

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN 2 NORESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA.
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD "LA RAZA".

**"ASOCIACION DE MALFORMACIONES DEL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN FAMILIARES
DE PACIENTES CON MALFORMACIONES
CONGÉNITAS DEL SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL Y EPILEPSIA"**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN :

P E D I A T R Í A

P R E S E N T A :

DR. LUIS ANTONIO ECHEVERRÍA DÍAZ



ASESORA:
DRA. EDITH ALVA MONCAYO

MÉXICO, D.F.

2005

0348163



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Matamoros

DR JOSÉ LUIS MATAMOROS TAPIA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
UMAE LA RAZA



DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN

Jorge Mena Brito

DR. JORGE MENA BRITO
JEFE DE LA DIVISIÓN DE PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
UMAE LA RAZA

Mario González Vite

DR. MARIO GONZÁLEZ VITE
TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
UMAE LA RAZA

Edith Alva Moncayo

DRA. EDITH ALVA MONCAYO
ASESOR DE TESIS
INVESTIGADOR TIPO A IMSS
MEDICO NEUROLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
UMAE LA RAZA

Luis Antonio Echeverría Díaz

DR. LUIS ANTONIO ECHEVERRÍA DÍAZ
MEDICO RESIDENTE DE PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
UMAE LA RAZA



DEDICATORIA

A mis padres Clara y José Luis y , a mi hermana Jacqueline que con su apoyo incondicional han permitido que logre mis sueños.

A Vanessa el amor de mi vida, la razón de esperar cada día y de quien aprendo a ser mejor

A mi familia abuelos, tios , primos, amigos por estar conmigo

A mis maestros en este hospital por sus enseñanzas, especialmente a la Doctora Edith gracias por su apoyo y su amistad.

INDICE

INDICE	1
RESUMEN	2
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
OBJETIVOS	8
HIPOTESIS	9
MATERIAL Y MÉTODOS	10
RESULTADOS	15
TABLAS DE RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA	26
ANEXO 1	28

RESUMEN

TITULO DEL ESTUDIO: "Asociación de malformaciones del sistema nervioso central en familiares de pacientes con malformaciones congénitas del sistema nervioso central y epilepsia"

INTRODUCCIÓN: Las malformaciones estructurales congénitas del encéfalo y la médula espinal se producen durante el desarrollo del sistema nervioso. Estas malformaciones provocan 70% de muertes fetales y 40% en los primer año de vida y también algunas pueden provocar padecimientos crónicos que inclusive debuten en etapas posteriores con sus respectivas complicaciones y secuelas (malformación de Arnold-Chiari) o con cuadros clínicos específicos como epilepsia. En mas del 60% de los casos las causas no son conocidas. Dentro de los factores intrínsecos se encuentran el grupo de hereditarios que producen éstas malformaciones, entre éstos factores destacan trastornos autosómicos y ligados al cromosoma X (7.5%) y las anomalías cromosómicas. En cuanto a las manifestaciones clínicas crisis epilépticas 75%, retraso del desarrollo mental o retraso intelectual (68%), hallazgos neurológicos anormales (48%). Por lo tanto el contar con las herramientas de diagnóstico actuales, ha permitido proporcionar información sobre la posible asociación de factores de riesgo determinantes para la presencia o no de malformaciones congénitas diversas. Y es el caso de las malformaciones del SNC que algunos reportes de la relación directa con antecedentes familiares y su riesgo potencial. Por lo que resulta de interés conocer si existen o no antecedentes en las familias de portadores con estas anomalías que permitan tomar decisiones preventivas, diagnósticas y terapéuticas en forma prioritaria.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se seleccionaron todos los pacientes pediátricos que acudieron al servicio de Neurología pediátrica con diagnóstico de MCSNC y epilepsia menores de 16 años de Julio a Octubre de 2005, en quienes contaban con estudios de neuroimagen y EEG solicitados en la consulta externa o en hospitalización. Se captaron los datos demográficos, AHF, reporte de estudios de gabinete para su análisis de resultados tomando en consideración los antecedentes perinatales y familiares de malformaciones y/o epilepsia en algún integrante de la familia.

RESULTADOS: Fueron seleccionados 30 casos de pacientes con diagnóstico de envío de Malformaciones congénitas del SNC y epilepsia, pero solo fueron incluidos 14 casos. Encontrando predominio de género para el masculino con una relación de 1:1.33. En el 50% del total de casos correspondió a menores de 1 año. Los antecedentes familiares de malformaciones congénitas incluyendo las de SNC, fueron negativos en todos los pacientes. La cesárea fue el procedimiento de obtención en 12 casos y solo en 8 de ellos, la indicación correspondió a causas fetales. Entre ellas el sufrimiento fetal agudo. Dentro de las complicaciones neonatales mas frecuentes fueron las crisis epilépticas neonatales, y los síndromes de West y Lennox Gastaut. A pesar de otros reportes en este trabajo la respuesta y control de las crisis se logró satisfactoriamente con monoterapia. Las malformaciones mas frecuentemente encontradas son secundarias a defectos en la proliferación y migración neural. No existió asociación entre epilepsia y malformaciones del SNC en familiares, en el presente estudio.

CONCLUSIONES: No hay relación ni asociación de antecedentes de malformaciones del sistema nervioso central en familiares de pacientes con malformaciones de SNC.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

Las malformaciones estructurales congénitas del encéfalo y la médula espinal se producen durante el desarrollo del sistema nervioso. En teoría, las malformaciones son consecuencia de un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal del sistema nervioso central, sin embargo las malformaciones se deben a factores extrínsecos como teratógenos e infecciones, o intrínsecos generados por afectación directa durante el desarrollo embrionario(1). Aproximadamente un 3% de los neonatos presentan malformaciones múltiples entre ellas las del sistema nervioso central. Estas malformaciones provocan 70% de muertes fetales y 40% en los primer año de vida (2,3) y también algunas pueden provocar padecimientos crónicos que inclusive debuten en etapas posteriores con sus respectivas complicaciones y secuelas (malformación de Arnold-Chiari) o con cuadros clínicos específicos como epilepsia. En mas del 60% de los casos las causas no son conocidas. Dentro de los factores intrínsecos se encuentran el grupo de hereditarios que producen éstas malformaciones, entre éstos factores destacan trastornos autosómicos y ligados al cromosoma X (7.5%) y las anomalías cromosómicas(6%). Otro grupo a considerarse son las mutaciones monogénicas que pueden producir malformaciones localizadas. En cuanto al grupo de factores extrínsecos, se puede considerar a la herencia multifactorial como tal aunque estrictamente debe ser incluida en el contexto como intrínseca por ser anomalías genéticas, y que sin duda los factores ambientales contribuyen predominantemente a este grupo y ocurre en hasta un 20% de las malformaciones del SNC (Sistema Nervioso Central)(4,5,6). Otro grupo no menos importante de factores extrínsecos son los teratógenos (enfermedades maternas o toxinas, medicamentos, etc) e inclusive infecciones que provocarán malformaciones de acuerdo al momento del desarrollo del sistema nervioso en el que se presenta la exposición a los mismos.

Las alteraciones que se pueden clasificar de varias formas entre ellas el momento donde ocurre la alteración, y la fase de repercusión dentro del desarrollo embrionario. De aquí surgen los defectos de formación del tubo neural, desarrollo mesodérmico, de segmentación y división, sulcación y migración neuronal, mielinización y sinaptogenesis(7,8,9) (tabla 1).

Después de la segunda semana de gestación el disco embrionario incluye todos los tejidos embrionarios (ectodermo, mesodermo, endodermo). El sistema nervioso surge del ectodermo siguiendo el eje primario del disco embrionario.

Durante el primer mes de gestación un estrato germinal induce cambios en el otro (inducción). Durante la primera fase la notocorda de la línea media (un derivado del mesodermo) induce aumento del grosor del ectodermo adyacente, dando lugar a la placa neural. A los 20 días de gestación la placa neural sufre una invaginación central y forma un surco flanqueado por crestas (pliegues neurales). Tras un proceso de elevación e hipertrofia, los pliegues neurales forman un tubo neural al unirse los bordes laterales de dichos pliegues y fusionarse a continuación en la línea media. Esta unión progresa en los sentidos cefalocaudal. Se forma un tubo neural con apertura en ambos extremos a los que se llama neuroporos anterior y posterior. El anterior se cierra el día 26 y el posterior hacia el día 29. Del tubo quedan excluidas células específicas situadas al borde de los pliegues neurales formando las crestas

neurales que son el primordio de sistema nervioso periférico y autónimo, meninges, parte del craneo y cara.. Para la formación del tubo neural se requieren factores intrínsecos del ectodermo neural y mesodermo adyacente. Microtúbulos y microfilamentos ectodermicos influyen en la forma y elongación de las células. También las concentraciones intracelulares de sodio y calcio pueden alterar el proceso de inducción.

En cuanto a la organización del sistema nervioso, el segmento cefálico del tubo neural sufre cambios complejos hacia el día 24 de gestación, antes de la fusión de los segmentos caudales. La cavidad central del tubo desarrollo tres dilataciones regionales separadas por dos pliegues o constricciones. Estas son las vesículas encefálicas primarias y sus cavidades son las estructuras que formarán los ventrículos y acueducto cerebrales. Sus paredes tienen tres capas celulares primarias que son la ventricular (la mas próxima a las cavidades), del manto y la marginal (o mas externa). La vesícula rostral se convierte en proencéfalo, la intermedia en mesencéfalo y la caudal en rombencéfalo. El crecimiento lateral de la parte rostral del prosencéfalo da lugar al telencéfalo, que a su vez se convierte en los hemisferios cerebrales. En este estadio la parte caudal del prosencéfalo se convierte en diencefalo algunas de sus partes formarán componentes de nervios ópticos y retina. El rombencéfalo se divide en mesencéfalo(rostral) que finalmente formará la protuberancia y cerebelo y en mielencéfalo (caudal) que origina el bulbo raquídeo. A los 3 meses de gestación de han diferenciado los hemisferios cerebrales ya con subdivisiones delimitadas el rinencéfalo (sistema límbico), zona estriada (ganglios basales), y corteza cerebral. Entre el quinto y sexto mes se aprecian fisuras primarias y lóbulos.

La maduración celular del SNC consiste en multiplicación y maduración neuronal y glial en centros germinales y en su posterior migración a zonas alejadas. Este proceso culmina con la organización columnar de la corteza madura, la organización sináptica compleja , muerte celular programada y mielinización . La proliferación celular se limita inicialmente a la zona ventricular con tres clases fundamentales de células además de neuroblastos los oligodendrocitos y astrocitos tipos 1 y 2. Mecanismos complejos aun no claros de su interacción influyen sobre los procesos de maduración y migración neuronales. En el SNC las células migran hacia el exterior desde una posición periventricular en la matriz germinar hacia cuatro zonas embrionarias básicas para formar la placa cortical. Estas placas se sitúan de profundas a superficiales en 1) ventricular (con celular proliferantes que se convierten en neuronas); 2) subventricular (con células que dan lugar a neuronas y neuroglia); 3) intermedia (región de axones aferentes) ; 4) marginal (es la capa mas externa). Con el tiempo estas zonas se reestructuran formandose estructuras específicas. La capa cortical forma la corteza cerebral madura, de seis capas, entre las zonas intermedia y marginal. Durante esta formación hay varias fases de desarrollo en las cuales se continúa con migración y organización de neuronas y agregación celular selectiva que provoca formación de grupos celulares selectivos y que provoca complejas laminaciones corticales. Finalmente hay mayor especialización neuronal, aparición de prolongaciones neuronales y adquisición de propiedades específicas por grupos neuronales y desarrollo de conexiones sinápticas y finalmente mielinización de fibras nerviosas.

La información sobre las frecuencias y tipos de malformaciones es variable. En estudios relacionados a malformaciones corticales se describen heteropias (19%), cortical tubers(17%), displasia focal cortical(16%), polimicrogiria(16%) agiria-paquigiria (15%),esquicefalia/cleft (5%), transmantle displasia (5%) hemimegalencefalia(4%), y la mayoría de los pacientes muestran malformaciones multiples. En cuanto a las manifestaciones clínicas crisis epilépticas 75%, retraso del desarrollo mental o retraso intelectual (68%), hallazgos neurológicos anormales (48%)(11,15,16). En cuanto a estudios de nuestra unidad uno previo se describe, con apoyo en neuroimagen, resultados donde destacan en orden de frecuencia facomatosis, agenesia de cuerpo calloso, lisencefalia y heterotopias, craneosinostosis y holoprosencefalia y, como principal manifestación clínica crisis epilépticas incluidos síndrome de West, de Lennox Gastaut, crisis parciales y crisis generalizadas (tabla 1)(17).

Malformaciones por alteración de desarrollo.	casos	Tipo de malformaciones	casos
Trastornos de inducción y segmentación	31	Holoprosencefalia	9
		Microcefalia	3
		Macrocefalia	1
		Agenesia de cuerpo calloso	15
		Estenosis de acueducto de Silvio	1
		Quiste subaracnoideo	2
Trastornos de proliferación-migración	47	Facomatosis	21
		Craneosinostosis	11
		Síndrome de Arnold Chiari y Dandy Walker	9
		Polimicrogiria	6
Trastornos de migración	32	Esquicefalia	2
		Paquigiria	1
		Lisencefalia	16
		Heterotopias	13
Trastornos de la mielinización	6	Enfermedades desmielinizantes	4
		Quiste porencefalico	2

Se han reportado malformaciones asociadas a transmisión genética desde el punto estricto de mutación, transducción, etc. Esto es en base a la etapa genética de repercusión, pero también al carácter de herencia, como es el caso de las autosómicas dominantes, recesivas, ligadas al sexo, y otras aberraciones cromosómicas que pueden provocar por ejemplo holoprosencefalia.

Dentro de la gama de manifestaciones clínicas en ocasiones pasan desapercibidos aún hasta en la infancia o pubertad. Y fueron referidos por trastornos de aprendizaje, de conducta, parálisis cerebral, crisis epilépticas y la mayoría de las veces por retraso mental de grados variables. Recordemos que una malformación de SNC se acompaña de otros tipos en los diferentes aparatos y sistemas.

Gracias al avance de las técnicas de diagnóstico paraclínico, ha sido posible el estudio citogenético y en biología molecular como una herramienta útil en determinar síndromes cromosómicos específicos (4,5,8,12,18), también en el caso de malformaciones de órganos y sistemas otro auxiliar de diagnóstico son los estudios de imagen donde se incluyen a la tomografía y resonancia magnética, como estudios de sensibilidad importante(11,14).

Por lo tanto el contar con las herramientas de diagnóstico actuales, ha permitido proporcionar información sobre la posible asociación de factores de riesgo determinantes para la presencia o no de malformaciones congénitas diversas. Y es el caso de las malformaciones del SNC que algunos reportes de la relación directa con antecedentes familiares y su riesgo potencial. Por lo que resulta de interés conocer si existen o no antecedentes en las familias de portadores con estas anomalías que permitan tomar decisiones preventivas, diagnósticas y terapéuticas en forma prioritaria.

En nuestro medio no existe información al respecto por lo que es indispensable el contar con una base de inicio en la investigación genética y que posiblemente a futuro podría ser determinante en las terapias génicas de difusión en la ciencia médica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe asociación entre malformaciones congénitas del sistema nervioso central con epilepsia en pacientes pediátricos y la presencia de antecedentes familiares de portadores de malformaciones congénitas del SNC del servicio de neurología pediátrica de la UMAE Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza ?

JUSTIFICACION

Las malformaciones congénitas del SNC son la segunda causa de mortalidad en la población general, y existe una asociación directa que oscila entre el 15-20%, sin embargo en nuestro medio desconocemos los factores de riesgo potenciales generadores de malformaciones congénitas y la etapa dentro del desarrollo embrionario de la repercusión mas frecuente. Por lo tanto el identificar los antecedentes familiares de malformaciones del SNC fenotípicas resulta importante como un factor de riesgo.

En la UMAE y particularmente el departamento de Neurología pediátrica atiende un número aunque no determinado epidemiológicamente es significativo la cantidad de casos atendidos con malformaciones congénitas del SNC y epilepsia. Por lo que se justifica el presente trabajo.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

1. Conocer si existe asociación entre antecedentes heredofamiliares y malformaciones congénitas del SNC y epilepsia en pacientes atendidos en el servicio de neurología pediátrica de CMR.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Conocer la frecuencia de la asociación entre antecedentes heredo familiares en pacientes pediátricos con malformaciones congénitas del SNC y epilepsia.
2. Determinar los tipos de malformaciones congénitas del Sistema nervioso central y síntomas neurológicos asociados.
3. Identificar el probable familiar portador de información genética asociada a malformaciones congénitas del SNC en el paciente estudiado.
4. Conocer malformaciones congénitas en otros aparatos y sistemas en el grupo de estudio.

HIPOTESIS.

POR EL DISEÑO DE ESTUDIO NO SE REQUIRIÓ PLANTEAR UNA HIPÓTESIS

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.

Se inició con la selección de pacientes con MCSNC identificados en estudios de neuroimagen (resonancia magnética, TAC) y neurofisiológicos (Electroencefalograma) en el Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico La Raza durante los periodos de julio a octubre de 2005. en la que se solicitó información: antecedentes de malformaciones del sistema nervioso y ectodérmicas en familiares de 1°, 2° y 3° generaciones, el tipo de malformación en caso de existir, toxicomanías en padres, consanguinidad; en relación al paciente, el lugar de nacimiento y residencia, edad, género, manifestaciones clínicas, motivos de referencia a esta unidad, tipos de crisis epilépticas, medicamentos para su control, y respuesta a los mismos, el tipo de malformación neurológica identificada, malformaciones de SNC asociadas, hallazgos del Electroencefalograma y estudios de imagen (tomografía y resonancia magnética), antecedentes prenatales en que ocurre el embarazo, uso de drogas y medicamentos durante la gestación exposición a teratógenos, y perinatales (gesta, peso al nacimiento, Apgar, complicaciones perinatales, malformaciones al nacimiento). Una vez obtenida la información se procedió a su análisis de resultados. Se conocieron características del grupo estudiado y se determinó la asociación de malformaciones del sistema nervioso central en familiares de pacientes con malformaciones congénitas del sistema nervioso central y epilepsia por interrogatorio directo. Dicha información se agregó en forma de tablas.

DEFINICION DE VARIABLES.

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Definición Operacional y conceptual:

a) Malformaciones congénitas del sistema nervioso central (MCSNC), y
Se conoce a los casos portadores de malformaciones en cualquier etapa de repercusión del desarrollo ontogénico del SNC generador de diferentes tipos de defectos del tubo neural de acuerdo a la etapa de repercusión del desarrollo embrionario.

b) Epilepsia Se define como la presencia de crisis epilépticas crónicas y recurrentes de etiología diversa

Tipo de variable:

Nominal Dicotómica

Unidad de Medición:

a) Presente

b) Ausente

VARIABLE DEPENDIENTE:

Definición Operacional y conceptual:

Antecedentes Heredofamiliares de MCSNC

Definidos los casos de MCSNC en cualquier integrante de la familia o generaciones previas con características fenotípicas y diagnóstico conocido.

Tipo de Variable:

Ordinal

Unidad de Medición:

Familiares afectados en 1ª., 2ª. Y 3ª. generación

Tipo de Variable:

Cuantitativa continua

Unidad de Medición:

No de Generación y

No. de Integrantes afectados

TIPO DE ESTUDIO.

Observacional

Clínico

Ambispectivo

Epidemiológico

UNIVERSO DE TRABAJO.

Fueron incluidos todos los pacientes portadores de MCSNC y epilepsia, atendidos en la UMAE del HGGGG del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS Del período de tiempo de Junio a septiembre del 2005. Y que fueron atendidos en el servicio de Neurología pediátrica de la propia UMAE.

DURACION DEL ESTUDIO

Se realizó la captación 3 meses a partir de la inclusión del primer paciente, y después para la captación del total de pacientes para su análisis y evaluación de datos, para la integración de resultados finales en el mes de septiembre.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- a) Pacientes con diagnóstico de epilepsia y MCSNC
- b) Edades de Recién nacido a 16 años
- c) Ambos géneros
- d) Atendidos en la UMAE CMN La Raza
- e) Con expediente clínico en el Departamento de Neurología Pediátrica
- f) Con estudios de neuro-imagen y de EEG

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- a) Pacientes con expediente incompleto
- b) Que durante la captación de la información no se cuente con estudios de neuro-imagen

RECURSOS.**HUMANOS:**

Neurólogos pediatras.

Médico residente de pediatría Médica

MATERIALES:

Expediente clínico

Hojas de captación

Estudios de neuroimagen

Electroencefalograma

FINANCIEROS:

No se requieren

FACTIBILIDAD.

Fue factible por ser patología que se atiende en este hospital y se cuenta con todos los recursos para su atención y evaluación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se evaluó frecuencia de las crisis mediante análisis descriptivo y porcentual, captándose la información en tablas y cuadros.

CONSIDERACIONES ETICAS.

Este estudio se apegó a todos los principios de la investigación científica en seres humanos que se ha establecido desde las descripciones desde el Código de Núremberg de 1947, seguidas por las normas internacionales establecidas por la Declaración de Helsinki en 1964, con sus respectivas revisiones de 1975 en Tokio, 1983 en Venecia, 1989 en Hong Kong, las guías Éticas Internacionales de 1993 y finalmente por la Norma Internacional de las Buenas Prácticas Clínicas en 1999.

El presente trabajo no requirió carta de consentimiento informado.

También se apegó a las normas en materia de investigación de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, así como las normas de investigación vigentes en el Instituto Mexicano del Seguro Social y en la Secretaría de Salud.

RESULTADOS

Fueron seleccionados 30 casos de pacientes con diagnóstico de envío de Malformaciones congénitas del SNC y epilepsia, pero solo se incluyeron por criterios de selección 14 casos. De los cuáles existió un predominio de género para el masculino con una relación de 1:1.33 (Tabla 1). De este grupo fueron detectadas la asociación de epilepsia y MCSNC por grupos de edad, donde predominó en el 50% del total de casos en los menores de 1 año a diferencia de los escolares y adolescentes que solo correspondió al 15% del total de dichos casos seleccionados (Tabla 2).

Se procedió a conocer los antecedentes familiares de otras malformaciones congénitas incluyendo las de SNC, siendo negativos dichos antecedentes en el grupo seleccionado, así como estado de salud general de los familiares en 1ª generación. Y en todos ellos resultó negativo cualquier antecedente de enfermedad o factor de riesgo generador de las variables estudiadas. (Tabla 3) En relación a los antecedentes perinatales se tubo en 12 casos, la indicación de practicar cesárea, y en 8 de ellas las causas de dicha indicación correspondieron a causas fetales, en quienes presentaron complicaciones perinatales post-parto; (Tabla 4) Y de este grupo el principal problema que presentaron los pacientes fueron las crisis neonatales en el 87% de los casos. (Tabla 5)

Una vez realizada dicha selección se considero agrupar por patrones clínicos de crisis en donde predominaron las crisis generalizadas en dicho grupo seleccionado y en cuanto a los síndromes epilépticos detectados predominaron el Síndrome de West en 6 casos (42.8%), seguidos de casos con Sx de Lennox Gastaut en el 28.5%. Lo que implica que las manifestaciones relacionadas con síndromes epilépticos existen un franco predominio para los síndromes catastróficos (Tabla 6). A pesar de tratarse de pacientes con MCSNC, epilepsia refractaria el control de las crisis se logró con monoterapia en el 64.3% de los casos. Y de este grupo en particular el fármaco indicado fue el ácido valproico, sin reacciones adversas aparentes. (Tabla 7)

Debido a que no existe una clasificación estandarizada en relación a los tipos de malformaciones. Consideramos útil tomarse en cuenta la etapa del desarrollo embrionario en que se afectó el SNC, y correlacionarlo con los hallazgos de estudios de neuroimagen como puede tratarse de TCC o de RMI, y encontrando las siguientes características:

Los pacientes en quienes detectamos predominio de malformaciones y epilepsia correspondió a la etapa de la migración celular neuronal todos los casos y en 7 del total presentaron dentro de las múltiples malformaciones grados diversos de afectación del cuerpo calloso, que pudo haberse generado en la etapa de la proliferación o migración neuronal, situación que no fue posible determinar en el presente estudio, debido a la necesidad de utilizar evaluación de Biología Molecular, que no fue el propósito del presente trabajo.(Tabla 8). Por último, fueron consideradas las manifestaciones neurológicas diferentes a crisis epilépticas se presentaron con retraso mental severo 9 casos y cuadriparesia flácida 8 casos, espástica 4 casos (Tabla 9).

TABLAS DE RESULTADOS

TABLA 1. GRUPOS POR GÉNERO

GENERO	NUMERO
MASCULINO	8
FEMENINO	6
TOTAL	14

TABLA 2. GRUPOS ETARIOS

GRUPOS ETARIOS (AÑOS)	CASOS
< 1	7
1-4	5
5-9	1
10-15	1
TOTAL	14

**TABLA 3. SALUD EN PADRES Y ANTECEDENTES DE MALFORMACIONES
CONGÉNITAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (MCSNC) EN
FAMILIARES**

FAMILIAR	CASOS
PADRES SANOS	14
MADRES SANAS	14
TOTAL	28
FAMILIARES CON MCSNC	0

TABLAS DE RESULTADOS

TABLA 4. INDICACION DE CESAREA

CAUSA	CASOS
SUFRIMIENTO FETAL AGUDO	4
DCP	2
MADRE AÑOSA	1
ITERATIVA	1
POSICIÓN TRANSVERSA	1
PERIODO INTERGENÉSICO CORTO	1
EMBARAZO MÚLTIPLE	1
N.D.	3
TOTAL	14

TABLA 5. TIPO DE COMPLICACIÓN NEONATAL

COMPLICACIÓN	CASOS
HIPOXIA NEONATAL	3
CRISIS CONVULSIVAS NEONATALES	7
HIPERBILIRRUBINEMIA	3
ASPIRACIÓN DE LÍQUIDO AMNIÓTICO/SDR	2
NEUMONIA	1

TABLAS DE RESULTADOS

TABLA 6. TIPOS DE CRISIS EPILÉPTICAS

CRISIS	CASOS
SX. WEST	3
SX. LENNOX GASTAUT	4
SX.WEST-LENNOX	2
SX.WEST -OTAHARA	1
TONICO-AXIALES AUSENCIAS ATÍPICAS	1
MIOCLONICAS EN FLEXIÓN	2
ATÓNICAS-GELÁSTICAS	1

TABLA 7. TIPOS DE CRISIS Y RESPUESTA AL MANEJO

CRISIS	CASOS	MANEJO	RESPUESTA/ CASOS		
			BUENA	REGULAR	MALA
SX. WEST	3	VPA	3		
SX. LENNOX GASTAUT	4	VPA	1		
		VPA/VGB/TPM/CNZ			1
		VPA/CNZ	1		
		VPA/CNZ	1		
INTER SINDROME-LENNOX	2	MOTERAPIA TX NO ESPECIFICADO	1		
		VPA	1		
INTER SINDROME-OTAHARA	1	VGB/TPM		1	
TONICO-AXIALES AUSENCIAS ATÍPICAS	1	VPA	1		
MIOCLONICAS EN FLEXIÓN	2	MONOTERAPIA TX NO ESPECIFICADO	¿?		
		VPA			
ATÓNICAS-GELÁSTICAS	1	MONOTERAPIA TX NO ESPECIFICADO	¿?		

TABLAS DE RESULTADOS

TABLA 8. TIPOS DE MALFORMACIONES IDENTIFICADAS POR ESTUDIOS DE IMAGEN TCC O RM

CASO	TIPO ESPECIFICO DE MALFORMACIÓN	ETAPA DEL DESARROLLO ALTERADA
1	HIPOTROFIA DE CUERPO CALLOSO	PROLIFERACIÓN MIGRACIÓN -
2	PAQUIGIRIA	MIGRACIÓN
3	PAQUIGIRIA/ POLIMICROGIRIA	MIGRACIÓN
4	POLIMICROGIRIA/ LISENCEFALIA	MIGRACIÓN
5	PAQUIGIRIA/ AGENESIA DE CUERPO CALLOSO/ LISENCEFALIA	PROLIFERACIÓN MIGRACIÓN-
6	LISENCEFALIA/ HIPOPLASIA DE CUERPO CALLOSO	PROLIFERACIÓN- MIGRACIÓN
7	LISENCEFALIA/ HIPOPLASIA DE CUERPO CALLOSO	PROLIFERACIÓN MIGRACIÓN-
8	PAQUIGIRIA/ HETEROTOPIAS	MIGRACIÓN
9	PAQUIGIRIA/ HETEROTOPIAS	MIGRACIÓN
10	HETEROTOPIAS/ DISGENESIA DE CUERPO CALLOSO	MIGRACIÓN- PROLIFERACIÓN
11	PAQUIGIRIA/ ESQUICENCEFALIA	MIGRACIÓN
12	DISPLASIA CORTICAL/ AGENESIA DE CUERPO CALLOSO	MIGRACIÓN- PROLIFERACIÓN
13	POLIMICROGIRIA/ HETEROTOPIAS	MIGRACIÓN
14	HIPOPLASIA DE CUERPO CALLOSO	MIGRACIÓN PROLIFERACIÓN

TABLAS DE RESULTADOS**TABLA 9.ALTERACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS**

RETRASO MENTAL	14	LEVE	2
		SEVERO	9
		MODERADO	3
		TOTAL	14
DÉFICIT MOTOR (PCI)	12	CUADRI-PARESIA FLACIDA	8
		CUADRI-PARESIA ESPÀSTICA	4
		MIXTO	2
		TOTAL	14

DISCUSIÓN

Las malformaciones del sistema nervioso central se conocen desde el siglo XIX, mediante hallazgos histológicos por medio de autopsias en la escuela alemana (19). Su importancia surge como una necesidad a consecuencia de la variación de síntomas y que no se tenían elementos para establecer causa directa relacionada que las provocaran, como es el caso de las manifestaciones motoras, trastornos del desarrollo y en particular por su relación con las crisis epilépticas (20,21).

El desarrollo del SNC abarca desde la etapa in utero en el día 19, evolucionando progresivamente para lograr la madurez durante los primeros años de vida, pero la plasticidad neuronal ha permitido modificar la evolución e identificar tempranamente hallazgos de estudios de imagen para permitir correlacionar datos clínicos, manifestaciones neurológicas y alteraciones estructurales y funcionales que permitan contar con orientación y lineamientos de manejo integral en el paciente con esta asociación. Y desde el inicio de su formación hasta que alcanza la madurez que se prolonga por varios años.

Las etapas descritas en relación a la ontogénesis del SNC son la de inducción, proliferación, migración, sinaptogénesis y mielinización, etapas que ocurren, de acuerdo a la región o estructura a formar, en tiempos, secuencias y momentos específicos(10).

Existen reportes como el de Castroviejo(15) en donde identifica dentro de las principales manifestaciones clínicas, a la epilepsia presente en el 87%. Y a su vez puede encontrarse solo o asociado a otros síntomas neurológicos. A diferencia del 75% de los casos quienes cursan con retraso mental y déficit motores Pero siempre asociado a la presencia de MCSNC.

Lagae (20) y (21) Kuzniecky consideran que cuando las crisis epilépticas se presentan en etapas tempranas existe mayor asociación etiológica con malformaciones del SNC. Y se correlaciona con la presente revisión donde se determina que el inicio de las crisis aparece en el primer año de vida en el 50% de los casos y antes de los 5 años en general se detectan como causa relacionada a las MCSNC, en el presente trabajo es el caso del 87%. Más aún existe como síntoma en la etapa neonatal a las crisis neonatales, que aparecen en la mitad de los casos evaluados a diferencia de los reportes de Mateos(15) en donde identificaron solo el 12%.

Cuando las crisis se consideran de difícil control hasta en el 25% de los casos son secundarias a MCSNC (15). Al asociar crisis de difícil control que iniciaron antes de los 15 años las MCSNC fueron la causa en un 70%(15). En nuestro estudio los pacientes fueron referidos por crisis epilépticas de difícil control en el 100% de los casos y todos menores de 16 años.

El tipo de crisis secundaria a MCSNC mas frecuente son las crisis parciales, los espasmos infantiles, síndromes epilépticos como Lennox Gastaut y West(15,21) encontrando en nuestro estudio 70% de casos con crisis clasificadas dentro estos dos últimos.

La existencia de varias clasificaciones se entiende por la complejidad de eventos que ocurren en la formación el SNC y que cada autor trata de explicar y relacionar con determinados procesos del desarrollo, con determinados genes o inclusive con determinadas imágenes de estudios como resonancia o TAC. A pesar de todos los esfuerzos en contar con una clasificación practica no existe en este momento y se recomienda utilizar como parámetro la ontogenia

del sistema nervioso central como referencia y punto de partida para conocer la evolución y casos detectados.

En relación a estas clasificaciones está la propuesta por Samat asociando mutaciones en genes específicos para determinadas malformaciones como lo son la asociación de los genes DCX= XLIS localizado en el cromosoma Xq22.3-q23 que provoca casos de lisencefalia y, ese mismo gen, para heterotopia subcortical(1,2,5,8). Gracias a técnicas de biología molecular cada día se identifican mas genes involucrados en la génesis de dichas malformaciones. Sin embargo es poco práctica porque en este momento no en todos los centros de investigación neurológica se cuentan con ese recurso y por ende no es factible en el momento actual, aunque pudiera ser un paso determinante para unificación de criterios de clasificación sobre este particular.

Asimismo surgen clasificaciones como la de Barkovich actualizada en 2001 para clasificar las MCSNC relacionando la imagen de resonancia magnética con alteraciones en determinadas etapas del desarrollo neurológico y así otras clasificaciones mas(9).

En este estudio decidimos partir de las 3 etapas clásicamente propuestas que son inducción, proliferación y migración neuronal y, de sinaptogénesis y mielinización(10).

Estas etapas del desarrollo no culminan en la etapa embrionaria sino que se prolongan a la fetal y hasta postnatal, esto explica que una gran cantidad de factores externos puedan afectarlas. En este contexto se comprende el porqué una gran cantidad de pacientes que padece MCSNC tienen antecedentes perinatales u obstétricos de riesgo como en nuestro trabajo encontrando asociación en un 50% de los casos siendo el sufrimiento fetal agudo el mas frecuente.

En nuestro estudio la etapa del desarrollo principalmente afectada fue la migración y proliferación con 100% de casos (7,9,14) , lo que concuerda con lo reportado en la literatura, y en particular los hallazgos descritos en el trabajo previo de Alva y cols. (17)

No ha sido reportada una asociación con la interrupción del embarazo por operación cesárea y MCSNC nosotros encontramos que 12 de los 14 pacientes estudiados fueron obtenidos vía cesárea. Pero en ningún caso existió diagnóstico prenatal mediante estudio de USG, que sería deseable. Las malformaciones se pueden entender en relación a las indicaciones por las que se realizó la cesárea que evolucionaron a complicaciones en la etapa neonatal como se comentó en líneas previas.

La respuesta al manejo medico de las crisis epilépticas secundarias a MCSNC se considera mala o como crisis de difícil control, llama la atención que los pacientes de nuestra serie ,en su mayoría, no presenta crisis epilépticas y que ese buen control se alcanzó con monoterapia en muchos de ellos, principalmente a base de ácido valproico, y no se requirió la polifarmacia de antiepilépticos esperada.

Las alteraciones neurológicas asociadas a las MCNSC son retraso mental que se reporta de hasta 75% encontrando nosotros esta alteración en grado severo 9 casos y leve en 2 y , déficit motor en 12 de un total de 14 , que no tiene diferencia significativa con lo reportado en nuestra población y aunque en el presente trabajo solo fue posible evaluar una población en un periodo de tiempo corto es evidente que el retraso mental y la epilepsia son los síntomas neurológicos predominantes (15-19).

Finalmente en nuestro estudio no encontramos caso alguno de antecedentes de malformaciones del SNC en familiares de 1, 2 y tercera generación, que puede entenderse por la variedad de factores mencionados que pueden provocar alteraciones de dicho desarrollo que va desde teratógenos, factores perinatales o infecciosos (muchos de nuestros pacientes tienen estos antecedentes) que pueden explicar las malformaciones encontradas.

Se ha descrito que la mayoría de las veces, cuando la causa de la MCSNC es un gen afectado, dicha modificación generalmente surge de novo, por lo que los antecedentes familiares no se presentan, en los casos en los que existe una transmisión genética familiar la incidencia es baja sin aún llegar a conocerse un número específico de su frecuencia por lo que será difícil de identificar los antecedentes familiares comentados por dicha baja frecuencia y a pesar de no contar con reportes de estudios de Biología molecular solo al interrogatorio los antecedentes se debería completar con análisis de Biología molecular para confirmar o rechazar nuestro objetivo.

CONCLUSIONES

En la presente revisión no existió asociación entre antecedentes hereditarios de malformaciones congénitas del sistema nervioso central y pacientes con malformaciones del sistema nervioso central y epilepsia en la población pediátrica referida a la UMAE La Raza.

Existe una relación directa con los tipos de malformaciones y la severidad de las crisis, así como de su control farmacológico.

Posiblemente estos pacientes sean candidatos para tratamiento quirúrgico selectivo para mejorar su calidad de vida.

Se requiere de contar con estudios de Biología molecular para confirmar o rechazar la propuesta de asociación de MCSNC con Epilepsia secundaria a alteraciones genéticas.

Se recomendaría seguimiento y ampliación de la muestra para contar con una evaluación estadística mas objetiva de estos casos.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Sarnat hb. Chapter 25. Neuroembriology. In Berg BO. Ed. Principles of child neurology. 2 ed. New York: Mc Graw Hill; 1996 p 607-27.
2. Evrard P, de Saint Georges P., Kadhim HJ, et al. Pathology of prenatal encephalopathies In : Evrard P, Minkowski A. eds. Child neurology and developmental disabilities. Baltimore: Paul H, Brookes, 1989.
3. Freeman JM. Prenatal and perinatal factors asociated with brain disorders. NIH Publication No. 85-1149. Washington, DC: Nacional Institute of Chile Health and Development, 1095.
4. Carter CO. Genetics of common single malformations. Br Med Bull 1976; 55:826.
5. Buckton KE, O Riordan ML, Ratcliffe S. et al. AG band study of chromosomes in liveborn infants. Ann Hum Genet 1980; 43:227.
6. Holmes LB: Inborn errors of morphogenesis: a review of localizad hereditary malformations: N Engl J Med 1974; 291:763.
7. Body BA, Kinney HN, Cloman AS, Naidich TP, Sindenvall R. Luders HA. Secuence of central nervous system myelination pattern in normal and developmentally delayed infants. J neuropathol Exp Neurol 1987;46:283-301
8. Sarnat HB. Propuesta para una clasificación genética molecular de las malformaciones del sistema nervioso. Rev Neurol 2001;33:68-75.
9. Barkovich AJ et.al. Clasification system for malformations of cortical development. Neurol 2001; 57:2168-2178.
10. Sarnat HB, Menkes JH. The new neuroembriology. How to construct a neural tube. J Chil neurol 2000;15:110-24.
11. Leventer R:J: et. Al. Clinical and imaging features of cortical malfromations in childhood. Neurology 1999; 53:715-722.
12. Ganeshwaran et al. Genetic Basis of Developmental Malformations of the Cerebral Cortex. Arch Neurol 2004; 61: 637 - 640.
13. Liza A. Squires. Diseases of the Nervous System in Childhood. Arch Neurol 1999; 56: 887 - 888.
14. Pascual-Castroviejo I. Imagen anatómica de las alteraciones estructurales del sistema nervioso central . Rev. Neurol 1999;28:116-29.
15. Mateos BF. Epilepsia y malformaciones del sistema nervioso central. Rev. Neurol 1999; 28:136-40.
16. Barckovich AJ, Kjos BO Schizencephaly ; correlation of clinical findings with MR characteristics. Am J Neuroradiol 1002; 13:94-5.

17. Alva Moncayo E., Horta Martínez A.J., Castro-Tarín M et al. Asociación entre malformaciones congénitas del sistema nervioso central y epilepsia en pacientes o pediátricos de México. *Rev Neurol* 2004; 39(3): 222-236.
18. Mitsuhiro Kato .Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet*, 2003;12: Review Issue 1R89-96.
19. Pascual-Castroviejo y cols .Malformaciones del desarrollo cortical y su repercusión clínica en una serie de 144 casos. *Rev Neurol*. 2003; 37 (4):327-344.
20. Lagae L. Cortical malformations : a frequent cause of epilepsy in children. *eur J Pediatr* 2000;159 : 555-62.
21. Kuzniecky RI, Barkovich AJ, Malformations of cortical development and epilepsy. *Brain Dev* 2001; 23:2-11

ANEXO 1
HOJA DE CAPTACION DE DATOS
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
"ASOCIACIÓN DE MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL EN FAMILIARES DE PACIENTES CON MALFORMACIONES
CONGÉNITAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y EPILEPSIA "

1. IDENTIFICACIÓN:

Fecha: ___/___/___/___

Nombre: _____ Número de

Afiliación: _____

Sexo: _____ Edad : _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

2. ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:

PADRE: EDAD: _____ TOXICOMANIAS: SI _____ NO _____ CUALES _____

MADRE: EDAD: _____ SANA: SI _____ NO _____ TOXICOMANAS: CUALES _____

Hermanos:

número: _____ edades: _____

AHF 1ª, 2ª, 3ª. GENERACIÓN DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN LA FAMILIA: SI _____ NO _____ QUIENES (parentesco) Y ESPECIFICAR TIPO DE MALFORMACIÓN PADECIDA: _____

ANTECEDENTE DE CONSANGUINIDAD FAMILIAR: SI _____ NO _____ QUIENES _____

3. ANTECEDENTES PERINATALES: Gesta (numero de embarazo)

: _____ evolución de la gestacion ___ ni ___ añl _____

DURACIÓN DE GESTACIÓN: _____ TÉRMINO DE EMBARAZO (CESAREA, PARTO) _____ INDICACIÓN _____

PESO: _____ TALLA: _____ P.C. _____ APGAR: _____

COMPLICACIONES POSTNATALES: SI _____ NO _____

CUALES _____

HALLAZGOS QUE COMENTAR AL NACIMIENTO: _____

4. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS:

Enfermedades coadyuvantes: si _____ no _____ cuales : _____

5.MANIFESTACIONES CLÍNICAS NEUROLOGICAS:

Crisis epilépticas:Tipo:_____

Evolución:_____

Respuesta y duración del manejo:_____

EXPLORACION NEUROLÓGICA:

Función

Motora:_____

S. Extrapiramidal:_____

Vestibulo-cerebeloso:_____

Nervios craneales:_____

Otros fármacos neurológicos que consume: Cuales , dosis y tiempo de administración): _____

6.ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN: si ___ no:_____

cuales _____ HALLAZGOS EN LOS ESTUDIOS DE
NEUROIMAGEN Y LOCALIZACIÓN _____

7.HALLAZGOS EN ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS:

electroencefalograma:_____

PEV _____

EAT _____

8.MALFORMACIONES ECTODERMICAS IDENTIFICADAS:

Cuales _____

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**