

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**DESCRIPCIÓN DEL PERFIL EPILÉPTICO DE NIÑOS
CON SÍNDROME DE NEVO EPIDÉRMICO**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. CRISTIAN LISSETTE LÓPEZ DÍAZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

México, D.F.

1999



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.

CONTENIDO

RESUMEN	¡Error! Marcador no definido.
ANTECEDENTES	¡Error! Marcador no definido.
JUSTIFICACIÓN	¡Error! Marcador no definido.
OBJETIVOS	¡Error! Marcador no definido.
HIPÓTESIS	¡Error! Marcador no definido.
CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	¡Error! Marcador no definido.
MATERIAL Y MÉTODOS.....	¡Error! Marcador no definido.
Población Objetivo.....	¡Error! Marcador no definido.
Criterios de Inclusión.	¡Error! Marcador no definido.
Criterios de Exclusión.	¡Error! Marcador no definido.
Material y Métodos.	¡Error! Marcador no definido.
Variables de Interés Primario.....	¡Error! Marcador no definido.
Variables de Interés Secundario.....	¡Error! Marcador no definido.
Definiciones Operacionales.	¡Error! Marcador no definido.
ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE DATOS	¡Error! Marcador no definido.
RESULTADOS	¡Error! Marcador no definido.
DISCUSIÓN	¡Error! Marcador no definido.
CONCLUSIONES.....	¡Error! Marcador no definido.
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	¡Error! Marcador no definido.

RESUMEN

Antecedentes. El síndrome de nevo epidérmico es un síndrome neurocutáneo, de etiología desconocida, caracterizado por la asociación de alteraciones cutáneas (nevo epidérmico), alteración del sistema nervioso central (epilepsia, retraso mental, trastornos motores focales) y otras alteraciones multisistémicas (oculares y esqueléticas). Su incidencia es de 1:1000 nacidos vivos, sin predominio de sexo. La epilepsia es el hallazgo neurológico más frecuente, se presenta en el 25% de los casos, de inicio temprano, de tipo parcial simple o compleja con o sin generalización secundaria. Se integran han integrado diversos síndromes epilépticos. Los más frecuentes son el síndrome West, Ohtahara, Lennox Gastaut. El pronóstico depende del grado de retraso mental, la severidad de la epilepsia y su respuesta al tratamiento farmacológico.

Objetivos. 1) Describir las características epidemiológicas de los pacientes con SNE. 2) Describir el tipo de epilepsia y síndromes epilépticos presentes en pacientes con SNE. 3) Describir la respuesta al tratamiento en pacientes con SNE.

Diseño. Estudio clínico, descriptivo, observacional, longitudinal y retrolectivo.

Sitio y fecha de realización. Servicio de Neurología y Clínica de Epilepsia . Instituto Nacional de Pediatría. Diciembre 1998 a Febrero 1999.

Material y Métodos. Se revisaron los expedientes clínicos – radiológicos de los pacientes con síndrome de nevo epidérmico del Servicio de Neurología y Clínica de Epilepsia en el período 1972 a 1998.

Resultados. Se encontraron 13 pacientes con SNE. Predominó el sexo femenino (61.5%), mediana de edad de 21 meses. La manifestaciones neurológicas más frecuentes fueron RM (92.3%), epilepsia (84.6%). Predominó el grado leve en el RM, su severidad estuvo en relación directa a la severidad de la epilepsia. El tipo de epilepsia más frecuente fue la epilepsia parcial compleja (53.2%), su inicio fue en los primeros 60 días, el patrón electroencefalográfico más frecuente fue focal con o sin generalización secundaria, se describieron tres síndromes epilépticos, siendo el más frecuente el síndrome de West seguido por el síndrome de Lennox Gastaut y Ohtahara. Dos pacientes presentaron estado epiléptico y dos presentaron estado eléctrico subclínico persistente. El principal tratamiento farmacológico fue la polifarmacia (61.5%), los fármacos más utilizados fueron ácido valproico, fenobarbital y fenitoína. La mitad de los pacientes obtuvieron control absoluto de las crisis y sólo un paciente requirió resección quirúrgica, falleciendo por complicaciones hemorrágicas transoperatorias. Los hallazgos de neuroimagen más frecuentes fueron hemimegaencefalia (53.8%), atrofia focal (46.2%), paquigiria (23.1%), agenesia de cuerpo caloso (15.4%) y heterotopia (7.7%). La alteración esquelética más frecuente fue la hipertrofia hemifacial y/o hemicorporal en 3 pacientes (23.1%).

Conclusiones. El RM y la epilepsia son complicaciones comunes en el SNE. La epilepsia se manifiesta en los primeros 60 días de vida y predomina la de tipo parcial compleja y síndrome de West. El 50% de los pacientes logró control absoluto de su epilepsia. La forma más frecuente de SNE con afectación

neurológica fue hemimegaencefalia sin hipertrofia hemifacial. El tratamiento quirúrgico puede ser una alternativa para el control de epilepsias intratables.

ANTECEDENTES

El síndrome de nevo epidérmico (SNE) conocido también como nevo sebáceo linear de Jadassohn, síndrome de nevo sebáceo linear o síndrome de nevo organoide, es considerado como un síndrome neurocutáneo (10). Su descripción inicial fue realizada por Jadassohn en 1895 señalando las manifestaciones cutáneas (11). Shimmelpenning en 1957 informó la asociación de lesiones cutáneas con alteraciones del sistema nervioso central (SNC), reportando además lesiones multisistémicas, como son anomalías oculares y esqueléticas (24). Solomon en 1968 lo denominó síndrome de nevo epidérmico, que es el nombre más aceptado actualmente (27).

Su incidencia es de 1:1000 nacidos vivos, sin predominio de sexo (26). La descripción clásica del SNE incluye; epilepsia, retraso mental (RM), lesiones cutáneas y alteraciones oculares y esqueléticas.

Las lesiones cutáneas se caracterizan por un nevo epidérmico, que puede estar presente al nacimiento o desarrollarse tardíamente en la pubertad. Durante la niñez la lesión se hace más oscura, gruesa y extensa, estabilizándose en la pubertad. Esta progresión dependiente de edad, está en relación con factores hormonales (9). Se localiza en el 10% de los casos en cara y cuero cabelludo (26). Su coloración va de amarillo a naranja en niños blancos a hipermelanocítico en niños negros. Su severidad va desde lesiones sutiles que en ocasiones no son evidentes a nevos extensos con defecto cosmético importante. Son lesiones hamartomatosas, cuyos hallazgos histológicos son variados, incluyen hiperqueratosis, acantosis, hiperplasia papilomatosa de epidermis, alteración de glándulas sebáceas y folículos pilosos, generalmente son de contenido mixto y se clasifican por el componente que predomina. Otras alteraciones cutáneas reportadas en un tercio de los pacientes son: hemangiomas, lesiones que semejan acantosis nigricans y manchas café con leche. El riesgo de desarrollar neoplasia cutánea en edad adulta (carcinoma de células basales) es de 10 a 15% (13).

Las alteraciones esqueléticas se presentan en 68% de los pacientes (26). Comprenden displasias fibrosas del cráneo, defectos óseos primarios y secundarios, xifoescoliosis, hipoplasia unilateral de cualquier estructura esquelética; mandíbula, escápula, costillas y huesos largos (1, 16). La causa aparente es la producción por el nevo de sustancias fosfatúricas. Se han reportado casos de SNE asociados a la resistencia de vitamina D.

Las alteraciones oculares ocurren en el 22 –68% de los pacientes (17). Estrabismo es la manifestación más frecuente (19), los colobomas afectan retina, iris y párpados (15) y pupilas ectópicas. También se ha informado inmadurez histológica ocular (25). Otras alteraciones incluyen microftalmia, macroftalmia, vascularización corneal, hemangioma ocular, osteoma coroidal bilateral, ceguera cortical (7), disfunción oculomotora y nistagmos (17).

Las principales alteraciones neurológicas son epilepsia, RM, y trastornos motores focales. Un tercio de los pacientes tienen alteración del SNC (17). La epilepsia es el hallazgo más constante, se presenta en el 25% de todos los pacientes, y en 75% de los que presentan nevo sebáceo lineal (1). Su inicio es temprano, en el primer día postnatal, en su mayoría principia dentro de los primeros ocho meses de vida. Los tipos de epilepsia que se describen son espasmos infantiles (síndrome de West), síndrome de Lennox Gastaut (12), síndrome de Ohtahara (13), epilepsia parcial motora, epilepsia motora generalizada. Los espasmos infantiles frecuentemente se asocian a hemimegalencefalia (18, 21, 22). Ésta es parte de la llamada “ variante neurológica” que incluye además hemihipertrofia con malformaciones corticales, RM, y epilepsia. La variedad parcial motora puede aparecer a una edad mayor, contralateral a la lesión cerebral, o de tipo parcial compleja, con o sin generalización secundaria (6). Se describen crisis tónico-clónicas generalizadas. El trazo electroencefalográfico (EEG) puede mostrar descargas paroxísticas focales (19) o complejos punta onda irregulares, unilaterales (2), hipsarritmia o descargas sensitivomotora (23). El RM afecta del 50 al 60% de los pacientes con nevo sebáceo lineal (6). Es la segunda manifestación neurológica en orden de frecuencia. Más frecuente en pacientes con hemimegalencefalia y es de grado moderado a severo (18). El déficit motor

focal es la manifestación menos frecuente: hemiparesia, cuadriparesia, con espasticidad e hipertonia. Pueden ser el resultado de enfermedad cerebrovascular isquémica (4). En la hemimegalencefalia el estudio neuropatológico muestra: aumento del volumen de sustancia blanca, polimicrogía y paquigía, heterotopia y astrogliosis o gliomatosis cerebri (3, 22).

Otras anomalías reportadas incluyen: Persistencia del conducto arterioso, coartación de aorta, pubertad precoz (29) y anomalías renales. Las anomalías renales incluyen riñón en herradura y tumor de Wilms (14).

La ocurrencia del SNE es esporádica. Hijos de padres afectados no padecen la enfermedad, sugiriendo que no hay transmisión mendeliana. Actualmente la hipótesis más aceptada es la presencia de un mosaico genético en el cual sobrevive un gen letal autosómico dominante (8). En dos paciente se localizó una translocación localizada en el brazo largo del cromosoma 1 (28).

Su etiología es desconocida. Los hallazgos neuropatológicos sugieren que existe una alteración en la migración de neuroblastos durante el estadio proliferativo de las células germinales (22).

Como auxiliares diagnósticos se encuentran la tomografía axial computada (TAC), la resonancia magnética nuclear (RMN), las cuales son necesarias para documentar alteraciones del SNC. Los hallazgos de imagen son atrofia, trastorno de la migración ; (paquigiria, heterotopias), hemimegalencefalia, porencefalia (6), colpocefalia (7), agenesia del cuerpo calloso y Malformación de Dandy Walker (5). En todos los casos , especialmente si hay epilepsia se realizará EEG. La biopsia de piel se realiza para determinar el tipo histológico de la lesión en piel. La biopsia cerebral no es necesaria para el diagnóstico, si se realiza cirugía como tratamiento de la epilepsia el tejido obtenido, debe ser estudiado.

El pronóstico depende de el grado de RM, la severidad de la epilepsia y su respuesta al tratamiento farmacológico. El tratamiento es sintomático. La epilepsia se trata con fármacos anticonvulsivantes. En los casos intratables de hemimegaencefalia, debe considerarse la recesión quirúrgica. La Hidrocefalia es una complicación poco frecuente. La afección cognoscitiva requiere de un

tratamiento multidisciplinario e individual. El tratamiento cosmético del nevo se realiza con cirugía plástica o láser. Es necesario la vigilancia de las lesiones cutáneas, por el posible desarrollo de carcinomas de células basales u otra neoplasia cutánea.

OBJETIVOS

1. Describir las características epidemiológicas de los pacientes con SNE del Servicio de Neurología Clínica de Epilepsia del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Describir el tipo de epilepsia y síndromes epilépticos presentes en pacientes con SNE del Servicio de Neurología y Clínica de Epilepsia del Instituto Nacional de Pediatría.
3. Describir la respuesta al tratamiento antiepiléptico en pacientes con SNE del Servicio de Neurología y Clínica de Epilepsia del Instituto Nacional de Pediatría.

HIPÓTESIS

1. El 25% de los pacientes con SNE presentan epilepsia, e inician el cuadro epiléptico en los primeros 12 meses de vida sin predominio de género.
2. Más del 50% de los pacientes con epilepsia y SNE presentan epilepsia de difícil control, englobándose en un espectro sindromático que comprende el síndrome Ohtahara, West y Lennox Gastaut.
3. El 60% de los pacientes con SNE presentan RM, la severidad de éste tiene una relación directamente proporcional a la severidad de la epilepsia e inversamente proporcional a la respuesta al tratamiento farmacológico.
4. Menos del 50% de los pacientes con SNE y epilepsia logran control de la misma con tratamiento farmacológico antiepiléptico, predominando la polifarmacia.

5. El 75% de los pacientes con SNE presentan alteraciones esqueléticas de tipo de efectos óseos primarios o secundarias e hipoplasia unilateral de estructuras esqueléticas.

JUSTIFICACIÓN

El SNE es una entidad rara, tiene distribución universal, su importancia clínica radica en la alta morbilidad y consecuente discapacidad que produce en los pacientes afectados a pesar del tratamiento recibido. La epilepsia constituye la alteración neurológica más frecuente, la de más difícil control y está en relación directa con el pronóstico de la enfermedad. En la literatura mundial no se le ha prestado la atención debida, y la mayoría de las revisiones publicadas resultan anecdóticas, o incluyen series de pocos pacientes. En Latinoamérica y específicamente en México no existen series que muestren el comportamiento clínico de esta entidad. Como hospital de tercer nivel el Instituto Nacional de Pediatría recibe en el Servicio de neurología y Clínica de Epilepsia un volumen importante de pacientes con diagnósticos de síndromes neurocutáneos, dentro de estos el SNE constituye un porcentaje muy pequeño; sin embargo, su frecuencia es alta en comparación con lo publicado en la literatura, por lo que consideramos importante el describir su comportamiento clínico y respuesta al tratamiento con el fin de proponer conductas terapéuticas que tiendan a disminuir la morbilidad en estos pacientes mejorando su calidad de vida.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio clínico, descriptivo, observacional, longitudinal y retrolectivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población Objetivo.

Pacientes de 1 día a 18 años de edad, con diagnóstico de SNE (ver definiciones operacionales de SNE), vistos en el INP de 1972 a 1998, que cuenten con expediente completo.

Criterios de Inclusión.

1. Edad de 1 día a 18 años.
2. Cualquier género.
3. Diagnóstico confirmado por clínica, radiología o biopsia de síndrome de nevo epidérmico.

Criterios de Exclusión.

1. Pacientes estudiados en forma parcial
2. Seguimiento menor a 12 meses
3. Falta en el expediente de las variables de interés en el estudio

Material y Métodos.

Se revisaron los expedientes clínico radiológicos de los pacientes con SNE del Servicio de Neurología y Clínica de Epilepsia del Instituto Nacional de Pediatría de 1972 a 1998. A cada paciente se le identificó la edad (meses), género (masculino, femenino), desarrollo psicomotor, características de la lesión dermatológica (nevo epidérmico), edad de inicio de manifestaciones neurológicas (epilepsia, RM, déficit motor focal), otras alteraciones sistémicas (oculares, esqueléticas), hallazgos de neuroimagen (RMN y TAC cerebral), patrón

electroencefalográfico y evolución clínica de la epilepsia. La información obtenida se colectó en el formato de recolección de datos diseñado para los fines del estudio.

Variables de Interés Primario.

1. Alteraciones neurológicas (epilepsia, RM, déficit motor focal y alteraciones estructurales del encéfalo).
2. Tipo de epilepsia (generalizadas; tónicas, clónicas, tónico-clónicas, mioclónicas, ausencias, atónicas, parcial simple, parcial compleja, parcial simple o compleja con generalización secundaria, síndrome epiléptico).
3. Respuesta al tratamiento (no mejoría, mejoría parcial mínima, mejoría parcial moderada, mejoría total de las crisis).

Variables de Interés Secundario.

1. Edad (meses).
2. Género (masculino, femenino).
3. Peso (kgm).
4. Talla (cms).
5. Perímetro cefálico (cms).
6. Desarrollo psicomotor.
7. Lesiones musculoesqueléticas (displasias fibrosas del cráneo, hipoplasia unilateral ósea, hemihipertrofia de cara o hemicorporal).
8. Lesiones oculares asociadas (colobomas, estrabismo, alteración oculomotora, ceguera cortical).

Definiciones Operacionales.

1. Síndrome de nevo epidérmico se denominó a la presencia de nevo epidérmico asociado a otras alteraciones sistémicas.

2. El término epilepsia y síndrome epiléptico se definió según lo establecido por la Liga Internacional contra la Epilepsia.
3. El término RM se definió según lo establecido por el DSMIV
4. Respuesta al tratamiento:
 - α Se denominó no mejoría a la no reducción o incremento en el número de crisis clínicas presentadas durante el periodo de seguimiento.
 - α Se denominó mejoría parcial mínima a la reducción de hasta el 50% del número de crisis clínicas presentadas durante el periodo de seguimiento.
 - α Se denominó mejoría parcial moderada a la reducción del 51% al 99% del número de crisis clínicas presentadas durante el periodo de seguimiento.
 - α Se denominó mejoría total a la reducción del 100% del número de crisis clínicas presentadas durante el periodo de seguimiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE DATOS

Se captó la información en base de datos a través del paquete Excell y se analizó en computadora personal Pentium II; disco duro de 2 Gigabytes, con memoria de 32 Mb en RAM, a través del paquete estadístico SPSS versión 8.0. Se describió la información mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedio y desviación estándar para variables con distribución Gaussiana, mediana con valores mínimo y máximo para variables con distribución Sesgada y mediante % para variables categóricas.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 15 pacientes con diagnóstico de SNE que acudieron al servicio de Neurología y Clínica de Epilepsia del Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido de 1972 a 1998, se excluyeron 2 pacientes por faltar en los expedientes las variables de interés en el estudio. Se incluyeron 13 pacientes, 8 del sexo femenino (61.5%) y 5 del sexo masculino (38.5%). Las edades de los pacientes variaron de 1 a 50 meses con una mediana de 21 meses. Predominó la falta de escolaridad en 9 pacientes (69.2%) seguido por la educación especial para 3 pacientes (23.1%), sólo un paciente alcanzó escolaridad primaria (7.7%).

Las lesiones cutáneas se caracterizaron únicamente por nevo epidérmico, presente al nacimiento en todos los casos. Predominó la localización en cara (69.2%), seguido por piel cabelluda (30.8%), 3 pacientes presentaron nevo de tipo lineal (23.1%), 3 con afección de cuello (23.1%) y 3 de hemicuerpo (23.1%). El lado predominante fue el izquierdo (61.5%).

Doce de los 13 pacientes presentaron RM (92.3%), en 7 de ellos predominó el grado leve (53.8%), 4 de tipo severo (30.8%) y uno moderado (7.7%).

En la esfera motora 6 pacientes presentaron torpeza (46.1%), 4 hemiparesia contralateral al nevo (30.7%) y uno presentó paraplejia (7.7%).

La epilepsia se observó en 11 de los 13 pacientes (84.6%). El inicio de la epilepsia vario desde 2 días hasta 4 años, con una mediana de inicio de 60 días. El tipo más frecuente de crisis convulsiva fue parcial compleja en 7 pacientes (53.8%), seguida por mioclónicas y tónicas en 5 pacientes cada una (38.5%), tónico-clónicas en 4 pacientes (30.8%), clónicas y parciales simples en 2 pacientes (15.4%), ausencias en uno paciente (7.7%). Dos pacientes presentaron estado epiléptico parcial (15.4%). El síndrome epiléptico más frecuente fue el síndrome de West que se presentó en 2 pacientes (15.4%), uno paciente presentó síndrome de

Ohtahara (7.7%) y uno de los pacientes con síndrome de West evolucionó a síndrome de Lennox Gastaut. El patrón electroencefalográfico predominante correspondió al de tipo focal en 8 pacientes (61.5%), 5 presentaron patrón generalizado incluyendo uno con hipsarritmia modificada, y otro con patrón brote-supresión (38.5%), otros 5 pacientes tuvieron EEG normal, 3 de tipo focal con generalización secundaria (23.1%), uno resultó encefalopático (7.7%), y dos pacientes (15.14%) presentaron estado eléctrico persistiendo durante toda la evolución de la enfermedad. Se le realizó a dos pacientes video EEG (15.4%) con hallazgos similares a los del EEG convencional.

El tratamiento farmacológico lo recibieron 10 de los 11 pacientes afectados con epilepsia. 8 pacientes recibieron politerapia (61.5%) y dos monoterapia (15.4%). Los fármacos más utilizados correspondieron al ácido valproico y fenobarbital en 6 pacientes cada uno (46.2%), seguidos de la difenilhidantoina en 5 pacientes (38.5%), benzodiacepina en 3 (23.1%), carbamazepina y vigabatrina en 2 pacientes (15.4%), lamotrigina, topiramato y felbamato en un paciente cada uno (7.7%).

En los pacientes tratados farmacológicamente, en 5 se logró mejoría total (50%), de los 5 restantes uno no mejoró (10%), 2 consiguieron mejoría parcial mínima (20%) y 2 mejoría parcial moderada (20%). El paciente que no presentó mejoría se sometió a resección quirúrgica (hemiferectomía), falleciendo en el transoperatorio por complicaciones hemorrágicas.

Del total de los pacientes estudiados, 4 presentaron alteraciones esqueléticas (30.8%). De éstos, 3 presentaron hemihipertrofia; uno en cara, otro en hemicuerpo y el tercero en ambas; el cuarto presentó displasia ósea en región frontal (7.7%).

Las alteraciones oculares se observaron en 4 pacientes (30.8%), un paciente presentó estrabismo (7.7%), otro hemangioma (7.7%), un paciente con afectación del 6to. par (7.7%), y un paciente con cataratas (7.7%).

A todos los pacientes se les realizó TAC cerebral, observándose alteraciones en 12 de los 13 pacientes (92.3%). El hallazgo más frecuente correspondió a la hemimegalencefalia en 7 pacientes (53.8%), en 6 se observó atrofia cortical focal

(46.2%), 2 presentaron agenesia de cuerpo calloso (15.4%), uno presentó paquigiria (7.7%), uno lesión hamartomatosa (7.7%), y otro calcificaciones frontales (7.7%). Se realizó RMN cerebral en 6 pacientes (53.8%), todos presentaron hemimegalencefalia, se observó paquigiria en 3 pacientes (23.1%) de los cuales uno estuvo asociado a lisencefalia, agenesia de cuerpo calloso en 2 pacientes (15.4%), heterotopia en uno (7.7%).

DISCUSIÓN

El síndrome de nevo epidérmico no se reconoció como síndrome neurocutáneo hasta 1962. En contraste, la lesión cutánea más frecuentemente asociada, el nevo sebáceo lineal fue descrito por Jadassohn en 1895. La descripción clásica realizada por Schimmelpenning (1957), Feuerstein (1962) y Solomon (1975) incluyen epilepsia y RM en asociación a la lesión cutánea. Siguiéndola en frecuencia las manifestaciones oculares y esqueléticas, no se describe predominio de sexo, y clínicamente tres formas neurológicas se reconocen actualmente:

- 1) Hemimegalencefalia con hipertrofia hemifacial, malformaciones de Giros RM y epilepsia.
- 2) Hemimegalencefalia sin hipertrofia hemifacial.
- 3) No hemimegalencefalia pero con otra alteración; displasia vascular resultado en infartos, calcificaciones, atrofia o por encefalia.

Las manifestaciones neurológicas son múltiples pero la epilepsia y el RM son las más frecuentes.

El propósito del presente estudio fue determinar las características de los trastornos neurológicos de estos pacientes en particular de la epilepsia.

En nuestros pacientes, diferente a lo reportado predominó discretamente el sexo femenino en un 61.5%. La lesión cutánea reportada en todos los pacientes correspondió al nevo epidérmico sin ninguna otra lesión asociada. Mehregan y Pinkus en 1965 describieron que un tercio de sus pacientes presentaron otra

manifestación cutánea que incluía hemangiomas, lesiones semejantes a la acantosis nigricans, manchas café con leche gigantes y nevos múltiples; con riesgo de desarrollar neoplasia cutánea en un 10 al 15%, cosa que no ocurrió en nuestra revisión.

La localización más frecuente del nevo en nuestros pacientes, correspondió a la cara, seguido del cuero cabelludo. El tipo de nevo lineal se presentó en el 23.1% de los paciente sin embargo, Solomon (1975) reportó un 10% con estas características. No hubo progresión de la lesión dependiente de la edad y en el 100% de los casos estuvo presente al nacimiento, que siguiendo a la epilepsia constituyó el motivo de consulta más frecuente por el que acudieron los pacientes a nuestro hospital.

Mientras Solomon en 1975, aseguró que las alteraciones esqueléticas pueden presentarse hasta en un 68%, en nuestra serie sólo el 30.8% presentó alguna alteración de este tipo. Además, a pesar de que Sakuta y colaboradores, en 1989, reportaron la hemihipertrofia de cara como hallazgo raro en estas alteraciones, nosotros encontramos hemihipertrofia de cara y/o hemicuerpo en 3 de los cuatros pacientes afectados. Ninguno se asoció a trastornos del metabolismo de la vitamina D como posible agente causal de las lesiones.

En 1987, Paller refirió que las alteraciones oculares ocurren en el 22 al 68% de los pacientes. Roger (1989) encontró en una serie de 39 pacientes a 13 con estrabismo como manifestación ocular principal. Nosotros encontramos que 4 de nuestros 13 pacientes (30.7%) presentó alguna alteración ocular sin predominio de ninguna, uno presentó hemangioma, otro estrabismo, otro parálisis de nervio craneal y un último catarata; todos guardando relación con la localización del nevo.

La epilepsia, el RM y el déficit motor son las principales manifestaciones neurológicas del SNE; en 1987, Paller observó éstas en un tercio de los pacientes. Según Aschimberg (1977), la epilepsia se manifestó en 75% de los pacientes con nevo lineal, siendo de inicio muy temprano; a veces en los primeros días, y más frecuente en los primeros ocho meses de vida. En nuestros pacientes contrario a lo reportado por la mayoría, la epilepsia no fue la manifestación neurológica más

frecuente, ya que sólo se presentó en 11 de los 13 pacientes (84.6%) versus el RM que apareció en 12 de los 13 pacientes (92.3%); es decir, un paciente sin epilepsia cursó con RM, pero estuvo asociado a gran alteración estructural del encéfalo. El resto de las características de la epilepsia coinciden con lo reportado en la literatura. Inicia en los primeros 6 meses de vida y predominan la epilepsia parcial compleja y la epilepsia generalizada. El síndrome epiléptico más frecuente fue el síndrome de West, evolucionando uno de ellos a síndrome Lennox Gastaut. El otro paciente en el que se integró un síndrome epiléptico, correspondió a un síndrome de Ohtahara, el cual fue refractario al tratamiento farmacológico y quirúrgico, falleciendo por complicaciones en el manejo. La biopsia transoperatoria reportó megalencefalia con paquigiria y micropoligiria focal. Los tres síndromes epilépticos presentaron patrones encefalográficos característicos (brote supresión, hipsarritmia y complejos punta onda lenta de 1.5 a 2.5 Hz.), todos de tipo generalizado pero de características asimétricas en relación con su lesión estructural subyacente. En estos pacientes, Kurokawa en 1981 y Billard en 1994, describieron patrones electroencefalográficos asimétricos, bilaterales y unilaterales. En nuestra serie, el patrón predominante fue de tipo focal con o sin generalización secundaria en 11 pacientes (84.6%); 5 pacientes (38.5%) presentaron EEG normal, correspondiendo 2 de ellos a pacientes sin epilepsia. De los dos pacientes que persistentemente presentaron estado eléctrico, sólo uno presentó cuadro clínico de estado epiléptico; el otro permaneció clínicamente asintomático. Se les realizó video EEG a dos de nuestros pacientes.

La polifarmacia fue el tratamiento farmacológico más utilizado (61.5%), lo que indica la dificultad en el control de la epilepsia. Los fármacos más utilizados fueron el ácido valproico, fenobarbital y difenilhidantoina; lo cual se asoció al tipo de epilepsia y síndromes epilépticos (epilepsia parcial compleja y generalizada, síndrome de West) presentados con mayor frecuencia, la edad de los pacientes y la edad de los mismos al inicio de la epilepsia (primeros dos años de vida). Los nuevos anticomisiales (lamotrigina, vigabatrina, felbamato y topiramato) sólo se utilizaron en pacientes refractarios a los anticomisiales convencionales, ampliando el espectro de control de crisis. El topiramato se utilizó en un paciente adolescente.

Uno de los pacientes con diagnóstico de epilepsia, al momento de ser asistido en nuestro servicio, no presentaba crisis convulsivas a pesar de no recibir medicación, por lo que no requirió la misma. Actualmente, desconocemos la evolución de la epilepsia de este paciente por que ya no asiste a nuestro servicio.

La respuesta al tratamiento fue satisfactoria con mejoría total de las crisis en 5 de los 10 pacientes tratados, de los cuales sólo uno presentó hemimegalencefalia y no estuvo relacionado con otro tipo de alteración encefálica estructural. Los pacientes que tuvieron respuesta parcial mínima o moderada presentaron hemimegalencefalia asociada a algún otro tipo de alteración (atrofia, heterotopias, paquigiria). Sólo un paciente no presentó ninguna mejoría. El cuadro epiléptico de este paciente se inició al segundo día de vida, asociado a gran alteración encefálica estructural (hemimegalencefalia, paquigiria, agenesia del cuerpo caloso y heterotopia). Presentó síndrome de Ohtahara, durante toda la evolución de su enfermedad estuvo en estado parcial continuo. No respondió al tratamiento farmacológico convencional, ni a los nuevos antiepilépticos, por lo que ameritó tratamiento quirúrgico. Se realizó hemisferectomía, durante la cual presentó hemorragia importante falleciendo en el transoperatorio. Esto sugiere que la morbi-mortalidad de los pacientes con SNE está directamente relacionada con la epilepsia y su respuesta al tratamiento, y ésta a su vez se relaciona con el grado de alteración encefálica estructural subyacente.

En 1973, Lovejoy reportó el RM como la segunda manifestación neurológica en el SNE, afectando del 50 al 60% de los pacientes. Según Pavone (1991), es más frecuente y de mayor grado en pacientes hemimegalencefalia. En nuestros pacientes fue la manifestación neurológica más frecuente (92.3%), predominando el grado leve, no estando en relación con las alteraciones encefálicas estructurales subyacentes. Pacientes con hemimegalencefalia tuvieron retraso leve versus pacientes con sólo atrofia focal, quienes presentaron RM severo. El único paciente que no presentó retraso mental tuvo el inicio más tardío de epilepsia (48 meses), presentó un sólo patrón de crisis (crisis parciales complejas) con excelente respuesta al tratamiento farmacológico. Los 4 pacientes con retraso mental severo durante la evolución clínica, presentaron una mejoría parcial mínima o ninguna

mejoría con el tratamiento farmacológico y quirúrgico; lo que sugiere que en nuestros pacientes, el retraso mental está en relación inversa a la respuesta al tratamiento antiepiléptico como lo reportó Solomon (1975).

El déficit motor fue la manifestación neurológica menos frecuente. Tal como se esperaba predominó la hemiparesia contralateral al nevo (30.7%). Un paciente presentó paraplejia en relación a una lesión medular existente independiente del SNE.

Los estudios de neuroimagen (TAC y RMN cerebral) son necesarios para documentar las implicaciones del SNE en el sistema nervioso central. Garg (1991), Hager (1991), Dodge y Dobyns (1995) y Gurecki (1996) describieron en sus series los siguientes hallazgos tomográficos: atrofia, alteración de la migración neuroblástica (hemimegalencefalia, heterotopia, paquigiria, porencefalia), colpocefalia, agenesia del cuerpo calloso y malformación de Dandy_Walker. En nuestra serie los hallazgos fueron similares, exceptuando este último; se describió una lesión hamartomatosa y calcificaciones probablemente en relación a anomalías vasculares no evidentes.

En 2 de los 6 pacientes a los que se les realizó RMN, se detectaron lesiones no vistas en la TAC craneal (heterotopia y paquigiria), lo cual justifica la realización de estos estudios de imagen con el fin de determinar todas y cada una de las alteraciones estructurales presentes, lo que guardará relación con la evolución y respuesta a los tratamientos del padecimiento.

En nuestros pacientes se identificaron todas las formas neurológicas del SNE. La más frecuente correspondió a 4 pacientes (30.8%) con hemimegalencefalia sin hipertrofia hemifacial, y 3 pacientes (23.1%) con hemimegaencefalia con hemipertrofia hemifacial con malformación Giros, RM y epilepsia.

CONCLUSIONES

La epilepsia se presenta en el 84% de los pacientes con SNE, predomina en el sexo femenino y se tiempo de inicio mas frecuente es a los 60 días.

El 50% de los pacientes con epilepsia y SNE alcanzan control absoluto de la misma con el tratamiento farmacológico, predominando la politerapia.

En el 10% de los pacientes con epilepsia y SNE no se observa mejoría con el tratamiento farmacológico y/o quirúrgico.

El RM es la manifestación neurológica más frecuente en SNE, se presenta el 92.3% y tiene una relación directamente proporcional a la severidad de la epilepsia e inversamente proporcional a la respuesta al tratamiento de la misma.

Las manifestaciones oculares y esqueléticas no son frecuentes en el SNE, sólo se presentan en el 30% de los pacientes.

La forma más frecuente del SNE con afectación neurológica fue hemimegalencefalia sin hipertrofia hemifacial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aschinberg LC, Solomon LM, Zeis PM, et al. Vitamin D-resistant rickets associated with epidermal nevus syndrome: demonstration of a phosphaturic substance in the dermal lesions. *J. Pediatr* 1997;55-60.
2. Bonioli EV, Bertola A, Di Stefano A, Bellini C. Sebaceous nevus syndrome. Report of two cases. *Pediatr Neurol* 1997;17:77-9.
3. Choi BH, Kudo M. Abnormal neuronal migration and gliomatosis cerebri in epidermal nevus syndrome. *Acta Neuropathol* 1981;53:319-25.
4. Dobyns WB, Garg BP. Vascular abnormalities in epidermal nevus syndrome. *Neurology* 1991;41:276-8.
5. Dodge NN, Dobyns WB. Agenesis of corpus callosum and Dandy-Walker malformation associated with hemimegalencephaly in the sebaceous nevus syndrome. *Am J Med Genet* 1995;56:147-50.
6. Gurecki PJ, et al. Developmental neural abnormalities and seizures in epidermal nevus syndrome. *Dev. Med. Child Neurol* 1996;38:716-23.
7. Hager BC, Dyme IZ, Guertin SR, et al. Linear sebaceous nevus syndrome: megalencephaly and heterotopic gray matter. *Pediatr Neurol* 1991;7:45-9.
8. Happle R. Lethal genes surviving by mosaicism: a possible explanation for sporadic birth defects involving the skin. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:899-906.
9. Happle R. Epidermal nevus syndromes *Semin Dermatol* 1995;14:111-21.
10. Herbst BA, Cohen ME. Linear nevus sebaceous. A neurocutaneous syndrome associated with infantile spasms. *Arch Neurol* 1971;24:317-94
11. Jadassohn J, Bemerkungen Zur. Histologie der Systematisierten Naevi Und Über "Taigdrüsen – Naevi", *Arch Derm Syph.* 1895;32:355-94.
12. Kurokawa T, Sasaki K, et al. Linear nevus sebaceous syndrome. Report of a case with Lennox Gastaut following infantile spasms. *Arch Neurol* 1981;38:375-7.

13. Mehregan AH, Pinkus H. Life history of organoid nevi-special reference to nevus sebaceous of Jadasshn. Arch Dem 91:574-588,1965.
14. Mollica F, Pavone L, Nuciforo G. Linear sebaceous nevus syndrome in a newborn. Am J Dis Child 1974;128:868-71.
15. Mullaney PB, Weatherhead RG. Epidermal nevus syndrome associated with a complex choristoma and a bilateral choroidal osteoma. Arch ophthalmol 1996;114:1292-3.
16. Oranje SP, Przyrembel H, Meradji m, et al. Solomon s epidermal nevus syndrome (type linear sebaceous) and hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. Arch Dermatol 1994;130:1167-71.
17. Paller AS. Epidermal nevus syndrome. Neurol Clinics N Amer 1987;5:451-7.
18. Pavone L, Curatolo p, Rizzo R, et al. Epidermal nevus syndrome: a neurologic variant with hemimegalencephalia, gyral malformation, mental retardation and facial hemihypertrophy. Neurology 1991;41:266-71.
19. Rogers M, McCrossin I. Epidermal nevi and the epidermal nevus syndrome. A review of 131 cases. J Am Acad Dermatol 1989; 20:476-88.
20. Sarnat HB. Cerebral Dysgenesis Embriology and Clinical Expression. New York: Oxford University Press. 1992:348-54.
21. Sakuta R, Aikawa H, Takashima et al. Epidermal nevus syndrome with hemimegalencephaly: a clinical report of a case with acanthosis nigricans-like nevi on the face and neck, hemimegalencephaly, and hemihypertrophy of the body. Brain Dev 1989;11:191-4.
22. Sakuta R, Aikawa H, Takashima S, Ryo S. Epidermal nevus syndrome with hemimegalencephaly: neuropathological study. Brain Dev 1991;13:260-5.
23. Schimmelpening GW. Klinischer Beitrag Zur Syntomatologie der Phakomatosen. Fortscher Geb Röntgenstrahlen 1957;87:716-20.
24. Sasaki M, Arai Y, Hashimoto T. Startle-induced epilepsy in a patient with epidermal nevus syndrome. Pediatr Neurol 1998;18:346-49.

- 25.** Shocot Y, Romano A, Barishak YR, et al. Eye findings in the linear nevus sebaceous syndrome.:A possible clue to the pathogenesis. J Craniofac Genet Dev Biol 2:289-294,1982.
- 26.** Solomon LM, Esterly NB. Epidermal and other congenital organic nevi. Curr Probl PediTR 1975;6:3-56.
- 27.** Solomon LM, Fretzin DF, DeWald RL. The epidermal nevus syndrome. Arch Dermatol 1968;97:273-85.
- 28.** Tay YK, Weston WL, Ganong CA. Epidermal Nevus Syndrome: Association with Central precocious puberty and woolly hair nevus. J. AM Academyc Dermatol 1196;35:839-42.
- 29.** Stosiek N, Ulmer R, Vonden Driesch P, et al. Chromosomal mosaicism in two patients with epidermal verrucous nevus. Demostration of chromosomal breakpoint. J Am Acad Dermatol 1994;30:622-5.