



UNIVERSIDAD DE CHILE



Reunión Clínica Esclerosis Tuberosa y Trastornos del comportamiento

Dra. Lily Arriagada P.
Residente Psiquiatría Infantil

Dra. Alejandra Hernández
Neuróloga Infantil

HSBA
4 de Marzo de 2016

Temario

- Definición CET
- Manifestaciones sistémicas
- Manifestaciones neuropsiquiátricas (TAND)
- Fisiopatología de los trastornos del comportamiento
- Tratamiento farmacológico e interacciones
- Tratamiento multidisciplinario
- Bibliografía

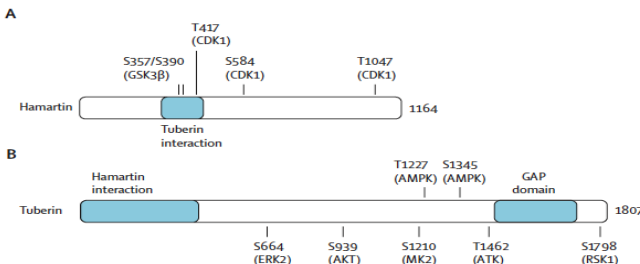


Esclerosis Tuberosa

- ✓ El complejo esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno neurocutáneo de base genética **autosómico dominante**. El 2º mas frecuente luego de NF.
- ✓ Se caracteriza por **afectación multisistémica**, con formación de **hamartomas** en diversos órganos: cerebro, corazón, piel, ojos, riñón, pulmón e hígado.
- ✓ El **fenotipo es muy variable**.
- ✓ **Incidencia:** 1 en 6.000 RN, 1 en 8.000 adultos
- ✓ Hombres y mujeres son afectados por igual.

Esclerosis Tuberosa

- ✓ En 85-90% de los pacientes con CET se detectan mutaciones en 1 de los genes supresores de tumor ***TSC1*** (crom 9) o ***TSC2*** (crom 16), que codifican para las proteínas **hamartina** y **tuberina** respectivamente
- ✓ 2/3 de los casos son de novo (60-70%)
- ✓ Las mutaciones de *TSC2* son cinco veces más frecuentes que en *TSC1* en casos esporádicos, sin embargo, la tasa es 1:1 en los casos familiares
- ✓ Casos con mutaciones en ***TSC2*** tienden a presentar un **fenotipo más severo** con una alta frecuencia de discapacidad intelectual, convulsiones de inicio precoz y compromiso renal extenso

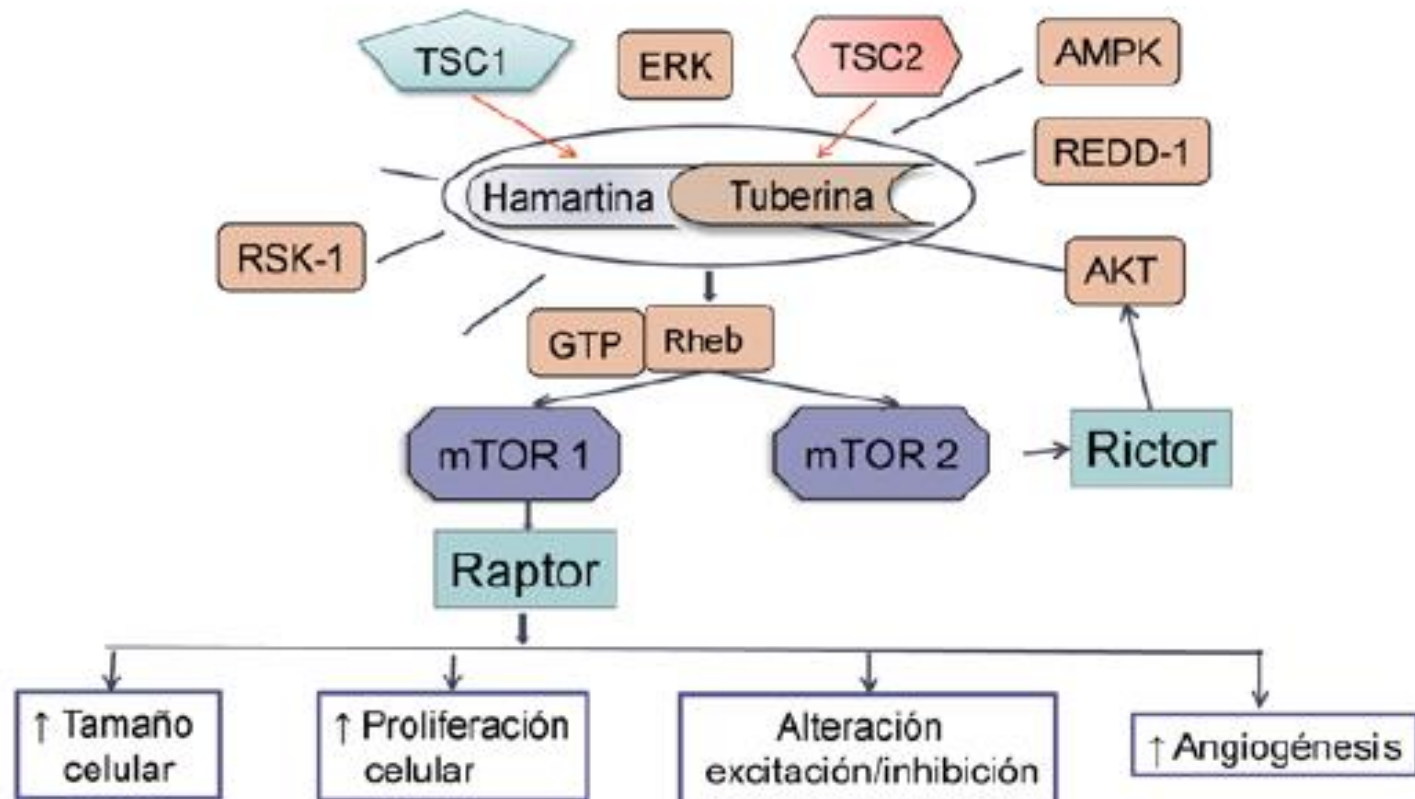


Pediatr Integral 2015; XIX (8): 565 – 571
Lancet 2008; 372: 657–68

Pediatrics 2011 Jan;127(1):e117-25

European Journal of Human Genetics (2006) 14, 1065–1073

Esclerosis Tuberosa



Esclerosis Tuberosa

Actualización de criterios diagnósticos del Complejo de Esclerosis Tuberosa CET 2012

Criterios de diagnóstico genético

La identificación de cualquier (TSC1 o TSC2) mutación patógena en ADN de tejido normal es suficiente para hacer un diagnóstico definitivo de CET.

Una mutación patógena se define como una mutación que inactiva claramente la función de las proteínas TSC1 o TSC2, impide la síntesis de proteínas o es una mutación cuyo efecto sobre la función de la proteína ha sido establecido por la evaluación funcional.

Otras variantes de TSC1 o TSC2 cuyo efecto sobre la función es menos cierto no cumplen con estos criterios, y no son suficientes para hacer una el diagnóstico definitivo de CET.

Tenga en cuenta que en un 10% a 25% de los pacientes CET no se logra identificar una mutación por la prueba genética convencional, y un resultado normal no excluye CET, ni tendrá ningún efecto sobre el uso de los criterios de diagnóstico clínico para diagnosticar el CET.

Esclerosis Tuberosa

Actualización de criterios diagnósticos del Complejo de Esclerosis Tuberosa CET 2012

Criterios Mayores

1. Máculas hipomelanóticas (≥ 3 , diámetro de al menos 5 mm)
2. Angiofibromas (≥ 3) o placa cefálica fibroso
3. Fibromas ungueales (≥ 2)
4. Parche Shagreen
5. Hamartomas retinianos múltiples
6. Displasias corticales *
7. Nódulos subependimarios
8. Astrocitoma Subependimario de células gigantes
9. Rabdomioma cardíaco
10. Linfangioleiomiomatosis (LAM) **
11. Angiomiolipoma renal (≥ 2) **

Criterios Menores

1. Lesiones en la piel tipo "confeti"
2. Piquetes en esmalte dental (> 3)
3. Los fibromas intraorales (≥ 2)
4. Parche acrómico de retina
5. Quistes renales múltiples
6. Hamartomas no renales

Diagnóstico definitivo: 2 criterios mayores o 1 criterio mayor con 2 criterios menores

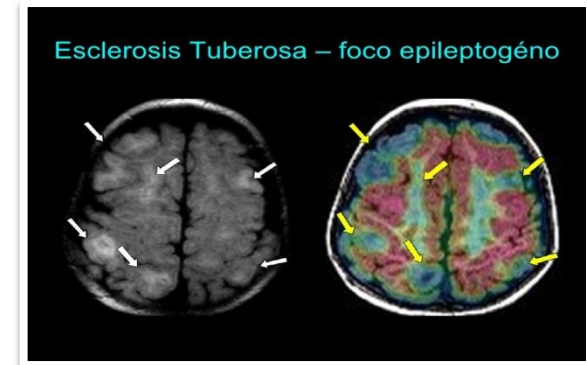
Diagnóstico posible : 1 criterio mayor o 2 criterios menores

* Incluye los tubérculos y líneas de migración radiales en sustancia blanca.

** Una combinación de 2 criterios mayores (LAM y ANGIOMIOLIPOMAS) sin otros criterios no cumple los criterios para un diagnóstico definitivo.

Esclerosis Tuberosa: Manifestaciones Sistémicas

- *Neurológicas (en 90% de CET):*
Epilepsia 75-90%
- *Dermatológicas (en 96%):*
Manchas acrómicas
Angiofibromas faciales
- *Cardiacas:* Rabdomiomas cardíacos 45%
- *Renales*
- *Pulmonares*
- *Oftalmológicas*
- *Neuropsiquiátricas*



Pediatr Integral 2015; XIX (8): 565 – 571

Epilepsy & Behavior 13 (2008) 505–510

Neurocutaneous syndromes: Behavioral features, *Epilepsy & Behavior* 7 (2005) 133–142.

" Dificultades de Conducta "

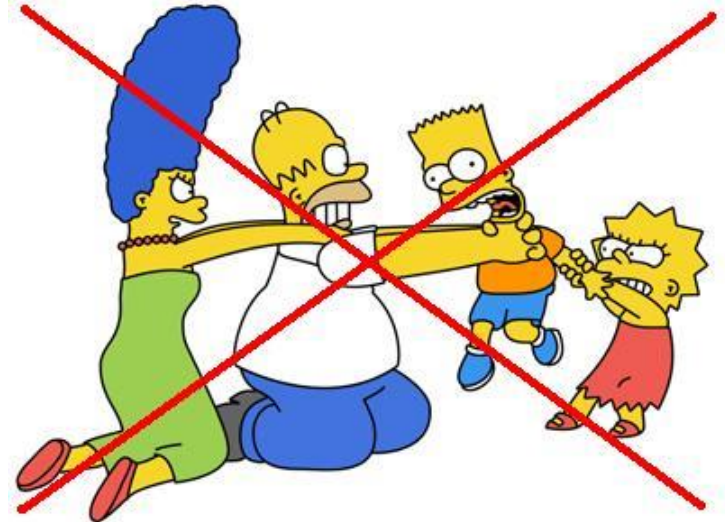
Se definen como síntomas o problemas identificados en la vida diaria por los padres, cuidadores , maestros u otros.

El 50% de pçtes con CET presenta estas dificultades.

Con DI 60-70%
Sin DI 20-30%

Incluyendo:

- Arranques de agresividad
- Rabietas persistentes y graves
- Hiperactividad , inquietud , impulsividad , pobre capacidad de concentración
- Ansiedad
- Depresión
- Otros comportamientos perturbadores (autolesión)



Trastornos neuropsiquiátricos asociados a Esclerosis Tuberosa

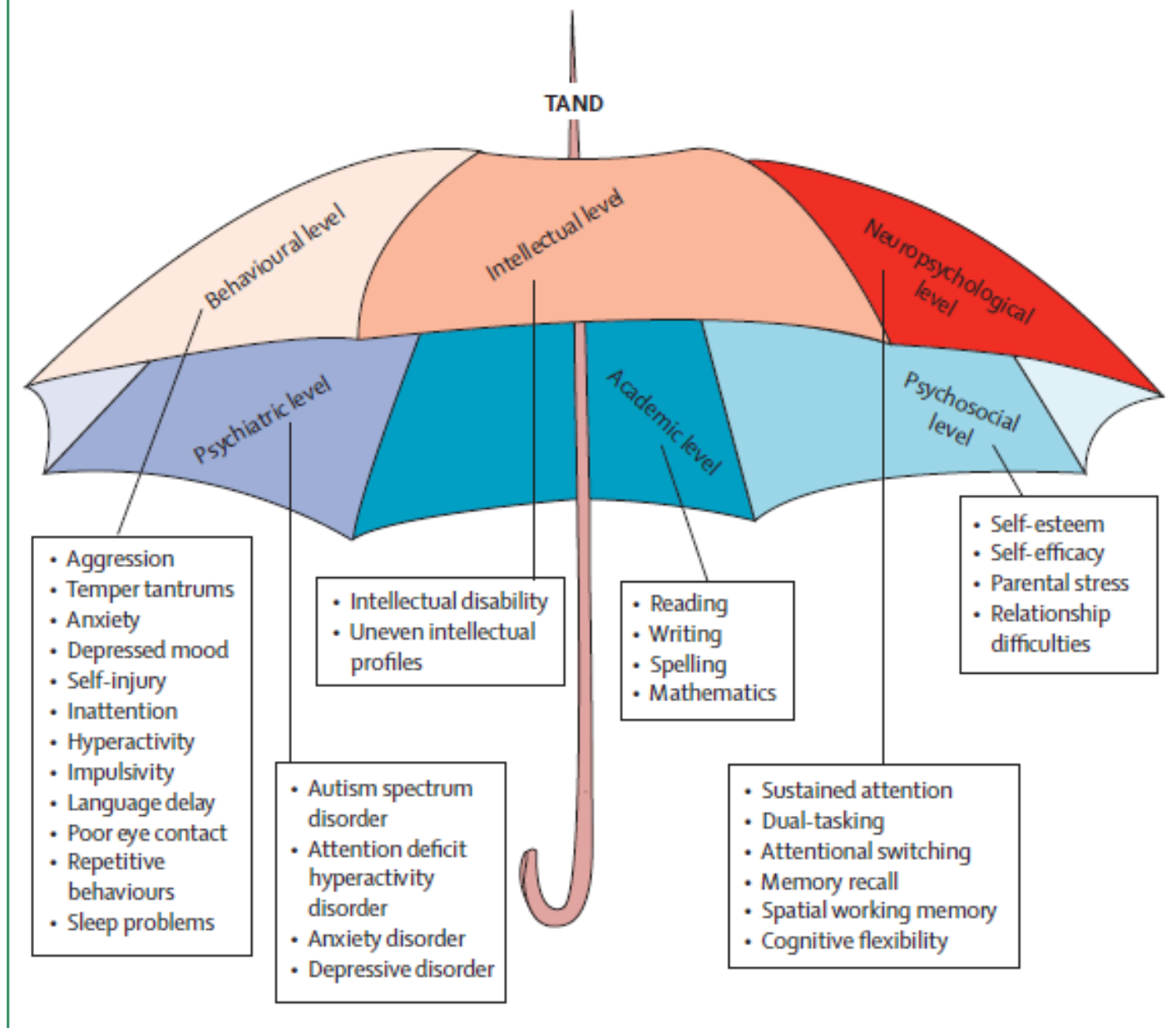


Figure 4: TAND

TAND is used as an umbrella term to capture the range of neuropsychiatric disorders associated with tuberous sclerosis across different levels of investigation. TAND=tuberous-sclerosis-associated neuropsychiatric disorders.

Esclerosis Tuberosa: Manifestaciones Neuropsiquiátricas



TEA 50-75%
(C/DI 60% V/S S/DI 6%)

10X Población General



TDAH 50%



Trastornos del aprendizaje



DI (IQ Normal 70%, IQ < 30%)



Trastornos Psiquiátricos

Esclerosis Tuberosa: Manifestaciones Neuropsiquiátricas



Trastorno del Espectro Autista (50-75%)

- TEA presente en pacientes con DI 60% V/S S/DI 6%.
- TEA mas frecuente en pacientes con mutación en TSC2
- Se sabe que en CET el autismo no está asociado con la preponderancia masculina, observado comúnmente en los casos idiopáticos.
- A mayor grado de deterioro neurológico, mayor será la tasa de autismo.
- El riesgo para TEA en CET es mayor en aquellos pacientes con epilepsia que en los que no, sobre todo cuando las convulsiones surgen temprano en la vida y se observan espasmos infantiles.

Esclerosis Tuberosa: Manifestaciones Neuropsiquiátricas



Trastorno por Déficit de Atención (50%)

- Aun sin criterios TDA tienen mal desempeño en las medidas de atención, sobre todo en el ámbito de la atención sostenida.

Esclerosis Tuberosa:

Manifestaciones Neuropsiquiátricas



Trastornos del aprendizaje

Se ha descrito:

- Dispraxia
- Retraso de la adquisición del habla
- Alteraciones visuoespacial
- Deterioro de la memoria
- Discalculia

Esclerosis Tuberosa:

Manifestaciones Neuropsiquiátricas



Discapacidad Intelectual

- C. Intelectual es **Normal, Normal Lento o limítrofe en un 55% y retraso mental en un 45% (profundo 30%)**.
- La epilepsia es un factor de riesgo para el deterioro cognitivo en esclerosis tuberosa.
- El inicio temprano de convulsiones, en particular, espasmos infantiles, se asocia con un mal resultado cognitivo.
- Hay informes de pacientes con un CI normal y tubéres múltiples.
- Una mutación TSC2 y una historia de espasmos infantiles aumentan la probabilidad de un bajo coeficiente intelectual.

Esclerosis Tuberosa: Manifestaciones Neuropsiquiátricas



Trastornos Psiquiátricos

- Los trastornos pueden ser extrínsecos al CET (Por ejemplo, secundaria al impacto psicológico de tener un trastorno genético o como consecuencia de convulsiones o medicamentos) o intrínsecos.
- La evidencia sugiere que incluso aquellos pacientes con CET y CI normal tienen un riesgo significativamente mayor de trastornos psiquiátricos y del comportamiento que los individuos sin CET.
- Comportamiento psicótico (50%) Ojo: Epilepsia del lóbulo temporal
- Agresividad (15%)
- Ansiedad (59%)(TAS 19%)
- Depresión (35%)
- TOD 25%

Pediatr Integral 2015; XIX (8): 565 – 571

Epilepsy & Behavior 13 (2008) 505–510

Neurocutaneous syndromes: Behavioral features, Epilepsy & Behavior 7 (2005) 133–142.

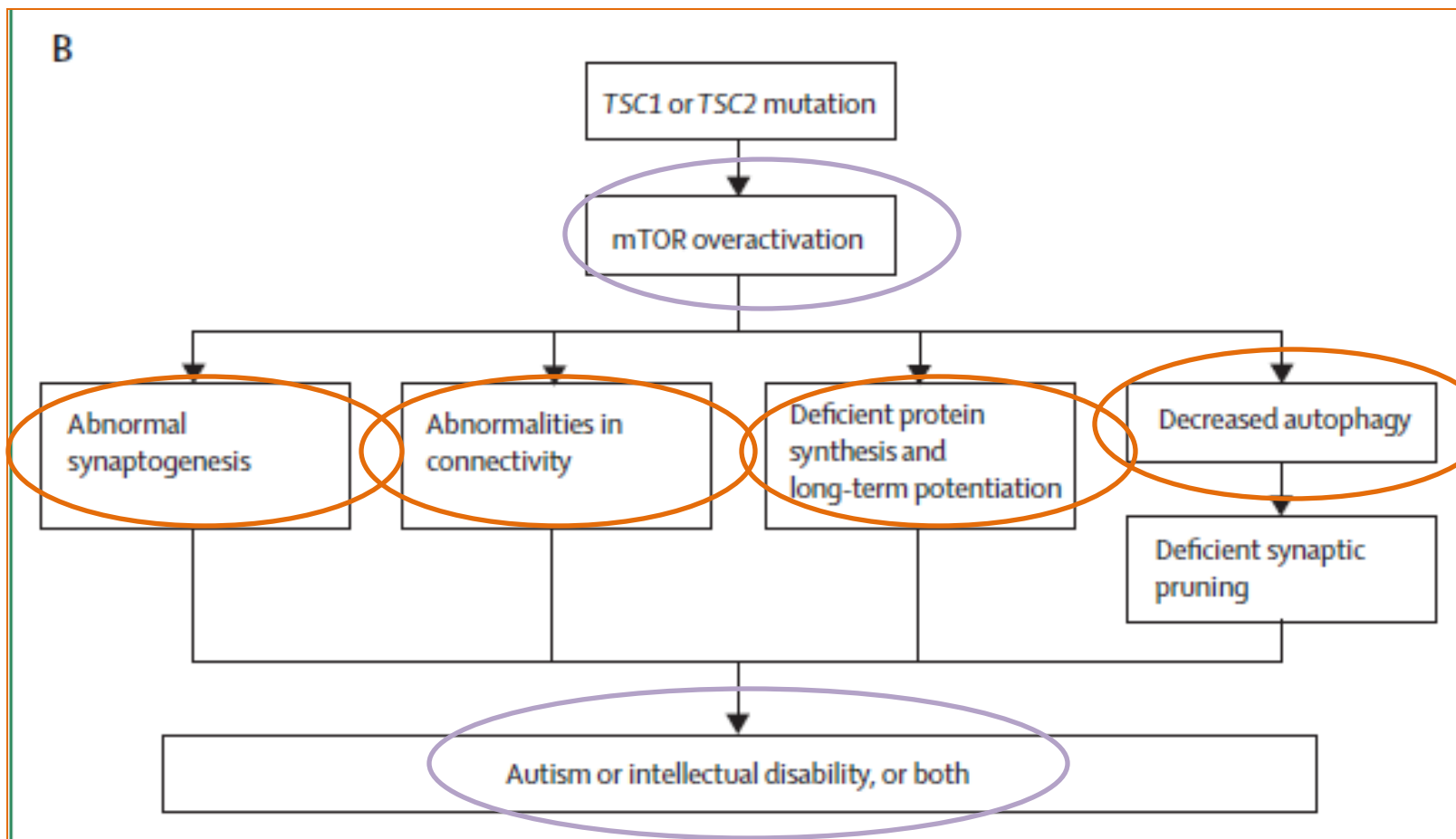
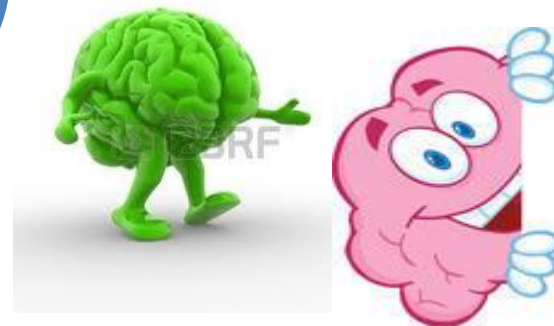
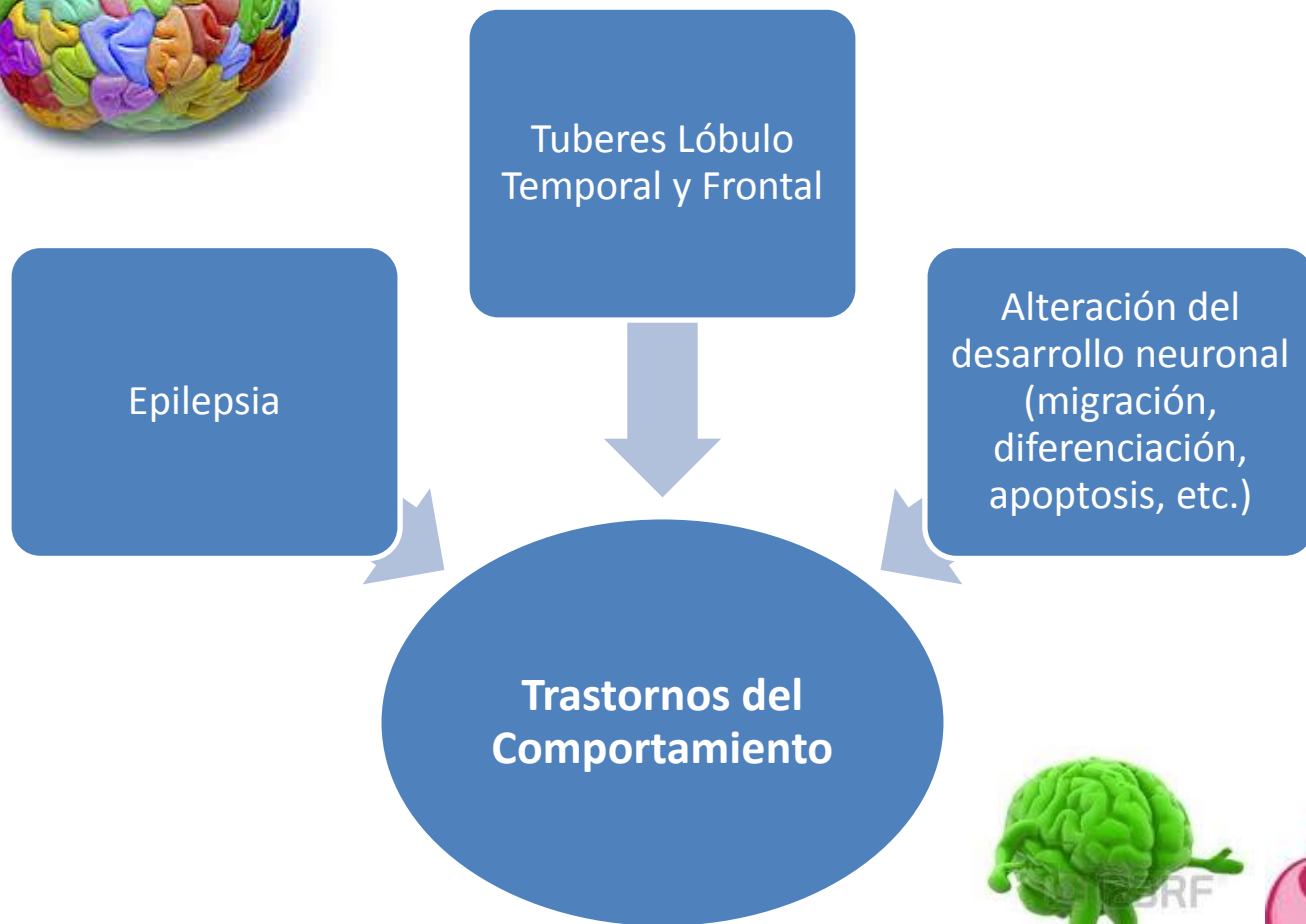


Figure 6: Schematic representation of the potential roles of mTOR overactivation in determining the neurological and neuropsychiatric manifestations of tuberous sclerosis

(A) mTOR overactivation can dysregulate the balance between neuronal excitation and inhibition, leading to epileptogenesis. (B) mTOR overactivation can alter synaptogenesis and synaptic pruning, connectivity, and long-term potentiation, leading to an increased susceptibility to autism or intellectual disability, or both. mTOR=mammalian target of rapamycin.

Fisiopatología



Tratamiento Farmacológico

Evidence for Efficacy of Positive Trials Using Medication in Aggression in Child Psychiatric Disorders

Medication	ADHD +/- ODD/CD	ODD/CD	Autism	Bipolar Disorder
Stimulant	DBPC	DBPC		
Atomoxetine	DBPC			
Guanfacine XR	DBPC	DBPC		
Clonidine		OLT		
B-blockers		DBPC, OLT		
Lithium		DBAC, DBPC		DBAC
Valproic acid		DBPC		DBAC
Carbamazepine		DBPC		
Molindone		DBAC		
Haloperidol		DBAC		
Aripiprazole		OLT	DBPC, FDAA	DBPC
Risperidone	AT		DBPC, FDAA	DBPC
Olanzapine			OLT	DBPC
Quetiapine		OLT	OLT	DBPC
Ziprasidone			OLT	DBPC

ADHD=attention-deficit/hyperactivity disorder; ODD=oppositional defiant disorder; CD=conduct disorder;
 DBPC=double-blind, placebo-controlled trial; OLT=open label trial; AT=augmentation trial; DBAC=double-blind active
 comparator trial; FDAA=Food and Drug Administration approved for aggression



Tratamiento Farmacológico

Table 2. Atypical Antipsychotic Side Effects: Clinical Reference Tool

Antipsychotic Medication	Weight Gain	EPS ^a	Increase QTc Interval	Sedation	Anti-cholinergic	Prolactin	Orthostasis	Special Alerts ^b
Risperidone	++	++	+	+	+	+++	++	
Olanzapine	+++	+	+	+++	++	++	++	
Quetiapine	++	+	+	++	+	+	++	CC
Ziprasidone	0	+	++	+	+	+	+	
Clozapine	++++	0	+	++++	++++	++	++++	SZ,AG,CV

Sources: Scientific literature/evidence-base; expert consensus. Adapted from Crismon and Dorson (2002), Crismon and Canales (2002), Miller et al. (1999), and Carnahan et al. (2001)

Note: Side effects described in this table are derived for the most part from findings from adult studies. However, prolactin rankings are based on two studies that examined prolactin elevations in youth treated with a variety of atypical agents (Sikich, 2001; Wudarsky et al., 1999). +=minimal; ++=minimal-moderate; +++=moderate; ++++=severe; 0=none

^a EPS=extrapyramidal symptoms

^b Special Alerts: AG=agranulocytosis; CC=corneal cataracts seen in animal models; SZ=seizures; CV=cardiovascular events including cardiovascular collapse, myocardial infarction, and pulmonary embolism

Tratamiento Farmacológico

Table 3. Atypical Antipsychotics: Dosing Strategies for Children and Adolescents

Atypical Antipsychotics	Starting Daily Dose	Titration Dose ↑ q3–4 Day (~Min. Days to Antipsychotic Dose)	Usual Daily Dose Range for Aggression ^a		Usual Daily Dose Range for Psychosis	
			Child	Adolescent	Child	Adolescent
Clozapine	6.25–25 mg	1–2 × starting dose (18–20)	150–300 mg	200–600 mg	150–300 mg	200–600 mg ^b
Olanzapine	2.5 mg for children 2.5–5 mg for adolescents	2.5 mg (9–16)	No data available	No data available	7.5–12.5 mg	12.5–20 mg
Quetiapine	12.5 mg for children 25 mg for adolescents	25–50 mg to 150 mg, then 50–100 mg (18–33)	No data available	No data available	No data	300–600 mg
Risperidone	0.25 mg for children 0.50 mg for adolescents	0.5–1 mg (18–20 days)	1.5–2 mg	2–4 mg	3–4 mg	3–6 mg
Ziprasidone	10 mg for children 20 mg for adolescents	10–20 mg available	No data available	No data available	No data available	No data, in adults, 160–180 mg

Sources: Dosing suggestions derived from Findling et al. (2000), Goff et al. (1998), Kumra et al. (1996), Sikich (2001), and Shaw et al. (2001)

There is little information to guide dosing strategies for aggression. However, for aggressive children treated with risperidone, doses are about half that of the usual antipsychotic dose.

In treatment-resistant schizophrenic adults, a serum clozapine level (of the parent compound) greater than 350 mg/dL is generally required for efficacy.

Tratamiento Farmacológico

Table 4. Substances That May Exacerbate Aggression or Atypical Antipsychotic Side Effects

Substance	Clinical Effect	Atypical Antipsychotic Interaction
Amphetamines, anorexians	May exacerbate psychosis and agitation	Increased risk for withdrawal dyskinesia
Anticholinergics	Increased agitation, cognitive impairment	Diminished antipsychotic effect; additive anticholinergic effect
Fluoxetine (SSRI)	May increase agitation, EPS, akathisia	Possible decreased metabolism of risperidone and olanzapine; increased risk of EPS
Sertraline (SSRI)	May increase agitation, EPS, akathisia	Possible decreased metabolism of risperidone and quetiapine; increased risk of EPS
Fluvoxamine (SSRI)	May increase agitation, EPS, akathisia; seizures with clozapine	Possible decreased metabolism of olanzapine and clozapine
β -blockers		Exacerbated hypotension
Benzodiazepines	May cause paradoxical agitation due to disinhibition	Exacerbated sedation
Caffeine	Anxiety/agitation	Possible diminished antipsychotic effect; muscle twitching
Cigarette smoking	Decreased; antipsychotic effect	Up to 50% reduction in antipsychotic concentrations
Clonidine		Hypotension; postural intolerance
Ethanol	Decreased impulse control	
Lithium	Neurotoxicity (rare)	
Valproic acid		Atypicals may increase valproic acid levels associated with neurotoxicity

Sources: Adapted from DeBattista and Schatzberg (2001)

Note: SSRI=selective serotonin reuptake inhibitor; EPS=extrapyramidal symptoms

Tratamiento Farmacológico

Cuadro 3. Efectos cognitivos de los medicamentos antiepilépticos de primera generación

Medicamentos	Efecto cognitivo
Fenobarbital	Irritabilidad, insomnio, inquietud, agresividad, disminución de la capacidad intelectual, memoria a corto plazo.
Fenitoina	Depresión, trastornos de conducta, velocidad mental, memoria y atención.
Benzodiacepinas	Sedación, inquietud, irritabilidad, conductas disruptivas, baja atención.
Etosuccimida	Agresividad, confusión, insomnio, depresión, psicosis.
Valproato	Somnolencia, inquietud, problemas de aprendizaje, enlentecimiento psicomotor
Carbamazepina	Baja atención y velocidad mental.

Tomado de: Epilepsia. Rubio, Reséndiz, Senties, Alonso. Programa Prioritario de Epilepsia 2007.



Vigabatrina:

Efectos secundarios

El efecto adverso más importante es la alteración del campo visual. Los trastornos de comportamiento (depresión, agitación, confusión y psicosis) aparecen en menos del 10% de los casos, pero a veces son graves. Otros efectos secundarios son somnolencia, mareo, cefalea, ataxia, parestesias, amnesia, ganancia de peso, temblor, diplopía y diarrea.

Tratamiento Farmacológico

Interacciones farmacocinéticas

Riesgo de interacciones farmacológicas de los fármacos antiepilépticos

- **Alto:** fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina y valproato.
- **Intermedio:** lamotrigina, topiramato, oxcarbazepina, zonisamida, rufinamida y etosuximida.
- **Mínimo:** vigabatrina, gabapentina, levetiracetam y pregabalina.

Tratamiento Farmacológico

Interacciones farmacodinámicas de los antiepilépticos con otros fármacos

- Sedación: benzodiacepinas,
- Confusión y sintomatología cerebelosa: fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina + litio, carbamazepina + neurolepticos.
- Síndrome de Stevens-Johnson: carbamazepina + antipsicóticos.
- Asterixis, agranulocitosis: clozapina + carbamazepina.

FARMACOS: Inhibición de mTOR

DI y autismo

- Las alteraciones neurocognitivas son muy frecuentes en CET (50% presenta déficit cognitivo)
- El tratamiento precoz luego del inicio de crisis puede mejorar el outcome cognitivo final
- **Modelos animales:**
 - Señalización mTOR juega un rol crucial en diferentes comportamientos sociales y aprendizaje
 - Tratamiento breve con rapamicina favorece la **plasticidad de sinapsis** y déficit conductuales
 - El tratamiento **antes y después de crisis precoces** con i mTOR sería capaz de disminuir la susceptibilidad para desarrollar crisis y comportamientos autistas

Tratamiento Multidisciplinario

- El manejo adecuado será sin duda, un trabajo multidisciplinario, incluyendo educación, agencias de servicios médicos, terapéuticos y sociales.
- Lo anterior con manejo adecuado de cada una de las patologías neuropsiquiátricas INDEPENDIENTE de ser el paciente portador de CET.
- Trabajo con: *Psicopedagog@, Psicolog@s, Psiquiatras, As. Social, Fonoaudiólog@, T. ocupacional, Taller de artes, Etc.*



Tratamiento Multidisciplinario

- Evaluaciones de rutina en periodo de lactante, preescolar, escolar, la adolescencia y la edad adulta.
- Identificar problemas de comportamiento a medida que surgen en lugar de esperar a que se han establecido los problemas clínicos graves.
- Realizar urgente evaluaciones siempre que se evidencia un retraso en el plano cognitivo, de habilidades o un cambio en el comportamiento (puede ser el único signo del desarrollo de un astrocitoma de células gigantes).



Enfoque Multidisciplinario

Recomendación:

- Adoptar una estructura jerárquica, con enfoque para evaluar las posibles causas de la dificultad cognitiva y del comportamiento.
- Los factores físicos relacionados con SNC , tales como control de las convulsiones, el cambio del tipo de convulsión, y la posibilidad de un astrocitoma de células gigante debe considerar en primer lugar.
- Los factores No relacionados con SNC deben ser examinados, por ejemplo, insuficiencia renal, trastornos electrolíticos, o el efecto de medicación.
- También considerar el desarrollo de trastornos psiquiátricos.
- Finalmente, evaluar factores ambientales, como cambios recientes, la imprevisibilidad, acontecimientos de la vida.



Enfoque Multidisciplinario

Los problemas cognitivos y de comportamiento a menudo son los más preocupantes para los padres y cuidadores por lo tanto no se debe subestimar el impacto de la enfermedad en las familias



Resumen

**Table 1. Common Cognitive and Behavioral Problems in Tuberous Sclerosis Complex:
Typical Ages at Presentation and Appropriate Interventions**

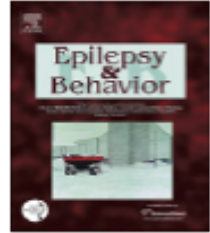
<i>Age (yr)</i>	<i>Most Likely Cognitive or Behavioral Problem Presenting at This Age</i>	<i>Appropriate Intervention</i>
0–3	Global intellectual impairment Autism spectrum disorders	Individual educational plan Early intervention programs for autism
3–8	Impulsivity ADD/ADHD	Provide structure/coaching ± psychopharmacology
8–12	Organizational impairment ADD/ADHD	Provide structure/coaching ± psychopharmacology
12–18	Independent living skills Affect-regulation and judgment Anxiety disorders and depressive disorders	Coaching Coaching Cognitive behavioral therapy ± psychopharmacology
18+	Anxiety disorders and depressive disorders	Cognitive behavioral therapy ± psychopharmacology

ADD = attention-deficit disorder without hyperactivity; ADHD = attention-deficit hyperactivity disorder.



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

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

Behavior problems in children with tuberous sclerosis complex and parental stress

Claudine M.C. Kopp^a, David A. Muzykewicz^a, Brigid A. Staley^a, Elizabeth A. Thiele^a, Margaret B. Pulsifer^{b,*}^aDepartment of Neurology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA^bDepartment of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Psychology Assessment Center, One Bowdoin Square, 7th Floor, Boston, MA 02114, USA

- **About 40%** of the pediatric patients presented clinically **significant behavioral problems**, most frequently involving symptoms of autism spectrum disorder, inattention, and hyperactivity.
- **Parents** of children experiencing increased externalizing behavior and autism spectrum behaviors were more likely to **report psychological problems**.
- Almost **50% of parents** in our sample **reported clinically significant parenting stress**. Increased parenting stress was related to the presence of current seizures, history of psychiatric diagnosis, low intellectual/adaptive abilities, and behavioral problems in the child.

Primary caregivers should be offered psychological counseling and behavioral management



**KEEP
CALM
AND
CURE
TSC**

Bibliografía

- *Curatolo P, Moavero R y De Vries P, Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex, Lancet Neurol 2015; 14: 733–45*
- *Ruiz-Falcó Rojas ML. Actualización terapéutica en el complejo esclerosis tuberosa: el papel de los inhibidores de la vía mTOR. Rev Neurol 2012; 54 (Supl 3): S19-24.*
- *DiMario FJ Jr, Sahin M, Ebrahimi-Fakhari D. Tuberous sclerosis complex. Pediatr Clin North Am. 2015; 62: 633-48.*
- *Fernández F. M , Morillo R. M. Los síndromes neuro-cutáneos, Pediatr Integral 2015; XIX (8): 565 – 571.*
- *García-Peñas JJ, Carreras-Sáez I. Autismo, epilepsia y esclerosis tuberosa: un modelo de conexión funcional a través de la vía mTOR. Rev Neurol 2013; 56 (Supl 1): S153-61.*
- *C.M.C. Kopp et al., Behavior problems in children with tuberous sclerosis complex and parental stress, Epilepsy & Behavior 13 (2008) 505–510*
- *Zaroff C, Isaacs K., Neurocutaneous syndromes: Behavioral features, Epilepsy & Behavior 7 (2005) 133–142.*
- *Penny Prather, PhD; Petrus J. de Vries, Behavioral and Cognitive Aspects of Tuberous Sclerosis Complex , J Child Neurol 2004;19:666–674*