

Cuando el TEA es solo un síntoma más: casos clínicos de autismo en encefalopatías epilépticas y trastornos del neurodesarrollo con base genética

María Nimo Mallo (R4 Pediatría- Neurología Pediátrica)

Raquel Buenache Espartosa (F.E.A. Neurología Pediátrica)

Servicio de Pediatría . Sección Neurología Pediátrica. U. de Neurodesarrollo.

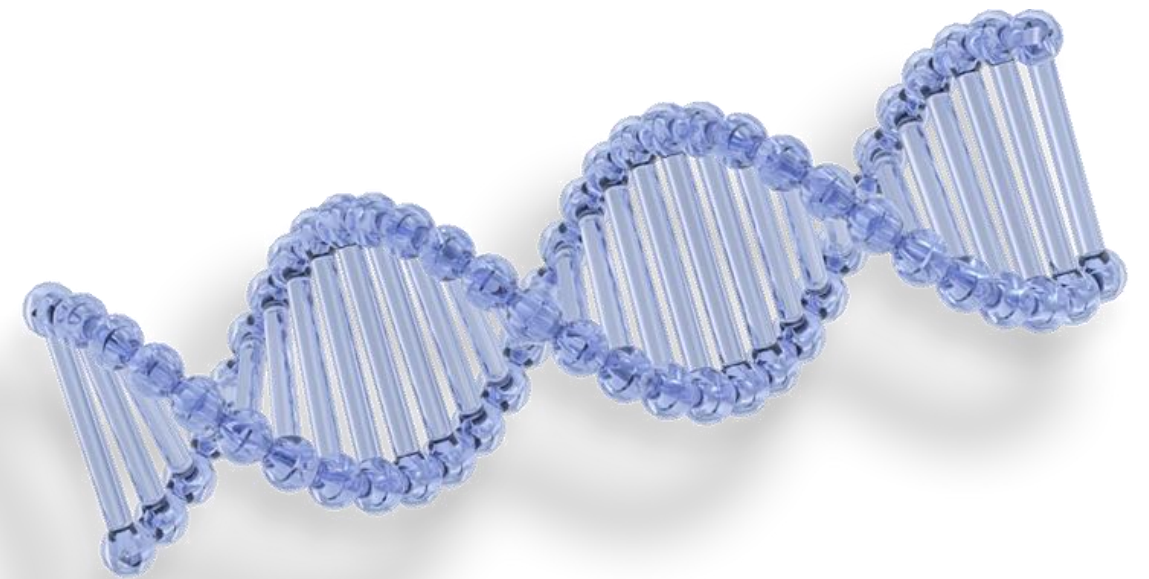


**Hospital Universitario
Ramón y Cajal**

**Abordaje Multidisciplinar
de los
Trastornos del Neurodesarrollo
en la Infancia (XIX)**

Introducción

- La etiopatogenia del TEA no se conoce por completo a día de hoy.
- En el caso del TEA idiopático, existe una base genética predominante (alteraciones genéticas que afectan al desarrollo cerebral) modulada por factores ambientales, inmunológicos, perinatales...
- En otros casos, el TEA se asocia a síndromes genéticos identificables o mutaciones concretas, siendo un síntoma más de un cuadro más amplio.



3 años
8 meses

Caso clínico 1

Niño de 3 años y 8 meses remitido por **retraso madurativo**.

Antecedentes personales:

- OMAs de repetición. Timpanoplastia. Hipoacusia.
- SAOS leve.
- Plagiocefalia postural leve.
- FOP con shunt I-D. Estenosis fisiológica de ramas.



Antecedentes familiares:

- Padres sanos, no consanguíneos.
- Hermana (6 años): sana.
- Tía TDAH.
- Abuela: miocardiopatía hipertrófica.

3 años
8 meses

Caso clínico 1

- Motor: marcha liberada 13 meses, con gateo previo. No retraso en hitos motores previos. **Torpeza motora**, tendencia a tropezarse. **Problemas en psicomotricidad fina**.
- Lenguaje: primeros bisílabos referenciales al año y medio, hace **frases de dos palabras pero no de 3**. **Dificultades en la expresión** del lenguaje. Interés por comunicarse. Comprende bien.
- **Poco interés por otros niños**.
- **No juego simbólico**, juego “destrutivo”.
- No intereses restringidos, aunque tendencia a ver siempre los mismos dibujos.
- Rígido, **le cuesta aceptar cambios**. **Impulsivo**, “no ve el peligro”. Hiperactividad.
- **Rabietas** exageradas y frecuentes.
- Muy cariñoso.
- Aprendizaje: cursa 1º de E. Infantil. Va por detrás de sus compañeros.
- Babeo frecuente, tendencia a estar con la boca abierta.
- **Problemas de sueño**: despertares frecuentes durante la noche, despertar precoz. Llega al colegio cansado. Siesta por la tarde. Tratamiento con melatonina de liberación inmediata.

3 años
8 meses

Caso clínico 1

- Informe logopedia: retraso en el desarrollo que afecta a habilidad adaptativa y capacidad de aprendizaje. Peabody 2 años 5 meses. BAS II: IG 52, IGNV 65.
- Informe evaluación psicopedagógica (3a 4m): Escala Brunet-Lézine con un índice global de desarrollo: 19 meses, diferencia 21 meses. Escala Battelle para interacción con el adulto inadecuado, expresión sentimiento-afecto parcial, autoconcepto inadecuado, interacción con compañeros inadecuado. Desarrollo de la comunicación receptiva: inadecuado, expresiva ausente. Desarrollo adaptativo: incompleto. Desarrollo motor escaso. Desarrollo cognitivo incompleto.

3 años
8 meses

Caso clínico 1

PPCC en otros centros:

- Analíticas: normales salvo ferritina baja.
- RM craneal: normal.
- PEAT: normales.
- CGH array 60 K, cariotipo: normales.
- Exoma completo: pendiente de resultado.

Exploración física:

- Rasgos dismórficos: labio superior fino, narinas antevertidas.



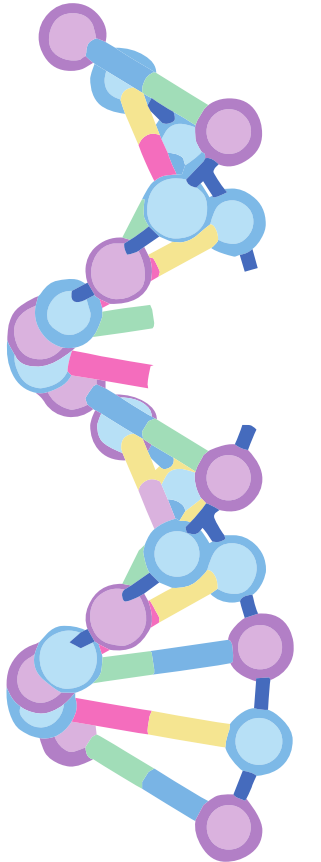
R. Stanke. J. Pers. Med. 2024.

4 años
4 meses

Caso clínico 1

Resultados de exoma completo: mutación *de novo* en RAI1, compatible con el síndrome de Smith-Magenis.

- Iniciado en otro centro tratamiento con metilfenidato y aripiprazol (por trastorno de conducta-TC).
- Continúa con despertar precoz, por lo que se pauta melatonina de liberación prolongada (*Slenyto*).



Caso clínico 1

5 años

- Mejoría del trastorno de sueño con melatonina de liberación prolongada.
- Empeoramiento del TC (insulta, pega...) pese a aumento de dosis de aripiprazol.
- Muy impulsivo, “intenso”, es rechazado por otros niños porque “molesta”.
- Tendencia a hacerse heridas y arrancarse costras.
- Se inicia tratamiento con guanfacina (*Intuniv*) y se deriva a Psiquiatría.

6 años

- Empeoramiento del trastorno de sueño, precisando añadir alimemazina (*Variargil*).
- Se retira guanfacina por poco efecto. Se cambia metilfenidato por lisdexanfetamina (*Elvanse*).
- Evaluación psicopedagógica: CI 83.
- Inicia 1º de EP con adaptación curricular.

7 años

- Muchas dificultades por el TC.
- Precisa añadir atomoxetina para el TC.



Síndrome de Smith-Magenis (SMS; OMIM #182290)

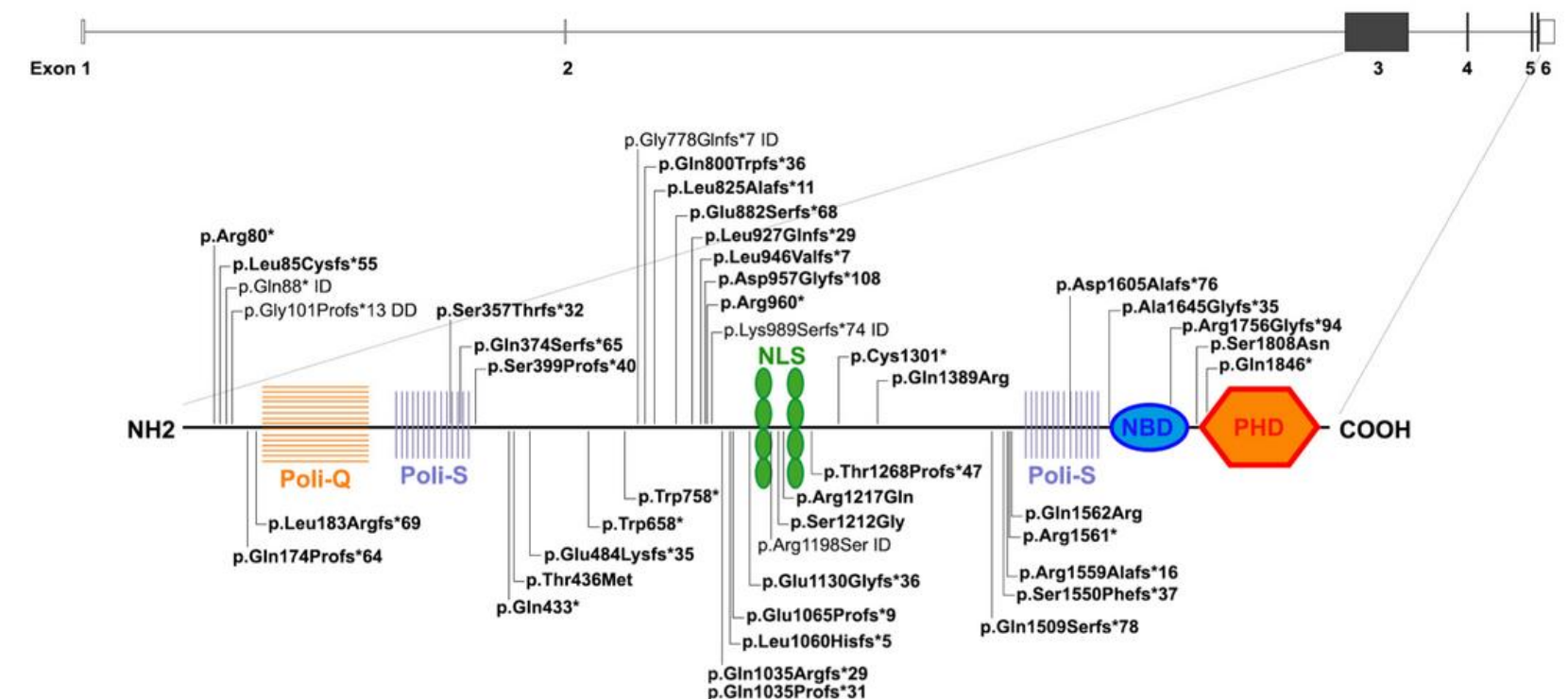
- Trastorno genético complejo caracterizado por rasgos físicos distintivos, retraso en el neurodesarrollo, afectación cognitiva y un fenotipo conductual típico.
- Descrito por primera vez en 1982 por Ann Smith.
- Afecta a 1/15.000-1/25.000 nacidos vivos, sin predominancia entre sexos.



S. Girirajan et al., Genetics in Medicine, 2006.

Síndrome de Smith-Magenis-fisiopatología

- Microdelección intersticial en 17.11.2 incluyendo al gen RAI1 (*retinoic acid-induced 1*) - 90%.
- Mutaciones en RAI1- 10%
- Mayoría de casos *de novo*, pero se puede transmitir con una herencia AD.
- RAI1 codifica para la proteína RAI1, que se incluye entre los *lectores* de la maquinaria epigenética.
- Regulador de la transcripción de genes implicados en los ritmos circadianos, la comunicación sináptica, el desarrollo neuronal y cráneo-facial, el metabolismo...



Síndrome de Smith-Magenis- aspectos clínicos

- Braquicefalia. Cara ancha.
- Frente prominente.
- Cejas unidas.
- Ojos hundidos, fisuras palpebrales cortas.
- Nariz corta y ancha con puente nasal deprimido.
- Hipoplasia mediofacial. Prognatismo.
- Orejas de implantación baja/morfología anormal.
- Labio superior evertido con bermellón en “V”invertida.
- Afectación del desarrollo dental.
- Manos y pies anchos y cortos, braquidactilia.
- Alteraciones dermatológicas.
- Voz grave y rasposa.



Smith-Magenis syndrome: clinical evaluation in seven Brazilian patients. B. Gamba et. al, GMR, 2011.



Smith-Magenis Syndrome—Clinical Review, Biological Background and Related Disorders. B. Renaldi et. al., Genes (Basel), 2022.

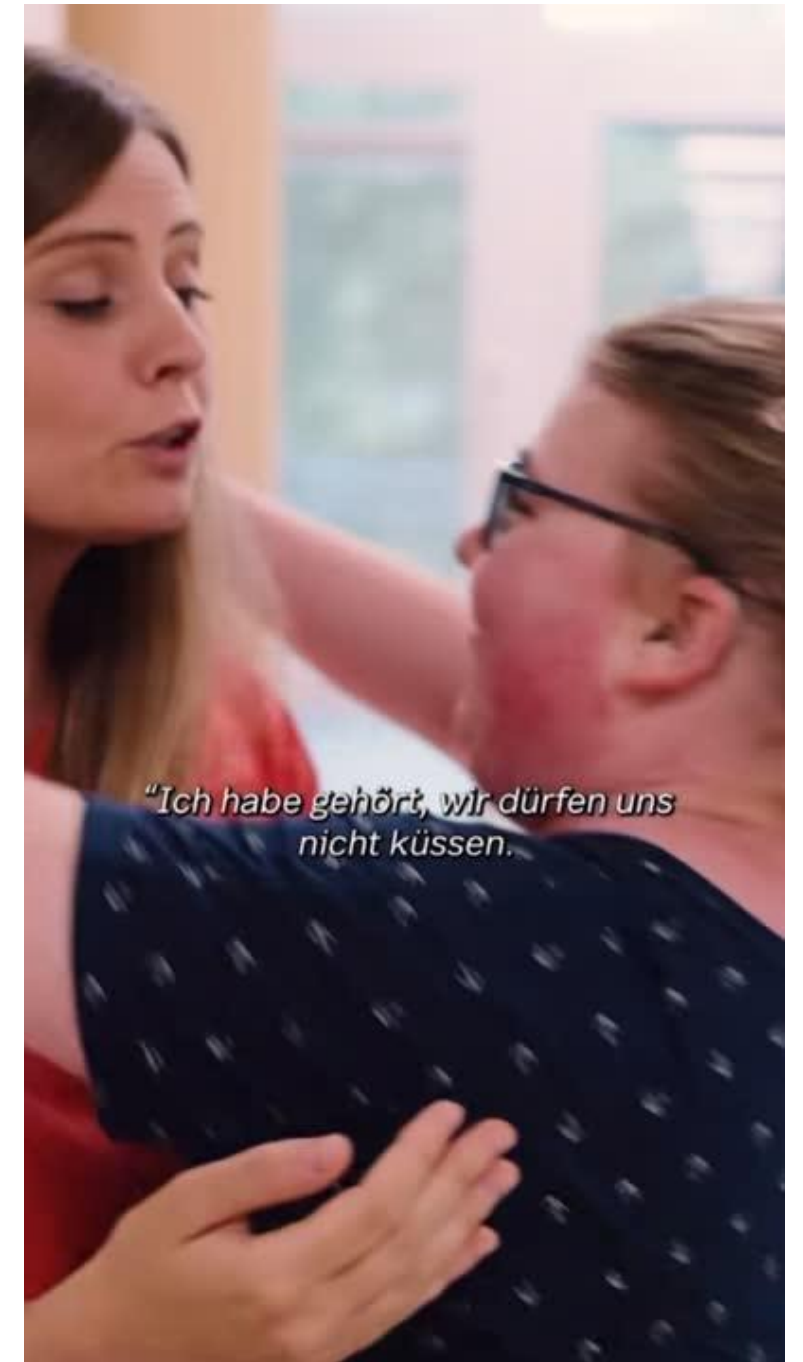
Síndrome de Smith-Magenis- aspectos clínicos

Neurodesarrollo.

- Primeros signos de alerta en el primer año.
- Retraso en la adquisición de hitos.
- Hipotonía.
- Retraso en la adquisición de lenguaje, sobre todo expresivo.
- Discapacidad intelectual (en grado variable).
- Rasgos autistas/ diagnóstico concomitante de TEA.
- TDAH.

Fenotipo conductual característico.

- Conductas autoagresivas.
- Onicotilomanía. Poliembolokoilamanía.
- Estereotipias (**autoabrazo**, **“lick and flip”**, balanceo, palmoteo...).
- Sociabilidad inapropiada, excesiva afectuosidad, deseo de agradar.
- Inmadurez emocional.
- Trastorno de la alimentación. Hiperfagia.



Smith-Magenis Syndrome—Clinical Review, Biological Background and Related Disorders. B. Renaldi et. al., Genes (Basel), 2022.

Behavior and sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome. B. Shayota et al., Curr Opin Psychiatry, 2019.

Síndrome de Smith-Magenis- aspectos clínicos

Trastorno del ritmo circadiano/trastorno del sueño

- RAI1 actúa como regulador positivo de la transcripción del gen CLOCK (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*), un componente clave del reloj circadiano.
- Producción defectiva de melatonina (aumentada durante el día y reducida por la noche).
- Trastornos del sueño: penetrancia casi universal.
- Pueden aparecer en el 1º año de vida y persisten a lo largo de la misma.
- Ciclos de sueño fragmentados, despertares nocturnos, despertar precoz, reducción del tiempo total de sueño, parasomnias, somnolencia diurna.
- Alteración del sueño REM (frecuentemente disminuído).



Síndrome de Smith-Magenis- aspectos clínicos

Afectación ocular

(anomalías morfológicas, estrabismo, defectos refractados...)

Hipoacusia (79%)

OMAs de repetición

Escoliosis

Alteraciones inmunológicas

Malformaciones genitourinarias



Epilepsia (1-30%)

Alteraciones en la neuroimagen

Cardiopatías congénitas

Obesidad

Alta tolerancia al dolor

Neuropatía periférica (38%)

(hiporreflexia, alteraciones de la marcha, pies cavos/planos...)

Síndrome de Smith-Magenis- diagnóstico

MOLECULAR ANALYSIS FLOWCHART

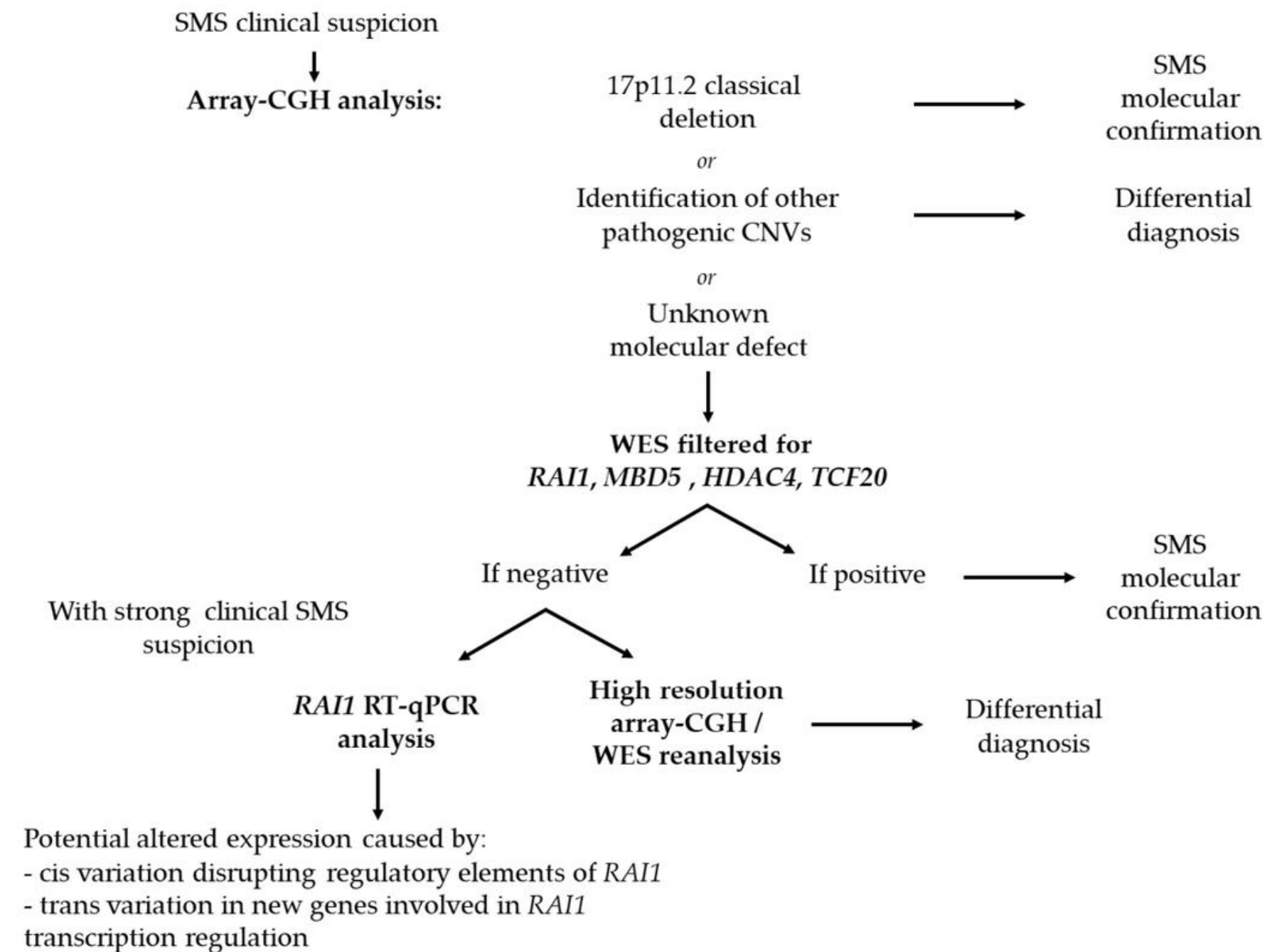


Figure 4. Suggested diagnostic approach for SMS.

Síndrome de Smith-Magenis- tratamiento

- No hay un tratamiento específico.
- Tratamiento de los síntomas:
 - Problemas de conducta: antipsicóticos (risperidona), psicoterapia)..
 - Hiperactividad (metilfenidato).
 - Trastorno del sueño:**
 - Medidas higiénicas.
 - No hay ensayos clínicos que demuestren la eficacia de los tratamientos.
 - Melatonina** (0.75-10 mg/día) 90 minutos antes de acostarse.
 - Antihistamínicos.
 - Antidepresivos (trazodona).
 - Gabapentina.
 - Melatonina nocturna+acebutol diurno (no en España).
 - Tasimelteon (agonista del receptor de la melatonina aprobado en EEUU y Europa).
- Manejo multidisciplinar.



Slenyto (melatonina de liberación prolongada) financiada en España para Smith Magenis

1 año
5 meses

Caso clínico 2

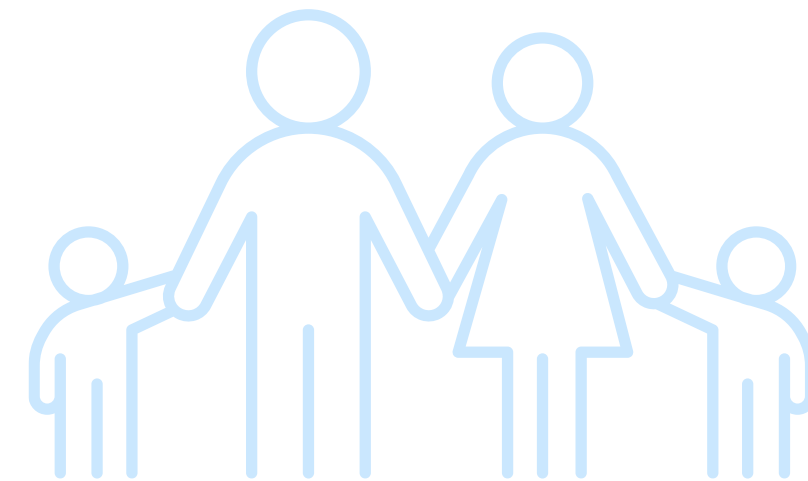
Niña de 1 año y 5 meses remitida por **retraso madurativo**, fundamentalmente motor.

Antecedentes personales:

- Perinatales: normales.
- **Retraso pondero-estatural** (peso -2.6 DE, talla -3.4 DE). En seguimiento por Endocrinología y Gastroenterología. Analíticas normales.
- Soplo sistólico detectado al nacimiento con valoración cardiológica normal.

Antecedentes familiares:

- Padres sanos, no consanguíneos
- Madre talla baja, tratamiento con GH en la infancia.
- Hermana (6 años): talla baja, seguimiento en Endocrinología (pendiente NGS). Hiperlaxitud.



Caso clínico 2

1 año
5 meses

- Sostén cefálico: 2 meses.
- Sedestación asistida: 6 meses, desde entonces aguanta unos segundos, pero hace empuje hacia atrás.
- Volteo: tardío, al momento de la valoración lo hace en ambos sentidos.
- Gateo desde los 12 meses.
- No inicia bipedestación. La mantiene pocos segundos. Algún paso con 2 apoyos.
- Dificultades para la pinza. Tendencia a tener los puños cerrados.

Caso clínico 2

1 año
5 meses

- Primeros bisílabos referenciales algo antes del año.
- En el momento de la valoración maneja 5-6 palabras.
- No dice "sí" o "no" pero lo gesticula con la cabeza. Entiende el "no".
- No siempre responde al nombre.
- Mira a los ojos.
- No siempre muestra atención conjunta. No señala con el dedo.
- Poca intención comunicativa.
- No entiende órdenes simples.
- No juego simbólico. Juego destructivo.
- Rabietas frecuentes.
- Informe EOEP: edad de desarrollo 11 meses (cronológica de 14 meses, QD 76). Postural 68 (9 meses).

Caso clínico 2

1 año
5 meses

Exploración:

Aspecto microsómico. Frente abombada. Paladar ojival. Aceptable contacto sensorial, mira a los ojos, no siempre responde al nombre. Fija y sigue. Ríe a carajadas. **Escasa movilidad espontánea. Hipotonía global**, axial y de miembros. ROTs normales. RCP flexor. No clonus. Se pone en posición de gateo. **Tendencia a empujarse hacia atrás.** Con el gateo y a veces cuando está sentada mantiene la pierna derecha estirada.

Caso clínico 2

1 año
5 meses

Se solicitan PPCC:

- AS con perfil metabólico: normal.
- PEAT (1 año 6 meses): normales.
- EEG vigilia y sueño (2 años): actividad bioeléctrica cerebral algo desorganizada para la edad, sin otras anomalías.
- RM craneal (1 año 7 meses): escasas lesiones milimétricas en sustancia blanca supratentorial, inespecíficas.
- Estudio genético: CGH array negativo.

Caso clínico 2

2 años
6 meses

- **Pérdida** de las habilidades adquiridas:
 - Lenguaje.
 - Uso propositivo de las manos.
- **Estereotipias** manuales (frotarse las manos, mano-boca...), balanceo.
- Episodios de auto y hetero**agresividad**.
- **Bruxismo** diurno y **sialorrea**.
- EF: **manos y pies pequeños y fríos**.



Caso clínico 2

3 años
2 meses

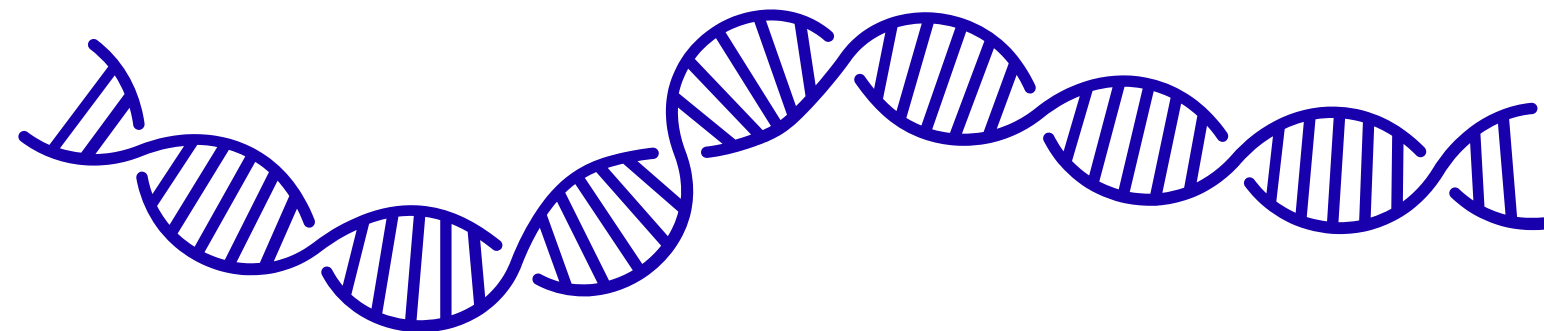
- Ingreso por episodios paroxísticos (rigidez/temblor generalizado de pocos segundos, sin claro postrítico, con EEG normal); dada de alta sin tratamiento.
- Una semana después: acude a Urgencias por episodios de sacudidas de extremidades, objetivándose allí 2 crisis. VEEG: anomalías epileptiformes y 2 crisis focales. Se diagnostica de **epilepsia focal** y es dada de alta con levetiracetam.
- Dos semanas después: 3º ingreso por persistencia de crisis, se cambia a topiramato.
- Episodios de **hiperventilación y apnea autoinducida** que mejoran tras cambio de FAC.

Caso clínico 2

3 años
5 meses

Se obtienen los resultados del exoma en trío:

Se identifica una **variante de tipo *nonsense*** en heterocigosis en el gen **MECP2** (locus cromosómico Xq28) , exón 3: c.538C>T (NM_001110792.2); p.Arg180*; rs61748421. ***De novo.***



Síndrome de Rett (*RTT; OMIM #312750*)

- Trastorno grave del neurodesarrollo.
- Afecta casi exclusivamente a niñas/mujeres.
- Prevalencia estimada de 5-10/100.000 mujeres.
- Descrito por primera vez en 1966 por Andreas Rett.
- En 1999 se demuestra que la mayoría de los casos se deben a mutaciones espontáneas en el gen MECP2.



Rett syndrome: Genetics, clinical features, and diagnosis. B. Stutter et al., UpToDate, 2025.

Síndrome de Rett

Pasado: se incluía dentro de los “trastornos generalizados del desarrollo”.

Diagnóstico en el DSM-IV* (APA, 1994)

- Trastorno autista
- Trastorno de Asperger
- Trastorno desintegrativo de la infancia
- Trastorno de Rett
- TGD-NE
- Autismo atípico
- (No se corresponde con ningún diagnóstico de la DSM-IV)

Diagnóstico en la ICD-10 OMS**

- Autismo Infantil
- Síndrome de Asperger
- Otros trastornos desintegrativos de la infancia
- Síndrome de Rett
- Otros TGD; TGD no especificado
- Autismo atípico
- Trastorno hiperactivo con retraso mental con movimientos estereotipados



RTT

DSM-5 (2013)

Autism Spectrum Disorders (ASD)

- A. Persistent deficits in social communication and social interaction
- B. Restricted, repetitive patterns of behavior, interests, or activities

CIE-11	Trastorno del espectro autista	2022
A02.0	Trastorno del espectro autista sin trastorno del desarrollo intelectual con alteración leve o sin alteración funcional del lenguaje	
A02.1	Trastorno del espectro autista con trastorno del desarrollo intelectual con alteración leve o sin alteración funcional del lenguaje	
A02.2	Trastorno del espectro autista sin trastorno del desarrollo intelectual con alteración funcional del lenguaje	
A02.3	Trastorno del espectro autista con trastorno del desarrollo intelectual y alteración funcional del lenguaje	
A02.4	Trastorno del espectro autista con trastorno del desarrollo intelectual y ausencia de lenguaje funcional	
A02	Y otros trastornos del espectro del autismo	
	Trastorno del neurodesarrollo no especificado	

RTT (8A63) se incluye en los “trastornos del neurodesarrollo asociados con condiciones genéticas conocidas o anomalías cromosómicas”

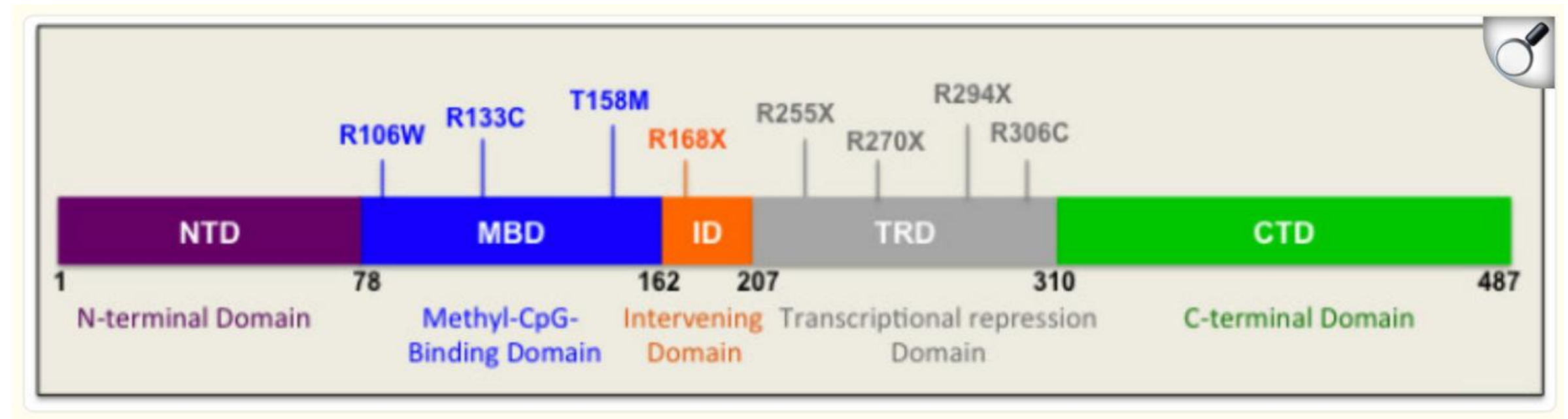
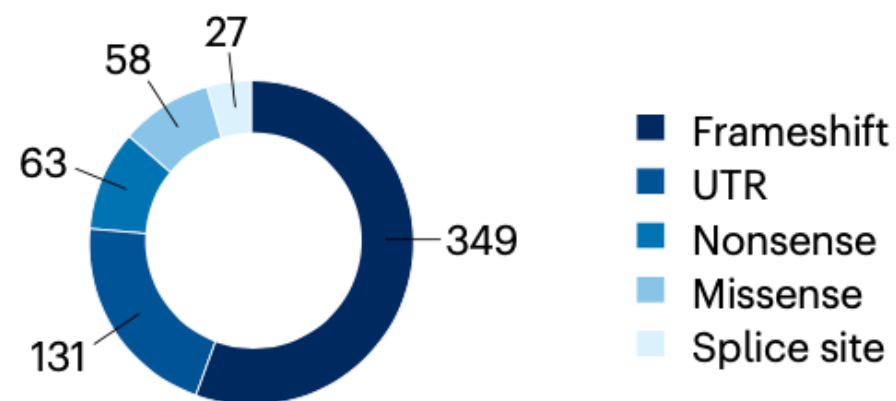
Los trastornos del espectro autista. A. Hervás et. al, Pediatría Integral, 2012.

Síndrome de Rett: fisiopatología

MECP2

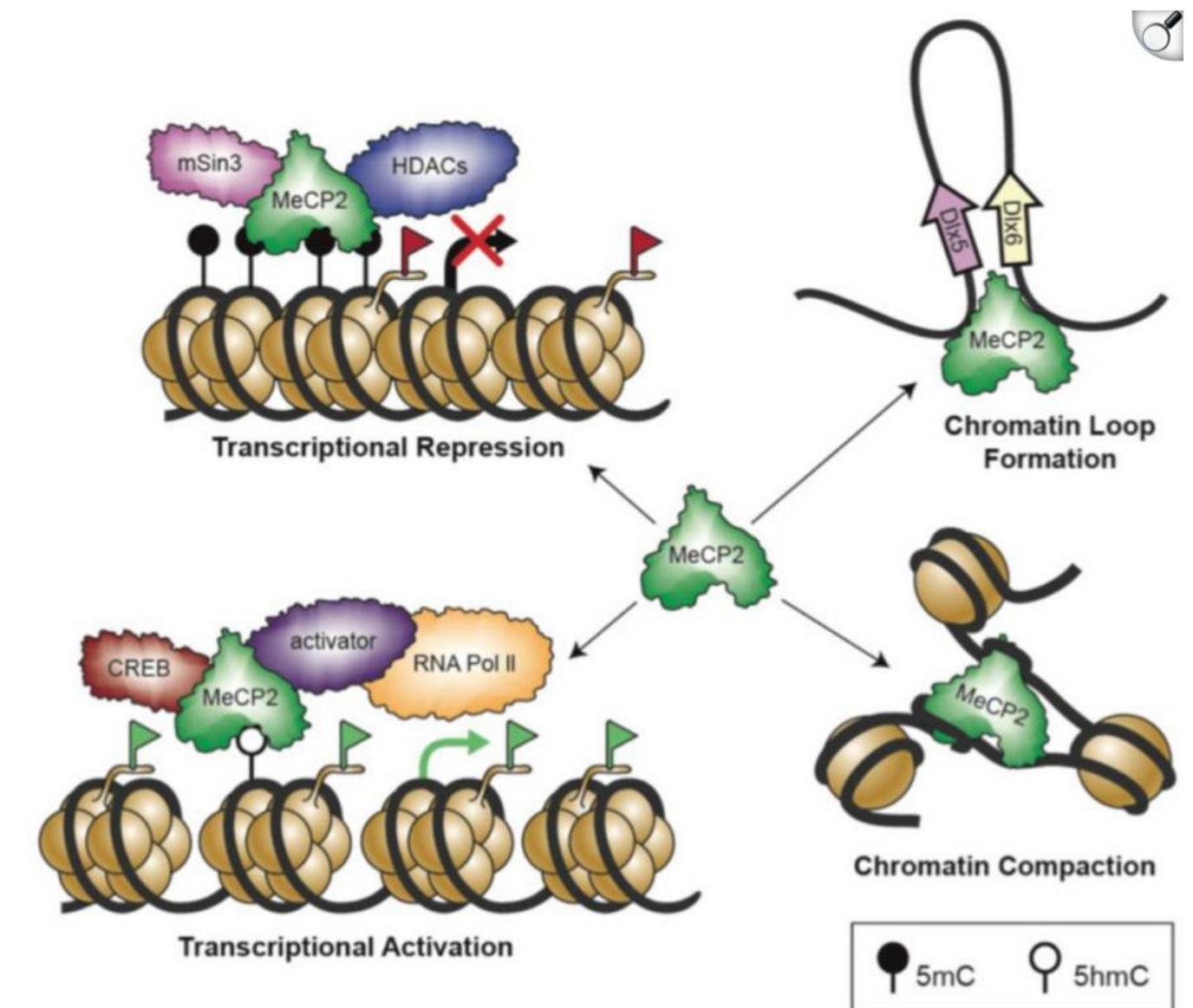
- Gen ubicado en el cromosoma X (Xq28). Patrón dominante ligado a X.
- Mutaciones de novo en este gen: >90% de los casos de RTT clásico.
- MECP2 codifica para la proteína MeCP2 (*methyl-CpG-Binding Protein MeCP2*).

Pathogenic MECP2 variants



Síndrome de Rett: fisiopatología

- MeCP2: es una de las proteínas involucradas en el **control epigenético** más estudiadas.
- Se expresa mayoritariamente en el **cerebro**.
- Actúa como regulador de factores implicados en la **supervivencia, maduración y diferenciación de las neuronas** y participa en el **desarrollo sináptico** y la **plasticidad neuronal**.
- Afectación de **neurotransmisores**.
- **Variabilidad fenotípica** según la mutación y la cantidad de proteína expresada en el cerebro.



Role of DNA Methyl-CpG-Binding Protein MeCP2 in Rett Syndrome Pathobiology and Mechanism of Disease. S. Pejhan et al., Biomolecules, 2021.

Síndrome de Rett: clasificación

RTT clásico

Cuadro clínico distintivo con un **período de regresión del desarrollo**, que afecta particularmente a la motricidad fina y las habilidades comunicativas, y que ocurre **después de un desarrollo temprano aparentemente normal**; con la aparición de movimientos estereotipados e intensos de la mano en la línea media.

Variantes atípicas

Lenguaje preservado



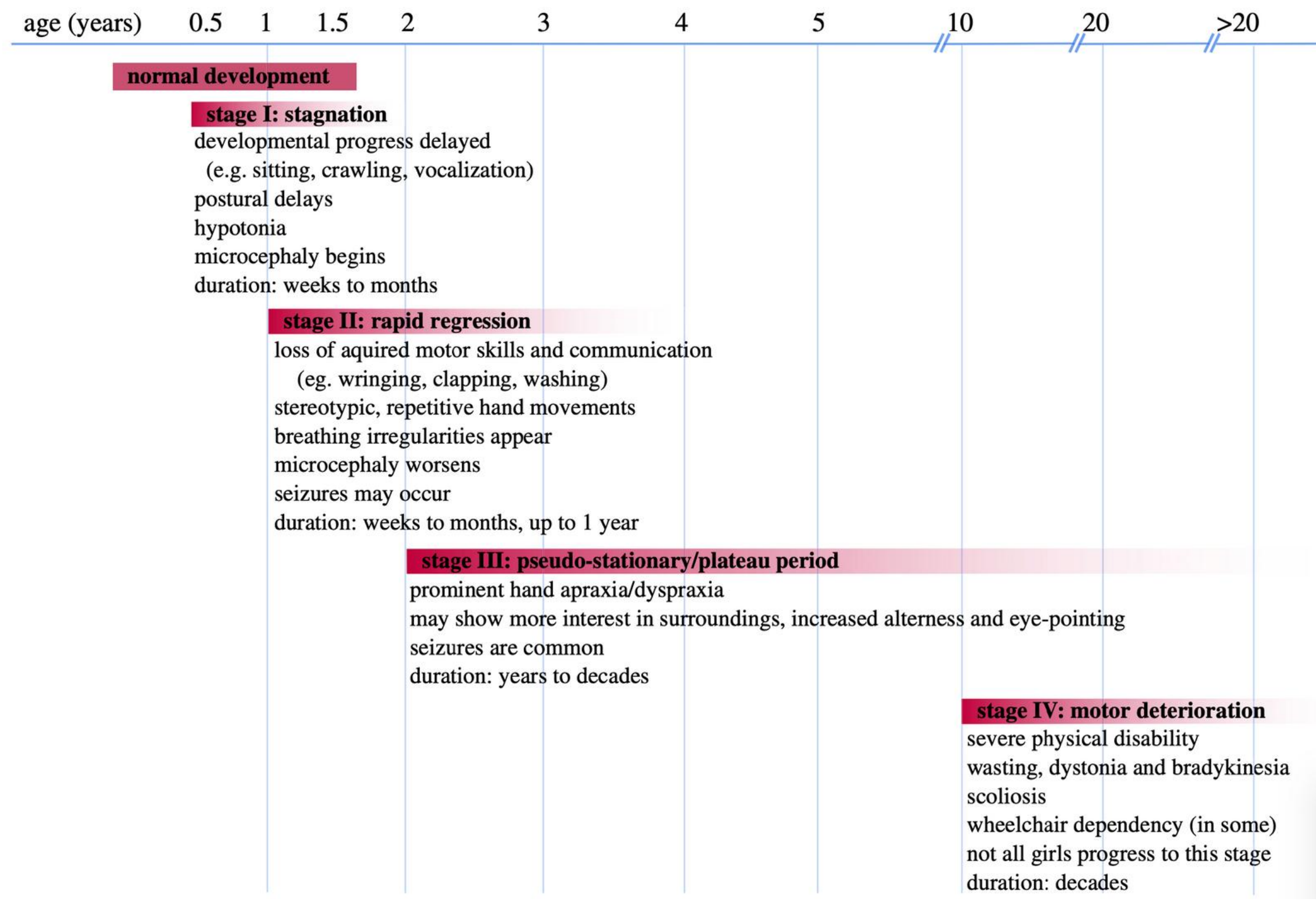
Variante congénita



Epilepsia de inicio precoz



Síndrome de Rett clásico



Rett syndrome: a neurological disorder with metabolic components. S.M. Kyle et al., Open Bill., 2018.

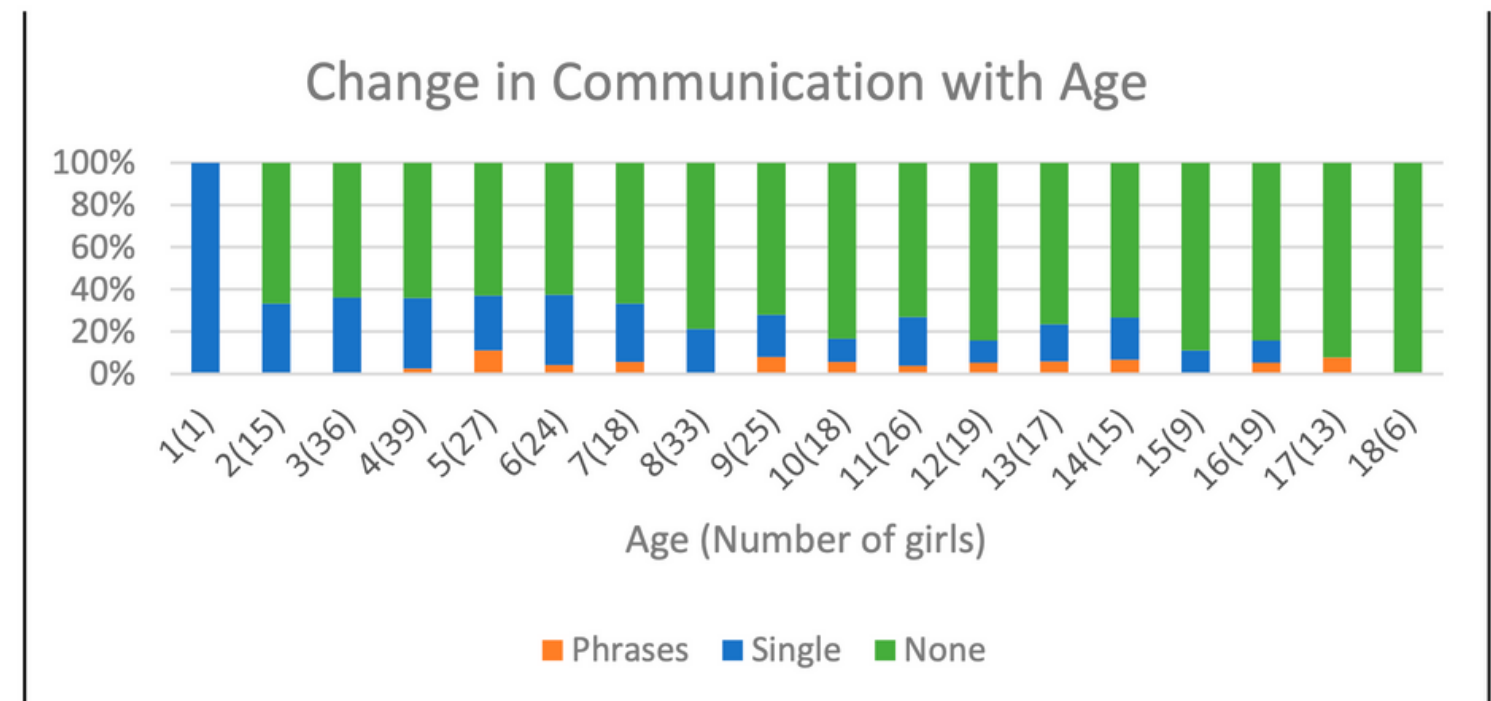
Síndrome de Rett - manifestaciones clínicas

Pérdida del lenguaje hablado

- Ocurre en la mayoría de pacientes, en la etapa de regresión rápida.
- Algunas mantienen palabras sueltas.
- Mantienen comunicación no verbal (mirada, lenguaje corporal, gritos...).
- Mirada muy expresiva e intencional.



Eye Got the Power: Milestones and Miracles in Our Rett Family's Communication Journey. www.rettssyndrome.eu



Síndrome de Rett - manifestaciones clínicas

Manifestaciones motoras: estereotipias.

- **Estereotipias manuales en línea media:** lavado de manos, retorcerse o frotarse las manos, “amasar” con los dedos, mano-boca (llevarse las manos a la boca, golpeteo en la boca), aplauso...
- Pérdida del uso propositivo de las manos.
- Otras estereotipias: balanceo, retropulsión, llevar el peso de un pie a otro, estereotipias fónicas...



Síndrome de Rett - manifestaciones clínicas

Otras manifestaciones motoras:

- **Alteraciones de la marcha.**
 - Marcha atáxica.
 - Apraxia de la marcha.
 - Pérdida de la deambulación.
- Bruxismo diurno.
- Distonías.
- Temblor.
- Espasticidad.
- Mioclonus.
- Coreoatetosis.
- Hipominia, rigidez, bradicinesia.

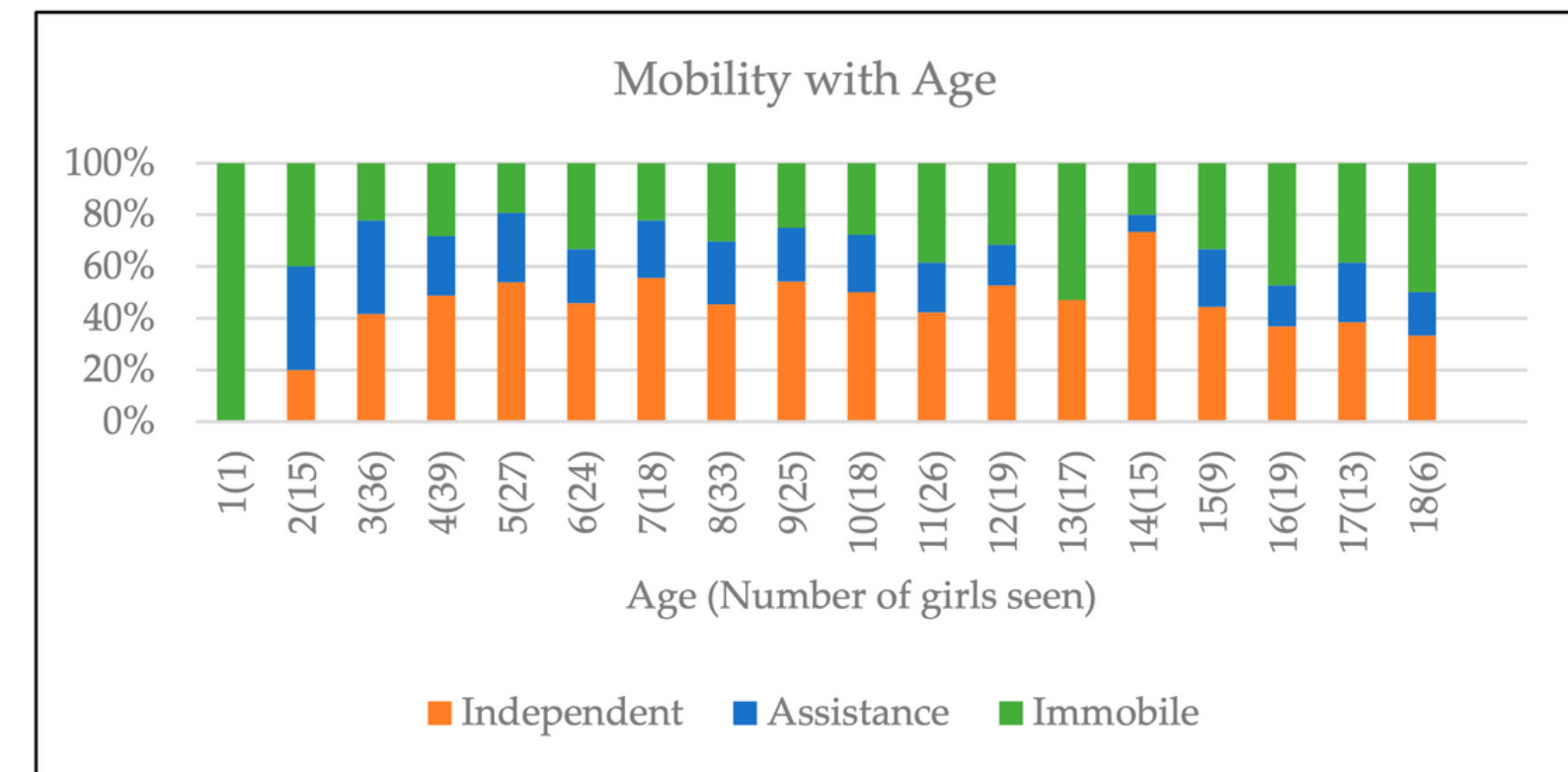
Rett Syndrome as a movement and motor disorder – A narrative review

Sara Brunetti ^a, Daniel E. Lumsden ^{b, c, *}

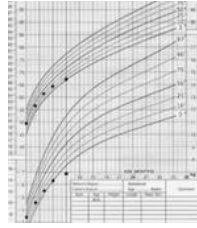
^a Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Piazza del Mercato 15, 25121, Brescia, Italy

^b Children's Neurosciences, Evelina London Children's Hospital, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Westminster Bridge Rd, Lambeth, London, SE1 7EH, United Kingdom

^c Department of Perinatal Imaging and Health, School of Biomedical Engineering and Imaging Sciences, King's College London, London, United Kingdom



Multidisciplinary Management of Rett Syndrome: Twenty Years' Experience. S. Vilvarajan et al., Genes (Basel), 2023.



Retraso pondero-estatural

Problemas de sueño

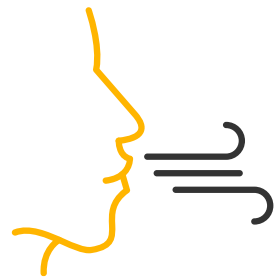
Microcefalia



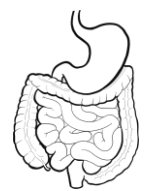
Epilepsia
(60-90%)

Ansiedad

Pies y manos pequeños y fríos



Trastornos del control respiratorio



Manifestaciones gastrointestinales

Alteraciones de la deglución, problemas para la alimentación, RGE, estreñimiento...

Disfunción autonómica

Alteraciones metabólicas

Incontinencia fecal y urinaria

Risa/llanto inmotivados

Alteraciones del comportamiento, conductas autolesivas

Sialorrea



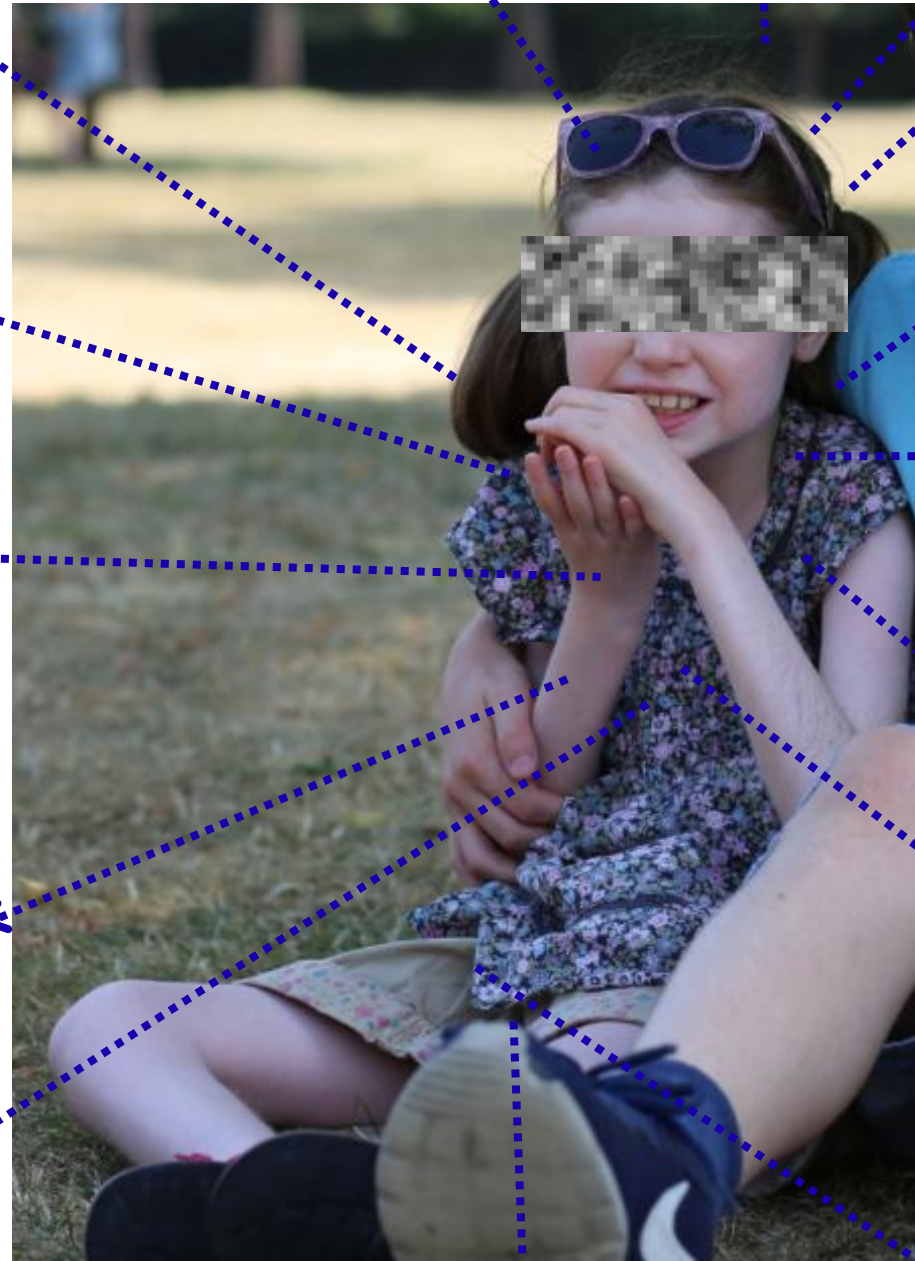
Escoliosis
(50-85%)



Manifestaciones cardíacas

QT largo

Baja densidad ósea-fracturas



Síndrome de Rett - manifestaciones clínicas

Trastornos del control respiratorio

- **Episodios de hiperventilación/apnea**
 - Pueden desencadenar hipoxemia.
 - Duración variable (20-120 s).
 - Se asocian a episodios de más agitación.
 - Respiración fuera de los episodios: normal.
 - Pueden confundirse con crisis epilépticas.
 - La hiperventilación puede desencadenar cambios en el EEG que se pueden confundir con anomalías epileptiformes.



Síndrome de Rett - diagnóstico

Crterios clínicos (Neul, 2010)

RTT diagnostic criteria 2010
Required for typical or classic RTT
1. A period of regression followed by recovery or stabilization*
2. All main criteria and all exclusion criteria
3. Supportive criteria are not required, although often present in typical RTT
Required for atypical or variant RTT
1. A period of regression followed by recovery or stabilization*
2. At least 2 out of the 4 main criteria
5 out of 11 supportive criteria
Main Criteria
1. Partial or complete loss of acquired purposeful hand skills.
2. Partial or complete loss of acquired spoken language**
3. Gait abnormalities: Impaired (dyspraxic) or absence of ability.
4. Stereotypic hand movements such as hand wringing/squeezing, clapping/tapping, mouthing and washing/rubbing automatisms
Exclusion Criteria for typical RTT
1. Brain injury secondary to trauma (peri- or postnatally), neurometabolic disease, or severe infection that causes neurological problems***
2. Grossly abnormal psychomotor development in first 6 months of life#
Supportive Criteria for atypical RTT##
1. Breathing disturbances when awake
2. Bruxism when awake
3. Impaired sleep pattern
4. Abnormal muscle tone
5. Peripheral vasomotor disturbances
6. Scoliosis/kyphosis
7. Growth retardation
8. Small cold hands and feet
9. Inappropriate laughing/screaming spells
10. Diminished response to pain
11. Intense eye communication - "eye pointing"

Confirmación genética

- Si diagnóstico de sospecha: MLPA para MECP2. Si es negativo, analizar CDKL5 y FOXP1. Si son negativos, exoma completo.
- Retraso del desarrollo/discapacidad intelectual: exoma/genoma completo.

Síndrome de Rett - tratamiento

Tratamiento dirigido:

Product	Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	FDA approval
Trofinetide					X
Blarcamesine				X	
Sarizotan			X	X	
Ketamine			X		
Triheptanoin			X		
Fingolimod			X		
Cannabidiol			X		
Cannabidivarin			X		
Glatiramer acetate			X		
Dextromethorphan			X		
Desipramine			X		
Statins			X		
Antioxidant cocktail			X		
Vatiquinone			X		
Donepezil			X		
Creatine			X		
AMO-04	X				
BHV 5000	X				
GXV 001	X				
NLX 101	X				
RVL001	X				
REL 1017	X				
Pridopidine	X				
Gene therapies					
TSHA102		X	X		
NGN-401		X	X		
Gene editing	X				
X-chromosome reactivation	X				
RNA editing	X				

Rett Syndrome: The Emerging Landscape of Treatment Strategies

Alan K. Percy¹ · Amitha Ananth¹ · Jeffrey L. Neul²

Accepted: 27 June 2024 / Published online: 9 September 2024
© The Author(s) 2024

*Fenfluramina (*Fintepla*): fuera de indicación, en investigación, pendiente de comenzar ensayo. En la práctica, se objetivado mejoría de las crisis, de los episodios de hiperventilación e incidentalmente del uso propositivo de las manos.

Tratamiento de los síntomas: manejo multidisciplinar.

Complicaciones gastrointestinales/nutricionales

- Valoración y tratamiento nutricional.
- Evaluación de la deglución.
- Tratamiento del RGE, estreñimiento...

Rehabilitación

- Fisioterapia motora.
- Logopedia.
- Terapia ocupacional.
- Ortesis manuales.

Comunicación

Estrategias alternativas de comunicación, uso de dispositivos, objetivos individualizados, adaptar las situaciones.



Epilepsia

- Evaluación y tratamiento de las crisis.

Trastornos motores

Open access

Original research

BMJ
Paediatrics
Open

Consensus guidelines on managing Rett syndrome across the lifespan

Cary Fu,¹ Dallas Armstrong,^{2,3} Eric Marsh,^{2,3} David Lieberman,⁴ Kathleen Motil,^{5,6} Rochelle Witt,⁴ Shannon Standridge,^{7,8} Paige Nues,⁹ Jane Lane,¹⁰ Tristen Dinkel,¹¹ Monica Coenraads,¹² Jana von Hehn,¹² Mary Jones,¹³ Katie Hale,¹³ Bernhard Suter,^{14,15} Daniel Glaze,^{14,15} Jeffrey Neul,^{16,17} Alan Percy,¹⁸ Timothy Benke^{11,19}

Ortopedia

- Seguimiento y tratamiento de la escoliosis.
- Tratamiento de las fracturas.

Evaluación y tratamiento de la osteopenia/osteoporosis

Manifestaciones cardiológicas

- ECG periódicos.

Evitar medicamentos que prolonguen el QT.

Caso clínico 3

2 años
8 meses

Niño de **2 años y 8 meses** derivado por **retraso en el lenguaje**.

No AP de interés. Hijo de padres sanos no cosanguíneos procedentes de Ecuador, no AF de interés.

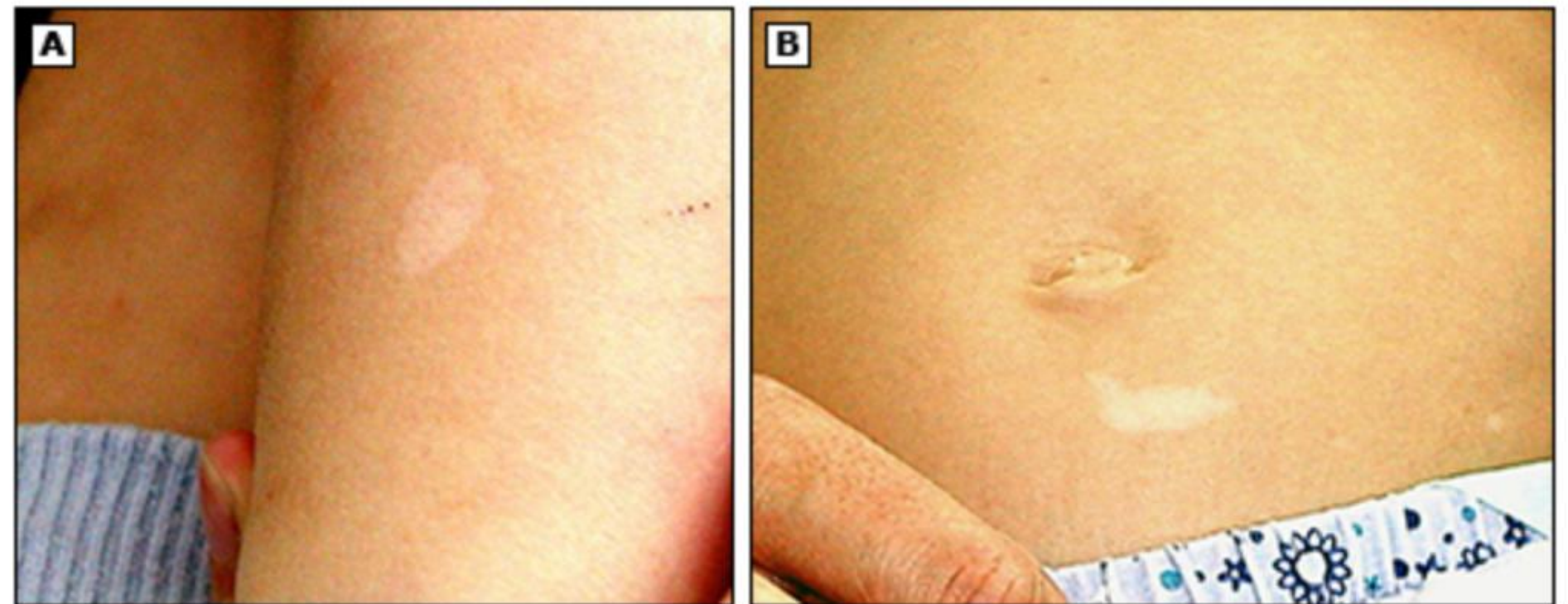
- **Lenguaje:** a los 18 meses comienza a decir "ma" y "pa". A los 2 años, algún bisílabo muy aislado (papá). Reconoce unas pocas palabras pero solo dice la 1ª o última sílaba. Se hace entender por gestos, señala con el dedo desde el año y medio, entiende todo. Mira a los ojos.
- Motor: bien, no retraso en la adquisición de hitos motores.
- Conducta: rigidez mental, intereses restringidos. No estereotipias.
- Social: poco interés por otros niños.

Caso clínico 3

2 años
8 meses

Exploración: 4 **manchas hipocrómicas** de bordes anfractuosos. Adecuado contacto sensorial. Interacciona con el explorador. Lenguaje con monosílabos.

-IC a Dermatología: impresionan probables nevus depigmentados.



Caso clínico 3

3 años 3 meses

- Nada de avance en el lenguaje.
- PEAT normales.
- Derivación a AT.

4 años

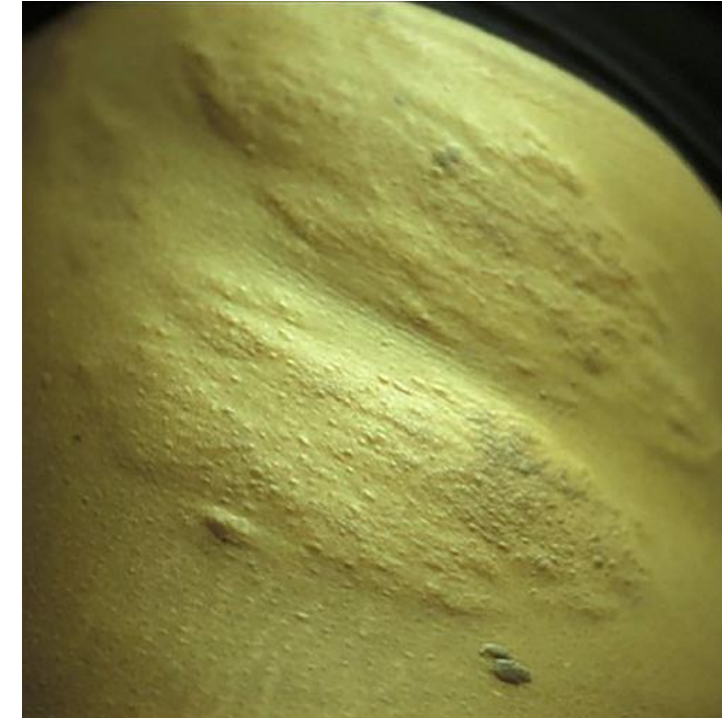
- Aparición de nuevas manchas hipocrómicas.
- Hace frases de 3 palabras. Múltiples dislalias.
- Se pide EEG (normal) y RM.

4 años 6 meses

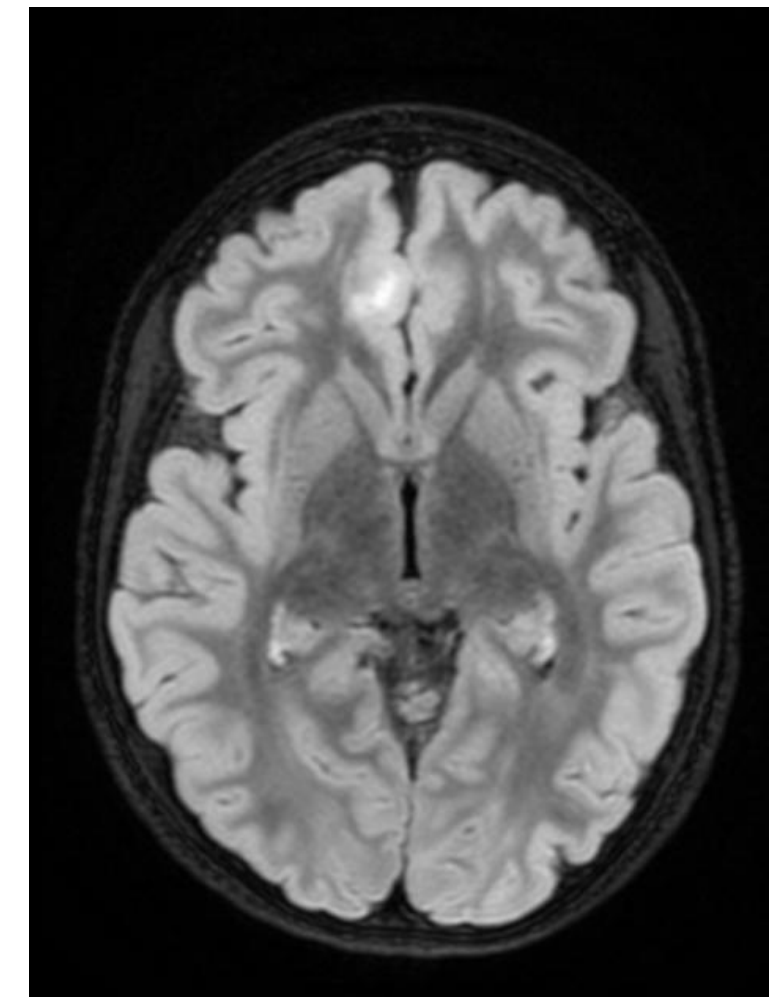
- Tics (giro cefálico, carraspeo)
- Insomnio, terrores nocturnos.

5 años

- RM craneal: múltiples lesiones corticosubcorticales en ambos hemisferios cerebrales sugestivas de túbers/displasias corticales con líneas de migración radial. Nódulo subependimario milimétrico en en ventrículo lateral derecho.
- EF: placa chagrín.



K.H. Arredondo, Seminars in Pediatric Neurology,
2024.



Caso clínico 3

5 años

-Dx. clínico de CET (2 criterios mayores).

-Se solicita valoración a Genética.

-Ecografía abdominal normal.

-OFT: normal.

-Ecocardiografía: normal.

-Nuevo EEG: anomalías epileptiformes (PO y PPO aisladas).



6 años

-Resultado de estudio genético:

- Variante de tipo *frameshift*, en heterocigosis en el gen TSC1, exón 4 probablemente patogénica.
- Variante de tipo *missense*, en heterocigosis en el gen TSC1, de significado incierto.

6 años

-Empeoramiento EEG con crisis eléctrica.

-Se inicia VPA.

-Se inicia melatonina por insomnio de conciliación.

-RM de control: nuevo nódulo subependimario.

-Muy buena evolución a nivel de lenguaje y social, retiran apoyos en el colegio.

7 años 6 meses

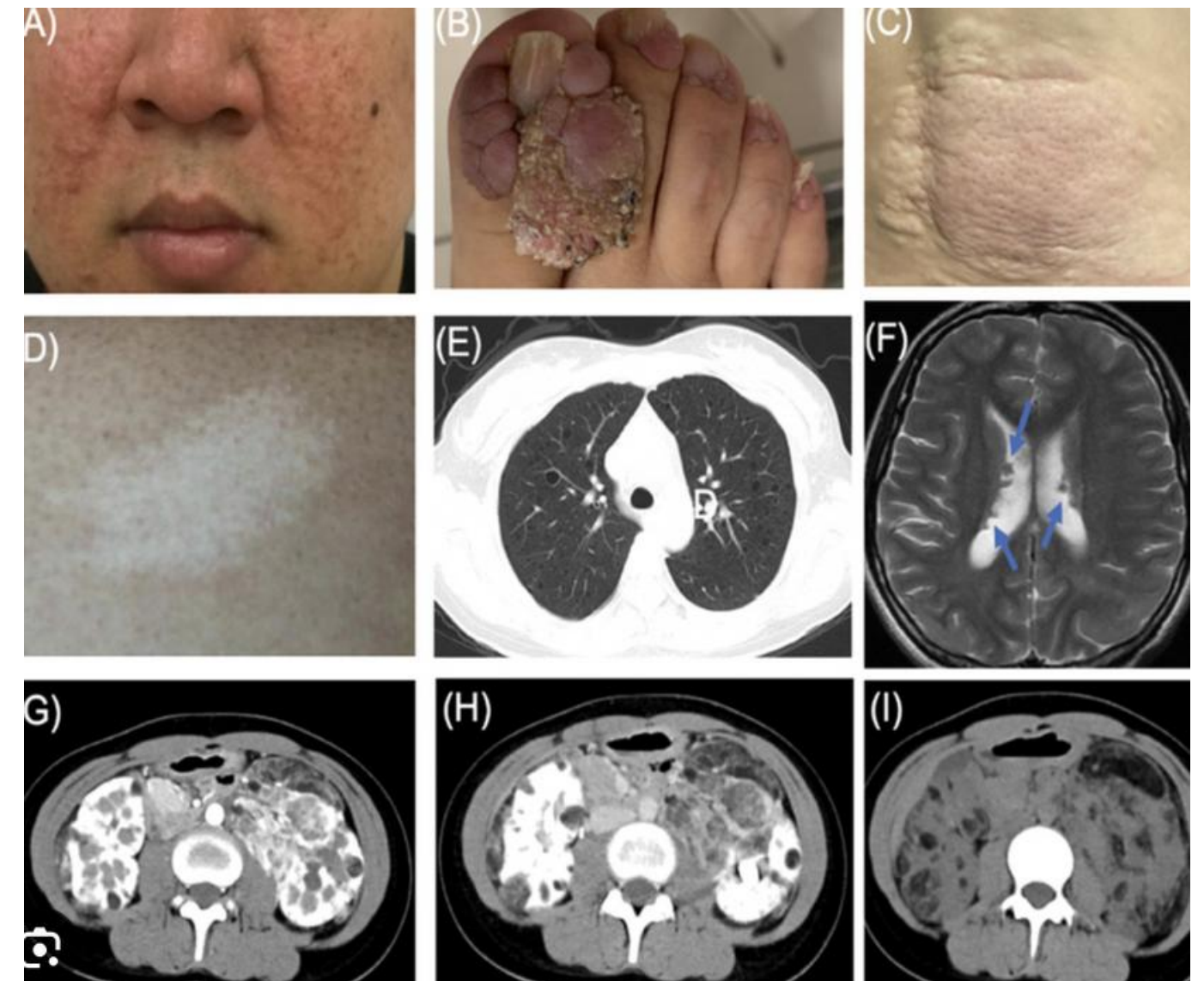
-Ingreso en UCIP por estatus focal, se inicia eslicarbacepina que se cambia a oxcarbacepina por somnolencia y dificultades de concentración.

8 años

-Empeoramiento académico, “se traba” con el lenguaje.

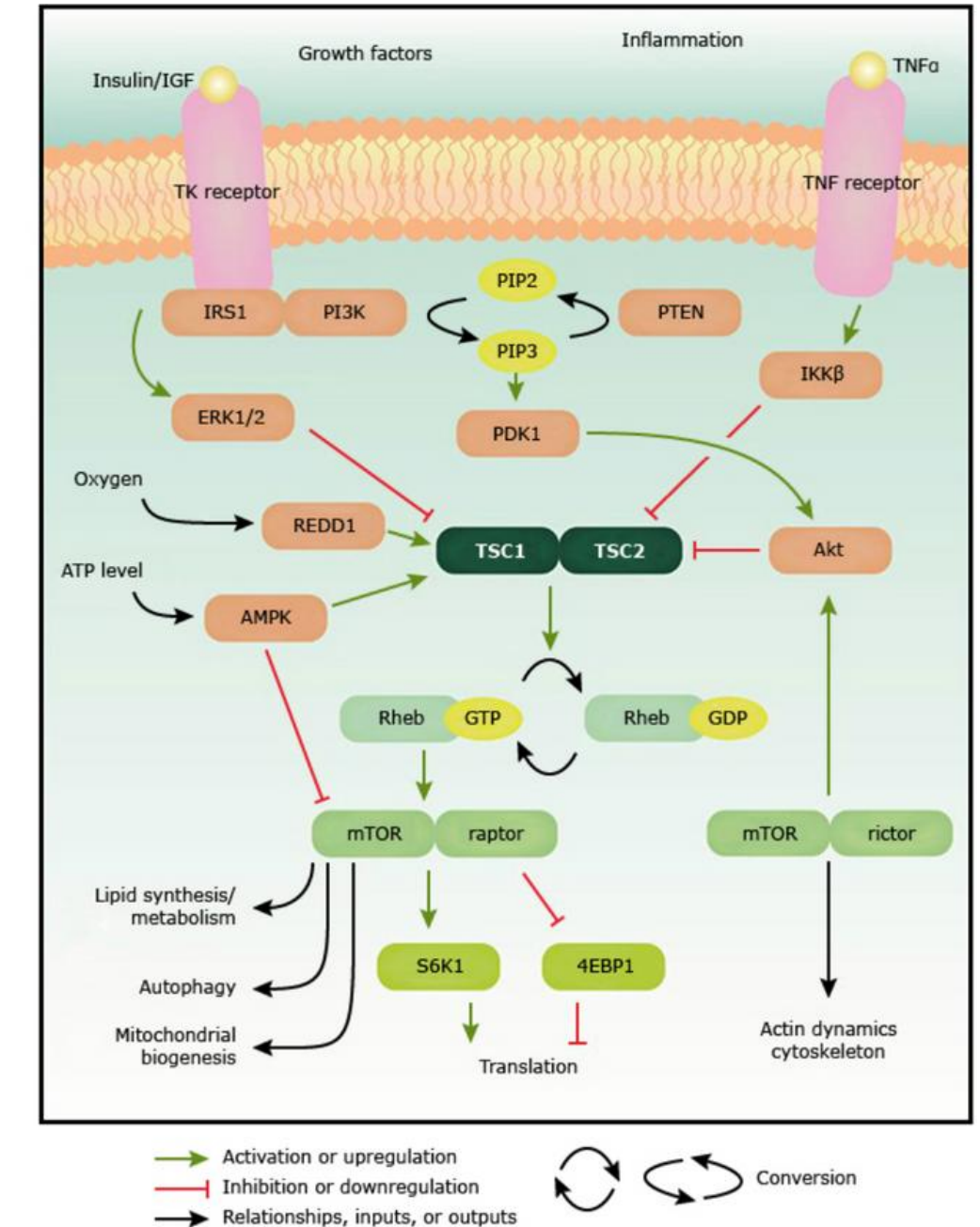
Complejo Esclerosis Tuberosa (CET)

- Enfermedad de origen genético, caracterizada por una predisposición para la formación de **tumores benignos (hamartomas)** en múltiples órganos (sobre todo en cerebro, piel, riñones, retina, corazón y pulmones).
- Afecta a 1/6.000-1/10.000 nacidos vivos. Igual en ambos sexos.

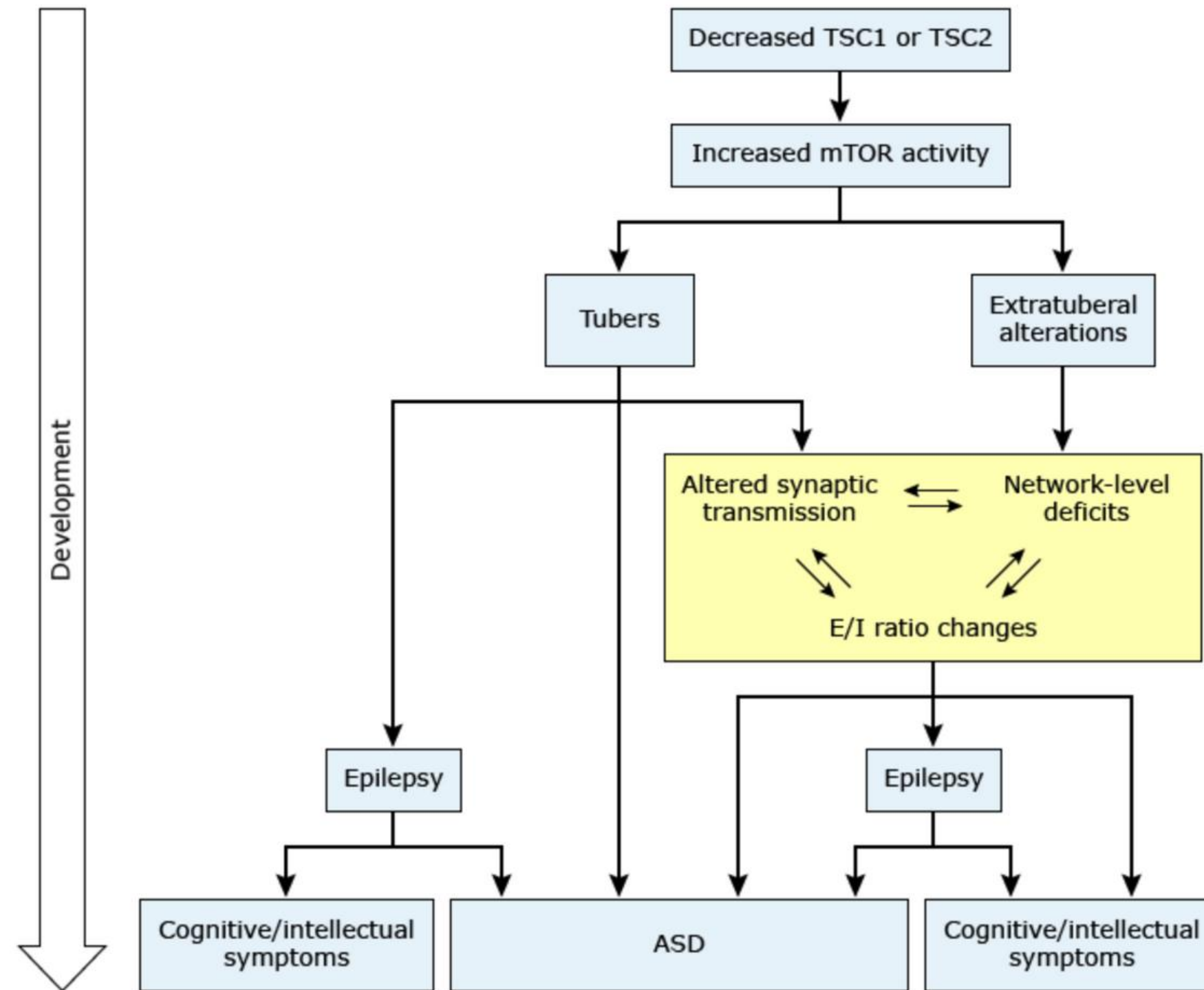


CET: fisiopatología

- Enfermedad genética con herencia autosómico dominante.
- Se debe a mutaciones en los genes TSC1 y TSC2, que codifican para la hamartina y la tuberina, respectivamente.
- En condiciones normales, estas proteínas forman un complejo que es el principal regulador de la vía mTOR, que es clave en la regulación del crecimiento y proliferación celular.
- Cuando se pierde la función de este complejo se produce una activación descontrolada de esta vía, lo que conlleva la formación de tumores hamartomatosos y alteraciones en el desarrollo cerebral.



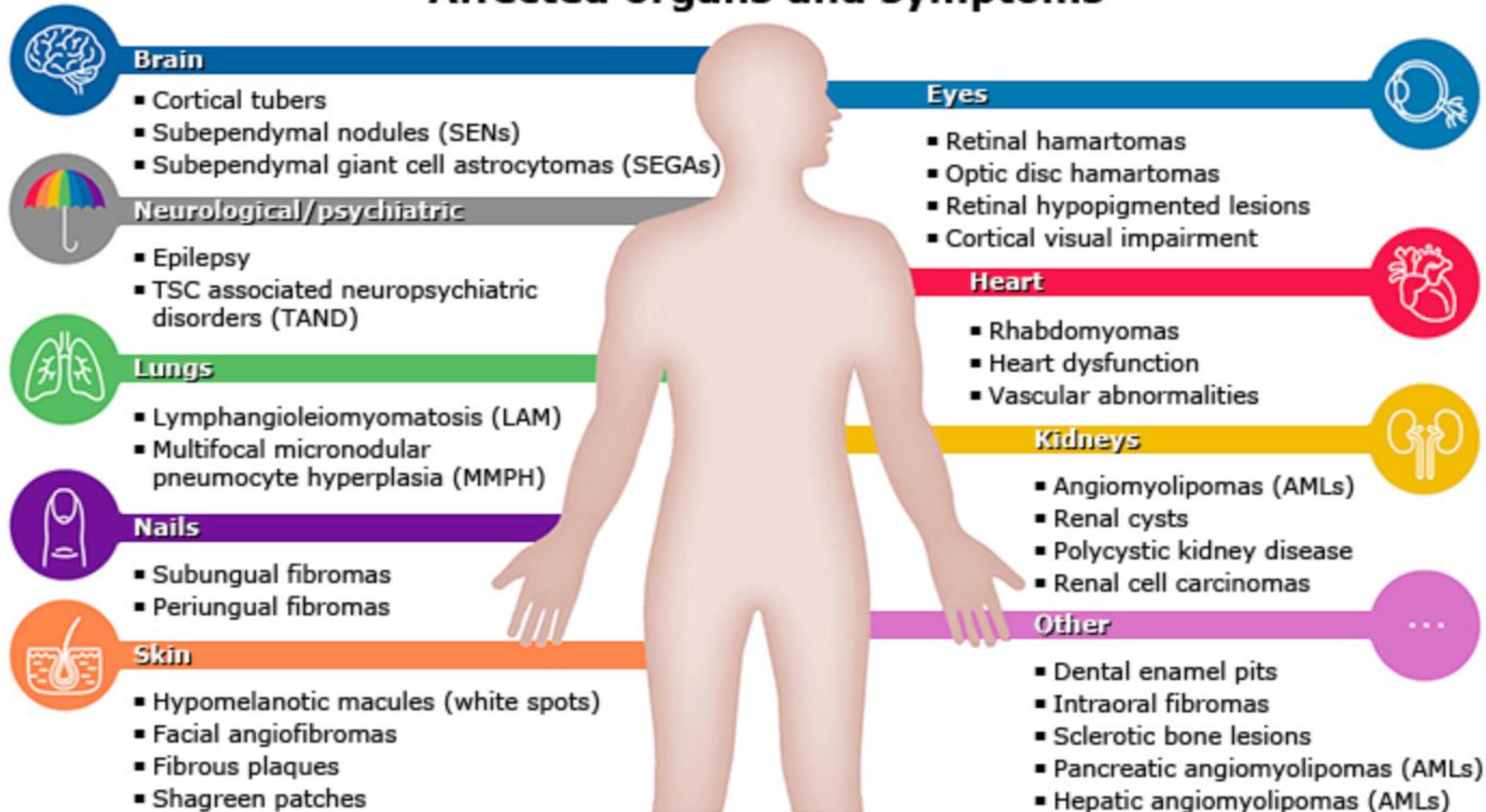
CET: fisiopatología

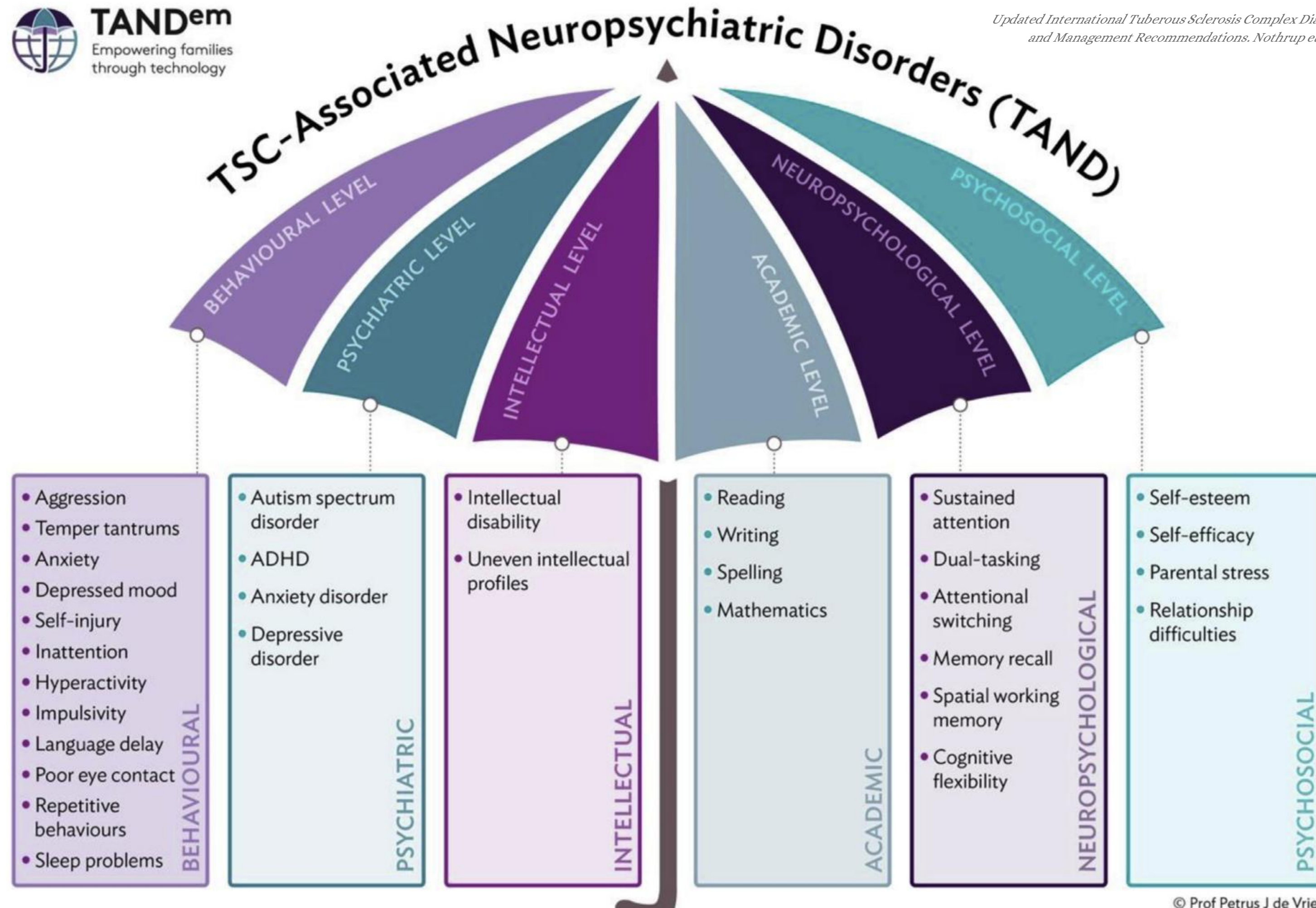


CET: clínica



Affected organs and symptoms





CET, TAND y TEA

- La prevalencia del autismo en el CET es de un 29-69%, según las series.
- La DI, la epilepsia refractaria, los comportamientos agresivos y el TEA se asocian a mutaciones en TCS2.
- Los primeros indicadores de autismo en los pacientes con CET incluyen un retraso en el desarrollo en etapas tempranas y una ralentización de las funciones cognitivas no verbales.
- Retraso del lenguaje, lenguaje pobre, a veces ausente.
- Conducta social con escasa reciprocidad, poco contacto ocular.
- Los déficits en la comunicación social en los niños con TEA y CET son similares a los que se observan en el TEA idiopático.
- Comportamientos repetitivos e intereses restringidos: presentes, pero a menudo menos estereotipados que en el TEA idiopático.
- DI: más frecuente en pacientes con CET y TEA que solo con CET.

Epilepsia y TEA en el CET

- El riesgo de autismo se relaciona con la aparición temprana de las crisis epilépticas y con la presencia de retraso en el neurodesarrollo y discapacidad intelectual, que a su vez se asocian con epilepsia de inicio precoz y espasmos infantiles.

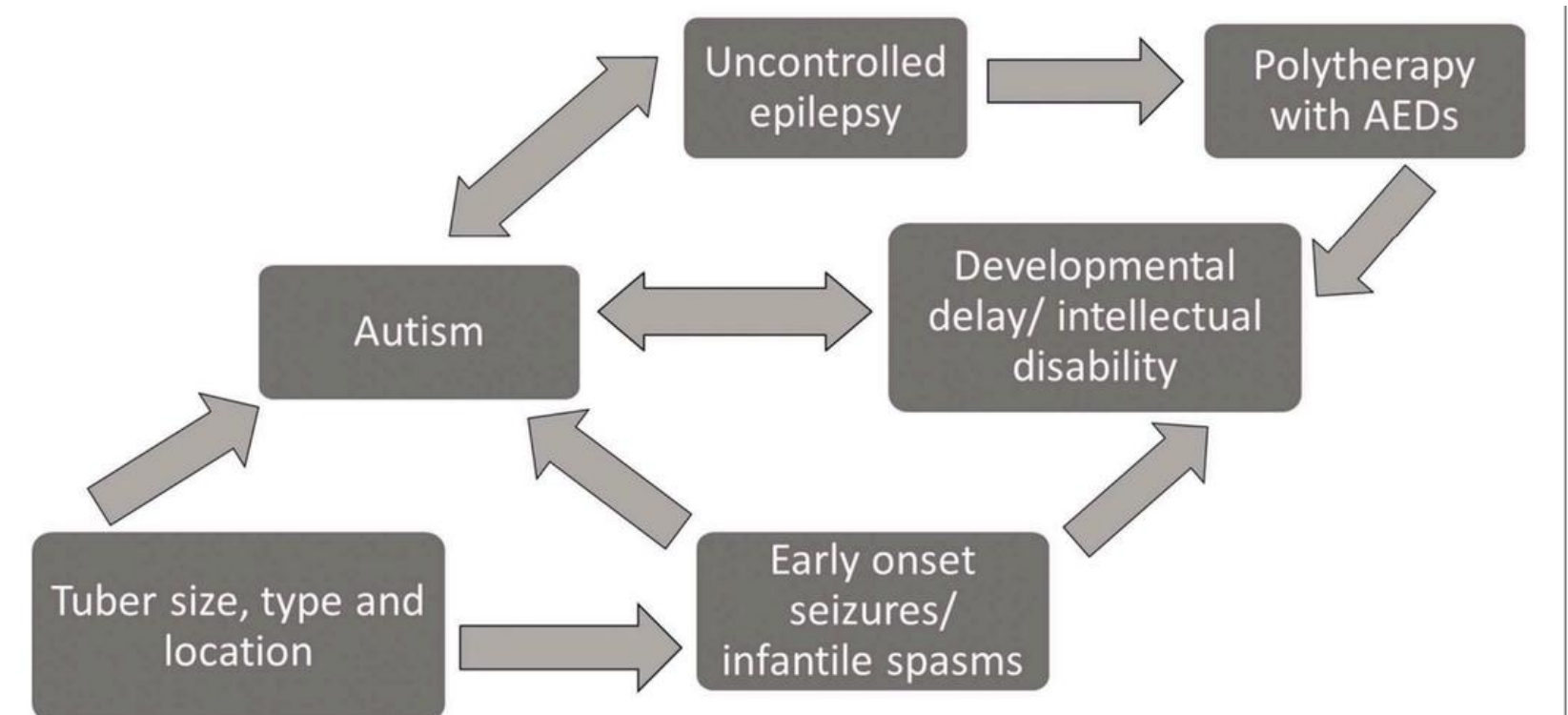
Autism and Epilepsy in Patients With Tuberous Sclerosis Complex

Nicola Specchio^{1,2*}, Nicola Pietrafusa¹, Marina Trivisano¹, Romina Moavero^{3,4}, Luca De Palma¹, Alessandro Ferretti¹, Federico Vigevano^{2,4} and Paolo Curatolo³

¹ Rare and Complex Epilepsy Unit, Division of Neurology, Department of Neurosciences, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy, ² Member of European Reference Network EpiCARE, ³ Child Neurology and Psychiatry Unit, Systems Medicine Department, Tor Vergata University, Rome, Italy, ⁴ Department of Neuroscience, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy

- El número y tamaño de los túberes cerebrales se asocia tanto a autismo como a epilepsia.
- El tratamiento precoz con FACs se asocia a mejor control de las crisis a largo plazo, lo cual se relaciona con una mejoría en los síntomas del TEA.

*Nuevos fármacos aprobados para epilepsia en CET: cannabidiol (*Epidyolex*), fenfluramina (*Fintepla*).



CET-diagnóstico



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Pediatric Neurology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pnu



Original Article

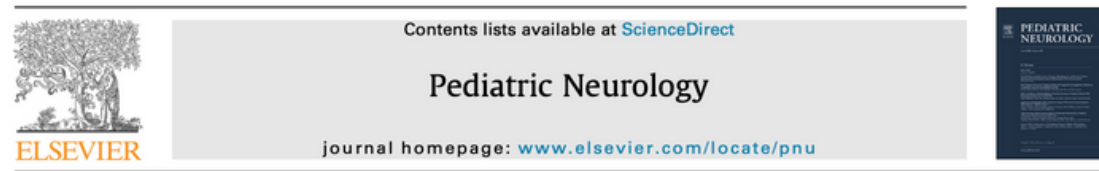
Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations

Hope Northrup, MD ^a, Mary E. Aronow, MD ^b, E. Martina Bebin, MD, MPA ^c, John Bissler, MD ^d, Thomas N. Darling, MD, PhD ^e, Petrus J. de Vries, MBChB, MRCPsych, PhD ^f, Michael D. Frost, MD ^g, Zoë Fuchs ^h, Elizabeth S. Gosnell, DMD, MS ⁱ, Nishant Gupta, MD ^j, Anna C. Jansen, MD, PhD ^k, Sergiusz Jóźwiak, MD, PhD ^l, J. Chris Kingswood, MSc ^m, Timothy K. Knifans, MD ⁿ, Francis X. McCormack, MD ^o, Ashley Pounders, MSN, FNP-C ^p, Steven L. Roberds, PhD ^q, David F. Rodriguez-Buritica, MD ^r, Jonathan Roth, MD ^s, Julian R. Sampson, DM ^t, Steven Sparagana, MD ^u, Elizabeth Anne Thiele, MD, PhD ^v, Howard L. Weiner, MD ^w, James W. Wheless, MD ^x, Alexander J. Towbin, MD ^y, Darcy A. Krueger, MD, PhD ^{z,*}, on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group [†]

El diagnóstico se puede basar en resultados genéticos (hallazgo de una variante patogénica en TCS1 o TCS2) y/o criterios clínicos.

Clinical criteria for TSC diagnosis, reproduced from 2021 Updated TSC Clinical Consensus Guidelines.	
Major Clinical Features	Minor Clinical Features
Hypomelanotic macules (≥ 3; at least 5mm diameter)	Confetti skin lesions
Angiofibromas (≥ 3) or fibrous cephalic plaque	Dental enamel pits (> 3)
Ungual fibromas (≥ 2)	Intraoral fibromas (≥ 2)
Shagreen patch	Retinal achromic patch
Multiple retinal hamartomas	Multiple renal cysts
Multiple cortical tubers and/or radial migration lines	Non-renal hamartomas
Subependymal nodules (≥ 2)	Sclerotic bone lesions
Subependymal giant cell astrocytoma	
Cardiac rhabdomyoma	
Lymphangi leiomyomatosis*	
Angiomyolipomas (≥ 2)*	
Definite TSC = 2 major features* OR 1 major + 2 minor features	
Possible TSC = 1 major feature OR ≥ 2 minor features	
Genetic diagnosis: Pathogenic <i>TSC1</i> or <i>TSC2</i> variant	
* A combination of LAM + AMLs without other features does not meet criteria for a definite TSC diagnosis	

CET: tratamiento

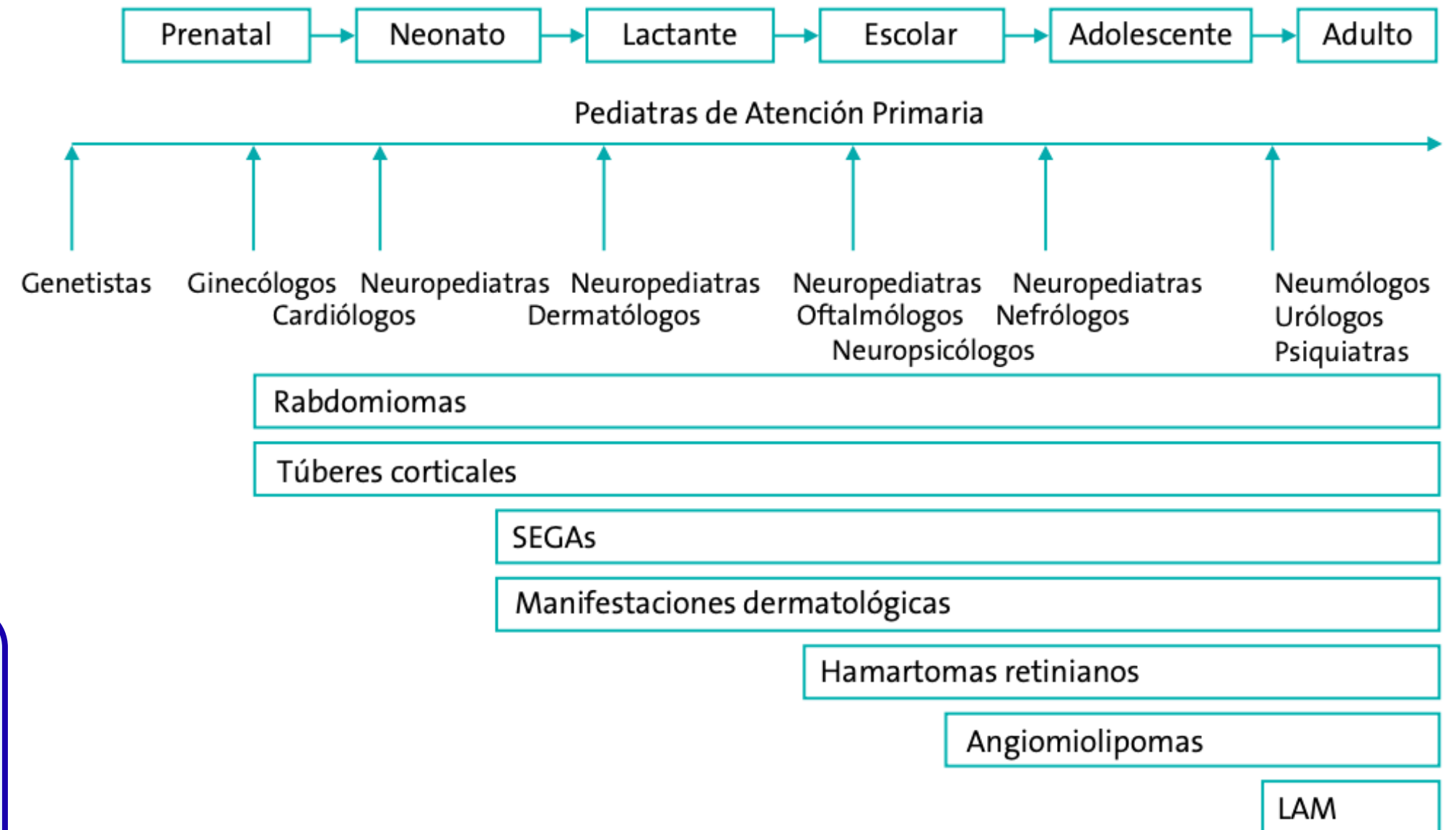


Original Article

Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations

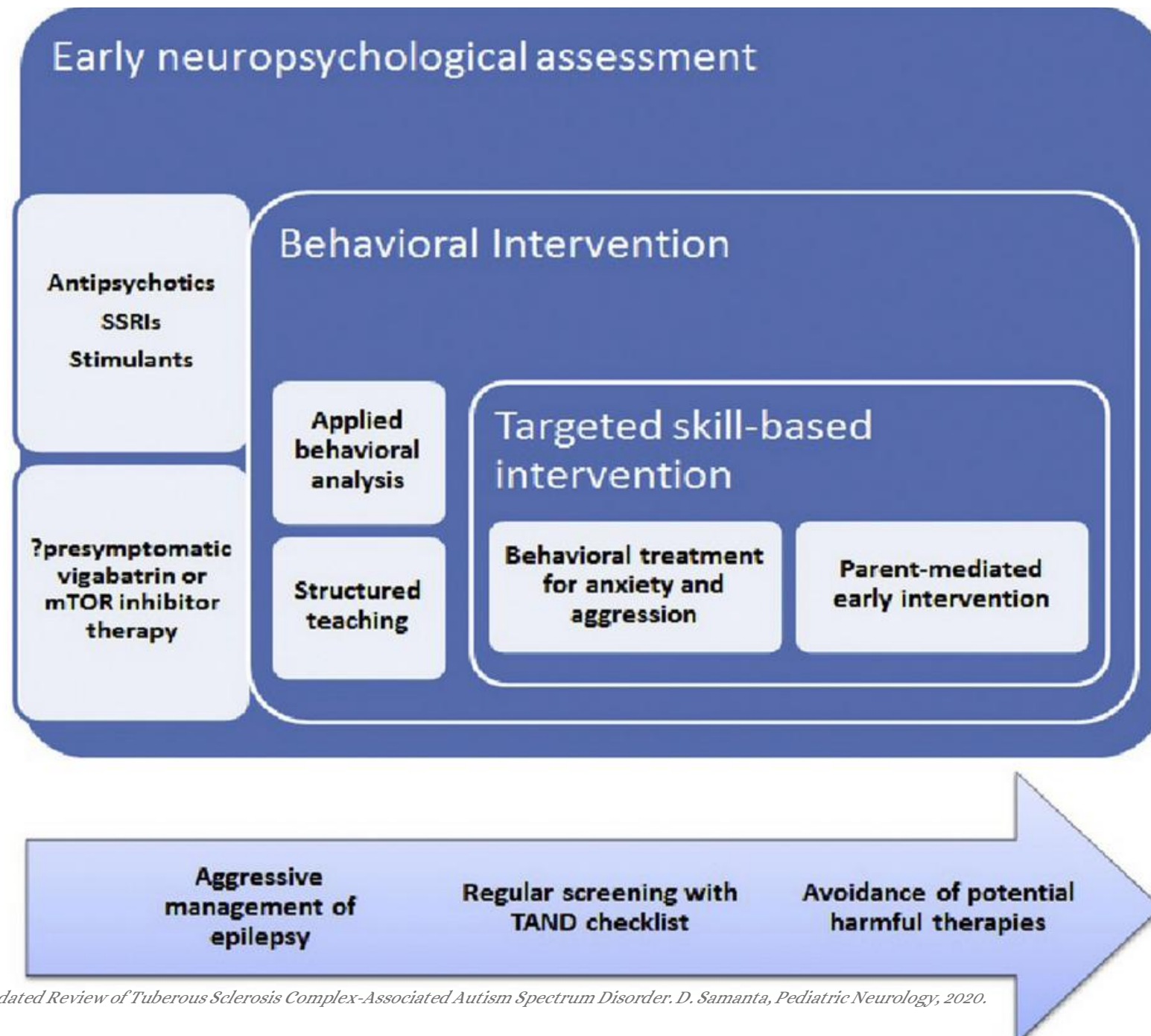
Hope Northrup, MD^a, Mary E. Aronow, MD^b, E. Martina Bebin, MD, MPA^c, John Bissler, MD^d, Thomas N. Darling, MD, PhD^e, Petrus J. de Vries, MBChB, MRCPsych, PhD^f, Michael D. Frost, MD^g, Zoë Fuchs^h, Elizabeth S. Gosnell, DMD, MSⁱ, Nishant Gupta, MD^j, Anna C. Jansen, MD, PhD^k, Sergiusz Jóźwiak, MD, PhD^l, J. Chris Kingswood, MSc^m, Timothy K. Knillans, MDⁿ, Francis X. McCormack, MD^o, Ashley Pounders, MSN, FNP-C^h, Steven L. Roberds, PhD^h, David F. Rodriguez-Buritica, MD^p, Jonathan Roth, MD^q, Julian R. Sampson, DM^r, Steven Sparagana, MD^s, Elizabeth Anne Thiele, MD, PhD^t, Howard L. Weiner, MD^u, James W. Wheless, MD^v, Alexander J. Towbin, MD^w, Darcy A. Krueger, MD, PhD^{x,*}, on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group[#]

Terapias modificadoras de enfermedad: inhibidores de mTOR (everolimus)



Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Neurología Pediátrica. P. Smeyers Durá. 2022.

Tratamiento del autismo



Everolimus y autismo

- Estudios preclínicos y algunos ensayos pequeños en humanos sugieren que la modulación de mTOR podría mejorar funciones cognitivas y conductuales en el CET.
- Podría haber un beneficio indirecto derivado del mejor control de crisis y el crecimiento de los túberes cerebrales.
- La evidencia actual no demuestra de forma concluyente que el everolimus reduzca o prevenga el autismo.
- Nuevas terapias en investigación (rapálogos específicos de cerebro, otros compuestos que actúan sobre mTOR -inhibidores de PI3K y AKT1-...).

An Updated Review of Tuberous Sclerosis Complex-Associated Autism Spectrum Disorder. D. Samanta, Pediatric Neurology, 2020.

LISTA DE CONTROL DEL TAND
Lifetime version (TAND-L)

El Complejo Esclerosis Tuberosa (CET) se asocia a una serie de trastornos neuropsiquiátricos a los que nos referimos como TAND (TSC-Associated-Neuropsychiatric-Disorders). Todas las personas con CET están en riesgo de tener algunas de estas dificultades. Algunas personas con CET tienen dificultades aisladas, mientras que otras tendrán mayor repercusión.
Cada persona con CET tendrá por lo tanto su propio perfil TAND, y este perfil puede variar con el tiempo. Esta lista de control se desarrolló para ayudar a los equipos clínicos, las personas con CET y sus familias a: a) Revisar manifestaciones clínicas asociadas al TAND en cada visita y b) priorizar qué hacer a continuación de esta revisión.

Is tuberous sclerosis complex-associated autism a preventable and treatable disorder? P. Curatolo, World J Pediatric, 2024.

Comentarios finales

- Diferentes trastornos del neurodesarrollo con base genética se asocian a autismo o rasgos autistas.
- La presentación y la evolución del autismo en estos pacientes es altamente heterogénea.
- Tienden a manifestar “perfiles de autismo” fenotípicamente diferenciados.
- La delimitación diagnóstica entre TEA y discapacidad intelectual en estos pacientes es complicada.
- Puede ser complicado diferenciar los rasgos autistas del fenotipo conductual de cada síndrome.

Comentarios finales

- En las encefalopatías epilépticas y del desarrollo (EED), las crisis epilépticas fármaco-resistentes de inicio precoz concurren con un rango complejo de síntomas neurológicos y neuropsiquiáticos, como el autismo.
- Las crisis epilépticas, la actividad epileptiforme interictal y los mecanismos genéticos compartidos interactúan, moldeando la aparición y la expresión de los rasgos autistas.
- La aparición del TEA en las EED no se explica únicamente por las crisis. Los mismos genes implicados en la epilepsia producen una alteración global del neurodesarrollo desde etapas precoces.
- La evaluación del TEA en las EED es compleja.

Comentarios finales

Debemos realizar una medicina de precisión: es importante reconocer y diagnosticar a cada niño para poder realizar un tratamiento correcto y que se adecúe a las necesidades específicas de cada uno.



Gracias