

Perfiles de síntomas del trastorno del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa



Shafali S. Jeste, MD
Kandice J. Varcin, PhD
Gerhard S. Helleman, PhD
Amanda C. Gulsrud, PhD
Rujuta Bhatt, MD
Connie Kasari, PhD
Joyce Y. Wu, MD
Mustafa Sahin, MD, PhD
Charles A. Nelson III, PhD

Correspondencia al
Dr. Jeste:
sjeste@mednet.ucla.edu

ABSTRACTO

Objetivo: Determinar el grado de superposición de los déficits asociados al trastorno del espectro autista (TEA) en niños pequeños con complejo de esclerosis tuberosa (CET) con los de niños pequeños con TEA no sindrómico (TEA-no) y examinar la función cognitiva y la gravedad de la epilepsia en niños pequeños con CET y TEA comórbido. Este es el análisis de los criterios de valoración de una investigación longitudinal sobre los factores de riesgo del TEA en niños con CET.

Métodos: Las medidas incluyeron la Escala de Observación Diagnóstica del Autismo (ADOS), las Escalas de Mullen de Aprendizaje Temprano y variables clínicas de epilepsia. Se realizó un análisis de varianza de medidas repetidas con factores intersujetos del grupo (desarrollo típico, TSC/sin TEA, TSC/TEA, TEA no asociado) y factores intrasujetos de las puntuaciones individuales de los ítems ADOS en las áreas de comunicación social y comportamiento repetitivo/interés restringido. Dentro del grupo TSC, se compararon las características de la epilepsia y las áreas cognitivas mediante pruebas t para muestras independientes.

Resultados: Los niños con TSC/TEA mostraron un perfil de deterioro de la comunicación social que convergía completamente con el TEA no asociado. Los deterioros de la comunicación social medidos incluyeron gestos, señalar, contacto visual, sonrisa social receptiva y disfrute compartido. Esta convergencia se observó a pesar de la alta comorbilidad entre el TEA y el deterioro cognitivo en la TSC.

Conclusiones: Este estudio apoya el diagnóstico clínico de TEA en niños pequeños con TSC y demuestra una convergencia notable de los síntomas de autismo entre TSC/TEA y nsTEA.

Nuestros resultados sugieren firmemente la necesidad de una intervención temprana en niños pequeños con CET, con estrategias de tratamiento enfocadas en la función de comunicación social, así como en áreas más amplias del desarrollo, antes de la aparición de los síntomas de autismo. *Neurology*® 2016;87:766–772

GLOSARIO

ADOS 5 Escala de observación para el diagnóstico del autismo; ANOVA 5 Análisis de varianza; ASD 5 Trastorno del espectro autista; BCH 5 Hospital Infantil de Boston; DQ 5 Cociente de desarrollo; EI 5 Intervención temprana; EL 5 Lenguaje expresivo; EMM 5 Media marginal estimada; FM 5 Motricidad fina; ID 5 Discapacidad intelectual; IRB 5 Comité de revisión institucional; MSEL 5 Escalas de Mullen para el aprendizaje temprano; nsASD 5 Trastorno del espectro autista no sindrómico; RL 5 Lenguaje receptivo; TD 5 Desarrollo típico; TSC 5 Complejo de esclerosis tuberosa; UCLA 5 Universidad de California, Los Ángeles; VR 5 Recepción visual.

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético autosómico dominante resultante de una mutación TSC1/TSC2, que conduce al crecimiento generalizado de hamartomas en múltiples sistemas orgánicos, incluido el cerebro.¹ Los niños con CET tienen un alto riesgo de síndromes neuropsiquiátricos que incluyen retraso del desarrollo, discapacidad intelectual (DI), trastornos del estado de ánimo y trastorno del espectro autista (TEA), denominados colectivamente déficits neurocognitivos asociados con CET.^{2,3} De hecho, el CET es uno de los trastornos de un solo gen más comunes asociados con el TEA.^{4–6} Dada la alta tasa de TEA en el CET y el hecho de que el CET a menudo se diagnostica en el útero o en la primera infancia,⁷ el CET se ha considerado un sistema modelo para comprender los mecanismos subyacentes al TEA.^{8–11} Sin embargo, el perfil fenotípico específico del TEA en el CET y el grado en que converge con el TEA no sindrómico (TEA no sindrómico) no se ha

Datos complementarios
en Neurology.org

Del Instituto de Neurociencia y Conducta Humana Semel de la UCLA (SSJ, GSH, ACG, RB, CK) y la División de Neurología Pediátrica, Hospital Infantil Mattel de la UCLA (RB, JYW), Facultad de Medicina David Geffen, Los Ángeles, CA; Laboratorios de Neurociencia Cognitiva, División de Medicina del Desarrollo (KJV, CAN), y Centro de Neurobiología FM Kirby, Centro de Neurociencia Traslacional, Departamento de Neurología (MS), Hospital Infantil de Boston/Facultad de Medicina de Harvard; y la Facultad de Educación de Posgrado de Harvard (CAN), Universidad de Harvard, Cambridge, MA.

Visite Neurology.org para consultar la información completa sobre divulgación de información. La información sobre financiación y las divulgaciones que los autores consideran relevantes, si las hubiera, se incluyen al final del artículo.

El estudio actual, que representa el análisis de punto final de una investigación longitudinal de los factores de riesgo de autismo en niños con CET,14 tenía dos objetivos principales: primero, determinar el grado en que los déficits asociados con el TEA en el CET se superponen con aquellos en niños pequeños con TEAS no relacionados mediante el examen de los perfiles de síntomas a nivel de ítem de una medida de diagnóstico basada en el juego; y segundo, examinar los perfiles cognitivos y las características de la epilepsia de los niños pequeños con CET y TEA. Datos nuestros hallazgos de enlentecimiento cognitivo no verbal que predice el TEA en niños con CET, planteamos la hipótesis de que surgiría un perfil distintivo de síntomas de autismo en el CET que diferenciaría conductualmente a estos niños pequeños de aquellos con TEAS no relacionados. Además, planteamos la hipótesis de que los niños con CET y TEA demostrarían una mayor gravedad de la epilepsia y un mayor deterioro cognitivo que aquellos sin TEA.

MÉTODOS. Procedimientos. Los datos de los niños con TSC y con desarrollo típico (DT) se obtuvieron de un estudio longitudinal sobre las características conductuales y electrofisiológicas en niños con y sin TSC, de 3 a 36 meses de edad. El reclutamiento y las pruebas se realizaron en el Centro de Investigación y Tratamiento del Autismo de la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA) y en los Laboratorios de Neurociencia Cognitiva del Hospital Infantil de Boston (BCH). Los datos de la cohorte de TEA se recopilaron de

Estudio de niños pequeños con TEA no asociado a través del Centro de Excelencia en Autismo de la UCLA (PI Kasari). Los participantes fueron reclutados en un programa de intervención temprana (IE) antes del inicio de la intervención. Se proporcionó un formulario de consentimiento a los padres si su hijo era menor de 36 meses, tenía un diagnóstico clínico de TEA confirmado por evaluadores independientes mediante la Entrevista Diagnóstica del Autismo Revisada¹⁵ y la Escala de Observación Diagnóstica del Autismo (ADOS),¹⁶ no presentaba discapacidades físicas significativas y ambos padres estaban disponibles para evaluaciones de seguimiento. Todas las evaluaciones se realizaron antes del inicio de la intervención.

Aprobaciones de protocolos estándar, registros y consentimientos de pacientes. Para las muestras de TSC y TD, se obtuvo la aprobación del comité de revisión institucional (CRI) de los centros de UCLA y BCH (n.º de CRI de UCLA: 11-002349; n.º de CRI de BCH: P00001144). Todas las familias dieron su consentimiento informado antes de participar. La muestra de personas con TEA no identificadas firmó el consentimiento para el uso de sus datos en futuras investigaciones (UCLA IRB n.º 11-000032).

Participantes. El diagnóstico de TSC se basó en la presentación clínica. Los informes genéticos estaban disponibles para 31/44 (70%) niños. Los criterios de exclusión de TD incluyeron prematuridad, trauma de nacimiento, preocupaciones de desarrollo o antecedentes familiares inmediatos de trastornos mentales del neurodesarrollo. La edad media de la cohorte nsASD (n = 82 meses, edad media 31,4 meses, rango 19-36 meses) no difirió de la edad media de la cohorte TSC (n = 44 meses, edad media 32,1 meses, rango 23-39 meses, p = 0,44), mientras que la cohorte TD (n = 18 meses, edad media 28,7 meses, rango 24-37 meses) fue significativamente más joven (p = 0,02 y p < 0,01, respectivamente). Se observaron diferencias significativas en cuanto al sexo: el cohorte TEA fue 83% masculino, el cohorte TSC fue 62% masculino y el cohorte TD fue 39% masculino (x2 = 16,0, p < 0,01).

Datos sobre epilepsia. Los datos sobre la epilepsia se obtuvieron mediante cuestionarios médicos provisionales de los padres y la revisión de los historiales médicos, cuando estaban disponibles. Dada la variabilidad de los datos clínicos sobre epilepsia disponibles en los estudios, se utilizó una medida estandarizada de la gravedad de la epilepsia, la Escala de Gravedad de la Epilepsia en la Primera Infancia (ETS), que se ha utilizado para cuantificar la gravedad de la epilepsia en niños con CET.¹⁷ Las variables incluyeron la edad al inicio de las crisis, el número e identidad de los fármacos antiepilépticos utilizados, la frecuencia de las crisis (diarias, semanales, mensuales), la respuesta al tratamiento (totalmente controlada, parcialmente controlada, refractaria) y la presencia de espasmos infantiles. Se recopilaron datos de epilepsia en cada momento de evaluación.

Pruebas conductuales. TSC y TD. La Escala de Mullen para el Aprendizaje Temprano (MSEL) es una medida cognitiva estandarizada para niños de 0 a 69 meses de edad, que evalúa la motricidad gruesa, la motricidad fina (MF), la recepción visual (RV), el lenguaje receptivo (LR) y el lenguaje expresivo (EL). Las puntuaciones brutas se convirtieron a puntuaciones T estandarizadas por edad, lo que facilita la distinción entre las puntuaciones normativas y desarrollo no normativo. También se calculó un cociente de desarrollo (CD) basado en un promedio de las puntuaciones de FM, VR, RL y EL.¹⁸

La ADOS es una evaluación semiestructurada, basada en el juego, con sondas estandarizadas y puntuación para la interacción social, la comunicación, las conductas repetitivas y el juego. Se ha demostrado que la ADOS tiene una excelente fiabilidad interevaluador entre examinadores con formación formal.¹⁹ Los diagnósticos de TEA se determinaron en función de los niños que cumplían los criterios de TEA en la ADOS, utilizando el algoritmo revisado junto con el criterio clínico.²⁰ Métodos estadísticos y resultados. Para el primer conjunto de análisis, se identificaron cuatro grupos: TSC/TEA (n = 18), TSC/sin TEA (n = 18), TEA no asociado (n = 82) y TD (n = 16).

Medidas cognitivas. Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas, con el factor intersujetos del grupo (TSC/sin TEA, TSC/TEA, TEA no asociado, TD) y el factor intrasujetos del dominio cognitivo (FM, VR, RL, EL).

Análisis del perfil ADOS. Se realizó un ANOVA de medidas repetidas con el factor inter-sujetos del grupo y los factores intra-sujetos de cada ítem ADOS en los dominios de comunicación social y comportamiento repetitivo/interés restringido.

Se realizaron análisis post hoc comparando las puntuaciones medias del ADOS y la interacción grupal del ítem 3 entre todos los pares. Los ítems incluidos en el ADOS fueron los de Interacción Social Recíproca y los de Conductas Restringidas y Repetitivas.

Características clínicas de la CET/TEA. Para los análisis específicos de la CET, solo se compararon dos grupos: CET/TEA frente a CET/sin TEA. Se realizaron pruebas t para muestras independientes para comparar los grupos según las puntuaciones T de los dominios MSEL (FM, VR, EL, RL) y la puntuación estándar general (DQ). Se utilizaron pruebas t para muestras independientes para comparar los grupos según variables continuas, como la edad al inicio de las crisis y el número de antiepilépticos; se utilizaron pruebas χ^2 para comparar los grupos según variables categóricas: antecedentes de espasmos activos, frecuencia de las crisis (diaria, semanal, mensual) y respuesta al tratamiento (controlada/sin crisis, parcialmente controlada/frecuencia reducida, refractaria/sin cambios en la frecuencia de las crisis).

RESULTADOS Función cognitiva. Se recopilaron datos de 16 niños con trastorno de la personalidad (TD), 82 con trastorno del espectro autista (TEA) y 36 con trastorno de la personalidad (TSC). De los 36 niños pequeños con TSC, 18 (50%) cumplieron los criterios de TEA. La edad media de cada grupo fue la siguiente: TD: 29,2 meses (DE: 6,1); TEA no asociado: 31,4 meses (DE: 3,2); TSC/sin TEA: 34,6 meses (DE: 3,9); y TSC/TEA: 32,0 meses (DE: 5,8). En un análisis de perfil de los 4 grupos, se observaron efectos principales del dominio cognitivo (F3,390 5 8,3,

$p < 0,01$) y el grupo ($F_{3,130} = 26,8$, $p < 0,01$) pero ninguna interacción del dominio del grupo 3 ($F_{9,390} = 1,6$, $p = 0,11$), lo que sugiere que si bien el nivel general de cognición difirió entre los 4 grupos, no hubo un perfil único de deterioro cognitivo asociado con cada grupo. Los análisis post hoc del efecto del grupo mostraron que mientras que la media marginal estimada de las puntuaciones de cognición del grupo TD (EMM 56,1) fue significativamente más alta que cualquiera de los otros grupos (TSC/sin TEA: EMM: 41,6, $p < 0,01$; nsTEA: EMM: 30,8, $p < 0,01$; y TSC/TEA: EMM: 26,9, $p < 0,01$), y TSC/sin TEA fue significativamente más alto que nsTEA ($p < 0,01$) y TSC/TEA ($p < 0,01$), no hubo diferencia significativa en la cognición entre el cohorte nsTEA y el TSC/TEA ($p = 0,19$) (figura 1).

Características del autismo. El ANOVA se realizó controlando el DQ. Solo se incluyeron participantes con puntuación DQ y módulo 1 de ADOS, lo que resultó en una muestra de 8 participantes con trastorno bipolar (TD), 81 con TEA no asociado (TEA), 12 con TSC/sin TEA y 17 con TSC/TEA. Se observaron diferencias significativas en el DQ entre estos 4 subgrupos de participantes ($F_{3,121} = 34,06$, $p < 0,0001$) y una interacción del grupo del factor 3 ($F_{3,121} = 33,6$, $p < 0,001$) (figura 2). Los análisis post hoc (tabla 1) revelaron que estos efectos de grupo y del ítem del grupo 3 se debieron a una diferencia entre TSC/TEA y

TSC/sin TEA, TSC/TEA y TD, y TEA no asociado con TD. No se observaron diferencias significativas entre TEA no asociado y TEA/TSC en la media ni en el patrón de las puntuaciones ADOS, ni diferencias significativas entre TD y TSC/sin TEA (figura 2 y tabla 1). Consulte la figura e-1 en el sitio web de Neurology® (Neurology.org) para ver el rango de puntuaciones de los ítems por grupo.

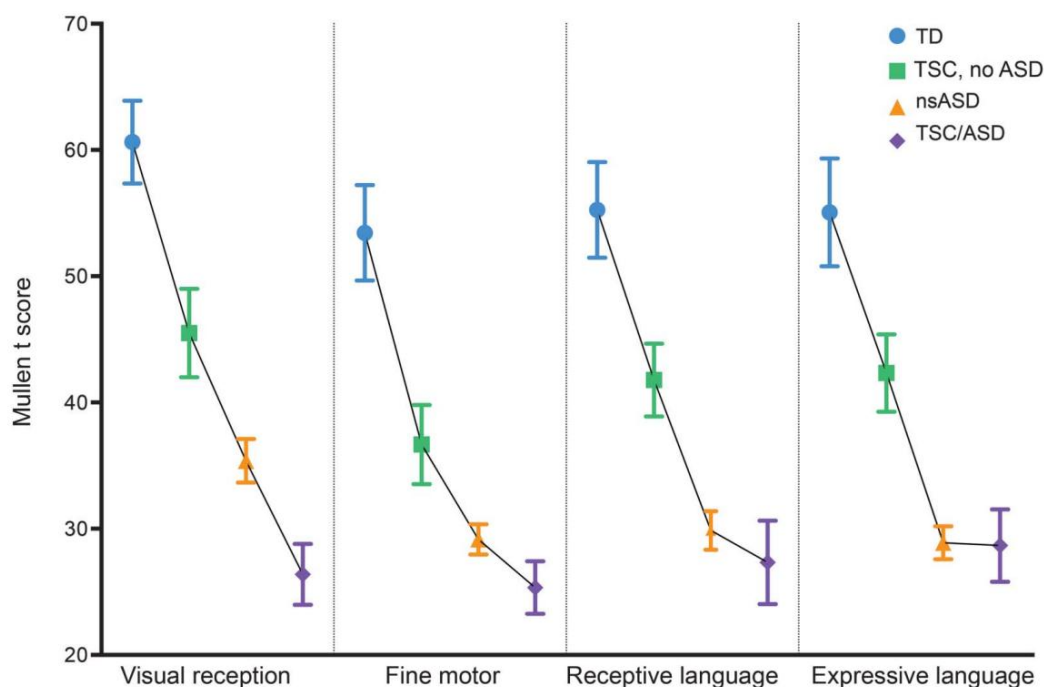
Caracterización de TSC/TEA. El 68,2 % ($n = 15$) de los niños con TSC y TEA se sometió a pruebas genéticas; de ellos, el 73,3 % ($n = 11$) presentó mutaciones en el gen TSC2 y el 26,7 % ($n = 4$) en el gen TSC1. El 68,2 % ($n = 16$) de los niños con TSC/sin TEA se sometió a pruebas genéticas; de ellos, el 93,7 % ($n = 15$) presentó mutaciones en el gen TSC2 y el 6,3 % ($n = 1$) en el gen TSC1. Se observaron diferencias significativas en las puntuaciones de todos los dominios del MSEL entre los niños con TEA.

y sin TEA en TSC, con el grupo con TEA mostrando un deterioro significativamente mayor en todos los dominios (véase la figura e-2). No se observaron diferencias significativas en las características de la epilepsia entre los grupos (véanse las tablas 2 y e-1).

DISCUSIÓN Examinamos los perfiles de síntomas del TEA en niños pequeños con TSC para determinar si (1) existían perfiles de comunicación social distintivos que caracterizaran este síndrome genético, (2) el retraso global del desarrollo confundiría la identificación de los síntomas del autismo, y (3) la gravedad de la epilepsia difería según el diagnóstico de TEA. La TSC se ha diagnosticado durante

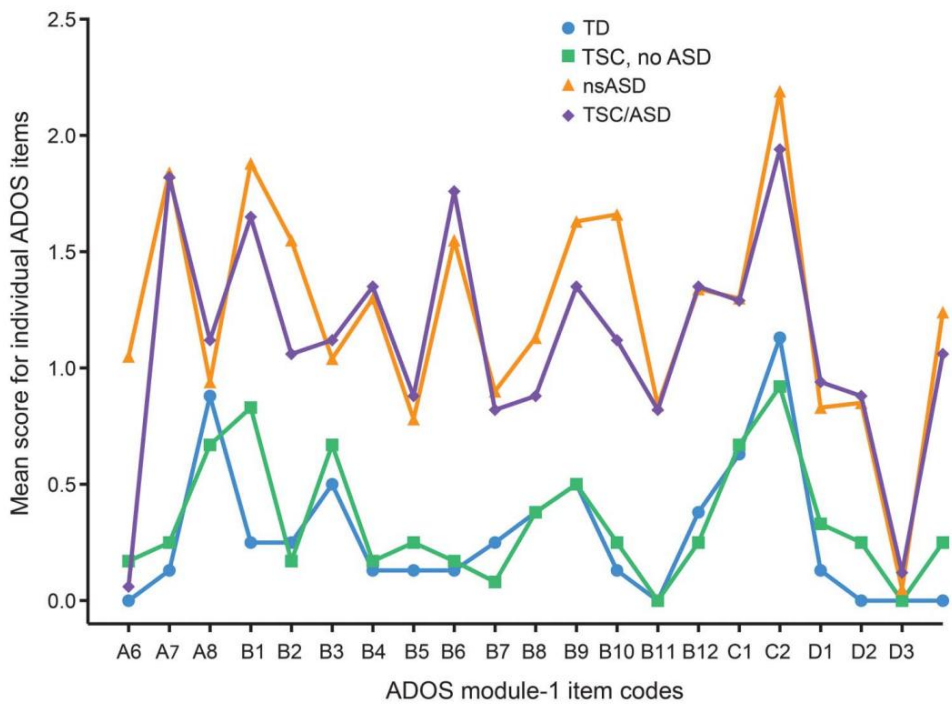
Figura 1

Dominios cognitivos en 4 grupos: desarrollo típico (TD), complejo de esclerosis tuberosa (TSC)/sin trastorno del espectro autista (TEA), TEA no síndrómico (nsTEA) y TSC/TEA



Puntuaciones T de Mullen según grupos de TEA en niños con TSC, TD y TEA no síndrómico.

Figura 2 Comparación a nivel de ítem de las puntuaciones de la Escala de Observación Diagnóstica del Autismo (ADOS) en 4 grupos: Desarrollo típico (TD), complejo de esclerosis tuberosa (TSC)/sin trastorno del espectro autista (TEA), TEA no síndrómico (TEA no síndrómico) y TSC/TEA



Perfiles ADOS a nivel de ítem para cada grupo: TD, TSC/sin TEA, nsTEA, TSC/TEA.

Se ha considerado un modelo ideal para estudiar el desarrollo del TEA, no sólo por su alta prevalencia del TEA en la esclerosis tuberosa, sino también porque la esclerosis tuberosa a menudo se diagnostica antes del inicio del desarrollo atípico. El TEA es un diagnóstico conductual, no etiológico, sobre los déficits centrales en la función de comunicación social y la presencia de conductas repetitivas y restringidas intereses. Con los avances en el diagnóstico molecular métodos, un número creciente de etiologías genéticas Se han identificado que conducen a un diagnóstico de TEA, Con hasta un 20% de niños con TEA diagnosticados con una variante genética causal.²¹ Sin embargo, pocos estudios Han examinado si son nosológicamente distintos

Los síndromes demuestran convergencia en los síntomas del autismo, particularmente en comparación con los niños con TEA no especificado. Si identificáramos comportamientos que pudieran distinguir síndromes específicos, podríamos... Desarrollar estrategias de intervención más específicas que De hecho, tienen su raíz en subgrupos etiológicos y no simplemente basado en clasificaciones diagnósticas. En nuestro estudio prospectivo de niños con CET, Se encontró que la desaceleración del desarrollo en la cognición no verbal predijo el TEA, lo que destaca la fuerte comorbilidad del retraso del desarrollo y el TEA en la TSC,¹⁴ y planteando la cuestión de si el TEA en la CET En realidad refleja un deterioro cognitivo más global. más que déficits específicos en la comunicación social. Para examinar los perfiles de comunicación social, utilizamos ADOS, una evaluación estandarizada basada en el juego, con una métrica de puntuación de gravedad calibrada.²⁰ ADOS Es una medida basada en el juego de las habilidades de comunicación social. que tenga en cuenta la edad y el nivel de idioma en el cuantificación de habilidades discretas, como señalar, hacer gestos, contacto visual y disfrutar de la compañía. Si bien no Requerido para fines de diagnóstico en el ámbito clínico, el ADOS es ampliamente utilizado por investigadores y médicos por su fiabilidad y capacidad para detectar Deficiencias que pueden pasar desapercibidas en una entrevista diagnóstica o una evaluación clínica breve. Diagnóstico de TEA en Los resultados de la ADOS se obtienen a partir de una puntuación umbral, pero esto El umbral se puede alcanzar a través de una amplia gama de puntuaciones a nivel de ítem. Por lo tanto, el ADOS tiene la

Tabla 1 Comparación a nivel de ítem de la Escala de Observación Diagnóstica del Autismo Puntuaciones (ADOS) en los grupos: desarrollo típico (TD), complejo de esclerosis múltiple (TSC)/sin trastorno del espectro autista (TEA), TEA no síndrómico (TEA no síndrómico), TSC/TEA		
Grupos	¿Diferencia de medias?	¿Diferencia de patrón?
TSC/sin TEA—TSC/TEA	Sí: p, 0,01	Sí: p 5 0,04
TSC/sin TEA—TD	Sí: p 5 0,03	N.º: pág. 5 0,93
TSC/sin TEA—nsTEA	Sí: p, 0,01	Sí: p, 0,01
TSC/ASD—TD	Sí: p, 0,01	Sí: p, 0,01
TSC/TEA—nsTEA	N.º: pág. 5 0,60	N.º: p 5 0,06
	Sí: p, 0,01	Sí: p, 0,01

Se utilizó el análisis de varianza de medidas repetidas para obtener la diferencia de medias y el patrón. diferencia en la ADOS entre grupos.

Tabla 2 Características de la epilepsia: complejo de esclerosis tuberosa (CET)/trastorno del espectro autista (TEA) vs. CET/ sin TEA				
	TSC/sin ASDa	TSC/ASDa	Estadística de prueba	Valor p
Convulsiones pasadas o actuales	16	18		
Edad al inicio de las convulsiones, meses	6.86 (6.69)	4.63 (5.81)	F1,32 5 1.10	0.31
Historia de espasmos	50.0% (8)	72.2% (13)	x2 (1) 5 1.78	0.29
Número de DEA	1,93 (1,10)	1,88 (1,31)	F1,29 5 0.02	0.89
Frecuencia de convulsiones en el momento de la última evaluación diagnóstica	Nunca: 33,3% (5)	Nunca: 42,9% (6)	x2 (3) 5 0.56	0,91
	Mensual: 33,3% (5)	Mensual: 21,4% (3)		
	Semanal: 6,7% (1)	Semanal: 7,1% (1)		
	Diariamente: 26,7% (4)	Diariamente: 28,6% (4)		
	Completo: 7	Completo: 5		
Estado de la convulsión en el momento de la última evaluación diagnóstica	Parcial: 5	Parcial: 3		
	Refractario: 2	Refractario: 4		

Abreviatura: AED 5 fármaco antiepiléptico.

Se utilizaron pruebas t de muestras independientes para comparar grupos según la edad al inicio de las convulsiones y el número de FAE; se utilizaron pruebas x2. Se utiliza para comparar grupos según variables categóricas: antecedentes de espasmos, respuesta de las convulsiones a los medicamentos y frecuencia de convulsiones. La identidad de los FAE se informa aquí en el momento de la última evaluación diagnóstica. Frecuencia de convulsiones y El estado de las convulsiones se informa desde la última evaluación diagnóstica. El estado de las convulsiones en el momento de la última evaluación diagnóstica es informado como completo (sin convulsiones con tratamiento con AED), parcial (reducción en la frecuencia de convulsiones con tratamiento con AED) y refractario (sin reducción en la frecuencia de convulsiones con tratamiento con AED).

^a Un total de 16/18 niños con CET/sin TEA tenían epilepsia, mientras que 18/18 de los niños con TEA tenían epilepsia. Solo aquellos Los niños con epilepsia se incluyeron en los análisis de esta tabla.

potencial para detectar diferencias sutiles en los comportamientos en todo el espectro del autismo.

El cincuenta por ciento de nuestra cohorte de TSC cumplió los criterios para TEA, en consonancia con estudios previos en TSC.5,14 Resultados reveló que los niños con TSC y TEA demostraron

Estratar un perfil del deterioro de la comunicación social que, a nivel de comportamiento, era prácticamente idéntico a la de los niños con TEA no neurotípico; de hecho, no hubo marcadores individuales que diferenciaban a los dos grupos.

Esta convergencia se observó en el contexto de alta comorbilidad entre TEA y deterioro cognitivo

Tanto en el grupo TSC/TEA como en el grupo TEA no asociado. La comorbilidad del TEA en el TSC está bien establecida.

En estudios retrospectivos,22–24 prospectivos,5,14,25 y metaanalíticos6 . Hasta la fecha, la mayoría de los estudios sobre CET han

Se centraron en grupos de mayor edad, tratando el TEA como un resultado categórico para la clasificación y se han basado en

en el informe de los padres para los diagnósticos, que pueden ser limitados en un niño con múltiples desafíos médicos que pueden

disimulan la atención de los padres a las sutiles manifestaciones del desarrollo. Nuestros resultados refuerzan la utilidad de

La ADOS como medida diagnóstica para el TEA en la CET,

ya que diferencia grupos según el diagnóstico de TEA. La sorprendente convergencia de los síntomas del autismo en

El TSC/TEA y el TEA no asociado, a pesar de la variabilidad en las vías de esos déficits, sugiere que los mecanismos subyacentes a los retrasos en la comunicación social pueden

no conducen a la expresión de fenotipos conductuales distintos (en otras palabras, estos comportamientos son verdaderamente

“vías comunes finales”) o que las medidas de comportamiento por sí solas pueden no capturar información sutil, pero significativa,

Distinciones en las habilidades que pueden orientar mejor las estrategias de intervención y los objetivos del tratamiento. También es posible que en esta etapa temprana del desarrollo, cuando

Los diagnósticos apenas se están realizando, el rango de potenciales Los comportamientos sociales y comunicativos son estrechos, por lo que

Los síntomas no diferencian subtipos etiológicos.

La diferenciación puede ocurrir más tarde en el desarrollo,

a medida que surgen comorbilidades y el efecto de la DI en la vida posterior

El desarrollo se hace más pronunciado.

Sin embargo, contrariamente a esa hipótesis, existen datos tanto neuronales como conductuales en niños mayores que

apuntan hacia una convergencia continua entre TSC/ASD y nsASD, potencialmente sugestivo de un común final

camino hacia los deterioros de la comunicación social. Utilizando EEG, alteraciones comunes en la topología de la red

Se han encontrado en TSC/ASD y nsASD, marcados por

Reducción de la coherencia a largo plazo en individuos de un amplio rango de edad (desde la infancia hasta la primera infancia).

edad adulta).26 A nivel conductual, hay una mayor

grado de convergencia entre el TEA informado por los padres

Sintomatología en niños (aproximadamente a los 10 años de edad) con TSC y nsTEA que otros de alto riesgo

grupos (como el síndrome de Down y el síndrome de Klinefelter).27

Nuestros hallazgos extienden esta línea de investigación a

muestran convergencia a nivel de ítem basada en la observación directa en déficits de comunicación social entre TSC/

TEA y NSEA dentro de los primeros 3 años de vida.

También examinamos directamente la epilepsia y la función cognitiva en niños pequeños con TSC que tenían y no tenían

Cumplir los criterios de TEA para destacar las posibles vías que contribuyen a la manifestación de TEA en la CET. Existe una rica literatura que respalda la comorbilidad de la epilepsia y los trastornos del neurodesarrollo en la CET.^{2,4,28} En particular, la aparición temprana de convulsiones y la presencia de espasmos infantiles se han asociado fuertemente con el deterioro cognitivo y del neurodesarrollo, lo que lleva a la pregunta de la relación temporal entre la epilepsia y los trastornos del neurodesarrollo en la CET.¹³ Si bien hubo una tendencia

Hacia una mayor carga de epilepsia en el grupo TSC/TEA, basada en tasas más altas de espasmos infantiles y una edad más temprana al inicio de las convulsiones, los resultados no fueron estadísticamente significativos. En parte, esta falta de significancia puede reflejar el pequeño tamaño de la muestra. La ausencia de una diferencia significativa también puede deberse al hecho de que la mayoría de los niños tenían un diagnóstico de epilepsia, lo que limita la variabilidad de las características de la epilepsia. Lo más probable es que estos datos respalden la afirmación de que se requieren medidas más refinadas de la epilepsia y el estado neurofisiológico subyacente para comprender la relación entre la epilepsia y el TEA. También destacan el hecho de que otros factores neurobiológicos (como la carga tuberosa, la conectividad o los antecedentes genéticos) probablemente contribuyan a las secuelas del neurodesarrollo de la TSC.

Finalmente, el grupo con TSC/sin TEA requiere mayor consideración. A pesar de presentar una carga de epilepsia similar, estos niños pequeños mantuvieron habilidades cognitivas superiores a las de cualquiera de los dos grupos con TEA y mostraron perfiles típicos de síntomas de comunicación social. La naturaleza del diseño longitudinal del estudio y el reclutamiento temprano podrían seleccionar niños con mayor funcionalidad que, de otro modo, no serían monitoreados por sus médicos. Esta cohorte ofrece una oportunidad única y valiosa para identificar los factores conductuales o neurobiológicos (como los antecedentes genéticos) y los mecanismos compensatorios resultantes que pueden distinguir a estos niños en la infancia temprana y explicar su función neurodesarrollo relativamente preservada. Esta información podría fundamentar estrategias para mejorar los resultados en aquellos niños sin estos factores protectores o compensatorios.

Nuestros resultados refuerzan la necesidad de realizar pruebas de detección del desarrollo en todos los niños con CET, con especial atención a las características del TEA durante los primeros 3 años de vida. Además, estos hallazgos requieren un estudio de la Inteligencia Emocional (IE) en niños pequeños con CET, con estrategias de tratamiento enfocadas en la función de comunicación social, y una comparación directa de los resultados de diversas intervenciones para el autismo y, posiblemente, entre subgrupos dentro del espectro autista. Dada la alta tasa de TEA y la aparición de retrasos cognitivos en los primeros 2 años de vida, los estudios de intervención podrían requerir un enfoque escalonado.

enfoque, con un objetivo inicial de apoyar los dominios del desarrollo global, seguido de enfoques más específicos e informados sobre el desarrollo que se centran en las habilidades de comunicación social, antes de la aparición de los síntomas del autismo.

CONTRIBUCIONES DEL AUTOR

El Dr. Jeste fue el principal responsable del diseño del estudio, la supervisión de la adquisición de datos, el análisis de datos clínicos y de comportamiento, y la preparación del manuscrito. El Dr. Varcin participó activamente en el procesamiento y análisis de datos clínicos, así como en la preparación y revisión del manuscrito. El Dr. Hellemann fue el principal responsable del análisis estadístico de datos y contribuyó a la preparación del manuscrito. El Dr. Gulsrud participó activamente en la recopilación de datos, el procesamiento y el análisis de datos clínicos, así como en la preparación y revisión del manuscrito. El Dr. Bhatt participó activamente en el análisis de datos, la preparación y revisión del manuscrito. El Dr. Wu participó en el diseño del estudio, el análisis de datos clínicos, y la preparación y revisión del manuscrito. El Dr. Sahin participó en el diseño del estudio y la preparación del manuscrito. El Dr. Nelson fue el principal responsable del diseño del estudio, la implementación del estudio, el análisis de datos, y la preparación y revisión del manuscrito.

FINANCIACIÓN DE ESTUDIOS

Con apoyo del Departamento de Defensa (DOD CDMRP TSCRP: 2011-2014) y UCLA CTRC UL1TR000124.

DIVULGACIÓN: S. Jeste

es consultor de Roche Pharmaceuticals y miembro del consejo asesor profesional de la Alianza para la Esclerosis Tuberosa. K. Varcin, G. Hellemann, A. Gulsrud, R. Bhatt y C. Kasari no declaran ninguna declaración relevante para el manuscrito. J. Wu forma parte del consejo asesor profesional de la Alianza para la Esclerosis Tuberosa; ha recibido honorarios y forma parte del consejo asesor científico y de la mesa de ponentes de Novartis Pharmaceuticals Inc. y Lundbeck. M. Sahin recibe

Recibe apoyo de investigación de Novartis y Shire, y forma parte del Consejo Asesor Científico de Sage Therapeutics. El Dr. Nelson no declara ninguna divulgación relevante para el manuscrito. Visite Neurology.org para consultar la información completa.

Recibido el 24 de noviembre de 2015. Aceptado en forma final el 17 de mayo de 2016.

REFERENCIAS

1. Crino PB. Neurobiología evolutiva del complejo de esclerosis tuberosa. *Acta Neuropathol* 2013;125:317–332.
2. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Aspectos neurológicos y neuropsiquiátricos del complejo de esclerosis tuberosa. *Lancet Neurol* 2015;14:733–745.
3. de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND) y la lista de verificación TAND. *Pediatr Neurol* 2015;52:25–35.
4. Bolton PF, Park RJ, Higgins JN, Griffiths PD, Pickles A. Determinantes neuroepilépticos de los trastornos del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa. *Brain* 2002;125:1247–1255.
5. Jeste SS, Sahin M, Bolton P, Ploubidis GB, Humphrey A. Caracterización del autismo en niños pequeños con complejo de esclerosis tuberosa. *J Child Neurol* 2008;23:520–525.
6. Richards C, Jones C, Groves L, Moss J, Oliver C. Prevalencia de la fenomenología del trastorno del espectro autista en trastornos genéticos: una revisión sistemática y metanálisis. *Revista de Psiquiatría* 2015;2:909–916.
7. Datta AN, Hahn CD, Sahin M. Presentación clínica y diagnóstico del complejo de esclerosis tuberosa en la infancia. *J Child Neurol* 2008;23:268–273.
8. Bateup HS, Johnson CA, Deneff CL, Saulnier JL, Kornacker K, Sabatini BL. El desequilibrio sináptico excitatorio/inhibitorio provoca hiperexcitabilidad hipocámpal en modelos murinos de esclerosis tuberosa. *Neuron* 2013;78:510–522.

9. Tye C, Bolton P. Anormalidades de la conectividad neuronal en el autismo: perspectivas del modelo de esclerosis tuberosa. *BMC Med* 2013;11:55.
10. Tsai PT, Hull C, Chu Y, et al. Comportamiento similar al autismo y disfunción cerebelosa en ratones mutantes Tsc1 de células de Purkinje. *Naturaleza* 2012;488:647–651.
11. Davis PE, Peters JM, Krueger DA, Sahin M. Esclerosis tuberosa: una nueva frontera en el tratamiento dirigido del autismo. *Neuroterapéutica* 2015;12:572–583.
12. Moss J, Howlin P. Trastornos del espectro autista en síndromes genéticos: implicaciones para el diagnóstico, la intervención y la comprensión de la población con trastornos del espectro autista en general. *J Intellect Disabil Res* 2009;53:852–873.
13. van Eeghen AM, Pulsifer MB, Merker VL, et al. Comprensión de las relaciones entre el autismo, la inteligencia y la epilepsia: un enfoque interdisciplinario. *Dev Medicine Child Neurol* 2013;55:146–153.
14. Jeste SS, Wu JY, Senturk D, Varcin K, et al. Trayectorias tempranas del desarrollo asociadas con TEA en bebés con complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología* 2014;83:160–168.
15. Lord C, Storoschuk S, Rutter M, Pickles A. Uso del ADI-R para diagnosticar el autismo en preescolares. *Infant Ment Health J* 1993;14:234–252.
16. Lord C, Rutter M, DiLavore PC, Risi S. Programa de Observación Diagnóstica del Autismo. Los Ángeles: Servicios Psicológicos Occidentales; 2001.
17. Humphrey A, Ploubidis GB, Yates JR, Steinberg T, Bolton PF. Escala de Gravedad de la Epilepsia en la Primera Infancia (E-Chess). *Epilepsy Res* 2008;79:139–145.
18. Mullen EM. Escalas Mullen de aprendizaje temprano: Edición AGS. Circle Pines, MN: Servicio de Orientación Estadounidense; 1995.
19. Lord C, Risi S, Lambrecht L, et al. El programa genérico de observación diagnóstica del autismo: una medida estándar de la interacción social y déficits de comunicación asociados con el espectro del autismo. *J Autism Dev Disord* 2000;30:205–223.
20. Gotham K, Risi S, Pickles A, Lord C. El Esquema de Observación Diagnóstica del Autismo: algoritmos revisados para mejorar la validez diagnóstica. *J Autism Dev Disord* 2007;37:613–627.
21. Jeste SS, Geschwind DH. Desentrañar la heterogeneidad del trastorno del espectro autista mediante hallazgos genéticos. *Nat Rev Neurol* 2014;10:74–81.
22. Prather P, de Vries P. Aspectos conductuales y cognitivos del complejo de esclerosis tuberosa. *J Child Neurol* 2004;19:666–674.
23. de Vries PJ, Hunt A, Bolton PF. Psicopatologías de niños y adolescentes con complejo de esclerosis tuberosa (CET): una encuesta postal a familias del Reino Unido. *Eur J Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:16–24.
24. Curatolo P, Napolioni V, Moavero R. Trastornos del espectro autista en la esclerosis tuberosa: vías patogénicas e implicaciones para el tratamiento. *J Child Neurology* 2010;25: 873–880.
25. Humphrey A, Williams J, Pinto E, Bolton PF. Estudio longitudinal prospectivo del desarrollo cognitivo temprano en la esclerosis tuberosa: un estudio clínico. *Eur J Child Adolesc Psychiatry* 2004;13:159–165.
26. Peters JM, Taquet M, Vega C, et al. Redes funcionales cerebrales en autismo síndrómico y no síndrómico: un estudio grafoteórico de la conectividad EEG. *BMC Med* 2013;11:54.
27. Bruining H, Eijkemans MJ, Kas MJ, Curran SR, Vorstman JA, Bolton PF. Firmas conductuales relacionadas con trastornos genéticos en el autismo. *Mol Autism* 2014;5:11.
28. Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF. Dificultad de aprendizaje y epilepsia en una muestra epidemiológica de individuos con complejo de esclerosis tuberosa. *Psychol Med* 2003;33:335–344.

AAN se compromete a marcar la diferencia: AAN 2017

Programa de Investigación

El ambicioso Programa de Investigación 2017 de la AAN ofrece 20 oportunidades, incluidos dos nuevos premios financiados por la AAN: \$450,000 para investigadores jóvenes interesados en investigación clínica, traslacional o básica; y \$130,000 para capacitación en investigación en ciencias básicas.

Hay dos becas adicionales no específicas de ninguna enfermedad disponibles para investigación clínica y práctica; otras oportunidades de financiación específicas incluyen apoyo para investigación en ELA, enfermedad de Alzheimer, ataxia, epilepsia, esclerosis múltiple, distrofia muscular, enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular y síndrome de Tourette.

¡Visite AAN.com/view/ResearchProgram para obtener más información y presentar su solicitud antes de la fecha límite del 1 de octubre de 2016!

La AAN está comprometida a hacer una profunda diferencia en las vidas de los investigadores al promover la investigación y la capacitación en neurología y neurociencia, lo que a su vez hará una diferencia en las vidas de los pacientes con enfermedades cerebrales.