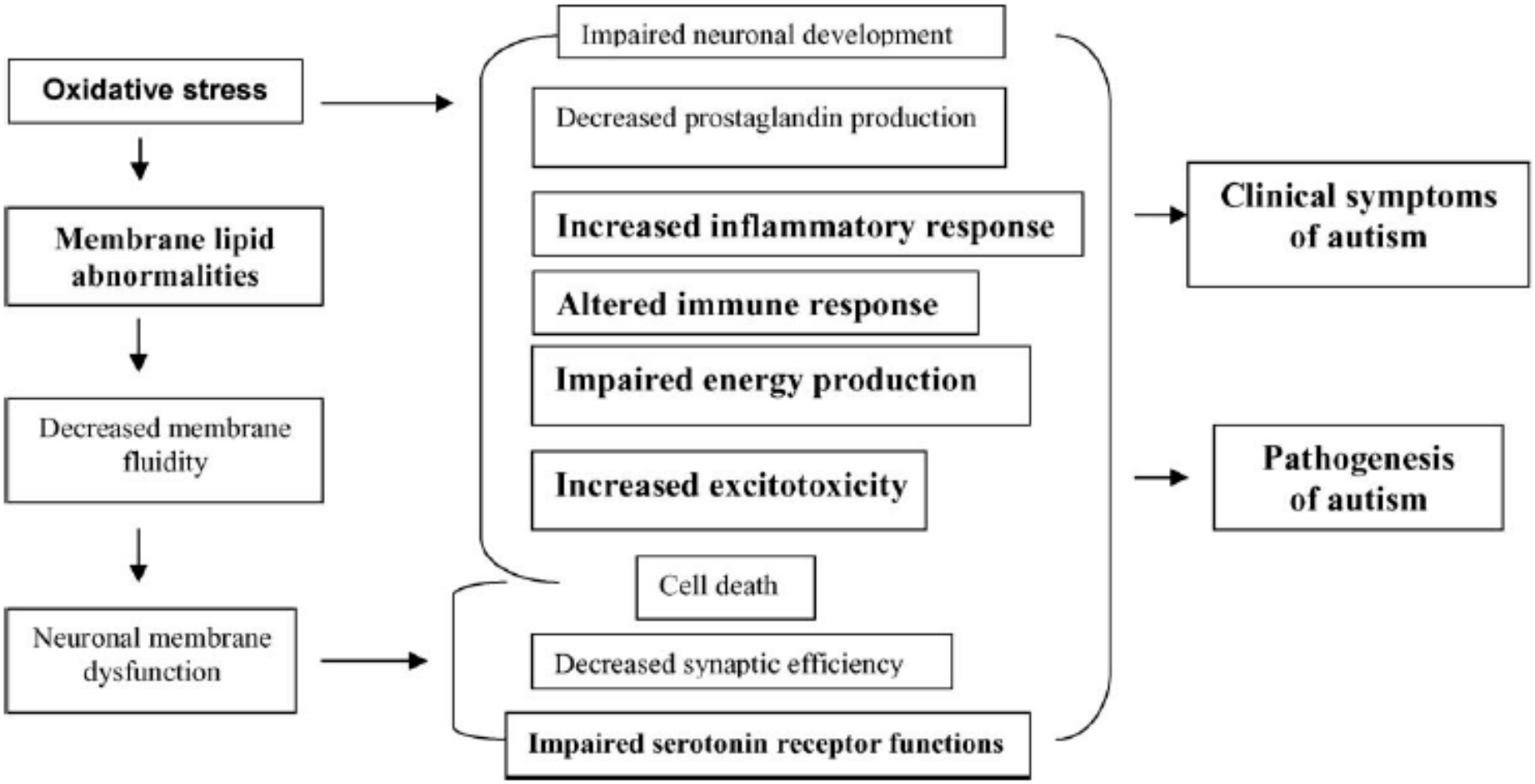


Fig. 2. Schematic depiction of potential mechanisms that may mediate neuronal dysfunction and clinical symptoms in autism.

Chauhan and Chauhan, 2006

Alteraciones inmunológicas

- Activación neuroglial y neuroinflamación en el cerebro de pacientes con autismo *(Vargas, 2005)*
- En sangre periférica:
  - Anomalías en células T, B y NK
  - Producción de autoanticuerpos
  - Aumento de citokinas proinflamatorias *(Gupta et al.,1998; Singh et al., 1997; Singh et al., 2002; Vojdani et al., 2002; Jyonouchi et al., 2001)*.
  - Anticuerpos contra antígenos del SNC
  - Disminución de inmunoglobulinas y complemento
  - Anticuerpos en las madres de autistas contra proteínas cerebrales fetales (Zimmerman, 2006)

Alteraciones inmunológicas

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

INFECCIONES

- No tienen más infecciones que niños no autistas
- Se ha descrito clínica autista siguiendo una variedad de infecciones congénitas
  - Su variedad parece no específica; probablemente es el momento, el área o circuitos afectados lo relevante
  - Se han descrito “autismos” reversibles siguiendo una afectación temporal bilateral por herpes

VACUNAS

Wakefield Lancet 1995

…the relative risk of developing Crohn's disease in the vaccinated group was 3.01 (95% CI 1.45-6.23) and of developing ulcerative colitis was 2.53 (1.15-5.58).

VACUNAS

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Wakefield Lancet 1998

Consecutive series of children with chronic enterocolitis and regressive developmental disorder

12 children (mean age 6 years [range 3-10], 11 boys) were referred to a paediatric gastroenterology unit with a history of normal development followed by loss of acquired skills, including language, together with diarrhoea and abdominal pain.

Children underwent gastroenterological, neurological, and developmental assessment and review of developmental records. Ileocolonoscopy and biopsy sampling, MRI, EEG, and lumbar puncture were done under sedation.

Onset of behavioural symptoms was associated, by the parents, with measles, mumps, and rubella vaccination in eight of the 12 children, with measles infection in one child, and otitis media in another.
All 12 children had intestinal abnormalities, ranging from lymphoid nodular hyperplasia to aphthoid ulceration…chronic inflammation in the colon in 11 children and reactive ileal lymphoid hyperplasia in seven, but no granulomas.

Behavioural disorders included autism (nine), disintegrative psychosis (one), and possible postviral or vaccinal encephalitis (two).

Investigación triple vírica y autismo:

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Estudio de una cohorte retrospectiva de 537.303 niños nacidos entre 1991-1998 en Dinamarca. No encuentra exceso de riesgo. RR 0.83 (CI 95% 0.65 a 1.07)

New Engl J Med 2002;347:1477–82. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, and others. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism.

Estudio caso control Reino Unido. 1010 casos y 3671 controles ajustados por edad. No se encuentra asociación OR 0.86 (95% CI 0.68-1.09). **Ajustado por edad, año, sexo, peso, edad gestacional, educación materna y nivel socioeconómico.

Lancet. 2004 Sep 11;364(9438):963-9. MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. Smeeth L, Cook C, Fombonne E, Heavey L, Rodrigues LC, Smith PG, Hall AJ. Department of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene andTropical Medicine, London, UK. autism@lshtm.ac.uk

VACUNAS

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Triple vírica y autismo:

RECTIFICACIÓN DEL LANCET (Lancet 2004;363)

sobre su estudio publicado en 1998

"Consideramos ahora que es el momento adecuado para retractarnos formalmente de la interpretación de los resultados del artículo. Deseamos dejar claro que en dicho artículo no se establecía ninguna relación causal entre la vacuna triple vírica y el autismo, dado que los datos eran insuficientes". Dos de los 12 autores de aquella investigación se han negado a retractarse.

VACUNAS

- **Since 1998, 10 of the 13 authors have withdrawn their support of the study.**

- **Enero 2010. British Medical Council:**

No casos consecutivos, sino seleccionados positivamente

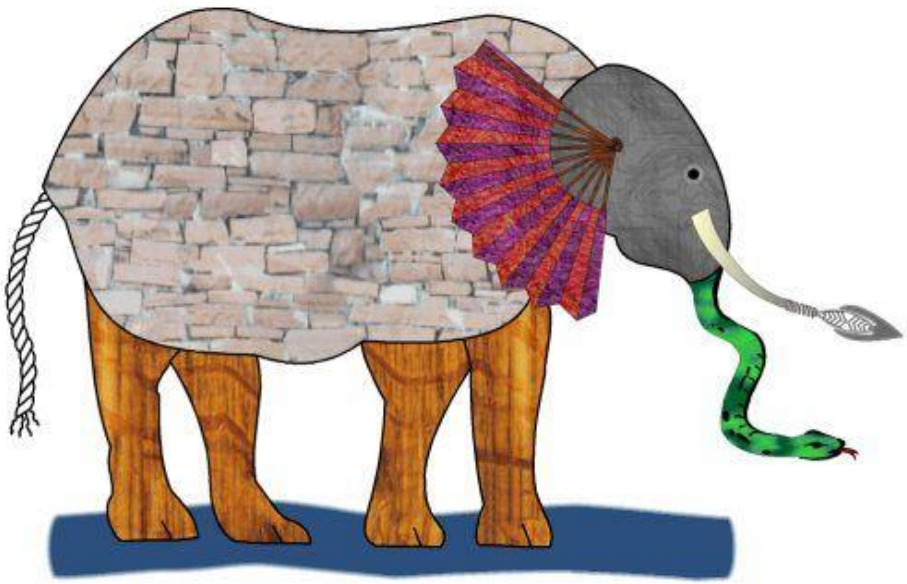
Investigación parcialmente financiada por los abogados de las familias que tenían denunciadas a las compañías farmacéuticas

Comportamiento no-ético realizando exploraciones invasivas a los niños en contexto “clínico”

La Health Protection Agency, del Reino Unido atribuye un brote de sarampión entre 2008-2009 a la disminución del número de niños que son vacunados con la triple vírica

2011. Dr. Stephen Walker, Universidad de Wake Forest en Carolina del Norte está examinando a 275 niños con autismo regresivo y enfermedad intestinal – y de los 82 niños examinados hasta ahora, 70 han dado positivo para el virus de sarampión..todos han dado positivo para la cepa vacunal y ninguno para la cepa silvestre".

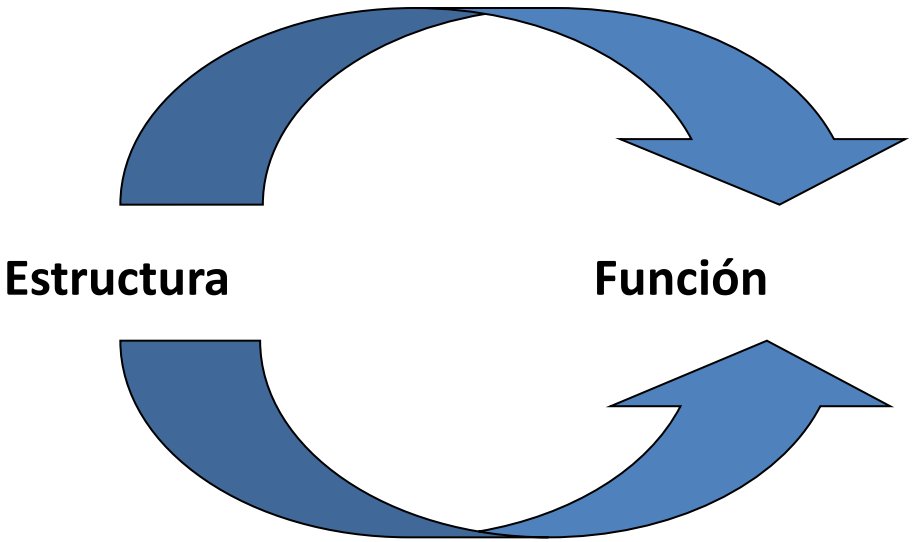
Bases biológicas de los Trastornos del Espectro Autista



Seis hindúes sabios, inclinados al estudio, quisieron saber qué era un elefante. Como eran ciegos, decidieron hacerlo mediante el tacto. El primero en llegar junto al elefante, chocó contra su ancho y duro lomo y dijo: «Ya veo, es como una pared». El segundo, palpando el colmillo, gritó: «Esto es tan agudo, redondo y liso que el elefante es como una lanza». El tercero tocó la trompa retorcida y gritó: «¡Dios me libre! El elefante es como una serpiente». El cuarto extendió su mano hasta la rodilla, palpó en torno y dijo: «Está claro, el elefante, es como un árbol». El quinto, que casualmente tocó una oreja, exclamó: «Aún el más ciego de los hombres se daría cuenta de que el elefante es como un abanico». El sexto, quien tocó la oscilante cola acotó: «El elefante es muy parecido a una soga».

Y así, los sabios discutían largo y tendido, cada uno excesivamente terco y violento en su propia opinión y, aunque parcialmente en lo cierto, estaban todos equivocados. *"Parábola de los Seis Sabios Ciegos y el Elefante".*
Atribuida a Rumi, sufí persa del s. XIII.

Bases biológicas de los Trastornos del Espectro Autista



La estructura puede ser tanto causa como consecuencia de la función

No tenemos que elegir entre el huevo o la gallina

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Unidad de Psiquiatría de Adolescentes

HOSPITAL

AMI-TEA

Programa para la Atención Médica Integral a la población con Trastorno del Espectro Autista

(AMI-TEA)

NECESIDADES DETECTADAS

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- Diagnóstico y diagnóstico diferencial de patología médica de personas que no expresan bien el dolor.

- Atención a problemas relacionados con el funcionamiento de la vida diaria: alimentación, sueño, control de la salud dental.

- Evaluación/descarte orgánico de descompensaciones conductuales a demanda del médico de atención primaria.

- Realización de pruebas complementarias.

- Derivación, coordinación y seguimiento de patologías que precisen la intervención de otras especialidades médicas, con establecimiento de acuerdos previos con las especialidades de más probable necesidad de intervención.

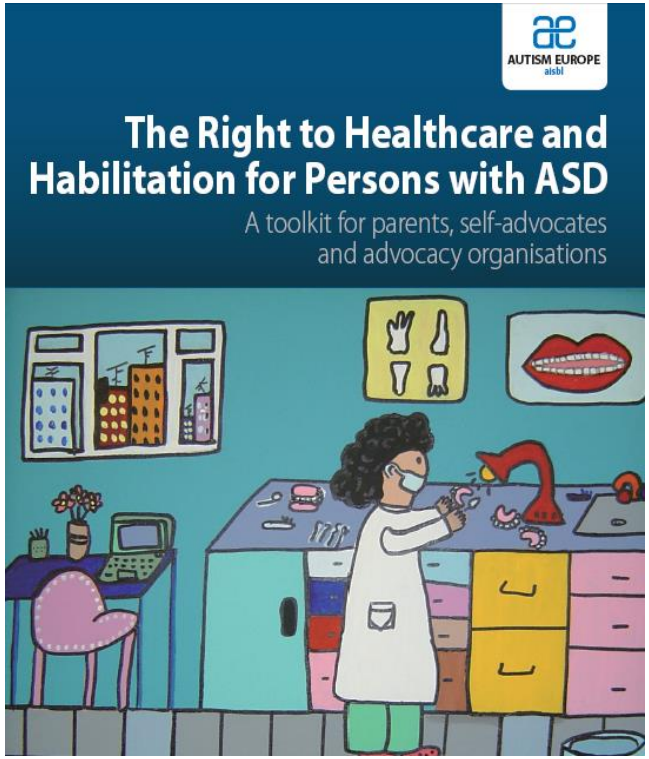
- Coordinación con las asociaciones y Centros Específicos en temas relacionados con la salud física de los individuos TEA.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

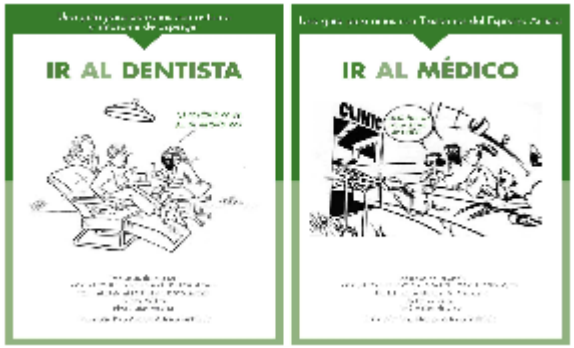
Declaración: Autismo Europa

"Access to the ordinary healthcare services and receive the care that is appropriate to their health needs, in accordance to the same standards afforded to other ill persons"

Position paper on care for persons with Autism Spectrum Disorders, Autism Europe, 2010



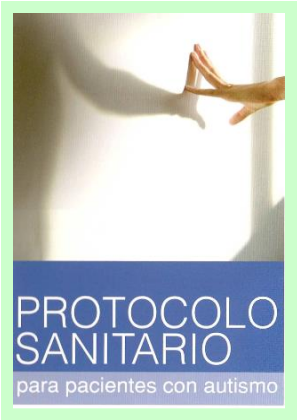
GUÍAS DE BUENA PRÁCTICA



(Rosa Álvarez et al, 2009)

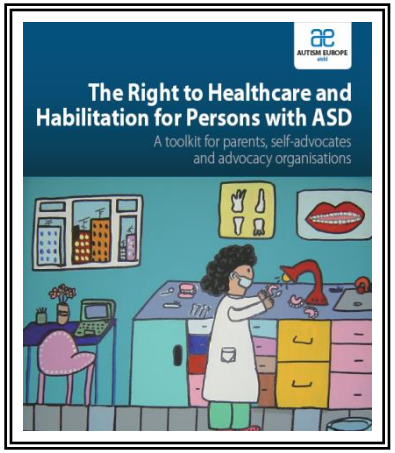
Autismo Andalucía

2007 y 2009

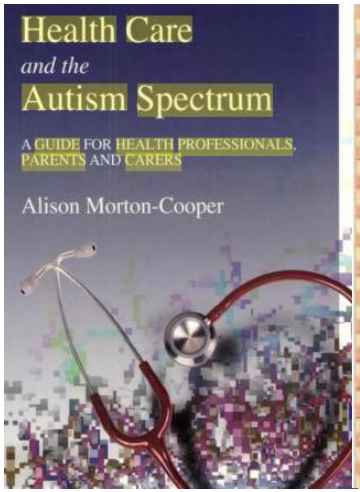


Autismo Galicia, 2007

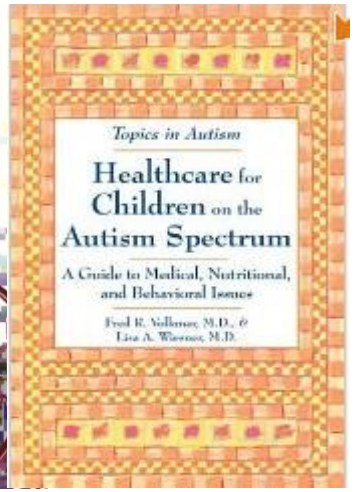
Autismo Castilla León, 2009



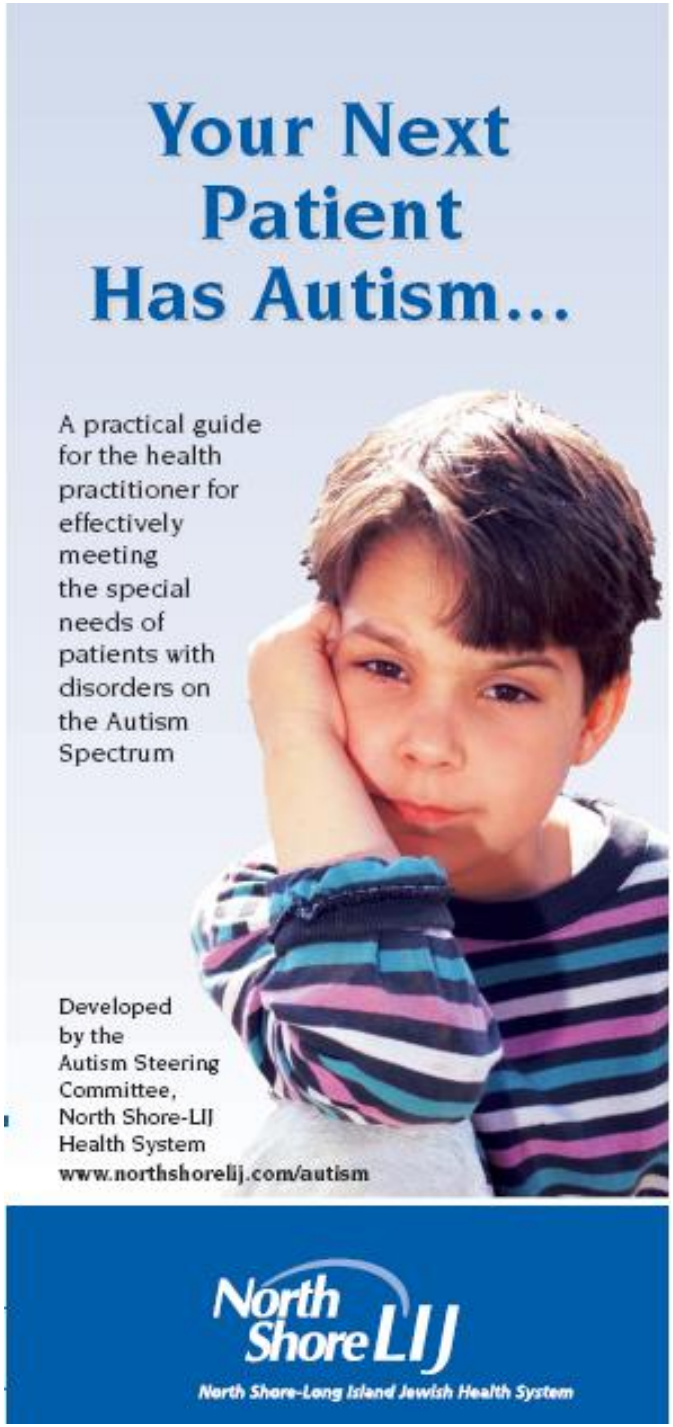
Autismo Europa, 2010



2004



2004



Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Nueva York Hospital.

- **Paciente con autismo entra por la puerta: ¡reajustar expectativas!**
- **Dirigirse al paciente directamente (si no es posible, al acompañante)**
- **No utilizar metáforas, bromas…**
- **Adaptarse al sistema de comunicación y nivel de comprensión del paciente.**
- **Adecuar los tiempos a las necesidades del paciente: tener en cuenta dificultades de comprensión, atención, ejecución, etc.**

Características específicas de la respuesta a la enfermedad en TEA

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Cualquier patología médica puede afectar al comportamiento y al procesamiento cognitivo, produciendo:

- **Dolor y malestar:** producen irritabilidad y pueden alterar el nivel de alerta/vigilancia e impedir el progreso educativo
- **Disminución de la eficiencia del procesamiento mental:**
  - Reducir las ya precarias capacidades cognitivas y competencias de comunicación
  - Alterar la capacidad de atención
  - Desorganización
  - Confusión
  - Frustración, agresividad
  - Problemas perceptivos

Características específicas

Signos frecuentes de patología médica intercurrente

- *Comportamiento autolesivo*
- *Cabezazos*
- *Alteraciones en el sueño*
- *Agresividad*
- *Alteraciones en el comportamiento*
- *Empeoramiento del nivel funcional previo*

PROGRAMA AMI-TEA

Dada la gravedad del cuadro clínico de personas con autismo, la alta frecuencia de trastornos orgánicos y problemas de salud relevantes asociados, así como las características de esta población en cuanto a su capacidad de expresar sus necesidades y sus dificultades, y para entender el mundo que les rodea, se considera que las personas con TEA, requieren una atención sanitaria preferente y singular.

Unas 6.000 personas en la CM (3-17 años)

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Diagnóstico diferencial orgánico en TGD. Dra. Barredo. Servicio de Neuropediatría del HGGM.

INTRODUCCIÓN:

Dx etiológico:
Predecir pronóstico
Riesgo de recurrencia.
Tratamiento etiológico

- Dx sindrómico……Base neurobiológica.

- **Etiología: Dx específico.** Etiología compleja.

Valoración exhaustiva neuropediatra.
Múltiples pruebas y evaluaciones.
Resultados con muy baja positividad.

- Optimizar rendimiento estudio etiológico TEA proponiendo **protocolo diagnóstico** tras:

  1.-Revisión bibliográfica

  2.-Revisión de 200 HC de TEA. Protocolo Dx.

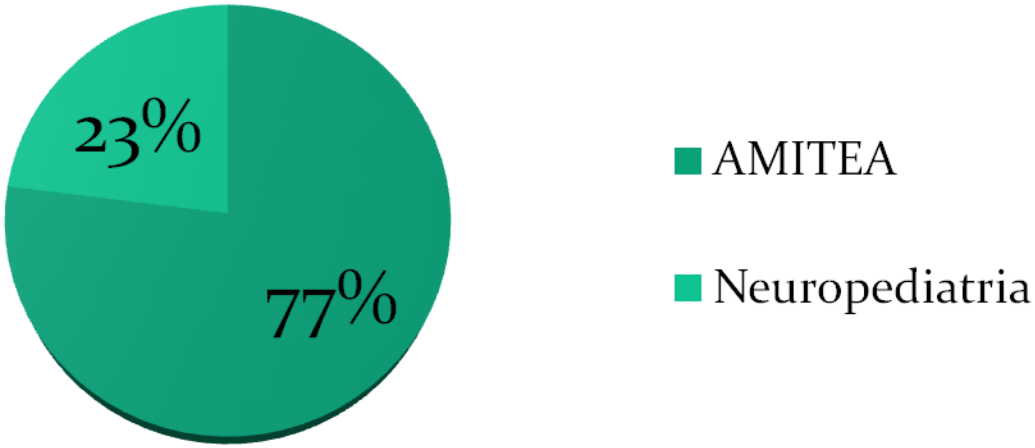
Se aplicará a 50 enfermos.

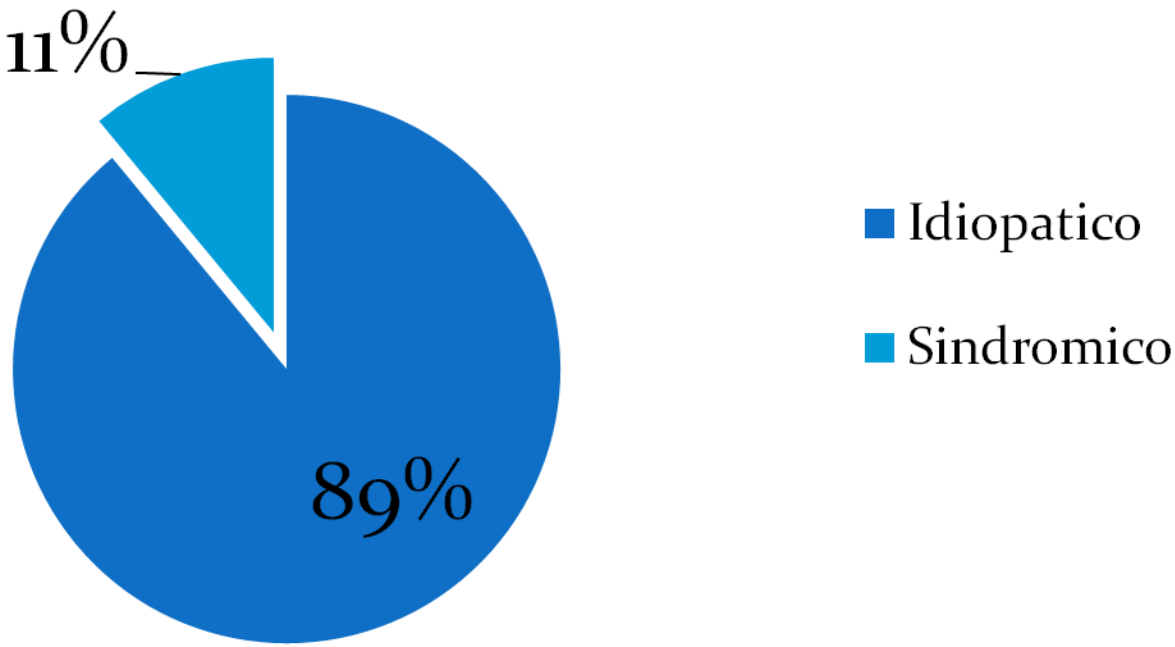
SINDROMICO (11-37%)

- Causa conocida
- Marcadores biológicos
- Otras manifestaciones
- Determinado por el trastorno primario
- Casos graves
- RM casi constante

IDIOPÁTICO

- Causa desconocida
- Ausencia marcador biológico
- Trastorno puro
- Predominio masculino
- Amplio espectro de gravedad
- RM en el 70%





n:200

Síndrome plurietiológico:

- Etiología compleja y en la mayoría no se logra diagnóstico .
- Múltiples estudios, pruebas complementarias.

a) **No genéticas:**
Tóxicos, factores teratogénicos e infecciones prenatales.

a) **Genéticas:**
Metabólicas, sindrómicas

1.-DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO:

- 10-30%.
- Aumenta si RM.
- Diferencias entre casos seleccionados y pruebas aplicadas.

Rutter M, Bailey A, Bolton P, Le Couteur A. Autism and known medical conditions: myth and substance**. J Child Psychol Psychiatry 1994**

Gillberg C, Coleman M. Autism and medical disorders: a review of the literature. **Dev Med Child Neurol 1996**; 38: 191-202.

How commonly are known medical conditions associated with autism? **J Autism Dev Disord 1998**; 28: 273-8. 35.

SINDRÓMICO

- **Tr. Genéticos:**

– X frágil : 2-5%
– Rett
– Angelman - Prader-Willi : 1-2%.
– Down, Turner, Síndrome XYY, tetrasomìa parcial del 15
– E Tuberosa 3-4% . NF. Hipomelanosis Ito.

Pequeña parte de los pacientes diagnosticados de TEA.

Metabólico:

- Fenilcetonuria
- Déficit de biotinidasa.
- Alteraciones de NT.
- Deficiencia de acido fólico, de creatina.
- Alteraciones en el metabolismo de las purinas.
- Adrenoleucodistrofia.

Menos del 5% de los casos.

Sd. Genéticos:

– Tetrasomia parcial 15 (15q), Angelman (15q), esclerosis tuberosa (9q, 16p), X frágil, Rett y Turner

- **Genes:** cromosoma 15 (región 15q11-q13, 1-2% de los pacientes),cromosoma 7 (región 7q31-q33 y 7q22), cromosoma 16 (región 16p11.2) y cromosoma 2 (reg 2q37).

2.-IDIOPÁTICO

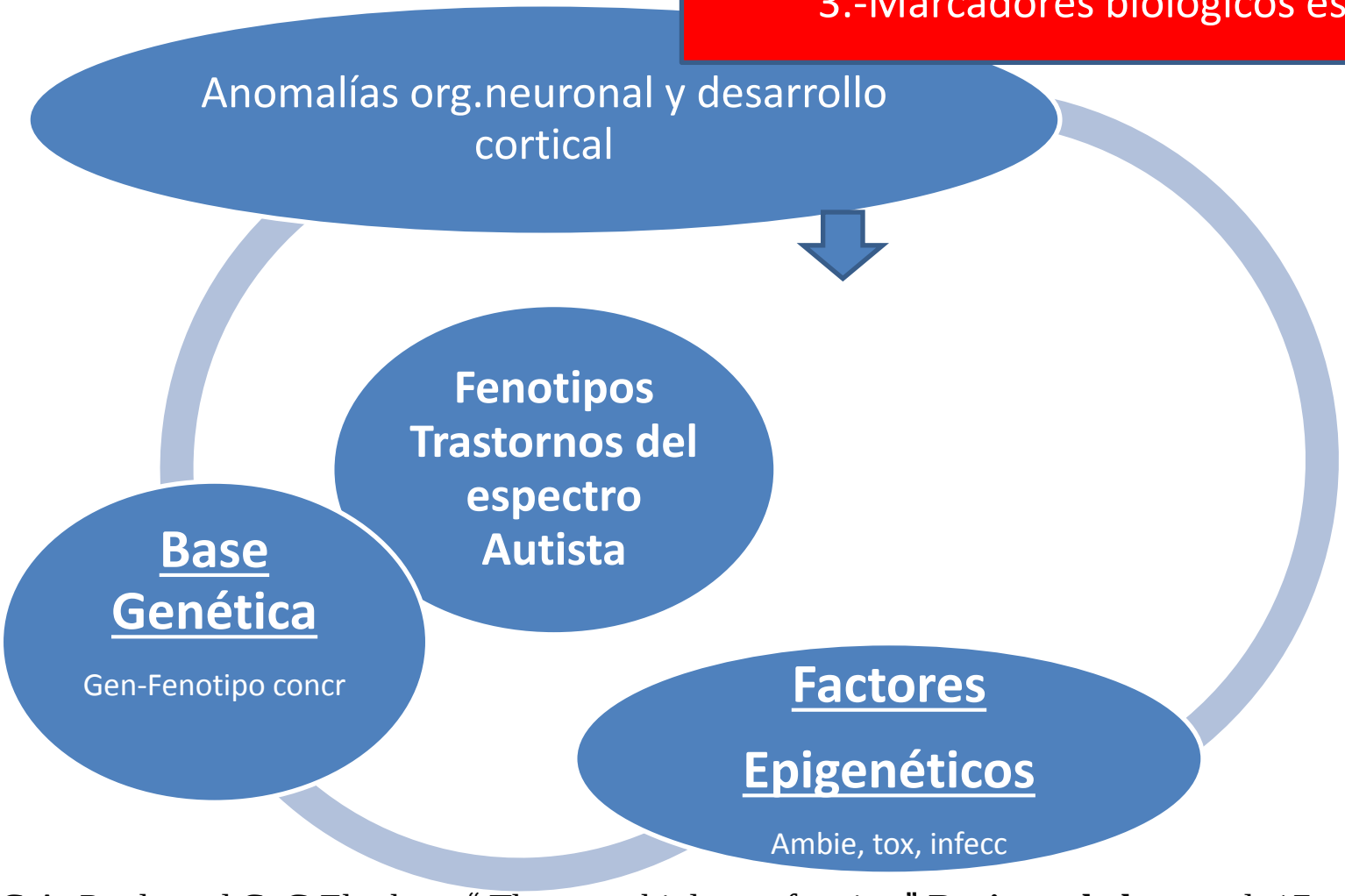
- Mayoría de TEA dentro autismo “idiopático”.

- Heredabilidad 90%. :

- Gran diferencia entre sexos (9:1 Asperger).
- Concordancia monocigotos 90% (factores epigenético)
- RR siguiente embaraz

- Heterogeneidad genética y fenotípica.
- Mecanismos genético

1.-Entender base neurológica del autismo
2.- Identificar grupos más homogéneos
3.-Marcadores biológicos específicos



.-C.A. Pardo and C. G Eberhart, " The neurobiology of autism" **Brain pathology**, vol, 17, no 4,pp 434-44, **2007**

PROTOCOLO DX ETIOLÓGICO:

- Origen multicausal → ltiples pruebas.

Pocos Protocolos. Academia Americana de Pediatría.

P.A. Filipek, MD; P.J.Accardo, MD;S.Ashwal, MD; G.T. Baranek, PhD et al Practice parameter: screening and diagnosis of autism. American academy of neurology, April 2000.

C.Steiner, M. Mantovani, A. Marques de Faria. Genetic and neurological evaluation in a simple of individuals with pervasive developmental disorders. Arq. Neuro-psiquiatr vol. 61 no.2A June 2003.

- Qué pruebas y orden.

1.- Historia clínica y antecedente familiares.
2.- Exploración física (manchas cutáneas..)
3.-Descartar problemas auditivos y visuales.
4.-Estudio genético (cariotipo y genética molecular para X frágil).

AF,
Fenotipo característico.

→ Genética molecular: Rett, Angelman, Prader Willi.

AF, RM, ausencia cribado neonatal

→ Aminoácidos y ácidos orgánicos.
TSH y T4.
Láctico. Piruvico, EAB, CPK, Hemograma, colesterol

Convulsiones, actividad EEG, regresión comunicación y social

→ EEG vigilia y sueño

No de rutina. Solicitar según hallazgos previos.

→ RMN cerebral,
Biopsia muscular y piel (actividad enzimáticas, CRM).

Artigas Pallarès, J. 2005

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Comorbilidad e investigación. Programa AMI-TEA. Dra. Llorente. Servicio de Psiquiatría del HGGM.

COMORBILIDAD

- ENFERMEDADES MÉDICAS SUBYACENTES
- ENFERMEDADES MÉDICAS INTERCURRENTES
- COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA
- ESTUDIOS DE MORTALIDAD

PATOLOGÍA SUBYACENTE

- En el 6-15% de los pacientes con TEA se puede encontrar una etiología específica
- Importante realizar el diagnóstico diferencial de causas orgánicas conocidas por:
  - Valoración del riesgo genético (ej. sdr X frágil).
  - Aproximaciones terapéuticas más precisas (ej algunas metabolopatías)
  - Pronóstico
  - Detección de lesiones sindrómicas.

PATOLOGÍA SUBYACENTE

- Síndrome de X Frágil
- Esclerosis tuberosa
- Neurofibromatosis tipo I
- Enf. relacionadas con 15q11-q13
- Sdr CHARGE
- Sdr de Moebius
- Delección del cr. 2q37
- Delección del cr. 13
- Sdr de Cohen
- Sdr de Cowden
- Sdr de De Lange
- Hipomelanosis de Ito
- Sdr de Smith-Lemli-Opitz
- Mutaciones del gen ARX
- Sdr 47 XYY
- Sdr de Smith-magenis
- Sdr de Velocardiofacial
- Distrofia Miotónica (Enfermedad de Steinert)
- Sdr de Timothy
- Sdr de Sotos
- Sdr de Lujan-fryns
- Síndrome de down
- Enfermedades metabólicas

PATOLOGÍA INTERCURRENTE

Cualquier patología médica puede afectar al comportamiento y al procesamiento cognitivo, produciendo:

- Dolor y malestar: producen irritabilidad y pueden alterar el nivel de alerta/vigilancia e impedir el progreso educativo
- Disminución de la eficiencia del procesamiento mental pudiendo:
  - Reducir las ya precarias capacidades cognitivas y competencias de comunicación
  - Alterar la capacidad de atención
  - Desorganización
  - Confusión
  - Frustración, agresividad
  - Problemas perceptivos

PATOLOGÍA INTERCURRENTE

EPILEPSIA I

- Crisis epilépticas en 11-39% de autistas
- Asociadas con **+** frecuencia: crisis parciales complejas con afectación focal de lóbulos temporales
- Mayor frecuencia si:
  - Retraso mental severo
  - Déficit motor
  - Trastorno médico subyacente
  - Historia familiar de epilepsia
- 2 picos de inicio:
  - Antes de los 5 años de edad
  - Adolescencia

PATOLOGÍA INTERCURRENTE

EPILEPSIA II

- Las alteraciones epileptiformes en el EEG son frecuentes (10-72 %)
- Las consecuencias de las crisis subclínicas en lenguaje, cognición y conducta, no están claras.
- No hay evidencia sobre la recomendación o no de tratar las anomalías del EEG.

PATOLOGÍA INTERCURRENTE

EPILEPSIA III

- El tratamiento anticonvulsivante en pacientes TEA con epilepsia se rige por los mismos criterios que en la población general
- Un estudio de mortalidad danés en TEA: casi 1/3 de las muertes estaban relacionadas con la epilepsia.

PATOLOGÍA INTERCURRENTE

PATOLOGÍA DIGESTIVA I

- Presente en 46-85% de los pacientes
- En un estudio trasversal con grupos controles pareados, la presencia a lo largo de la vida de síntomas gastrointestinales (incluyendo alt. del ritmo intestinal, estreñimiento frecuente, vómitos frecuentes y dolor abdominal frecuente) fue:
  - 70% en niños con TEA
  - 42% en niños con otras alteraciones del desarrollo ($p=0,03$)
  - 28% en niños sin alteraciones del desarrollo ($p<0,001$)

PATOLOGÍA INTERCURRENTE

PATOLOGÍA DIGESTIVA II

Estudios endoscópicos en niños con TEA han evidenciado altas tasas de:

- Hiperplasia nodular linfoide
- Evidencia histológica de esofagitis, gastritis, duodenitis y colitis

PATOLOGÍA INTERCURRENTE

PATOLOGÍA DIGESTIVA III: cuadros frecuentes:

- *Síntomas*: estreñimiento, diarrea, distensión /malestar intestinal/meteorismo, problemas alimenticios, digestiones pesadas, cólicos
- *Procesos patológicos subyacentes*: reflujo gastro-esofágico, esofagitis erosiva, inflamación duodenal/gástrica.
- *Alteraciones funcionales subyacentes*: infecciones/parásitos, alteración de la flora intestinal, actividad enzimática anómala, alteraciones inflamatorias o inmunológicas, deficiencias nutricionales, alteraciones metabólicas, enfermedad celiaca, malabsorción.

PATOLOGÍA INTERCURRENTE

PATOLOGÍA OFTALMOLÓGICA:

Aunque los pacientes con TEA pueden presentan patología ocular similar a la de la población general, son más propensos a:

- Tnos refractivos (astigmatismos)
- Trastornos de la visión binocular (estrabismos, parálisis oculomotoras).

PATOLOGÍA INTERCURRENTE

PROBLEMAS HORMONALES

- Las mujeres con TEA, comparadas con controles, presentan con más frecuencia hirsutismo, irregularidades del ciclo menstrual, sdm del ovario poliquístico y acné
- Algunas mujeres con TEA tienen un síndrome premenstrual muy marcado, que puede afectar cada mes al funcionamiento cognitivo y al comportamiento.
- Además, durante la pubertad suele haber una exacerbación de los problemas de conducta.
- La osteoporosis (de origen metabólico u hormonal) es más frecuente

PATOLOGÍA INTERCURRENTE

PROBLEMAS ORL:

- Otitis e hipoacusia son más frecuentes en niños autistas que en una muestra pareada.
- Otitis: mayor frecuencia en autismo de bajo funcionamiento
- Mayor frecuencia de rinitis en pacientes con sdm de asperger

PATOLOGÍA INTERCURRENTE

PROBLEMAS DERMATOLÓGICOS:

- Secundarios a mordiscos o pellizcos
- Eccemas y lesiones de rascado
- Un estudio muestra mayor incidencia de dermatitis atópica en pacientes con Sdr. Asperger que en la población general

PATOLOGÍA INTERCURRENTE

PROBLEMAS ORTOPÉDICO-TRAUMATOLÓGICOS:

- Secundarios a alteraciones de la marcha, alteraciones posturales, etc.

PROBLEMAS COTIDIANOS

Problemas nutricionales:

- Dietas desequilibradas por exclusión de determinados alimentos (2º a rechazo irracional, factores alérgicos, intolerancias)
- Dietas selectivas en TEA: 24,5% vs 16,1% en niños y adolescentes sin TEA.

Salud dental:

Detección tardía de caries e infecciones dentales

PROBLEMAS COTIDIANOS

Sueño:

- 80 % de los niños y adolescentes con TEA tienen problemas con el sueño.
- Arquitectura del sueño atípica:
  - latencia de sueño
  - **+** despertares nocturnos
  - eficiencia del sueño
  - duración de la fase I
  - duración de la fase no-REM y del sueño de ondas lentas.
- En algunos casos hay una etiología orgánica: apnea del sueño, reflujo gastroesofágico.

COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA

Estudio en 112 niños de 10-14 años con TEA:

- 70,8% presentaba ≥1 un tno psiquiátrico
- 41% tenía ≥2 diagnósticos psiquiátricos
- Tno por ansiedad social: 29.2%
- TDAH: 28.1%
- Tno oposicionista-desafiante: 28.1%
- TAG: 13.4%
- Tno de pánico: 10.1%
- Enuresis: 11%
- 10,9% de los niños había presentado un periodo significativo de depresión o irritabilidad

COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA

Otros síntomas/tnos psiquiátricos asociados:

- Depresión: tno psiquiátrico asociado con más frecuencia. Mayor incidencia en S. Asperger y especialmente durante la transición a la vida adulta.
- Ansiedad
- Autolesiones
- Tno obsesivo-compulsivo
- Cambios afectivos periódicos
- Alteraciones del sueño
- Alteraciones de la conducta alimentaria
- Trastornos psicóticos.

COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA

RETRASO MENTAL

- Problema más frecuentemente asociado a los TEA (si exceptuamos el S de Asperger)
- Presente en el 77% de los pacientes con autismo
- RM severo en 30%

MORTALIDAD

- Los pacientes con TEA presentan mayor morbilidad y mortalidad que la población general.

- Registro reciente de casos sueco (nacidos entre 1962 y 1984 con diagnóstico de autismo y autismo atípico [N=120]) seguidos hasta la edad adulta:
  - Tasa de mortalidad 5,6 veces mayor a la esperable.
  - Principales causas: factores médicos (incluyendo epilepsia) y accidentes.

MORTALIDAD

- Datos de seguimiento de una cohorte de pacientes daneses con TEA:
  - Tasa de mortalidad aprox el doble que la población general danesa.
  - Principal causa de muerte (casi 1/3): epilepsia.
- Tasas de mortalidad mayores en mujeres.
- Estudio español: carga de enfermedad debida a los TEA en la población: 43,928 Disability Adjusted Life Years (DALY)
- Los DALYs atribuidos a los TEA conformarían el 15.6% de los DALYs totales de toda la población española de 0 a14 años

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN ACTUALES EN TEA

- DETECCIÓN PRECOZ
- ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS
- NEUROBIOLOGÍA
- ESTUDIOS GENÉTICOS
- ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN
- DETECCIÓN PRECOZ
- INTERVENCIONES TERAPEUTICAS

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Comorbilidad psiquiátrica en los TEA. Dra. Moreno. Servicio de Psiquiatría del HGGM.

Comorbilidad

Más resistente
Más grave
Tratamiento más complejo

- Coexistencia de más de un trastorno
- Independientes etiológicamente o no
  - Causalidad
  - Formas alternativas del mismo trastorno
  - Grupos distintos que comparten síntomas o no
  - Diferentes manifestaciones de un continuo psicopatológico
- Preeminencia de los TEA sobre otros diagnósticos psiquiátricos

Discapacidad en los TEA

La discapacidad está asociada con

déficits cognitivos y sociales

problemas intelectivos

comorbilidad psiquiátrica

Factores que determinan el pronóstico
(Howlin et al, 2004).

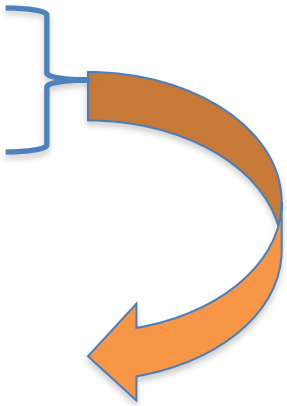
Discapacidad en los TEA

Delimitar correctamente la contribución de las enfermedades psiquiátricas concomitantes permitiría

- identificar dianas específicas de intervención
- disminuir la discapacidad
- mejorar la calidad de vida

Infra-identificación de la comorbilidad en los TEA

- los síntomas psiquiátricos se atribuyen con frecuencia a los TEA
- >70% retraso mental (30% severo)
- dificultades de comunicación



inferir síntomas del reporte de los cuidadores

  - a partir de comportamientos
  - puede no ser siempre certero

Un estudio reciente de la National Autistic Society británica puso de manifiesto la falta de habilidades de los facultativos de los Servicios de Salud Mental Infanto-Juveniles para detectar los problemas de salud mental de los individuos con autismo (Read 2010)

Comorbilidad psiquiátrica

- Trastornos afectivos
  depresión, cambios afectivos periódicos
- Trastornos de ansiedad
  ansiedad social, ansiedad generalizada, T obsesivo-compulsivo
- Trastornos de conducta, agresividad, autolesiones
- TDAH
- Trastornos psicóticos
- Alteraciones del sueño
- Alteraciones de la conducta alimentaria
- Enuresis
- Encopresis
- Tics, Gilles de la Tourette

Comorbilidad psiquiátrica

- **Trastornos afectivos**
  depresión, cambios afectivos periódicos
- **Trastornos de ansiedad**
  ansiedad social, ansiedad generalizada, T obsesivo-compulsivo
- **Trastornos de conducta, agresividad, autolesiones**
- **TDAH**
- **Trastornos psicóticos**
- Alteraciones del sueño
- Alteraciones de la conducta alimentaria
- Enuresis
- Encopresis
- Tics, Gilles de la Tourette

Tasas de comorbilidad psiquiátrica

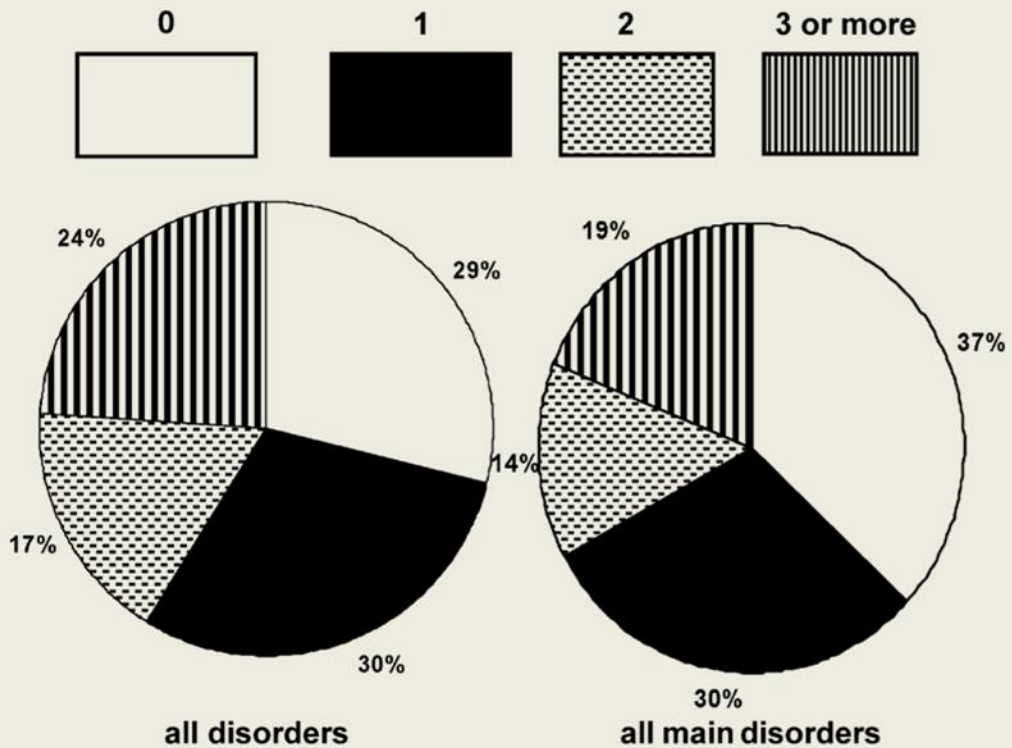


Fig. 1 Weighted rates of comorbidity are shown for all of the disorders and for all of the main disorders, in which the latter includes ADHD, oppositional defiant or conduct disorder, and any emotional disorder (separation anxiety disorder, generalized anxiety disorder, simple phobia, social phobia, agoraphobia, panic disorder, major depressive disorder, and dysthymic disorder).

Simonoff et al 2008

Superposición de trastornos comórbidos

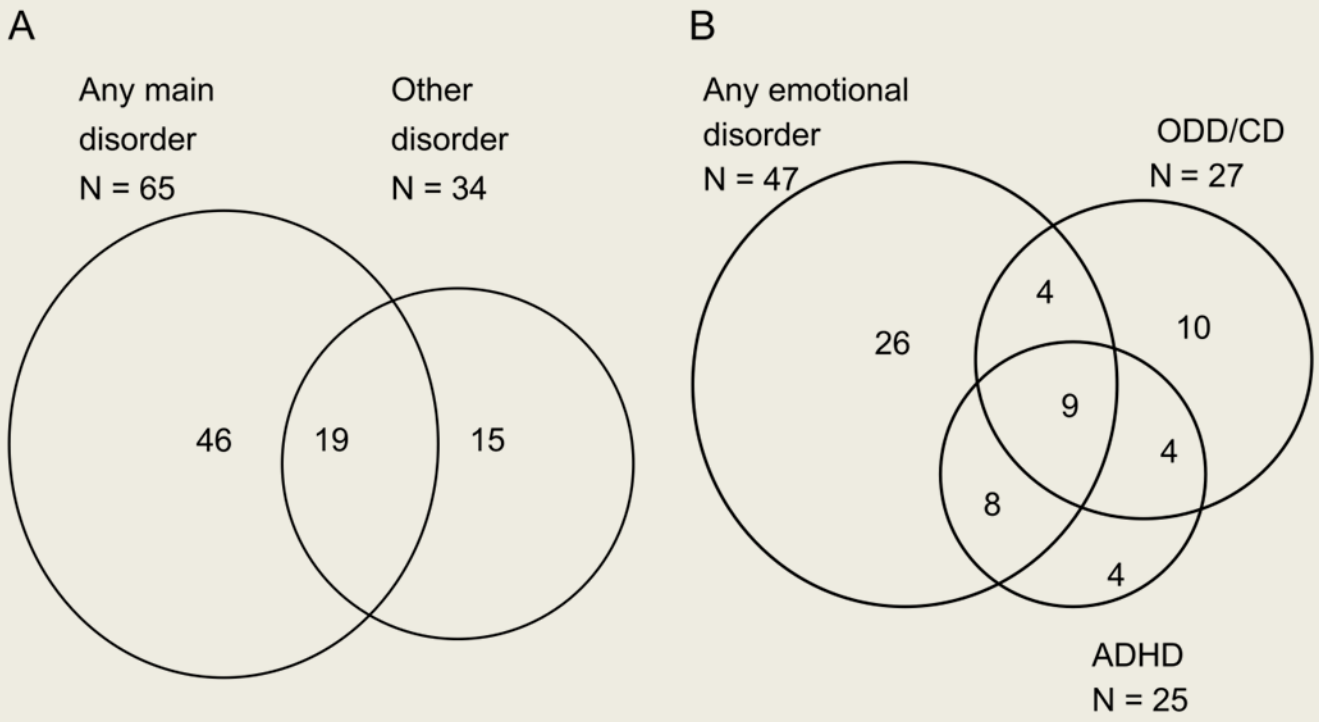


Fig. 2 Overlap among main areas of comorbidity. Numbers given are weighted sample sizes.

Simonoff et al 2008

TEA vs discapacidad intelectual

- Entre el 5%-40% de las personas con discapacidad intelectual tienen autismo (Shah et al, 1982; Nordin & Gillberg, 1996)

- Un estudio epidemiológico comparando adolescentes con discapacidad (con CI <75) con y sin autismo, encontró que los autistas

  – con más frecuencia habían tenido un **episodio psiquiátrico**
  – el **número de episodios** era mayor en el grupo con autismo
  – **cualquier tipo** de trastorno psiquiátrico era más frecuente
  – los más frecuentes en el grupo de autismo fueron los **trastornos afectivos**: depresión mayor y trastorno bipolar
  – era más frecuente el tratamiento con **psicofármacos**

Bradley y Bolton, 2006

TEA vs otras enfermedades

- Comparación de la frecuencia de trastornos internalizadores en niños y adolescentes (3-17 años) con necesidades especiales de cuidados de salud
  - TEA 70,7% (3 veces más riesgo)
  - retraso mental 60,5%,
  - migrañas 57,2%
  - TDAH 54,9%,
  - dolor crónico 55,1%
  - artritis o dolores articulares 53,4%

Ghandour et al, 2010

Hospitalización psiquiátrica

Muestras clínicas (SSM comunitarios): hasta el 25%

Muestras no clínicas: hasta el 10,8%

Hasta el 93% de los adolescentes autistas hospitalizados en una unidad psiquiátrica recibieron tratamiento con un antipsicótico

- 5 veces más gasto debido a hospitalizaciones psiquiátricas que los niños con retraso mental
- 20 veces más que los niños con otros trastornos psiquiátricos

Croen et al. 2006; Mandell et al. 2006; Perisse 2010

Hospitalización psiquiátrica

- Diagnóstico de TGD-NOS disminuía el riesgo de hospitalización (OR = 0.46)

- Cada uno de los siguientes factores incrementaba por separado el riesgo de hospitalización:
  - autoagresiones (OR = 2.14)
  - comportamiento agresivo (OR = 4.83)
  - depresión (OR = 2.48)
  - TOC (OR = 2.35)
  - tratamiento con medicación psiquiátrica (OR = 2.08)

Depresión y Ansiedad

- FRECUENTES: Hasta en un **40-65 %**
- Mas frecuentes en individuos con mayores capacidades cognitivas y de comunicación (AAF, Asperger, TGD-NOS)
- Especialmente durante la transición a la vida adulta
- Muchas veces, secundario a la sensación de sobresaturación por las demandas sociales rápidas y competitivas a las que no saben responder debido a la limitación en la capacidad de relación intersubjetiva
- Resultado de experiencias repetidas de fracaso en el establecimiento de relaciones sociales, laborales, de hacer amigos, o tener pareja.
- Problemas asociados: fracaso académico, mayor aislamiento social, autoagresiones, riesgo suicida

Asperger vs AAF

La ansiedad y depresión son más frecuentes en Asperger que en el Autismo de alto funcionamiento

Las personas con ASPERGER son más conscientes de sus dificultades sociales y tienen mayor capacidad para interpretar y hacer atribuciones sobre las situaciones sociales

Los AUTISTAS se implican menos emocionalmente
menos vulnerables a experiencias de fracaso
menos vulnerables a los retos inherentes a intentar manejarse en la complejidad del mundo social

Discapacidad intelectual

- Aunque con menos frecuencia, las alteraciones del ánimo y la ansiedad también están presentes en el autismo con discapacidad intelectual

- Diagnóstico más difícil, pueden presentarse como inicio/empeoramiento de alteraciones de conducta

- La presencia de bajo estado de ánimo predice la frecuencia y gravedad de los trastornos de conducta en pacientes con discapacidad intelectual severa, incluso al controlar por la presencia de autismo

Hayes et al. 2011

Asociación t. afectivos/ansiedad y TEA

- Se ha especulado que el espectro del autismo comparta vulnerabilidad genética con los trastornos afectivos

- Los familiares de los niños autistas
  - tienen más riesgo de fobia social (x10) y depresión (x3) que los de niños con otros trastornos psiquiátricos (American Journal of Medical Genetics, 1995)
  - más riesgo de trastorno bipolar que la población general (DeLong 2004)

- Los niños con depresión y ansiedad
  - mayores puntuaciones en escalas de autismo (SRS, SCQ y CCC) que controles (Pine et al 2008).
  - 40-80% de los niños con trastornos del estado de ánimo (depresión mayor, trastorno bipolar o disregulación afectiva grave) sin autismo tenían puntuaciones clínicamente relevantes (Pine et al 2008)

- El estrés parental apareció como el principal predictor de comorbilidad con problemas internalizadores y externalizadores en niños con autismo de alto funcionamiento

(Bauminger 2010)

- NO inferencia CAUSAL, respuesta a realidad difícil, necesidad de ayuda a padres

Síntomas de depresión

- Tristeza, ánimo depresivo
- Pérdida de interés y capacidad para disfrutar
- Trastorno del sueño
- Perdida (o ganancia de peso)
- Dificultad para concentrarse
- Enlentecimiento o inquietud
- Sentimientos de inutilidad, incapacidad
- Ideas de muerte

DEPRESIÓN MAYOR: al menos 5 síntomas durante al menos 2 semanas que provocan deterioro social o laboral

Depresión en la infancia

- Síntomas psicosomáticos: dolores de cabeza, dolores de estómago
- Disminución rendimiento escolares (pobre concentración y atención)
- Irritabilidad e incapacidad para hacer frente a mínimas adversidades, oposicionismo, frecuentes “pataletas”
- Retraimiento social
- Sentimientos de aburrimiento y falta de interés por las cosas
- Apariencia desvitalizada

Equivalentes depresivos

Depresión en TEA

Algunas características de la depresión son frecuentes en los TEA

- aislamiento social
- alteración del apetito y del sueño

Durante un episodio depresivo empeoran

- los síntomas centrales del autismo
  - mutismo, negativismo y ansiedad empeoran la comunicación verbal y no verbal.
  - negativismo, oposicionismo, retraimiento y ansiedad empeoran la Interacción social
  - empeoran la rigidez y la inflexibilidad
- otros síntomas asociados con TEA
  - obsesiones
  - autoagresiones

Trastorno bipolar y TEA

- En algunos niños con autismo aparecen trastornos cíclicos del humor con alteraciones extremas del ánimo que en ocasiones responden al litio (DeLong 2004)

- En algunas series de casos, hasta el 75% de los trastornos emocionales en AAF/Asperger se clasificaron como trastorno bipolar (Munesue 2008)

- Se ha especulado que un subgrupo de los TEA represente una forma de aparición temprana de enfermedades afectivas graves, en particular trastorno bipolar (DeLong and Nohria 1994)

Ansiedad

- La fobia social y el TOC son los trastornos de ansiedad que más se asocian con el autismo

- Los trastornos de ansiedad frecuentemente tienen preocupaciones, adhesión rígida a rutinas, comportamientos repetitivos, aislamiento social y déficit en habilidades sociales

- El diagnóstico diferencial debe basarse fundamentalmente en las alteraciones en la comunicación

Piven & Palmer 1999; Gillott et al, 2001

Trastorno Obsesivo Compulsivo

- Los pacientes con TEA tienen comorbilidad frecuente con TOC, entre el 8 y el 25% (Russell et al 2005; Leyfer et al. 2006)
- Los pacientes con TOC también tienen elevada frecuencia de síntomas de autismo: 6,2% en niños y hasta 20% en adultos (Ivarsson y Melin 2008; Bejerot et al. 2001)
- La presencia de tics (especialmente en niñas con TOC) y la duda patológica son los principales predictores de síntomas de autismo en el TOC pediátrico (Ivarsson y Melin 2008)

TOC- Criterios diagnósticos

Las **obsesiones** se definen por:

1. pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que se experimentan en algún momento del trastorno como intrusos e inapropiados, y causan ansiedad o malestar significativos

2. los pensamientos, impulsos o imágenes no se reducen a simples preocupaciones excesivas sobre problemas de la vida real

3. la persona intenta ignorar o suprimir estos pensamientos, impulsos o imágenes, o bien intenta neutralizarlos mediante otros pensamientos o actos

4. la persona reconoce que estos pensamientos, impulsos o imágenes obsesivos son el producto de su mente (y no vienen impuestos como en la inserción del pensamiento)

DSM-IV

TOC- Criterios diagnósticos

Las **compulsiones** se definen por:

1. comportamientos o actos mentales **de carácter repetitivo**, que el individuo se ve obligado a realizar en respuesta a una obsesión o con arreglo a ciertas reglas que debe seguir estrictamente

2. el **objetivo** es **la prevención o reducción del malestar** o la prevención de algún acontecimiento o situación negativos

DSM-IV

TOC- Criterios diagnósticos

A. Presencia de obsesiones y/o compulsiones

B. En algún momento del curso del trastorno la persona **ha reconocido** que estas obsesiones o compulsiones resultan **excesivas o irracionales**. **Nota: Este punto no es aplicable en los niños**

C. Las obsesiones o compulsiones provocan un **malestar clínico significativo**, representan una **pérdida de tiempo** o **interfieren marcadamente con la rutina diaria** del individuo, sus relaciones laborales (o académicas) o su vida social

D**. Si hay otro trastorno….. el contenido de las obsesiones o compulsiones no se limita a él** (p. ej., preocupaciones por la comida en un trastorno alimentario)

E. El trastorno **no se debe a los efectos fisiológicos** directos de una sustancia o de una enfermedad médica.

DSM-IV

TEA: patrones de comportamiento restringidos

- preocupación que abarca uno o más **patrones** estereotipados y restrictivos **de interés anormal** en intensidad o focalización
- apego inflexible a **rutinas o rituales** específicos **no funcionales**
- **manías motoras** repetitivas y estereotipadas
- preocupación persistente por **partes de objetos**

Síntomas de TOC en individuos con autismo

Hay **diferencias** en los pensamientos y comportamientos repetitivos característicos del autismo y del TOC

MÁS FRECUENTES

Repeticiones
Tocar
Repiquetear
Autoagresividad

MENOS FRECUENTES

Pensamientos obsesivos (*)
Limpieza
Comprobación
Contar

(*) dificil de valorar por el RM asociado

McDougle et al 2005

Síntomas de TOC en Autismo de Alto Funcionamiento

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Las obsesiones y compulsiones son frecuentes
Se asocian con elevado nivel de sufrimiento
Los niveles de ansiedad elevados pueden modular su evolución

En la comparación de adultos con AAF y con TOC

- Frecuencia comparable de síntomas obsesivos y compulsivos, excepto obsesiones somáticas y los rituales de repetición (más frecuentes en TOC)
- Gravedad de los síntomas mayor en TOC
- 25% de los AAF cumplía criterios diagnósticos de TOC

Russell et al 2005

El espectro obsesivo

- La "insistencia en la monotonía" en los niños autistas correlaciona con historia familiar de TOC y con ligamiento al gen GABRB3 del cromosoma 15q11-13 (Shao et al. 2002)

- Hollander y colaboradores han sugerido que el TOC y el autismo formarían parte junto con otras enfermedades neuropsiquiátricas del “espectro de los trastornos obsesivo compulsivos”, con similitud en síntomas clínicos, factores etiológicos y respuesta al tratamiento

(Hollander and Wong 1995; Hollander et al. 1996)

Psicosis y TEA

Patología psiquiátrica grave en niños

RM

Psicosis infantil/Esquizofrenia infantil

(DSM-I, DSM-II)

1978

(Kolvin, 1971; Rutter, 1972)*

T. Generalizados del Desarrollo (Autismo y…)

DSM-III (1980)

Esquizofrenia

***patrón de inicio, evolución y antecedentes familiares**

Psicosis

- **Síntomas característicos:**
  - Alucinaciones
  - Delirios
  - Discurso desorganizado
  - Comportamiento desorganizado o catatónico
  - Disfunción social/ocupacional
  - Al menos 6 meses
  - Sin TGD

Psicosis vs TEA

Pensamiento desorganizado….

No hay evidencia de mayor frecuencia de esquizofrenia en T. Asperger

Diferencias:

- edad de inicio: TEA < 3, COS >7
- curso del trastorno (Historia de desarrollo temprano)
- criterio de realidad

COS vs TEA

- Esquizofrenia de inicio en la infancia precedida por TGD en 30%-50% de los casos
- Asociación entre ambos en estudios epidemiológicos y familiares
- Evidencia de trayectorias aceleradas de desarrollo cerebral en las edades próximas al inicio de cada trastorno
- Número creciente de genes candidatos y/o variaciones cromosómicas infrecuentes (micro-delecciones o duplicaciones) compartidos por ambos trastornos

Rapoport et al, 2009

Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- El Trastorno por déficit de Atención e Hiperactividad y los TEA co-ocurren con elevada frecuencia
- Teniendo en cuenta las tasas menores y mayores de prevalencia
  - el 30-80% de los niños con TEA cumple criterios de TDAH
  - el 20–50% de los niños con TDAH cumple criterios de TEA

(Rommelse 2010)

- Por subtipos diagnósticos, cumplen criterios TDAH
  - 40–50% de autismo/ autismo atípico
  - 28–36% de Asperger
  - 52% TGD-NOS

(Hofvander2009)

TDAH

- Ambos son trastornos del neurodesarrollo
- Se agrupan en la misma familia
- Importante componente genético
  - TDAH: 76% de la varianza fenotípica explicada por herencia
  - Autismo clásico: >90%

El DSM-IV impide hacer diagnóstico de comorbilidad de TDAH en TEA basándose en que los síntomas TDAH-like en estos pacientes pueden atribuirse al diagnóstico de TEA

Este argumento se está revisando y cada vez más apoyo la tesis de que ambos diagnósticos pueden coexistir

La presencia de síntomas de TDAH en TEA…

empeora la función ejecutiva

empeora el comportamiento adaptativo

empeora los síntomas autistas

empeora las alteraciones de conducta

TDAH- tipos y descripción

Déficit de atención/concentración

+

Hiperactividad/Impulsividad

Sd hiperkinético

predominio de déficit de atención

predominio hiperactividad

TEA- criterios diagnósticos

- 6 ó más de los 9 ítems de déficit de atención
- 6 ó más de los 9 Ítems de hiperactividad-impulsividad
- Inicio de los síntomas antes de los 7 años.
- Repercusión en al menos 2 ámbitos (escuela, trabajo, casa, etc.)
- Afectación significativa del rendimiento social, académico, familiar…

diagnóstico diferencial

Características clínicas comunes:

- Inquietud, sobre todo en actividades estructuradas
- Distraibilidad
- Desorganización, no terminar tareas
- Impulsividad
- Rendir por debajo de las capacidades
- Dificultad para la espera
- Dificultad para los cambios

Las alteraciones en la relación social y en la comunicación permiten distinguir ambos diagnósticos mejor que los comportamientos/ intereses repetitivos estereotipados

Respuesta a tratamiento

Los estimulantes y los inhibidores de la recaptación de la NA

- efectivos en el tratamiento de los síntomas de TDAH en pacientes con TEA + TDAH
- pero no tienen efecto sobre los síntomas de TEA

(Aman et al 2008, Santosh et al 2006, Troost et a 2006)

Comportamiento antisocial

- Dudosa más incidencia
- No tener cognición social no implica no tener compasión
- Son muy ingenuos
- Más frecuentemente víctimas que agresores
- Su torpeza motora, su inadecuación social, sus excentricidades les hacen blanco de abuso
- Tienen encontronazos con la autoridad escolar o legal, sin intencionalidad o maldad, por ineptitud social
  - Demandas sexuales inadecuadas
  - Acúmulo de excentricidades en el vecindario

Trastorno oposicionista desafiante

Pérdidas de control/rabietas

Discusiones con adultos

Negativa/desafío al cumplimiento de normas/ requerimientos impuestos por adultos

Molestar deliberadamente

Culpabilizar a otros

Facilmente molestado y quisquilloso

Frecuentemente enfadado o resentido

Frecuentemente vengativo y rencoroso

DSM-IV **Al menos 12 meses**

CIE-10 **Al menos 6 meses**

Trastorno de conducta

Agresiones a personas o animales
- Intimidar, hostigar, amenazar
- Iniciar peleas
- Uso de armas
- Crueldad física con personas
- Crueldad fisica con animales
- Robos con intimidación
- Forzar actividad sexual

Destrucción de propiedad
- Provocación de incendios
- Destrucción de propiedades
- Engaños o robo
- Allanamiento de morada, coches, edificios
- Mentiras
- Robos sin intimidación

Violación grave de reglas sociales
- Salir por la noche sin permiso antes de los 13 años
- Fugas de casa toda la noche

Absentismo escolar

DSM-IV **Al menos 12 meses**

CIE-10 **Al menos 6 meses**

Alteración del comportamiento en TEA

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- Relativamente frecuente durante la adolescencia
- Relación temporal con el inicio de la pubertad
- Más frecuente y grave en varones
- Frecuencia similar en distintos subtipos de TEA
- Se agrava por la comorbilidad psiquiátrica y la discapacidad intelectual

En adolescentes con autismo y deficiencia intelectual las causas de hospitalización por alteraciones de conducta:

44% enfermedades psiquiátricas: trastorno adaptativo 21%, depresión 3%, trastorno bipolar 3%, catatonia 7% y otras 10%

24% falta de tratamiento

31% causas orgánicas: 21% epilepsia y 10% otras

Perisse 2010

Muchos niños (hasta el 60% en algunos estudios) clasificados como con alteración del comportamiento tienen primariamente una alteración en las habilidades pragmáticas del lenguaje, independientes del CI, con cualidad y grado similares a las de los niños del espectro del autismo

Tratamientos

- Pocos estudios de tratamiento en pacientes con TEA y comorbilidad psiquiátrica
- En general peor respuesta a tratamiento y mayor frecuencia de efectos adversos
- Más necesidad de politerapia

Conclusiones

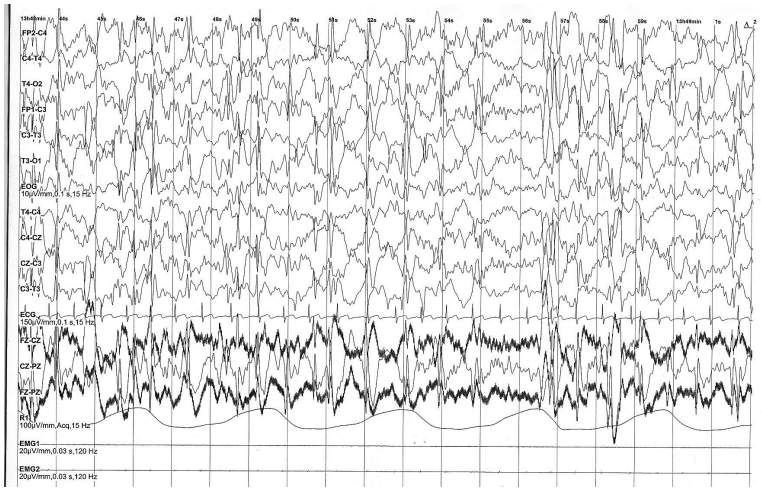
- Comorbilidad frecuente en TEA
- Difícil de diagnosticar
- Requiere tratamiento “a medida”
- Su tratamiento puede mejorar el pronóstico y la calidad de vida del paciente

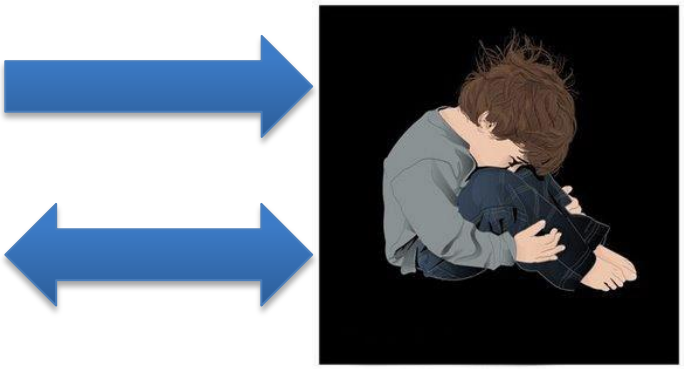
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Alteraciones neurofisiológicas en autismo: alteraciones electrofisiológicas subclínicas. Dr. Castro. Servicio de Neuropediatría del HGGM

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

¿La epilepsia pueden provocar o empeorar un TEA?.
¿ Cual es la relación entre descargas epilépticas aisladas y TEA?





¿El tratamiento de las epilepsia mejora el TEA?
¿Se deben tratar las descargas eléctricas con antiepilépticos si no hay crisis epilépticas clínicas?

- Epilepsia
  - Repetición de crisis epilépticas.

- Autismo
  - Afectación en 3 aspectos:
    - Interacción social recíproca
    - Comunicación verbal y no verbal
    - Intereses restrictivos y repetitivos

Prevalencia global

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

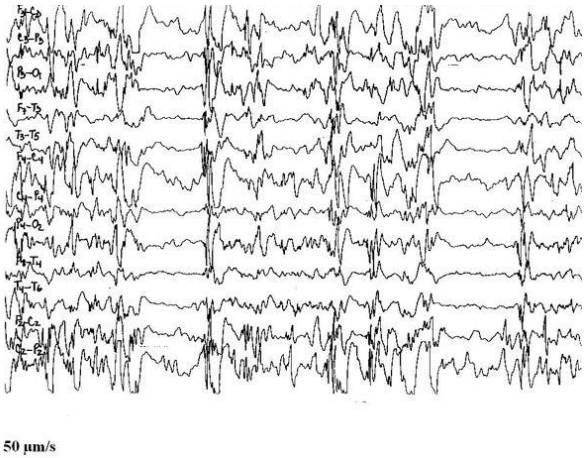
Spence et al (2009): Revisión de la literatura

- Incidencia epilepsia en TEA: 5-46%
- Incidencia de alts EEG epileptiformes en TEA: Hasta el 60%

Según sea:

- Tipo de muestra
- CI
- TEA idiopático vs sintomático
- Género

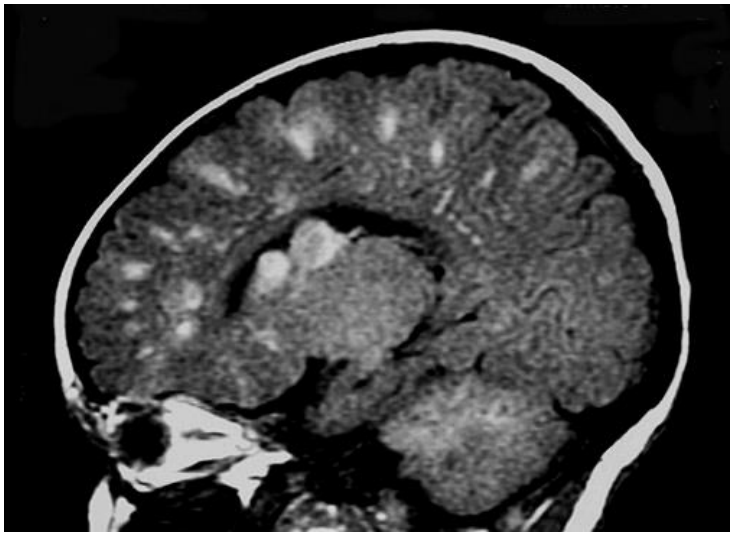
Encefalopatía epiléptica y autismo.



Taft 1971. Relación entre espasmos infantiles y autismo

Rikkonen 1981. 12,5% de 192 niños con espasmos infantiles desarrollan autismo

Encefalopatías epilépticas y autismo (2)



Hunt. 1987: 57% de niños con esclerosis tuberosa y espasmos en flexión tienen TEA

Curatolo 1987: Combinación de descargas y localización de tuber crucial para el desarrollo de TEA.

Esclerosis tuberosa

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

1-5% de los niños con TEA tienen ET.

El 8-14% de los niños con epilepsia y autismo tienen ET

Autismo se ha reportado hasta en el 50% de los pacientes con ET.

El 60% de los enfermos con ET tienen epilepsia y el 50% espasmos infantiles.

Factores favorecedores de TEA en ET.

- Localización de tuberes en lóbulos temporales
- Descargas epileptiformes en en los lóbulos temporales
- Historia de espasmos infantiles
- Comienzo de las crisis antes de los 3 años.

Encefalopatías epilepticas y autismo (3)

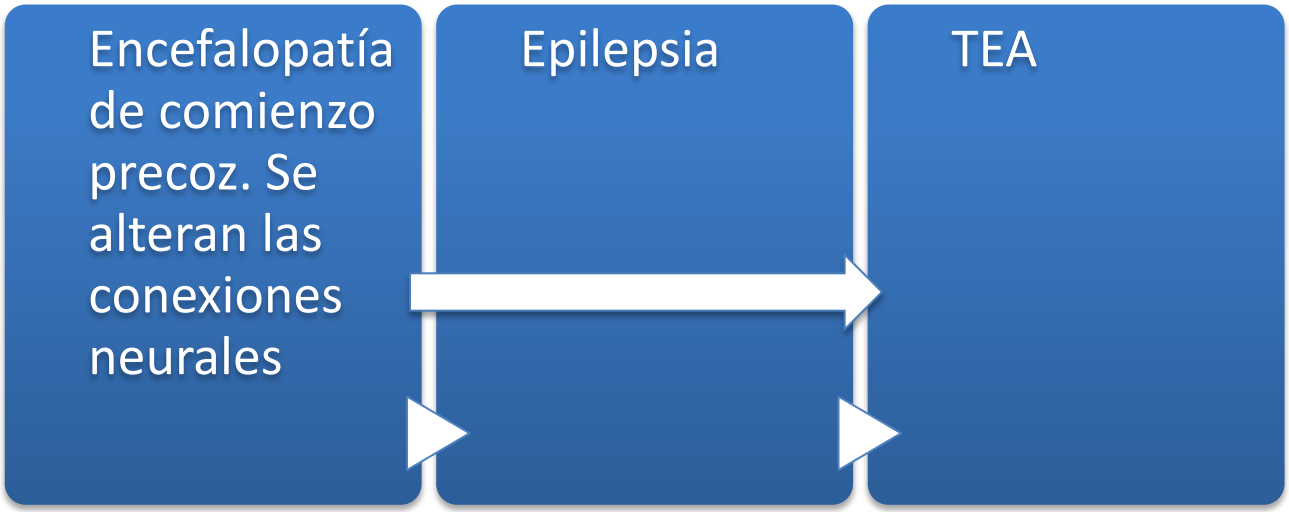
S Lennox Gastaut.

- Crisis tónicas, mioclónicas
- Punta-onda lenta
- Mayor incidencia de TEA

S de Dravet

- Encefalopatía epiléptica infantil
- Canalopatía
- Mutación en el gen SCN1A (cromosoma 2 (2q24.3),

Coexistencia de redes neurales anormales en encefalopatías que producen epilepsia y TEA



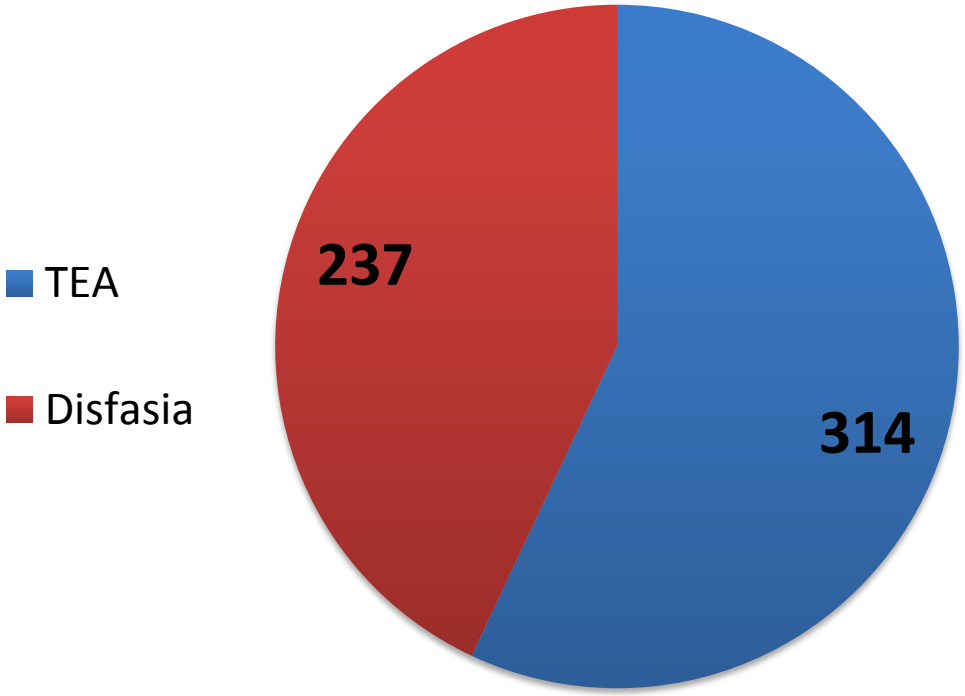
Epilepsia en autismo

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

1988 Olson y cols

- Epilepsia ocurría en 27% de niños con TEA.
- Puede existir epilepsia incluso en niños con TEA y CI normal.
- Si CI bajo, incidencia de epilepsia 41%

Epilepsia en autismo



El mayor riesgo para epilepsia fue el retraso mental severo, sobre todo si se asocia con déficit motor

TEA sin retraso mental ni déficit motor ni AP ni AF de interés: 6% epilepsia.
Disfasia sin retraso mental ni déficit motor ni AP ni AF de interés: 8% epilepsia

Tuchmann. RF et al. Autistic and dysphasic children II. Epilepsy.Pediatrics. 1991;88:1219-25

Epilepsia en autismo (2)

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Wong (1993): La mayoría de las crisis en TEA ocurren precozmente en general durante el primer año de vida.

Varios: Los niños con TEA pueden tener todo tipo de crisis. La mayoría son parciales complejas.

TEA en niños epilépticos

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Clarke(2005) en hospital terciario:

- 30% de los niños con epilepsia tenían TEA.
- Mayor incidencia de autismo cuando las crisis empiezan antes de los dos años
- Mayor prevalencia de autismo en los niños epilépticos que tienen CI mas bajo

Samundsen (2007)

- De los niños epilépticos cuyas crisis empiezan en primer año, el 6% desarrollará autismo y tendrán además CI bajo.

Diferencias entre niños con TEA y epilepsia y TEA sin epilepsia

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Hara H (2007) : Los niños con TEA y epilepsia en relación con niños con TEA sin epilepsia tienen (N=130):

- Peor CI,
- Peor sociabilidad
- Peor comportamiento.

Turk (2009): Los niños con TEA y epilepsia tienen mas:

- Problemas motores,
- Retrasos en las habilidades cotidianas
- Mayores alteraciones del comportamiento.

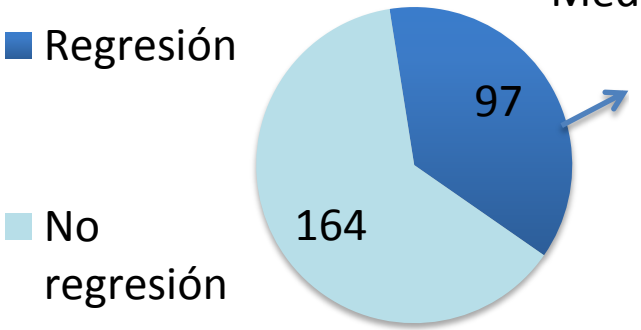
Amiet C (2008): La severidad de la afectación intelectual en niños con TEA es un factor de riesgo significativo en el desarrollo de la epilepsia.

Regresión autista

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- Perdida de la comunicación verbal y no verbal en general antes de los 24 meses de edad.

  - Kurita (1985). 261niños con TEA



Media a los 18 meses

27-29% irregularidades paroxísticas en EEG

Regresión autista e incidencia de epilepsia

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Regresión autista:

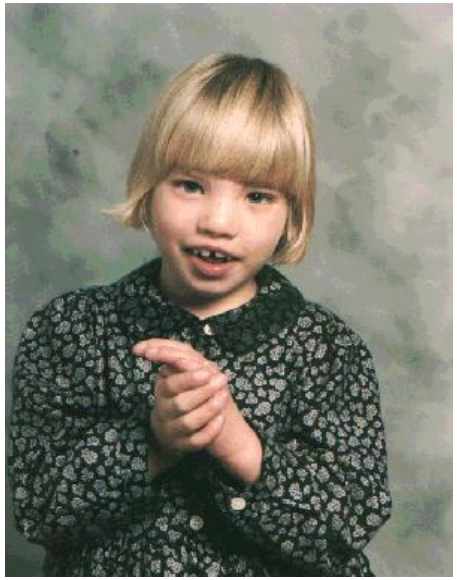
- Estudios con resultados controvertidos
- Shinnar et al (2001). Multicéntrico. Si la regresión se efectúa después de los 3 años la incidencia de crisis convulsivas es mayor.

Regresión autista. S de Rett.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

1) Hagberg (1983): Regresión en niñas con Sínd. Rett

- Comportamiento autista
- 50-80% crisis epilépticas y alteraciones EEG



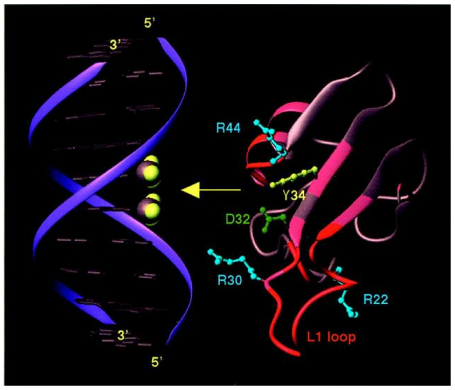
Gen MECP2 normal

↓

Proteína MeCP2 normal

↓

Impide que otros genes se expresen sin control



Gen MECPD2 en Xq28

Regresión autista. Síndrome desintegrativo de la infancia (S de Heller)

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- Tres años o mayor
- Regresión cognitiva, lenguaje y motora.
- Pérdida control esfínteres
- Prevalencia epilepsia hasta el 77%.

Edad de las crisis en TEA

Deskin y MacMaho (1979):

183 niños:

- Dos picos de epilepsia en TEA:
  - 1) Precoz
  - 2)Pubertad (11-14 años). La prevalencia de este último es mayor.

Epilepsia del adolescente con TEA

Hara H: El tipo de epilepsia en la adolescencia es un tipo de epilepsia idiopática (no sintomática)

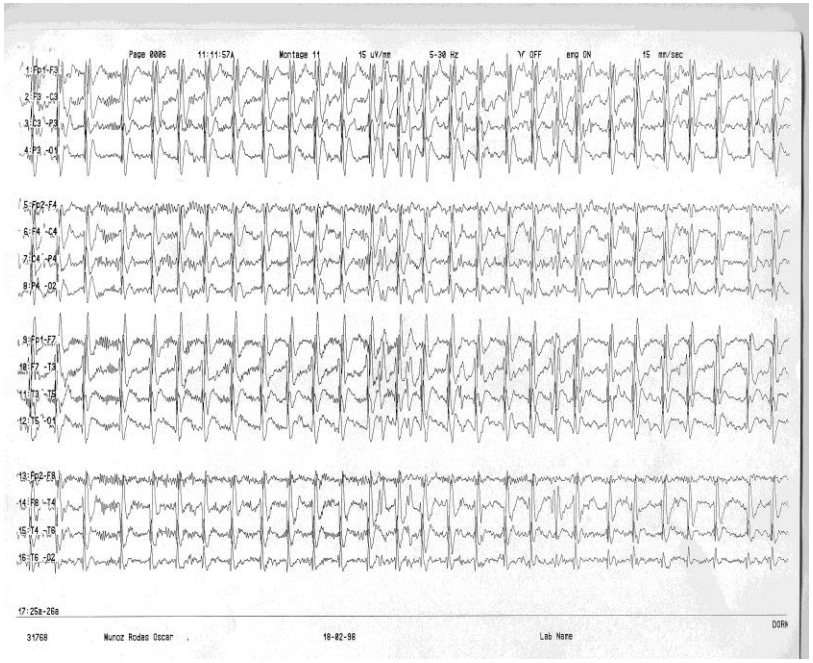
Es mas frecuente en el TEA idiopático que en el sintomático.

En el TEA, la epilepsia en el adolescente está en relación con la patología intrínseca del TEA.

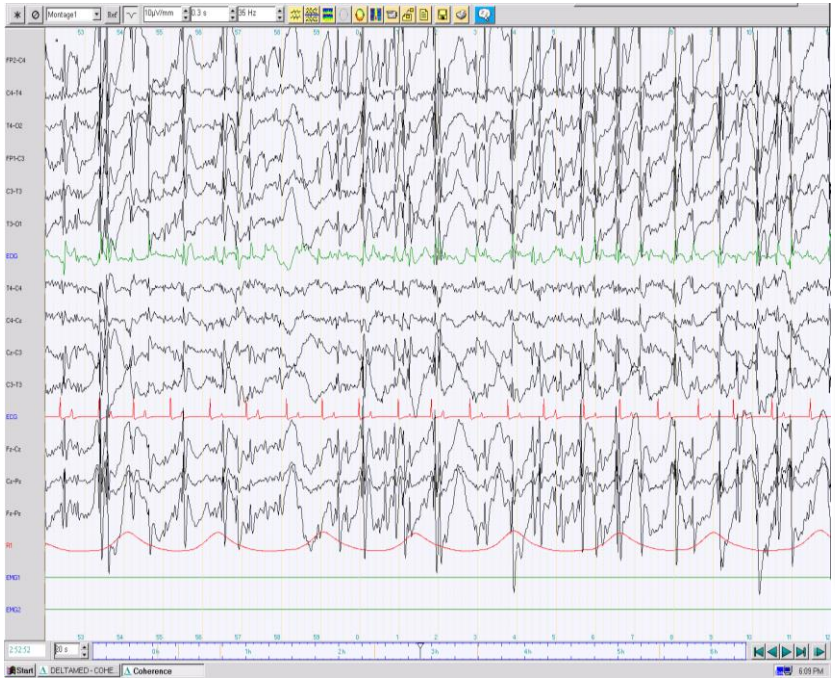
ESES (Electrical Status Epilepticus of Sleep)

Patrón EEG caracterizado por:

- Presencia de descargas de complejos punta-onda durante el sueño NREM de 1,5 a 3 c/sg .
- Usualmente de distribución bilateral y difusa.
- Constituyen mas del 85% del mismo (NO CRITERIO ESTRICTO).



Clasificación de epilepsia de la ILAE.



1957. S de Landau Kleffner.

Epilepsia con punta onda continua durante el sueño lento (POCSL)

Afectación del lenguaje y status epiléptico subclínico.

	EPI CON POCSL
Edad	3-10 años
AP neurológicos	Si
Lenguaje afectado	Expresivo
Alteraciones psiquiatricas conductuales	Retraso mental TDAH Rasgos psicóticos. TEA
EEG vigilia	Parox multifocales Parox focales 60%
RM	Anormal 75-80%
Control crisis	Mas tiempo activa

Afectación del lenguaje y status epiléptico subclínico.

	EPI CON POCSL	SLK
Edad	3-10 años	3-8 años
AP neurológicos	Si	No
Lenguaje afectado	Expresivo	Comprensivo
Alteraciones psiquiatricas conductuales	Retraso mental TEA TDAH	TEA Alteración severa lenguaje
EEG vigilia	Parox multifocales Parox focales 60%	Parox multifocales Parox C/T/P 60%
RM	Anormal 75-80%	Normal
Control crisis	Mas tiempo activa	Se controlan bien

Afectación del lenguaje y status epiléptico subclínico.

Status/Descargas eléctrico

?

Regresión autista

Mc Vicar et al (2005): Alteraciones EEG en registros de sueño nocturno.

- Patrón ESES casi se encuentra exclusivamente en regresión aislada del lenguaje y no en autismo. Se sugiere que se puede diferenciar regresión autista de Landau Kleffner en:
  - Edad de la regresión (Menor de 3 años versus mayor de 3 años)
  - Tipo de regresión (Lenguaje exclusivo versus alteraciones sociabilidad, conductas repetitiva, etc…)
  - Frecuencia de las actividades epileptiformes en el EEG.

Pero existen coincidencias entre S. de Landau Kleffner y autismo:

- Alteraciones del lenguaje receptivo (tipico del SLK) puede ser un factor de riesgo para desarrollar epilepsia en pacientes con autismo
- En magnetoencefalografía ó EEG de 24 horas se han encontrado tasas altas de alteraciones epileptiformes en niños con autismo sin epilepsia.

A pesar de esto sólo hay algunos casos aislados reportados donde ligan epilepsia ó epileptiforme EEG a regresión autista

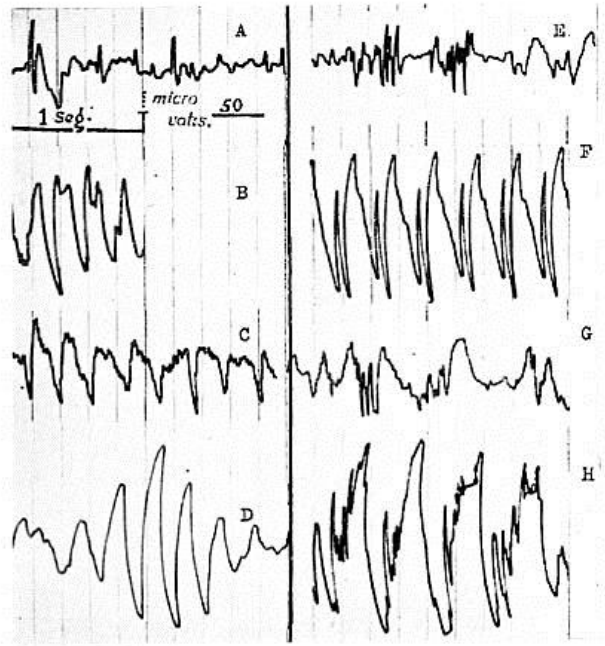
Anomalías epileptiformes subclínicas.

Enlentecimientos

Asimetrías

Descargas epilépticas

- Tipos
  - Puntas
  - Ondas agudas
  - Complejo Punta-onda
  - Polipuntas
- Localización
  - Generalizadas
  - Multifocales
  - Focales
- Topografía: Cualquiera.



Epilepsia rolándica

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

No Ap de interés CI normal.

Crisis sómnicas (en general al despertar)

Clínica oro-facial

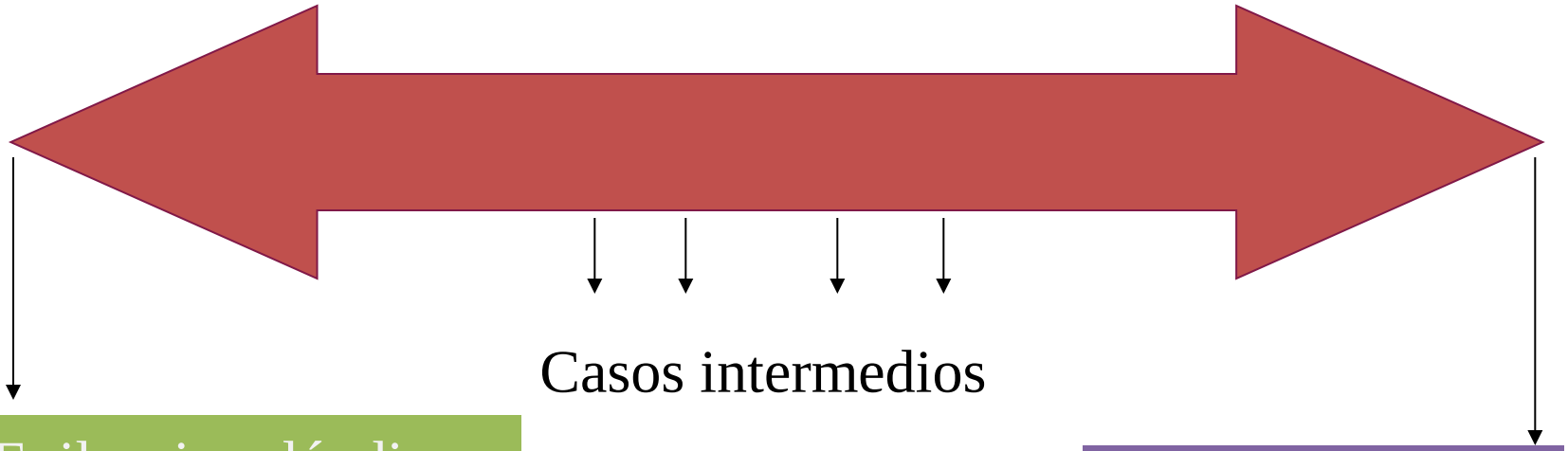
Frecuentes síntomas somato

eiente

Origen genético.

SIN EMBARGO ESTAS MISMAS IRREGULARIDADES EEG PUEDEN VERSE EN NIÑOS CON RETRASO DEL LENGUAJE Y DIFICULTADES ESCOLARES CON O SIN CRISIS EPILÉPTICAS ASOCIADAS

Significado de las puntas intericitales.

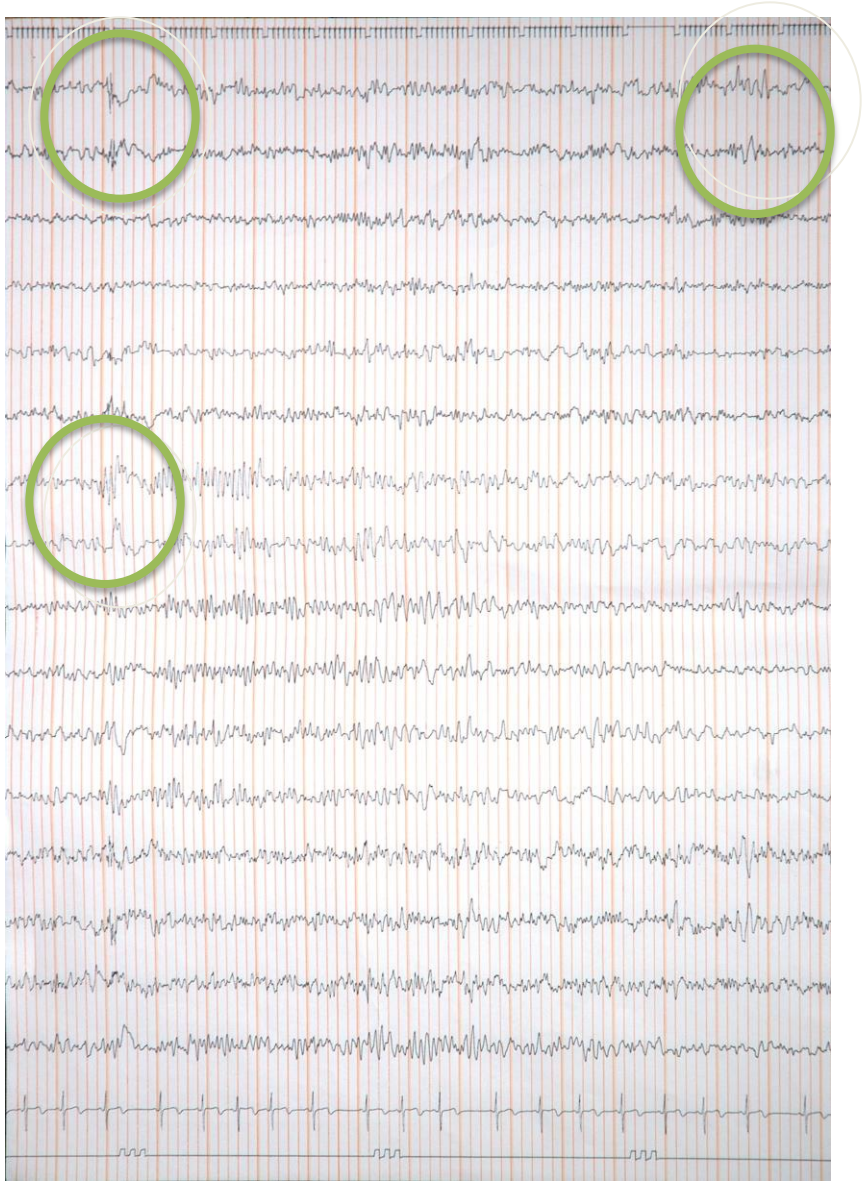


Epilepsia rolándica pura
No afectación del lenguaje
Buen pronóstico

Afectación del lenguaje severo.

VIGILIA

T3-F7
F7-F3
F3-FZ
FZ-F4
F4-F8
F8-T4
T3-T5
T5-P3
P3-PZ
PZ-P4
P4-T6
T6-T4
CZ-T3
T3-T4
T4-CZ
CZ-PZ



Significado de las puntas intercritales

Kim et al (2006). Registro video EEG de 24 horas: 59% de niños con TEA tenían anormalidades epileptiformes. La mitad de ellos tenían episodios clínicos sospechosos de ser epilépticos pero que se descartaron en el estudio video EEG.

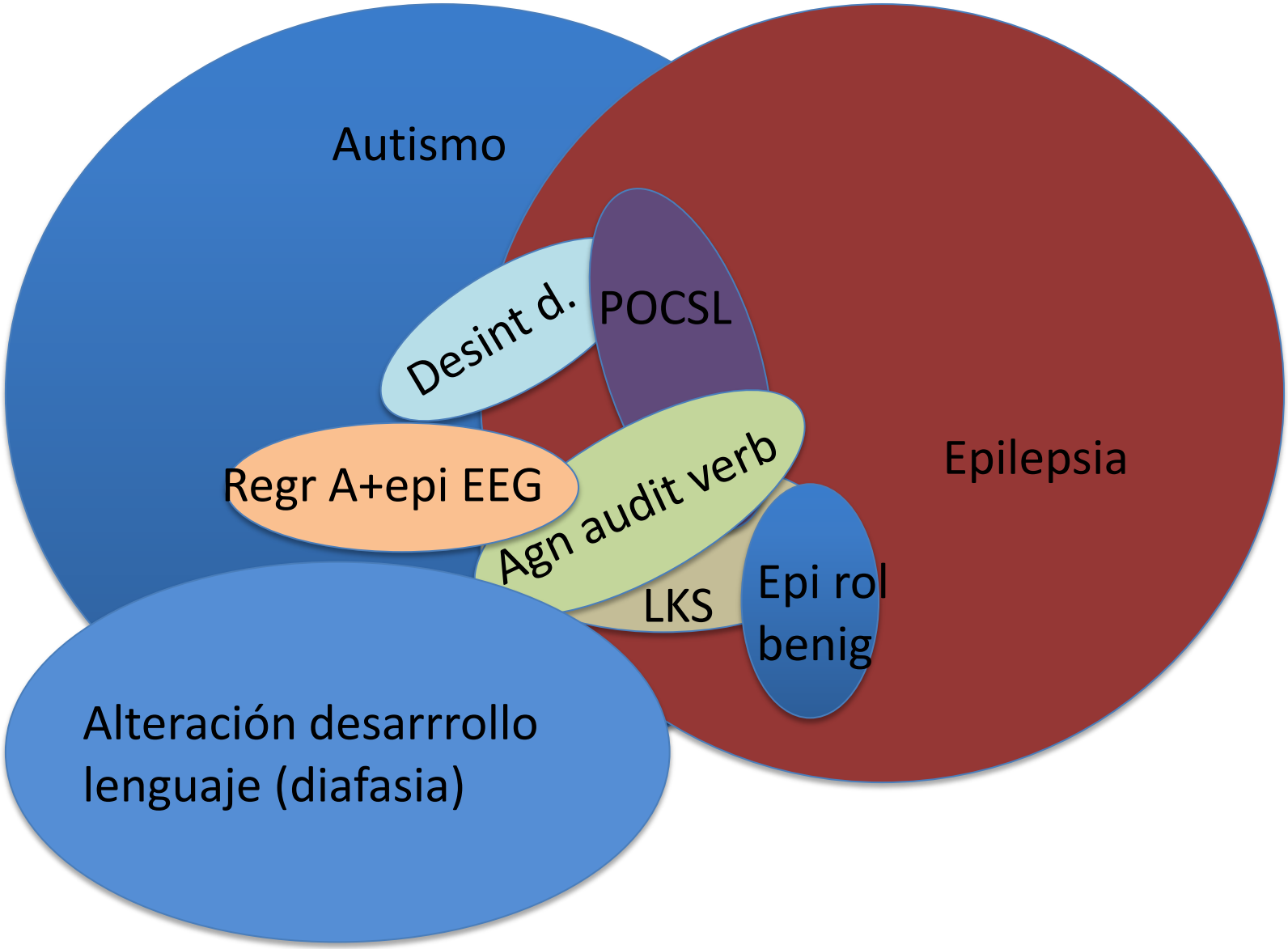
Tharp (2004) Ningún estudio ha mostrado que las puntas contribuyan en los niños con TEA a:

- La patogénesis
- El empeoramiento del lenguaje
- La disfunción del comportamiento o sociabilidad de los niños con TEA.

Significado de las puntas intericitales (2)

Mc Vicar et al (2005): Alteraciones EEG en registros de sueño nocturno.

En los niños con regresión del lenguaje aislado hay mayor incidencia de descargas epilépticas intericitales, (sobre todo focales), que en los niños con regresión del lenguaje y autismo.


Autismo
Epilepsia
Desint d.
POCSL
Regr A+epi EEG
Agn audit verb
LKS
Epi rol benig
Alteración desarrollo lenguaje (diafasia)

TRATAMIENTO

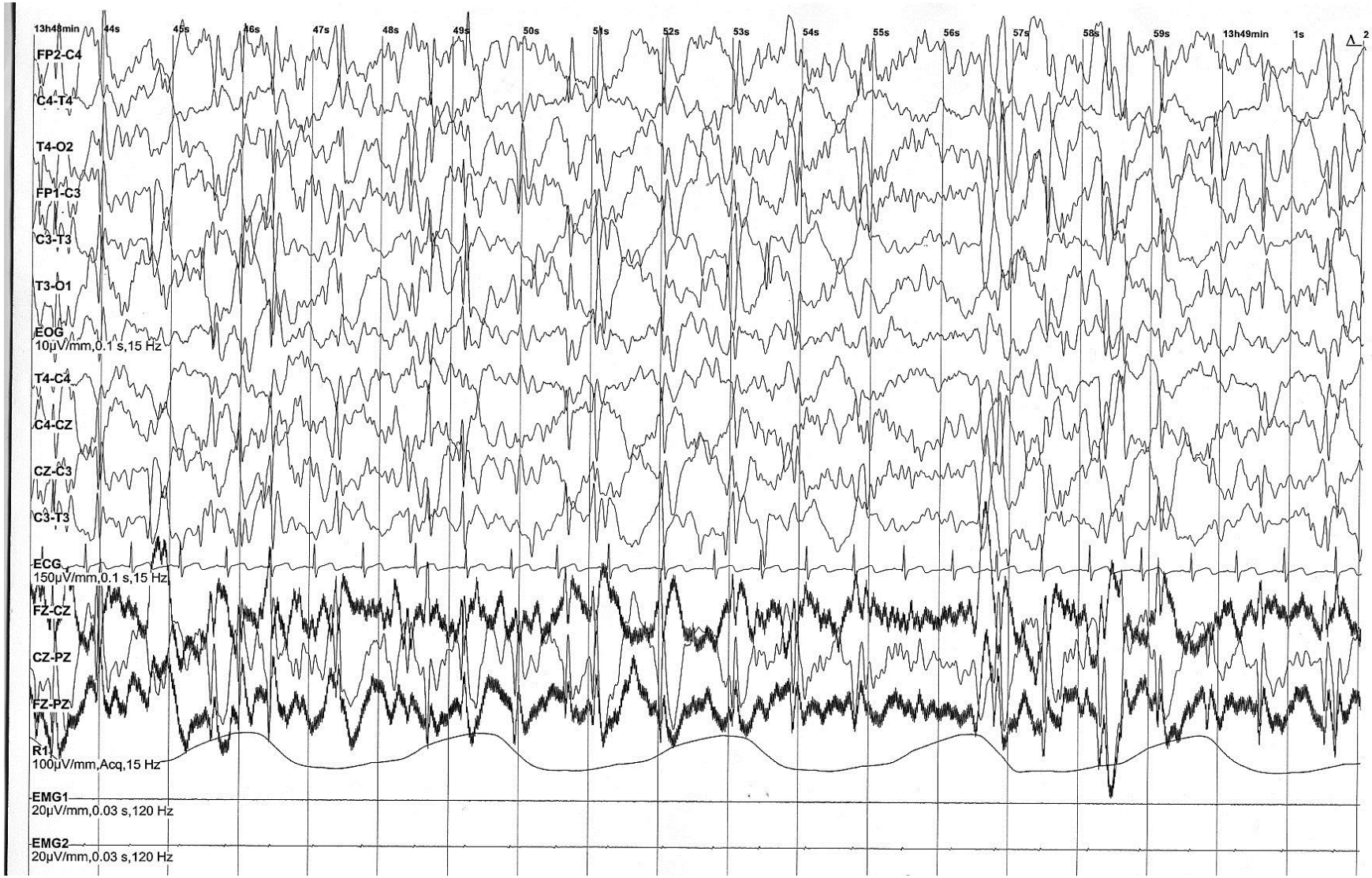
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Varios:

- La medicación antiepiléptica en los niños con autismo no ha demostrado su eficacia de forma significativa en la mejora de los signos cardinales del autismo en los niños (sociabilidad, lenguaje).
- La cirugía de la epilepsia en niños con autismo y regresión tampoco ha demostrado su eficacia en la mejora de las características del autismo en los niños.

SENS
100µV
x1
1 Fp1-F3
2 F3-C3
3 C3-P3
4 P3-O1
5 Fp2-F4
6 F4-C4
7 C4-P4
8 P4-O2
9 Fp1-F7
10 F7-T3
11 T3-T5
12 T5-O1
13 Fp2-F8
14 F8-T4
15 T4-T6
16 T6-O2
17 Fz-Cz
18 Cz-Pz
19 X1-0V
20 X2-0V
21 X3-0V

Sueño NREM


13h48min
44s
45s
46s
47s
48s
49s
50s
51s
52s
53s
54s
55s
56s
57s
58s
59s
13h49min
1s
2
FP2-C4
C4-T4
T4-O2
FP1-C3
C3-T3
T3-O1
EOG
10µV/mm,0.1 s,15 Hz
T4-C4
C4-CZ
CZ-C3
C3-T3
ECG
150µV/mm,0.1 s,15 Hz
FZ-CZ
CZ-PZ
FZ-PZ
R1
100µV/mm,Acq,15 Hz
EMG1
20µV/mm,0.03 s,120 Hz
EMG2
20µV/mm,0.03 s,120 Hz

NREM

Resumen

- La epilpsia de comienzo precoz podría afectar la plasticidad neuronal y quizás pueda favorecer un TEA pero no se ha podido demostrar.
- Un status de punta-onda contínua podría afectar a las areas del lenguaje pero probablemete no a los demás sintomas cardinales del autismmo
- No parece que otros tipos de epilepsia puedan afectar a los síntomas cardinales del TEA
- La relación de las descargas epilépticas aisladas y TEA probablemente esté en relación a una patogenia común.

- El tratamiento de la epilepsia sirve para tratar la epilepsia pero no para los síntomas cardinales del TEA. Si puede mejorar síntomas colaterales al disminuir las crisis.
- No se ha demostrado que las descargas eléctricas con antiepilépticos mejoren los síntomas cardinales del autismo. Mi impresión es que si no hay un status eléctrico no deben tratarse

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

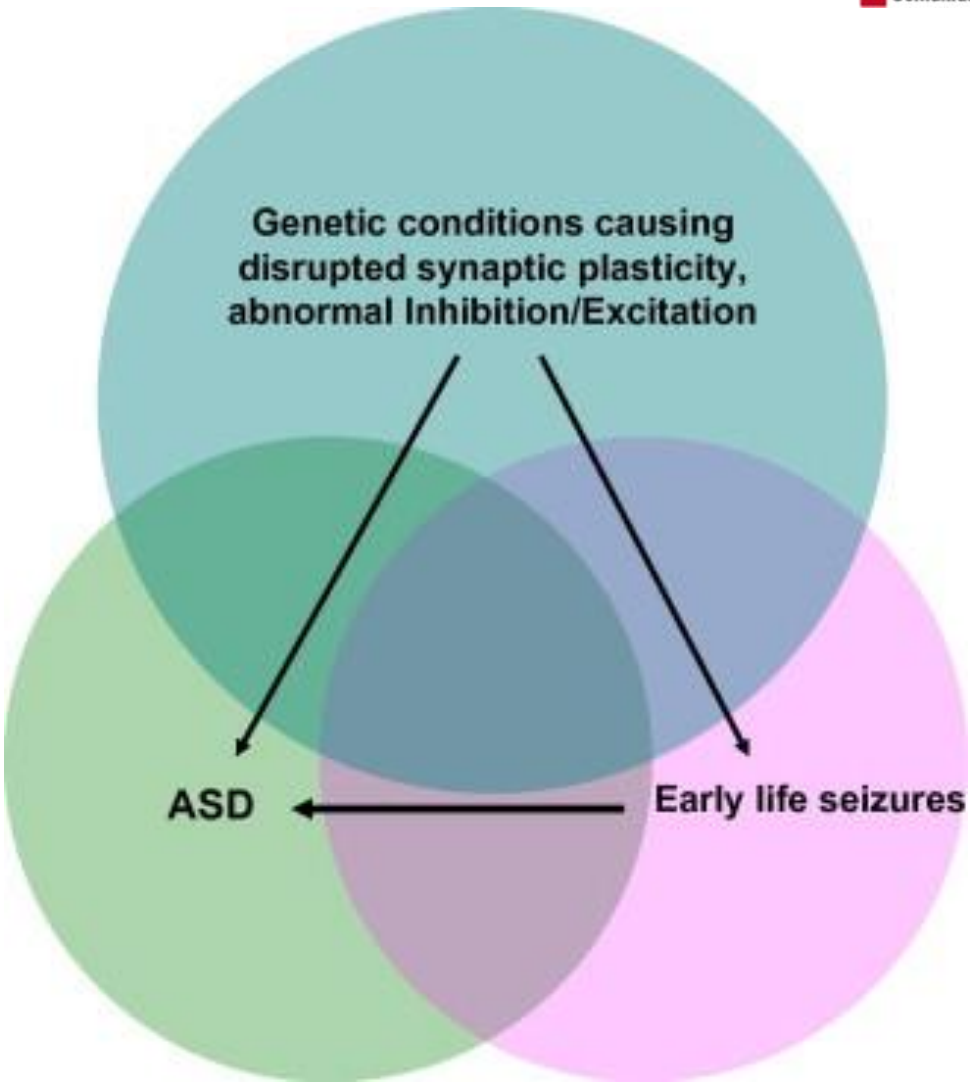
Propuestas

La misma patología cerebral produce el TEA y la epilepsia

La interrelación del TEA y la epilepsia puede ser secundario a un proceso epiléptico precoz que interfiera con la función de redes neuronales en desarrollo produciendo el TEA.

Podría existir además una afectación focal ó multifocal que afecta a estructuras comunes a TEA y epilepsia como el sistema límbico como ocurre en la esclerosis tuberosa.

Un proceso epiléptico podría ser el causante de una afectación sensitiva, cognitiva ó del lenguaje superponibles al TEA.



Brooks Kayal A. Epilepsy and autism spectrum disorders: Are there common developmental mechanims?

Densidad sináptica

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

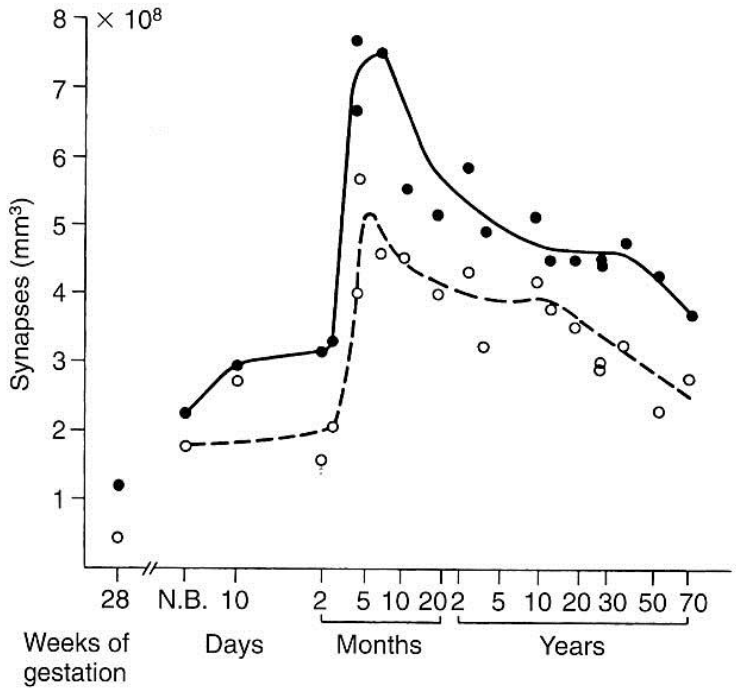


Figure 2-40 Synaptic density in layer I and layer II/III of striate cortex. Open circles represent layer I; closed circles represent layer II/III. Note the striking increase in the first postnatal year and the subsequent decline. (From Huttenlocher PR, de Courten C: *Hum Neurobiol* 6:1, 1987.)

PLASTICIDAD NEURONAL

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

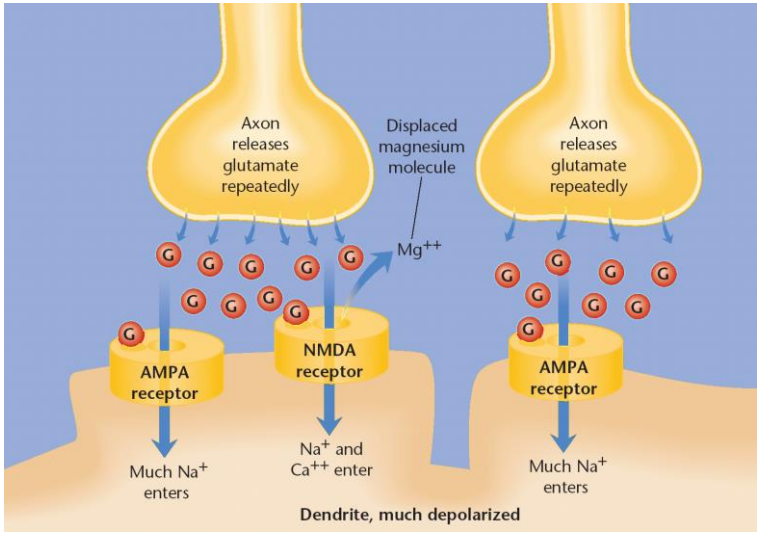
Es la razón por la cual la estimulación temprana hace su efecto.

Se basa en la capacidad que tiene el cerebro de reorganizar y modificar funciones, adaptándose a los cambios externos e internos.

Permite

- La reparación de circuítos corticales
- Integrar otras areas corticales para realizar funciones modificadas

Plasticidad neuronal. Potenciación a largo plazo (LTP)



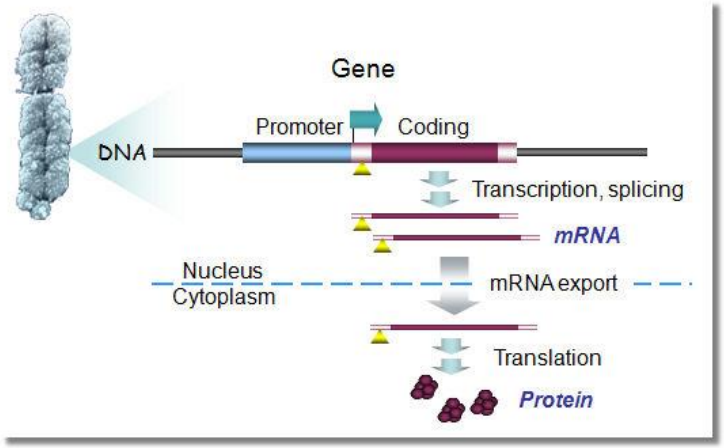
Canal AMPA. Libera canal NMDA. El glutamato se une al receptor NMDA y entra calcio en la célula.

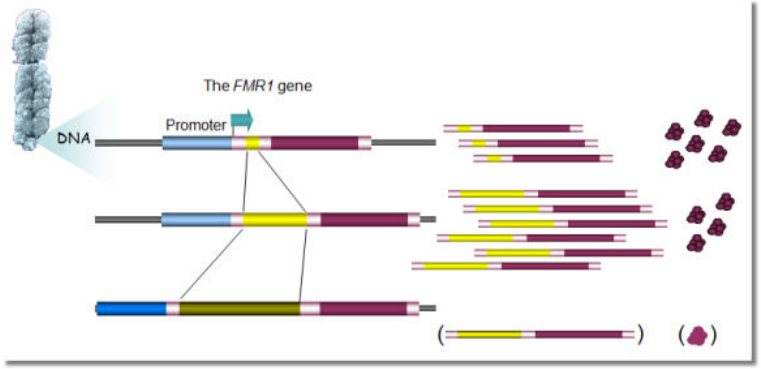
Canal NMDA: Entra Ca2+ en la célula

La posterior entrada de calcio iónico en los terminales postsinápticos a través de NMDAR activa cascadas bioquímicas que desencadenan la sobre-regulación de AMPAR en la membrana, aumentando la sensibilidad de AMPAR al glutamato y, por tanto, fortaleciendo las sinapsis: LTP

X frágil

- Con frecuencia epilepsia y TEA.
- Por excesivo número de repeticiones de un triplete expandido en el gen FMR1 en cr X.





FMR1

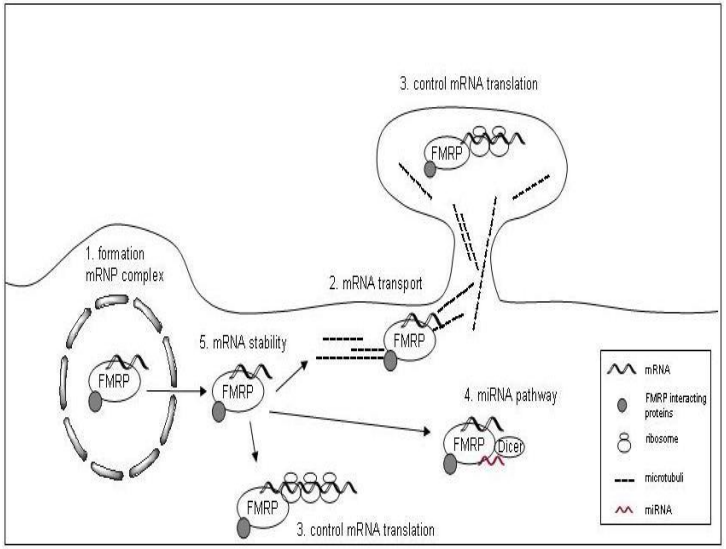
FMRP

Unión a mRNA

Regula la síntesis de proteínas y el crecimiento de las dendritas

Si no FMRP

EXCESIVO CRECIMIENTO DENDRITAS



Teoría mgluR del X frágil

Activación receptores metabotropicos del glutamato

↓

Activación Fosfatasa 2-a

↓

Defosforilación FMRP

↓

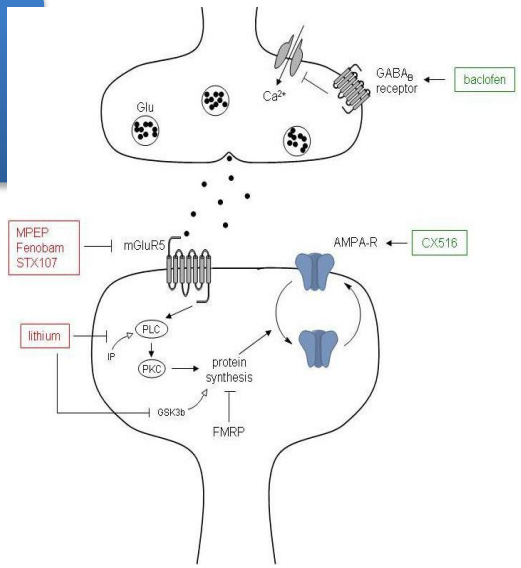
Complejo FMRP-MRNA DEFICITARIO

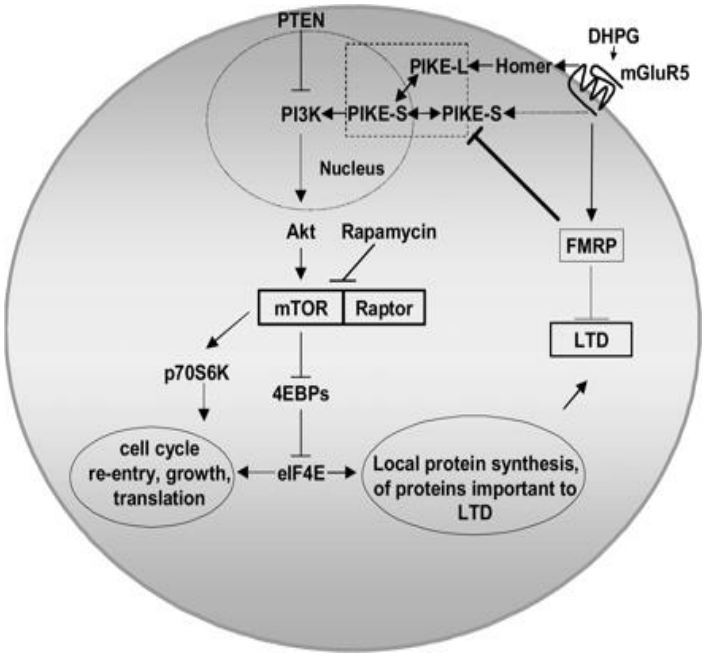
↓↓

Internalización receptores AMPA

↓

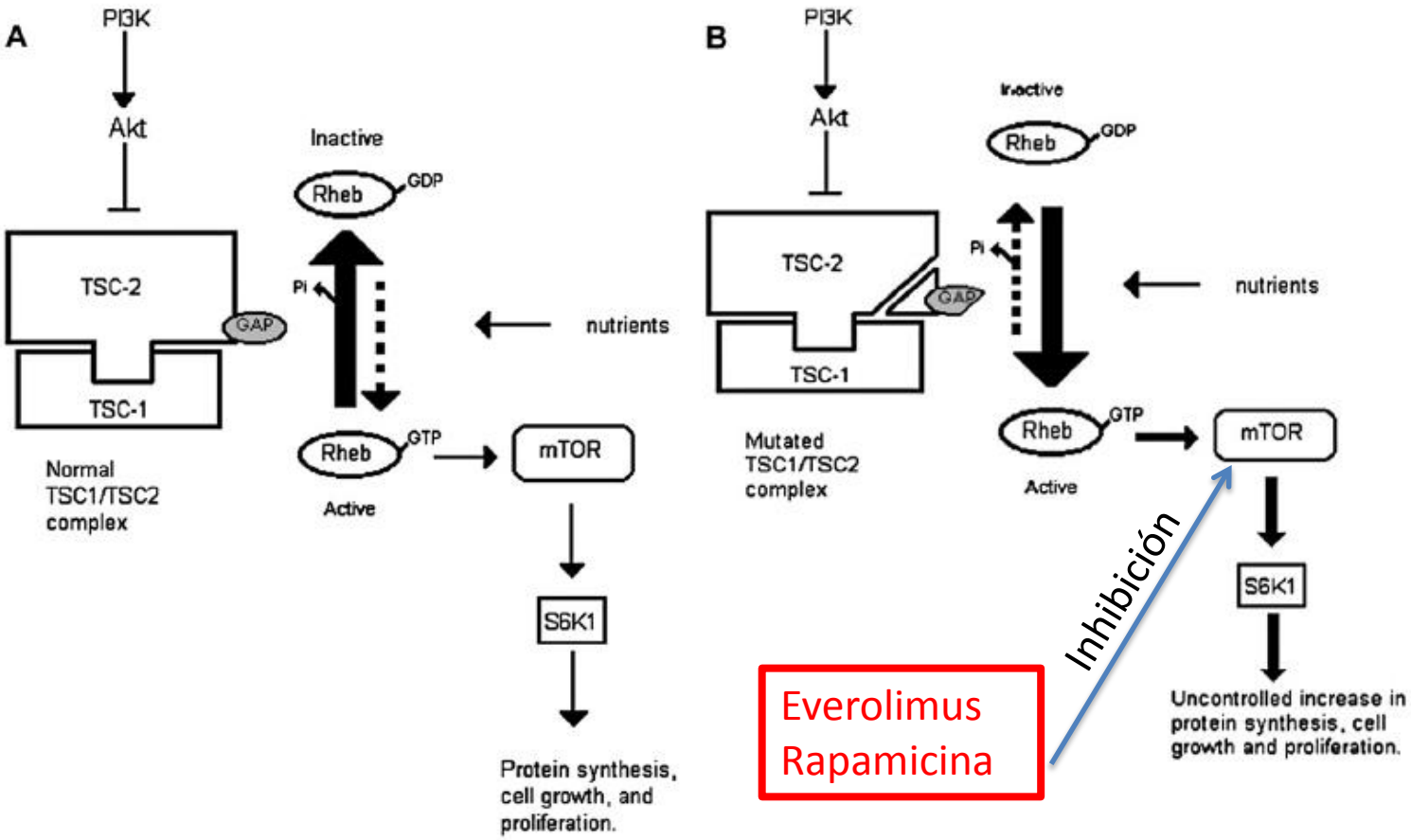
Disminuye entrada Ca y disminuye la plasticidad neuronal



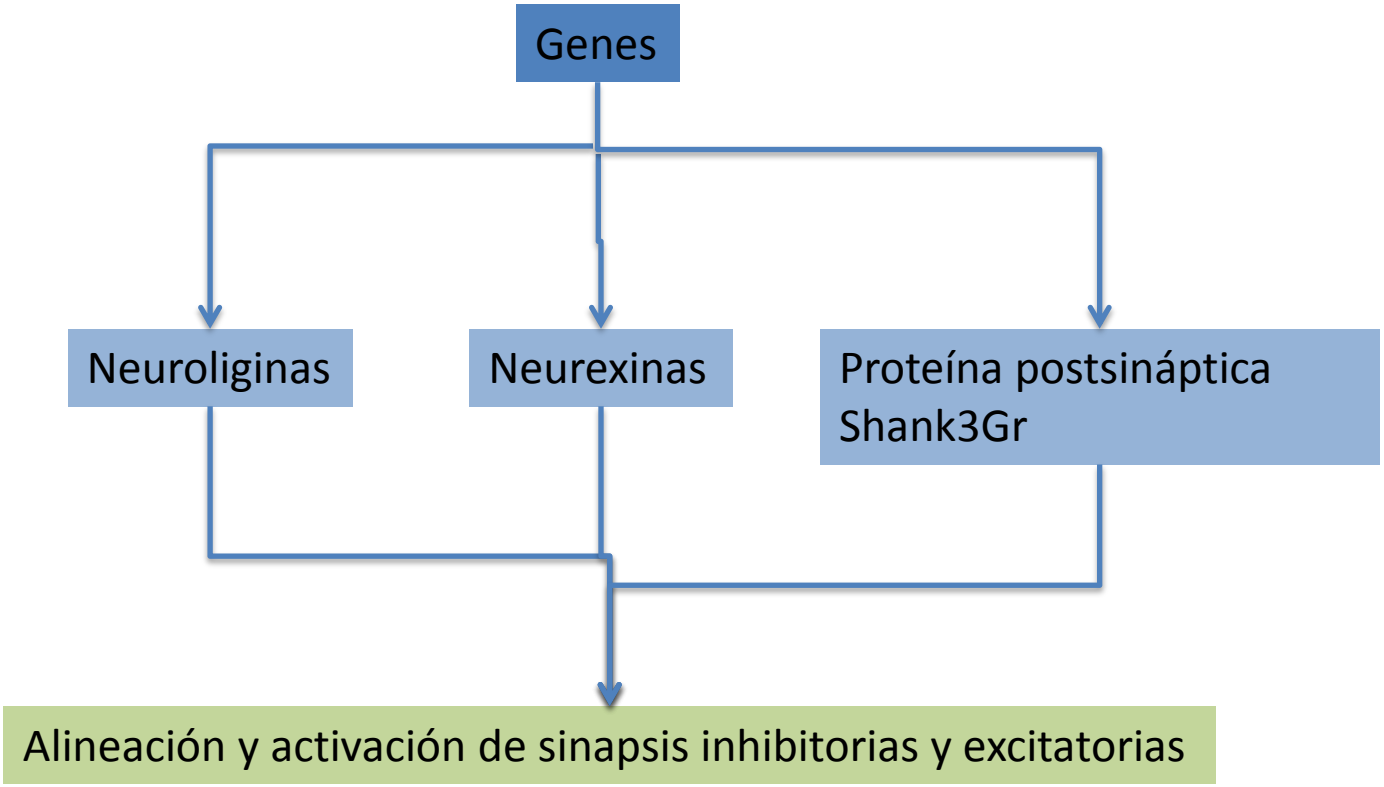


Esclerosis tuberosa

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid



Mutaciones neuroliginas/neurexinas



Conclusiones

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

TEA y epilepsia tienen una base fisiopatológica común.

No se ha demostrado que el tratamiento con anticonvulsivantes de las descargas epiléptica aisladas sin correlato clínico mejore los síntomas cardinales del autismo

Probablemente ambas entidades están relacionadas con una alteración de redes neuronales que afecten a la conectividad de sistemas cortical-suborticales.

Podrían existir genes comunes a epilepsia y autismo que afecten a las funciones sinápticas

El debate de si la epilepsia y el autismo son epifenómenos o si hay relaciones causales debe ser investigado dentro de los factores moleculares y genéticos comunes.

La identificación de procesos que se efectúan precozmente, en un momento de gran plasticidad pueden llevar a la identificación de genes que afecten al TEA, epilepsia ó a ambos.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Tratamiento en autismo con nuevos antiepilépticos.

Dra. Lillo Triguero

Hospital Fundación Alcorcón

Durante la realización del curso la Dra. Lillo trabajaba en el Servicio de Neurología del HGUGM

FAEs DISPONIBLES

PRIMERA GENERACIÓN

- Benzodiacepinas
- Fenitoína
- Fenobarbital
- Primidona
- Valproato (VPA)
- Carbamacepina (CBZ)
- Etosuximida

TERCERA GENERACIÓN

- Lacosamida
- Eslicarbazepina

SEGUNDA GENERACIÓN

- Lamotrigina (LTG)
- Topiramato (TOP)
- Levetiracetam (LEV)
- Oxcarbacepina (OXC)
- Gabapentina (GBP)
- Pregabalina (PGB)
- Zonisamida (ZNS)
- Tiagabina (TGB)
- Vigabatrina (VGB)

Los nuevos antiepilépticos no son más potentes que los antiguos, pero sí mejor tolerados

OTRAS INDICACIONES DE LOS ANTIEPILÉPTICOS

- Dolor neuropático: GBP, PGB
- Prevención de migraña, cefalea por abuso de analgésicos: VPA, TOP
- Cefalea en racimos: TOP
- Auras prolongadas: LTG
- Depresión resistente: LTG
- Trastorno Bipolar: VPA, CBZ, OXC, LTG
- Control de impulsos: TOP
- T. Ansiedad Generalizada: PGB

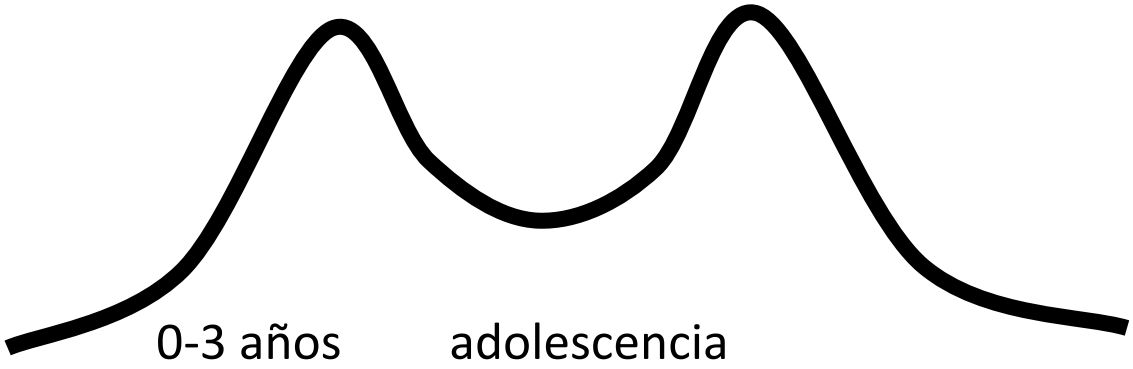
¿POR QUÉ UTILIZAR ANTIEPILÉPTICOS EN TEA?

- Alta comorbilidad autismo-epilepsia hasta el 30-40% [1,]
- Anomalías epileptiformes en el EEG sin evidencia de epilepsia, 6-30% [1]
- Los trastornos del espectro autista son más frecuentes entre la población epiléptica [2]
- Se desconoce la naturaleza de esta asociación

1 Tuchman, Rapin. Pediatrics 1997;99:560-6
2 Clarke, Roberts."The prevalence of autistic spectrm disorder in children surveyed in a tertiary care epilepsy clinic". Epilepsia 2005;46:1970-77.

CARACTERÍSTICAS DE LA EPILEPSIA EN TEA

- No hay un síndrome epiléptico específico o un tipo concreto de crisis asociado[3]
- Las más frecuentes CPC y TCG. Respuesta similar al resto de causas de epilepsia.
- Distribución bimodal[4]



3 Danielsson S, Gillberg IC. Epilepsia 2005;46:918-23
4 Hara H. Brain Dev 2007;29:486-90..

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

- Controlar las crisis minimizando los efectos secundarios
- Aumentar la calidad de vida
- Controvertido papel de las descargas epileptiformes y su tratamiento
- Postulados como tratamiento de los síntomas centrales o secundarios

SÍNTOMAS PRINCIPALES

- Alteración cualitativa de la interacción social recíproca
- Afectación cualitativa de la comunicación
- Repertorio restringido de intereses y actividades

SÍNTOMAS SECUNDARIOS

- Inestabilidad del ánimo/afecto
- Irritabilidad
- Inquietud motora
- Dificultades de atención
- Agresividad

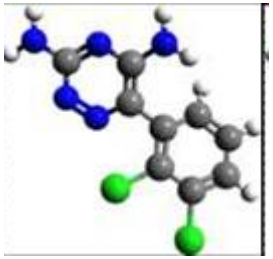
ELECCIÓN DEL FÁRMACO

- Caracterización del tipo de crisis
- Comorbilidades del paciente
- Efectos secundarios esperables
- Pauta de dosificación deseada por el paciente/cuidador
- Fórmula galénica disponible

LAMOTRIGINA (LTG)

- Mecanismo de acción: modula la liberación de glutamato mediante bloqueo de los canales de Na dependientes de voltaje, y canales de Ca presinápticos N y P/Q_6

- Efectivo en el tratamiento de:
  - crisis parciales, TCG, ausencias y mioclonicas
  - prevención de episodios depresivos en adultos con Trastorno bipolar I
  - Auras prolongadas sin migraña



6 Armijo. Rev Neurol 2006;43(supl):17-41

LAMOTRIGINA (LTG)

- Dosis 100-400mg/d en 2 tomas, **ascensos 25mg/2sem**. **No suele producir sedación.**

- **Inconvenientes**:
  - **rash-hipersensibilidad**
  - **escalado muy lento**
  - **Interacciones farmacológicas frecuentes**
  - otros: vértigo, ataxia, temblor, nistagmo, irritabilidad, agresividad, somnolencia…

- 50 pacientes con epilepsia intratable (1-20 años), 13 de ellos autistas con retraso mental moderado-severo
- LTG 0.6-15,7mg/kg/d, 4-23m
- 24 pac mejora atención, estabilidad emocional, disminuye irritabilidad, **independientemente del control de crisis**
- en 8 de los 13 autistas "autistic symptoms decreased"
- Ef secundarios en 42%
- Concluyen que LTG "claramente posee propiedades psicotrópicas, además de su acción anticonvulsivante. Esto ocurre incluso en pacientes autistas, lo que parece prometedor"

Uvebrandt P. Neuropediatrics 1994;25:284-9

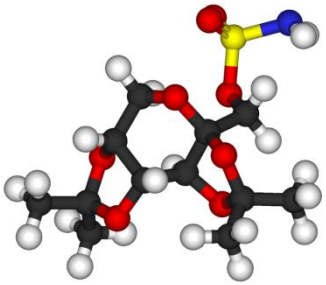
- Randomizado, doble ciego vs placebo
- 35 pacientes con TEA primario o regresivo no sindrómico y trastornos conductuales, 3-11 años edad
- Sin otros tratamientos farmacológicos
- Placebo vs LTG en dosis ascendente hasta 5 mg/kg/d repartido en dos dosis, durante 18 sem
- Evalúan escalas de conducta (AUBC, ABBC)
- **Ninguna mejoría estadísticamente significativa**

Belsito et al. J of Autism and Developmental Disorders 2001;31:175-81

TOPIRAMATO

- Múltiples dianas: inhibe canales de Na, canales Ca L, **activa canales K**, agonista receptores GABA, antagonista receptores KA, inhibe anhidrasa carbónica

- Efectivo en:
  - **Crisis parciales y TCG**
  - **No empeora ningún tipo de crisis**
  - puede utizarse como **estabilizador del ánimo y en el control de conductas impulsivas**
  - Tratamiento preventivo de **migraña y cefalea en racimos**
  - Hipertensión intracraneal idiopática



TOPIRAMATO (TOP)

- Dosificación: 200-400mg /día repartidos en 2 dosis

- **Ventajas**:
  - amplio espectro con gran potencia
  - pérdida de peso

- **Efectos secundarios**:
  - efectos cognitivos: enlentecimiento del pensamiento, dificultad para encontrar las palabras
  - depresión
  - parestesias distales
  - urolitiasis
  - glaucoma agudo: más frec en hombres, es reversible
  - otros: mareo, somnolencia, temblor, tinnitus, agitación, agresividad…

Y.Hardan. J. Child and Adolescent Psychopharmacology 2004;14(3):426-32

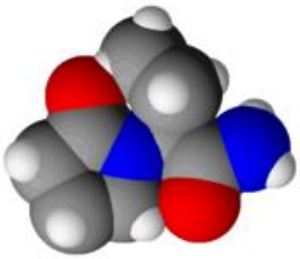
- Fase abierta, retrospectivo. TOP 100-400mg/d, 8-56 sem
- 15 pacientes TEA, 8-18 años, con trastornos de conducta resistentes a 2 ttos previos (mantienen ttos previos)
- **Excluyen a los epilépticos**
- **60% (8 pac) mejoran en conducta, inatención, e hiperactividad (escalas CPS, CGI)**
- Sin efecto en ansiedad y aprendizaje
- Peso: 7 ↑ 7 ↓ 1 ↔

Rezaei et al. Progress in neuro-psychopharmacology 2010;34:1269-1272

- Doble ciego, aleatorizado: TOP 100-200mg/d + risperidona 2-3mg/d vs placebo + risperidona durante 8 semanas
- 40 pacientes con alteraciones conductuales graves, 4-11 años
- Excluyen a los epilépticos, y si tomaban ttos psicoactivos en los últimos 6m
- **Encuentran mejoría estadísticamente significativa en irritabilidad, comportamiento estereotipado e hiperactividad (escala ABC)**

LEVETIRACETAM

- Mecanismo de acción desconocido, se fija a la proteína de vesículas presinápticas SV2A
- Útil en crisis parciales, TCG y mioclonias.
- Dosis 1000-3000 mg/d, en 2 tomas
- **Ventajas**:
  - amplio espectro, gran potencia y tolerabilidad
  - **ausencia de interacciones** (excreción renal sin metabolismo hepático)
  - Disponible iv y en solución
  - Se ha sugerido un efecto **neuroprotector**



LEVETIRACETAM

- **Efectos secundarios:**
  - aumento de peso
  - puede producir irritabilidad y agresividad, incluso alteraciones psicóticas, sobre todo si hay antecedentes psiquiátricos
  - Otros: alopecia, trombopenia, temblor, ataxia, alteración atención…

Rugino. Developmental and Behavioral Pediatrics 2002;23(4)225-30

- Estudio abierto, prospectivo, con evaluador ciego LEV 500-1500mg/d, 2-6 sem
- 10 pacientes, 4-10 años, varones caucásicos con alteraciones conductuales que interfieren
- Se retiran los otros ttos prescritos para la conducta
- Incluye un epiléptico que recibía VPA
- **Mejoría estadísticamente significativa en irritabilidad, hiperactividad e impulsividad (escala CGI)**
- En agresividad resultados variables
- **Clínicamente 6 mejoran, 3 empeoran, 1 sin cambios**
- No encuentran efecto nootrópico

Wasserman. Int Clinical Psychopharmacology 2006;21(6):363-7

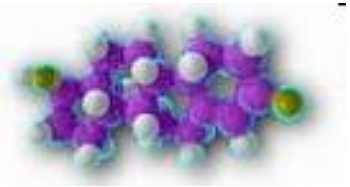
- Estudio doble ciego, randomizado, LEV 20-30 mg/kg/d frente a placebo
- 10 semanas de duración
- 20 pacientes, 5-17 años,diferentes razas, sin otros ttos psicoactivos en 1 mes previo
- Excluye a los epilépticos
- **No encuentran diferencias significativas en ningún item (escala CGI), incluso empeora la irritabilidad (escala ABC)**

OXCARBACEPINA

- Mec acción: inhibición canales de Na, canales Ca N y P presinápticos, **activación de canales de K dependientes de voltaje**

- **Eficaz para**:
  - Crisis parciales y TCG
  - **Manía y trastorno bipolar**
  - Neuralgia del trigémino

- Dosis 900-2400mg/d (disponible en solución), en 2 tomas, ascensos semanales



OXCARBACEPINA

- **Ventajas**:
  - Igual potencia a CBZ, con mejor tolerancia (salvo la hipoNa)
  - También es **inductor enzimático**, aunque menos potente
  - No precisa niveles

- **Inconvenientes**:
  - hipoNa
  - sme de hipersensibilidad sobre todo en etnia Han
  - **empeora las ausencias y mioclonias**
  - otros: mareo, ataxia, temblor, depresión, alteración de la atención, diplopia, nistagmus.

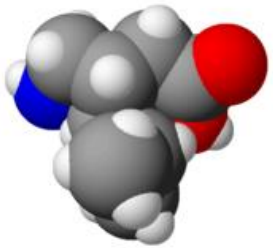
Kapetanovic. Am J Psychiatry 2007;164:832-3

	Dosis	Aparición del efecto	Tiempo mantenido
4 años	150-0-300mg	2,5m	3,5 m
13 años	300-0-600 mg	1m	4m
19 años	600-0-600mg	2 sem	6m

- Mejoría clínica:
  - más colaboradores
  - menor agresividad
  - regularización del sueño

PREGABALINA

- Mec acción: bloquea canales de Ca N y P presinápticos
- Dosificación: 150-600mg/d en 2-3 tomas
- Ventajas: buena tolerancia, ansiolítico, útil en dolor neuropático, ausencia de interacciones farmacológicas
- Inconvenientes: escasa potencia anticonvulsivante
- Ef secundarios: aumento de peso, disminución de la libido, disfunción eréctil, alteración de memoria, somnolencia, ataxia…
- En mi experiencia clínica: Respuesta puntual en algunos casos si predomina inquietud motora y ansiedad



CONCLUSIONES

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- Importante comorbilidad autismo-epilepsia-trastornos del ánimo-alteraciones del comportamiento
- Los mecanismos del control de ánimo y del control de las crisis probablemente son diferentes
- Falta de evidencia científica
- Todos los estudios incluyen sólo niños o adolescentes ¿Qué efectos tendrán en los autistas cuando envejecen?
- Es necesaria una mayor implicación de los neurólogos
- Mucha precaución por efectos secundarios frecuentes y paradójicos
- Implicar e informar al paciente y cuidadores

CONCLUSIONES

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- No hay que descartar FAE clásicos, especialmente **VALPROICO**

- **LTG:**
  - es potente como antiepiléptico frente a todo tipo de crisis
  - quizá sea útil en algunos casos para el control conductual
  - Inconvenientes: titulación lenta, interacciones frecuentes

- **TOP:**
  - como antiepiléptico en crisis parciales y TCG
  - probablemente es útil en el control de la irritabilidad e hiperactividad, en mono o politerapia asociado a NL
  - si asocia migraña, o exceso de peso

CONCLUSIONES

- **LEV** es útil como antiepiléptico, pero puede tener efectos negativos sobre la conducta
- **OXC** es otra opción, con buen perfil neurocognitivo
- **PGB,** en mi experiencia, puede controlar en algunos casos la ansiedad asociada

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Problemas digestivos en los TEA. Dr. Menchén. Servicio Digestivo del HGGM.

PATHOLOGY

To understand and measure emotional qualities is very difficult. Psychologists and educators have been struggling with that problem for years but we are still unable to measure emotional and personality traits with the exactness with which we can measure intelligence.

—Rose Zeligs in *Glimpses into Child Life**

AUTISTIC DISTURBANCES OF AFFECTIVE CONTACT

By Leo Kanner

SINCE 1938, there have come to our attention a number of children whose condition differs so markedly and uniquely from anything reported so far, that each case merits—and, I hope, will eventually receive—a detailed consideration of its fascinating peculiarities. In this place, the limitations necessarily imposed by space call for a condensed presentation of the case material. For the same reason, photographs have also been omitted. Since none of the children of this group has as yet attained an age beyond 11 years, this must be considered a preliminary report, to be enlarged upon as the patients grow older and further observation of their development is made.

Case 1. Donald T. was first seen in October, 1938, at the age of 5 years, 1 month. Before the family's arrival from their home town, the father sent a thirty-three-page typewritten history that, though filled with much obsessive detail, gave an excellent account of Donald's background. Donald was born at full term on September 8, 1933. He weighed nearly 7 pounds at birth. He was breast fed, with supplementary feeding, until the end of the eighth month; there were frequent changes of formulas. "Eating," the report said, "has always been a problem with him. He has never shown a normal appetite. Seeing children eating candy and ice cream has never been a temptation to him." Dentition proceeded satisfactorily. He walked at 13 months.

At the age of 1 year "he could hum and sing many tunes accurately." Before he was 2 years old, he had "an unusual memory for faces and names, knew the names of a great number of houses" in his home town. "He was encouraged by the family in learning and reciting short poems, and even learned the Twenty-third Psalm and twenty-five questions and answers of the Presbyterian Catechism." The parents observed that "he was not learning to ask questions or to answer questions unless they pertained to rhymes or things of this nature, and often then he would ask no question except in single words." His enunciation was clear. He became interested in pictures and very soon knew an inordinate

From the Henry Phipps Psychiatric Clinic and the Harriet Lane Home for Invalid Children, the Johns Hopkins Hospital, and (cases 1 and 11) the Child Study Center of Maryland.

* See The Recent Books.

217

full term on September 8, 1933. He weighed nearly 7 pounds at birth. He was breast fed, with supplementary feeding, until the end of the eighth month; there were frequent changes of formulas. "Eating," the report said, "has always been a problem with him. He has never shown a normal appetite. Seeing children eating candy and ice cream has never been a temptation to him." Dentition proceeded satisfactorily. He walked at 13 months.

Richard was born on November 17, 1937. Pregnancy and birth were normal. He sat up at 8 months and walked at 1 year. His mother began to "train" him at the age of 3 weeks, giving him a suppository every morning "so his bowels would move by the clock." The mother, in comparing her two children, recalled that while her younger child showed an active anticipatory reaction to being

Nutrition and physical growth proceeded satisfactorily. Following smallpox vaccination at 12 months, he had an attack of diarrhea and fever, from which he recovered in somewhat less than a week.

songs and various and sundry nursery rhymes.

He was born normally. He vomited a great deal during his first year, and feeding formulas were changed frequently with little success. He ceased vomiting when he was started on solid food. He cut his teeth, held up his head, sat up, walked, and established bowel and bladder control at the usual age. He had

first days of life he did not take the breast satisfactorily. After fifteen days he was changed from breast to bottle but did not take the bottle satisfactorily. There is a long story of trying to get food down. We have tried everything under the sun. He has been immature all along. At 20 months he first started to walk.

Kanner L. Nervous Child 1943;2:217-250

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Journal of Autism and Childhood Schizophrenia, 1971, 1, 1, 48–62

Malabsorption and Cerebral Dysfunction: A Multivariate and Comparative Study of Autistic Children[1]

MARY STEWART GOODWIN[2]
State of New York Department of Mental Hygiene

MURRAY A. COWEN
State University of New York Upstate Medical Center

AND T. CAMPBELL GOODWIN
State of New York Department of Mental Hygiene

Gastrointestinal disorders observed in autistic children prompted a series of related investigations of biological abnormalities. TCDC electrophysiologic recordings, histamine wheal response tests, eosinophile counts, blood cortisol determinations, and behavioral observations involving 15 autistic children were conducted to study several interrelationships, particularly malabsorption and cerebral dysfunction. Control subjects included siblings, other normal children, and normal, schizophrenic and nonschizophrenic adults. Observed differences tended to support approaches that distinguish autism from the large majority of "the schizophrenias." Characteristic "DC bursts" were found in autistic children, suggesting a maturational failure of a brain control system. Abnormal response of their TCDC system to gliadin and cortisol postulated an underlying cerebral defect affected by stress, diet, or other chemical change. Conclusions imply a fundamental neurobiological dysfunction in "childhood autism," its possible correlation with malabsorption, and mutual compatibility of various other approaches to etiology.

Coincidence of autism with celiac disease was first noted in a 6-year old boy who was among the first of 65 autistic children observed in a research project on communication disorders at the Mary Imogene Bassett Hospital in the mid-1960's (Goodwin, M. S., & Goodwin, T. C., 1969). Improvement in the child's behavior and physical condition during treatment that included a

[1] Funds for this research project were generously provided by Ellen and St. John Garwood, Austin, Tex. Facilities for testing at the Albany Medical Center were made available by Professor Ian Porter. The Plasma 17-OH Cortisosteroid determinations were made by Dr. M. Miller of Syracuse Veterans Administration Hospital.

[2] Requests for reprints should be addressed to Dr. Mary S. Goodwin, State of New York Department of Mental Hygiene, 44 Holland Ave., Albany, N.Y. 12208.

PATOLOGÍA GASTROINTESTINAL EN T.E.A.

Guías clínicas

Journal of the American Academy of
CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY

AACAP OFFICIAL ACTION

Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children, Adolescents, and Adults With Autism and Other Pervasive Developmental Disorders

J. AM. ACAD. CHILD ADOLESC. PSYCHIATRY, 38:12 SUPPLEMENT, DECEMBER 1999

Consultative Services. Evaluations from various other professionals may be indicated by the history and examination results. These may include evaluations by geneticists, pediatric neurologists, and other medical professionals. For individuals with Rett's

NEUROLOGY

Practice parameter: Screening and diagnosis of autism : Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society

P.A. Filipek, P.J. Accardo, S. Ashwal, et al.

Neurology 2000;55;468

Other tests. There is insufficient evidence to support the use of other tests such as hair analysis for trace elements, celiac antibodies, allergy testing (particularly food allergies for gluten, casein, candida, and other molds), immunologic or neurochemical abnormalities, micronutrients such as vitamin levels, intestinal permeability studies, stool analysis, urinary peptides, mitochondrial disorders (including lactate and pyruvate), thyroid function tests, or erythrocyte glutathione peroxidase studies.[1]

PEDIATRICS®
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Management of Children With Autism Spectrum Disorders

Scott M. Myers, Chris Plauché Johnson and the Council on Children With Disabilities

Pediatrics 2007;120;1162-1182; originally published online Oct 29, 2007;
DOI: 10.1542/peds.2007-2362

Gastrointestinal Problems

The relationship between gastrointestinal problems and ASDs is unclear, because most studies have not examined representative groups of children with ASDs compared with appropriate controls.[105,106] Surveys published in the gastroenterology literature have stated that gastrointestinal problems, such as chronic constipation or diarrhea, occur in 46% to 85% of children with ASDs.[107–109] Lower rates in the range of 17% to 24% have been reported in other population-based studies,[110–112] and a nested case-control study in the United Kingdom found that only 9% of children with ASDs and the same percentage of controls had a history of gastrointestinal complaints.[113] However, in a recent cross-sectional study that used structured interviews and matched control groups, a lifetime history of gastrointestinal symptoms (including abnormal stool pattern, frequent constipation, frequent vomiting, and frequent abdominal pain) was elicited in 70% of the children with ASDs, compared with 42% of the children with other developmental disabilities ($P = .03$) and 28% of the children without developmental disabilities ($P < .001$).[114]

PATOLOGÍA GASTROINTESTINAL EN T.E.A.

Guías clínicas

SUPPLEMENT ARTICLE

Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report

PEDIATRICS Volume 125, Supplement 1, January 2010

SUPPLEMENT ARTICLE

Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report

CONSENSUS STATEMENTS

Because of the absence, in general, of high-quality clinical research data, evidence-based recommendations are not possible at the present time. How-

PEDIATRICS Volume 125, Supplement 1, January 2010

PATOLOGÍA GASTROINTESTINAL EN T.E.A.

Del laboratorio a la clínica

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

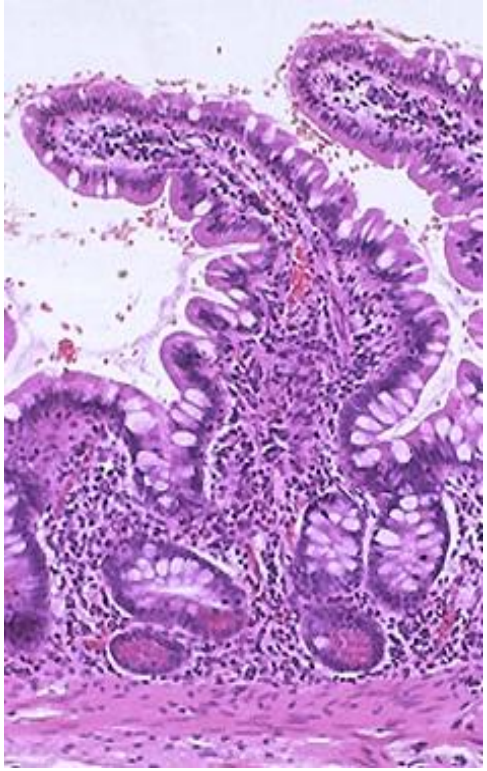
- **Disfunción de la barrera intestinal**
- **Alteraciones inmunológicas en la mucosa GI**
- **Inflamación intestinal histológica / macroscópica**
- **Alteraciones de la flora comensal**
- **Manifestaciones clínicas**

LA BARRERA INTESTINAL: FISIOLOGÍA

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- **Flora comensal**
- **Defensas no celulares**
  - HCO_3^-
  - Mucina
  - Lisozima
  - Péptidos antimicrobianos
  - Trefoil factors
  - IgA
- **Epitelio intestinal**
- **Células inmunes**
  - Inmunidad innata
  - Inmunidad adaptativa

LUZ INTESTINAL

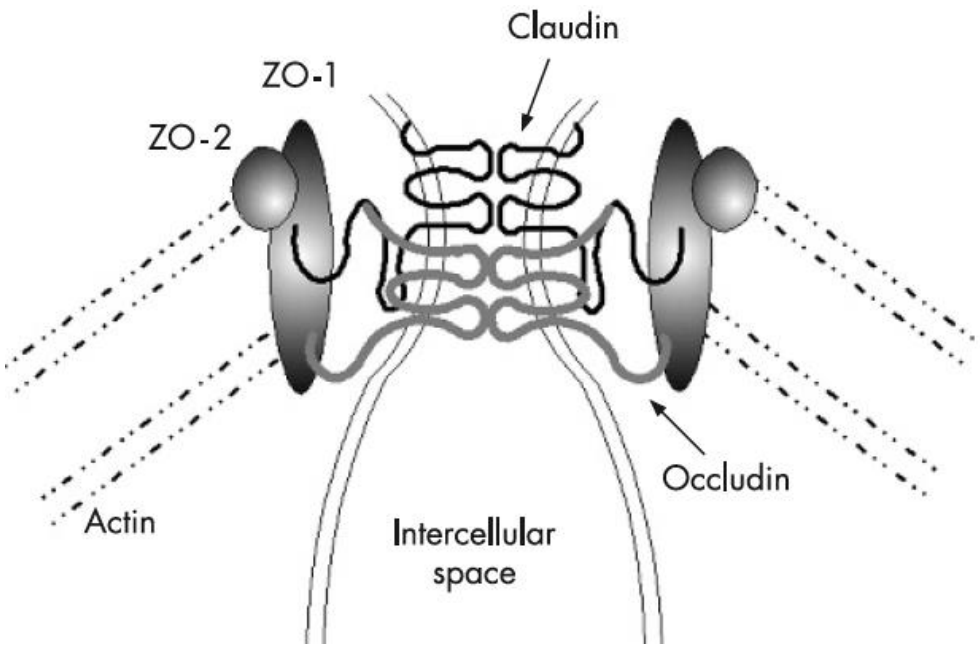


LAMINA PROPRIA

LA BARRERA INTESTINAL: FISIOLOGÍA

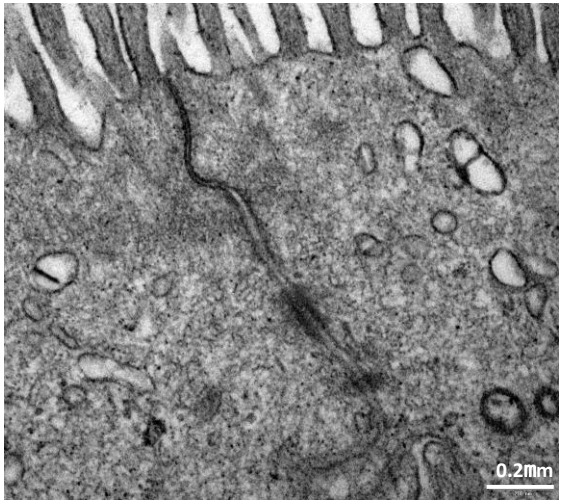
Tight junctions

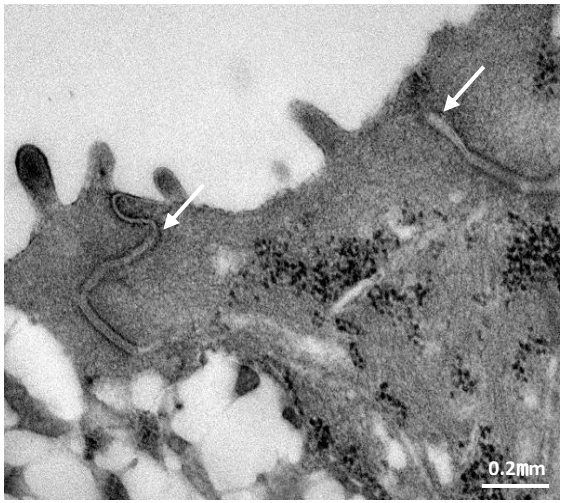
- Complejo apical de unión
    - ·Tight junction / zonula occludens
    - ·Adherens junction / zonula adherens / belt desmosome
    - ·Macula adherens / spot desmosome
- Asociación estrecha con el citoesqueleto celular
- Paso limitante en la regulación de la permeabilidad intestinal

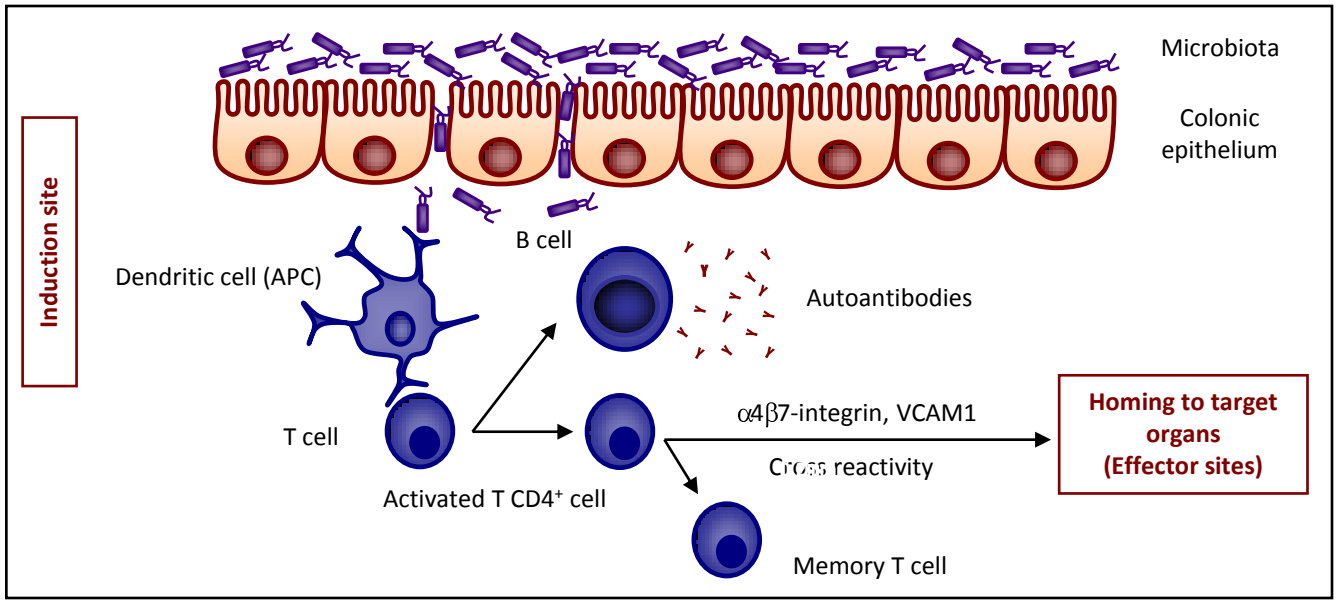


LA BARRERA INTESTINAL: FISIOPATOLOGÍA

- **Enfermedad inflamatoria intestinal**
- **Enf. celiaca - alergia alimentaria**
- **Pancreatitis aguda**
- **Cirrosis hepática**
- **Diabetes mellitus**
- **Estrés físico**
  - Grandes quemados
  - Cirugía mayor
  - TCE / isquemia cerebral
- **Estrés psicológico**







Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Abnormal intestinal permeability in children with autism

P D'Eufemia, M Celli, R Finocchiaro, L Pacifico, L Viozzi, M Zaccagnini, E Cardi and O Giardini

Institute of Pediatrics ,"La Sapienza" University of Rome, Italy

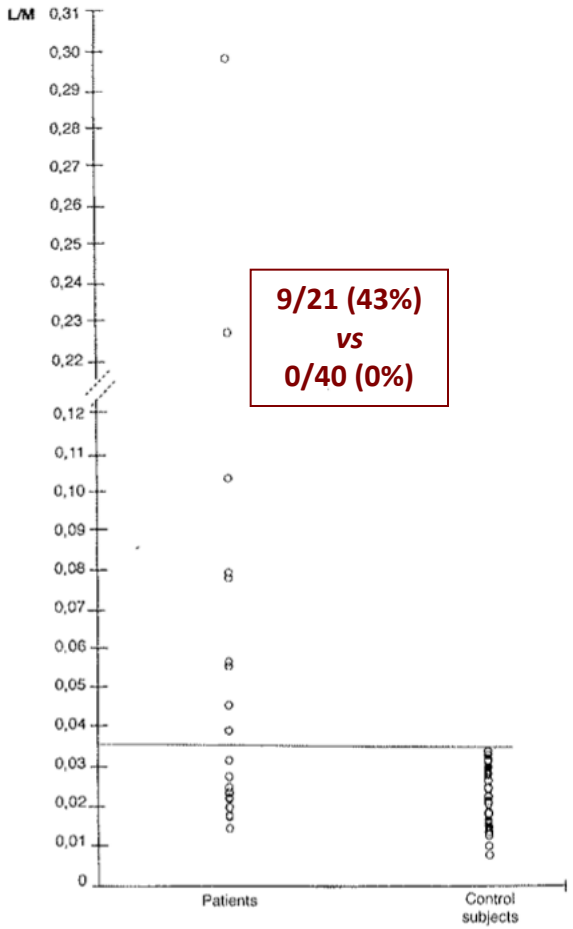


Fig. 1. L/M recovery ratio in 21 autistic patients and 40 healthy controls. The horizontal bar indicates the cut-off limit.

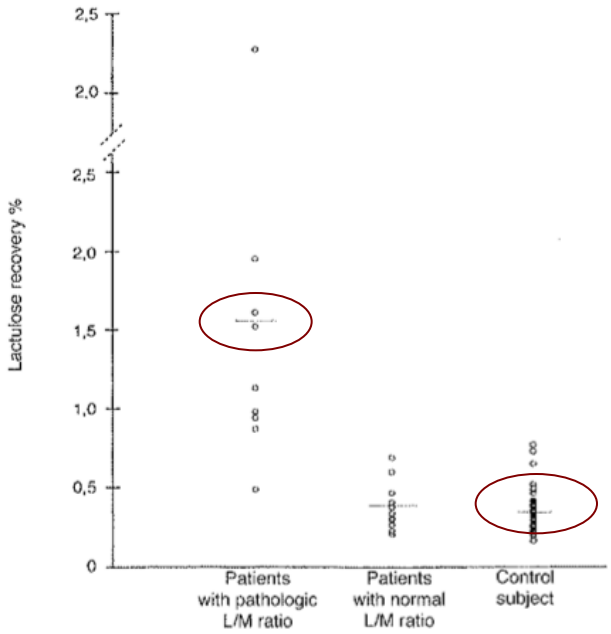


Fig. 2. Lactulose recovery in 9 autistic patients with pathologic L/M recovery ratio, 12 autistic patients with normal L/M recovery ratio and 40 healthy controls. The horizontal bars indicate the mean value.

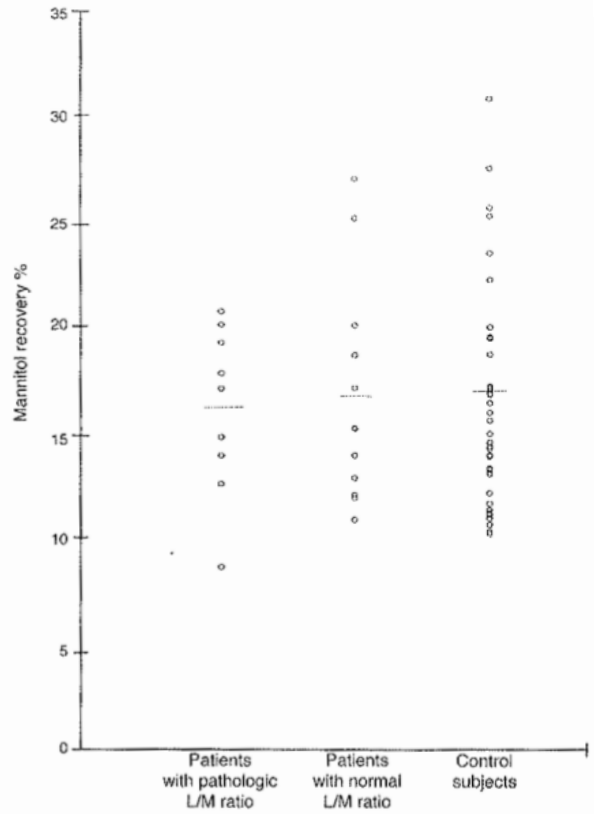


Fig. 3. Mannitol recovery in 9 autistic patients with pathologic L/M recovery ratio, 12 autistic patients with normal L/M recovery ratio and 40 healthy controls. The horizontal bars indicate the mean value. Three groups were not significant.

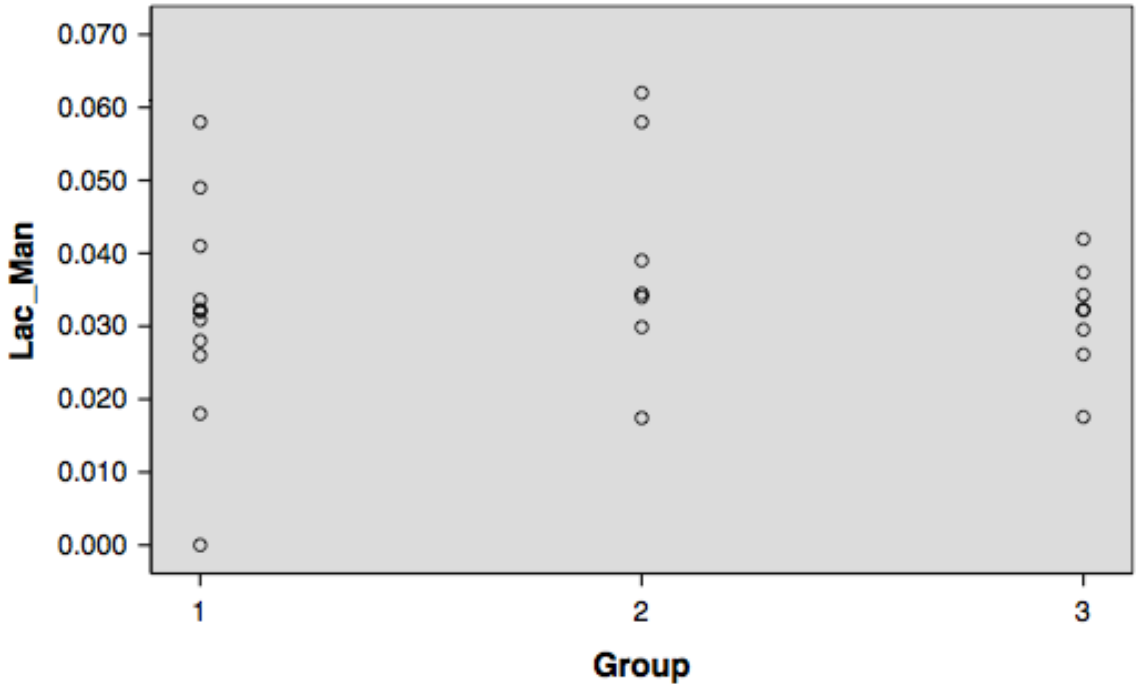
Acta Pædiatr 85: 1076–9. 1996

Intestinal Permeability and Glucagon-like peptide-2 in Children with Autism: A Controlled Pilot Study

Marli A. Robertson · David L. Sigalet · Jens J. Holst · Jon B. Meddings · Julie Wood · Keith A. Sharkey

Table 1 Comparison of demographic variables of the 3 groups

Group	*N*	Age mean (IQR	Males	BMI percentile (Mean, SD)
Autism	14	8.3 (6.3,10.4)	12	39.1, 31.46
Sibling controls	7	7.3 (5.1,9.9)	3	80.83, 16.56
Controls	8	9.8 (8.6, 11.5)	5	50.00, 25.21



1= Autistic Children, 2=Siblings of Autistic Children, 3=Random Children

J Autism Dev Disord (2008) 38:1066–1071

Alterations of the Intestinal Barrier in Patients With Autism Spectrum Disorders and in Their First-degree Relatives

*Laura de Magistris, *Valeria Familiari, †#Antonio Pascotto, *Anna Sapone, †Alessandro Frolli, §Patrizia Iardino, ‡Maria Carteni, ‡Mario De Rosa, ¶Ruggiero Francavilla, *Gabriele Riegler, †Roberto Militerni, and ||Carmela Bravaccio

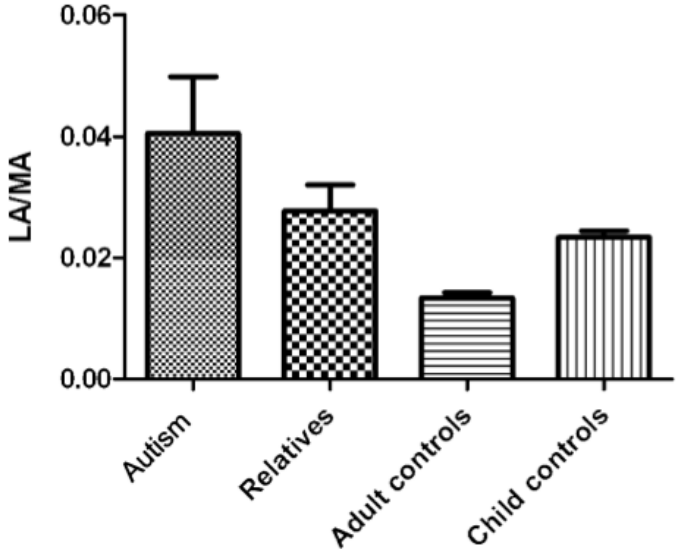


FIGURE 1. IPT is measured in the 4 investigated subgroups and expressed as LA/MA values (mean ± SD): patients with autism spectrum disorders (N = 90), relatives (N = 146), adult controls (N = 146), child controls (N = 64). One-way ANOVA with Bartlett correction was $P < 0.0001$. The difference between mean values from relatives to adult controls was significant, with $P = 0.019$ (Mann-Whitney test).

Disfunción de la barrera intestinal en T.E.A.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- **Incremento de absorción de determinados péptidos alimentarios**
  - *Efectos opioides centrales*
  - *Efecto directo sobre el desarrollo cerebral*
  - *Disfunción inmune*

Distinct Genetic Risk Based on Association of *MET* in Families With Co-occurring Autism and Gastrointestinal Conditions

Daniel B. Campbell, PhD[a,b], Timothy M. Buie, MD[c,d], Harland Winter, MD[c,d], Margaret Bauman, MD[c,d], James S. Sutcliffe, PhD[b,e], James M. Perrin, MD[c,d], Pat Levitt, PhD[a,b]

Pediatrics 2009;123:1018–1024

SUPPLEMENT ARTICLE

Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report

Statement 5

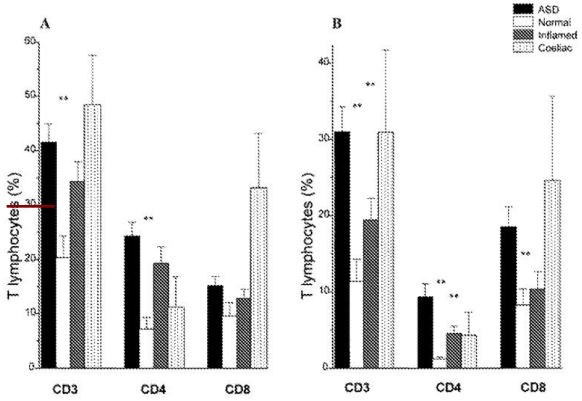
The evidence for abnormal gastrointestinal permeability in individuals with ASDs is limited. Prospective studies should be performed to determine the role of abnormal permeability in neuropsychiatric manifestations of ASDs.

Alteraciones inmunológicas en la mucosa GI

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

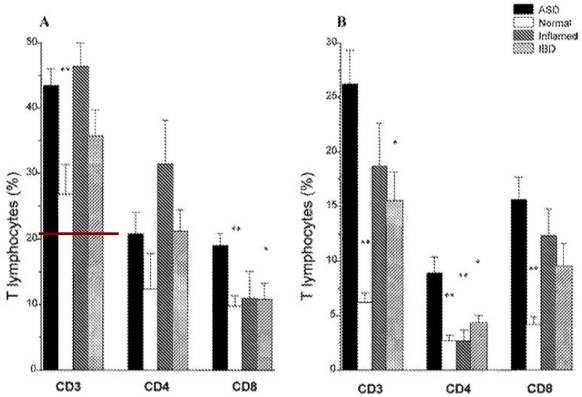
Intestinal Lymphocyte Populations in Children with Regressive Autism: Evidence for Extensive Mucosal Immunopathology

PAUL ASHWOOD,[1,2,6] SIMON H. MURCH,[2] ANDREW ANTHONY,[1,3] ALICIA A. PELLICER,[2] FRANCO TORRENTE,[2,4] MICHAEL A. THOMSON,[2] JOHN A. WALKER-SMITH,[2] and ANDREW J WAKEFIELD[1,5]



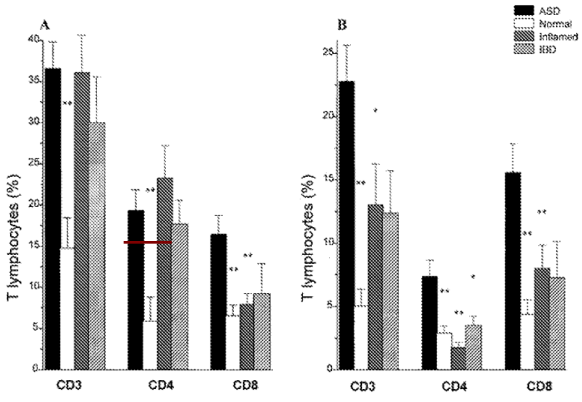
* p < 0.05, ** p < 0.01 compared with ASD patients

Fig. 2. Comparison of T-cell populations within the lamina propria (A) and epithelial (B) compartments of duodenal biopsy specimens obtained from affected children (blue), noninflamed controls (white), inflamed controls (yellow), and celiac disease controls (red). Increased $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD8^+$ T-cell subsets were identified for affected children compared with noninflamed controls, $^*p < 0.05$ and $^{**}p < 0.01$.



* p < 0.05, ** p < 0.01 compared with ASD patients

Fig. 3. Detection of lymphocyte populations within lamina propria (A) and epithelial (B) compartments from terminal ileum biopsy specimens obtained from affected children (blue) compared with noninflamed controls (white), inflamed controls (yellow), and IBD patients (red). Increased $CD3^+$ and $CD8^+$ T-cell subsets were identified for affected children compared with noninflamed controls, $^*p < 0.05$ and $^{**}p < 0.01$.



* p < 0.05, ** p < 0.01 compared with ASD patients

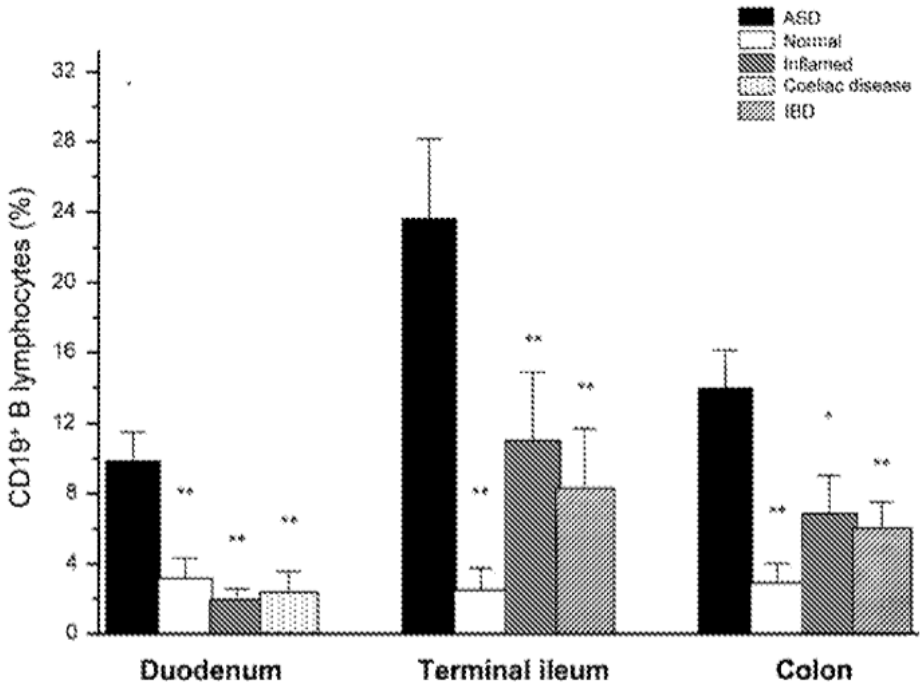
Fig. 4. Increased $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD8^+$ T-cell populations within the lamina propria (A) and epithelial (B) compartments of colonic biopsy specimens obtained from affected children (blue) compared with noninflamed (white), inflamed (yellow), and IBD patients (red), $^*p < 0.05$ and $^{**}p < 0.01$.

Journal of Clinical Immunology, Vol. 23, No. 6, November 2003

Intestinal Lymphocyte Populations in Children with Regressive Autism: Evidence for Extensive Mucosal Immunopathology

PAUL ASHWOOD,[1,2,6] SIMON H. MURCH,[2] ANDREW ANTHONY,[1,3] ALICIA A. PELLICER,[2] FRANCO TORRENTE,[2,4] MICHAEL A. THOMSON,[2] JOHN A. WALKER-SMITH,[2] and ANDREW J WAKEFIELD[1,5]

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared with ASD patients

Fig. 5. Increased CD19$^+$ expressing B-lymphocyte populations in duodenal, terminal ileal, and colonic biopsy specimens from affected children compared with controls, * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$. Comparisons were made between affected children (blue), noninflamed (white), inflamed children (yellow). For duodenal biopsies the red solid bar represents celiac disease controls, whereas for ileal and colonic biopsies the red bars represent IBD controls as described in the text.

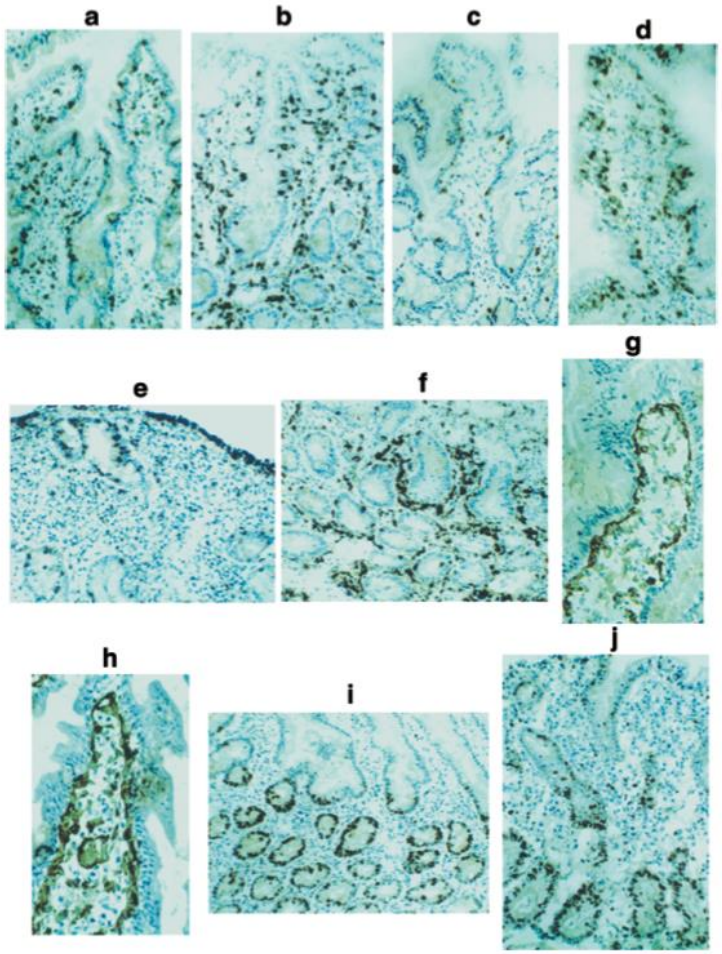
Molecular Psychiatry (2002) 7, 375–382
© 2002 Nature Publishing Group All rights reserved 1359-4184/02 $25.00
www.nature.com/mp

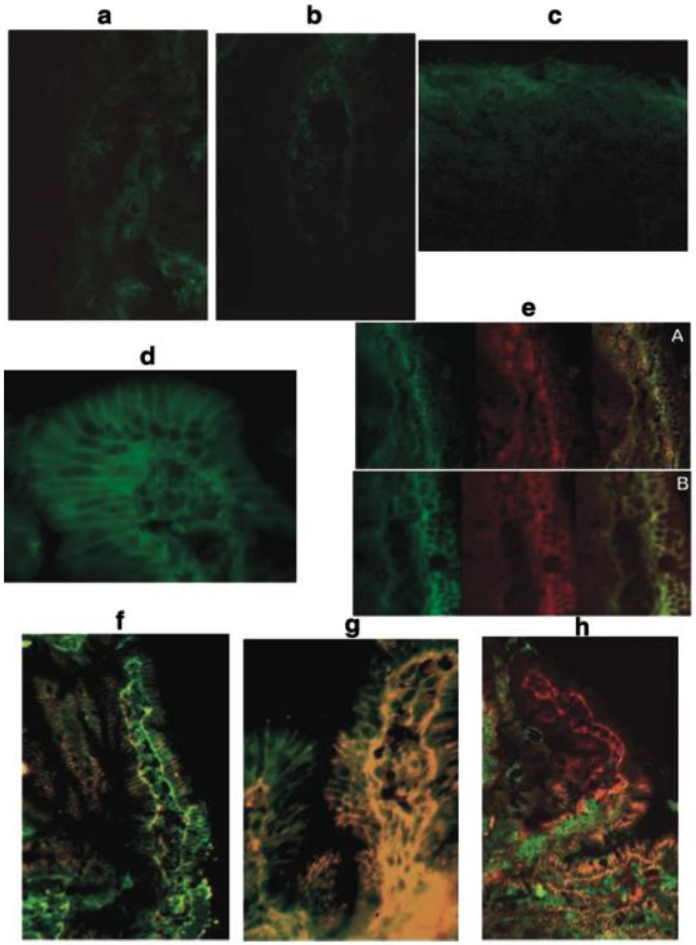
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism

F Torrente[1], P Ashwood[1], R Day[3], N Machado[1], RI Furlano[1], A Anthony[5], SE Davies[5], AJ Wakefield[2,4], MA Thomson[1], JA Walker-Smith[1] and SH Murch[1]



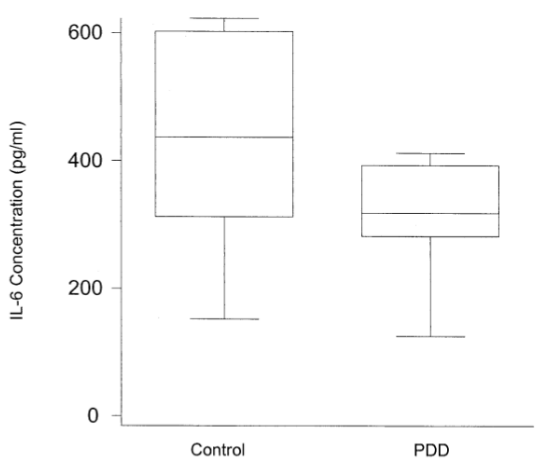


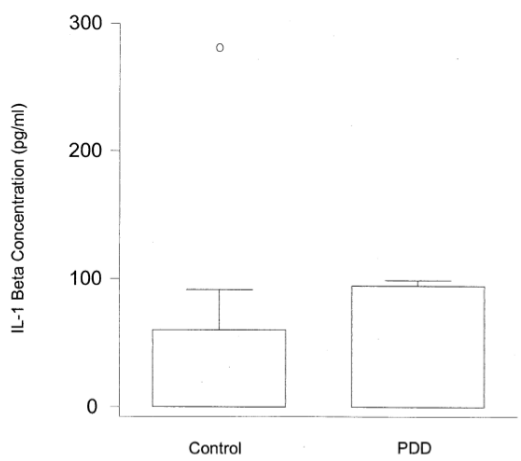
Intestinal Cytokines in Children With Pervasive Developmental Disorders

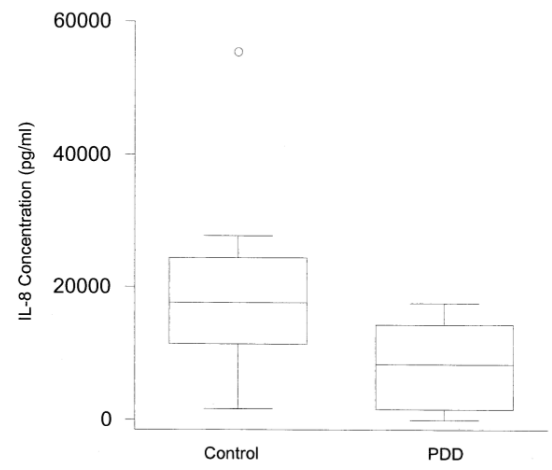
Magee L. DeFelice, B.S., Eduardo D. Ruchelli, M.D., Jonathan E. Markowitz, M.D., Melissa Strogatz, M.D., Krishna P. Reddy, B.A., Khadijeh Kadivar, B.A., Andrew E. Mulberg, M.D., and Kurt A. Brown, M.D.

Table 1. Patient Demographics

Patient #	Sex	Age (yr)	Autism Diagnosis	GI Symptom	Mean # Stools/Day	Medications
1	M	2.1	Autism spectrum disorder	Chronic diarrhea. Abdominal distension	2.5	Nystatin. Fish oil
2	M	2.1	Autism spectrum disorder	Chronic diarrhea.	2.5	Nystatin. Fish oil *Acidopholous bifidens*
3	M	8.8	Pervasive developmental disorder	Abdominal pain. Vomiting	1.0	Sertraline hydrochloride Valproic acid Carbamazepine
4	M	14.0	Pervasive developmental disorder	Abdominal pain. Vomiting	1.0	Lamotrigine. Buspirone hydrochloide
5	M	3.0	Autism	Abdominal pain	2.5	Metoclopramide
6	M	5.0	Pervasive developmental disorder not otherwise specified	Chronic diarrhea	3.0	*Acidopholous bifidens*







SUPPLEMENT ARTICLE

Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report

Statement 17

Immunologic aberrations have been reported in individuals with ASDs. However, a direct cause-and-effect relationship between immune dysfunction and ASDs has yet to be proven.

PEDIATRICS Volume 125, Supplement 1, January 2010

SUPPLEMENT ARTICLE

Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report

Statement 18

The role of immune responses in the pathogenesis of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs warrants additional investigation.

PEDIATRICS Volume 125, Supplement 1, January 2010

PATOLOGÍA GASTROINTESTINAL EN T.E.A.

Del laboratorio a la clínica

- Disfunción de la barrera intestinal
- Alteraciones inmunológicas en la mucosa GI
- **Inflamación intestinal histológica / macroscópica**
- Alteraciones de la flora comensal
- Manifestaciones clínicas

Inflamación intestinal histológica / macroscópica

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Early report

Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children

A J Wakefield, S H Murch, A Anthony, J Linnell, D M Casson, M Malik, M Berelowitz, A P Dhillon, M A Thomson, P Harvey, A Valentine, S E Davies, J A Walker-Smith

Child	Age (years)	Sex	Abnormal laboratory tests	Endoscopic findings	Histological findings
1	4	M	Hb 10·8, PCV 0·36, WBC 16·6 (neutrophilia), lymphocytes 1·8, ALP 166	Ileum not intubated; aphthoid ulcer in rectum	Acute caecal cryptitis and chronic non-specific colitis
2	9·5	M	Hb 10·7	LNH of T ileum and colon; patchy loss of vascular pattern; caecal aphthoid ulcer	Acute and chronic non-specific colitis: reactive ileal lymphoid hyperplasia
3	7	M	MCV 74, platelets 474, eosinophils 2·68, IgE 114, IgG_1 8·4	LNH of T ileum	Acute and chronic non-specific colitis: reactive ileal and colonic lymphoid hyperplasia
4	10	M	IgE 69, IgG_1 8·25, IgG_4 1·006, ALP 474, AST 50	LNH of T ileum; loss of vascular pattern in rectum	Chronic non-specific colitis: reactive ileal and colonic lymphoid hyperplasia
5	8	M		LNH of T lieum; proctitis with loss of vascular pattern	Chronic non-specific colitis: reactive ileal lymphoid hyperplasia
6	5	M	Platelets 480, ALP 207	LNH of T ileum; loss of colonic vascular pattern	Acute and chronic non-specific colitis: reactive ileal lymphoid hyperplasia
7	3	M	Hb 9·4, WBC 17·2 (neutrophilia), ESR 16, IgA 0·7	LNH of T ileum	Normal
8	3·5	F	IgA 0·5, IgG 7	Prominent ileal lymph nodes	Acute and chronic non-specific colitis: reactive ileal lymphoid hyperplasia
9	6	M		LNH of T ileum; patchy erythema at hepatic flexure	Chronic non-specific colitis: reactive ileal and colonic lymphoid hyperplasia
10	4	M	IgG_1 9·0	LNH of T ileum and colon	Chronic non-specific colitis: reactive ileal lymphoid hyperplasia
11	6	M	Hb 11·2, IgA 0·26, IgM 3·4	LNH of T ileum	Chronic non-specific colitis
12	7	M	IgA 0·7	LNH on barium follow-through; colonoscopy normal; ileum not intubated	Chronic non-specific colitis: reactive colonic lymphoid hyperplasia

LNH=lymphoid nodular hyperplasia; T ileum=terminal ileum. Normal ranges and units: Hb=haemoglobin 11·5–14·5 g/dL; PCV=packed cell volume 0·37–0·45; MCV=mean cell volume 76–100 pg/dL; platelets 140–400 10^9/L; WBC=white cell count 5·0–15·5 10^9/L; lymphocytes 2·2–8·6 10^9/L; eosinophils 0–0·4 10^9/L; ESR=erythrocyte sedimentation rate 0–15 mm/h; IgG 8–18 g/L; IgG_1 3·53–7·25 g/L; IgG_4 0·1–0·99 g/L; IgA 0·9–4·5 g/L; IgM 0·6–2·8 g/L; IgE 0–62 g/L; ALP=alkaline phosphatase 35–130 U/L; AST=aspartate transaminase 5–40 U/L.

Table 1: **Clinical details and laboratory, endoscopic, and histological findings**

Lancet 1998; **351:** 637–41

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Early report

Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children

A J Wakefield, S H Murch, A Anthony, J Linnell, D M Casson, M Malik, M Berelowitz, A P Dhillon, M A Thomson, P Harvey, A Valentine, S E Davies, J A Walker-Smith

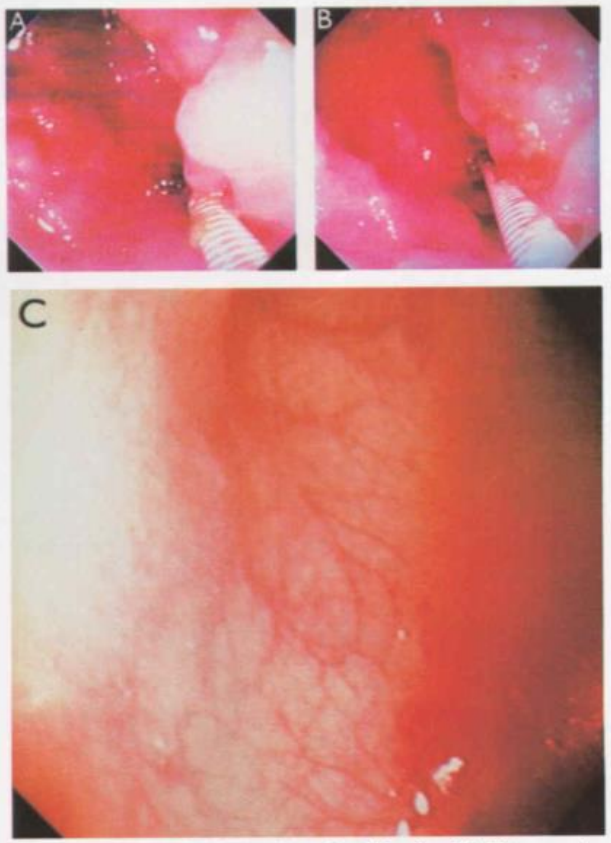


Figure 2: **Endoscopic view of terminal ilium in child three and in a child with endoscopically and histologically normal ileum and colon**
Greatly enlarged lymphoid nodule in right-hand field of view. A and B=child three; C=normal ileum. Remainder of mucosal surface of terminal ileum is a carpet of enlarged lymphoid nodules.

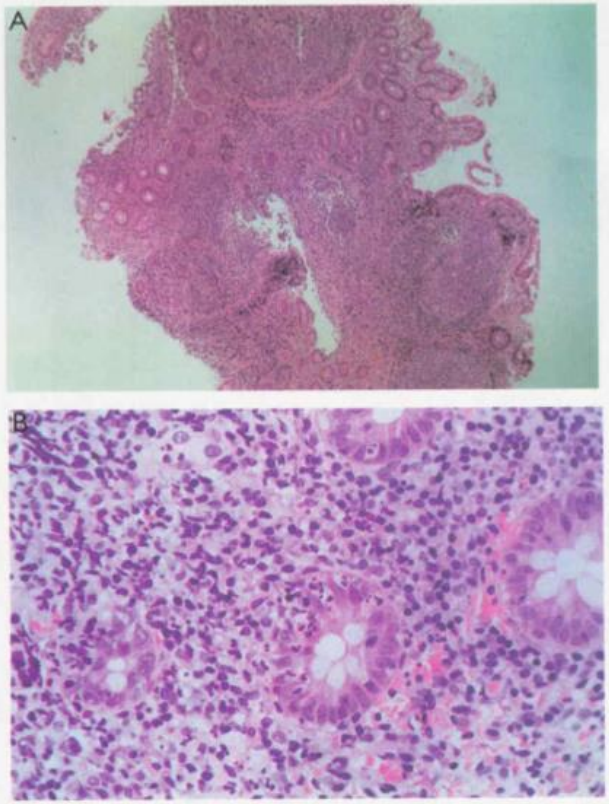


Figure 3: **Biopsy sample from terminal ileum (top) and from colon (bottom)**
A=child three; lymphoid hyperplasia with extensive, confluent lymphoid nodules. B=child three; dense infiltration of the lamina propria crypt epithelium by neutrophils and mononuclear cells. Stained with haematoxylin and eosin.

enteric antigen children achieved symptomatic

Lancet 1998; **351:** 637–41

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

STATEMENT

A statement by the editors of *The Lancet*

On February 18, 2004, serious allegations of research misconduct concerning an article by Dr Andrew Wakefield and colleagues published in *The Lancet* in February, 1998,[1] were brought to the attention of senior editorial staff of the journal.

The allegations are:

(1) That, contrary to a statement in the *Lancet* paper, ethics approval for the investigations conducted on the children reported in the study, some of them highly invasive (eg, lumbar puncture), had not been given.

(2) That the study reported in *The Lancet* was completed under the cover of ethics approval for an entirely different study of 25 children with "A new paediatric syndrome: enteritis and disintegrative disorder following measles/rubella vaccination".

(3) That, contrary to the statement in the *Lancet* paper that children were "consecutively referred to the department of paediatric gastroenterology" at the Royal Free Hospital and School of Medicine, children were invited to participate in the study by Dr Andrew Wakefield and Professor John Walker-Smith, thus biasing the selection of children in favour of families reporting an association between their child's illness and the MMR vaccine.

(4) That the children who were reported in the *Lancet* study were also part of a Legal Aid Board funded pilot project, led by Dr Wakefield—a pilot project with the aim of investigating the grounds for pursuing a multi-party legal action on behalf of parents of allegedly vaccine-damaged children, the existence of which was not disclosed to the editors of *The Lancet*.

(5) That the results eventually reported in the 1998 *Lancet* paper were passed to lawyers and used to justify the multi-party legal action prior to publication, a fact that was not disclosed to the editors of *The Lancet*.

(6) That Dr Wakefield received £55 000 from the Legal Aid Board to conduct this pilot project and that, since there was a substantial overlap of children in both the Legal Aid Board funded pilot project and the *Lancet* paper, this was a financial conflict of interest that should have been declared to the editors and was not.[2]

The editors of *The Lancet* have seen and reviewed the documentary evidence available in support of these allegations. In acting on this information we have followed the guidelines on dealing with alleged misconduct as set out by the UK Committee on Publication Ethics, on which representatives of *The Lancet* sit.[3] We have presented this evidence to the senior authors of the 1998 *Lancet* paper (Dr Wakefield, Professor John Walker-Smith, Dr Peter Harvey, and Dr Simon Murch) in order to seek their responses. Dr Richard Horton, Editor of *The Lancet*, has also shared this information with Professor Humphrey Hodgson, vice-Dean and campus director of the Royal Free and University College Medical School, London, the institution at which the original work took place.

With this notice are accompanying statements from Dr Murch, Professor Walker-Smith, and Dr Wakefield, answering the allegations of research and publication misconduct, together with a statement from the Royal Free and University College Medical School.

Given these four statements, together with an evaluation of the available documents, we consider that:

Allegation 1

The evidence we have seen indicates that ethics committee approval was given for data collection from clinically indicated investigations in the children with an initially undiagnosed illness and who were described in the 1998 *Lancet* paper. This illness was at first believed to be enteritis combined with a disintegrative disorder. Subsequent detailed clinical investigations eventually showed this condition to be the syndrome finally reported in *The Lancet*. This course of events was not described in full in the *Lancet* paper, although the similarity of the behavioural changes with those of a disintegrative psychosis (Heller's disease) were commented on in the discussion section of the 1998 *Lancet* paper. In summary, the evidence does not support this allegation.

Allegation 2

As described under Allegation 1, detailed clinically appropriate investigations led to a re-evaluation of the initial diagnosis of these children, as set out in protocol 172-96. The evidence we have seen indicates that there was no attempt by investigators to conduct the study of children reported in *The Lancet* in 1998 under cover of an entirely different investigation. In sum, the evidence does not support this allegation.

Allegation 3

Professor Walker-Smith notes that although the referral pattern was unusual—direct contact by patients with Dr Wakefield leading to referral to the Royal Free—the children were indeed consecutively referred. He reports that to the best of his recollection he did not invite any children to participate in the study. Thus, as far as the facts can be ascertained by a review of the case notes and from memory, children reported in the 1998 *Lancet* paper were consecutively referred to the Royal Free and were not deliberately sought by the authors for inclusion in their study based on parents' beliefs about an association between their child's illness and the MMR vaccine.

Allegations 4–6

Dr Wakefield had two roles in this work. First, he was the lead investigator of a Royal Free study into the nature of a new syndrome with bowel and psychiatric symptoms. Second, he was commissioned through a lawyer to undertake virological investigations as part of a study funded by the Legal Aid Board. At the time of submission and eventual publication of his 1998 *Lancet* paper, this second study had not been disclosed to the editors of *The Lancet* and his co-authors. We judge that it should have been so disclosed, irrespective of the number of children overlapping between the pilot project funded by the Legal Aid Board and the *Lancet* paper. Such a disclosure would have provided important information to editors and peer reviewers about the context in which this work was taking place—a context that would have been vital in making a final decision about publication. We believe that our conflict of interest guidelines at the time should have triggered such a disclosure, including the fact that a significant minority of the children described in

Retraction—Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children

Following the judgment of the UK General Medical Council's Fitness to Practise Panel on Jan 28, 2010, it has become clear that several elements of the 1998 paper by Wakefield et al[1] are incorrect, contrary to the findings of an earlier investigation.[2] In particular, the claims in the original paper that children were "consecutively referred" and that investigations were "approved" by the local ethics committee have been proven to be false. Therefore we fully retract this paper from the published record.

The Editors of The Lancet
The Lancet, London NW1 7BY, UK

1 Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; **351:** 637–41.
2 Hodgson H. A statement by The Royal Free and University College Medical School and The Royal Free Hampstead NHS Trust. *Lancet* 2004; **363:** 824.

Published Online
February 2, 2010
DOI:10.1016/S0140-6736(10)60175-4

HOME PAGE | TODAY'S PAPER | VIDEO | MOST POPULAR | TIMES TOPICS

The New York Times

Research

WORLD | U.S. | N.Y. / REGION | BUSINESS | TECHNOLOGY | SCIENCE | HEALTH | SPORTS | OPINION

Cinematography, Editing, Directing
Screenwriting, Production Management
Masters, Bachelors & 1 year programme
Adver

Search Health 3,000+ Topics

Go

Journal Retracts 1998 Paper Linking Autism to Vaccines

By GARDINER HARRIS
Published: February 2, 2010

A prominent British medical journal on Tuesday retracted a 1998 research paper that set off a sharp decline in vaccinations in Britain after the paper's lead author suggested that vaccines could cause autism.

The retraction by The Lancet is part of a reassessment that has lasted for years of the scientific methods and financial conflicts of Dr. Andrew Wakefield, who contended that his research showed that the combined measles, mumps and rubella vaccine may be unsafe.

TWITTER
SIGN IN TO E-MAIL
PRINT
REPRINTS
SHARE

WIN WIN
NOW PLAYIN

Well

Share your thoughts on this column at the Well blog.

Go to Well »

Log In | Register Now

Search All NYTimes.com

THE TIMES | THE SUNDAY TIMES | TIMES+

THE TIMES
THE SUNDAY TIMES

Archive Article | Please enjoy this article from The Times & The Sunday Times archives. For full ac

From The Sunday Times
February 8, 2009

MMR doctor Andrew Wakefield fixed data on autism

Brian Deer

THE doctor who sparked the scare over the safety of the MMR vaccine for children changed and misreported results in his research, creating the appearance of a possible link with autism, a Sunday Times investigation has found.

Confidential medical documents and interviews with witnesses have established that Andrew Wakefield manipulated patients' data, which triggered fears that the MMR triple vaccine to protect against measles, mumps and rubella was linked to the condition.

The research was published in February 1998 in an article in The Lancet medical journal. It claimed that the families of eight out of 12 children attending a routine clinic at the hospital had blamed MMR for their autism, and said that problems came on within days of the jab. The team also claimed to have discovered a new inflammatory bowel disease underlying the children's conditions.

However, our investigation, confirmed by evidence presented to the General Medical Council (GMC), reveals that: In most of the 12 cases, the children's ailments as described in The Lancet were different from their hospital and GP records. Although the research paper claimed that problems came on within days of the jab, in only one case did medical records suggest this was true, and in many of the cases medical concerns had been raised before the children were vaccinated. Hospital pathologists, looking for inflammatory bowel disease, reported in the majority of cases that the gut was normal. This was then reviewed and the Lancet paper showed them as abnormal.

EXPLORE HEALTH
- EXPERT ADVICE
- HEALTH FEATURES
- MENTAL HEALTH
- ALTERNATIVE MEDICINE
- CHILD HEALTH
- HEALTH CLUB

EL MUNDO.es ORBYT. | Hemeroteca | Clasificados | Motor

ELMUNDO.es | Salud

Líder mundial en español | Viernes 07/01/2011. Actualizado 14:46h.

Portada | España | Mundo | Europa | Op-Blogs | Deportes | Economía | Vivienda | Cultura | Toros | Ciencia | Salud

Portada | Cáncer | Sida y hepatitis | Neurociencia | Mujer | Biociencia | Corazón y diabetes | Tecnología | Nutrición | Código salud | Piel s

ENCUENTRO | Lea la charla con la periodista Rosa María Calaf »

99
Me gusta

Enviar a un amigo
Valorar
Imprimir
En tu móvil
Rectificar

VENTE POR
0,99€

INVESTIGACIÓN | Nuevos datos

El fraude que relacionó vacunas y autismo

ELMUNDO.es | Madrid
Actualizado viernes 07/01/2011 10:39 horas

El estudio que en 1998 vinculó el autismo con la vacuna de la triple vírica creó una ola de pánico era simple y llanamente "un fraude". Lo ha asegurado esta semana la revista 'British Medical Journal' en un artículo y un editorial que no hacen más que confirmar los datos que puso de manifiesto una investigación hace un año.

Este nuevo examen del caso demuestra que la investigación liderada por Andrew Wakefield **alteró los datos sobre el historial de los pacientes** "con el objetivo de apoyar su teoría de que había identificado un nuevo síndrome".

De hecho, los documentos indican que, pese a que Wakefield aseguró que nueve de los 12 niños analizados en su trabajo presentaban autismo después de haber sido vacunados, la realidad es que sólo a uno se le confirmó un autismo regresivo.

Además, al contrario de lo afirmado por Wakefield, lejos de estar sanos, a cinco de los pequeños se les había detectado previamente algún tipo de **problemas en el desarrollo**.

EDITION: U.S. | INTERNATIONAL | MÉXICO
Set edition preference

CNN Health

Home | Video | NewsPulse | U.S. | World | Politics | Justice | Entertainment | Tech | Health | Living | Travel | Opinion

Medical journal: Study linking autism, vaccines is 'elaborate fraud'

By the CNN Wire Staff
January 6, 2011 1:04 p.m. EST

STORY HIGHLIGHTS
- The journalist who wrote the articles says Wakefield should face criminal charges
- Wakefield says his work has

(CNN) -- A now-retracted British study that linked autism to childhood vaccines is an "elaborate fraud," according to a medical journal -- a charge the physician behind the study vigorously denies.

NewsPulse
Most popular stories right no

EL PAÍS.com | Internacional | España | Deportes | Economía | Gente y TV | Sociedad

Lunes, 28/3/2011

EL PAÍS edición impresa

EN DIRECTO | Charla con José Sámano, redactor jefe de Deportes

SECCIONES DE LA EDICIÓN IMPRESA:
Primera | Internacional | España | Economía | Opinión | Viñetas | Sociedad | Cultura | Tendencias | Gente | Obituarios | Deportes | Pantalla | Última

Estás en: ELPAIS.com> Edición impresa> Sociedad

La vinculación entre vacunas y autismo fue un "fraude"

EL PAÍS - Madrid - 07/01/2011

Vota | Resultado ★★★★½ 51 votos | Twittear

El doctor Andrew Wakefield, que publicó en 1998 un estudio sobre la vacuna triple vírica (sarampión, rubeola y paperas) que asociaba este fármaco con el autismo, cometió un "sofisticado fraude" al falsear datos en la elaboración de aquel trabajo. Así de rotundamente lo afirmó el pasado miércoles la revista especializada *British Medical Journal*, que ha publicado varios reportajes que llegan a esa misma conclusión tras analizar los datos del estudio. El pasado mes de febrero, la revista médica *The Lancet* decidió retirar de sus archivos el trabajo de Wakefield, que fue publicado en sus

Descubre nuestro visor de la **edición impresa**. Permite visualizarla y descargarla

Los Angeles Times | ARTICLE COLLECTIONS

YOU ARE HERE: LAT Home → Collections → Autism

ADS BY GOOGLE

Autism Supplements Europe
Your autism supplement store with the complete line from Kirkman Labs
www.pure-basics-supplements.com

New Autism Treatment
Lollipop Listening Therapy-In Home Based on Tomatis Auditory Training
www.SoundTherapySystems.com

BOOSTER SHOTS: ODDITIES, MUSINGS AND NEWS FROM THE HEALTH WORLD

Talk Back: Vaccines, autism, Wakefield ... why is this still an issue?

January 07, 2011 | Tami Dennis / Tribune Health

Andrew Wakefield, the doctor who launched -- in firebomb fashion -- the allega vaccines increase the risk of autism was excoriated again this week, and by now

The new reports published in the British Medical Journal explain not only the l research, but also just how extreme those liberties were. Original Booster Shot linking MMR vaccine and autism a fraud on the scale of Piltdown man, BMJ editorial says.

TROVOCASA.IT | TROVOLAVORO.IT | AUTOMOBILI.COM | In Corriere.it

CORRIERE DELLA SERA.it | Archivio

Home | Opinioni | CorriereTV | Salute | Scienze | Sport | Motori | Viaggi | 27ora | Informazione locale | Cucina

PRIMA PAGINA | E-DICOLA | EDIZIONI LOCALI | ARCHIVIO | INIZIATIVE IN EDICOLA | ABBONAMENTI QUOTIDIANO

Corriere della Sera > Archivio > *Era una «frode voluta» lo studio sui vaccini che causano l' autismo*

CORRIERE DELLA SERA

SALUTE «SCAGIONATA» L' INIEZIONE CONTRO IL MORBILLO

Era una «frode voluta» lo studio sui vaccini che causano l' autismo

Svelato l' inganno dopo tredici anni

ROMA - Tredici anni di sospetti, dubbi e condanne. Ma solo adesso per il vaccino antimorbillo, accusato di costituire una delle cause di autismo e di forme di infiammazione all' apparato digerente, arriva l' assoluzione definitiva. Andrew Wakefield, il medico britannico che nel 1998 ne aveva decretato la sfortuna con uno studio pubblicato sulla rivista Lancet (ritirato solo nel febbraio 2010), è stato infatti messo alla gogna e liquidato come autore di «frode deliberata». «Non era in buona fede», afferma sulla rivista British Medical Journal un giornalista investigativo, Brian Deer. E sollecita che lo stesso metodo revisionista venga applicato ad altri lavori dal contenuto simile all' originario: «Andrebbero ritirati». Deer ha intervistato i genitori degli undici bambini autistici che secondo la ricostruzione di Wakefield avevano sviluppato la malattia in seguito alla profilassi. E ha dimostrato che in almeno cinque dei casi descritti su Lancet i sintomi descritti dalle famiglie erano antecedenti la puntura e dunque non avevano alcun legame con l' inoculazione del prodotto. L' articolo del medico era servito alle associazioni e a gruppi contrari alle vaccinazioni per avviare una crociata di denigrazione causando la disgrazia della cosiddetta trivalente (Mpr), il farmaco che in un' unica soluzione protegge da tre infezioni dell' infanzia: morbillo, rosolia e parotite. Malgrado fiumi di articoli di riabilitazione, le ombre non si sono mai completamente dissipate e probabilmente i

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

BMJ 2010; 340:c1807 doi: 10.1136/bmj.c1807 (Published 15 April 2010)
Cite this as: BMJ 2010; 340:c1807

Editorial

Does autistic enterocolitis exist?

Nicholas Wright, warden

+ Author Affiliations

warden@qmul.ac.uk

Despite the retracted Wakefield study, questions remain

In the linked feature (doi: 10.1136/bmj.c1127),[1] Brian Deer tries to unravel the journey of the histopathological reports on the biopsies that formed the basis of the recently retracted study by Andrew Wakefield and colleagues in the *Lancet*,[2] which introduced the entity "autistic enterocolitis." Apparently, the biopsies were first reported on by Susan Davies, a consultant histopathologist and coauthor on the study, but they were also seen and interpreted by three other coauthors before final publication. One of them was Professor Amar Dhillon, also a consultant histopathologist, although his role was apparently only to grade the biopsy inflammation on a grading sheet.[1] However, there has been some dispute about this grading sheet, or proforma. In a letter published in 2007,[3] Wakefield stated that it was designed by Dhillon and published by Wakefield's group in 2000,[4] although Dhillon was not a coauthor of the latter paper. This proforma published in 2000 referred to some unusual histopathological changes, such as "disruption of

Your next job at your fingertips
The new BMJ Careers app

The BMJ Group Awards 2011
in association with MDDUS
BMJ Group Award for Lifetime Achievement

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

SUPPLEMENT ARTICLE

Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report

Statement 4

The existence of a gastrointestinal disturbance specific to persons with ASDs (eg, "autistic enterocolitis") has not been established.

PEDIATRICS Volume 125, Supplement 1, January 2010

Alteraciones de la flora comensal

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Gastrointestinal Microflora Studies in Late-Onset Autism

Sydney M. Finegold,[1,4,5] Denise Molitoris,[2] Yuli Song,[2] Chengxu Liu,[2] Marja-Liisa Vaisanen,[2] Ellen Bolte,[6] Maureen McTeague,[3] Richard Sandler,[6] Hannah Wexler,[2,5] Elizabeth M. Marlowe,[2,5] Matthew D. Collins,[10] Paul A. Lawson,[10] Paula Summanen,[2] Mehmet Baysallar,[2] Thomas J. Tomzynski,[2] Erik Read,[2] Eric Johnson,[7] Rial Rolfe,[8] Palwasha Nasir,[11] Haroun Shah,[11] David A. Haake,[1,5] Patricia Manning,[9] and Ajay Kaul[9]

[1]Infectious Diseases Section, [2]Research Service, and [3]Clinical Microbiology Laboratory, Veterans Affairs Medical Center, West Los Angeles, California; Departments of [4]Microbiology, Immunology, and Molecular Genetics and [5]Medicine, University of California Los Angeles School of Medicine; [6]Rush Children's Hospital, Chicago, Illinois; [7]Department of Food Microbiology and Toxicology and Bacteriology, University of Wisconsin, Madison; [8]Department of Microbiology and Immunology, Texas Tech University Health Sciences Center, Lubbock; [9]Division of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio; and [10]Department of Microbiology, School of Food Biosciences, University of Reading, Reading, and [11]Identification Services Unit, Public Health Laboratory Service, Central Public Health Laboratory, Colindale, London, United Kingdom

Some cases of late-onset (regressive) autism may involve abnormal flora because oral vancomycin, which is poorly absorbed, may lead to significant improvement in these children. Fecal flora of children with regressive autism was compared with that of control children, and clostridial counts were higher. The number of clostridial species found in the stools of children with autism was greater than in the stools of control children. Children with autism had 9 species of *Clostridium* not found in controls, whereas controls yielded only 3 species not found in children with autism. In all, there were 25 different clostridial species found. In gastric and duodenal specimens, the most striking finding was total absence of non–spore-forming anaerobes and microaerophilic bacteria from control children and significant numbers of such bacteria from children with autism. These studies demonstrate significant alterations in the upper and lower intestinal flora of children with late-onset autism and may provide insights into the nature of this disorder.

Clinical Infectious Diseases 2002; 35(Suppl 1):S6–16

APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY, Nov. 2004, p. 6459–6465 Vol. 70, No. 11
0099-2240/04/$08.00+0 DOI: 10.1128/AEM.70.11.6459–6465.2004
Copyright © 2004, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Real-Time PCR Quantitation of Clostridia in Feces of Autistic Children

Yuli Song,[1]* Chengxu Liu,[1] and Sydney M. Finegold[2,3,4]

Research Service[1] and Infectious Diseases Section,[2] VA Medical Center West Los Angeles, and Department of Medicine[3] and Department of Microbiology, Immunology, and Molecular Genetics,[4] UCLA School of Medicine, Los Angeles, California

TABLE 3. *Clostridium* detection in stool samples of autistic and control children by real-time PCR[a]

Sample[b]	*C. bolteae*		*Clostridium* cluster I		*Clostridium* cluster XI		*Clostridium* cluster XIVab	
	Mean C_T (SD)	CFU/g of fecal specimen	Mean C_T (SD)	CFU/g of fecal specimen	Mean C_T (SD)	CFU/g of fecal specimen	Mean C_T (SD)	CFU/g of fecal specimen
Control								
98-1306C	33.6 (0.22)	$(4.0 \pm 0.3) \times 10^2$	28.6 (0.31)	$(3.1 \pm 0.4) \times 10^5$	25.4 (0.21)	$(3.5 \pm 0.3) \times 10^6$	21.7 (0.33)	$(5.9 \pm 0.3) \times 10^7$
98-1332C	35.2 (0.21)	$(2.8 \pm 0.2) \times 10^2$	31.6 (0.46)	$(4.9 \pm 0.4) \times 10^4$	26.3 (0.27)	$(1.7 \pm 0.3) \times 10^6$	18.5 (0.22)	$(2.5 \pm 0.4) \times 10^8$
98-1333C	36.9 (0.29)	$(9.2 \pm 0.4) \times 10^1$	27.6 (0.45)	$(6.6 \pm 0.4) \times 10^5$	24.6 (0.25)	$(6.2 \pm 0.5) \times 10^6$	21.0 (0.23)	$(7.5 \pm 0.2) \times 10^7$
98-1334C	31.4 (0.18)	$(2.7 \pm 0.2) \times 10^3$	28.4 (0.25)	$(3.9 \pm 0.3) \times 10^5$	26.4 (0.31)	$(1.7 \pm 0.2) \times 10^6$	18.0 (0.35)	$(3.5 \pm 0.3) \times 10^8$
98-1335C	31.3 (0.24)	$(3.3 \pm 0.4) \times 10^3$	27.6 (0.46)	$(6.6 \pm 0.3) \times 10^5$	26.6 (0.21)	$(1.5 \pm 0.2) \times 10^6$	20.5 (0.26)	$(9.6 \pm 0.2) \times 10^7$
98-1342C	30.8 (0.22)	$(5.6 \pm 0.4) \times 10^3$	31.9 (0.39)	$(4.3 \pm 0.3) \times 10^4$	25.7 (0.13)	$(2.6 \pm 0.4) \times 10^6$	18.1 (0.31)	$(3.4 \pm 0.3) \times 10^8$
00-1318C	<DL	<DL	28.5 (0.23)	$(3.5 \pm 0.4) \times 10^5$	25.5 (0.12)	$(2.9 \pm 0.4) \times 10^6$	22.0 (0.25)	$(4.6 \pm 0.3) \times 10^7$
00-1319C	28.6 (0.15)	$(1.9 \pm 0.1) \times 10^4$	27.1 (0.21)	$(8.5 \pm 0.5) \times 10^5$	23.6 (0.11)	$(1.2 \pm 0.1) \times 10^7$	16.5 (0.38)	$(8.8 \pm 0.2) \times 10^8$
Avg		$(3.9 \pm 0.3) \times 10^3$		$(4.1 \pm 0.3) \times 10^5$		$(4.0 \pm 0.4) \times 10^6$		$(2.6 \pm 0.2) \times 10^8$
Autistic								
97-1301A	31.5 (0.17)	$(2.7 \pm 0.2) \times 10^3$	24.6 (0.22)	$(5.5 \pm 0.2) \times 10^6$	21.4 (0.08)	$(6.7 \pm 0.2) \times 10^7$	18.5 (0.29)	$(2.5 \pm 0.3) \times 10^8$
97-1316A	30.0 (0.16)	$(7.6 \pm 0.2) \times 10^3$	24.4 (0.24)	$(6.6 \pm 0.2) \times 10^6$	22.9 (0.17)	$(2.2 \pm 0.3) \times 10^7$	17.4 (0.41)	$(4.9 \pm 0.3) \times 10^8$
97-1321A	24.1 (0.10)	$(3.9 \pm 0.1) \times 10^5$	25.1 (0.32)	$(3.3 \pm 0.3) \times 10^6$	22.5 (0.13)	$(3.0 \pm 0.3) \times 10^7$	18.6 (0.25)	$(2.4 \pm 0.4) \times 10^8$
98-1301A	28.4 (0.18)	$(2.0 \pm 0.3) \times 10^4$	30.9 (0.44)	$(8.2 \pm 0.6) \times 10^4$	25.3 (0.23)	$(3.8 \pm 0.5) \times 10^6$	22.4 (0.09)	$(3.9 \pm 0.1) \times 10^7$
98-1343A	27.7 (0.22)	$(3.2 \pm 0.4) \times 10^4$	25.7 (0.34)	$(2.6 \pm 0.3) \times 10^6$	26.6 (0.22)	$(1.6 \pm 0.3) \times 10^6$	18.9 (0.17)	$(1.5 \pm 0.2) \times 10^8$
98-1344A	29.3 (0.17)	$(1.2 \pm 0.2) \times 10^4$	28.2 (0.21)	$(4.7 \pm 0.4) \times 10^5$	24.3 (0.20)	$(8.6 \pm 0.4) \times 10^6$	15.5 (0.30)	$(1.6 \pm 0.3) \times 10^9$
00-1311A	22.9 (0.10)	$(7.3 \pm 0.1) \times 10^5$	27.8 (0.44)	$(5.9 \pm 0.3) \times 10^5$	21.4 (0.14)	$(1.6 \pm 0.3) \times 10^6$	18.9 (0.17)	$(1.4 \pm 0.2) \times 10^8$
00-1312A	33.0 (0.13)	$(1.2 \pm 0.1) \times 10^3$	26.1 (0.38)	$(2.4 \pm 0.3) \times 10^6$	25.5 (0.15)	$(3.2 \pm 0.6) \times 10^6$	18.7 (0.24)	$(2.2 \pm 0.4) \times 10^8$
00-1313A	26.0 (0.08)	$(9.5 \pm 0.1) \times 10^4$	26.6 (0.37)	$(1.4 \pm 0.3) \times 10^6$	24.6 (0.22)	$(6.1 \pm 0.6) \times 10^6$	17.7 (0.52)	$(4.2 \pm 0.5) \times 10^8$
00-1314A	26.3 (0.21)	$(5.0 \pm 0.4) \times 10^4$	23.3 (0.24)	$(1.3 \pm 0.2) \times 10^7$	22.5 (0.18)	$(2.8 \pm 0.2) \times 10^7$	18.5 (0.22)	$(2.7 \pm 0.2) \times 10^8$
00-1315A	28.0 (0.15)	$(2.7 \pm 0.2) \times 10^4$	29.1 (0.29)	$(2.2 \pm 0.5) \times 10^5$	23.8 (0.15)	$(1.1 \pm 0.1) \times 10^7$	20.6 (0.25)	$(8.4 \pm 0.1) \times 10^7$
00-1316A	31.4 (0.17)	$(3.3 \pm 0.2) \times 10^3$	24.8 (0.30)	$(4.8 \pm 0.3) \times 10^6$	23.3 (0.18)	$(1.5 \pm 0.1) \times 10^7$	15.1 (0.34)	$(2.4 \pm 0.4) \times 10^9$
00-1317A	30.4 (0.19)	$(7.1 \pm 0.3) \times 10^3$	23.6 (0.24)	$(1.1 \pm 0.2) \times 10^7$	23.8 (0.13)	$(1.1 \pm 0.1) \times 10^7$	22.1 (0.27)	$(4.4 \pm 0.3) \times 10^7$
02-1409A	22.0 (0.10)	$(1.3 \pm 0.1) \times 10^6$	29.9 (0.31)	$(1.7 \pm 0.3) \times 10^5$	24.6 (0.25)	$(6.8 \pm 0.3) \times 10^6$	17.3 (0.42)	$(5.1 \pm 0.1) \times 10^8$
03-1404A	26.6 (0.13)	$(5.0 \pm 0.2) \times 10^4$	25.4 (0.33)	$(2.9 \pm 0.2) \times 10^6$	22.4 (0.07)	$(3.0 \pm 0.2) \times 10^7$	18.5 (0.17)	$(2.7 \pm 0.2) \times 10^8$
Avg		$(1.8 \pm 0.1) \times 10^5$		$(3.7 \pm 0.4) \times 10^6$		$(1.4 \pm 0.1) \times 10^7$		$(4.8 \pm 0.6) \times 10^8$

[a] Mean C_T represents two PCR replicates of two replicate DNA extractions ($n = 4$). CFU were calculated by using the standard curve. <DL, below the detection limit of 0.6 CFU/reaction; SD, standard deviation.
[b] C, control children; A, autistic children.

BMC Gastroenterology

BioMed Central
The Open Access Publisher

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

This Provisional PDF corresponds to the article as it appeared upon acceptance. Fully formatted PDF and full text (HTML) versions will be made available soon.

Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism -- comparisons to neurotypical children and correlation with autism severity

BMC Gastroenterology 2011, **11**:22 doi:10.1186/1471-230X-11-22

James B Adams (Jim.Adams@asu.edu)
Leah J Johansen (ljohanse@asu.edu)
Linda D Powell (Linda.Powell@asu.edu)
David Quiq (dquig@DoctorsData.com)
Robert A Rubin (brubin698@earthlink.net)

Table 2. Beneficial bacteria from stool analysis.

	Autism/Aspergers	Control	*P*-value	% Difference
Bifidobacterium	1.6±1.9	2.8±1.8	0.002	-44%
E.coli	2.8±1.7	2.4±1.6	n.s.	
Lactobacillus	2.6±1.4	1.3±1.4	0.00002	+100%
Enterococcus	0.81±1.4	0.97±1.2	0.05 W	-16%

Table 3. Dysbiotic bacteria found in stool analysis.

	Autism/Aspergers	Control	*P*-value
Citrobacter youngae	3.4% (0.14±0.7)	5.1% (0.18±0.8)	n.s.
Citrobacter braakii	None detected	2.6% (0.08±0.5)	n.s.
Proteus mirabills	3.4% (0.14±0.7)	2.6% (0.08±0.5)	n.s.
Salmonella	1.7% (0.07±0.5)	None detected	n.s.
Citrobacter freundii	1.7% (0.05±0.4)	2.6% (0.18±0.8)	n.s.

Table 4. Commensal bacteria found in stool analysis.

	Autism/Aspergers	Control	*P*-value	% Difference
Bacillus spp.	21% (0.28±0.64)	2.6% (0.05±0.3)	0.05	+438%
Klebsiella pneumonia	12.1% (0.29±0.94)	17.9% (0.23±0.5)	n.s.	
*Klebsiella oxytoca**	1.7% (0.03±0.26)	12.8% (0.31±0.9)	0.04	-89%
*Pseudomonas aeruginosa**	10.3% (0.17±0.6)	12.8% (0.21±0.6)	n.s.	
Haemolytic E.coli	17.2% (0.64±1.4)	20.5% (0.67±1.4)	n.s.	
Gamma strep	29.3% (0.98±1.6)	43.6% (0.79±1.2)	n.s.	
Alpha Haemolytic strep	13.8% (0.40±1.1)	46.2% (0.74±1.0)	n.s.	
Staphylococcus aureus	13.8% (0.24±0.7)	20.5% (0.28±0.6)	n.s.	
Enterobacter cloacae	8.6% (0.09±0.3)	12.8% (0.33±1.0	0.07	-33%

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

SUPPLEMENT ARTICLE

Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report

Statement 19

The role of gut microflora in the pathogenesis of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs is not well understood.

PEDIATRICS Volume 125, Supplement 1, January 2010

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

PATOLOGÍA GASTROINTESTINAL EN T.E.A.

Disfunción de barrera e inflamación intestinal

¿CAUSA O CONSECUENCIA?

Manifestaciones clínicas

Prevalencia de trastornos / síntomas gastrointestinales

Referencia	Población TEA	Población control	Prevalencia global	Prevalencia trast. específicos
Black et al. 2002	n=96. Niños	n=449	9% (vs 9%)	-
Taylor et al. 2002	n=473. Niños	-	18%	8.9% estreñim. crónico 4% diarrea
Fombonne et al. 2001	n=96. Niños	-	18.8%	9.5% estreñim. crónico 5.2% dolor abdominal 5.2% hematoquecia 3.1% diarrea
Nikolov et al. 2009	n=172. Niños	-	23%	-
Molloy et al. 2003	n=137. Niños	-	24%	12% diarrea crónica 9% estreñim. crónico 7% ERGE / vómitos cíclicos 2% dolor abdominal crónico
Ming et al. 2008	n=160. Niños	-	59%	25% diarrea 18.7% estreñimieno 12.6% ERGE
Valicenti-McDermott et al. 2006	n=50. Niños	n=50 niños sanos n=50 alts. desarr.	70% (vs. 28% vs 42%)	44% estreñim. crónico 18% vómitos cíclicos
Horvath et al. 2001	n=412. Niños	n=43	84% (vs 31%)	44% disconfort abdominal 54% flatulencia 16% ERGE
Parracho et al. 2005	n=58	n=12 hermanos sanos n=10 niños sanos	91.4% (vs. 25% vs 0%)	75.6% diarrea 55% flatulencia 44.8% estreñimiento

Manifestaciones clínicas

Prevalencia de trastornos / síntomas gastrointestinales

Referencia	Población TEA	Población control	Prevalencia global	Prevalencia trast. específicos
Black et al. 2002	n=96. Niños	n=449	9% (vs 9%)	-
Taylor et al. 2002	n=473. Niños	-	18%	8.9% estreñim. crónico 4% diarrea
Fombonne et al. 2001	n=96. Niños	-	18.8%	9.5% estreñim. crónico 5.2% dolor abdominal ematoquecia arrea
Nikolov et al. 2009				
Molloy et al. 2003				rrea crónica eñim. crónico GE / vómitos cíclicos r abdominal crónico
Ming et al. 2008				rrea estreñimieno 12.6% ERGE
Valicenti-McDermott et al. 2006	n=50. Niños	n=50 niños sanos n=50 alts. desarr.	70% (vs. 28% vs 42%)	44% estreñim. crónico 18% vómitos cíclicos
Horvath et al. 2001	n=412. Niños	n=43	84% (vs 31%)	44% disconfort abdominal 54% flatulencia 16% ERGE
Parracho et al. 2005	n=58	n=12 hermanos sanos n=10 niños sanos	91.4% (vs. 25% vs 0%)	75.6% diarrea 55% flatulencia 44.8% estreñimiento

ESTREÑIMIENTO
DIARREA
DOLOR ABDOMINAL
ERGE

Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database

Corri Black, James A Kaye, Hershel Jick

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Table 1 Characteristics of children with autism and matched controls. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

	Cases (n=96)	Controls (n=449)
Boys	84 (88)	394 (88)
Girls	12 (13)	55 (12)
Mean age (months):		
Boys	51.0	49.8
Girls	49.4	49.4
Gastrointestinal disorder:		
Coeliac disease	0	1 (0.3)
Chronic gastroenteritis	2 (2)	0
Regional enteritis	0	0
Malabsorption	0	1 (0.3)
Ulcerative colitis	0	0
Food intolerance	3 (3)	11 (2)
Symptoms three times in 6 months	4 (4)	28 (6)
Referred to hospital for disorders	6 (6)	18 (4)

What this study adds

Children with autism are no more likely than children without autism to have had gastrointestinal disorders at any time before the diagnosis of autism

Less than 10% of children diagnosed with autism have a history of gastrointestinal disorders, and for most the symptoms are mild

No temporal association was found between measles, mumps, and rubella vaccination and the onset of gastrointestinal symptoms in children with autism

Table 2 Odds ratio for a history of gastrointestinal disease among children with autism (cases) compared with children without autism (controls)

	Cases (n=96)	Controls (n=449)	Odds ratio* (95% CI)
No (%) with no gastrointestinal disease	87 (91)	408 (91)	Reference group
No (%) with gastrointestinal disease	9 (9)	41 (9)	1.0 (0.5 to 2.2)

*Controls matched to cases by age (within 2 months), sex, general practice, and index date.

Autism and Gastrointestinal Symptoms

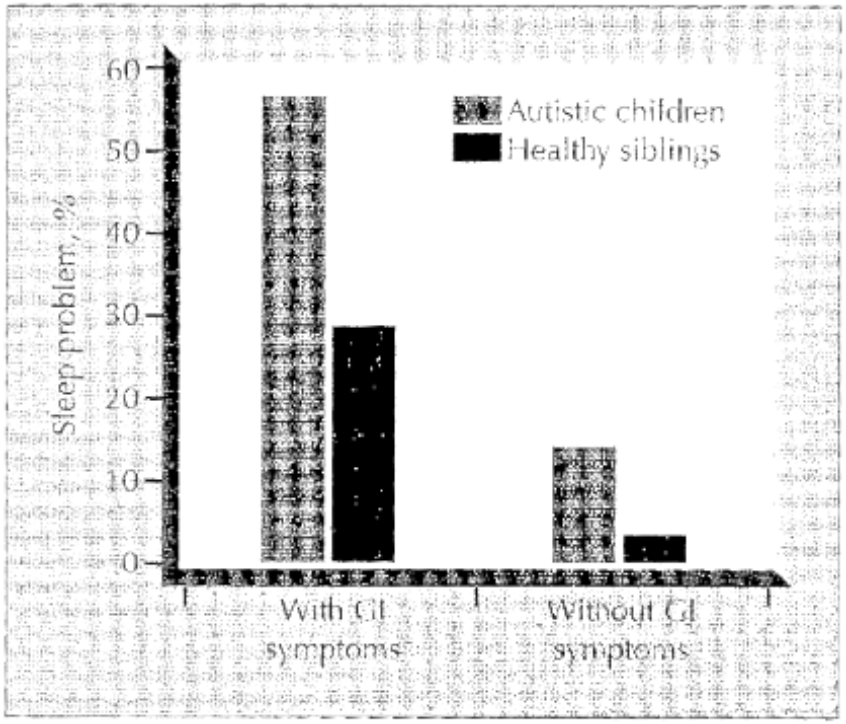
Karoly Horvath, MD, PhD and Jay A. Perman, MD

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Table 1. Comparisons of the prevalence of gastrointestinal symptoms between autistic children and their healthy siblings

	Autism, %	Sibling, %
Number of GI symptoms/subject		
No GI symptoms	17	72
One	10	16
Two	17	7
Three	15	0
Four or more	41	5
Specific symptom		
Abdominal discomfort	44	9
Gaseousness	54	19
Bloating	34	5
Belching	24	9
Reflux	16	5
Irritability*	44	2
Unexplained crying*	43	5
Sudden aggressive behavior*	33	2
Sleep problem*	51	7
Stool		
Number/d or wk		
3 or more/d	20	2
2–3/d	25	13
1–2/d	35	72
3–4/wk	7	2
1–2/wk	6	7
Consistency		
Loose/watery	32	2
Soft	18	21
Normal	13	81
Hard	10	12
Changing	23	0
Smell		
Foul smelling	49	0
Sour smelling	8	7
Normal smelling	43	93

* Symptoms can be associated with gastrointestinal abnormalities.
d—day; GI—gastrointestinal; wk—week.



Current Gastroenterology Reports 2002;4:251-258

PEDIATRICS®
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Incidence of Gastrointestinal Symptoms in Children With Autism: A Population-Based Study

Samar H. Ibrahim, Robert G. Voigt, Slavica K. Katusic, Amy L. Weaver and William J. Barbaresi

Pediatrics 2009;124;680-686; originally published online Jul 27, 2009;
DOI: 10.1542/peds.2008-2933

TABLE 3 Cumulative Incidence of Gastrointestinal Symptoms in Autism Case and Matched Control Subjects

Gastrointestinal Diagnosis Category	Autism Case Subjects ($N = 121$)						Matched (2:1) Control Subjects ($N = 242$)						RR (95% CI)	P
	No. of Patients With a Diagnosis	Cumulative Incidence, %[a]					No. of Patients With a Diagnosis	Cumulative Incidence, %[a]						
		By 1 y	By 5 y	By 10 y	By 15 y	By 20 y		By 1 y	By 5 y	By 10 y	By 15 y	By 20 y		
Any of the diagnoses of interest	87	20.7	46.5	58.4	67.2	77.2	167	15.7	36.8	49.9	62.0	72.2	1.21 (0.93–1.57)	.15
Constipation	35	1.7	6.7	17.7	26.6	33.9	40	0.4	7.0	10.9	15.8	17.6	1.97 (1.25–3.10)	.003
Diarrhea	57	10.7	34.0	40.3	46.5	50.3	93	12.4	24.8	31.2	36.1	41.1	1.34 (0.96–1.86)	.085
Gastroesophageal reflux and vomiting	26	4.1	7.5	14.9	21.3	25.3	38	2.1	4.5	8.3	13.1	16.9	1.55 (0.94–2.55)	.088
Abdominal discomfort and irritability	44	5.8	12.4	17.0	29.2	44.9	92	3.3	10.4	19.2	31.9	41.3	1.03 (0.72–1.47)	.87
Feeding issues and food selectivity	28	5.0	10.9	18.2	24.5	24.5	33	1.7	5.0	7.5	12.1	16.1	1.95 (1.18–3.24)	.009

[a] The cumulative incidence estimates were calculated by using the Kaplan-Meier method to take into account the varying duration of follow-up across the subjects.

PEDIATRICS®
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Few subjects had specific gastrointestinal diseases: 1 patient with autism had Crohn disease, 1 control subject had milk allergy, 2 control subjects had lactose intolerance, and 1 patient with autism had intestinal disaccharidase deficiency. We found 2 cases of pancreatitis, 1 among case subjects and the other among control subjects. No diagnoses of celiac disease were noted among either case or control subjects.

TABLE 3 Cumulative Incidence

Gastrointestinal Diagnosis Category	No. of Pat With Diagno	By 20 y	RR (95% CI)	*P*
Any of the diagnoses of interest	87	72.2	1.21 (0.93–1.57)	.15
Constipation	35	17.6	1.97 (1.25–3.10)	.003
Diarrhea	57	41.1	1.34 (0.96–1.86)	.085
Gastroesophageal reflux and vomiting	26	16.9	1.55 (0.94–2.55)	.088
Abdominal discomfort and irritability	44	41.3	1.03 (0.72–1.47)	.87
Feeding issues and food selectivity	28	16.1	1.95 (1.18–3.24)	.009

[a] The cumulative incidence estimates v … he subjects.

BMC Gastroenterology

BioMed Central
The Open Access Publisher

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

This Provisional PDF corresponds to the article as it appeared upon acceptance. Fully formatted PDF and full text (HTML) versions will be made available soon.

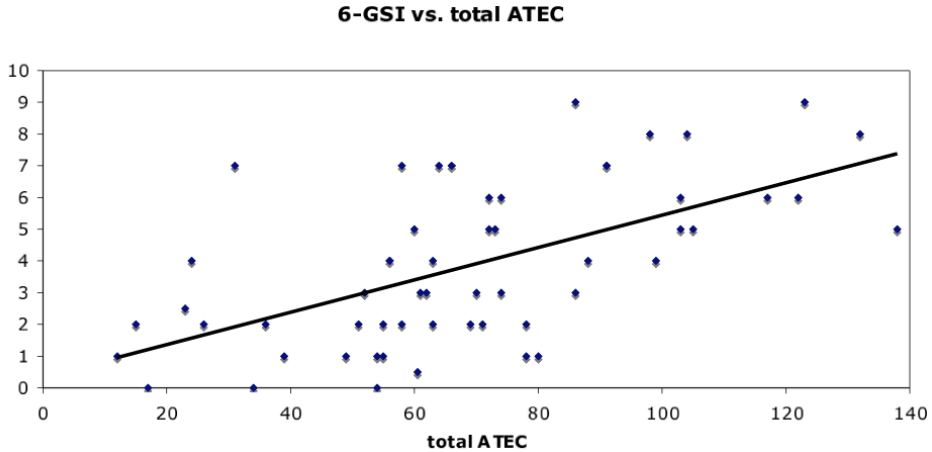
Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism -- comparisons to neurotypical children and correlation with autism severity

BMC Gastroenterology 2011, **11**:22 doi:10.1186/1471-230X-11-22

James B Adams (Jim.Adams@asu.edu)
Leah J Johansen (ljohanse@asu.edu)
Linda D Powell (Linda.Powell@asu.edu)
David Quiq (dquig@DoctorsData.com)
Robert A Rubin (brubin698@earthlink.net)

Table 12 ATEC scores for the Autism-Low-GI-Problem group (6-GSI score of 3 or lower) and for the Autism-High-GI-Problem group (GSI-6 score above 3).

	Autism-Low-GI-Problem Group (n=22)	Autism-High-GI-Problem Group (n=34)	% difference	p-value from ttest
6-GSI score	1.4 +/- 0.8	5.4 +/- 1.7	+295%	
ATEC-total	49.0 +/- 21	81.5 +/- 27.6	+66%	0.00002
ATEC Subscales				
Speech/Language/Communication	6.7 +/- 4.4	13.7 +/- 8.0	+103%	0.0005
Sociability	11.5 +/- 5.3	17.6 +/- 7.6	+53%	0.002
Sensory/Cognitive Awareness	12.6 +/- 7.0	17.6 +/- 6.8	+40%	0.01
Health/Physical Behavior	18.7 +/- 9.1	32.6 +/- 12.0	+74%	0.00003



SUPPLEMENT ARTICLE

Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report

Statement 3

The prevalence of gastrointestinal abnormalities in individuals with ASDs is incompletely understood.

PEDIATRICS Volume 125, Supplement 1, January 2010

SUPPLEMENT ARTICLE

Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report

Statement 1 (Key Statement)

Individuals with ASDs who present with gastrointestinal symptoms warrant a thorough evaluation, as would be undertaken for individuals without ASDs who have the same symptoms or signs. Evidence-based algorithms for the assessment of abdominal pain, constipation, chronic diarrhea, and gastroesophageal reflux disease (GERD) should be developed.

Manifestaciones clínicas

Comportamientos que pueden traducir síntomas digestivos

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Generales

Trastornos del sueño

Irritabilidad

Comportamientos de oposición

Vocales

Carraspeos

Gritos

Sollozos sin motivo aparente

Suspiros / gemidos / quejas

Ecolalia diferida

Verbalizaciones directas

Motores

Muecas faciales

Contracción de la mandíbula

Estremecimiento

Degluciones frecuentes

Masticación de la ropa, pica

Aplicación de presión sobre el abdomen

Adopción de posturas inusuales

Agitación

Incremento de comportamientos repetitivos

Autolesiones

Comportamiento agresivo (inicio o incremento)

Adaptado de Buie et al. *Pediatrics* 2010;125:S1-S18

Manifestaciones clínicas

Evaluación diagnóstica. Signos y síntomas de alerta

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- Sangre en las heces
- Fiebre
- Pérdida reciente de peso (en ausencia de sd. depresivo)
- Inicio reciente de los síntomas o cambio en sus características
- Hª famililar de cáncer o polipos colorrectales
- Hª familiar de enfermedad celiaca
- Diarrea nocturna
- Persistencia tras ayuno
- Heces muy abundantes (vol. > 400 ml/d) y/o esteatorreicas
- Anomalías en exploración física (masas o megalias, adenopatías)
- Anemia, macrocitosis, hipoprotrombinemia, hipoalbuminemia
- Aumento VSG, PCR, fibrinógeno

Manifestaciones clínicas

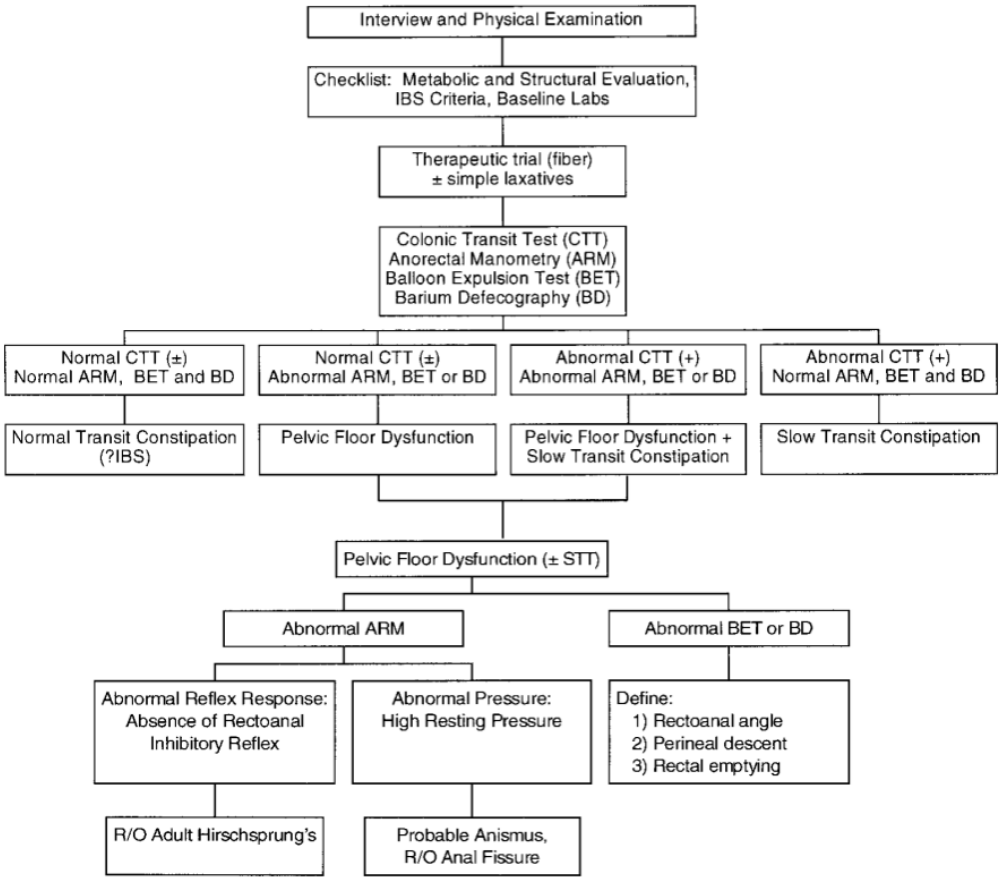
Evaluación diagnóstica. **Estreñimiento**

GASTROENTEROLOGY 2000;119:1761–1778

AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION

American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines on Constipation

This document presents the official recommendations of the American Gastroenterological Association (AGA) on constipation. It was approved by the Clinical Practice and Practice Economics Committee on March 4, 2000, and by the AGA Governing Board on May 21, 2000.



Manifestaciones clínicas

Evaluación diagnóstica. **Estreñimiento**

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Causas de estreñimiento secundario

- **Obstrucción mecánica**
  - Neoplasia de colon
  - Rectocele
  - Estenosis inflamatoria de colon / ano
  - Compresiones extrínsecas
- **Trastornos endocrino-metabólicos**
  - DM
  - Hipotiroidismo
  - Hipopotasemia
  - Hipercalcemia
  - Panhipopituitarismo
  - Intox. metales pesados
- **Fármacos**
  - Antagonistas del calcio
  - Opiáceos
  - Anticolinérgicos: espasmolíticos, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, antiparkinsonianos
  - Antiepilépticos
  - Antiácidos
  - Hierro
  - AINEs
  - Furosemida
  - **Alcaloides de la vinca**
- **Trastornos neuromusculares**
  - Esclerodermia / dermatomiositis / amiloidosis
  - EM / Parkinson / ACV
  - Lesión medular / neuropatía autonómica
  - Pseudoobstrucción intestinal (neuropatías / miopatías viscerales familiares)

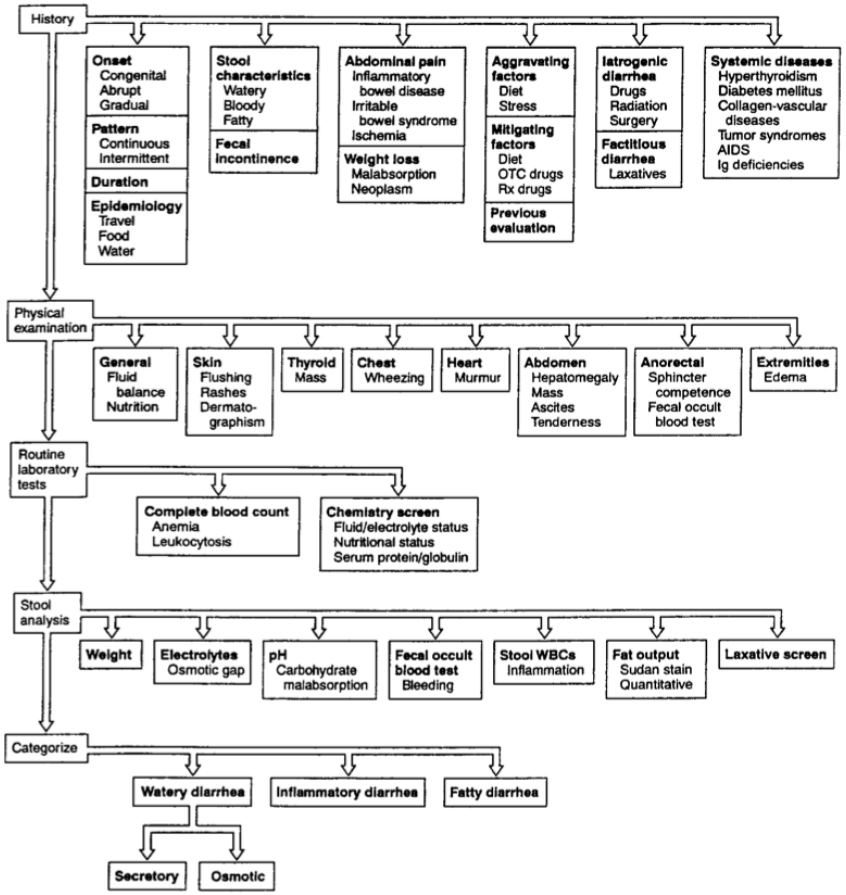
Manifestaciones clínicas

Evaluación diagnóstica. **Diarrea**

GASTROENTEROLOGY 1999;116:1464–1486

AGA Technical Review on the Evaluation and Management of Chronic Diarrhea

This literature review and the recommendations therein were prepared for the American Gastroenterological Association Clinical Practice and Practice Economics Committee. The paper was approved by the committee on September 27, 1998.



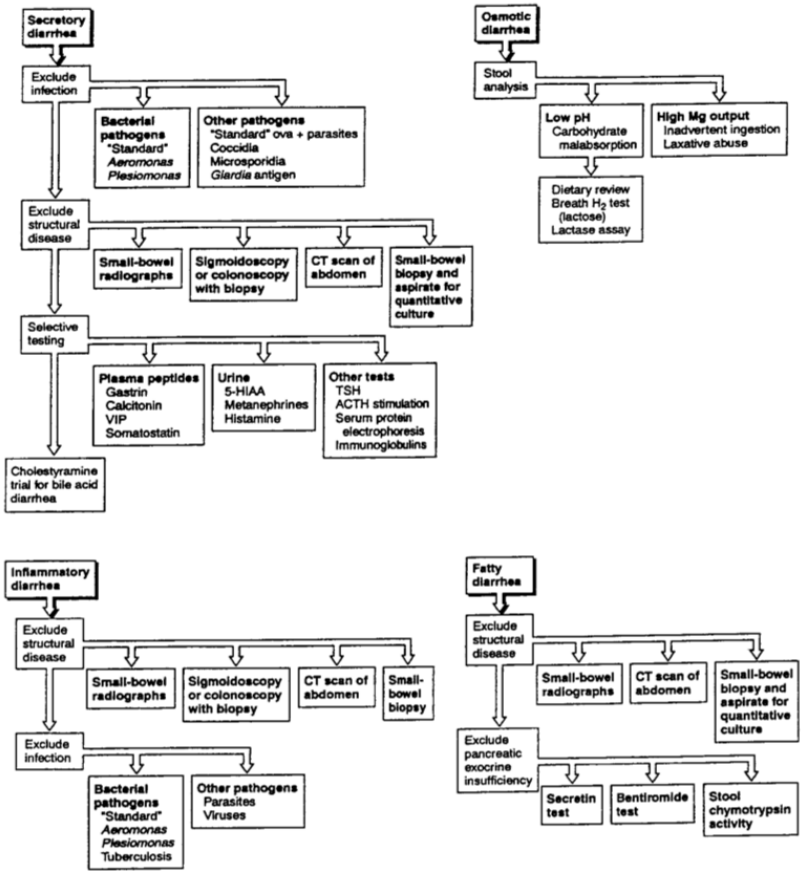
Manifestaciones clínicas

Evaluación diagnóstica. **Diarrea**

GASTROENTEROLOGY 1999;116:1464–1486

AGA Technical Review on the Evaluation and Management of Chronic Diarrhea

This literature review and the recommendations therein were prepared for the American Gastroenterological Association Clinical Practice and Practice Economics Committee. The paper was approved by the committee on September 27, 1998.



Manifestaciones clínicas

Evaluación diagnóstica. **Dolor abdominal**

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

PEDIATRICS®
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Chronic Abdominal Pain in Children
Subcommittee on Chronic Abdominal Pain
Pediatrics 2005;115;812-815
DOI: 10.1542/peds.2004-2497

· Causa principal: origen funcional (hipersensibilidad visceral)
· Evaluación clínica. Síntomas / signos de alarma
· Expl. complementarias: en caso de afectación significativa calidad de vida

· Aproximación terapéutica: modelo biopsicosocial
· Tratamiento farmacológico

Manifestaciones clínicas

Evaluación diagnóstica. **Alergia alimentaria**

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

TABLE 5 Symptoms Associated With Immune-Mediated Gastrointestinal Food Allergies and Suggested Diagnostic Approaches

Disorder	Mechanism	Symptoms	Diagnostic Approach
Pollen-food allergy syndrome (oral allergy syndrome)	IgE mediated	Mild pruritus, tingling, and/or angioedema of the lips, palate, tongue, or oropharynx; occasional sensation of tightness in the throat and rarely systemic symptoms	Clinical history and positive SPT responses to relevant food proteins (prick-plus-prick method); ± oral challenge: positive with fresh food, negative with cooked food
Gastrointestinal "anaphylaxis"	IgE mediated	Rapid onset of nausea, abdominal pain, cramps, vomiting, and/or diarrhea; other target organ responses (ie, skin, respiratory tract) often involved	Clinical history and positive SPT responses or RAST results; ± oral challenge
Allergic eosinophilic esophagitis	IgE mediated and/or cell mediated	GER or excessive spitting up or emesis, dysphagia, intermittent abdominal pain, irritability, sleep disturbance, failure to respond to conventional antireflux medications	Clinical history, SPTs, endoscopy and biopsy, elimination diet, and challenge
Allergic eosinophilic gastroenteritis	IgE mediated and/or cell mediated	Recurrent abdominal pain, irritability, early satiety, intermittent vomiting, FTT and/or weight loss, peripheral blood eosinophilia (in 50%)	Clinical history, SPTs, endoscopy and biopsy, elimination diet, and challenge
Food protein–induced proctocolitis	Cell mediated	Gross or occult blood in stool; typically thriving; usually presents in first few months of life	Negative SPT responses; elimination of food protein → clearing of most bleeding in 72 h; ± endoscopy and biopsy; challenge induces bleeding within 72 h
Food protein–induced enterocolitis	Cell mediated	Protracted vomiting and diarrhea (± blood) not infrequently with dehydration; abdominal distention; FTT; vomiting typically delayed 1–3 hours after feeding	Negative SPT responses; elimination of food protein → clearing of symptoms in 24–72 h; challenge → recurrent vomiting within 1–2 h, ~15% have hypotension
Food protein–induced enteropathy celiac disease (gluten-sensitive enteropathy)	Cell mediated	Diarrhea or steatorrhea, abdominal distention and flatulence, weight loss or FTT, ± nausea and vomiting, oral ulcers	Endoscopy with biopsy of duodenum while on a gluten-containing diet; IgA; tissue transglutaminase; antiendomysial antibody; if IgA deficient, IgG tissue transglutaminase should be measured

FTT, failure to thrive; GER, gastroesophageal reflux; Ig, immunoglobulin; RAST, radioallergosorbent test; SPT, skin-prick test.
Adapted from with permission from the American Academy of Allergy Asthma & Immunology from Sampson HA. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2 suppl):S540–S547.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

SUPPLEMENT ARTICLE

Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report

Statement 13

For patients with ASDs, a detailed history should be obtained to identify potential associations between allergen exposure and gastrointestinal and/or behavioral symptoms.

PEDIATRICS Volume 125, Supplement 1, January 2010

Manifestaciones clínicas

Evaluación diagnóstica. **Enfermedad celiaca**

· **Serología**

- **Anticuerpos antigliadina**
  - *Menor sensibilidad y especificidad global*
  - ***IgA**: > especificidad, < sensibilidad*
  - ***IgG** en casos de deficiencia selectiva de IgA*
- **Anticuerpos antiendomisio**
  - ***IgA**: > 90% **S** / > 98% **E** en pacientes no tratados*
  - *Disminución de títulos / desaparición tras retirada del gluten*
  - *IFI. Observador dependiente*
- **Anticuerpos antitransglutaminasa tisular**
  - ***IgA – IgG**: ELISA, GP-TGt o H-TGt (mayor sensibilidad)*
  - *Baja especificidad si hepatopatía o DM*

Manifestaciones clínicas

Evaluación diagnóstica. **Enfermedad celiaca**

· **Serología**

- **Anticuerpos antigliadina**
  - *Menor sensibilidad y especificidad global*
  - ***IgA**: > especificidad, < sensibilidad*

SENSIBILIDAD PROPORCIONAL AL GRADO DE ATROFIA VELLOSITARIA

  - *Disminución de títulos / desaparición tras retirada del gluten*
  - *IFI. Observador dependiente*
- **Anticuerpos antitransglutaminasa tisular**
  - ***IgA – IgG**: ELISA, GP-TGt o H-TGt (mayor sensibilidad)*
  - *Baja especificidad si hepatopatía o DM*

Manifestaciones clínicas

Evaluación diagnóstica. **Enfermedad celiaca**

· **Histología. Clasificación de Marsh**

	0	I	II	IIIa	IIIb	IIIc
IEL	*<30*	*>30*	*>40*	*>40*	*>40*	*>40*
Criptas	*Normal*	*Normal*	*Hipertrofia*	*Hipertrofia*	*Hipertrofia*	*Hipertrofia*
Vellosidades	*Normal*	*Normal*	*Normal*	*Atrofia +*	*Atrofia ++*	*Ausentes*

Marsh. Gastroenterology 1992;102:330-354
Oberhuber et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:1185

Manifestaciones clínicas

Evaluación diagnóstica. **Enfermedad celiaca**

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

· **Histología. Clasificación de Marsh**

	0	I	II	IIIa	IIIb	IIIc
IEL						>40
Criptas						Hipertrofia
Vellosidades	*Normal*	*Normal*	*Normal*	*Atrofia +*	*Atrofia ++*	*Ausentes*

DEBE REALIZARSE SI EXISTE ELEVADA SOSPECHA

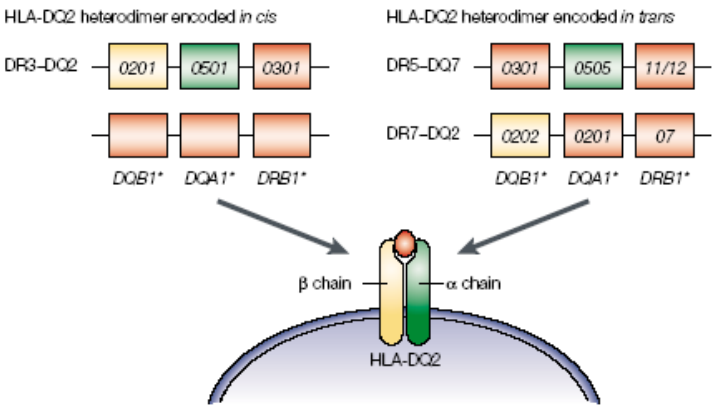
Marsh. Gastroenterology 1992;102:330-354
Oberhuber et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:1185

Manifestaciones clínicas

Evaluación diagnóstica. **Enfermedad celiaca**

· **Haplotipo**

- *Alelos DQA1*0501 y DQB1*0201 ⇒* ***HLA-DQ2***
  - · ***95% pacientes***, *(25-30% pobl. sana)*
  - · ***cis*** *(= cromosoma): haplotipo DR3-DQ2*
    - *Europa del Norte*
  - · ***trans****: haplotipo DR5-DQ7/DR7-DQ2*
    - *Europa del Sur, Latinoamérica*
  - · *Homocigotos DQB1*0201: enf. más grave*



- *Alelos DQA1*0301 y DQB1*0302 ⇒* ***HLA-DQ8***
  - · ***5%*** *pacientes.*

Manifestaciones clínicas

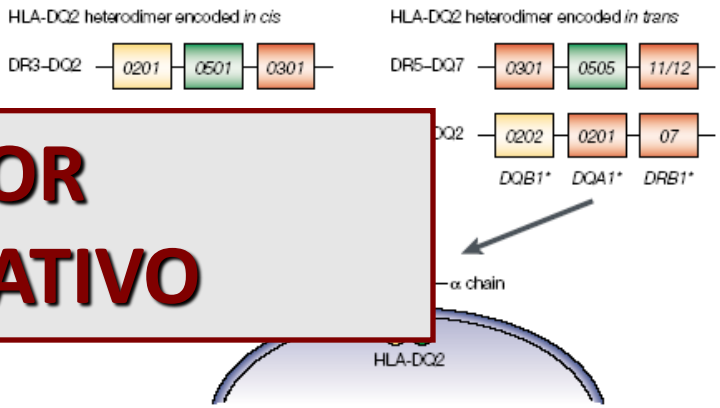
Evaluación diagnóstica. **Enfermedad celiaca**

· **Haplotipo**

- *Alelos DQA1*0501 y DQB1*0201 ⇒* ***HLA-DQ2***

  · ***95% pacientes***, *(25-30% pobl. sana)*

  · ***cis*** *(= cromosoma): haplotipo DR3-DQ2*



ELEVADO VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

- *Alelos DQA1*0301 y DQB1*0302 ⇒* ***HLA-DQ8***

  · ***5%*** *pacientes.*

SUPPLEMENT ARTICLE

Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report

Statement 6

Individuals with ASDs and gastrointestinal symptoms are at risk for problem behaviors. When patients with gastrointestinal disorders present with behavioral manifestations, the diagnostic evaluation can be complex.

PEDIATRICS Volume 125, Supplement 1, January 2010

SUPPLEMENT ARTICLE

Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report

Statement 7

For a person with an ASD who presents for treatment of a problem behavior, the care provider should consider the possibility that a gastrointestinal symptom, particularly pain, is a setting event, that is, a factor that increases the likelihood that serious problem behavior (eg, self-injury, aggression) may be exhibited. Sudden and unexplained behavioral change can be the hallmark of underlying pain or discomfort. Behavioral treatment may be initiated as the possible concurrent medical illness is being investigated, diagnosed (or excluded), and treated, but the behavioral treatment should not substitute for medical investigation. The behavioral treatment plan should be developed, implemented, and changed as needed in collaboration with the medical caregivers who are leading the medical investigation.

Manifestaciones clínicas

Manejo terapéutico. **Fibra y laxantes**

· Fibra **soluble**

- **Ispagula**, plantago ovata (Plantaben®)

- Tto. sintomático SII predominio estreñimiento
- Ineficaz en la mejoría global del cuadro

· Fibra **insoluble**

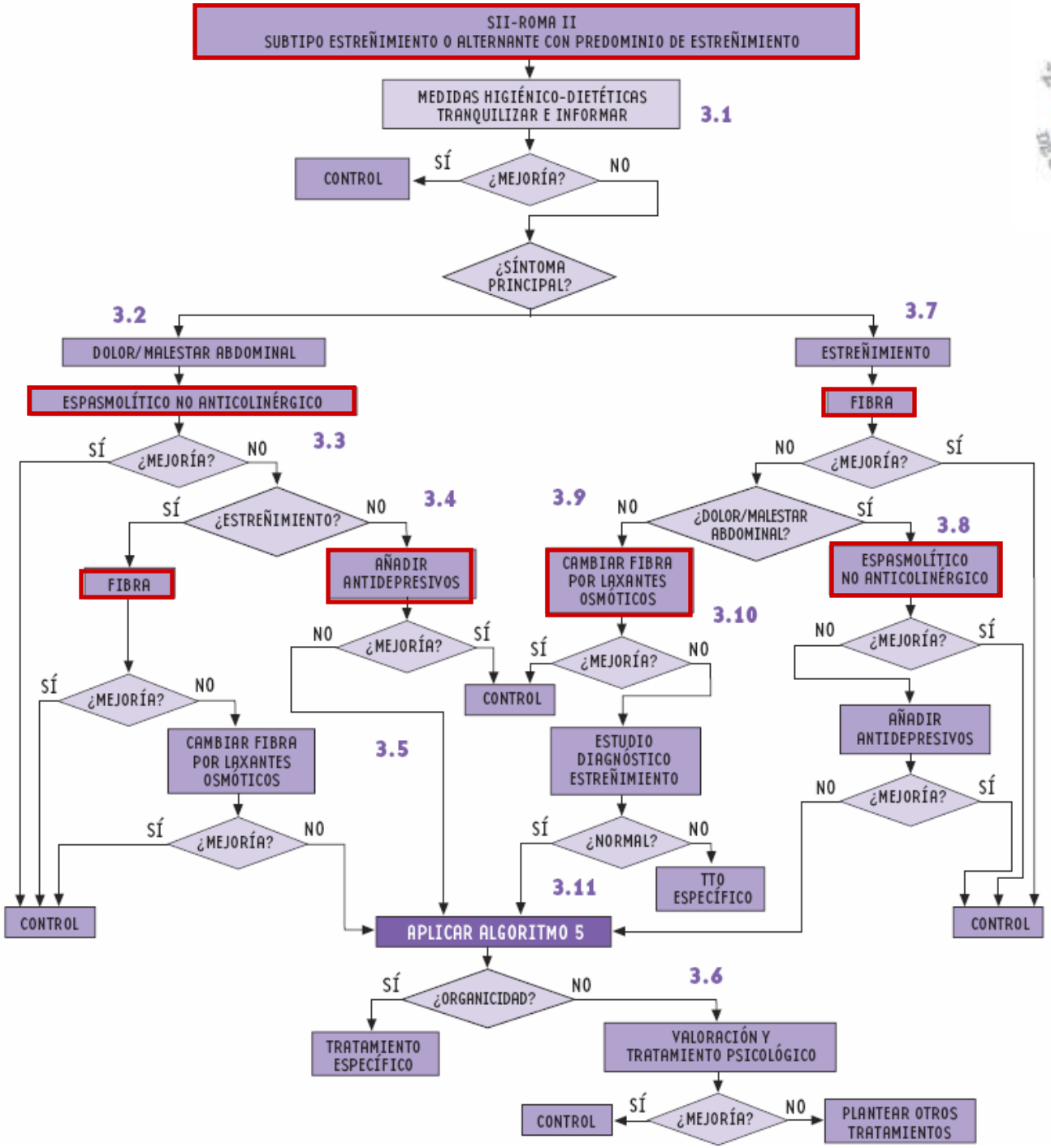
- **Salvado de trigo** (Agiolax®)

- No ha demostrado eficacia en el SII

· Laxantes **osmóticos**

- **Soluciones de polietilenglicol / macroglol + sales de Na / Mg / PO_3** (Sol. evacuante Bohm®, Movicol®, Casenglicol®)
- **Lactulosa** (Duphalac®) **/ Lactitol** (Emportal®, Oponaf®)

- 2ª línea de tto. de SII predominio estreñimiento
- Evitar laxantes estimulantes (Bisacodilo, Picosulfato, Senósidos)


SII-ROMA II
SUBTIPO ESTREÑIMIENTO O ALTERNANTE CON PREDOMINIO DE ESTREÑIMIENTO
MEDIDAS HIGIÉNICO-DIETÉTICAS
TRANQUILIZAR E INFORMAR
3.1
¿MEJORÍA?
SÍ
CONTROL
NO
¿SÍNTOMA PRINCIPAL?
3.2
DOLOR/MALESTAR ABDOMINAL
ESPASMOLÍTICO NO ANTICOLINÉRGICO
¿MEJORÍA?
3.3
¿ESTREÑIMIENTO?
3.4
FIBRA
AÑADIR ANTIDEPRESIVOS
¿MEJORÍA?
CONTROL
¿MEJORÍA?
CAMBIAR FIBRA POR LAXANTES OSMÓTICOS
3.5
¿MEJORÍA?
CONTROL
3.7
ESTREÑIMIENTO
FIBRA
¿MEJORÍA?
3.9
¿DOLOR/MALESTAR ABDOMINAL?
3.8
CAMBIAR FIBRA POR LAXANTES OSMÓTICOS
3.10
¿MEJORÍA?
ESTUDIO DIAGNÓSTICO ESTREÑIMIENTO
¿NORMAL?
TTO ESPECÍFICO
ESPASMOLÍTICO NO ANTICOLINÉRGICO
¿MEJORÍA?
AÑADIR ANTIDEPRESIVOS
¿MEJORÍA?
CONTROL
3.11
APLICAR ALGORITMO 5
¿ORGANICIDAD?
3.6
TRATAMIENTO ESPECÍFICO
VALORACIÓN Y TRATAMIENTO PSICOLÓGICO
¿MEJORÍA?
CONTROL
PLANTEAR OTROS TRATAMIENTOS

Manifestaciones clínicas

Manejo terapéutico. **Antidiarreicos**

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

· **Opiáceos**

- **Loperamida** (Fortasec®, Salvacolina®)

- Tto. sintomático SII predominio diarrea
- Ineficaz en la mejoría global del cuadro

· **Resinas de intercambio aniónico**

- **Colestinamina** (Resincolestiramina®), **Colestipol** (Colestid®)

- 2ª línea de tto. de SII predominio diarrea

Manifestaciones clínicas

Manejo terapéutico. **Espasmolíticos**

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

· Espasmolíticos **anticolinérgicos**

- **Otilonio** (Spasmoctyl®), **Butilescopolamina** (Buscapina®), **Pinaverio** (Eldicet®), **Trimebutina** (Polibutin®).

*- Tto. sintomático del dolor abdominal, SII predominio **diarrea***

· Espasmolíticos **no anticolinérgicos**

- **Mebevirina** (Duspatalín®)

*- Tto. sintomático del dolor abdominal, SII predominio **estreñimiento***

Manifestaciones clínicas

Manejo terapéutico. **Probióticos**

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review

Gut 2010;**59**:325–332. doi:10.1136/gut.2008.167270

P Moayyedi,[1] A C Ford,[1] N J Talley,[2] F Cremonini,[3] A E Foxx-Orenstein,[3] L J Brandt,[4] E M M Quigley[5]

Review: probiotics for IBS
Comparison: 01 probiotics vs placebo
Outcome: 01 risk of IBS not improving

Study or subcategory	Treatment n/N	Control n/N	RR (random) 95% CI	Weight %	RR (random) 95% CI
01 *Lactobacillus*					
Nobaek 00	21/30	25/30		12.86	0.84 (0.63 to 1.12)
Niedzielin 01	11/20	17/20		9.91	0.65 (0.42 to 1.00)
Sinn 08	4/20	13/20		4.11	0.31 (0.12 to 0.78)
Subtotal (95% CI)	70	70		26.88	0.64 (0.41 to 1.02)
Total events: 36 (treatment), 55 (control)					
Test for heterogeneity: $\chi^2 = 5.48$, df = 2 (p = 0.06), $I^2 = 63.5\%$					
Test for overall effect: Z = 1.87 (p=0.06)					
02 combination					
Kim 03	8/12	8/13		7.51	1.08 (0.60 to 1.95)
Tsuchiya 04	7/34	30/34		6.44	0.23 (0.12 to 0.46)
Kajander 05	21/52	34/51		10.91	0.61 (0.41 to 0.89)
Drouault-Holowacz 08	33/53	31/53		12.37	1.06 (0.78 to 1.45)
Subtotal (95% CI)	151	151		37.23	0.66 (0.36 to 1.20)
Total events: 69 (treatment), 103 (control)					
Test for heterogeneity: $\chi^2 = 20.92$, df = 3 (p = 0.0001), $I^2 = 85.7\%$					
Test for overall effect: Z = 1.36 (p = 0.17)					
03 *Bifidobacterium*					
Long 06	13/30	21/30		9.31	0.62 (0.39 to 0.99)
Whorwell 06	143/270	54/92		14.35	0.90 (0.74 to 1.11)
Subtotal (95% CI)	300	122		23.66	0.80 (0.56 to 1.13)
Total events: 156 (treatment), 75 (control)					
Test for heterogeneity: $\chi^2 = 2.07$, df = 1 (p = 0.15), $I^2 = 51.7\%$					
Test for overall effect: Z = 1.29 (p = 0.20)					
04 *Streptococcus*					
Gade 89	20/32	19/22		12.23	0.72 (0.53 to 0.99)
Subtotal (95% CI)	32	22		12.23	0.72 (0.53 to 0.99)
Total events: 20 (treatment), 19 (control)					
Test for heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: Z = 2.01 (p = 0.04)					
Total (95% CI)	553	365		100.00	0.71 (0.57 to 0.88)
Total events: 281 (treatment), 252 (control)					
Test for heterogeneity: $\chi^2 = 28.33$, df = 9 (p = 0.0008), $I^2 = 68.2\%$					
Test for overall effect: Z = 3.12 (p = 0.002)					

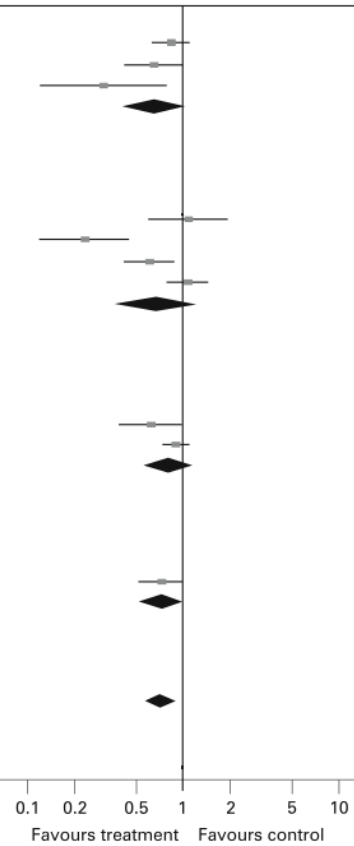


Figure 2 Forest plot of trials comparing probiotics with placebo reporting a dichotomous outcome. IBS, irritable bowel syndrome.

PATOLOGÍA GASTROINTESTINAL EN T.E.A.

Conclusiones

- Patogenia: enormes lagunas de conocimiento
- T.E.A. + síntomas digestivos ⇒evaluación diagnóstica
- Síntomas atípicos de presentación (dificultad comunicación)
- Aproximación multidisciplinar
- Clara definición fenotípica (y genotípica?) en futuros estudios

¡¡MÁS PREGUNTAS QUE RESPUESTAS!!

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Problemas nutricionales en los TEA. Dra. García Peris. Servicio de Nutrición del HGGM.

Valoración nutricional

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- Encuesta dietética
- Valoración antropométrica:
  - IMC
  - Peso en relación con la edad
  - Altura en relación con la edad
  - Curvas de crecimiento
  - Composición corporal
- Parámetros bioquímicos:
  - General
  - Proteínas
  - Cuantificación de micronutrientes
- Estudiar función gastro - intestinal

Pediatrics 2010;125:S1-S18

Intervención nutricional

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- Valoración del estado nutricional
- Tratamiento nutricional
  - Consejos dietéticos
  - Ejercicio (siempre optimizarlo e incluirlo como una rutina)
  - Suplementos nutricionales (solo cuando el consejo dietético no es suficiente)

Pediatrics 2010;125:S1-S18

Tratamiento nutricional

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- Consejos dietéticos:
  - Intentar modificar hábitos alimentarios inadecuados*
    - Intervención precoz
    - Intentar marcar horarios de comida, como una rutina más
    - Estudiar que texturas, sabores, olores, cubiertos, vajilla, les resulta más atractivas
    - Utilizar rutinas a la hora de ofertar los alimentos
    - Utilizar el principio de " flavor- flavor conditioning"
  - Optimizar la dieta en cuanto a la ingesta de frutas, verduras y lácteos
  - Adaptar dieta según patología digestiva

*Valerie M,et al .J Appl Beh Anal 2010;43:155-159

Conclusiones 1º parte

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- Los niños con TEA están en riesgo nutricional
- Es imprescindible realizar siempre una valoración nutricional
- Esta debe incluir una valoración del estado nutricional lo más completa posible
- Los consejos dietéticos, deben primar sobre cualquier otra opción terapéutica
- Solo si ésta es insuficiente se considerará la utilización de SN

Modificaciones dietéticas

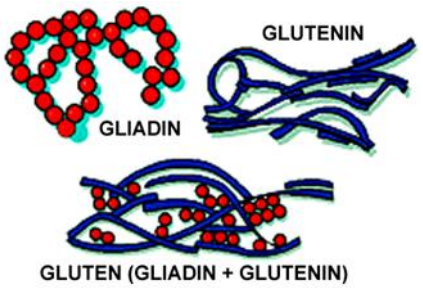
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

¿Puede ser la dieta una alternativa terapéutica en el tratamiento de los TEA?

- Dietas libres de gluten y caseína
- Omega – 3
- Prebióticos / probióticos

Buei T. Pediatrics 2010;125:S1-S18
Millward C. Cochrane 2008
Bent S . J Autism Dev Disord.2009;39:1145-1154

Dietas libres de gluten y caseína



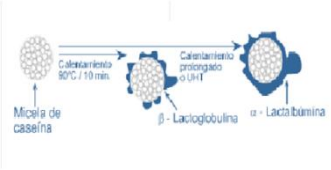
Hipótesis

- Se han descrito niveles de opioides elevados en el líquido cefalorraquídeo en autistas (Reichelt 1981)

- Se ha evidenciado un incremento en la excreción de péptidos de bajo peso molecular en la orina de 24h en autistas (Shattock 1990)

- En el TEA, existiría una digestión incompleta de los alimentos con gluten y caseína, dando lugar a péptidos (casomorfina y gluteomorfina) que por un aumento de la permeabilidad intestinal pasarían al plasma y al cerebro (Reichelt 1990)

- Los péptidos del gluten y la caseína, a través de una actividad opioide excesiva, serían los responsables de la fisiopatología y la psicología del autismo (Reichelt 1991)



Propuesta de intervención nutricional

- De acuerdo con "***el análisis de orina*** ", la intervención dietética que incluye la ***exclusión*** de los alimentos que contienen ***gluten o caseína, o ambos***, se ha propuesto que puede ser efectiva para mejorar algunos de los síntomas conductuales del autismo

THE COCHRANE COLLABORATION®

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Dietas libres de gluten y caseína para el trastorno del espectro autista

Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G

- Estudios:
  - ensayos controlados con asignación al azar
    - estudios con criterios de inclusión: 2
      - Knivsberg 2002
      - Elder 2006
    - estudios excluidos: 33

- Participantes:
  - niños, adolescentes y adultos con diagnóstico clínico del espectro autista según criterios del DSM-IV 1994

- Intervención:
  - dieta sin gluten versus placebo/ningún trat.
  - dieta sin caseína versus placebo/ningún trat.
  - dieta sin gluten y sin caseína versus placebo/ningún trat.
  - dieta sin gluten versus dieta sin caseína

Millward C et al 2008

THE COCHRANE COLLABORATION®

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Dietas libres de gluten y caseína para el trastorno del espectro autista

Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G

- **Resultados**
  - Péptidos en orina
  - ***Observaciones conductuales y estandarizadas de conductas autistas***
  - ***Comunicación y capacidad lingüística***
  - ***Función cognitiva***
  - ***Habilidad motora***
  - Desventajas:
    - Daños
    - Costes
    - Calidad de vida

Conclusión:
"Estas dietas no pueden ser recomendadas como tratamiento estándar"

Millward C et al 2008

Efectos negativos de esta dietas

- Déficit nutricionales (calcio…)
- Difícil implantación en colegios y domicilios
- Difícil seguimiento
- De por vida
- Coste elevado
- ……..

J Autism Dev Disord (2009) 39:1145–1154
DOI 10.1007/s10803-009-0724-5

ORIGINAL PAPER

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Omega-3 Fatty Acids for Autistic Spectrum Disorder: A Systematic Review

Stephen Bent · Kiah Bertoglio · Robert L. Hendren

Introduction

Complementary and alternative medical (CAM) therapies are commonly used by patients with autistic spectrum disorders (ASDs). In four recent surveys, the prevalence of CAM use was 32, 52, 74, and 95% (Hanson et al. 2007; Harrington et al. 2006; Levy et al. 2003; Wong and Smith 2006). The variability in the reported prevalence is likely related to the substantial differences in survey designs and the populations studied, but it is clear that CAM use is common.

Omega-3 fatty acids are among the most commonly used CAM therapies, and have been reported to be currently used by 28.7% of children with ASDs (Green et al. 2006). Omega-3 fatty acids are polyunsaturated fatty acids

Modificaciones dietéticas

- Dietas libres de gluten y caseína
- ***Omega – 3***
- Prebióticos / probióticos

Bent S . J Autism Dev Disord 2009;39:1145-1154

Omega - 3 y TEA

- Mecanismo:
  - El tejido neural es rico en DHA
  - El DHA es esencial para el desarrollo anatómico y funcional del cerebro
  - Poder antiinflamatorio

Freeman MP et al.J Clin Psychiatry 2006;67:1954-1967
Kris- Etherton PM et al.Circulation 2002;106;2747-2757

Omega - 3 y TEA

- Estudios:
  - Tres estudios han demostrado niveles disminuidos de omega -3 en niños con TEA, comparados con los controles (Vancassel 2001, Bell 2004, Meguid 2008)
  - Un estudio no ha encontrado diferencias (Bu 2006)
  - Se han descrito déficit de omega -3 en otras enfermedades psiquiátricas, como depresión, esquizofrenia…(Freman 2006)

J Autism Dev Disord (2009) 39:1145–1154
DOI 10.1007/s10803-009-0724-5

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

ORIGINAL PAPER

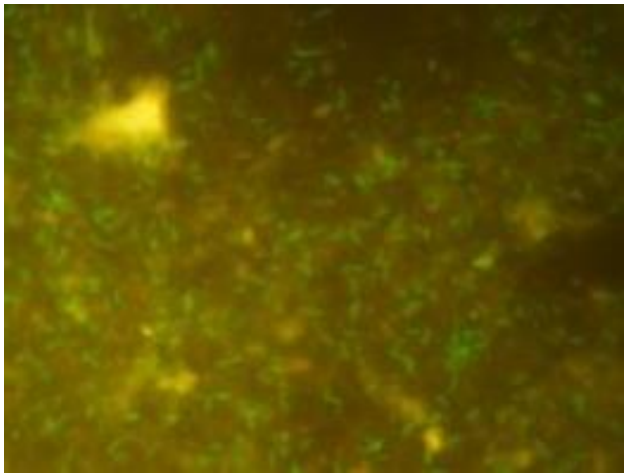
Omega-3 Fatty Acids for Autistic Spectrum Disorder: A Systematic Review

Stephen Bent · Kiah Bertoglio · Robert L. Hendren

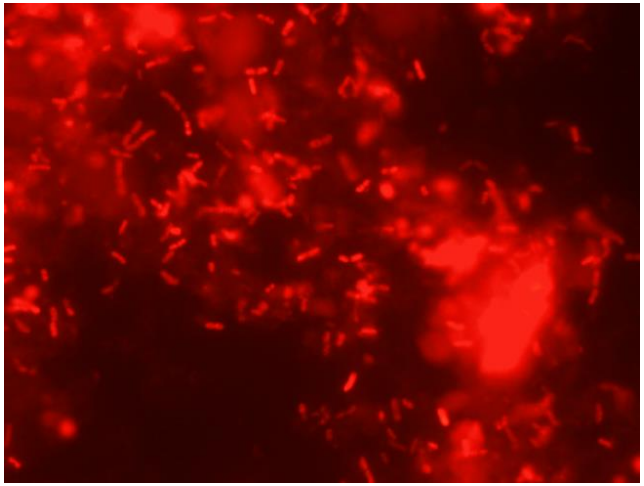
In summary, this systematic review identified one randomized controlled trial, four uncontrolled studies, and one case report examining the efficacy of omega-3 fatty acids for the treatment of ASD. Overall, there is insufficient scientific evidence to determine if omega-3 fatty acids are beneficial for symptoms of ASD (Evidence Rating = "I" or Insufficient).

Prebióticos / probióticos

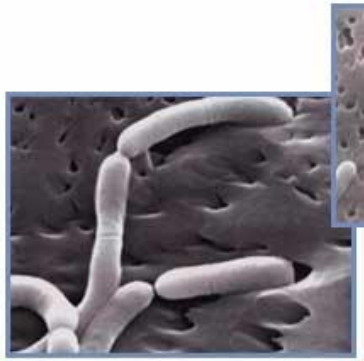
¿Flora bacteriana y autismo?



Bifidobacterias



Lactobacilos



Lactobacillus bulgarigus

Lactobacillus casei

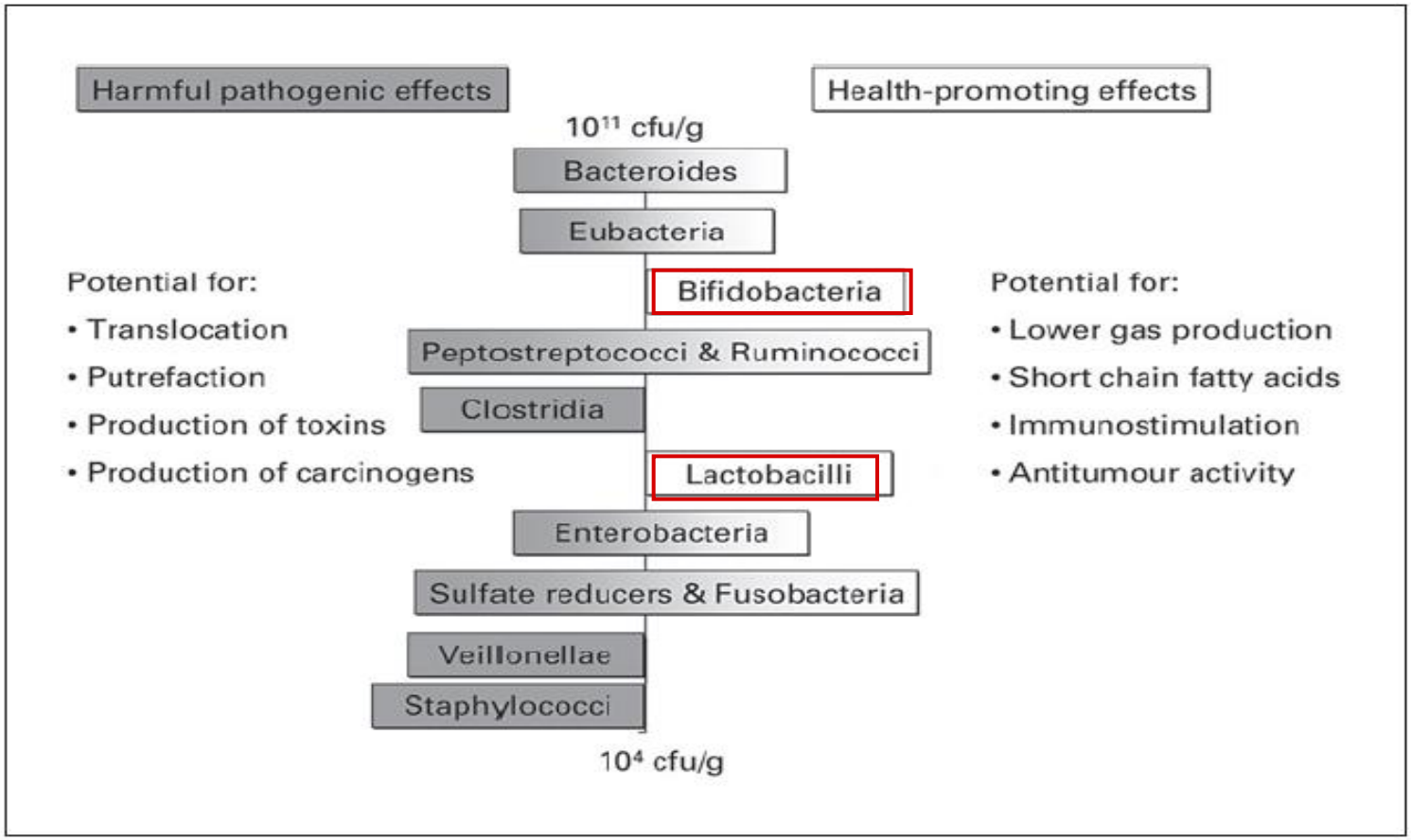
Streptococcus thermophilus

Bifidobacterium

Modificaciones dietéticas

- Dietas libres de gluten y caseína
- Omega – 3
- **Prebióticos / probióticos**

Flora del colon



Salmiren S .Br J Nutr 1998 ;80 (suppl 1) : S 147-S 171

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children

Table 2. Faecal bacterial numbers, determined by FISH analysis, for patients diagnosed with ASDs and control groups

Data are presented as the mean (SD) of $\log_{10}$[no. of cells (g faeces)$^{-1}$].

Bacterial group	Total ASD (n = 58)	Healthy children (n = 10)	ASD* (n = 11)	Siblings (n = 12)
Bifidobacteria	9·58 (0·27)	9·54 (0·18)	9·56 (0·23)	9·62 (0·24)
Bacteroides	9·59 (0·29)	9·63 (0·25)	9·50 (0·35)	9·18 (0·60)‡
C. histolyticum group	9·75 (0·36)†	9·38 (0·34)	9·69 (0·34)‡	9·51 (0·35)§
Lactobacilli/enterococci	8·93 (0·34)	8·88 (0·34)	8·83 (0·35)	8·68 (0·29)
C. coccoides/E. rectale group	9·76 (0·35)	9·81 (0·18)	9·95 (0·11)	9·62 (0·43)
Total bacteria	10·55 (0·21)	10·41 (0·24)	10·51 (0·18)	10·45 (0·28)

*ASD pati

†Significa

‡Significa

§Significa

Parracho H. J Med Microbiol 2005;54:987-991

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children

Sydney M. Finegold [a,b,c,*], Scot E. Dowd [d,e], Viktoria Gontcharova [d], Chengxu Liu [a], Kathleen E. Henley [f], Randall D. Wolcott [e], Eunseog Youn [g], Paula H. Summanen [a], Doreen Granpeesheh [h], Dennis Dixon [h], Minghsun Liu [a], Denise R. Molitoris [a], John A. Green III [f]

Table 8
Genera and species of possible importance as protective flora.

	% Of total flora		
	Severe autism (11)	Control (8)	*p*-Value
Collinsella genus	0.02	0.62	0.050
Bifidobacterium genus	0.26	0.41	0.050
Bifidobacterium longum	0.08	0.64	0.037
Bifidobacterium angulatum	0	0.05	0.050
Dialister invisus	0.08	4.67	0.035
Clostridium leptum	0.35	2.70	0.010

Finegold SM. Anaerobe 2010;16:444-453

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children

Sydney M. Finegold [a,b,c,*], Scot E. Dowd [d,e], Viktoria Gontcharova [d], Chengxu Liu [a], Kathleen E. Henley [f], Randall D. Wolcott [e], Eunseog Youn [g], Paula H. Summanen [a], Doreen Granpeesheh [h], Dennis Dixon [h], Minghsun Liu [a], Denise R. Molitoris [a], John A. Green III [f]

Table 7
Genera and species of possible importance in contributing to autism.

	% Of total flora		
	Severe autism (11)	Control (8)	*p*-Value
Desulfovibrio genus	0.28	0.03	0.010
Desulfovibrio piger	0.11	0.006	0.032
Desulfovibrio desulfuricans	0.28	0	0.035
Desulfovibrio intestinalis	0.10	0.03	0.045
Bacteroides vulgatus	12.13	3.63	0.045

Finegold SM. Anaerobe 2010;16:444-453

Conclusión 2ª parte

- El reto es identificar subgrupos de pacientes con alteraciones en el tracto gastrointestinal, que puedan beneficiarse de una intervención nutricional, mediante dieta modificadas o suplementación con nutrientes específicos.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Problemas oftalmológicos en TEA. Dra. Gómez de Liaño. Instituto Oftálmico del HGGM.

Introducción

- Patología 1- 2 niños/10000 1/250 niños
- Aumento progresivo
- Características
- Trastorno en el desarrollo de las funciones cerebrales – discapacidad de expresión múltiple
  - Repercusiones sociales
  - Repercusiones en el comportamiento
  - Repercusiones en el lenguaje
- Trastorno multiorgánico

Manifestaciones oftalmológicas

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- Pocos protocolos
- Estrabismos
- Defectos refractivos
- Atrofia – palidez de nervio óptico
- Nistagmus
- Alteración en la convergencia (51 casos)
- Anomalías en los movimientos sacádicos (1/14)

Denis D. J. Fr. Ophtalmol 1997 (10 casos)

Wu HJ Kaohsiung J Med Sci 2000 (41 casos) – atrofia y estrabismo

Akinci A. J AAPOS 2008 – Sdme de Down

Milne E. J Autism Dv Disord. 2009 (51 casos)

Resultados

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- Julio 2009 (programa AMI-TEA)
- Niños explorados 122 TGD
- Cuadros clínicos 79 autismo Idiopático
- Dificultad de exploración
  - Pruebas agresivas – Pictogramas previos
  - Métodos adecuados para cada caso
  - Participación imprescindible
  - Pruebas objetivas – no dependen del paciente
  - Paciencia
  - Aprendizaje diario
  - Puede ser necesario exploración bajo a. general

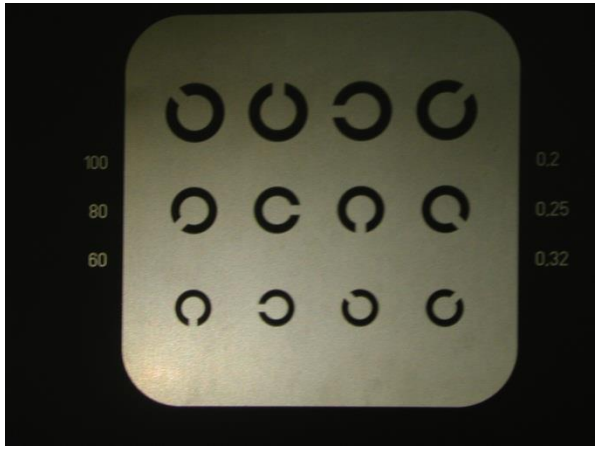
Diagnóstico

- Exploración subjetiva
  - Determinación de la agudeza visual
  - Determinación de pruebas especiales
    - Pruebas binoculares
    - Test de colores
- Exploración objetiva
  - Exploración de la refracción
  - Exploración del Segmento anterior
  - Exploración del Fondo de ojo

Diagnóstico subjetivo

- Preparación previa
  - Escuelas pictogramas
  - Exploración individual
- Historia Clínica detallada
- Determinación de la agudeza visual
  - Monocular – binocular
  - En visión lejana y visión cercana
- Test adecuados a la edad y comprensión intelectual
- Responden mejor a la fijación de objetos - caras

Determinación de la agudeza visual



Diagnóstico objetivo

- Estudio de la Refracción ocular
  - Información subjetiva
  - Cicloplejia – dilatación pupilar

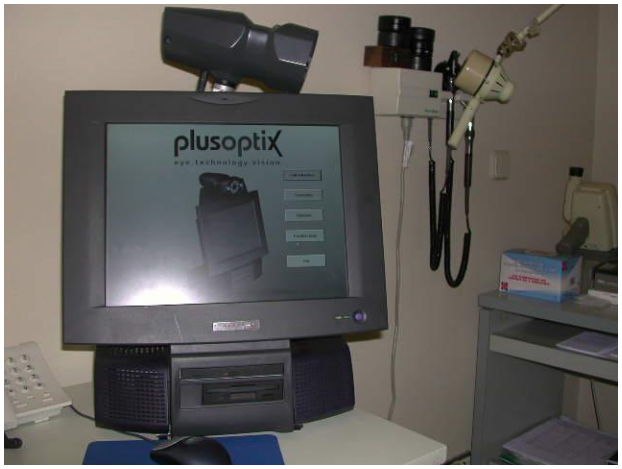
AGRESIVIDAD

- Test adecuados a la capacidad individual
  - Evitar el contacto personal
  - Retinoscopia
  - Autorefractómetro
  - Autorefractómetro pediátricos
  - Autorefractómetro informático

Exploración de la refracción

Refractómetro clásico

Refractómetro informático

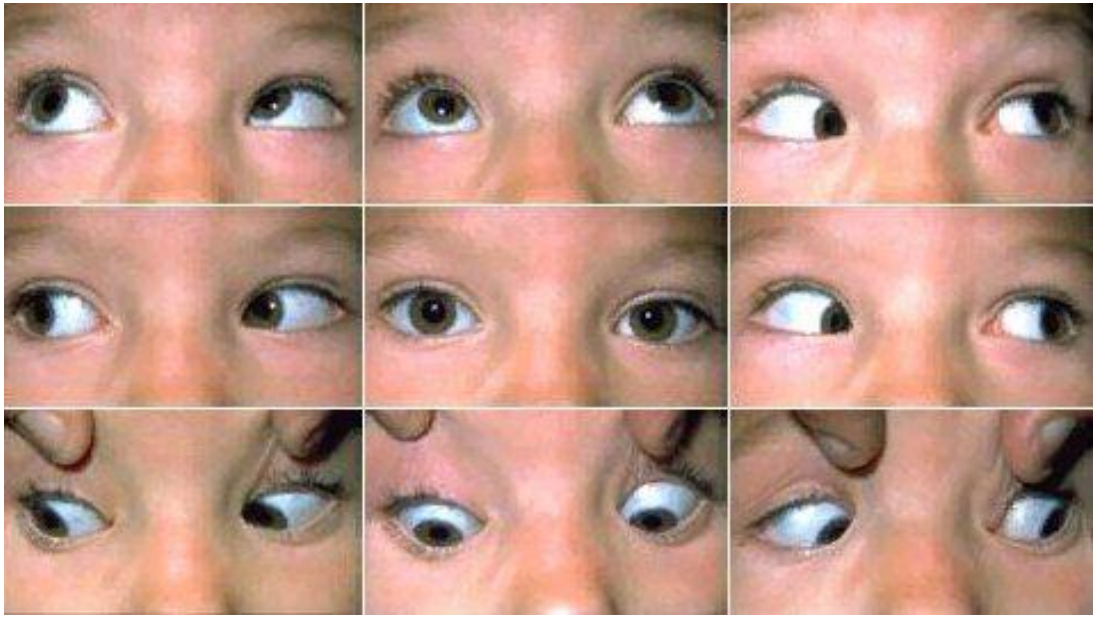


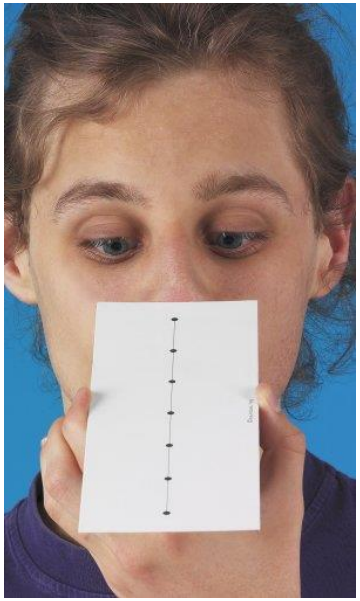
Refractómetro portátil

Diagnóstico subjetivo

- Estudio de la motilidad ocular
  - Ducciones y versiones
  - Dificultad de interpretación – características del niño autista – limitación en la fijación
- Estudio de pruebas binoculares
  - Test de Lang
  - Test de Worth
  - Test de TNO
- Estudio de test de colores

Estudio de versiones

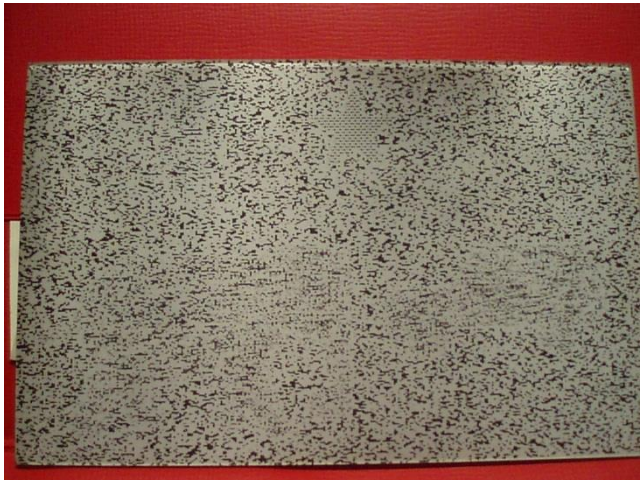




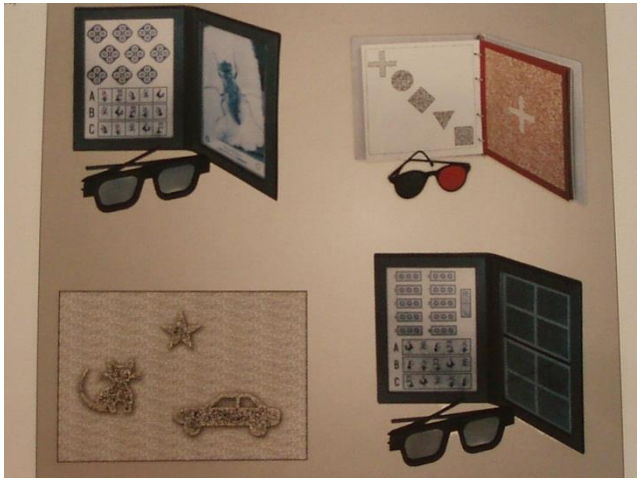
Estudio de la convergencia

Test Binoculares

Test de Worth

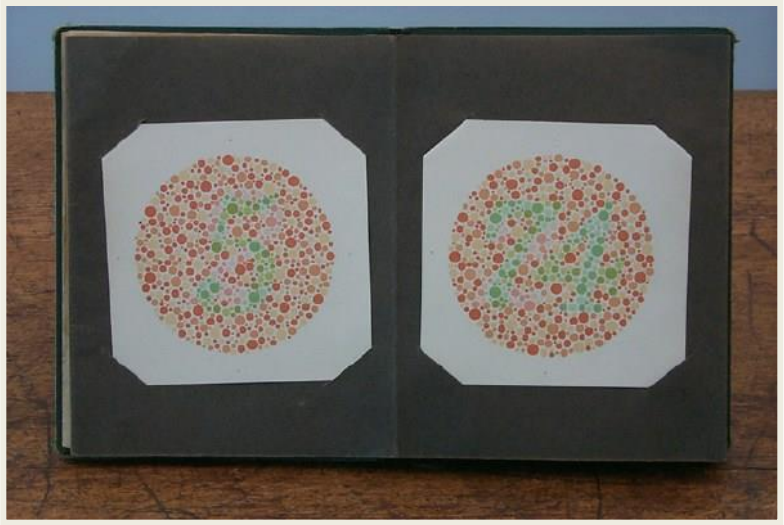


Test de Lang II



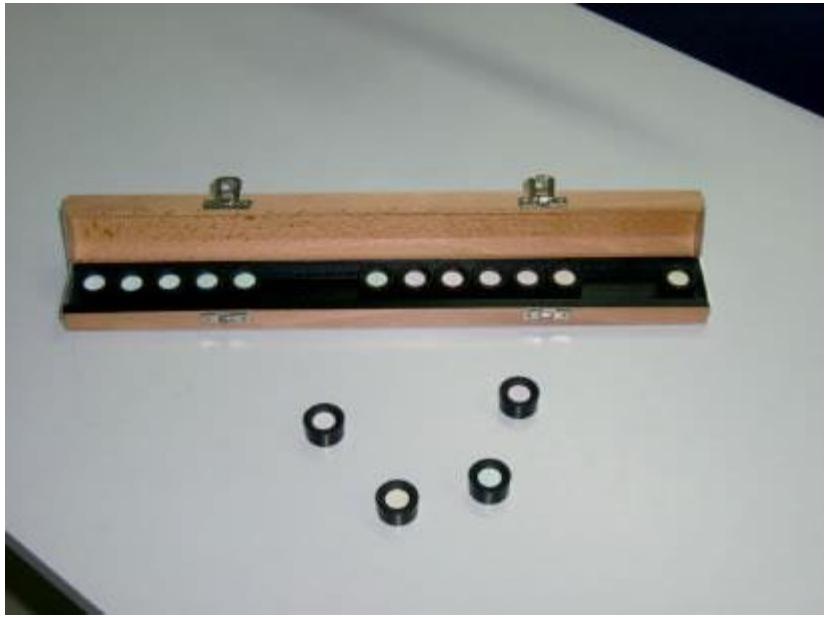
TNO/Reinecke/Lang I

Test de Exploración del Color



Test de Ishihara

TEST DE FARNSWORTH-MUNSELL

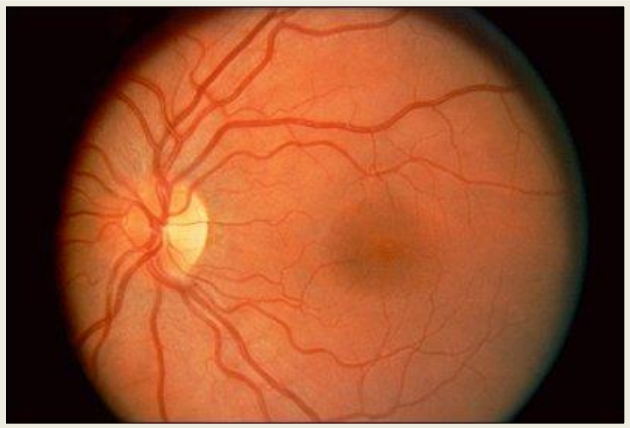


Diagnóstico objetivo

- Descartar patología corneal y cristalino
- Exploración en la lámpara de hendidura
  - Lámparas de contacto - mentonera
  - Lámparas portátiles

Diagnóstico objetivo

- Exploración del fondo de ojo
- Independencia de la colaboración
  - Oftalmoscopía indirecta
  - Lente de superfield
- T. enzimática



Estudio de casos

- Estudio descriptivo, observacional, prospectivo
- Pacientes estudiados 122 Julio 2009 – 1 Marzo 2011
- 79 Autismo 64,2%

Sdme de Lennox-G

Sdme de Rett

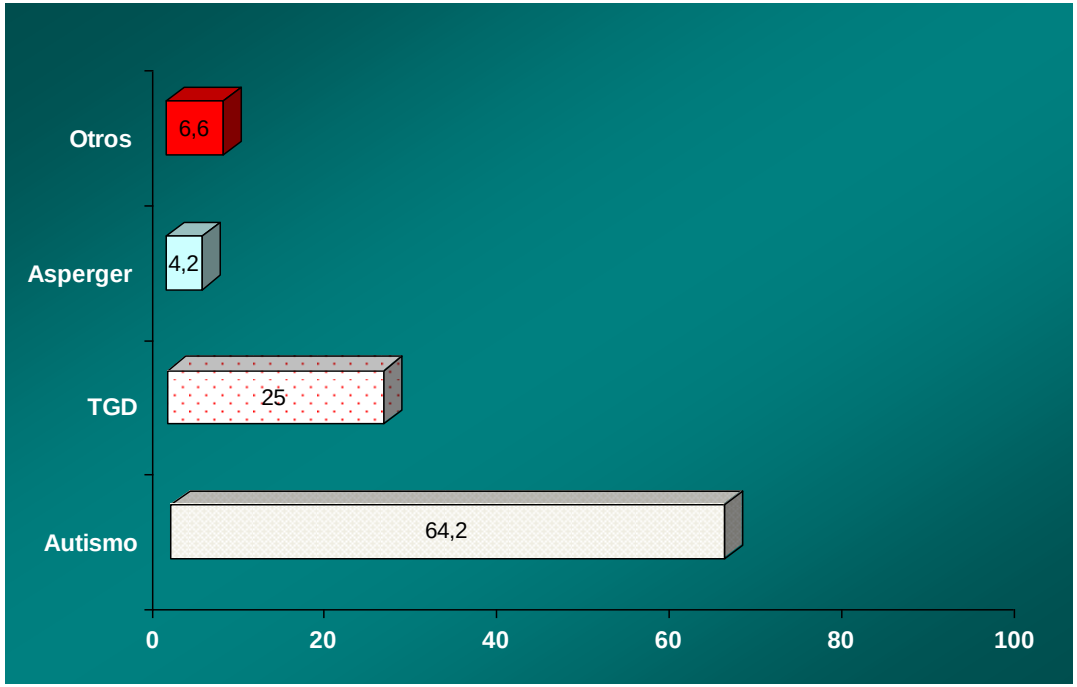
Desconocido

TGD (30)

Sdme X frágil

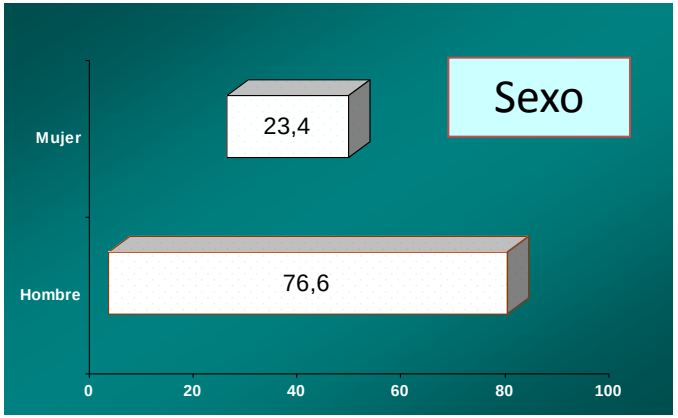
Asperger (5)

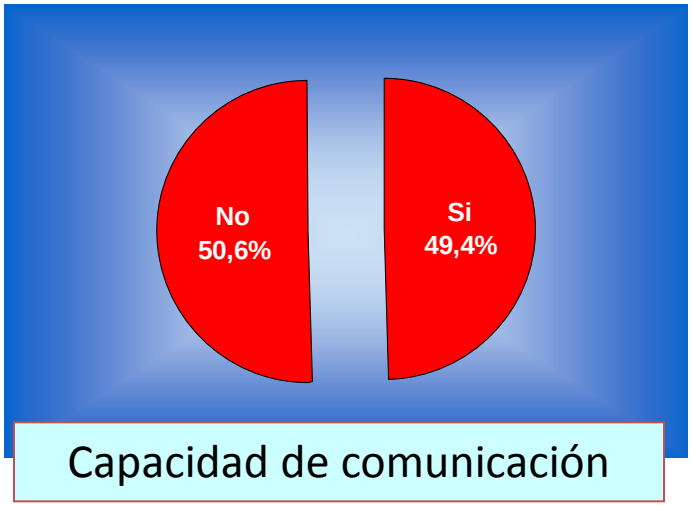
Déficit Atención

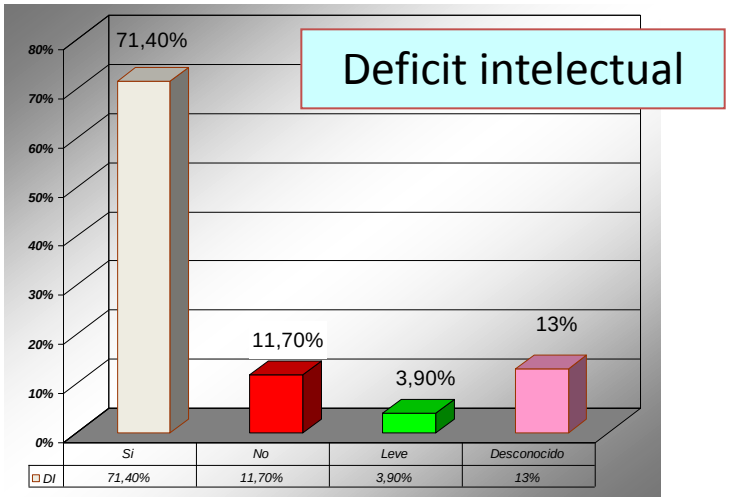


Grupo Autismo (79 casos)

- Edad media 13,19a +/-9,91a (2,50 – 45 años)
- Sexo 61h/ 18m
- Déficit intelectual
- Se Relaciona mediante signos no verbales 40 no/ 39 si







Grupo Autismo (79 casos)

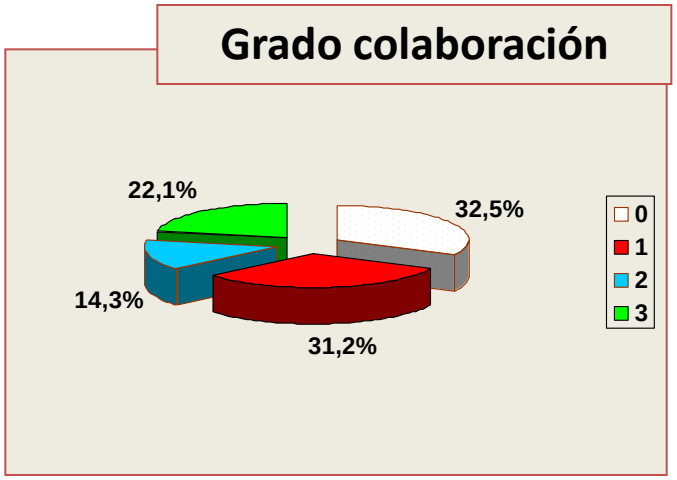
Grado Colaboración	Lenguaje	A. V.	Defecto refractivo	M.O.	F.O.
63,7%	50,6%	52,54%	7,9%	16,5%	3,7%

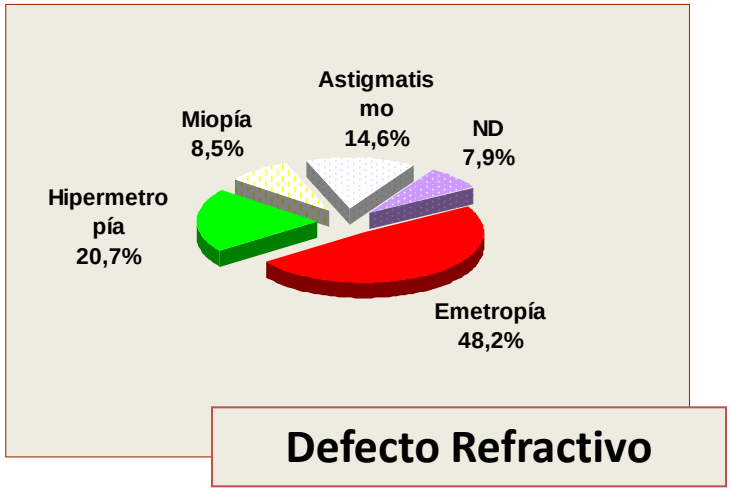
Pruebas subjetivas

Pruebas objetivas

Resultados I (79 casos)

- Grado de cooperación
- Manifestaciones oftalmológicas
  - Defectos refractivos
    - Determinación de la a.v. 75 (158)
    - Se tomó más en el ojo derecho (39/36)
      - 0,93+7- 0,24 (0,3 – 1,25)
      - 0,92 +/- 0,25 (0,2 – 1,25)
    - Defectos refractivos
      - Emetropía 70 ojos
      - Hipermetropía 39 ojos
      - Astigmatismo 22 ojos
      - Miopia 14 ojos
      - Indeterminado: 13 ojos





Resultados II (79 casos)

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

EMETROPÌA	39	9	P<0,001
HIPERMETROPÍA	70	7	P<0,005
ASTIGMATISMO	22	16,5	P<0,005
MIOPIA	14	17	P<0,001

D.Refractivo/Edad

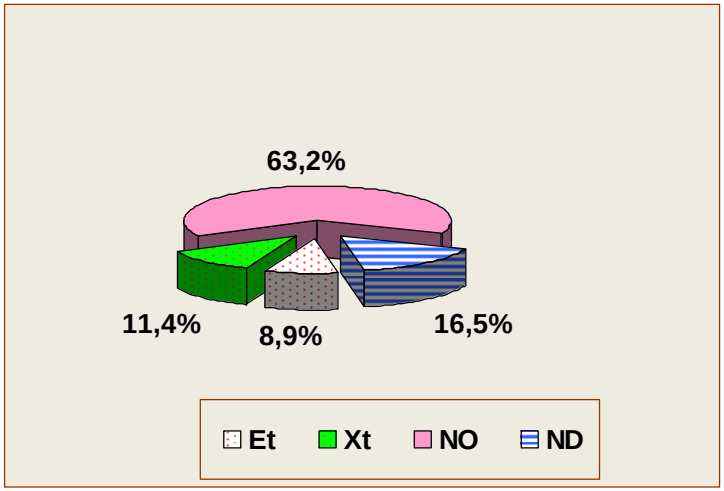
1	24	7,45	P<0,007
2	11	14	P<0,007

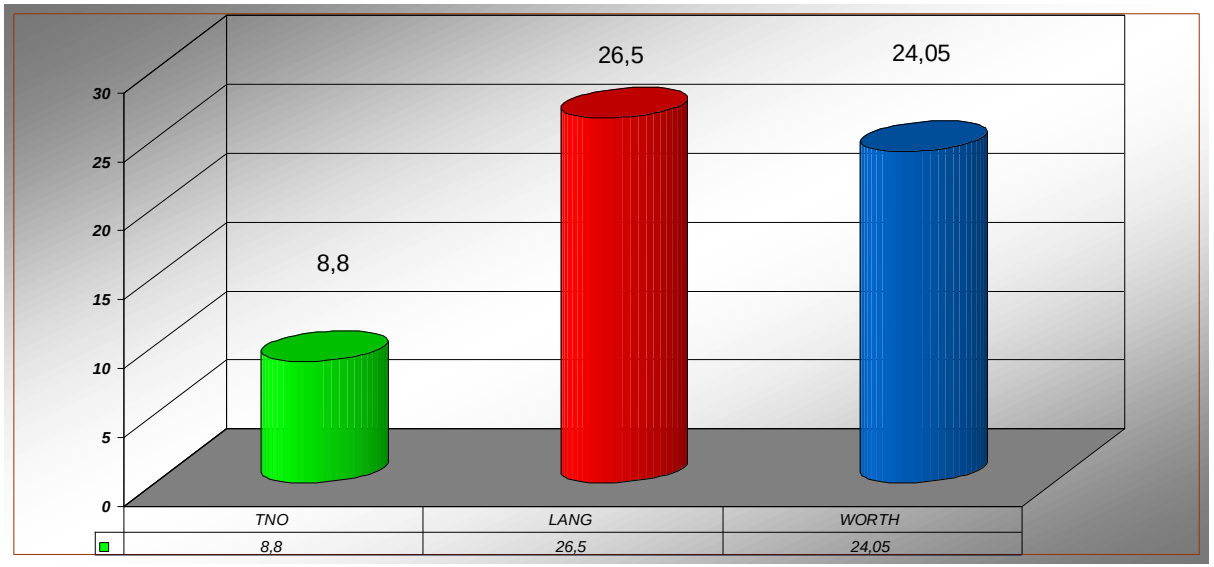
1	24	7,45	P<0,003
3	18	11	P<0,003

Colaboración/Edad

Resultados III (79 casos)

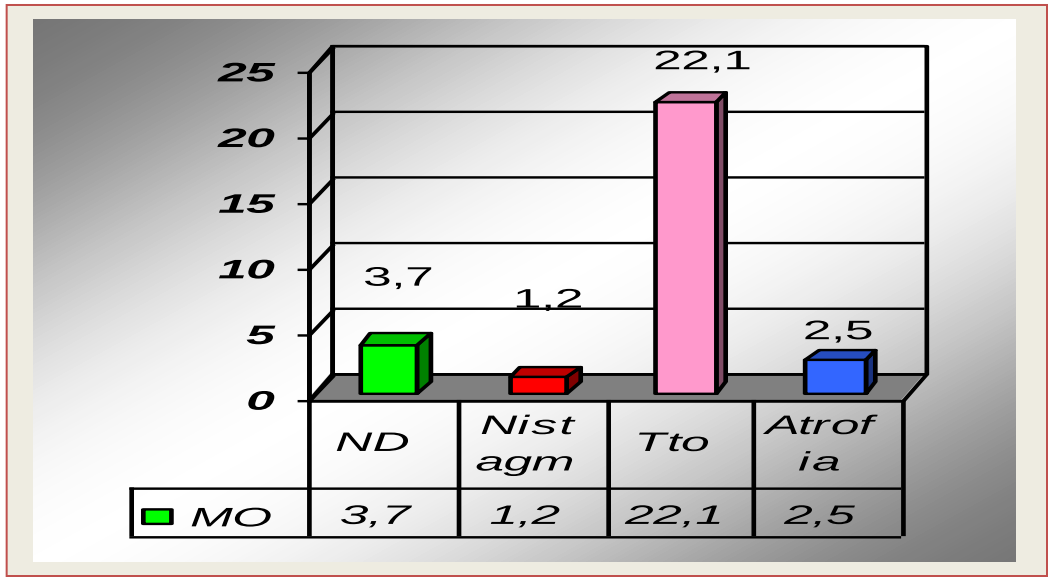
- Patología muscular
- Estudio de la convergencia
- Estudio binocular





Resultados IV (79 casos)

- Manifestaciones oftalmológicas
  - No se pudo explorar el fondo de ojo (6/158) 3,7%
  - Atrofia de nervio óptico 2,5% 2/79
  - Nistagmus 1/79



Tratamiento

- Limitaciones importantes para todo tipo de tratamiento
- Corregir la refracción
  - Gafas
  - Excepcionalmente lentes de contacto
  - Corrección del defecto refractivo sobre todo para cerca
  - Cirugía refractiva
  - Refractive surgery for high bilateral myopia In children with neurobehavioral disorders: lasek Tychsen L. J AAPOS 2006
  - Intraocular lens correction of high ametropia in children with neurobehavioral disorder Tychsen L. J AAPOS 2008

Tratamiento – prescripción de gafas
77,9% no tratamiento
22,1% (17/79 casos)

Tratamiento Estrabismo

- Oclusión del ojo dominante
- Tratamiento conservador
- Tratamiento invasivo
  - Toxina botulínica
    - Indicaciones
    - Resultados
  - Cirugía – Anestesia general

Tratamiento

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- Segmento anterior
  - Intervención de catarata
  - Corrección – cirugía de patología corneal
- Fondo de ojo
  - Limitaciones
  - Colobomas – Atrofias de nervio óptico
  - Otras patologías

Protocolo

- Citación a primera hora
- Sala individual
- Exploración Oftalmológica
  - Historia clínica
  - Agudeza visual
  - Exploración de la motilidad ocular
  - Exploración convergencia
  - Test funcionales

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Protocolo

- Exploración oftalmológica
  - Dilatación de la pupila - ciclopentolato
  - Estudio de la refracción ocular
  - Estudio de Segmento anterior
  - Estudio del fondo de ojo
- Diagnóstico
- Tratamiento cuando sea necesario
- Derivación a otras consultas

Estudio aproximado de 1 hora

Resumen

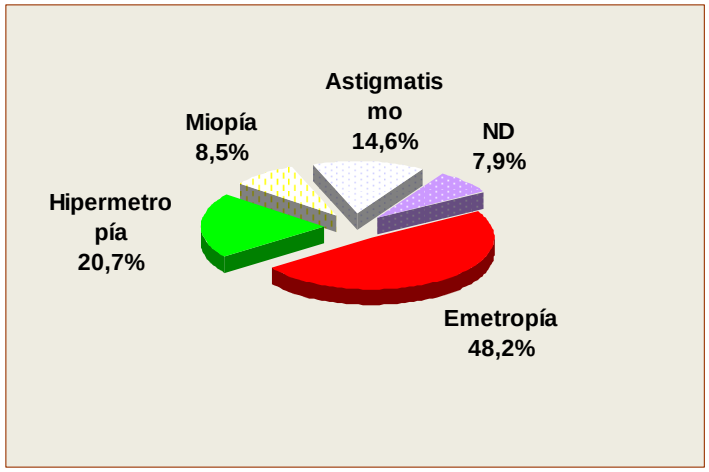
- Déficit intelectual, limitación en el lenguaje
- Comunicación por otros medios
- Test adaptados a su discapacidad
- Dificultad de exploración Aprendizaje diario
- Fundamental enseñanza previa
    - Colegios asociaciones
    - Pictogramas
- Exploración bajo anestesia general

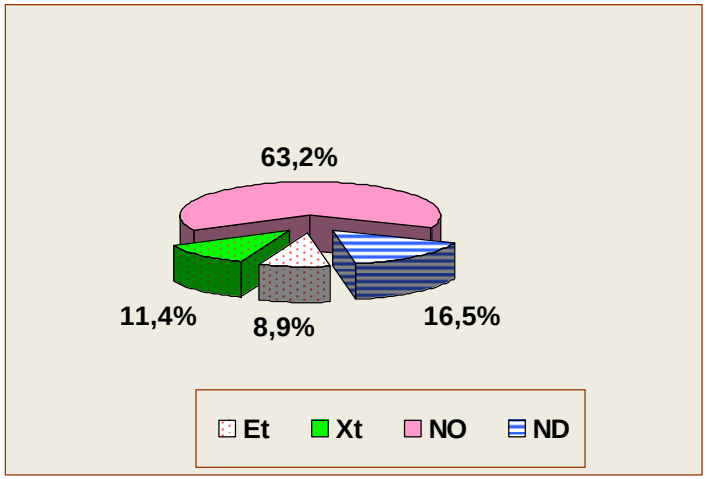
Grado Colaboración	Lenguaje	A. V.	Defecto refractivo	M.O.	F.O.
63,7%	50,6%	52,54%	7,9%	16,5%	3,7%

Resumen

Manifestaciones oftalmológicas

- Agudeza visual normal
  - 75/158 ojos 0,91
- Defectos refractivos
  - Astigmatismo
  - Miopía
- Patología muscular – binocular
  - Estrabismos: 20,3% (xt)





Resumen

- Patología de segmento anterior escasa
- Patología severa de nervio óptico excepcional
  - 2/79 casos 2,5%
  - 4/79 casos 3,7% imposible de ver
  - Palidez papilar?
- Nistagmus raro 1,2%
- Precisaron gafas 22, 1%
- Necesidad de concienciar a la población general
- Asociaciones
- Nuevas investigaciones tecnológicas

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Problemas dérmicos en los TEA. Dra. Campos. Servicio de Dermatología del HGGM.

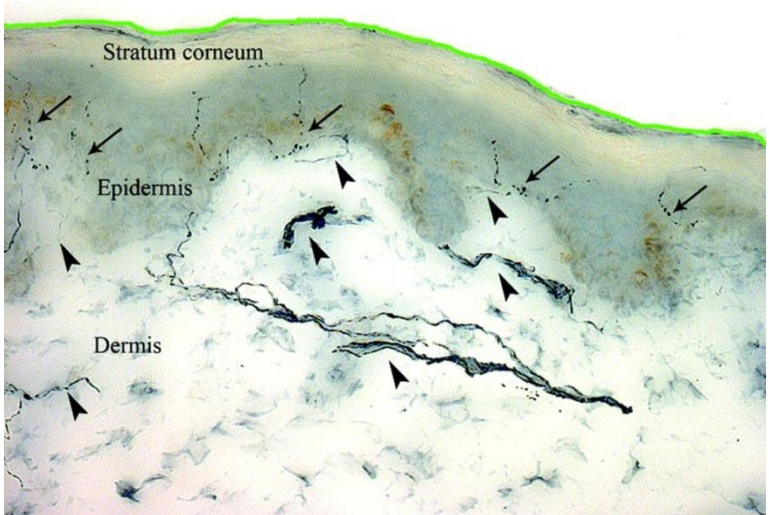
1. Dermatología y psiquiatría
2. Piel y patogenia de los TEA
3. Problemas dermatológicos en los TEA
4. Abordaje del paciente con TEA en Dermatología
    1. Diagnóstico
    2. Terapéutico

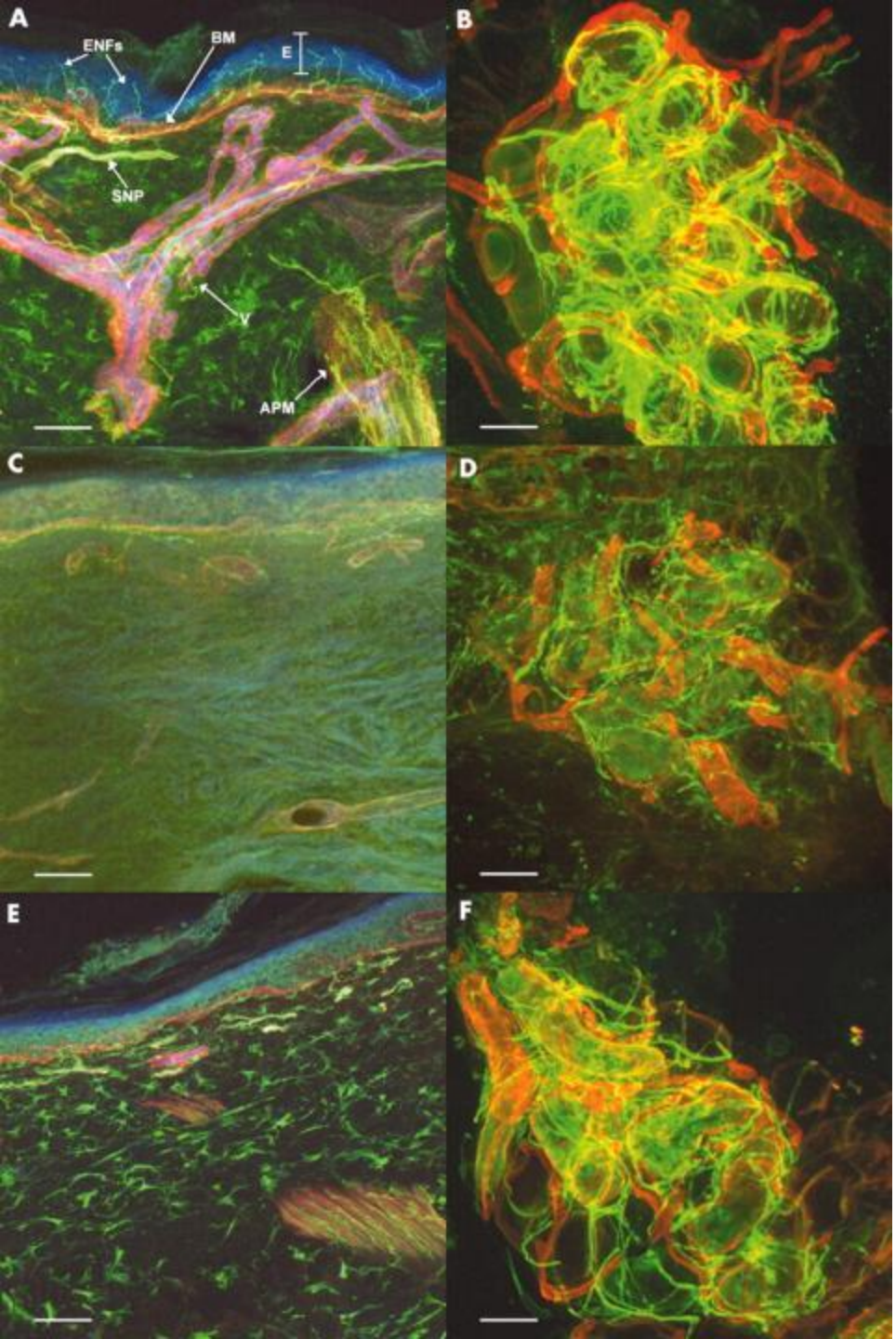
Tacto y psiquismo

- El primer sentido de un recién nacido
- Niños masajeados ganan peso más rápido
- Deprivación del contacto social afecta la creación de nexos entre individuos

Sistema nervioso cutáneo

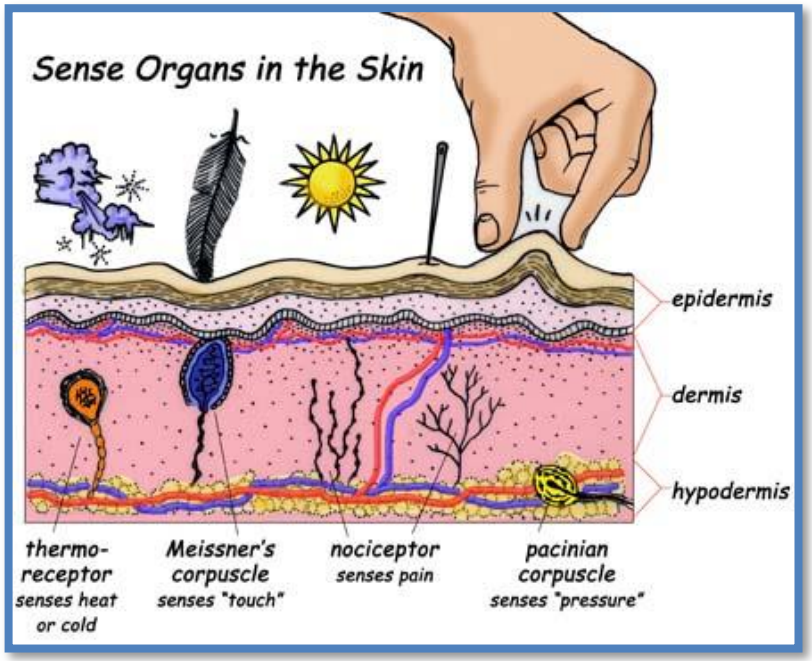
- Aferencias: sensitivas
  - 1000 neuronas por cm2
  - Tacto, temperatura, dolor, prurito, vibración
- Eferencias: sistema nervioso autónomo
  - Simpático y parasimpático
    - Vasos, pilomotor, glándulas ecrinas (plexos nerviosos)





Sensitiva

- Dermatomas
- Aferencias
- Eferencias neurosecretoras, liberan neuropéptidos en la piel



Neuropéptidos

- Funciones
  - Visceromotor: vasos, glándulas
  - Trófica
- Inflamación neurogénica
  - Vasodilatación
  - Extravasación
  - Infiltración leucocitaria

Psicodermatología

- Enfermedades dermatológicas multifactoriales influidas por factores psicológicos
  - Psoriasis
- Enfermedades dermatológicas producidas por enfermedades psiquiátricas
  - Dermatosis facticias. Trastorno dismorfofóbico.
- Enfermedades psiquiátricas reactivas a enfermedades de la piel
  - Depresión
- Comorbilidades con otros trastornos psiquiátricos
  - Alcoholismo

Piel y sistema nervioso
Patología orgánica común

- GENÉTICA: esclerosis tuberosa
- METABÓLICA: mucopolisacaridosis
- CARENCIAL: pelagra
- TÓXICOS: arsénico
- INFECCIONES: meningococcemia

Patogenia TEA y piel: Puntos de discusión

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

- Atopia cutánea y extracutánea
- Mastocitosis
- Mercurio
- Retinoides
- Vitamina D

ARTICLE

Parental Report of Health Conditions and Health Care Use Among Children With and Without Autism

National Survey of Children's Health

James G. Gurney, PhD; Melissa L. McPheeters, PhD; Matthew M. Davis, MD, MAPP

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160:825-830

Table 3. Parental Report of Clinical Conditions Among Children With and Without Autism, From the National Survey of Children's Health

Variable	Children With Autism (n = 324 000)*	Children Without Autism (n = 61 100 000)*	OR (95% CI)†
Has a doctor or health professional ever told you that he/she has			
Behavioral or conduct problems	58.9	5.2	23.4 (16.9-32.4)
Attention-deficit disorder or attention-deficit/hyperactive disorder, that is, ADD or ADHD	45.1	7.0	8.0 (5.6-11.4)
Stuttering, stammering, or other speech problems	40.1	3.3	16.7 (12.0-23.1)
Depression or anxiety problems	38.9	4.2	15.0 (10.1-22.3)
Bone, joint, or muscle problems	23.0	3.4	7.5 (4.7-12.1)
Three or more ear infections	13.2	4.8	3.1 (2.1-4.7)
Hearing problems or vision problems that cannot be corrected with glasses or contact lenses	10.7	2.8	3.7 (2.4-5.7)
Asthma	17.6	13.5	0.9 (0.6-1.4)
Diabetes	0.4	0.3	1.1 (0.4-3.1)
During the last 12 mo, have you been told by a doctor or other health professional that he/she has			
Hay fever or any kind of respiratory allergy	27.0	16.2	1.6 (1.1-2.4)
Any kind of food or digestive allergy	14.1	3.2	4.5 (3.0-7.0)
Frequent or severe headaches, including migraines	12.0	5.5	2.4 (1.2-5.0)
Eczema or any kind of skin allergy	14.9	9.2	1.4 (1.0-2.1)

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Original article

Atopic features in early childhood autism

Betul Bakkaloglu[a], Banu Anlar[b,*], F. Yasar Anlar[c], Ferhunde Öktem[a], Berna Pehlivantürk[a], Fatih Ünal[a], Cengiz Ozbesler[a,1], Bahar Gökler[a]

[a]Department of Child Psychiatry, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Pediatric Neurology, Ankara 06100, Turkey
[b]Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Division of Pediatric Neurology, Hacettepe University, Ankara 06100, Turkey
[c]Department of Pediatrics, Bayindir Medical Center, Ankara, Turkey

European Journal of Pediatric Neurology 2008;12:476 – 479

J Autism Dev Disord. 2011 Jan 6. [Epub ahead of print]

1. **Brief Report: "Allergic Symptoms" in Children with Autism Spectrum Disorders. More than Meets the Eye?**

Angelidou A, Alysandratos KD, Asadi S, Zhang B, Francis K, Vasiadi M, Kalogeromitros D, Theoharides TC.
Molecular Immunopharmacology and Drug Discovery Laboratory, Department of Molecular Physiology and Pharmacology, Tufts University School of Medicine, Suite M&V-208, 136 Harrison Avenue, Boston, MA, 02111, USA.

Abstract
Many children with Autism Spectrum Disorders (ASD) have either family and/or personal history of "allergic symptomatology", often in the absence of positive skin or RAST tests. These symptoms may suggest mast cell activation by non-allergic triggers. Moreover, children with mastocytosis or mast cell activation syndrome (MCAS), a spectrum of rare diseases characterized by increased number of activated mast cells in many organs, appear to have ASD at a rate tenfold higher (1/10 children) than that of the general population (1/100 children). Mast cell activation by allergic, infectious, environmental and stress-related triggers, especially perinatally, would release pro-inflammatory and neurotoxic molecules. We speculate these could disrupt the gut-blood-brain barriers, thus contributing to brain inflammation and ASD pathogenesis. Increased mast cell responsiveness may define at least a subgroup of ASD subjects, who could benefit from inhibition of mast cell activation.

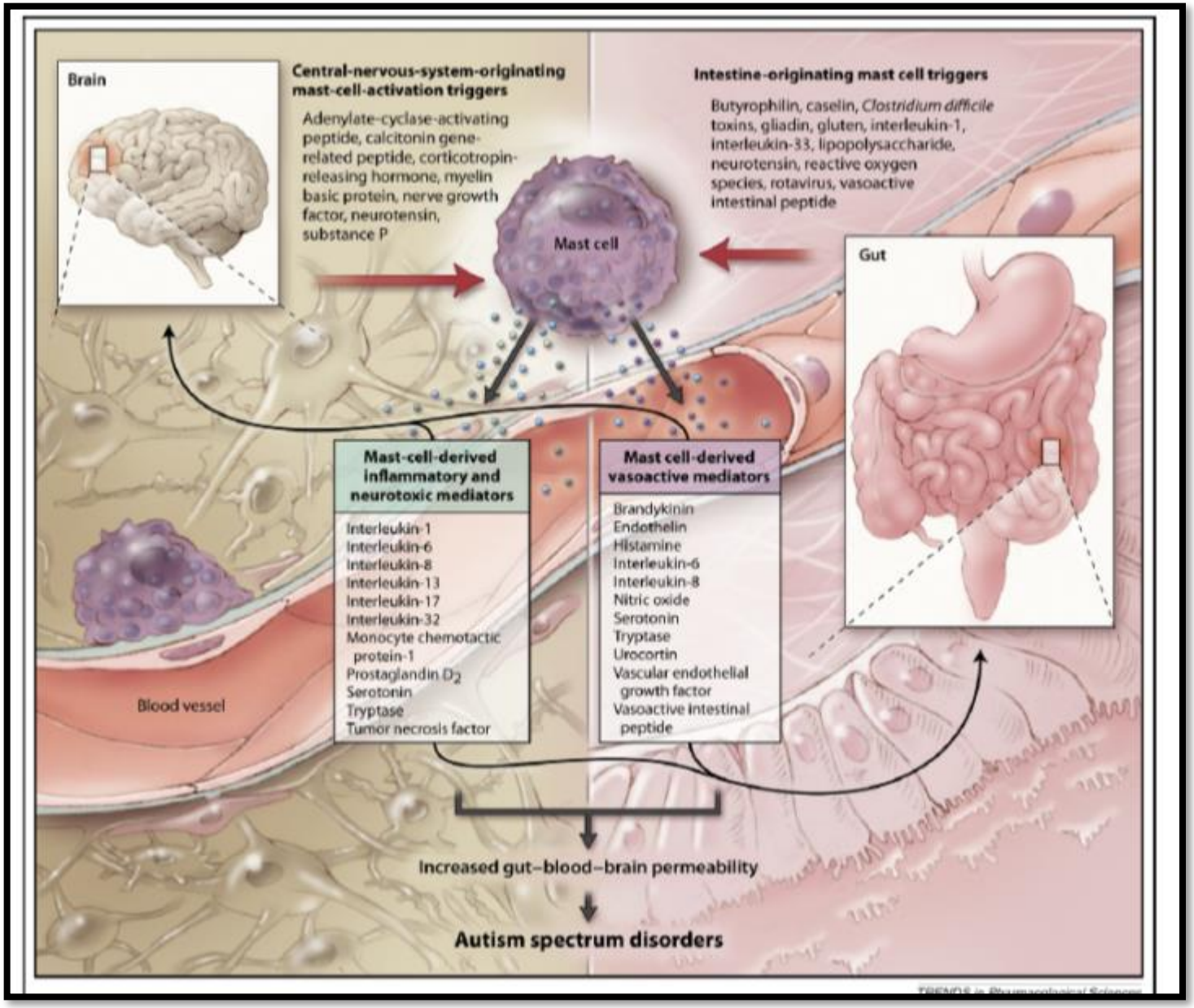
PMID: 21210299 [PubMed - as supplied by publisher]

Int J Immunopathol Pharmacol. 2009 Oct-Dec;22(4):859-65.

Autism spectrum disorders and mastocytosis.

Theoharides TC.

Abstract
Autism Spectrum Disorders (ASD) are diagnosed in early childhood and include Autism, Asperger's disorder and Pervasive neurodevelopmental disorder--not otherwise specified (PDD-NOS, or atypical autism). ASD are associated with varying degrees of dysfunctional communication and social skills, repetitive and stereotypic behaviors, as well as attention and learning disabilities. Most ASD patients also have food intolerance and other allergic symptomatology indicative of mast cell activation. The number of ASD cases have increased over the last decade to 1/100, but there is no definite pathogenesis or curative therapy. We report that the apparent prevalence of ASD in patients with mastocytosis, a rare disease occurring in 1/4,000 children and characterized by an increased number of hypersensitive mast cells in many organs, is about 1/10 or 10 times higher than the general population. A child with skin mastocytosis (urticaria pigmentosa), and regressive autism is presented to illustrate the point. Allergic, infectious, neuroimmune and environmental triggers may activate mast cells to release vasoactive, inflammatory and neurotoxic molecules. These could disrupt the gut-blood-brain-barriers, and/or activate susceptibility genes, thus contributing to brain inflammation and ASD.



Trends in Pharmacological Sciences Vol.29 No.8

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Journal of Neuroinflammation 2010, 7:20

Kempuraj *et al. Journal of Neuroinflammation* 2010, **7**:20
http://www.jneuroinflammation.com/content/7/1/20

JNI JOURNAL OF NEUROINFLAMMATION

RESEARCH Open Access

Mercury induces inflammatory mediator release from human mast cells

Duraisamy Kempuraj[1], Shahrzad Asadi[1], Bodi Zhang[1], Akrivi Manola[1], Jennifer Hogan[1], Erika Peterson[2], Theoharis C Theoharides[1,3,4,5*]

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Clinical Pediatrics
Volume 48 Number 1
January 2009 21-25
© 2009 Sage Publications
10.1177/0009922808320697
http://clp.sagepub.com
hosted at
http://online.sagepub.com

Bone Pain, Growth Failure, and Skin Rash After an Upper Respiratory Illness in a Boy With Autism: Possible Association With Altered Retinoid Metabolism

Anthony R. Mawson, MA, DrPH

Clinical Pediatrics 2009;48(1)

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Acta Pædiatrica ISSN 0803–5253

REGULAR ARTICLE

Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in mothers of Swedish and of Somali origin who have children with and without autism

Elisabeth Fernell (elisabeth.fernell@karolinska.se)[1,2,5], Martina Barnevik-Olsson[3], Gunnel Bågenholm[4], Christopher Gillberg[5], Sven Gustafsson[6], Maria Sääf[7]

1.Autism Centre for Young Children, Handicap and Habilitation, Stockholm, Sweden
2.Unit of Developmental Disorders, Department of Paediatrics, and FoU centre, Skaraborg Hospital, Sweden
3.PRIMA Child and Adolescent Psychiatry, Stockholm, Sweden
4.Department of Paediatrics, Astrid Lindgren Children's Hospital, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
5.Institute of Neuroscience and Physiology, Child and Adolescent Psychiatry, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden
6.Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institute, and Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
7.Department of Endocrinology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

COMMENTARY

Vitamin D and autism: does skin colour modify risk?

Darryl W Eyles (eyles@uq.edu.au)

Queensland Brain Institute and Queensland Centre for Mental Health Research, University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia

Acta Pædiatrica 2010 99, pp. 645–647

Problemas dermatológicos en los TEA

1. Síndromes asociados a TEA con manifestaciones dermatológicas
2. Trastornos cutáneos característicos de los TEA
3. Enfermedades comunes en los TEA

Síndromes: Esclerosis tuberosa

Neurocutaneous syndrome with mental delay, autism, blockage in intracellular vescicular trafficking and melanosome defects

S. Buoni[a,b], R. Zannolli[a], M. de Santi[c], F. Macucci[a], J. Hayek[b], A. Orsi[b], R. Scarinci[a], A. Buscalferri[d], A. Cuccia[e], M. Zappella[b] and C. Miracco[c]

[a]*Section of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics, Policlinico Le Scotte, University of Siena, Siena, Italy;* [b]*Pediatrics Neuropsychiatric Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico Le Scotte, Siena, Italy;* [c]*Section of Pathological Anatomy and Istology, Department of Human Pathology and Oncology, Policlinico Le Scotte, University of Siena, Siena, Italy;* [d]*Neuroanesthesiology Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico Le Scotte, Siena, Italy; and* [e]*Department of Dermatology, University of Siena, Siena, Italy*

European Journal of Neurology 2006, 13: 842–851

Original article

New neurocutaneous syndrome with defect in cell trafficking and melanosome pathway: The future challenge

Raffaella Zannolli[a,h,*], Sabrina Buoni[h], Margherita de Santi[b], Clelia Miracco[b], Giuseppina Vonella[h], Maria Tassini[g], Antonio Vivi[g], Massimo Viviano[c], Tiziana Rossi[b], Alessandra Orsi[h], Renato Scarinci[a], Alfonso D'Ambrosio[a], Walter Livi[d], Luca Volterrani[e], Alberto Fois[a], Patrick Willems[f], Joseph Hayek[h]

[a] *Department of Pediatrics, Section of Pediatrics Neurology and Pediatrics Neuropsychiatric Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico Le Scotte, University of Siena, Viale Bracci, I-53100 Siena, Italy*

Brain & Development 30 (2008) 461–468

Trastornos cutáneos característicos de los TEA

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Effects of a topical anesthetic on non-socially maintained self-injurious behavior

Lee Kern*PhD, Lehigh University, Bethlehem, PA;
Deborah Bailin MA, Friends School;
Joyce E Mauk MD, Child Study Center of Fort Worth and the University of North Texas, USA.

**Correspondence to first author at* College of Education, Lehigh University, 111 Research Drive, Bethlehem, PA 18015, USA.
E-mail: lek6@lehigh.edu

Developmental Medicine & Child Neurology 2003, 45: 769–771

Enfermedades comunes en los TEA

Nevus melanocíticos

Verrugas víricas (papilomas)

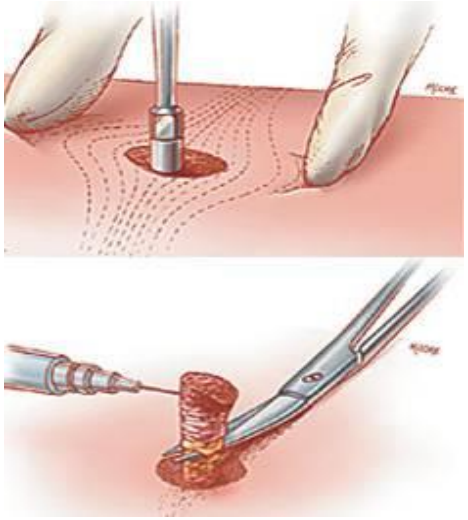
Diagnóstico

- Dificultad en la exploración física
- Dificultad para los procedimientos dolorosos (biopsia)
  - Mayor necesidad de sedación (morbilidad)

Tratamiento

- Dificultad para los tratamientos tópicos, físicos y quirúrgicos
- Dificultad del paciente para comunicar la experiencia de dolor
- Dificultad para la aplicación de tratamientos tópicos

Biopsia cutánea



Dolor en los TEA

- Falso mito de “umbral del dolor alto”
- Padres tienen mala percepción del dolor
- La comunicación del dolor es distinta
  - No verbal: estudios sobre gestos faciales
- Mayor respuesta del SN autónomo
- Debe cuidarse la analgesia tanto o más que en el resto de pacientes

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

The effects of graduated exposure, modeling, and contingent social attention on tolerance to skin care products with two children with autism

Ellyn M. Ellis [a], Shahla S. Ala'i-Rosales [b,*], Sigrid S. Glenn [b], Jesús Rosales-Ruiz [b], Joel Greenspoon [b]

[a] *New England Center for Children, Inc., USA*
[b] *Department of Behavior Analysis, University of North Texas, PO Box 310919, Denton, TX 76203-0919, USA*

Received 7 December 2004; received in revised form 4 May 2005; accepted 24 May 2005

Research in Developmental Disabilities 27 (2006) 585–598

Conclusiones

- Los problemas dermatológicos son muy frecuentes en los TEA
- Algunas causas de TEA tienen relación patogénica con la piel
- Es necesario un abordaje individualizado del paciente con TEA en los procesos dermatológicos