



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

FRECUENCIA DE EPILEPSIA EN PACIENTES CON
GENOPATIA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MEXICO FEDERICO GOMEZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

AUTOR:

Dra. Maydalid Animas Gallegos

TUTOR:

Dr. Jose Mariel Perez Rodriguez
Neurólogo Peditra

ASESORA:

Dra. Mariel Pizarro Castellanos
Neurólogo Peditra



México DF, Febrero 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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).

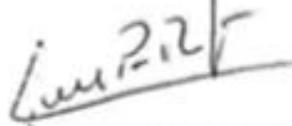
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE FIRMA DE TUTORES

Dra Rebeca Gómez Chico Velasco

Jefa del Departamento de Enseñanza Médica

TUTOR:

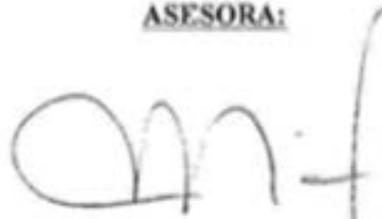


Dr. Dr. Jose Mariel Perez Rodriguez

Asesor de Tesis

Jefe del servicio de Electroencefalografía
Hospital Infantil de México Federico Gómez

ASESORA:



Dra. Mariel Pizarro Castellanos

Neuróloga Pediatra

Investigadora en Ciencias Médicas
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIAS

A Dios:

Por haberme brindado la oportunidad y la dicha de la vida, al brindarme los medios necesarios para continuar mi formación para el cuidado de los niños, siendo un apoyo incondicional para lograrlo.

A mi pequeño Santiago:

Mi gran tesoro, siendo el principal motor en mi vida, gracias por la espera. Te amo.

A mi Madre:

Gracias por la compañía que me has brindado durante este camino, nunca existirá la forma de agradecer todos los momentos en el que tu apoyo ha sido incondicional, mucho más aún por el cuidado de mi gran tesoro.

A mi Padre:

Sabiendo que desde aquel lugar especial en el que te encuentras siempre estuviste a mi lado contribuyendo incondicionalmente a lograr mis metas.

A mis hermanos:

Quienes me han brindado la fuerza necesaria para continuar en este camino.

A todos los niños y niñas del Hospital Infantil de México:

Quienes en algún momento de su vida formaron la parte más importante de mi formación como Neurólogo Pediatra. Gracias.....

INDICE

ANTECEDENTES	-----	1
MARCO TEÓRICO	-----	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	-----	13
JUSTIFICACION	-----	13
OBJETIVOS	-----	14
MÉTODOS	-----	14
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	-----	16
RESULTADOS	-----	18
DISCUSIÓN	-----	20
CONCLUSION	-----	21
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	-----	22
BIBLIOGRAFÍA	-----	23
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	-----	24
ANEXOS	-----	25

ANTECEDENTES

Son pocos los estudios que han tratado a cerca de la genopatías más frecuentes y su relación con epilepsia, sus características clínicas, el registro electroencefalográfico así como la evolución durante cada patología.

Es importante recordar que el número de cromosomas humanos es 46, 23 del padre y 23 de la madre. Sino existe patología, son idénticos en tamaño y estructura y se les llama cromosomas homólogos. Por nomenclatura internacional (ISCN) se numeran como números árabes, de la pareja 1 a la 22 (autosomas); la pareja 23 corresponde a los cromosomas sexuales (gonosomas), no se numera y se especifica si existen dos cromosomas X o un cromosoma X y un cromosoma Y. Los cromosomas tienen los mismos “loci” pero con distintos alelos ya que cada uno procede de un progenitor. (1)

Los genes son unidades de herencia formados por la secuencia de ADN necesaria y suficiente para la síntesis de un producto funcional (proteína). Se calcula que el genoma humano contiene alrededor de unos 60.000 genes. Los genes están fragmentados en exones (fragmentos codificantes) e intrones (fragmentos no codificantes que se pierden en la transcripción mediante el mecanismo de “splicing”. Los genes se alinean a lo largo de los cromosomas con una distribución no homogénea. Existen dos copias de cada gen (alelos), una en el cromosoma paterno y otra en el cromosoma materno. Los cromosomas son unidades de segregación; los genes son unidades de información genética. (2)

Enfermedades genéticas

Las enfermedades genéticas pueden dividirse en dos grandes grupos: cromosómicas y génicas:

1) CROMOSOMICAS

Existe una anomalía numérica o estructural de los cromosomas. Reciben el nombre genérico de cromosomopatías y se clasifica, según los cromosomas implicados, en autosomopatías (cuando afectan a cromosomas no sexuales, parejas 1 a 22) y gonosomopatías (cuando afectan a los cromosomas X e Y). Para su estudio se utilizan técnicas de citogenética. (1)

2) GENICAS

Enfermedades en las que existen uno o varios genes mutados. Para el estudio de enfermedades génicas se utilizan técnicas de genética molecular. Las enfermedades génicas se clasifican en:

- a) Monogénicas: Causadas por mutaciones en un solo gen. Puede existir heterogeneidad genética y homogeneidad genética y heterogeneidad clínica (mutaciones en el mismo gen dan lugar a patologías distintas). Siguen patrones de herencia mendelianos: autosómicas dominantes (AD), autosómicas recesivas (AR) y ligadas al cromosoma X ; estas últimas pueden ser recesivas, lo más frecuente o dominantes.

- b) Complejas: Causadas por un cúmulo de pequeñas alteraciones en diversos genes y su interrelación con el ambiente. No presentan patrones de herencia mendelianos.(1)

Los genes responsables de la formación del organismo pueden sufrir múltiples modificaciones. Estos pacientes presentan problemas en el desarrollo de sus órganos, provocando al nacimiento defectos fenotípicos (que se ven a simple vista). Una de las principales enfermedades genéticas conocidas en el síndrome de Down. Muestra problemas visibles en la formación de cabeza y cara con alteraciones en el tono muscular, que afectan la ganancia de habilidades físicas, y defectos estructurales en el cerebro, provocando un retraso en la ganancia de habilidades mentales. (2)

Otras enfermedades genéticas están relacionadas con la mala o nula producción de algunas de las estructuras o metabolitos responsables del funcionamiento del músculo y del nervio. Entre las alteraciones de los nervios, la enfermedad de Werdnig-Hoffmann afecta las neuronas que controlan el tono muscular, provocando parálisis de las extremidades.

Cromosómicas

A pesar de la diversidad de síndromes, las características comunes de las alteraciones cromosomales en el recién nacido son: malformaciones de manos y cara así como bajo tono

muscular. Por ello los estudios cromosomales son indicados en cualquier individuo con estas características.

Existen muchos síndromes con manifestaciones neurológicas las cuales son debidos a anomalías cromosómicas en sentido amplio: numéricas y estructurales. A pesar de su diferente etiopatogenia, síndromes de genes contiguos y enfermedades por mutaciones dinámicas presentan con frecuencia manifestaciones neurológicas. Dentro de los cuales una de estas principales manifestaciones neurológicas se encuentra la crisis convulsivas, que en determinada evolución de la enfermedad se integra el diagnostico de epilepsia. (2)

MARCO TEORICO

Se conocen múltiples genopatías, sin embargo de las reportadas en la literatura existen las que con mayor frecuencia presentan crisis convulsivas dentro de la evolución de la enfermedad, dividiéndolas en frecuentes y ocasionalmente, tal es el caso de las siguientes patológicas:

Más frecuentemente cursan con epilepsia: Síndrome de Aicardi. Síndrome de Angelman. Síndrome deleción 4p. Síndrome deleción 9p. Síndrome duplicación 3qS. Síndrome de duplicación 4p. Lipomatosis encefalocraneocutáneo. Síndrome gangliosidosis generalizada. Di George. Homocistinuria. Síndrome de Menkes. Hipomelanosis de Ito. Síndrome de Miller Dieker, Trisomia 13. Melanosis neurocutánea. Síndrome de Sturge Weber. Esclerosis Tuberosa. Síndrome Zellweger (Síndrome Cerebro-Hepato-Renal).

Ocasionalmente cursan con epilepsia: Síndrome de ojo.cerebro. Síndrome de Crouzon. S. de Lange. Síndrome de Down. Síndrome de X Frágil. Síndrome de Incontinencia Pigmenti. Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber. Síndrome de Prader Willi. Síndrome de Rubinstein-Taybi. Síndrome de Sotos. Síndrome de Walker-Warburg. Síndrome de Ataxia Telangiectasia.

El síndrome de Angelman (SA) es un trastorno del neurodesarrollo, de base genética, que se caracteriza por: retraso mental, trastorno motor, rasgos físicos característicos y patrón conductual típico.

El SA fue identificado en 1965, por Harry Angelman (1965), pediatra inglés. Angelman describió 3 niños con características físicas y cognitivo-conductuales muy parecidas. Todos presentaban retraso mental profundo, ataxia, movimientos espasmódicos, incapacidad para hablar y risa fácil. También se constataron crisis epilépticas y un electroencefalograma (EEG) característico. Bower and Jeavons (1967) lo denominaron “happy puppet syndrome” (síndrome de la muñeca feliz) haciendo referencia una de sus características físicas. Sin embargo este término fue mal recibido por las familias de los afectados, por lo cual se ha impuesto la denominación de síndrome de Angelman. Tras haberse constatado la existencia de casos familiares, pronto se sospecho que el SA podía tener una base genética , pero no fue hasta 1987 cuando Magenis y otros identificaron una

deleción en el cromosoma 15q-11-13 en dos pacientes con SA típico. Actualmente se sabe que la zona identificada como la relacionada con el SA puede estar alterada de acuerdo con distintos defectos genéticos. (Tabla 1)

Tabla 1.-

ALTERACIONES GENÉTICAS EN EL SÍNDROME DE ANGELMAN

- 1) Deleción intersticial (deleción de origen materno del cromosoma 15q 11-13) 75-80%.
- 2) Mutación del imprinting (6%)
- 3) Disomía uniparental (los dos cromosomas 15 derivan del padre) 3%
- 4) Microdeleción del gen UBE3A

El SA afecta por igual a hombres y mujeres. Se ha observado una prevalencia de un caso por cada 10.000 a 12.000 recién nacidos vivos. También es interesante conocer la prevalencia de SA entre grupos de individuos con retraso mental. En este caso las tasas oscilan entre el 1.3% y el 4.8%. De acuerdo con el estudio de Buckley, extrapolando el porcentaje de SA en paciente con retraso mental a la población general, se deduce una prevalencia para la población general de 1/20.000 recién nacidos.

Los problemas neurológicos del SA vienen determinados por el trastorno motor, la epilepsia cuyo manejo resulta complicado y el trastorno del sueño.

Se ha visto que los genes con impronta están agrupados, lo que permite un control regional común. Esto ocurre en la región 15q11-q13 donde un centro de impronta es el responsable de controlar la expresión de los genes.

El SA se manifiesta por la pérdida o la falta de expresión de genes maternos, que no pueden ser complementados por los alelos silenciados en el cromosoma paterno.

En estos últimos años, los avances en la biología molecular han sido importantes y han contribuido a una mayor comprensión de los aspectos genéticos y etiopatológicos del síndrome de Angelman (SA).

Las primeras pruebas que asociaron el SA a una alteración cromosómica se obtuvieron en 1987 por técnicas citogenéticas de alta resolución. Se observó una deleción (pérdida de un fragmento de material cromosómico) del cromosoma 15 en la región q11-13.

En la región 15q11-q13 se ha descrito el gen UBE3A como el principal responsable del SA, ya que mutaciones puntuales en este gen causan el síndrome. El gen UBE3A se expresa sólo a partir del alelo materno en el cerebro, en las células de Purkinge del cerebelo, neuronas del hipocampo y células olfatorias mitrales. La expresión diferencial materna del gen UBE3A esta regulada por un transcrito denominado antisense sintetizado desde el gen SNURF-SNRPN que es responsable de silenciar la expresión del UBE3A en la copia paterna. Más recientemente se ha descrito el gen ATP10A, situado cerca del UBE3A y con un patrón de expresión similar, aunque en un principio se pensó que podía ser un gen candidato a responsable del SA.

En la actualidad aún no se han hallado evidencias de esta posible asociación. Adyacentes al UBE3A y ATP10A se encuentran una serie de genes no sometidos a improntas, GABRB3 y P, que están relacionados con la epilepsia y la hipopigmentación respectivamente.

La epilepsia, que afecta hasta al 90% de estos pacientes, es resistente al tratamiento y de inicio temprano (antes de los 3 años por lo general). . Las primeras crisis que aparecen suelen ser convulsiones febriles. Posteriormente los tipos de crisis más frecuentes son las ausencias atípicas, las mioclonías, las crisis tonicoclónicas generalizadas y los episodios de caída (drop-attacks) (11-13). El tratamiento con valproato, clonacepam y lamotrigina en monoterapia o la combinación de valproato y clonacepam, o bien valproato y lamotrigina, es el que mayor eficacia ha mostrado. Por otra parte, la Carbamazepina y la vigabatrina pueden empeorar las crisis. Este empeoramiento está relacionado con la baja concentración de receptores GABA o por la anormalidad de los mismos, presentes en estos pacientes por un defecto en la codificación de la subunidad A del receptor.

Los hallazgos del electroencefalograma (EEG) que se han descrito tanto en pacientes con convulsiones como en pacientes libres de crisis son muy característicos: una actividad delta de gran amplitud con descargas intermitentes de ondas lentas; estos datos que pueden ayudar al diagnóstico en pacientes que no presentan el fenotipo característico [10,18-21].

Un tercer patrón es la presencia de puntas, principalmente en áreas posteriores y desencadenadas por el cierre de ojos.

Las alteraciones en el EEG del SA no están vinculadas a la presencia o no de crisis y pueden estar presentes durante el primer año de vida. Puesto que son bastante típicas, resultan una valiosa ayuda diagnóstica. En los casos en los que el diagnóstico presente dudas y el EEG no aporte información, es interesante repetir los registros, puesto que es posible que las alteraciones no estén todas presentes ni sean constantes.

El Síndrome de Aicardi, fue inicialmente descrito en 1965 por Aicardi. Subsecuentemente en promedio han sido reportados cerca de 200 casos. Caracterizado la triada de por espasmos infantiles, agenesia del cuerpo caloso y lesiones oculares. Se ha considerado que este síndrome tiene relación con el cromosoma x, presentándose en forma heterocigota en individuos de género femenino y siendo letal en el género masculino.

Por ser una entidad esporádica viene siendo considerada una nueva mutación del brazo corto del cromosoma x ya que los casos descritos no muestran historia familiar (3). Los espasmos infantiles son normalmente la primera manifestación de la enfermedad, con rápidas contracciones musculares e hiperextensión de tronco y miembros superiores. En pacientes con síndrome de Aicardi la manifestación epiléptica tiene algunas características que pueden orientar al diagnóstico correcto, entre ellas la aparición precoz de espasmos, generalmente antes de los tres meses, los que a menudo se asocian a crisis parciales. los espasmos son asimétricos, es decir, comprometen en mayor medida a un hemisferio, fenómeno relativamente infrecuente en casos de otra etiología. (4)

Las manifestaciones de los espasmos pueden ser de diversos tipos: mioclónicas, tónico clónicas generalizadas, crisis tónicas, clónicas o combinaciones de ellas. suelen ser crisis de difícil control terapéutico.

El EEG muestra hipsarritmia en el 18 a 36% de los casos y descargas polifásicas periódicas (Burst suppression) con disociación entre ambos hemisferios, que suelen verse de forma precoz al inicio de la clínica y que desaparecen posteriormente. En el trazado de sueño destaca la pobre diferenciación entre sueño-vigilia con ausencia de complejos K y tiempo

REM acertado. La hipoplasia o agenesia del cuerpo calloso puede ser parcial o total, sin que tenga relación con la gravedad clínica. (5)

Se han descrito quistes de la línea media en todos los casos comunicados, además de otras malformaciones como polimicrogiria. Las anomalías del fondo de ojo tienen gran valor en el diagnóstico del síndrome de Aicardi, en particular las lagunas coriorretinales que constituyen el signo más característico y se encuentran desde el nacimiento. se trata de áreas de hipopigmentación redondeadas, de tamaño variable y borde pigmentado, bajo las cuales se visualizan vasos coroidales intactos y su hallazgo permitiría predecir la agenesia del cuerpo calloso (5)

. Estudios histopatológicos han demostrado anomalías del epitelio pigmentado de la retina, con proliferaciones tubulares y papilares alrededor del nervio óptico. las lesiones coriorretinales son semejantes a las secundarias a toxoplasmosis congénita, razón por la cual se las ha denominado “pseudotoxoplasmosis”.

Se han reportado como factores de mal pronóstico de supervivencia y de mayor severidad clínica la magnitud y la bilateralidad de lesiones de disco óptico de tipo colobomatoso, así como fosetas de disco óptico que puedan originar desprendimientos de retina serosos y el mayor tamaño de las lagunas coriorretinianas con afectación de la retina central y macular .

El síndrome de Sotos. También llamado gigantismo cerebral, fue descrito por Sotos en 1964. La alteración se encuentra en el Locus 5q35 -GEN NSD1 (MIM 606681) Ocurrencia Esporádica (Mutaciones de novo) Se caracteriza por (Macrocefalia + fenotipo orientador + macrosomía + hipotonía neonatal + retardo mental ± cataratas malignidades). Se estima una prevalencia de 1 en 20.000 a 30.000. En el período neonatal son características la hipotonía y la dificultad para alimentarse. Estos niños suelen mostrar macrocefalia, dolicocefalia, frente muy prominente, cara oval, alto peso y talla al nacer.

El crecimiento de la talla es más acelerado que el del peso, aunque en la pubertad se estabilizan en valores

medios, especialmente en las niñas por la ocurrencia de pubertad temprana. Neurológicamente presentan retraso en el desarrollo psicomotor, esencialmente en la

adquisición de la marcha y en el desarrollo del lenguaje, torpeza motriz y trastornos en la coordinación (22)

Desde el punto de vista cognitivo el 85% presentan RM leve a moderado, no obstante en todos estos niños hay severos problemas de aprendizaje con trastornos en el procesamiento verbal, en la memoria a largo plazo, en el razonamiento abstracto y en la escritura (23). Algunos pacientes presentan epilepsia y anormalidades en el EEG.

Síndrome deleción 4p. Es también llamado Síndrome de Wolf-Hirschhorn, dado por una deleción parcial del cromosoma 4, 4p, deleción parcial del brazo Corto del Cromosoma 4. Cooper y Hirschhorn documentaron por primera vez el síndrome en 1961 describiendo a un niño con defectos de la línea media de fusión y, posteriormente, los estudios citogenéticos revelaron una supresión parcial del brazo corto del cromosoma 4.

En 1965 por medio de comunicaciones separadas los doctores Ulrich Wolf y Kart Hirschhorn, lo describen como un síndrome de microcefalia con cráneo peculiar en forma de yelmo guerrero griego y en el 2001 Zollino M et al realizaron la delineación completa del síndrome: recién nacidos con bajo peso al nacimiento, hipotónicos, que presentan crisis convulsivas además reborde orbital plano, nariz pequeña, microcefalia, micrognatia, epicanto interno cejas en arco, etc. El 87% de los casos es un novo intersticial preferencial supresión de origen paterno. El 13% restante se debe a un desequilibrio producto de la reorganización de sus padres cromosómicas, por lo general de una traslocación recíproca. Se ha descrito en la literatura que los pacientes con este síndrome presentan crisis convulsivas de inicio temprano, alrededor de los 9 - 10 meses de vida aproximadamente encontrando un patrón anómalo de EEG; clínicamente caracterizado por crisis mioclónicas generalizadas o unilaterales seguidas de ausencias atípicas breves. Las crisis convulsivas tienden a desaparecer con la edad.

El diagnóstico clínico se sospecha por la apariencia facial característica, retraso del crecimiento, retraso psicomotor con hipotonía y subdesarrollo muscular especialmente de las extremidades inferiores, retardo mental (estos se encuentran en todos los individuos afectados, en grado variable) y convulsiones. Se confirma mediante la detección de una

deleción en la Región Crítica de Wolf-Hirschhorn (WHCR, por sus siglas en inglés) en el cromosoma 4p16.3.

Síndrome de Menkes (ME). Descrito por primera vez en 1962 por Menkes quien describió 5 pacientes con esta enfermedad y Danks hizo un estudio subsiguiente de todas las características de la enfermedad como resultado de la deficiencia de cobre. Las manifestaciones del síndrome de Menkes se presentan en los pacientes entre el segundo y tercer mes de vida, originadas por un proceso de neurodegeneración encefálica caracterizado por presentar hipotonía, epilepsia con frecuencia mioclónica, hipotermia, pérdida de las habilidades previamente adquiridas, cabello ensortijado e hipopigmentado, atrofia cerebral difusa, alteraciones en el tejido conectivo y muerte en los tres primeros años de vida.

La enfermedad de Menkes es un desorden genético, recesivo, ligado al cromosoma X asociado con mutaciones en el gen ATP7A. Este gen codifica una ATPasa tipo P cuya función es transportar el cobre desde el citosol al interior de la red trans del aparato de Golgi, transfiriéndolo a las enzimas cobredendientes que pasan por la vía de secreción, tales como la dopamina beta hidroxilasa, la superóxido dismutasa extracelular, la peptidilglicina alfaamidante y la lisil oxidasa, entre otras.²

Las manifestaciones clínicas de la EM se deben a la pérdida de la función de estas enzimas. La EM pertenece a la familia de las enfermedades huérfanas y su incidencia estimada es de 1 en 100 000 a 250 000 nacidos vivos en EUA. En México se desconoce su incidencia y prevalencia. El diagnóstico de la EM se integra mediante el cuadro clínico, los niveles disminuidos de cobre y ceruloplasmina en sangre y el estudio molecular del gen ATP7A. El tratamiento se basa en inyecciones subcutáneas de His-Cu.

La historia natural de la enfermedad de Menkes sin His-Cu generalmente lleva a la muerte dentro de los 2 a 3 años después del nacimiento, aunque algunos pacientes viven más allá de esta edad, sin embargo, su calidad de vida es mala debido al daño y a la degeneración del sistema nervioso central. El diagnóstico neonatal y el tratamiento temprano en las primeras semanas de vida con inyecciones subcutáneas de His-Cu limita el daño neurológico.⁽³⁾

Síndrome gangliosidosis generalizada. La gangliosidosis GM1 es ocasionada por deficiencia en la actividad catalítica de la enzima lisosomal beta-galacto-sidasa, dando origen a la acumulación del esfingolípido conocido como gangliósido GM1. La enfermedad se manifiesta en forma generalizada, con trastornos neurológicos y visceromegalias. Se genera por el depósito lisosomal polisintomática, en ella destacan los trastornos neurológicos y aparición de visceromegalias de grado variable, relacionado con el grado de actividad enzimática residual. Hay tres variantes clínicas: tipo I, infantil o de presentación neonatal: se manifiesta con trastorno de succión/deglución, hipoactividad, facies toscas, visceromegalias y encefalopatía degenerativa severa. La tipo II o juvenil: tiene inicio después de los 6 meses de edad con retardo o involución del desarrollo psicomotor, trastorno de la marcha, pérdida del lenguaje, letargia, epilepsia y cuadriplejía espástica. La tipo III o del adulto: con inicio de los síntomas entre los 3 años y edad adulta, sin deterioro del neurodesarrollo, caracterizada por trastornos de la marcha, lenguaje y signos extrapiramidales de lenta progresión (1,3,4).

La sospecha clínica de gangliosidosis GM1 está relacionada con la presencia de algunos características, que son más comunes en la forma infantil clásica tipo I que en la tipo II y III, entre los que se encuentran disostosis múltiple, facies toscas (nariz bulbosa, mejillas prominentes, labios gruesos y rosados), mancha rojo cereza en el fondo de ojo, hepatoesplenomegalia e historia de regresión en el desarrollo psicomotor (1,5). En ausencia de estos signos el diagnóstico se hace más difícil, como sucede en el caso presentado.

En el abordaje diagnóstico de un cuadro clínico de inicio en el lactante caracterizado por detención y posterior regresión en el neurodesarrollo, epilepsia, cuadriparesia espástica y leucoencefalopatía debe considerarse un amplio espectro de etiologías metabólicas, entre las que se encuentran las enfermedades de depósito lisosomal, peroxisomales y mitocondriales (5,6).

Di George. Homocistinuria. . Hipomelanosis de Ito. Síndrome de Miller Dieker, Trisomía 13. Melanosis neurocutánea. Síndrome de Sturge Weber. Esclerosis Tuberosa. Síndrome Zellweger (Síndrome Cerebro-Hepato-Renal).

Síndrome de Miller-Dicker

La mayoría de manifestaciones observadas en todos los niños afectados consisten en retraso mental severo, epilepsia de difícil control incluyendo espasmos infantiles y problemas que predisponen a la recurrencia de broncoaspiración y neumonías. En la mayoría de los niños el objetivo es el control de la recurrencia de convulsiones. Estas empiezan frecuentemente entre los 3 y 4 meses de edad. Las convulsiones frecuentemente incluyen espasmos infantiles, los cuales son observados en más de dos tercios de los niños afectados durante el primer año. Es inusual observar los espasmos infantiles en niños por arriba de 3 años de edad. (5). La tachadura del final terminal de 17p es responsable del síndrome de Molinero-Dieker (MDS), que es caracterizado por lissencephaly, rasgos distintivos faciales, la deficiencia de crecimiento, y asimientos insuperables. Usando la hibridación basada microserie comparativa genómica, 3 pacientes con la epilepsia fueron revelados para tener aberraciones de número de copia genómicas en 17p13.3: una tachadura parcial LIS1 en un paciente con lissencephaly aislado y epilepsia, un triplicación de LIS1 en un paciente con síndrome sintomático de Ooste, y una tachadura terminal de 17p incluyendo YWHAE y CRK pero no LIS1 en un paciente con epilepsia insuperable asociada con rasgos distintivos faciales y retraso de crecimiento. En este estudio, se sugería que el beneficio identificado o la pérdida de números de copia genómicos dentro de 17p13.3 causan epileptogenesis. (10).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el servicio de Neurología del Hospital Infantil de México (HIM) Federico Gómez se atienden niños de diversas edades con diagnóstico de genopatías y epilepsia sin embargo se desconoce la frecuencia entre las mismas por lo que es de gran interés hacer una investigación en donde se exploren e identifiquen las frecuencias de estas variables, así como las características clínicas de las crisis convulsivas, el patrón electroencefalográfico y la evolución de la enfermedad.

Por lo que nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la frecuencia de epilepsia en niños con diagnóstico de algunas de las genopatías que son atendidos en el servicio de Neurología en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

JUSTIFICACIÓN

Existen múltiples genopatías a nivel mundial las cuales son diagnosticadas principalmente en centros hospitalarios de tercer nivel como lo es nuestra Institución. Todas las genopatías son de gran importancia ya que dentro de la patología se presentan múltiples anormalidades a diversos aparatos y sistemas, siendo de gran importancia la afección a sistema nervioso central ya que es de especial importancia su diagnóstico, manejo y seguimiento para estos pacientes.

Son diversas las manifestaciones que se presentan a nivel de sistema nervioso central sin embargo resulta importante conocer la frecuencia con que la epilepsia se presenta en cada una de ellas. De tal manera que es importante conocer la presentación clínica, registro electroencefalográfico y la evolución de la misma.

En nuestro hospital no hay estudios acerca de la relación que existe entre genopatías y epilepsia por lo que consideramos que es importante contar con estadísticas propias y poder compararlas con otros centros de tercer nivel.

OBJETIVO GENERAL

- Conocer la frecuencia de epilepsia en pacientes con alguno tipo de genopatía que son atendidos en el servicio de Neurología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”

- OBJETIVO ESPECIFICO

- Identificar la relación de trastornos paroxísticos de los niños con diagnostico de genopatía.

- Describir el patrón electroencefalográfico más característico en las principales genopatías atendidas en el Hospital Infantil de México.

- Determinar la frecuencia anual general de epilepsia en cada tipo de genopatía en los niños que son atendidos en el HIM .

MÉTODOS

I.- Diseño del estudio:

Estudio descriptivo, de corte transversal.

Temporalidad: Ambispectivo

II.- Área de estudio:

El área de estudio es el Hospital Infantil de México Federico Gómez de la Ciudad de México, DF.

III.- Periodo del estudio:

El estudio se realizo en el periodo comprendido de Enero del 2011 a Diciembre del 2012.

IV.-Universo de estudio:

El universo del estudio serán todos los pacientes que fueron diagnosticados con epilepsia y alguna genopatía en el período de tiempo estipulado para el presente estudio.

V.- Criterios de selección del estudio:

-De inclusión:

- Pacientes en edad pediátrica con diagnostico de alguna genopatía durante en el periodo de Enero del 2011 a Diciembre del 2012.

- Niños con diagnostico de genopatía que hayan presentado crisis convulsivas.

- Niños que presentaron crisis convulsivas y a quienes se les realizó estudio electroencefalografico. .

-De exclusión:

- Niños con dismorfias en los que no se concluyo el diagnostico de genopatía.
- Expediente clínico incompleto o no disponible.

VI.- Fuentes de recolección de la información

Primaria:

La recolección de la información para el presente estudio se realizó a través de una ficha de recolección de datos previamente validada. (Ver anexo).

La ficha contiene datos generales como nombre por iniciales, edad, género, número de expediente y características clínicas como diagnóstico por parte de genética, tipo de crisis convulsiva, epilepsia, electroencefalograma, tratamiento y evolución.

Dicha ficha de recolección fue llenada por la autora del estudio, se revisó y verificó si cumplía con los criterios de inclusión al estudio.

VII.- Plan de análisis estadístico

-Se realizaron medidas de tendencia central y dispersión con la finalidad de observar el comportamiento de los datos, así mismo, se realizó análisis univariado T-Student para variables cuantitativas y cuadrada para variables cualitativas y los datos se analizaron en el programa SPSS versión 15.0, estableciendo las cruces de variables y los resultados se expresaron en gráficos.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA
Genero	Sexo biológico determinado por los genitales externos.	Género masculino o femenino de cada paciente aparente o referido por el padre o tutor.	Femenino Masculino	Nominal Dicotómica Cualitativa nominal
Edad	Es el tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un ser vivo.	Número en meses o años del paciente al momento del diagnóstico referido en su expediente clínico.	Meses Años	Cuantitativa continua
Genopatía	Malformación congénita de origen genético.	Paciente con genopatía diagnosticado por el servicio de Genética.	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
Epilepsia	Desorden cerebral crónico caracterizado por una predisposición a desarrollar crisis epilépticas, con una serie de consecuencias	Enfermedad diagnosticada en base a criterios de la ILAE.	Parciales Generalizadas	Cualitativa nominal dicotómica

	<p>neurobiológicas cognitivas, psicológicas y sociales. La definición de epilepsia requiere de por lo menos una crisis epiléptica.</p>			
EEG	<p>Técnica de exploración neurofisiológica que registra la actividad bioeléctrica cerebral.</p>	<p>Estudio electroencefalografico reportado en el expediente clínico.</p>	<p>Con actividad epiléptica Sin actividad epiléptica</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>

RESULTADOS DEL ESTUDIO

En el estudio realizado se incluyeron un total de 56 pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de genopatía de los cuales 25 pacientes (44.6 %) corresponden al género masculino y 31 pacientes (55.4%) al femenino. La frecuencia de casos por edades fue de 17 (30%) pacientes de 0 meses a 1 año, 13 casos (23%) de 2 años a 6 años, 13 casos (23%) de 7 años a 12 años y 13 casos (23%) de 13 años a 17 años. (Ver gráfico 1)

Con respecto a la frecuencia de genopatías encontradas en nuestro estudio tenemos que un total de 56 pacientes, la frecuencia de cada una de ellas es la siguiente: Sx de Down 21 pacientes (37%), Sx X Frágil 4 pacientes (7%), Sx de Carpenter 1 paciente (2%), Sx Marfan 1 paciente (2%), Ehlers-Danlos 1 paciente (2%), Esclerosis Tuberosa 7 pacientes (12%), PraderWilli 1 paciente (2%), Sturge Weber 8 pacientes (14%), Pierre Robin 4 pacientes (7%), Sx Dubowitz 1 paciente (2%), Klippel Feil 1 paciente (2%), Sx de Angelman 4 pacientes (7%), Rubinstein Taybi 1 paciente (2%), Sx de Klippel 1 paciente (2%).

En relación a las crisis convulsivas se reportó que del 100% (56) de los pacientes, 45 pacientes (80.4%) presentaron crisis convulsivas durante la evolución de la enfermedad, 11 pacientes (17.9%) no cursaron con crisis convulsivas sin embargo por el hecho de que algunas genopatías se relacionan con epilepsia a estos pacientes se les realizó registro de electroencefalograma como parte del abordaje.

En cuanto al diagnóstico de Epilepsia se encontró que de un total de 56 pacientes, solo a 37 pacientes de los pacientes (66.1%) se integro eventos clínicos de crisis epilépticas así como reporte de EEG con actividad epiléptica.

De los pacientes con genopatías que presentaron crisis epilépticas durante la evolución de su enfermedad se encontró que 9 pacientes (16.1%) tuvieron crisis atónicas, 5 pacientes (8.9%) crisis clónicas, 12 pacientes (21.4%) tónico-clónicas, 2 pacientes (3.6%) mioclónicas, 1 paciente (1.8%) ausencias, 6 pacientes (10.7%) atónicas, 1 paciente (1.8%) espasmos epilépticos, 7 pacientes (12.5%) parciales simples, 5 pacientes (8.9%) parciales complejas, 1 paciente (1.8%) tónico-clónicas + mioclónicas, 1 paciente(1.8%) tónico-clónicas + atónicas.

En cuanto al estudio de registro electroencefalograma (EEG) que se realizo a los 56 pacientes (100%), se encontró que de ellos el (78.6%) es decir 44 pacientes tuvo un registro anormal, el otro (21.4%) es decir 12 pacientes se encontró normal. De los electroencefalogramas que se reportaron anormales (78.6%), se encontró que 18 pacientes el (32.1%) arrojó disfunción, 20 pacientes (35.7%) actividad epiléptica, 6 pacientes (10.7%) disfunción + actividad epiléptica.

De los pacientes a los que se les integro el diagnostico de epilepsia (37 pacientes 66.1%) y se dio tratamiento con fármacos antiepilépticos se encontró lo siguiente: 13 pacientes (23.2%) se manejaron con Acido Valproico, 6 pacientes (10.7%) Levetiracetam, 2 pacientes (3.6%) Topiramato, 3 pacientes (5.4%) Oxcarbazepina, 6 pacientes (10.7%) Carbamazepina, 1 paciente (1.8%) Clobazam, 1 paciente (1.8%) la combinación de Levetiracetam + Topiramato, 5 pacientes (8.9%) combinación de Acido Valproico y Topiramato.

En cuanto a la evolución de estos pacientes con genopatías y epilepsia, se encontró que 30 pacientes tuvieron un control adecuado de las crisis epilépticas y 7 pacientes han evolucionado de forma descontrolada.

DISCUSIÓN

Los casos de pacientes en edad pediátrica con genopatías en un periodo de 2 años del estudio realizado, fueron de el género masculino (55.4%) predomino en relación a el femenino en comparación con los reportes de otros estudios.

En cuanto a la edad de presentación, la mayoría de los casos correspondió al rango de 0 meses - 1 año, seguidos por igual frecuencia desde los 2 años a los 17 años de edad, datos no similares a estudios realizados por Palencia R. en un reporte de síndromes convulsivos.

En lo referente a las genopatías se encontró que de los síndromes genéticos que presentaron con mayor proporción, el síndrome de Down en el 37.5% tiene más relación con la asociación de epilepsia, específicamente por las alteraciones cardiológicas que condicionan eventos que con llevan a hipoxia los cuales afectan en forma importante a nivel cerebral.

Los hallazgos encontrados de la frecuencia de genopatías demuestra que la gran mayoría de los niños con un evento de crisis epilépticas debe realizarse abordaje completo con estudio de electroencefalograma lo que es parte complementaria para un diagnóstico adecuado de epilepsia.

En relación al pronóstico de los pacientes con genopatías y su asociación con epilepsia como lo ya reportado en otros estudios que la mayoría de estos pacientes responden adecuadamente a el tratamiento antiepiléptico.

Finalmente, del total de casos revisados, un total de 49 pacientes (87.5%) han cursado con un control adecuado de las crisis epiléptica, sin embargo de 56 pacientes de expedientes revisados, 6 pacientes requirió más de un fármaco antiepiléptico para su adecuado control.

CONCLUSION

- Un total de 56 casos de pacientes con alguna genopatía y evento convulsivo se presentaron en un período de 2 años.
- Concluimos que existe mayor predominio de genopatías y epilepsia en el género femenino.
- La gran mayoría de los niños afectados, presentaron crisis epilépticas de las cuales la que mayor predominio es la del tipo tónico-clónico.
- El abordaje de un paciente con genopatía que presenta crisis convulsivas con un electroencefalograma es ideal ya que existen algunas patologías que con mayor frecuencia se han relacionado con epilepsia.
- El tratamiento con fármacos antiepilépticos es la piedra angular para un adecuado control y con ello evolución favorable.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Nov-Dic 2012	Ene 2013	Feb 2013	Mar2013	Abril 2013	May 2013	Jun 2013
Revisión de sistemática literatura							
Elaboración de protocolo de tesis							
Revisión y aprobacion							
Recolección de datos definitivos							
Análisis de los resultados							
Elaboración del documento final							
Entrega de Tesis							

BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Benítez J. Implicaciones clínicas y genéticas de las mutaciones dinámicas en clínica neuropediátrica. *Rev Neurol* 1999; 28: 60-3
- 2) Shaffer LG, Ledbetter DH, Lupski JR. Molecular cytogenetics of contiguous gene síndromes: mechanism and consequences of gene dosage imbalance. En: Scriver CR, Beaudet AL, Williams S, et al, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: Mc Graw-Hill; 1998.
- 3)- Smith's. *Recognizable Patterns of Human Malformatios*. 5th Edition. Págs: 772-773.
- 4) - "Angelman síndrome: a review of the clinical and genetics aspects" *Journal Medical Genetics*. 40, 87-95. (2003)
- 5)- "Síndrome de Angelman: características electroclínicas en pacientes" *Revista de Neurología*. 37. 14-18.
- 6)- "Angelman syndrome reviewed from a neurophysiological perspective. The UBE3A-GABRB3 hypothesis" *Neuropediatrics*. 34, 169-176.
- 7) Laan LA, Renier WO, Arts WF, Buntinx MI, Stroink H, Beuten J, et al. Evolution of epilepsy and EEG findings in Angelman syndrome. *Epilepsia* 1997; 38: 195-9.
- 8) Ruggieri M, McShane MA. Parental view of epilepsy in Angelman syndrome: a questionnaire study. *Arch Dis Child* 1998; 79: 423-6.
- 9) Palencia R. síndromes convulsivos en el período neonatal. *bol Pediatr*. 2002;42:31-9.
- 10)-Cole TR. Hughes HE. Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. *J Med Genet* 1999;31: 20-32.(22)
- 11)-Ruggieri VL, Arberas CL. Fenotipos conductuales (Patrones neuropsicológicos biológicamente determinados). *Rev Neurol* 2003; 37: 239-53(22)
- 12)Sotos,J.F.,et al. Cerebral gigantism in childhood. A síndrome of excessively rapid growth with acromegalic features and a nonprogressive neurologic disorder. *N.Engl. J. Med.*, 271:109.
- 13)Estabrooks, L.L. et al.: Molecular characterisation of chromosome 4p deletions resulting in Wolf-Hirschorn syndrom. *J Med. Genet.*,31:103, 2005.
- 14)Kaler SG. ATP7A-related copper transport diseases-emerging concepts and future trends. *Nat Rev Neurol* 2011;7:15-29.

15)Menkes JH, Alter M, Weakley D, Sung DH. A sex-linked recessive disorder with growth retardation, peculiar hair, and focal cerebral and cerebellar degeneration. Pediatrics 2000; 29:764-779.

16)Brunetti-Pierri, et al. GM1 gangliosidosis: Review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. Molecular Genetics and Metabolism 2008;94: 391-396. [Links]

17)Rita m, saito s, keda k, et al. Structural bases of GM1 gangliosidosis and Morquio B disease. J. Hum Genet. 2009, 54:510-515.

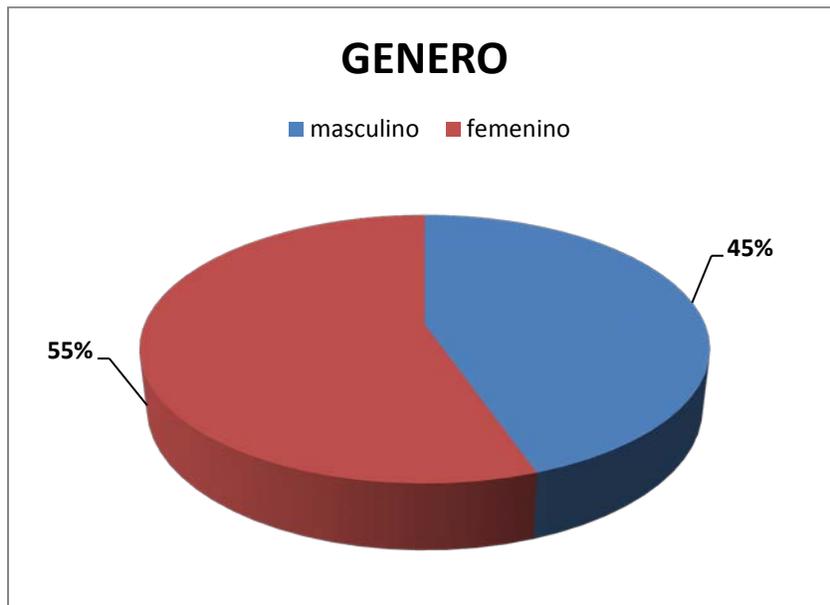
LIMITACIONES DEL ESTUDIO

-Debido a que el estudio tiene una parte retrospectiva cabe esperarse que la historia clínica del paciente se encuentre incompleta por la pérdida de información.

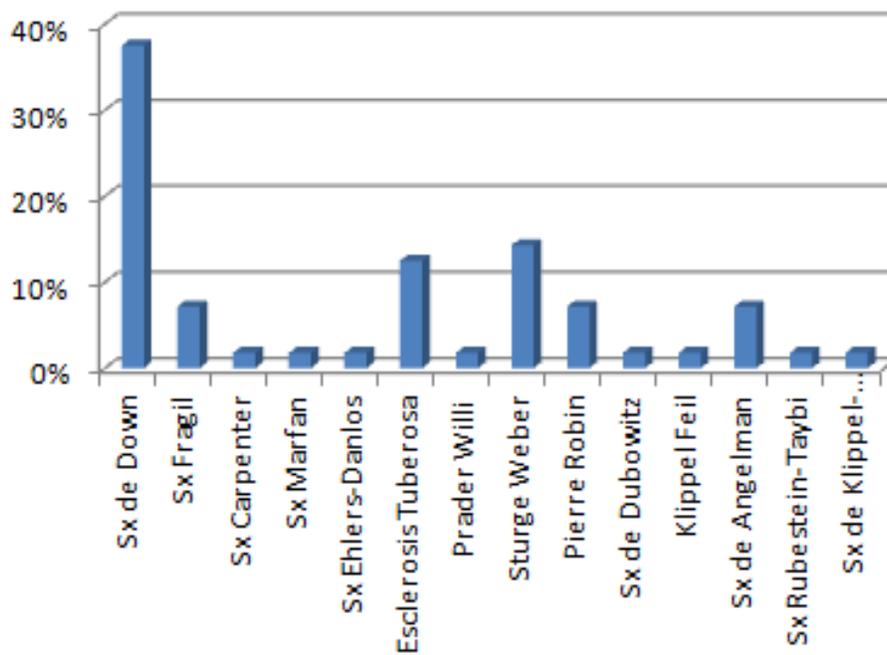
CONSIDERACIONES ETICAS Y BIOSEGURIDAD

-Debido a que es un estudio observacional retrospectivo en expedientes no se requiere solicitar consentimiento a los pacientes, sin embargo en acuerdo con la declaración de Helsinki y de la OMS se mantendrá en confidencialidad el nombre de los pacientes guardando el anonimato de los mismos conteniéndose mediante el uso del número de expediente.

ANEXOS:

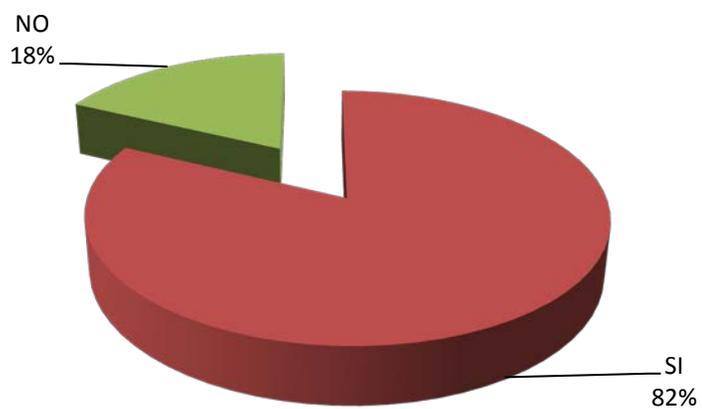


Gráfica 1

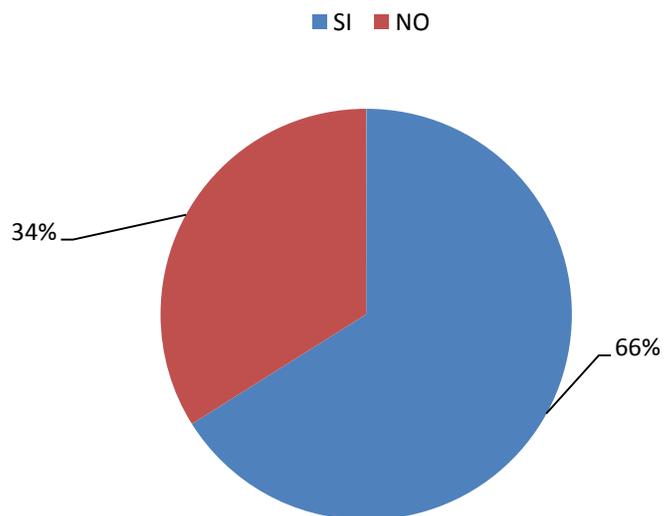


SINDROMES GENETICOS

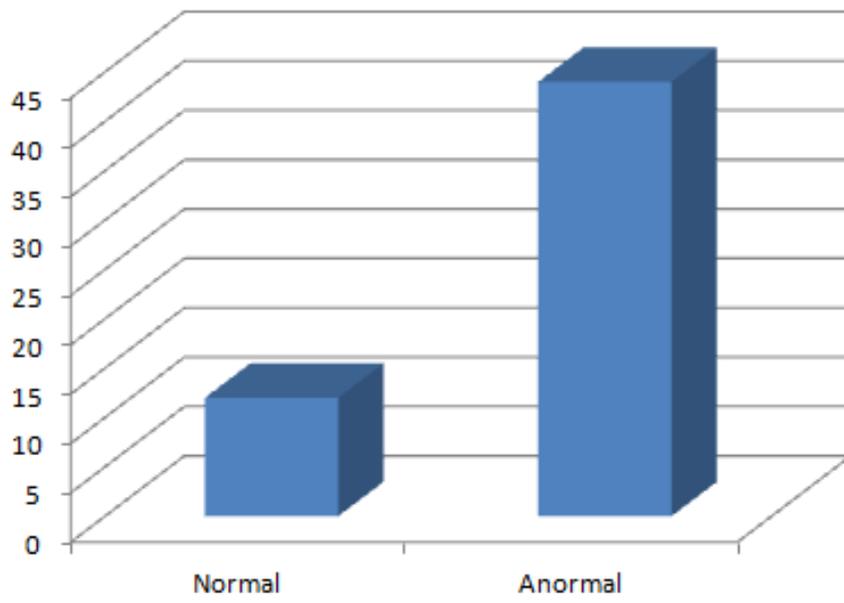
Crisis convulsivas



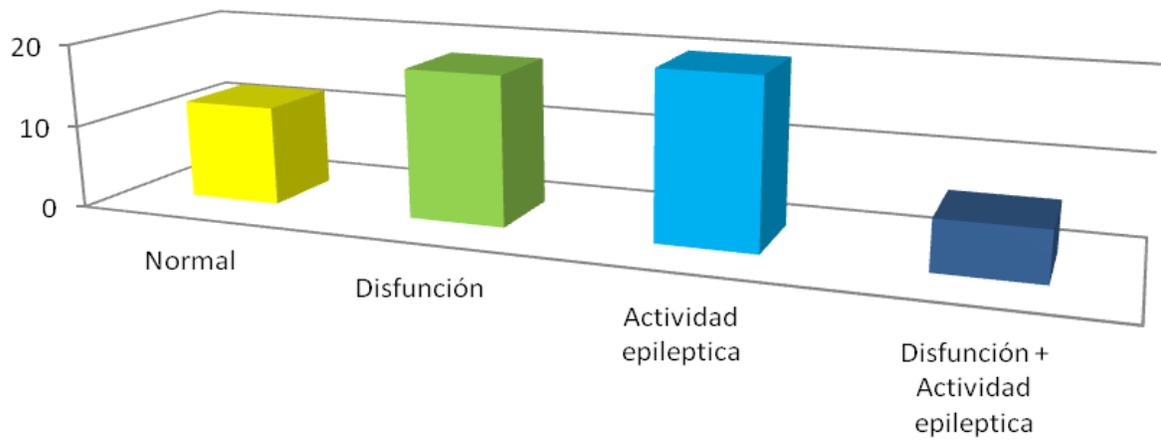
Diagnostico de Epilepsia



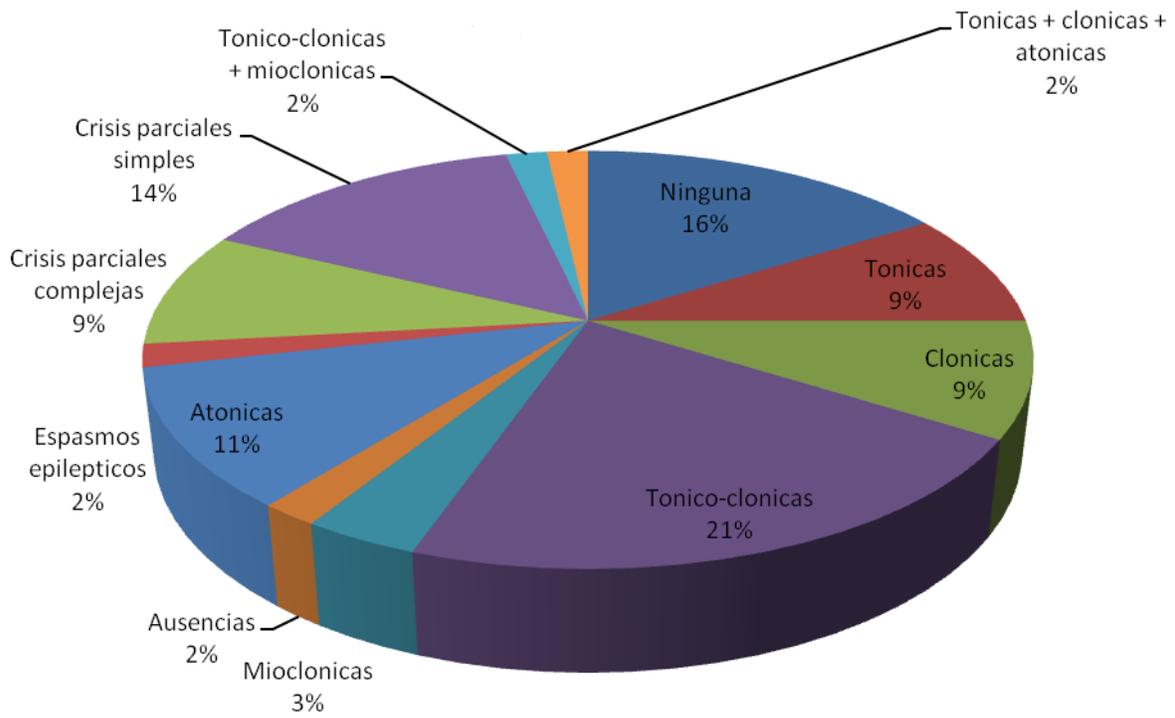
PATRON ELECTROENCEFALOGRAFICO



REPORTE DE ELECTROENCEFALOGRAMA



FRECUENCIA DE CRISIS EPILEPTICAS



EVOLUCION DE PACIENTES CON GENOPATIA Y EPILEPSIA

