

Trastorno generalizado del desarrollo y esclerosis tuberosa

Tuberous Sclerosis Complex and Pervasive Developmental Disorder

Miriam Barboza Ubarnes (1), Isela Ester Bermúdez Buelvas (2), Daryevis Díaz Canedo (3).

RESUMEN

El Complejo de Esclerosis Tuberosa (CET) es uno de los modelos etiopatogénicos, bioquímicos, estructurales y neurofisiológicos más fundamentados para comprender la correlación que existe entre los trastornos generalizados del desarrollo (TGD), la epilepsia y la genética.

Aproximadamente entre el 25% y el 50% de los niños con CET satisface los criterios clínicos de autismo. Se ha demostrado que el sistema mTOR participa en el desarrollo de la sinaptogénesis y en los circuitos neuronales que intervienen en la génesis de la epileptogénesis del CET y en los síntomas clínicos que caracterizan a los TGD.

CASO CLÍNICO: se presenta el caso de un lactante mayor con CET diagnosticado por criterios clínicos e imagenológicos, quien debutó con epilepsia focal motora de difícil manejo a los 25 meses de edad; en las neuroimágenes se observó un tuberoma frontal derecho. Posteriormente presentó además síntomas de regresión autística.

CONCLUSIÓN: este paciente tiene factores de riesgo para presentar regresión autística por tener un tuberoma frontal derecho, epilepsia frontal de difícil manejo y un inicio temprano de las crisis. Hay una estrecha relación entre la etiopatogenia del autismo y la epilepsia en el CET: BINOMIO BIDIRECCIONAL.

PALABRAS CLAVE. Complejo de esclerosis tuberosa autismo, epilepsia, tuberoma, mTOR (DECS).

SUMMARY

The Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is one of the more fundamented etiopathogenic, biochemical, structural and neurophysiological models available to understand the correlation between Pervasive Developmental Disorders (PDD), also known as autism spectrum disorders, epilepsy and genetics.

Approximately between 25% and 50% of children with TSC satisfy clinical criteria for autism. It has been shown that the motor system is involved in synaptogenesis development and in neuronal circuits involved in the genesis of TSC epileptogenesis and clinical symptoms that characterize PDD.

CLINICAL CASE: It's reported the case of a higher infant diagnosed with TSC by clinical and imagelogs criteria, who debuted with frontal lobe epilepsy, focussed at 25 months age, with hard management; neuroimaging showed a right frontal tuberoma, furthermore, later presented autistic regression symptoms.

CONCLUSION: This patient has risk factors for autistic regression due to a frontal right tuberoma, frontal epilepsy which was difficult to manage and an early start of the crisis. There is a close relation between autism pathogenesis and TSC's epilepsy: BIDIRECTIONAL BINOMIAL.

KEY WORDS. Tuberous Sclerosis Complex, autism, epilepsy, tuberoma, mTOR (MeSH)..

INTRODUCCION

Los TGD incluyen un grupo heterogéneo de procesos que comparten como rasgos una alteración en la interacción social, estereotipias, procesos del lenguaje verbal y no verbal; estos son llamados también trastornos del espectro autista (TEA) (1-4). En este grupo están los Síndromes:

Autísticos, Asperger, de Rett, desintegrativo de la niñez y el trastorno generalizado no especificado de otra manera (1). Entre un 20% y un 40% de los niños con TGD/TEA presenta una regresión autística (5, 6), entre los primer y tercer años de vida (1, 5-6).

El CET es una enfermedad Autosómica Dominante (AD) debida a dos mutaciones TSC1 y TSC2; no obstante,

(1) Neuropediatra, Docente titular del Departamento de Pediatría, Universidad de Cartagena.

(2) Pediatra, Universidad de Cartagena.

(3) Pediatra, Universidad de Cartagena.



Figura 2. Hamartoma fronto parietal derecho.

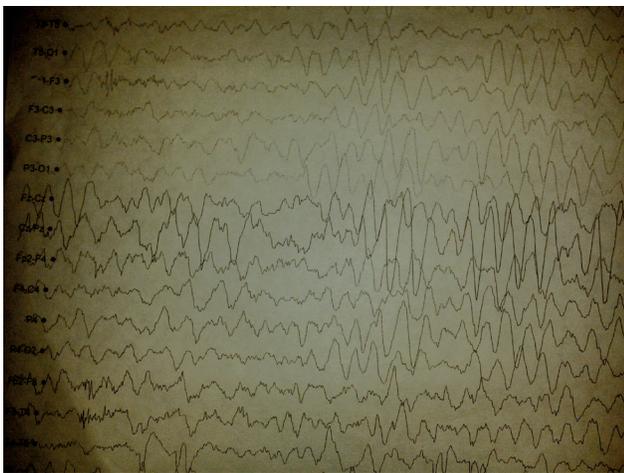


Figura 3. Ondas lentas en región fronto central y parietal derecha y puntas frontotemporales, temporal y temporoparietal derecha.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas en el CET pueden aparecer en diferentes edades y su expresión es variable en pacientes pertenecientes a familias con varias generaciones afectadas. El diagnóstico está basado en criterios categorizados en mayores y menores (Tabla 1), haciendo posible que se llegue a una aproximación clínica muy exacta, dado que el diagnóstico molecular de las mutaciones se considera de tipo confirmatorio (7, 8, 17). Se han hecho hallazgos incluso

in utero como tuberosidades corticales y rhabdomiomas cardíacos y, en la etapa neonatal, manchas hipocrómicas en piel (7-8). El paciente en cuestión presentó angiofibromas faciales desde el nacimiento, lo cual no es frecuente a esta edad, pues estos aparecen generalmente entre los 2 y los 12 años (7, 8).

A los 23 meses de edad el paciente presentó crisis epilépticas focales motoras que generalizan, que han sido de difícil manejo, recibiendo diferentes esquemas de tratamiento antiepilépticos. Las crisis epilépticas en el CET son muy frecuentes: se encuentran entre el 85% y el 95% de los casos. Estas se han relacionado con los tuberomas, que son lesiones altamente epileptogénicas y tienen también un papel importante en la génesis de los trastornos del comportamiento y en el déficit de atención. Estos síntomas, que presenta el paciente, al igual que la regresión en el desarrollo del lenguaje expresivo, son una señal de alarma para el TGD/TEA (7, 8, 14).

No hay antecedentes familiares de CET en el niño; sin embargo, es importante considerar que hay un alto porcentaje de mutaciones esporádicas en esta entidad: aproximadamente 2/3 de novo —lo cual explicaría la presentación en este caso—, además del hecho de que en un 15-30% de los casos no se logra determinar la mutación (7, 8).

En la tomografía de cráneo (TAC) del niño (Figura 1) se observan calcificaciones intraparenquimatosas y periventriculares que corresponden a nódulos subependimarios. Estos se encuentran en un 80% de los casos y pueden aparecer en la vida fetal; no obstante, no guardan relación con la epilepsia en el CET (8, 19). Otro hallazgo imagenológico importante en este paciente fueron las tuberosidades frontoparietales derecha. Estas se pueden formar *in utero* desde las 20 semanas de gestación, se localizan en el cerebro, cerebelo, y se encuentran histopatológicamente neuronas dismórficas, astrocitos gigantes; pueden calcificarse o formar quistes, no desaparecen ni se malignizan (7).

El diagnóstico se fundamenta en las lesiones de piel y los hallazgos imagenológicos, de manera que este paciente cumple con tres criterios mayores: angiofibromas faciales, nódulos subependimarios y tuberosidades corticales (Tabla 1).

Los síntomas que determinan una regresión en el neurodesarrollo en el paciente son: una pobre fijación de la mirada, trastorno del lenguaje expresivo y comprensivo, déficit de atención, irritabilidad, alteración de conductas sociales. Esto nos hace pensar en que se trata de una regresión autística. El 85% de los niños con CET tiene un compromiso neurológico, que por su gravedad, constituye la principal causa de morbimortalidad (18). Entre dichos compromisos se encuentran la epilepsia, el déficit cognitivo y de atención y trastornos de conducta (17). La coexistencia de epilepsia y

autismo en el CET permite correlacionar estas dos entidades como alteraciones del neurodesarrollo (13). La patogénesis no es muy clara, pero los estudios epidemiológicos demuestran que su concurrencia es más frecuente de lo esperado; se ha recomendado hacer estudios que permitan demostrar si hay diferencias sutiles del autismo en CET, como sucede en los síndromes de Rett y X frágil (9, 12).

Las proteínas codificadas por TSC1 y TSC2 forman un complejo que actúa inhibiendo la vía mTOR, (mammalian target of rapamycin), la cual regula múltiples funciones como la síntesis de proteínas, proliferación, plasticidad, arborización, apoptosis, entre otros. Si hay mutaciones de estas proteínas, el complejo no funciona adecuadamente, dando lugar a alteraciones anatomopatológicas como los túberos corticales, que aumentan la excitabilidad neuronal (19-24). La mTOR es una enzima serina-treonina cinasa que participa en la sinaptogénesis y en la programación de los circuitos neuronales que intervienen en la génesis de la epileptogénesis y de los TGD que se presentan en el CET (11, 21). Los fármacos que antagonizan la vía mTOR, como la rapamicina y el everlimus, pueden ser el tratamiento ideal para pacientes con CET y Autismo (21, 24).

Se ha demostrado que el número y localización de los tuberomas juega un rol significativo en los TGD en el CET: si están en el lóbulo frontal o temporal derecho se consideran factores de riesgo para estos trastornos porque estos se relacionan con el cerebro social (12, 25, 26). En el lóbulo frontal está el circuito froto-estriatal que hace parte del sistema neurofisiológico encargado de las funciones ejecutivas (8, 27). Las lesiones en este lóbulo conllevan trastornos en la atención, hiperactividad, irritabilidad (28), síntomas presentes en el paciente. Se ha planteado que la regresión autística se presenta más frecuentemente cuando los tuberomas se localizan en el lóbulo temporal derecho, pues la amígdala juega un rol en el reconocimiento de la cara, de la expresión facial y en las emociones (1, 12, 26, 29). Asano (9) propone que los tuberomas del lóbulo temporal que se desarrollan *in utero* alterarían la maduración de los circuitos límbicos y darían lugar a la semiología autista, explicando así las dos alteraciones del neurodesarrollo: autismo y epilepsia. Otro estudio determinó que hay una relación entre la localización de los tuberomas y la edad de inicio de los síntomas. Si estos se presentan antes de los 2 años de edad se encuentra en región temporal y si se presentan después de los 2 años generalmente se encuentran en región frontal y posterior (18, 26). Otros autores han demostrado que pacientes con tuberomas temporales no tuvieron autismo (30). Es importante señalar que los síntomas en el paciente aparecieron después de los 2 años de edad y el tuberoma es de localización frontal derecha.

Los síntomas como el déficit cognitivo y de atención se relacionan con tuberomas localizados en el hemisferio izquierdo (31).

La alta incidencia de epilepsia y autismo en el CET hacen de esta enfermedad el modelo genético para entender la relación entre epileptogénesis, el autismo y la regresión autística. La actividad paroxística de los tuberomas ligada al NMDA y a una disminución del GABA conlleva al aumento de las crisis (1, 12, 14, 26, 32, 33). El 80% de las crisis se presenta en los tres primeros años de vida como espasmos epilépticos o crisis focales motoras (34).

El tipo de crisis epiléptica mas asociado a TEA en el CET son los espasmos del lactante, crisis frontales o temporales de difícil control, con localización de los tuberomas en estas áreas (12, 14, 26, 32, 35). Si bien es cierto que el CET no es responsable del fenotipo conductual, las crisis interfieren con los circuitos neuronales implicados en el neurodesarrollo y con vías neurosensoriales específicas que generan una alteración en la función social recíproca durante la etapa crítica de los dos primeros años de vida (1, 21, 33, 36). También pueden estar implicadas alteraciones en el circuito límbico que incluye el córtex frontal, giro cingulado anterior y la amígdala, el córtex fronto-dorsal medial y/o circuito cingulado anterior (1).

Cuando las crisis en el CET son de tipo focal de origen temporal o frontal, o cuando son espasmos epiléptico focales, pueden presentar cuadros de regresión autística epiléptica con un perfil neurocognitivo especial con mayor afectación en el contacto visual, interacción social o del juego. Esto también se ha referenciado en pacientes con epilepsia de espiga onda lenta durante el sueño, con hamartoma hipotalámico y el Síndrome de Landau- Kleffner (1). Esto demuestra la relación entre epileptogénesis y TGD (9, 12,26).

Durante la ontogénesis del SNC determinadas áreas cerebrales maduran cronológicamente sujetas a un programa genéticamente determinado, si esto se ve interferido por la epileptogénesis se alteran las funciones cognitivas del cerebro social (21). Las crisis se convierten en un factor de riesgo sobre todo si:

- Se inician precozmente
- Son espasmos epilépticos refractarios
- Hay crisis focales frontales o temporales de difícil manejo
- Tuberoma frontal o temporal que altera el circuito del cerebro social (1, 12,26).

CONCLUSIONES

El autismo en el CET parece tener una incidencia más alta que los trastornos renales y cardíacos para los cuales hay un protocolo de detección (18, 26), se recomienda entonces que a estos niños también se les realicen pruebas neurocognitivas para detectar trastornos del desarrollo (18, 26). Se plantea que estas alteraciones están determinadas por una alteración en la vía mTOR que está implicada en el crecimiento y la proliferación celular (13).

Se recomienda además que se realicen estudios que permitan determinar si hay diferencias genéticas y neurobiológicas entre el autismo que se presenta en el CET y el de otras entidades como sucede con el Síndrome X Frágil y el Síndrome de Rett (12, 20).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS.

1. GARCÍA-PEÑA JJ. Autismo, epilepsia y patología del lóbulo temporal. *Rev. Neurol* 2009; 48 (Sup 2): 35- 45.
2. RAPIN I, TUCHMAN RF. Autism: definition neurobiology, screening, diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 2008;55: 1124-46.
3. RAPIN I. Atypical sensory/ perceptual responsiveness. In Tuchman R, Rapin I, eds. *Autism: a neurological disorders of early brain development*. London: Mac Keith Press; 2006, p202-30.
4. American Psychiatric Association DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado Barcelona: Masson 2003.
5. WILLIAMS E, THOMAS K, SIDEBOTHAN H, EMOND A. Prevalence and characteristics of autistic spectrum disorders in the ALSPAC cohort. *Dev. Med Child Neurol* 2008;50: 672-7.
6. COSTA E SILVA JA. Autism, a brain developmental disorder: some neuropathologic and genetics findings. *Metabolism* 2008; 57(Sup): S40-3.
7. CRINO P, NATHANSON K AND PETRI E. The Tuberous Sclerosis Complex. *N.Engl J Med* 2006;355: 1345-56.
8. KANDT R. Complejo de la Esclerosis Tuberosa y Neurofibromatosis de Tipo 1: Las dos Enfermedades Neurocutáneas más frecuentes. *Clin Neurol de NA* 2002;4: 927-950.
9. ASANO E, CHUGANITHE DC, MUZIK O, BEHEN M, JANISSE J, ROTHMEL R ET AL. Autism in tuberous sclerosis complex is related to both cortical and subcortical dysfunction. *Neurology* 2001;57: 1269-77.
10. CHU-SHORE CJ, MAJOR P, CAMPOSANO S, MUZYKEWICZ D, THIELE EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010;51: 1236-41.
11. ORLOVA K.A, CRINO PB. The tuberous sclerosis complex. *Ann NY Acad Sci* 2010;1184: 87-105.
12. BOLTON PF. Neuroepileptic correlates of autistic symptomatology in tuberous sclerosis. *Ment Retard Dev Disabil Res* 2004;10: 126-31.
13. GARCÍA -PEÑA JJ, CARRERAS-SAENZ I. Autismo, epilepsia y Esclerosis tuberosa: un modelo de conexión funcional a través de la vía Mtor. *Rev Neurol* 2013;56(sup11): S153-S161.
14. WONG M. Mechanisms of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development with abnormal glioneuronal proliferation. *Epilepsia* 2008; 49:8-21.
15. ARTIGAS -PALLARES J, GABAU-VILLA E, GUTTART-FELIUBADALÓ M. Autismo Síndrónico II. Síndromes de base genética asociado a autismo. *Rev Neurol* 2005;40(Suppl 1): S 151-62.
16. MUÑOZ J, PALAU M, SALVADÓ B Y VALTS A. Autismo y epilepsia *Acta Neurol Colomb* 2006;22: 112-117.
17. ROACH ES, SPARAGANA SP. Diagnosis of tuberous sclerosis. *J Child Neurol* 2004; 9: 643-9.
18. CURATOLO P, BOMBARDIEN R, JAZWIA KS. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372: 657-68.
19. RUIZ-FALCÓ R. Actualización terapéutica en el Complejo Esclerosis Tuberosa: el papel de los inhibidores de la vía Mtor. *Rev Neurol* 2012;S4 (Supl3): S19-S24.
20. TOMMASINI R, MONDINO A. The tuberous sclerosis complex: balancing, proliferation and survival. *Biochem Soc Trans* 2011;39: 466-71.
21. GARCÍA -PEÑA JJ, DOMÍNGUEZ-CARRAL J, PEREIRA, -BEZANILLA E. Alteraciones de la sinaptogénesis en el autismo: Implicaciones etiopatogénicas y terapéuticas. *Rev Neurol* 2012;54(supl 1): S 41-S50.
22. HAN JM, SAHIN M. TSC1/TSC2 signaling in the CNS. *FEB Lett* 2011;585: 973-80.
23. CRINO PB. Mtor: a pathogenesis signaling pathway in developmental brain malformation. *Trends Mol Med* 2011;17: 734-42.
24. WEICHHART T. Mammalian target of rapamycin a signaling kinase for every aspect of cellular life. *Metho Mol Biol* 2012;821: 1-14.
25. KASSIRI J, SNYDER T, BHARGAVA R, WHEATLEY B M, SINCLAIR D B. Cortical Tubers, cognition and Epilepsy in Tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol* 2011;44: 328-332.
26. CURATOLO P, PORFIRIO MC, MANZY B, SERI S. *European Journal of Paediatric Neurology* 2004;8: 327-332.
27. CASTELLANOS FX, ACOSTA MT. Neuroanatomía del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. *Rev Neurol* 2004;38(sup11): S131-6.
28. SÁNCHEZ-CARPINTERO R, NARBONA J. El Sistema ejecutivo y las lesiones frontales en el niño. *Rev Neurol* 2004; 19:188-191.
29. TSAI P, SAHIN M. Mechanisms of neurocognitive dysfunction and therapeutic considerations in tuberous sclerosis complex. *Curr Opin Neurol* 2011; 24:106-13.
30. SERI S, CERGUIGLINI A, PISANI F, CURATOLO P. Autism in tuberous sclerosis: evoked potential evidence for a

- deficit in auditory sensory processing. *Clin Neurophysiol* 1999; 110:1825-30.
31. SAMIR H, GHAFAR, NASR M. Seizures and intellectual outcome clinica radiological study of 30 Egyptian cases of tuberous sclerosis complex. *Eur J Pediatr Neurol* 2011; 15:131-7.
 32. ASATO MR, HARDAM AY. Neuropsychiatric problems in tuberous sclerosis. *J Child Neurol* 2004;19: 261-9.
 33. TUCHMAN R. Autism. *Neurol Clin* 2005;21: 915-32.
 34. DE VRIES PJ. Targeted treatments for cognitive and neurodevelopmental disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurotherapeutics* 2010;7: 275-82.
 35. JANSEN FE, VINCKEN KI, ALGRA A, ANBEEK P, BRAAMS O, NELHST M, ET AL. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology* 2008;70:916-23.
 36. ROULET-PEREZ E, DEONNA T. Autism, epilepsy and EEG epileptiform activity. In Tuchman R, Rapin I. *Autism: a neurological disorder of early brain development*. London: Mac Keith Press; 2006, p174-88.