



11237  
5  
203  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**HOSPITAL DE PEDIATRIA**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**CORRELACION CLINICA DE ALTERACIONES DERMATOLOGICAS  
Y LAS SISTEMICAS EN NIÑOS CON COMPLEJO  
ESCLEROSIS TUBEROSA.**

**TESIS DE POSGRADO**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIZACION**  
**EN PEDIATRIA MEDICA**

**PRESENTA:**  
**DR. JOSE ANTONIO ARIZMENDI RAMIREZ**



MEXICO, D.F.

1995



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE PEDIATRIA

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

*Tesis para obtener el título de especialización de Pediatría Médica.*

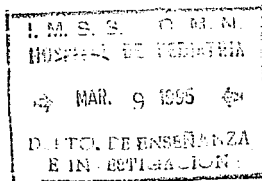
*Correlación clínica de alteraciones dermatológicas y las  
sistémicas en niños con complejo esclerosis tuberosa.*

**Tesista:** Dr. José Antonio Arizmendi Ramírez.

**Tutor:** Dr. Edmundo Velázquez González \*  
Jefe de departamento de Dermatología.

**Asesor:** Dr. Miguel Angel Villasís Keever.

Febrero 1995



A MIS PADRES Y HERMANOS.

Que con su apoyo hicieron  
posible esta meta.

A MI ESPOSA E HIJOS.

Por su comprensión y  
aliento que sirvió para  
mi realización.

A MI TIO JOSE LUIS:

A quien agradezco por  
el ejemplo de esta carrera  
tan maravillosa.

A MIS MAESTROS.

Gracias a su enseñanza  
hicieron posible mi espe-  
cialización.

## I N D I C E

	Página
RESUMEN -----	1
ABSTRAC -----	2
ANTECEDENTES -----	3
MATERIAL Y METCDOS -----	16
RESULTADOS -----	17
DISCUSION -----	20
CONCLUSIONES -----	24
BIBLIOGRAFIA -----	26

**Resumen:**

El complejo esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad hereditaria con transmisión autosómica dominante con alta tasa de mutaciones espontáneas, mutisitémica que afecta principalmente piel y SNC. La triada típica es la presencia de angiofibromas, crisis convulsivas y retraso mental.

*Objetivos:* determinar si existe correlación clínica entre las alteraciones cutáneas y las sistémicas en niños con complejo esclerosis tuberosa.

*Materiales y métodos:* Se revisaron 15 expedientes de pacientes con CET. Se incluyeron pacientes menores de 16 años de edad, ambos sexos con diagnóstico de CET según los criterios de (NTSAPAB). Todos los pacientes fueron evaluados por los servicios de Neurología, Cardiología, Oftalmología, Genética y Radiodiagnóstico.

*Resultados:* De 15 pacientes estudiados, 13 presentaron alteraciones cutáneas de las cuales el 100% fueron manchas hipomelanóticas; 12 pacientes con alteraciones neurológicas el 100% de éstos fueron crisis convulsivas, 11 pacientes con retraso mental: 6 pacientes con alteraciones oftalmológicas de los cuales el 60% con hamartomas planos. De las alteraciones renales y dentales solo se presentaron en 1 paciente.

*Conclusiones:* Debido que al momento del estudio los pacientes ya habían presentado en un 80% crisis convulsivas y en el 73% retraso mental no fue posible influir en la historia natural de la enfermedad.

**Abreviaturas:**

NTSAPAB . National Tuberos Sclerosis Association Advisory Board.

## Abstrac

Tuberous sclerosis complex (TSC) is an autosomal dominant inheritance disease, it has high rate of spontaneous mutants, start beginning afested the skin and CNS. Facial abgiofibromas, seizures and mental retardation are the typical triad of presentation.

*Objective:* To determine the existens of clinic correlation between cutaneous manifestation with sistemic in TSC childrens,

*Patients and methods.* this study was carry out in the Hospital de Pediatria Centro Medico Nacional Siglo XXI in Mexico city. We reviewed the records of 15 patients con TSC, included patients smaller of 16 years with ages ranged from 3 years to 11 years, both sex with TSC diagnostic according the criterion National Tuberous Sclerosis Association Professional Advisory Board.

*Results:* Fifteen patients were studied with TSC, 13 had cutaneous manifestation, all presented hypomelanotic macules; 12 had neurology alterations with seizures and 11 mental retardation; 6 had ophthalmology manifestation, 4 plaquelike hamartomas. Of had renal manifestation only one patients and of had dental alteration one patients.

*Conclusion:* Because patients have al really developed seizures in 80% and mental retardation in 73% it was imposible to have any influence on natural history of the disease. However a improve in clinic pronostic can be done in patients if the diagnostic TSC is made before the presentation of seizures.

## ANTECEDENTES

Los síndromes neurocutáneos son trastornos congénitos con alteraciones tanto cutáneas como neurológicas, las más frecuentes son: neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, síndrome de Stuger Weber y enfermedad de Von Hippel Lindau. La esclerosis tuberosa es un síndrome neurocutáneo que puede presentar alteraciones en otros órganos y sistemas de tal modo que esta enfermedad se describe como complejo esclerosis tuberosa (1,2).

### *DEFINICION.*

El complejo esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad hereditaria con transmisión autosómica dominante de alta penetrancia y variabilidad, que involucran la proliferación y diferenciación celular. Se caracteriza por displasia focal de la piel del sistema nervioso central y de otros órganos. La triada típica de esta enfermedad es la presencia de anglofibromas faciales, crisis convulsivas y retraso mental que puede presentarse en uno y otro sexo a diferentes etapas de la vida (1-4).

La esclerosis tuberosa es conocida también como; adenoma sebaceum, enfermedad de Bourneville-Brissau, enfermedad de Bourneville Pringle, epiloia y facomatosis de Borneville (5). Fue descrita por primera vez por Von Reckingham entre 1862 y 1863 (2,6). En 1880 Borneville describe los resultados neurológicos y patológicos de la enfermedad, así mismo



designó en nombre de 'esclerosis tuberosa de las circunvoluciones cerebrales'. En 1908 Heinrich Vogt reconoció la asociación angiofibroma facial y la lesión cerebral reconocida por Borneville. El diagnóstico de esclerosis tuberosa fue realizado por primera vez en un paciente en vida que posteriormente se confirmó por autopsia (6,7). A partir de entonces se definió por primera vez la triada típica: angiofibromas faciales, crisis convulsivas y retraso mental.

Los primeros estudios realizados en grupos de pacientes fueron en 1932 por Critcheley. En 1943 Dickerson presenta 23 casos (8). El estudio más grande realizado en una población de 71 pacientes fue realizado por Lagos y Gomez en 1967 (9).

El término de complejo esclerosis tuberosa (CET) fue propuesto por primera vez por Moolten en 1942 y es ahora usualmente empleado en la literatura (2).

#### ***MANIFESTACIONES CUTANEAS.***

Las alteraciones cutáneas típicas en CET son manchas hipomelanóticas, angiofibromas faciales, fibromas ungueales y manchas en piel de zapa (piel áspera). Aunque algunas de estas lesiones pueden alterar la forma de la piel otras son asintomáticas, sin embargo todas pueden ser marcadores cutáneos del CET.

**Angiofibromas faciales:**

Los angiofibromas faciales se presentan en el 70 al 90% de los pacientes con CET (1-6,10), la edad de presentación más frecuente es entre los 2 y 8 años (2) pero pueden encontrarse al nacimiento o bien aparecer hasta la tercera década de la vida (1,2), las lesiones consisten en una neoformación de color café-rojizo de aproximadamente 4 mm. de diámetro con distribución en forma de mariposa (2). Puede ser patognomónica de la enfermedad, pero queda limitada su utilidad diagnóstica por que no se observa en todos los pacientes con CET, y por su aparición tardía. (1).

**Manchas hipomelanóticas :**

Las manchas hipomelanóticas son lesiones cutáneas que aparecen en forma más temprana, generalmente desde el nacimiento. Solamente es observada en un cuarto oscuro y con la ayuda de luz ultravioleta. Consisten en manchas blancas en forma de hoja de fresno. Se presentan en un 15 al 90% de los casos con CET pero no son patognomónicas de esta enfermedad ya que puede presentarse en un niño sano. Típicamente se presenta en tronco, extremidades y en el pelo, pudiendo aparecer solas o en grupos (1-4, 11-14).

**Fibromas ungueales :**

Los fibromas ungueales son lesiones carnosas que se levantan alrededor de las uñas o por debajo de estas, histológicamente son similares a los angiofibromas pero no hay dilatación capilar. Aparecen en la pubertad y del 15 al 20% de los casos con CET. Son más frecuentes en los dedos de los pies y en el sexo femenino. Los fibromas ungueales múltiples son patognomónicos del CET. (1-4, 9,10,12).

*Manchas en piel de zapa:*

Las manchas de piel de zapa son lesiones ligeramente elevadas con borde irregular y superficie aspera tienen forma de 'piedra rasposa' o de 'piel de puerco', con localización en dorso o en uno de los flancos. Están formadas con tejido conectivo. Aparecen en un 20 al 35% de los casos con CET y no son patognomónicas de esta enfermedad. Generalmente aparecen hasta la pubertad. (1,2,4,9).

**MANIFESTACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

*Crisis convulsivas :*

La prevalencia de la epilepsia de los pacientes con CET se ha reportado en varios estudios por arriba del 80% (Nevin 1968; Budney 1969; Moyrahan 1976y Gómez 1988). En el 71% de los casos las crisis convulsivas inician antes de los 2 años de edad, los espasmos infantiles es la presentación más común de las crisis convulsivas (36-69%) seguidos por crisis focales motoras (24%); tónicas clónicas generalizadas (27%) y menos frecuentes

las parciales, complejas o las crisis de ausencia, estas se presentan por lo general en pacientes adultos. (1-6, 9,11,15).

***Retraso mental :***

En los estudio realizados por Nevin, Budney y Gómez, reportaron una prevalencia de retraso mental en pacientes con CET hasta del 60%. Generalmente los pacientes tienen antecedentes de crisis convulsivas iniciadas antes de los 2 años de edad. La gravedad de este trastorno varia desde situación limitrofe hasta disfunción profunda. Son comunes el autismo y diversos trastornos de la conducta sobre todo en pacientes adolescentes y adultos. (1-6, 9,11,15-17)

***Nódulos subependimarios:***

Los nódulos subependimarios se presentan generalmente en los ventrículos laterales típicamente cerca del cuerpo caudado y agujero de Monroe. El tamaño es de menos de 1 cm. de diámetro y se calcifican en un 50% de los casos después de los 18 meses de edad (1,9,15,18). Estos nódulos estan compuestos por elementos gliales y vasculares, cuando se calcifican pueden ser visibles en las radiografias, los nódulos subependimarios contienen grandes células idénticas a los astrocitomas de células gigantes, pero no aumentan de tamaño de manera típica. (1-5, 15,19).

***Tubérculos corticales:***

Los tubérculos corticales (origen del nombre de la esclerosis tuberosa) tienen un diámetro de 1 a 2 cm , y su número varía entre ninguno y varias decenas. Están compuestas de neuronas estrelladas y elementos astrogliales , tanto el tubérculo cortical como los nódulos subependimarias se consideran patognomónicas del CET. (1-5,9,15),

***Defectos del manto cortical:***

Los defectos del manto cortical se originan por insuficiencia de la migración neuronal durante la formación neocortical. A veces se han informado transtornos microscópicos del patrón organizacional cortical lo mismo que de gliosis, que puede explicar el retraso mental (1,9,15,20).

***ALTERACIONES OFTALMOLOGICAS :***

La prevalencia de alteraciones oftalmológicas en el CET varía en frecuencia desde el 4 al 53% (1,2,9,21,22). Las lesiones se pueden presentar en 3 formas ; 1.- La clásica lesión en forma de mora; 2.- Los hamartomas más comunes en forma de placas y areras acromáticas en alguna parte de la retina y 3.- lesiones con presencia de astrocitomas y hamartomas. Se considera que 2 o más lesiones de astrocitomas son específico de CET. Aunque una gran lesión retiniana puede producir transtornos visuales, no suele ocurrir pérdida visual progresiva. Algunos pacientes pierden la visión por desprendimiento de retina, por hemorragia vítrea o rara vez por incremento de la lesión. (1-6,9,21,22).

### **ALTERACIONES CARDIACAS**

Las alteraciones cardiacas en el CET son la presencia de tumores cardiacos benignos y de estos los más frecuentes son el mixoma y rabiomioma. Usualmente ocurren como tumores múltiples intramurales discretos que involucran el miocardio o una de todas las camaras cardiacas. En los estudios realizados hasta el momento se reportan hasta dos terceras partes de pacientes con CET y rabiomiomas que tienden a ser múltiples y su tamaño y número disminuyen con la edad. La gran mayoría de los tumores cardiacos son asintomáticos. Los pacientes que manifiestan disfunción cardiaca lo hacen inmediatamente después del nacimiento por insuficiencia cardiaca secundaria a obstrucción o por restitución del miocardio normal por el tumor. Estos tumores son diagnosticados por ecocardiografía o bien por imagen de resonancia magnética y pueden ser visualizados desde la vida fetal (1-3,7,23).

### **ALTERACIONES RENALES :**

La lesión renal ocurre en el 50 al 80% de los pacientes con CET (1-6,24). La lesión quística es la predominante en el niño y los angioliipomas en el adulto, generalmente suelen ser bilaterales. Los síntomas que se presentan son hematuria, dolor en flancos y progresión a la falla renal aun cuando su incidencia es baja, histológicamente los tumores están compuestos por tejido adiposo, músculo liso, vasos sanguíneos. En un estudio realizado por Arrol M. et al, reporta 3 casos con CET y alteraciones renales de los

cuales un paciente presentó falla renal crónica. Clínicamente es difícil diferenciar entre quistes renales y angioliomas. El diagnóstico definitivo requiere de arteriografía renal.(1-6,24).

#### **ALTERACIONES PULMONARES :**

Las alteraciones pulmonares de CET son menos frecuentes, las lesiones características reportadas son presencia de quistes pulmonares y proliferación nodular adenomatoidea focal. Se presentan con mayor frecuencia en el sexo femenino en una proporción de 11:1 y en la edad reproductiva. Clínicamente se manifiesta por disnea progresiva, tos, cianosis y aumento de la producción de esputo y ocasionalmente hemoptisis. Las pruebas funcionales pulmonares revelan enfermedad obstructiva y en ocasiones puede ocurrir neumotórax espontáneo. La radiografía de tórax muestra en forma característica 'pulmón en panal' y quistes. No hay tratamiento efectivo y la sobrevida después del diagnóstico es a 5 años (1-6,25,28)

#### **GENETICA**

El complejo esclerosis tuberos es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, con variabilidad fenotípica y una alta tasa de mutaciones espontáneas varía entre el 56-86%, según lo completa que sea la valoración familiar (29). Cuando está afectado uno de los progenitores, el riesgo de recurrencia de los niños subsecuentes es del 50%, la frecuencia de casos

familiares varía del 14 al 44%, la incidencia es alta de 1 por cada 5800 nacimiento.

Los primeros estudios se iniciaron al principio de la década de los 80's y fue difícil debido a falta de familias grandes. En 1987 el primer reporte de enlace en el AKI y ABO aparecieron genes en el cromosoma humano 9q34, subsecuentemente otro grupo reportó una falta de enlace entre el DNA marcado en el 9q34 y esclerosis tuberosa en esas familias. Más tarde enlaces de un gen esclerosis tuberosa en regiones genómicas fueron examinadas por otros grupos de colaboradores sin confirmación de enlaces significativos. Un genoma amplio fue examinado alrededor de los 2 años de edad para identificar la posible localización de un segundo locus de esclerosis tuberosa y fue provechoso por el hallazgo de enlace de cromosoma 16p13 entre un sitio de familias con complejo esclerosis tuberosa, quien no mostraron enlaces en cromosoma 9. La heterogenicidad puede ser demostrada en complejo esclerosis tuberosa y actualmente se agregan resultados de 7 centros del mundo indicando que parte de todas las familias mostraron enlaces 9q34 y parte de las familias mostraron enlaces 16p13 marcado; otra parte de familias sin enlaces es pequeño (menos del 10%) y puede ser debido a error en la clasificación o error genotípico.

La identificación del gen del cromosoma 16 fue recientemente hecho en la esclerosis tuberosa. El gen fue identificado basado en la ocurrencia de



delección genómica en 10 de 260 pacientes analizados, con evidencia de alteración del RNA transcriptivo en algunos casos, (30,32). Debido a estos resultados es necesario la exploración de los demás miembros de las familias afectadas mediante luz ultravioleta, ultrasonido renal y hepático así como cardíaco, TAC de cráneo y exploración oftalmológica directa con dilatación pupilar para identificar otros posibles casos (1,30,33,35).

#### **ALTERACIONES A OTROS ORGANOS.**

Otros de los órganos afectados en CET es el hígado. Las alteraciones encontradas en este órgano son los hamartomas que generalmente son múltiples, la frecuencia es mayor en las niñas con una proporción de 5:1, la localización es en ambos lóbulos y con tamaño de 0.5 a 0.8 cm de diámetro, estos generalmente aumentan con la edad y se relacionan con los angiolipomas renales (36).

La pigmentación del esmalte dental es visto entre el 90 % de los pacientes con CET y solo en 9% de la población general.

**CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA EL CET de acuerdo al National  
Tuberous Sclerosis Association Advisory Board (1).**

**ASPECTOS PRIMARIOS**

- Angiofibromas faciales
- Fibromas ungueales múltiples
- Tubérculos corticales (confirmación histológica )
- Nódulos subependimarios o astrocitomas de células gigantes
- Nódulos subependimarios calcificados.
- Astrocitomas retinianos multiples

**ASPECTOS SECUNDARIOS**

- Pariete de primer grado afectado.
- Rabdomioma cardíaco.
- Otros hamartomas retinianos.
- Tubérculos cerebrales
- Nódulos subependimarios no calcificados
- Mancha de piel aspera
- Placa frontal
- Linfangiomatosis pulmonar
- Angiolipoma renal.
- Quistes renales típicos de CET

**ASPECTOS TERCARIOS**

- Máculas hipomelanóticas
- Lesiones cutáneas en confeti.
- Quistes renales .
- Alteraciones del esmalte dental
- Pólipos rectales.
- Quistes óseos.
- Trayectos migratorios.
- Fibromas gingivales.
- Angiolipoma renal.
- Espasmos infantiles .

El CET se confirma con un aspecto primario, dos aspectos secundarios o un aspecto secundario y dos terciarios.

*El CET probable con un aspecto secundario y un terciario o tres aspectos terciarios*

*El CET de sospecha con un aspecto secundario o dos terciarios.*

Hasta el momento no se conoce si al tener ciertas alteraciones cutáneas sin otras alteraciones sistémicas pueden predecirse trastornos neurológicos, oftalmológicos, hepáticos, renales o cardiovasculares para determinar un pronóstico clínico en el paciente con CET. Por esta razón nuestros objetivos fueron:

- 1. Determinar la correlación que existe entre las alteraciones cutáneas y las sistémicas en niños con complejo esclerosis tuberosa.**
- 2. Identificar el tipo, extensión, número y localización de las alteraciones cutáneas en niños con CET.**
- 3. Identificar las alteraciones sistémicas (neuroológicas, oftalmológicas, cardiovasculares, hepáticas y renales ) en niños con CET.**

## **MATERIAL Y METODOS.**

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, que se llevó a cabo en el servicio de Dermatología de Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se identificaron los expedientes de los pacientes con complejo esclerosis tuberosa (CET).

Se incluyeron a los menores de 16 años de edad, de ambos sexos con diagnóstico clínico de CET con o sin diagnóstico histopatológico de acuerdo con el National Tuberous Sclerosis Association Professional Advisory Board (1). Los pacientes fueron valorados por los servicios de Genética, Neurología, Cardiología, Radiodiagnóstico y Oftalmología y se les realizó TAC de cráneo, USG renal y hepática. En los pacientes que no tenían algunas de estas valoraciones se citó para realizarse de tal manera que todos los pacientes fueron evaluados por los servicios antes mencionados y se realizó un estudio integral. Se recopiló los datos en una hoja especial (anexo I)

### **Análisis estadístico:**

Se realizó de tipo descriptivo con determinación de análisis de frecuencia simple.

## **RESULTADOS**

Se evaluaron los expedientes de 15 pacientes con diagnóstico de complejo esclerosis tuberosa (CET) en la edad pediátrica. El diagnóstico de envío en el 50% de los pacientes fue por crisis convulsivas de difícil control. La edad de los pacientes al momento del estudio fue de un rango entre 3 y 11 años con un promedio de edad de 6.3 años. La edad al diagnóstico fue entre los 4 días a los 7 años de edad con una frecuencia mayor después del año de edad. En la mayoría de los casos se encontraron tanto manifestaciones cutáneas como sistémicas con un mayor porcentaje en las primeras.

### ***Manifestaciones cutáneas:***

De los 15 pacientes con CET, 13 presentaron manchas hipomelanóticas, la localización en tronco fue observada en el 100% y en las extremidades en el 53% de los pacientes con alteraciones dermatológicas. Los angiofibromas faciales se presentaron en 7 pacientes con localización en mejilla y nariz, en dos pacientes se presentaron las lesiones en piel de zapa con localización en dorso y en un paciente fibromas ungueales.(tabla 1).

### ***Manifestaciones sistémicas:***

El segundo sistema más afectado fue el sistema nervioso central afectando a 12 pacientes (80%), seguidas por las oftalmológicas en 6 pacientes,

alteraciones renales en un paciente y en un paciente alteraciones del esmalte dental. En la población en estudio no se presentaron alteraciones cardíacas, pulmonares ni hepáticas. (tabla 2).

*Sistema nervioso central :*

Las alteraciones más frecuentes de este sistema fueron las crisis convulsivas las cuales se presentaron en 12 pacientes, el tipo de crisis que predominó fueron las tónico-clónicas generalizada (50%), en 4 pacientes las parciales motoras simples y en 2 pacientes las mioclónicas.

En retraso mental se observó en 11 pacientes y de estos el grado severo es el que predominó, encontrándose en 5 pacientes. La prueba que se realizó fue Wisc-R presentando el siguiente coeficiente intelectual: 30 puntos o menos 2 pacientes, de 50 a 31 puntos 7 pacientes, 70 a 51 1 paciente y mayor de 70 puntos en 5 pacientes.

Los hallazgos de la tomografía axial computarizada de cráneo fueron nódulos subependimarios en 12 pacientes y en 5 pacientes tubérculos corticales. La resonancia magnética de cráneo se realizó en 3 pacientes en los cuales se confirmó la presencia de nódulos subependimarios.

*Alteraciones oftalmológicas:*

Las alteraciones oftalmológicas se presentaron en un total de 6 pacientes de los cuales en 4 se observaron los hamartomas planos y en 2 los

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

19

hamartomas en forma de mora. En ningún paciente se presentó desprendimiento de retina.

***Alteraciones renales :***

Solo en un paciente se observó alteracion renal y esta fue del tipo de infiltración grasa ( angioliopoma renal )

***Alteraciones Dentales:***

Se encontró un paciente en quien estaba afectado el esmalte dental.

***Genética:***

En todos los pacientes se realizó valoración por genética, concluyendo que en 12 pacientes la transmisión fue por mutación de novo y en 3 pacientes autosómica dominante.



## DISCUSION

El complejo esclerosis tuberosa es una enfermedad mutisistémica que afecta principalmente la piel y el sistema nervioso central, con etiología hereditaria de transmisión autosómica dominante. Kwiatkowski en un estudio multicéntrico muestra la heterogenicidad de esta enfermedad reportando genes en el cromosoma humano 9q34, así como en el 16p13 y en el 11 (35). En nuestra serie se reporta 3 pacientes con transmisión autosómica dominante y en 12 pacientes se comportaron como mutación de novo, pero se desconoce el nivel de la alteración cromosómica.

En el estudio de Lagos y Gómez no hubo diferencia significativa en cuanto al sexo. En nuestro estudio se encontraron 8 masculinos y 7 femenino lo que se relaciona con los resultados de estos autores (9). Se han mencionado que las manifestaciones cutáneas más frecuentes son las manchas hipomelanóticas, localizadas en el nivel de tronco y aparecen desde el nacimiento, los angiofibromas faciales se reportan a partir de los 2 años de edad y se encuentran hasta los 8. (1,6,9,10). Las cifras de las alteraciones cutáneas en nuestro estudio son similares a lo comunicado en la literatura. Cabe mencionar que tanto las manchas hipomelanóticas como los angiofibromas faciales son indicadores de CET y pueden cursar sin alteraciones sistémicas, de tal manera que puede ser un factor que retrase el diagnóstico y por ende el tratamiento oportuno. En este estudio

3 pacientes presentaron manchas hipomelanóticas y angiofibromas faciales sin tener alteraciones sistémicas, por esta razón creemos que los crisis convulsivas pueden tener relación con el retraso mental, de esta manera el control adecuado de las crisis en estos pacientes podría mejorar el pronóstico de esta enfermedad. Por otro lado los angiofibromas ungueales es un indicador de CET con alto valor, sin embargo su inicio es en la edad de la adolescencia por lo tanto es un indicador cutáneo tardío y en ocasiones las crisis convulsivas y el retraso mental ya están presentes cuando estas se manifiestan, como lo observamos en un paciente en nuestro estudio.

De las alteraciones sistémicas las más frecuentes e importantes son las del sistema nervioso central, ya que ocasionan crisis convulsivas y retraso mental, la frecuencia de crisis convulsivas se reportan hasta en un 80% de los casos con CET. Esta misma cifra se observó en nuestro estudio, sin embargo el tipo de crisis más frecuente fueron las tónico-clónicas generalizadas, seguidas de las motoras simples y las mioclónicas esto difiere con lo comunicado por Lagos y Gomez (9), quienes indican que la mayor frecuencia del tipo de crisis se encuentran en las mioclónicas seguidas de las parciales simples y por último las tónicas clónicas generalizadas.

En el CET el retraso mental se ha reportado hasta en un 60%, en la mayoría de estos pacientes tienen como antecedentes de importancia haber

presentado crisis convulsivas antes de los 2 años de edad (1,9,10). Los resultados de nuestro estudio son 11 pacientes con retraso mental de los cuales al igual que la literatura todos presentaron antecedentes de crisis convulsivas antes de los 2 años de edad, por lo que es importante identificar los marcadores cutáneos de la enfermedad CET antes del inicio de las crisis convulsivas para poder ofrecer un tratamiento oportuno y tratar de mejorar el pronóstico en estos pacientes. Otra posible etiología del retraso mental son defectos en el manto cortical los cuales se originan probablemente por insuficiencia de la migración neuronal durante la formación neo-cortical y en ocasiones se han informado trastornos microscópicos del patrón organizacional cortical lo mismo que de la gliosis, lo que explica en algunos pacientes el retraso mental aun sin crisis convulsivas, en nuestro estudio no se encontraron en ningún paciente esta alteración.

Los resultados del estudio tomográfico de cráneo son los nódulos subependimarios de los ventrículos laterales en 12 pacientes y seguido de tubérculos corticales en 5 pacientes, estos resultados son similares a los encontrados en la literatura.

Los hallazgos oftalmológicos tienen un rango muy amplio según la literatura mundial, varía de 4-53% de los pacientes con CET (1,2,9,21,22). En nuestro estudio las alteraciones oftalmológicas se encuentran dentro de lo ya informado por otros autores y no hay diferencia importante en

relación al tipo de lesión y no se observó ningún pacientes con desprendimiento de retina.

La frecuencia de alteraciones renales es muy alta según lo comunicado en la literatura (1), esto varía del 50 al 80% y la lesión más frecuente en los niños son las quísticas seguidas de los angioliomas. Aunque estos tumores son benignos pueden condicionar insuficiencia renal, por lo que es importante hacer un estudio integral en los pacientes con CET y que incluya evaluación de función renal. En nuestro estudio solo se reporta un paciente con alteraciones renales del tipo de angioliomas y con función renal íntegra.

La frecuencia de alteraciones en otros órganos es baja y son más frecuentes en la edad de adulto, esto es posiblemente la razón de que en este estudio no se hayan encontrado estas anomalías.

Las alteraciones del esmalte dental en CET es muy alta la frecuencia se reporta en el 90% de los pacientes, sin embargo en este estudio solo se presentó en el 6.6%, probablemente no se valoren adecuadamente los pacientes ya que este indicador es asintomático y puede pasar desapercibido, por lo que es necesario una exploración dirigida a cavidad oral ya que esta alteración puede ser un indicador temprano de CET.

## CONCLUSIONES

La importancia de realizar este estudio fue para poder identificar marcadores cutáneos antes de inicio de manifestaciones sistémicas, ya que las mas frecuentes son las del sistema nervioso central ocasionando crisis convulsivas y retraso mental, de tal manera que se trató de agrupar las manifestaciones cutáneas más frecuentes y observar si tenían relación con las sistémicas para poder dar un tratamiento oportuno y mejorar el pronóstico en estos pacientes. Sin embargo la variabilidad clínica extrema de CET y que al momento del estudio los pacientes ya habían presentado en un 80% de los pacientes crisis convulsivas y en un 73% retraso mental , no fue posible influir en la historia natural de la enfermedad.

El comportamiento hereditario autosómico dominante si se sabe afectado uno de los progenitores, el riesgo de recurrencia en los niños subsecuentes será del 50% y la frecuencia de mutaciones espontáneas es alta del 50 al 86% esto hace necesario el asesoramiento genético en las familias de los pacientes afectados, así como de una evaluación completa tanto clínica como complementaria para poder identificar tempranamente a estos pacientes dar el tratamiento oportuno y mejorar en lo posible su pronóstico.

Esto también hace posible identificar otros síndromes neurocutáneos y dar asesoramiento genético ya que tienen el mismo comportamiento de transmisión hereditaria.

**Tabla 1.**  
**Manifestaciones cutáneas de los pacientes con Complejo Esclerosis**  
**Tuberosa.**

<i>Tipo de lesión</i>	<i>No. de pacientes</i>	<i>%</i>	<i>Localización</i>
Manchas Hipomelanóticas	13	86	Tronco y extremidades
Angiofibromas faciales	7	46.6	Nariz y mejilla
Piel de zapa	2	13.3	Dorso lumbar
Angiofibromas ungueales	1	6.6	Pies y manos

**Tabla 2.**  
**Manifestaciones sistémicas de los pacientes con Complejo Esclerosis Tuberosa**

<i>Sistema afectado</i>	<i>No de pacientes</i>	<i>%</i>
Cutáneas	13	86.6
SNC	12	80
Oftalmológico	6	40
Renales	1	6.6
Dentales	1	6.6



**Tabla 3.**  
**Alteraciones neurológicas de los pacientes con Complejo Esclerosis Tuberosa.**

<i>Tipo de alteraciones</i>	<i>No. de Pacientes</i>	<i>%</i>
Crisis convulsivas	12	80
Retraso mental	11	73
Nódulos subependimarios	13	86.6
Tubérculos corticales	5	33.3

## REFERENCIAS:

- 1.- Roach ES. Neurocutaneous syndroms. *Pediatr-Clin-North-Am* 1992; 39:591-620
- 2.- Monahan HP, Krafcic BR, McGregor DL, Firz CR. Tuberous sclerosis complex en children. *AJDCH* 1981; 135: 912-917.
- 3.- Nixon JR, Houser OW, Gomez MR, Okazaki H. Cerebral tuberous sclerosis: MR imaging. *Radiology* 1989; 170:869-863.
- 4.- Person JR Perry HO. recent advances in the fhacomatoses. *International Journal of the Dermatology* 1978; 17:1-12.
- 5.- Magalini SI, Magalini SC, Fracisci G.En: *Medical syndromes*. JB Lippincot Co. ed. Philadelphia.1990:126-127.
- 6.- Roach ES. Diagnosis and managemon of the neurocutaneous syndroms 1988; 8 (1): 83-95.
- 7.- Osborne JP, Diagnosis of tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1423-25.
- 8.- Bunday S, Evans K. Tuberous sclerosis: a genetic study. *J. Neurol Neurosurg Psychiat* 1969; 32: 591-603.
- 9.- Lagos JC, Gomez MR. Tuberous scierosis ; reapraissal of clinical entity. *Mayo Clin Proc* 1967;42:26.
- 10.- Martin G, Kalserman D, Lieger D, Amorosi ED, Nadel H. Computer assisted cranial tomography in early diagnosis of tuberous sclerosis. *Jama* 1976; 235: 2323-2324.
- 11.- Fitzpatrick TB, Szabo G, Hori et al. White leaf-shaped macules earliest visibl sign of the tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 1968; 98:1.
- 12.- Gold AP, Freeman JM, Depigmented nevi: the earliest sign of the tuberous sclerosis. *Pediatric* 1965; 35: 1003.
- 13.- Jozwiack S. Diagnostic value of clinical features and supplementary investigation in tuberous sclerosisin the children. *Acta Pediatr Hung* 1992; 32: 71-88.
- 14.- Nieke! WR, Reed WB. Tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 1962;85:209.
- 15.- Kotqagal P, Rothener D. Epilepsy in the setting of neurocutaneous syndromes. *Epilepsia* 1993;34:571-576.

- 16.- Smalley SL, Tanguay PE, Smith M, Gutierrez G. Autism and tuberous sclerosis, *J Autism Dev Disord* 1992; 22: 339-55.
- 17.- Sheperd CW, Stephenson JB, Seizures and intellectual disability associated with tuberous sclerosis complex in the west of Scotia. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34 : 766-74.
- 18.- Fitz CR. , Harwood N, Derek CF, Thompson JR. Neuroradiology of tuberous sclerosis in children. *Pediatric Radiology* 1974; 110: 635-642.
- 19.- Garseur D, Palmieri A, Mashaly R. Cranial computed tomography in the phacomatoses. *Neuroradiology* 1983; 25: 293-304.
- 20.- Palmini A, Anderman F, Oliver A, Tampieri D, Robitaille Y. et al Focal neuronal migration and intractable parcial epilepsy: a study of 30 patients. *Ann Neurol* 1991; 30 : 741-4.
- 21.- Gutman I, Duun D, Beherens M, Hypopigmented iris spot-an earliest sign of tuberous sclerosis. *Ophthalmology* 1982 ; 89: 1155.
- 22.- Kranias G, Romano PE. Depigmented iris sector in tuberous sclerosis. *Am Ophthalmology* 1977; 83: 758.
- 23.- Tsakralides V, Burke B, Mastrri A, Runge W, Roe E, Anderson R. Rhabdiomyomas of heart. *Am J Dis Child* 1974; 128: 639-646.
- 24.- Chonok AM, Weiss SM, Stein JH, Ferris TF. Renal involvement in tuberous sclerosis. *Am J Med* 1974; 56 : 124-132.
- 25.- Liberman A, Chamberlain W, Goldstein. Tuberous sclerosis with pulmonary involvement. *Can Med Assoc. J* 1984; 130: 287-289.
- 26.- Mc Murdo SK, Moore SG, Zaw Dski MB, Berg BO, Koch T, Newton TH, Edwards MS. MR imaging of intracranial tuberous sclerosis. *AJNR.* 1987; 8: 77-82.
- 27.- Malik SK, Pardee N, Marti CJ. Involvement of the lung in tuberous sclerosis. *Chest* 1970; 58: 538-540.
- 28.- Lie JT, Miller RD, Williams DE. Cystic disease of the lunge in tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 547-553.
- 29.- Cassidy SB, Pagon RA, Papin M, Blumhager JD. Family Studies in tuberous sclerosis. *Jama* 1983; 249: 1302-1304.
- 30.- Wilson J. Genetics of tuberous sclerosis. *Lancet* 1978; 11: 340.
- 31.- Progress in tuberous sclerosis. *Lancet* 1990; 8: 598-599.
- 32.- Whittle IR. Anterior lateral ventricular subependymal giant cell astrocytomas. Microsurgical aspect of two cases. *Acta Neurochir* 1992 ; 118: (3-4): 176-80.

- 33.- Fryer AE, Connor JM, Povey S, Yate JRW, Chalemer et al. Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet* 1987; 21: 659-661.
- 34.- Fahsold R, Rott HD, Claussen U, . Tuberous esclerosis in child with de novo traslocation t (3;12) (p26,3;q23.3). *Clinical Genetics* 1991;40:326-328.
- 35.- Kwiatkowski D, Short P. Tuberous sclerosis. *Arch Dermatology* 1994;130: 348-354.
- 36.- Jozwiak S, Pedich M, Rajszyz p, Incidence of hepatic hamartomas in tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1992;67:1363-65.