



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION**

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**DESCRIPCION DEL PERFIL EPILEPTICO EN
PACIENTES CON ESCLEROSIS TUBEROSA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
EVALUACION DE 12 AÑOS**

**TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALISTA EN
NEUROLOGIA PEDIATRICA**

**TESISTA
DRA. ROCIO DEL SOCORRO RODRIGUEZ
NAVARRO**

**TUTORES
DRA. MATILDE RUIZ GARCIA.
DRA. GLORIA HERNANDEZ ANTUNEZ.
M.C LUISA DIAZ GARCIA**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

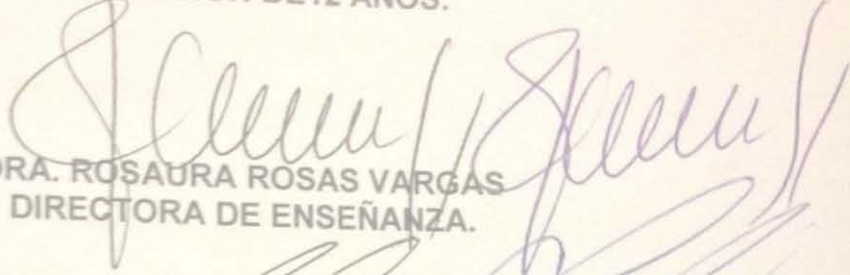
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

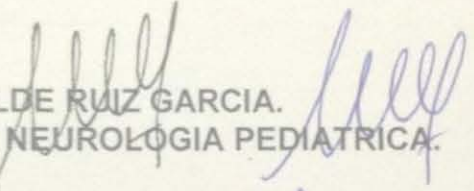
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

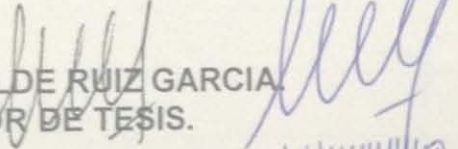
TITULO DE TESIS

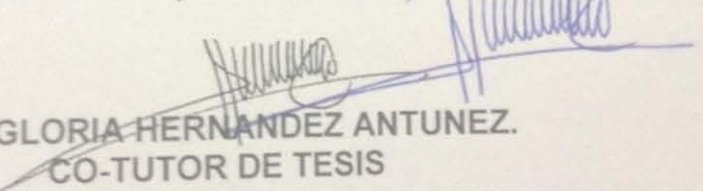
DESCRIPCION DEL PERFIL EPILEPTICO DE PACIENTES CON
ESCLEROSIS TUBEROSA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRIA.
EVALUACION DE 12 AÑOS.

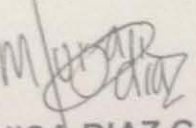

DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA.


DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA.
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO.


DRA. MATILDE RUIZ GARCIA.
PROFESOR TITULAR NEUROLOGIA PEDIATRICA.


DRA. MATILDE RUIZ GARCIA
TUTOR DE TESIS.


DRA. GLORIA HERNANDEZ ANTUNEZ.
CO-TUTOR DE TESIS


M.C. LUISA DIAZ GARCIA.
TUTOR METOLOGICO.



INDICE

❖ Introducción.....	4
❖ Planteamiento del Problema.....	17
❖ Justificación.....	18
❖ Objetivos.....	19
❖ Diseños de estudio.....	19
❖ Población de estudio.....	19
❖ Criterios de selección.....	20
❖ Tamaño de la muestra.....	20
❖ Operacionalizacion de variables.....	20
❖ Metodología operacional.....	20
❖ Analisis estadístico.....	24
❖ Consideraciones éticas.....	24
❖ Resultados.....	25
❖ Discusión.....	33
❖ Conclusiones.....	38
❖ Bibliografía.....	39

INTRODUCCION

En 1862 *Friedrich Daniel Von Recklinghausen* presenta en Berlín los hallazgos patológicos de tumores en corazón que protruyen la superficie cardiaca y el cerebro, haciendo la primera descripción de las lesiones de esclerosis tuberosa (ET) encontradas en los recién nacidos: rabdomiomas cardiacos y tuberosidades corticales.¹

En 1880 *Desiree-Magloire Bourneville* dio el primer informe del involucro de la enfermedad en sistema nervioso central y la llamo “esclerosis tuberosa de las circunvoluciones cerebrales”, encontrando que las circunvoluciones estaban duras, levantadas, de mayor densidad que la corteza circundante, llegando a la conclusión de que las crisis convulsivas tenían un origen focal y progresaban a crisis generalizadas.

En 1901 *Pellizzi* hace la primera descripción microscópica ilustrando finamente las tuberosidades corticales, las neuronas atípicas, las áreas subcorticales de hipomielinización y los nódulos subependimarios, informando de la asociación entre lesiones en Sistema nervioso central y las lesiones renales, cardiacas y adenomas cutáneos en pacientes con esclerosis tuberosa.²

En 1935 *Gunther y Penrose* fueron los primeros en describir la herencia dominante de la enfermedad y su alta prevalencia de mutaciones.

DEFINICION

La Esclerosis Tuberosa (ET) es una enfermedad genética, autosómica dominante con penetrancia variable, caracterizada por alteraciones en la migración, diferenciación y proliferación celular con formación de múltiples tumores llamados “*hamartomas*” los cuales afectan riñón, pulmón, ojo, corazón, piel y particularmente sistema nervioso central, presentando características clínicas como epilepsia, autismo y trastornos de conducta.^{2,3}

EPIDEMIOLOGIA.

Tiene una incidencia 1:6,000-10,000 recién nacidos, y una prevalencia de 7,000 a 12,000 habitantes.

Se encuentra la mutación en el gen TSC2 para la forma esporádica en 66% de los pacientes y la mutación en TSC1 para la forma familiar, sin embargo en un 10 a 15% de los pacientes no se encuentra una mutación específica.

Existen en México alrededor de 15,000 pacientes con ET, de los cuales el 60% desarrollara epilepsia de difícil control y retraso mental.^{4, 5}

FISIOPATOLOGIA

La Esclerosis Tuberosa resulta de una mutación en el gen TSC1 en el cromosoma 9q34 que codifica una proteína específica llamada Hamartina y el gen TSC2 en el cromosoma 16p13 que codifica Tuberina, ambos genes supresores de crecimiento celular con aproximadamente 700 mutaciones alélicas exhiben una penetrancia variable.⁵⁻⁷

TSC1 se compone de 23 exones y se transcribe dentro de 8.6 K-Da de RNA en el cual es expresado, su proteína Hamartina es conformada por 1164 aminoácidos. TSC2 contiene 41 exones distribuidos en 44 kpb de ADN genómico y su proteína es Tuberina de 1807 aminoácidos.

Centromérico a TSC2 se encuentra el gen PKD1 de la poliquistosis renal lo que explica la presencia de estas dos enfermedades en familias con grandes reordenamientos genéticos también conocido como síndrome de genes contiguos.

La función de Hamartina y Tuberina es inhibir en conjunto el factor de crecimiento de insulina, el mTOR (mammalian target of Rapamicina) y cascada de quinasas que originan crecimiento y proliferación celular de forma habitual, encontrándose en estas mutaciones alteraciones en la división, diferenciación y migración celular.⁸

mToR es una quinasa de treonina y serina que recibe la entrada de múltiples vías de señalización para estimular la síntesis de proteínas y por lo tanto aumentar la proliferación y el crecimiento celular mediante fosforilación con un papel clave en la terapéutica actual en pacientes con ET.

Knudson propone que en ET uno de los alelos en TSC1 o TSC2 lleva una mutación de línea germinal dejando a todas las células del cuerpo una única copia del gen funcional, originando una segunda mutación somática en células específicas como piel, riñón, cerebro, corazón, con un crecimiento celular desmesurado y formación de tumores (angiofibromas

faciales, angiomiolipomas renales, rabdomiomas cardiacos) como parte de un solo clon de células en un precursor (células musculares, grasa y vasos sanguíneos) sin embargo, se sabe que en tuberosidades corticales y fibromas periungueales no hay evidencia de inactivación con mutación somática, lo que nos lleva a pensar en otros mecanismos como metástasis benignas.⁶⁻⁹

Los pacientes con TSC1 se relacionan a un fenotipo con menor afección renal y en sistema nervioso central, pocos nódulos subependimarios y tuberosidades corticales, menor frecuencia de crisis convulsivas, así como menos severidad en la presencia de angiofibromas faciales a diferencia de los pacientes con el gen TSC2 que presentan una mayor proporción de tuberosidades corticales, epilepsia de inicio temprano y difícil control, mayor afectación cognitiva, presencia de rabdomiomas cardiacos, quistes renales y angiomiolipomas.

En 1998 un panel de expertos internacionales revisaron las características clínicas para ET, incluyendo las lesiones asociadas de dos o más órganos o al menos dos lesiones diferentes del mismo órgano para confirmar el diagnóstico, llegando a establecerse también el diagnóstico de posible y probable de acuerdo a los criterios mayores y menores de la enfermedad.^{7,9}

CRITERIOS DIAGNOSTICOS CLINICOS DE ESCLEROSIS TUBEROSA

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
- Angiofibroma facial.	- Pits dentales.
- Placa fibrosa.	- Pólipos rectales Hamartomatosos.
- Fibroma periungueal.	- Fibromas gingivales.
- Maculas hipomelanóticas.(<3)	- Heterotopias en banda.
- Placa Shagreen	- Manchas en confeti.
- Tuberosidades corticales.	- Quistes renales.
- Nódulos subependimarios.	

- Astrocitoma de células gigantes.	Diagnóstico definitivo: en base a criterios clínicos se realiza
- Hamartomas retineal	
- Rabdomiomas cardiacos.	
- Linfangiomatosis pulmonar	
- Angiomiolipoma renal	

con dos criterios mayores o un criterio mayor o dos menores.

Diagnostico probable: se realiza en base a un criterio mayor y un menor

Diagnostico posible: uno o dos criterios menores.⁹

LESIONES CUTANEAS

Las manifestaciones cutáneas son las más comunes y típicamente las primeras encontradas que incluyen:

1.-Manchas hipomelanóticas: O machas de hoja de fresno, ocurren en 61% de los pacientes con diagnóstico de ET, a menudo presentes en el nacimiento y aumentan con la edad, por lo general se producen en tronco y extremidades, menos comunes en cara. No son específicas ET y es frecuente encontrar 1 o 2 manchas hipocrómicas en individuos sanos.

La lámpara de Wood o luz ultravioleta puede ser requerida para observarlas en personas con piel clara.^{9,10}

2.-Poliosis: Áreas de pelo con hipomelanosis en parches predominantes en regiones frontales y occipitales.

3.-Angiofibroma facial: O adenoma sebáceo, es causados por un desarrollo hamartoso de tejido conectivo y elementos vasculares presentándose en un 70% de los pacientes con ET, aparecen durante la edad escolar y con el tiempo se convierten en lesiones papulares rosadas o eritematosas con una distribución malar.

4.-Placas frontales: Son lesiones alargadas, elevadas, eritematosas o del mismo color a la piel que carecen de elementos vasculares, con glándulas sebáceas ausentes o atróficas

predominando en frente y cuero cabelludo, con presentación en edades tardías vistas en 18.9% de los pacientes.

5.-Lesiones en confetti: Hipopigmentación de la piel menor a 3mm, localizado en la superficie anterior de los brazos y región axilar en pacientes con diagnóstico de ET.

6.-Parche shagreen: Es frecuente encontrarlo en la infancia temprana, son lesiones irregulares, elevadas, de tamaño variable con una textura de piel de naranja y consistencia de goma. Histológicamente son parches de tejido conectivo, presentándose en 50% de los pacientes con ET en región dorsal y lumbosacras y con menos frecuencia en región anteriores del tronco.

7.-Fibromas ungueales: Son nódulos del color de la piel o rosados localizados en las caras laterales de los dedos de la mano o pies, adyacentes al lecho ungueal. Una línea vista sobre la uña puede ser una pista subyacente de esta lesión, típicamente aparecen durante la adolescencia y son frecuentes en los adultos. Es obligatorio diferenciarla de una lesión postraumática aislada.¹⁰

LESIONES OFTALMOLOGICAS

Los Hamartomas retinianos tiene una frecuencia de 87% en los pacientes con diagnóstico de ET, se encuentran adyacentes al disco óptico como un Hamartoma o área despigmentada, pudiendo ser difícil su localización sino hay dilatación de la pupila y uso de oftalmoscopio indirecto, la mayoría de las lesiones son clásicamente asintomáticas, sin embargo pueden ocasionar deficiencia visual por una lesión macular grande presentando pérdida de la visión con desprendimiento de la retina o hemorragia del humor vítreo.¹¹

LESIONES CARDIACAS

Dos tercios de los recién nacidos puede presentar uno o múltiples rabdomiomas cardiacos ocasionando insuficiencia cardiaca por obstrucción del flujo sanguíneo debido a localización intramiocárdica o intraluminal que con el tiempo disminuyen de tamaño llegando a ser aislados en niños mayores y adultos.

Histológicamente se caracterizan por vacuolas llenas de glucógeno derivadas de los mioblastos embriológicos¹⁰⁻¹²

LESIONES RENALES

Las lesiones renales generalmente son encontradas en la mayoría de los pacientes con diagnóstico de ET estas incluyen:

1.- Angiomiolipomas renales: Ocurren en un 75% a 80% de los pacientes, se presentan antes de los 10 años incrementando su prevalencia con la edad, la mayoría de estas lesiones son histológicamente benignas con una gran cantidad de tejido vascular, grasa y musculo, que puede dar lugar a formación de microaneurismas.

Sus síntomas están dados por invasión del tejido renal ocasionando hipertensión arterial e insuficiencia renal, pueden ser bilaterales y múltiples y generalmente los mayores de 4cm son los que ocasionan sintomatología renal.

Actualmente la Rapamicina un fármaco inmunosupresor ralentiza el crecimiento y promueve la involución de dichas lesiones.^{13,14}

2.- Quistes renales: Se producen en 17% de los niños y 47% de los adultos con ET, ocasionando más sintomatología que los angiomiolipomas renales. La enfermedad poliquística renal puede sustituir al parénquima renal por innumerables quistes en ambos riñones y causar insuficiencia renal e hipertensión en formas tempranas.

El riñón poliquístico en ET es el resultado de un síndrome de genes contiguos debido a que el gen PK1 esta adyacente al gen TSC2 en el cromosoma 16p13.

3.- Carcinoma de células renales: Es una lesión menos común y de menor incidencia en la población infantil.^{7,14}

LESIONES PULMONARES

Menos del 1% de los pacientes con diagnóstico de ET desarrollan disfunción pulmonar sintomática, la lesión pulmonar clásica es la linfangioleiomiomatosis y algunos otros presentan hiperplasia focal multinodular.

La enfermedad pulmonar es cinco veces más común en mujeres que en varones entre la tercera y cuarta década de la vida, la presentación clínica generalmente es disnea, tos, hemoptisis, siendo frecuente el neumotórax espontáneo. Es rara su presentación en niños.^{12,15}

NEUROLOGIA

En el sistema nervioso central las mutaciones de TSC1 y TSC2 causan defectos en estructuras neuronales, sinápticas y de transmisión lo cual induce desequilibrio en la excitación o inhibición, ocasionando retraso mental, epilepsia y autismo.

La mutación de los genes entre la semana 7-20 de gestación resulta en una disrupción en la división celular, diferenciación anómala y desregulación en el tamaño, con una migración neuronal alterada.¹⁵⁻¹⁶

Las lesiones encontradas en sistema nervioso central en pacientes con ET son:

1.-Tuberosidades corticales: Forman parte de un trastorno de la proliferación neuronal entre la semana 7-12 de gestación, presentándose en un 95% de los pacientes.

Involucran áreas corticales y subcorticales que se caracterizan por lesiones displásicas, firmes, de consistencia nodular, de milímetros a centímetros rompiendo la arquitectura de las circunvoluciones.¹⁷

Histológicamente es una corteza cerebral displásica, con arborización dendrítica y axonal anormal, astrocitos dismórficos gigantes, zonas de gliosis y desmielinización, hay aumento de la función glutamatérgica con mayor permeabilidad al calcio, defectos en el transportador GABA, y elevación de los receptores NMDA y AMPA los cuales favorecen una mayor excitación cortical. Las tuberosidades corticales se consideran sustratos epilépticos con diferencias histológicas entre una y otra en un mismo cerebro, sin llegar a progresión neoplásica.¹⁴⁻¹⁷

Se sabe además que las tuberosidades corticales tienen conexiones tálamo corticales aberrantes que pueden causar anormalidades cognitivas.

2.- Líneas de migración: O bandas heterópicas se pueden observar en un 20 a 30% de los pacientes con esclerosis tuberosa, representan células neuronales y gliales detenidas a lo

largo de la migración cortical, pueden extenderse desde la pared de los ventrículos laterales a la corteza o asociado a un tubérculo cortical.¹⁸

3.- Nódulos subependimarios: Son identificados en la primera infancia y aumentan en número a través de la primera década de la vida. Histológicamente son lesiones hamartomatosas formadas por astrocitos displásicos.

Radiológicamente aparecen como pequeñas protuberancias en las paredes de los ventrículos laterales, más común en el área del foramen de *Monro*, tendiendo a calcificarse con el paso del tiempo.^{18,19}

4.- Astrocitoma de células gigantes: Aparece en 10% de los pacientes con ET. Se cree que surgen de un nódulo subependimario en el origen del foramen de *Monro*, con un crecimiento rápido por las células glioneuronales mixtas.

Sus síntomas tienen una evolución subaguda que origina disfunción neurológica por la destrucción del sistema ventricular por la tumoración o por hemorragia dentro de la tumoración. El crecimiento de esta lesión puede bloquear el flujo de líquido cefalorraquídeo ocasionando hidrocefalia obstructiva. Radiológicamente son hiperintensos, refuerzan con la administración de contraste y suelen ser mayores de 10 mm.

Los hallazgos cerebrales menos comunes en Esclerosis Tuberosa pueden incluir agenesia de cuerpo calloso, calcificaciones en cerebelo, hipoplasia o agenesia de vermis cerebeloso y un pequeño número se ha informado de anomalías vasculares como aneurismas intracraneales y enfermedad de Moyamoya.²⁰

MANIFESTACIONES CLINICAS NEUROLOGICAS

RETARDO MENTAL

Se presenta en un 40 a 70% de los individuos con ET, de estos 30% tendrá retraso mental profundo relacionado con mayor número de tuberosidades corticales empeorando el pronóstico cognitivo si se localizan en regiones frontoparietales y en ambos hemisferios cerebrales.

Actualmente se conoce que el riesgo de retraso mental aumenta con la duración prolongada de los espasmos infantiles, con el retraso en el inicio del tratamiento antiepiléptico y con el pobre control de las crisis después de la resolución de los espasmos, presentando mayor riesgo de discapacidad intelectual los pacientes con la mutación TSC2.

El 50% tienen un inteligencia media con déficit cognitivos en memoria, atención o ejecución.
17-20

AUTISMO

No hay predominio de sexo en la incidencia de autismo en pacientes con ET a diferencia del resto de la población general.

Los trastornos del espectro autista pueden presentarse desarrollando síntomas como alteraciones en la socialización, la comunicación, intereses restringidos y conductas repetitivas, en un 45% de los pacientes con tuberosidades corticales de predominio en lóbulos frontales y temporales, seguido de las regiones parietotemporales y cerebelosas, lo que sugiere una temprana disfunción en áreas de asociación, con alteraciones en la señalización del mTOR y desregulación intracelular en pacientes con crisis convulsivas y/o retardo mental .¹⁵⁻²⁰

Recientes evidencias sugieren que la epilepsia generalizada durante el desarrollo temprano y el déficit funcional en el lóbulo temporal puede ser asociada con la mutación TSC2 y autismo.

HIDROCEFALIA

El aumento de la presión intracraneal es una complicación frecuente en pacientes con ET y astrocitoma de células gigantes por obstrucción de uno de los dos agujeros de *Monro* y ocasionar hidrocefalia por crecimiento de la tumoración, con dilatación ventricular progresiva, desplazamiento de las estructuras mediales y síntomas de hipertensión endocraneal.

Los primeros síntomas incluyen cefalea de predominio matutino, vomito en proyectil, y parálisis del sexto par craneal.

El astrocitoma de células gigantes se puede extirpar quirúrgicamente con una mínima posibilidad de recurrencia. La quimioterapia o radioterapia es innecesaria y no se administra.¹⁹⁻²⁰

EPILEPSIA

Las crisis convulsivas son el síntoma más común en un 90% de los pacientes con ET en el periodo de lactancia o la primera infancia y son asociadas frecuentemente a tuberosidades corticales que distorsionan la laminación de la corteza, originando zonas altamente epileptógenas, consideradas predictores de gravedad en la disfunción cerebral de acuerdo al número y localización.

Las bases moleculares de la epileptogénesis en la ET son originadas por un desequilibrio en la inhibición y excitación del GABA y de los receptores displásicos de glutamato con menor liberación de GABA en las terminales presinápticas de las tuberosidades corticales.¹⁹⁻²¹

Un 60% de estos pacientes desarrollara una epilepsia intratable durante el curso de la enfermedad donde los focos epileptogénicos cambian de una tuberosidad cortical a otra, con un mecanismo de farmacoresistencia asociado a la proteína MDR-1, con un pobre impacto en el manejo con farmacológico.

Las crisis más frecuentemente observadas en pacientes con ET son las crisis parciales motoras, aunque también se observan crisis mioclónicas, tónicas generalizadas, tónico-clónicas, ausencias atípicas y espasmos, con peor pronóstico en relación a la edad de inicio temprano y la duración prolongada de los últimos.^{20,21}

Los espasmos infantiles pueden ser extensores, flexores o mixtos aunque generalmente se caracterizan por una flexión tónica y simétrica de las extremidades precedidos de desviación ocular con duración de segundos. Se presentan entre los 4-5 meses en un tercio de los pacientes y puede ser el síntoma inicial en un 70% de los casos, el 85% se asocia con retraso mental de moderado a grave y se consideran predictores de una epilepsia resistente al tratamiento.²²

ESTUDIOS DE NEUROFISIOLOGIA

ELECTROENCEFALOGRAMA INTERICTAL

La actividad epiléptica constante es causa de deterioro intelectual demostrando que tres semanas con un trazo electroencefalográfico (EEG) de hirsieritmia continua, aumenta el riesgo de retraso cognitivo en los lactantes por daño de manera irreversible en la mielinización y en la maduración cerebral.

Cuando hay un deterioro gradual del EEG en un periodo de 3-10 semanas se llega a un punto de no retorno, precediendo a la presentación clínica de espasmos en aproximadamente 26 días con evolución a síndrome de West y un retardo mental grave por disfunción cortical prolongada.

El EEG en vigilia, está caracterizado por un patrón asincrónico multifocal de punta-onda lenta de 2-3 Hz. La reducción del voltaje y el aumento en el número de electrodos facilita el reconocimiento de anomalías focales y multifocales en la actividad eléctrica cerebral.

El foco paroxístico puede estar localizado en cualquier lugar del cerebro, encontrando la ubicación más común de espasmos infantiles en las regiones occipitales y temporales.

En el sueño no REM hay incremento de la actividad epileptiforme observada con tendencia a la generalización de las anomalías focales, con brotes separados de polipuntas y ondas, con súbita atenuación del voltaje semejando una hipsiarritmia.

En sueño REM la actividad epileptiforme disminuye, las descargas generalizadas se suprimen y hay predominantemente paroxismos epilépticos focales.

Los problemas graves del sueño son frecuentes después de la aparición de los espasmos, los cuales se demuestran al no integrar grafoelementos durante la realización del EEG.²⁰⁻²³

Los registros polisomnográficos en niños que sufren ET han mostrado aumento en el número y duración de los despertares, con reducción del periodo REM y en el tiempo total del sueño.^{22,23}

Se recomienda Electroencefalogramas seriados durante los primeros seis meses de vida en sueño y vigilia en todos los pacientes con diagnóstico de ET, aun sin la presencia de crisis clínicas para la detección de crisis eléctricas e inicio temprano de tratamiento infiriendo en una menor afección cognitiva.

ELECTROENCEFALOGRAMA ICTAL

Las grabaciones de video/EEG y estudio poligráfico de los espasmos con monitorización de 24 hrs. han demostrado que un grupo de espasmos es solo una crisis a menudo asociada con otras manifestaciones clínicas.

El EEG ictal comienza como una descarga focal de puntas y polipuntas frecuentemente originadas en la corteza temporal, Rolándica y occipital seguida de ondas lentas generalizadas con atenuación de la actividad de fondo en todas las regiones constituyendo un patrón de Hipsiarritmia.^{22,23}

EVOLUCION CLINICA Y CARACTERISTICAS ELECTROENCEFALOGRAFICAS

El patrón de hipsiarritmia tiende a desaparecer en el EEG y los trazos tienden a mostrar puntas y ondas focales con estados transicionales con descargas unifocales, bifocales o multifocales.

Las regiones temporales y occipitales presentan puntas al inicio y persisten en localización y morfología en la serie de registros Electroencefalográficos, agregándose después de los 2 años focos adicionales en regiones frontales.

Durante el sueño el EEG puede presentar brotes de punta-onda bilaterales, sincrónicas similares a las observadas en el Síndrome de Lennox- Gastaut, por lo que el reconocimiento de estas alteraciones generalizadas en el EEG es difícil pero el análisis topográfico de alta resolución y la localización por métodos dipolo pueden detectar la presencia de una sincronía bilateral secundaria. El mapeo de puntas puede permitir el reconocimiento rápido del inicio focal y la aparición de brotes generalizados revelando diferencias entre canales de tiempo.^{23,24}

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

Los signos radiológicos en sistema nervioso central comúnmente incluyen tuberosidades corticales en cerebro y cerebelo, nódulos subependimario, astrocitoma de células gigantes y neuronas heterotópicas displásica que pueden observarse como líneas de migración.

En Resonancia Magnética cerebral los menores de un año muestran diferentes características respecto al resto de la población, las lesiones son hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 hasta que el paciente alcanza el año de vida.

Las secuencias en T2 pueden detectar Tuberosidades, pero es más específica con las secuencias de atenuación de fluidos con inversión de recuperación (FLAIR), observándose en la corteza cerebral como lesiones hiperintensas.

Los nódulos subependimarios se observan en 80% de los pacientes con ET y comúnmente se calcifican, en RMN cerebral son isointensos en sustancia blanca y se encuentran en las paredes exteriores de los ventrículos laterales, adyacentes a los núcleos caudados. En secuencias T2 son isointensos a la sustancia blanca, pero a menudo hipointensos sobre todo si se han calcificado.²³⁻²⁵

Se ha aplicado recientemente Resonancia magnética con voxel y espectroscopia a las tuberosidades que además de ser no invasiva es útil en identificar el foco epileptógeno.

Actualmente hay evidencias con la tomografía por emisión de positrones con L-metil-triptofano la cual puede identificar tuberosidades altamente epileptógenas con gran sensibilidad para cirugía de epilepsia.

TRATAMIENTO

El fármaco recomendado de primera línea para el control de la epilepsia en pacientes con ET es la Vigabatrina, ya que su efecto antiepiléptico está dado por inhibir a la GABAaminotransferasa aumentando así la concentración sináptica de GABA, limitando la actividad paroxística fuera de la zona displásica y por lo tanto controlando la generalización secundaria teniendo efecto en la disminución de espasmos infantiles y crisis parciales.²¹⁻²⁵

Su administración antes de los 2 años de vida como tratamiento preventivo posterior al deterioro electroencefalográfico o prehipsaritmico y antes del inicio de las crisis clínicas, mejora el resultado neuropsicológico y la evolución de la epilepsia a síndrome de West.

La evidencia indica que es especialmente eficaz para los espasmos infantiles en pacientes con ET, llevando a una disminución rápida hasta en un 35% de los pacientes, con una tasa de éxito no discutible en otros tratamientos.

Se considera relativamente segura en niños aunque un 15% de los pacientes puede presentar toxicidad en el campo visual periférico, lo que limita su aprobación por la FDA (Food and Drug Administration)

Otros fármacos antiepilépticos bien tolerados y efectivos en pacientes con epilepsia sintomática a ET son Lamotrigina, Topiramato, Oxcarbazepina, esteroides, hormona adrenocorticotropa además de nuevas opciones terapéuticas como dieta cetogénica, cirugía de epilepsia y estimulador del nervio vago.²⁴⁻²⁵

A pesar de la aparición multifocal de las tuberosidades corticales y la naturaleza de los focos epileptógenos que pueden ser cambiantes en el transcurso de la enfermedad, es necesario tomar en cuenta que los pacientes deben ser considerados para cirugía de epilepsia si una tuberosidad cortical actúa como foco predominante, con un cuadro clínico, estudios de neurofisiología e imágenes concordantes, siendo una opción segura y eficaz con posibilidades de quedar libre de crisis en un 90% comparable en otras etiologías focales.

La presencia de crisis unifocales y desarrollo neurológico normal en el momento de la tuberectomía/lobectomía se asocia con mejor control de crisis a largo plazo.²⁵

Los factores de mal pronóstico para el control de la epilepsia incluyen la presencia de varios tipos de crisis convulsivas, inicio de epilepsia antes del año de edad y anormalidades multifocales en el EEG.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Esclerosis Tuberosa es uno de los padecimientos neurocutáneos más frecuente a nivel mundial, con una incidencia 1:6,000-10,000 recién nacidos, y una prevalencia en México alrededor de 15,000 pacientes.

Es una enfermedad multisistémica que afecta corazón, riñón, pulmones, piel y SNC con formación de múltiples tumores llamados "Hamartomas" y alteraciones en la migración neuronal, causando morbilidad neurológica en ambos sexos, con manifestaciones clínicas de comienzo en la edad pediátrica.

Las alteraciones a nivel de sistema nervioso central tienen como consecuencia que el 90% de los pacientes desarrollara epilepsia en una edad media de 5 meses, siendo la causa más frecuente de búsqueda de atención médica. Su inicio es generalmente con crisis parciales, seguidas de crisis generalizadas, algunos con presencia de espasmos que evolucionan a síndrome de West y Síndrome de Lennox que empeoran el pronóstico funcional y cognitivo del paciente en relación al inicio temprano y .al pobre control de las crisis.

JUSTIFICACION

La esclerosis tuberosa es el segundo padecimiento neurocutáneo más frecuente en el servicio de Neurología del INP. Se cuenta con registros completos de pacientes de los últimos doce años.

El 90% de estos pacientes desarrollara epilepsia, y de estos el 60% será de difícil control con modificaciones clínicas durante su curso con una respuesta variable al tratamiento farmacológico.

El conocer las características de la epilepsia de pacientes con ET atendidos en el INP nos dará al personal de salud conocimiento de nuestras fortalezas y debilidades en la atención de esta enfermedad, y así proporcionar en el futuro un tratamiento antiepiléptico adecuado al momento del diagnóstico, con la posibilidad de un mejor control de las crisis, disminución de los costos por hospitalización y por menor número de fármacos antiepilépticos, proporcionando una mejor calidad de vida.

Actualmente no existen reportes en la literatura Mexicana donde se mencionen las características epilépticas de los pacientes con esclerosis tuberosa lo que nos permitirá tener un panorama general en nuestro país sobre el comportamiento, la evolución, la frecuencia de las crisis y su respuesta a tratamiento, asociado al conocimiento de las características clínicas para dar un seguimiento integral de los pacientes.

OBJETIVO GENERAL

- Describir el perfil epiléptico de los pacientes con Esclerosis Tuberosa valorados en el servicio de Neurología en el INP de Enero 2000 a Enero 2012.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Describir el fenotipo de paciente con ET con o sin epilepsia.
- Describir las características de las lesiones del SNC por imagen.
- Conocer la frecuencia de los pacientes con epilepsia de difícil control.
- Conocer la frecuencia de síndromes epilépticos.
- Caracterizar a los pacientes con astrocitoma de células gigantes (SEGA).

MATERIAL Y METODOS

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

- Estudio retrospectivo, retrolectivo, descriptivo y observacional.

POBLACION ELEGIBLE

- Pacientes con Diagnostico de ET tratados en el servicio de Neurología Pediátrica en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de Enero 2000 a Enero 2012

CRITERIOS DE INCLUSION

Expedientes clínicos de:

- Pacientes desde el nacimiento a los 18 años.
- Cualquier sexo.
- Diagnóstico confirmado de ET en base a criterios clínicos: 2 mayores o 1 criterio clínico mayor y 2 menores.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Que el expediente no tuviera información completa del paciente como edad, sexo, edad de inicio de epilepsia, tipo de crisis, evolución de las crisis y tratamiento con monoterapia o politerapia. (que son las variables mínimas para cubrir los objetivos de investigación).
- Que el paciente tenga diagnóstico de ET asociado a otras patologías que puedan exacerbar al epilepsia.(Ejem: TCE severo, Malformación vascular)

TAMANO DE LA MUESTRA.

- Se analizaron todos los expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión en los registros del servicio de Neurología Pediátrica del INP en el periodo comprendido de estudio.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	CATEGORIA	UNIDAD DE MEDICION
EDAD	Tiempo transcurrido apartir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	Meses
SEXO	Genero biológico del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino femenino
ANTECEDENTES FAMILIARES DE ET	Familiar de 1er grado con criterios clínicos de ET y/o estudio genético que confirme la enfermedad	Cualitativa nominal	Papa Mama Hermanos
EDAD PRIMERA MANIFESTACION CLINICA	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el primer signo o sintoma clínico de ET.	Cuantitativa discreta	Meses

EDAD INICIO EPILEPSIA	Edad biológica al inicio de eventos convulsivos	Cualitativa continua	Meses
TIPO DE CRISIS	Características clínicas de los eventos convulsivos	Cualitativa ordinal Politómica.	Parcial simple. Parcial compleja. Generalizada
SINDROME EPILEPTICO	Encefalopatía epiléptica con características específicas como edad de inicio, tipo de crisis y patrón EEG.	Cualitativa nominal Politómica	Sx Lennox Gastaut. Sx West. Otros síndromes
CONTROL CRISIS	Persistencia o no de crisis convulsivas en respuesta a fármacos antiepilépticos	Cualitativa nominal Politómica	Total (Sin crisis). Parcial (< 5 crisis mes). Sin control (> 5 crisis mes)
FARMACOTERAPIA	Tratamiento empleado para la epilepsia	Cualitativa nominal dicotómica	Monoterapia. (1 fármaco) Politerapia (2 o más fármacos)
ANGIOFIBROMA FACIAL	Dermatosis constituida por pápulas eritematosas localizadas en región nasal y malar	Cualitativa nominal Dicotómica	Positivo/Negativo
MACULAS HIPOMELANOTICA	Manchas hipocrómicas en forma de hoja de fresno en número mayor a tres predominando en cara, tronco y extremidades.	Cualitativa nominal Dicotómica.	Positivo/ negativo
FIBROMA GINGIVAL	Nódulo fibroso localizado en la encía	Cualitativa nominal Dicotómica.	Positivo/ negativo
PITS DENTALES	Pequeño hoyuelo o depresión en la superficie dental.	Cualitativa nominal Dicotómica	Positivo/ negativo

FIBROMA UNGUEAL	Neoformación fibrosa benigna localizada alrededor de uñas de manos y pies.	Cualitativa nominal Dicotómica.	Positivo/ negativo
PLACA FIBROSA	Zona de tejido fibroso localizada en frente y piel cabelluda.	Cualitativa nominal Dicotómica.	Positivo/ negativo
PARCHE SHAGREEN	Área de piel engrosada y elevada que se encuentra en espalda, glúteos y muslo.	Cualitativa nominal Dicotómica.	Positivo/ negativo
MANCHAS CONFETI	Maculas hipocrómicas menores de 5 mm que se localizan en regiones axilares.	Cualitativa nominal Dicotómica.	Positivo/ negativo
HAMARTOMA RETINEAL	Macula hipopigmentada localizada en retina	Cualitativa nominal Dicotómica.	Positivo/ negativo
RABDOMIOMA CARDIACO	Tumoración benigna intracardiaca que ocasiona obstrucción del flujo sanguíneo ocasionando insuficiencia cardiaca.	Cualitativa nominal Dicotómica.	Positivo/ negativo
QUISTE RENAL	Saco de tejido conectivo de crecimiento rápido a nivel renal.	Cualitativa nominal Dicotómica.	Positivo/ negativo
ANGIOMIOLIPOMA RENAL	Tumoración renal constituida por vasos sanguíneos, capas de tejido muscular y grasa que ocasionan insuficiencia renal	Cualitativa nominal Dicotómica.	Positivo/ negativo
POLIPOS HAMARTOMATOSOS	Lesión hiperplásica inflamatoria benigna localizada en intestino grueso.	Cualitativa nominal Dicotómica.	Positivo/ negativo
NODULOS SUBEPENDIMARIOS	Lesión displásica de tejido cerebral localizada en la periferia de los ventrículos laterales.	Cualitativa nominal Dicotómica.	Positivo/ negativo
TUBEROSIDADES CORTICALES	Lesión displásica de tejido cerebral anormal localizada en la corteza cerebral relacionada con epilepsia.	Cualitativa nominal Dicotómica.	Positivo/ negativo

HETEROTOPIAS	Trastorno de la migración neuronal.	Cualitativa nominal Dicotómica.	Positivo/ negativo
ASTROCITOMA DE CELULAS GIGANTES	Tumoración benigna que se localiza en la vecindad del foramen de Monro que ocasiona hidrocefalia y cráneo hipertensivo	Cualitativa nominal Dicotómica.	Positivo/ negativo
DESARROLLO NEUROLOGICO	Evolución de la adquisición de hitos del desarrollo y/o por la valoración con escalas establecidas	Cualitativa nominal politómica.	Normal. Retraso mental. Retraso psicomotor Retraso global del neurodesarrollo
VALORACION NEUROPSICOLOGICA	Evaluación del desarrollo neurológico de acuerdo a escalas establecidas realizado por personal especializado.	Cualitativa nominal Dicotómica.	Normal/ anormal
ESCOLARIDAD	Grado de escuela o centro de enseñanza de acuerdo a capacidades cognitivas.	Cualitativa nominal Politómica.	Escuela regular. Escuela discapacidad Ninguna
AUTISMO	Trastorno del neurodesarrollo en el que hay pobre integración social, conductas repetidas, pobre contacto visual y alteraciones en el lenguaje.	Cualitativa nominal Dicotómica.	Positivo/ negativo
AGRESIVIDAD	Alteración del comportamiento con tendencia a la violencia.	Cualitativa nominal Dicotómica.	Positivo/ negativo
MUTACIÓN GENETICA	Secuencia alterada de DNA con cambios en las proteínas supresoras de crecimiento celular	Cualitativa nominal Dicotómica	TSC1 TSC2. Mutación no específica.
DEFICIT DE ATENCION CON HIPERACTIVIDAD	Trastorno de conducta caracterizado por una actividad excesiva con dificultad para mantenerse en el mismo lugar.	Cualitativa nominal Dicotómica.	Positivo/ negativo

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó en un análisis descriptivo, las variables numéricas continuas reportadas como medidas de tendencia central y de dispersión. (Media o mediana, desviación estándar, con mínimos y máximos dependiendo el tipo de distribución.)

Mientras que para las variables categóricas se obtuvieron frecuencias y proporciones, dando énfasis a:

1. Características epilépticas.
2. Características fenotípicas más frecuentes
3. Tratamiento administrado en la evolución de la enfermedad y su respuesta.

CONSIDERACIONES ETICAS

Se llevó a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos, llevando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos de acuerdo con los principios enunciados en la declaración de Helsinki de 1964, y con el apego a la ley general de la salud en su artículo 17 en materia de investigación en seres humanos, así como en la NOM-012-SSA3-2012 de investigación en seres humanos.

Todos los datos obtenidos serán utilizados solo con fines de investigación y se guardara la confidencialidad de los datos.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron a 69 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Tuberosa que acuden a la consulta de Neurología Pediátrica en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de Enero del 2000 a Enero del 2012, 38 fueron varones (55%). En el **cuadro 1** se muestran la edad de inicio del cuadro clínico, ingreso al INP, edad actual y edad de inicio de epilepsia. Destaca que la edad de inicio de la enfermedad tuvo una media de 16.08 meses (rango 0-96meses) y que la epilepsia como manifestación inicial inicio a los 15 meses con DS de +/-20meses

Cuadro 1.- Edad de presentación de primera manifestación, de inicio de epilepsia de ingreso y edad actual de los 69 pacientes

	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
EDAD INICIO DE PRIMERA MANIFESTACION CLINICA DE ET	0	96	16.08	22.30
EDAD INGRESO INP EN MESES	0	168	43.5	44.05
EDAD ACTUAL EN MESES	6	240	112.10	56.56
INICIO DE LA EPILEPSIA EN MESES	0	96	15.16	20.77

En el **cuadro 2** se muestran las características de las evaluaciones de familiares de 1er orden; en 45 pacientes no se identificaron antecedentes heredofamiliares; se confirmó el diagnóstico de esclerosis tuberosa en 7 padres (10%) en ningún hermano se estableció el diagnóstico.

Cuadro 2.- Antecedentes familiares con diagnostico confirmado o criterios menores de ET.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NINGUNO	45	65
PADRES CON DIAGNOSTICO CONFIRMADO	7	10.1
MANIFESTACIONES AISLADAS EN LINEA MATERNA	8	11.6%
MANIFESTACIONES AISLADAS EN LINEA PATERNA	8	11.6%
MANIFESTACIONES AISLADAS EN HERMANOS	1	1.4%

Los hallazgos de los estudios genéticos se muestran en el **cuadro 3**, en 39 pacientes (56%) no se encontraron resultados en el expediente. En 18 /30 el estudio molecular a través de análisis de secuenciación no logro identificar ninguna anomalía, se encontraron 9 pacientes con TSC2 y 3 con TSC1.

Cuadro 3.- Estudio genético.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO SE IDENTIFICO MUTACION AL HACER ESTUDIO GENETICO	18/30	58%
TSC2	9/30	29%

TSC 1	3/30	10%
NO REGISTRADO EN EXPEDIENTE	39	56.5

La primera manifestación clínica fue la epilepsia en 49/69 pacientes (71%) seguida de las manchas hipomelanóticas, en el **cuadro 4** se desglosan el resto de las manifestaciones iniciales.

Cuadro 4.- Manifestaciones clínicas motivo de consulta inicial.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
EPILEPSIA	49	71
MANCHAS HIPOMELANOTICAS	12	17.4
RABDOMIOMAS CARDIACOS	6	8.7
ANGIOFIBROMAS	2	2.9

En el **cuadro 5** se presentan las manifestaciones clínicas identificadas en esta serie, durante su seguimiento; las maculas hipomelanóticas estuvieron presentes en 94.2% de los pacientes, mientras que la poliosis solo se encontró en 2.9% de los pacientes.

El rabdomioma cardiaco se presentó en 26 pacientes y fue identificado en la etapa neonatal en 6 (23%) encontrando que la principal manifestación fue la insuficiencia cardiaca en este grupo de edad. El hamartoma retiniano y los angiomiolipomas se presentaron en proporción similar.

Cuadro 5.- Manifestaciones clínicas en 69 pacientes

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MACULAS HIPOMELANÓTICAS	65	94.2
ANGIOFIBROMA FACIAL	42	60.9
RABDOMIOMA CARDIACO	26	37.7
HAMARTOMA RETINEAL	26	37.7
ANGIOMIOLIPOMA RENAL	24	34.8
PITS DENTALES	23	33.3
PARCHE SHAGRENN	19	27.5
MANCHAS EN CONFETTI	18	26.1
PLACA FIBROSA	17	24.6
QUISTES RENALES	16	23.1
FIBROMA GINGIVAL	12	17.4
DEFORMIDADES OSEAS	5	7.2
LINFANGIOMIOMATOSIS	3	4.3

POLIOSIS	2	2.9
-----------------	---	-----

A todos los pacientes se les realizo al menos un estudio de neuroimagen que permitió confirmar el diagnóstico, TAC en 59 (89%) y resonancia magnética cerebral en 53 (76%). Las lesiones más frecuentes fueron los nódulos subependimarios en 61 pacientes (88%), el astrocitoma de células gigantes se encontró en 10 pacientes, 4 desarrollaron hidrocefalia obstructiva y dos ameritaron resección parcial por datos de cráneo hipertensivo, el resto de las lesiones se describen en el **cuadro 6**.

Cuadro 6- Lesiones identificadas por estudios de neuroimagen

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NODULOS SUBEPENDIMARIOS	61	88.4
TUBEROSIDADES CORTICALES	57	82.4
ASTROCITOMA DE CELULAS GIGANTES	10	14.5
HETEROTOPIAS	3	4.3

La epilepsia fue la primera manifestación motivo de consulta en 49 pacientes (71%), únicamente 6 (8.8%) pacientes de esta serie no presentaron epilepsia durante su evolución. El tipo más frecuente de epilepsia fue la parcial con o sin generalización; la mayoría de los pacientes presentaron más de un tipo de crisis durante el seguimiento siendo las tónico clónicas las más frecuentes; se estableció el diagnóstico de síndrome de West en 16 (23.2%), epilepsia refractaria no sindrómica en 17 (24.6%) y de síndrome de Lennox Gastaut en 4 (5.8%) pacientes ver cuadro 7.

Cuadro 7.- Características del perfil epiléptico y síndromes epilépticos.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CRISIS PARCIAL SIMPLES	41	59.4
CRISIS PARCIAL COMPLEJA	48	69.6
GENERALIZADA	47	68.1
EPILEPSIA REFRACTARIA NO SINDROMATICA	17	24.6
SINDROME DE WEST	16	23.2
SINDROME DE LENNOX	4	5.8

En el **cuadro 8** se presenta la respuesta terapéutica a fármacos; 44 (63%) pacientes presentaron epilepsia refractaria , 42 (60.9%) pacientes se manejan con politerapia, 19 pacientes con control epiléptico y de estos en 3 se logró suspender el tratamiento.

Cuadro 8.- Farmacoterapia y control de la Epilepsia.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NUNCA CRISIS CONVULSIVAS	6	8.8
CONTROL TOTAL	19	27.9

REFRACTARIO	44	63.2
NINGUN FARMACO	9	13
MONOTERAPIA	18	26.1
POLITERAPIA	42	60.9

En el **cuadro 9** se muestran las características del neurodesarrollo, en 41 (59%) se identificó algún grado de retraso cognitivo, 12 (17.4%) pacientes preescolares con retraso global del neurodesarrollo, autismo en 4 (5.8%) y trastorno por déficit de atención en 15(20%). El 68% de los pacientes asistían a la escuela.

Cuadro 9.- Alteraciones Neurocognitivas

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NINGUNA ALTERACION	16	23.2
RETRASO COGNITIVO LEVE	20	29
RETRASO COGNITVO MODERADO	15	21.7

RETRASO COGNITIVO GRAVE	6	8.7
RETRASO GLOBAL DEL NEURODESARROLLO	12	17.4
AUTISMO	4	5.8
AGRESIVIDAD	27	39.1
TDHA	15	20.7
ESCUELA REGULAR	36	52.2
ESCUELA ESPECIAL	11	15.9
NINGUNA ESCOLARIDAD	22	31.9

DISCUSION

En esta serie de 69 pacientes con diagnóstico confirmado de ET, según los criterios de Roach, la edad media de presentación fue 15.16 meses (DS+-20), mientras que en una evaluación de 10 años, con 29 pacientes reporto que 15/29 pacientes presentaron crisis convulsivas antes de los 12 meses de vida. El motivo de consulta principal fue la epilepsia en 26 (89.6%) pacientes, solo 2 (6.8%) acudieron por las lesiones en piel y 1 (3.4%) por rabioma cardiaco; en nuestra serie el motivo de consulta inicial también fue la epilepsia en 49 (71%), seguido de maculas hipomelanóticas en 12 (17.4%) pacientes, y el rabioma cardiaco se presentó en 6 (8.7%) como manifestación inicial.²⁶

En el análisis genético de la ET en el 35% se encuentra mutaciones en el gen TSC2, aproximadamente 25% son debidas a una mutación en TSC1 y el resto no se logró identificar la mutación.⁸

En el análisis genético que reporta Miyay en 19 familias con ET, propone que las mutaciones en el gen de TSC1 son menores debido a la mayor heterogeneidad del locus de este gen (translocaciones, deleciones, etc); con mayor dificultad para su identificación y esta podría explicar una menor proporción de mutaciones en el gen TSC1 y eventualmente estudios negativos.³⁶

En esta serie el diagnóstico molecular únicamente se realizó en 31 pacientes y confirmó mutación en el cromosoma 16p13.3 en 9 de la de los casos; se identificaron 3 madres y 2 hermanos con enfermedad poli quística renal que tenían una translocación equilibrada en el cromosoma 16p13.3 lo que da sustento a la teoría de síndrome de genes contiguos.³⁶

En una serie de 10 pacientes¹¹, encontraron que 8 tenían mutación TSC2 de novo y en 1 se sospechó que la madre tuviera la enfermedad en relación con poliquistosis renal, esta mutación se relacionó con mayor número de tuberosidades corticales, epilepsia de inicio una edad más temprana y difícil control. En nuestra serie no se identificó mutación en 18 (58%) pacientes al realizar el estudio de secuenciación génica, en 9 (13%) se identificó una mutación en el gen TSC2, de estos 6 (66%) cursaron con epilepsia refractaria no sindrómica, y ninguno tuvo síndrome de West o Lennox y en 3 TSC1, de los cuales uno no presento epilepsia durante su evolución.

La evaluación de familiares de primer orden permitió establecer diagnóstico definitivo en 7 (10.1%) padres y 17(24.6%) tuvieron familiares con manifestaciones clínicas aisladas donde predominaron los angiomiolipomas, y Pits dentales.

En un estudio dermatológico de 106 pacientes concluye que la mayor frecuencia de lesiones cutáneas corresponde a maculas hipomelanóticas en 103 (97.2%) pacientes; en 66 (64%) fueron evidentes desde nacimiento y en 20 (18%) se presentaron después del primer mes, los angiofibromas faciales se encontraron en 79 (74.5%) pacientes frecuentemente en la pubertad, el parche de Shagreen en 51 (48.1%), maculas café con leche 30 (28.3%), placa fibrosa en 20 (18.9%), fibroma periungueal en 16 (15.1%) pacientes, manchas en confeti 3

(2.8%), poliosis 3 (2.8%), en 102/106 (96.2%) se reportó crisis convulsivas sin encontrar correlación entre la presencia de lesiones dérmicas y epilepsia en este grupo de pacientes. Se concluye que las maculas hipomelanóticas a pesar de ser la manifestación cutánea más frecuente y temprana no son específicas de la enfermedad, presentándose hasta en 0.8% de los recién nacidos sin asociación a ET, (sin embargo si las maculas hipomelanóticas se asocian a espasmos infantiles se debe sospechar el diagnóstico de ET (10)¹⁶.

En nuestro estudio las maculas hipomelanóticas también fueron las lesiones cutáneas más frecuentes presentándose en 65/69 (94.5%) pacientes, siendo la primera manifestación de la enfermedad en 12 (17.4%) pacientes, seguidas de angiofibromas faciales en 40 (60.9%) con una edad media de presentación 4 años 1 mes, y fue motivo de primera consulta en 6 (15%). La placa de Shagreen de localización preferentemente lumbar se encontró 19 (27.5%).

En un estudio de 31 pacientes con diagnóstico de ET, encontró 11 (34%) con rabdomioma cardíaco y valoró los datos iniciales de presentación, curso clínico y respuesta a tratamiento; 3 presentaron soplo cardíaco, 2 pacientes cianosis, 1 arritmia y 5 cursaron asintomáticos; 4/11 los pacientes tuvieron una presentación en la etapa neonatal de los cuales 2 ameritaron resección quirúrgica por obstrucción ventricular con datos de insuficiencia cardíaca severa, 1 recibió tratamiento con everolimus con involución total de la tumoración; 5 pacientes tenían antecedentes de padres con diagnóstico de ET. Los autores consideran que el número de tumoraciones, volumen y localización, son los factores más importantes para que existan síntomas y complicaciones en estos pacientes.²⁹ En nuestra serie los rabdomiomas cardíacos se presentaron 26 (37.7%) de los cuales 6 (23%) lo hicieron en etapa neonatal con insuficiencia cardíaca de moderada a severa, la localización más frecuente fue intraventricular, con involución completa en promedio de 40 meses, 2 (7.6%) pacientes presentaron arritmias, 3 (19.3%) pacientes soplo cardíaco, 15 (57.6%) pacientes asintomáticos, ninguno de nuestros pacientes fue tratado con everolimus, 1 falleció por muerte súbita atribuida a arritmia cardíaca.

Ewalt and Sparagana en una evaluación de 60 pacientes, encontraron que 33 (55%) tenían lesiones renales, el angiomiolipoma fue la lesión más frecuente en el 75% de los casos, la cual se sabe que persiste en el trascurso de la vida, seguida por el quiste renal simple en 17% de pacientes, los cuales aparecen y desaparecen durante de la enfermedad. En 5 pacientes los quistes renales desaparecieron en una media 5 años, 1 paciente evoluciono a carcinoma renal.³⁰ Nosotros encontramos que el angiomiolipoma fue la lesión más frecuente en 24 (34.4%) de los pacientes seguido por los quistes renales en 16 (23.1%) pacientes, 1 (6.2%) presentó insuficiencia renal aguda por ruptura de un quiste, ningún paciente ameritó tratamiento quirúrgico y no tenemos registro de pacientes que hayan evolucionado a carcinoma renal.

En una serie donde se valora la relación entre los resultados neurológicos y los hallazgos por resonancia magnética cerebral en 13 pacientes con diagnostico confirmado, en todos

encontró tuberosidades corticales y nódulos subependimarios, en 7 pacientes se correlaciono con epilepsia de difícil control y en 6 con retardo mental grave; en 8/13 las tuberosidades corticales confluyeron y desarrollaron lesiones extensas, en 7 se identificaron líneas heterotopicas, polimicrogiria en 3, atrofia cerebral en 3. En la espectroscopia se observó disminución de la relación NAA/Cr, incremento de la colina/creatina, elevación del minoinositol/ creatina y aumento del pico de lactato en 6 pacientes.³⁴ En nuestro estudio se encontró una proporción parecida entre los nódulos subependimarios 61 (88.4%) y las tuberosidades corticales 57 (82.4%), 3 (4.3%) tuvieron heterotopias en banda, en esta serie no se identificaron trastornos de la migración del tipo de polimicrogiria y la espectroscopia no fue analizada.

En una serie de 285 pacientes con diagnóstico de ET, encontró astrocitoma de células gigantes en 43 (20%), sin asociación entre el tamaño y la edad de presentación, 9 (20%) pacientes tuvieron SEGA bilateral, 6 pacientes(14%) presentaron hidrocefalia y 2 murieron por complicaciones posoperatorias en la resección de la tumoración.³²

Un estudio de 179 pacientes encontró que el 5.6% tuvieron astrocitoma de células gigantes, 7 con calidad intelectual en rango normal, 6 pacientes con signos de hipertensión intracraneal y 5 de estos pacientes no tenían diagnóstico de ET hasta el momento de los síntomas. En nuestra serie 10 (14.4%) presentaron astrocitoma de células gigantes, 4 con datos de hidrocefalia obstructiva, a 2 se realizó resección quirúrgica parcial y a 2 se ha iniciado tratamiento con everolimus los cuales se encuentran en seguimiento.

La descripción del perfil epiléptico realizada por Soo Min Park en 29 pacientes y su seguimiento a 10 años, asoció el inicio temprano de la epilepsia con farmacoresistencia, los espasmos infantiles fue el tipo más frecuente de crisis encontrada en 12 (46%) de los cuales solo 3 (25%) lograron control epiléptico; también este tipo de crisis fue un factor de riesgo para retardo mental, el segundo tipo de crisis fueron las tónico-clónicas generalizadas en 8 (30.7%) seguidas de las crisis parciales complejas 2 (7.6%), estas últimas se comportaron de forma refractaria. De los 26 pacientes que tenían epilepsia, 17 pacientes tuvieron tratamiento con politerapia asociando la epilepsia de difícil control a un mayor número de tuberosidades corticales, únicamente se logró control en 9 pacientes con una media de 61 meses de tratamiento.³⁶

La descripción de otra serie con 57 pacientes con ET refiere que la epilepsia es cambiante y progresiva, encuentra un incremento en la frecuencia de las crisis y en la farmacoresistencia en más de 2/3 partes de los pacientes, con remisión en 14% y de estos y con recidivas en un 25% después de un seguimiento de 66 meses.³⁰

Yun Mi Su en un estudio de 39 pacientes con diagnóstico de ET, informa sobre 31 pacientes con diagnóstico de síndrome de West, 23 tratados con Vigabatrina de primera línea y 8 como segunda opción, se logró el control de espasmos en 14 y en 9 con crisis focales; 11 pacientes desarrollaron epilepsia refractaria no sindromática y 1 paciente desarrollo síndrome de Lennox Gastaut. En este estudio 4 de 7 pacientes que lograron el control total de los espasmos después de 6 meses de iniciado tratamiento con vigabatrina y tuvieron un desarrollo normal lo que sugiere que el control temprano de las crisis mejora el

pronóstico epiléptico y cognitivo de los pacientes.³⁵ En nuestra serie se estableció el diagnóstico de epilepsia refractaria en 44 pacientes (69%), 16(23%) con antecedente de síndrome de West y 4 (5.7%) con síndrome de Lennox Gastaut.

Se logró control total de crisis en el 27.9% de los pacientes y únicamente fue posible la suspensión del fármaco a los 5 años de control en 3 (4.3%) pacientes sin presentar recaídas hasta el momento, de estos 2 (2.8%) tenían algún grado de retraso mental.

El ácido Valproico fue empleado como primera opción seguido de vigabatrina la cual ha demostrado ser efectiva en pacientes con ET ya que aumenta las concentraciones de GABA en líquido cefalorraquídeo controlando de manera eficiente los espasmos infantiles en ET que se producen por disfunción de los circuitos corticales y subcorticales aberrantes, con interrupción en la generalización de la actividad epiléptica por los receptores displásicos así como por la disminución en los niveles de glutamato y aspartato³⁴

En relación a las condiciones cognoscitivas de los pacientes con ET, un estudio informa que 19/24 (79%) pacientes con ET tenían retraso mental, en esta serie (23.2%) tenían un desarrollo normal y 41 (59%) pacientes algún grado de retraso cognitivo, 20(29%) de estos con retraso leve.⁸

Una serie informa sobre el desarrollo cognitivo de en 45 pacientes con diagnóstico de ET a quienes dividió en dos grupos uno crisis convulsivas y tratamiento con vigabatrina, y un segundo, pacientes sin epilepsia a quienes inicio tratamiento con vigabatrina al detectar alteraciones electroencefalográficas y encontró que en el primer grupo los pacientes tenían un coeficiente intelectual 68.7 puntos contra 92.3 del segundo grupo, y una discapacidad intelectual moderada a severa en 10 (32.4%) pacientes del grupo uno, lo que resalta la importancia de un tratamiento temprano y la necesidad de manejo preventivo.¹⁰

En nuestra serie la valoración neuropsicológica demostró retraso moderado a grave 20 (30.4%) y 12 (17.3%) pacientes menores de 5 años tenían retraso global del neurodesarrollo y únicamente 16 (23%) pacientes de los 69 presentaba un coeficiente intelectual dentro de rangos adecuados para su edad.

La agresividad fue el trastorno conductual más frecuente en esta serie presentándose en 27 pacientes, mientras que el autismo únicamente se encontró en 4 pacientes de los 69 con diagnóstico de ET.

Se ha encontrado una estrecha relación entre autismo, retraso mental y crisis convulsivas donde se atribuye a las tuberosidades corticales en la región temporal y anomalías en cerebelo como hipoplasia, Miya presenta dos pacientes con diagnóstico establecido de ET y autismo moderado a severo con epilepsia refractaria, a los cuales se hizo resección quirúrgica de tuberosidad epileptógena en regiones temporales presentando mejoría en la interacción social, ecolalia y disminución de las conductas obsesivas³⁴. En una serie de 20 pacientes con ET identifiqué a 4 (20%) con autismo todos con tuberosidades corticales en regiones parietotemporales en nuestra serie encontramos 4 (5.8%) pacientes con autismo siendo la alteración neurocognitiva menos frecuente, todos presentaron una epilepsia de difícil control en algún momento de la enfermedad tenían múltiples tuberosidades corticales

de predominio en regiones fronto-parietales y no todos los pacientes que tenían tuberosidades corticales en regiones temporales presentaron autismo.⁴

Hunt en la serie de 300 pacientes con diagnóstico de ET encontró 85 (28%) trastorno por déficit de atención con hiperactividad como comorbilidad asociada y Muzykewicz en 241 pacientes encontró TDHA en 73 (30%) preferentemente en pacientes con epilepsia del lóbulo frontal.³⁵

CONCLUSIONES.

En nuestra serie de 69 pacientes con diagnóstico de ET, la epilepsia fue la manifestación inicial más frecuente a una edad mayor de un año.

En el perfil epiléptico de pacientes con ET las crisis parciales complejas predominaron, en su mayoría presentaron en el curso de la enfermedad una epilepsia refractaria a tratamiento sintomática o no, requiriendo politerapia.

Consideramos importante el inicio de tratamiento antiepiléptico al identificar lesiones en sistema nervioso central, aun cuando las manifestaciones neurológicas no sean graves e incluso antes del inicio de las crisis convulsivas, ya que brindara un mejor pronóstico en el control de la epilepsia y el desarrollo cognitivo del paciente dando mejor integración.

La identificación molecular es uno de las debilidades de este estudio que en más de la mitad de los pacientes estudiados no se encontraron los resultados del estudio genético en el expediente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. **Tuberous Sclerosis complex: a review of neurological aspects**. European Journal of Paediatric Neurology. 2002;6:15-23.
- 2.- Napolioni V, Moavero R, Curatolo P. **Recent advances in neurobiology of Tuberous sclerosis complex**. Brain and development. 2009; 31:104-113.
- 3.- Vinodh N. *et al.* **Tuberous sclerosis complex: Genetics to Pathogenesis**. Pediatrics Neurology. 2003;29: 404-410.
- 4.- Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. **Tuberous sclerosis**. Lancet. 2008;372: 657-68.
- 5.- Crino P. **The pathophysiology of tuberous sclerosis complex**. Epilepsia. 2010.27-29.
- 6.- Curatolo P, Bombardiere R. **Malformations of the Nervous System**. Handbook of clinical neurology. 2008; 27: 129-23
- 7.- Rosser T, Panigrahy A, McClintock W, *et al.* **The Diverse Clinical Manifestations of Tuberous Sclerosis complex: A review**. Seminars in Pediatrics Neurology. 2006. 13:27-36.
- 8.- Kassari J, Snyder T, Bhargava R, *et al.* **Cortical Tubers, Cognition and Epilepsy in Tuberous Sclerosis**. Pediatric Neurology. 2011. 5: 328-343 .
- 9.- Van Eeghen A, Chu-shore J, Pulsifer M. *et al.* **Cognitive and adaptative development of patients with Tuberous sclerosis complex: A retrospective, longitudinal investigation**. Epilepsy and Behavior.2012.23: 10-15.

10.- Jozwiak S, Kotulska K, Domanska-Pakiela, D. *et al.* **Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex.** Official European Journal of the European Paediatrics Neurology Society. 2011.15: 424-431.

11.- Bombardieri R, Pinci M, Moavero R, *et al.* **Early control of seizures improves long-term outcome in children with tuberous sclerosis complex.** Official European Journal of the European Paediatrics Neurology Society.2010. 14: 146-149.

12.- Curatolo P, Jozwiak S, Nabbout R. **Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations.** Official European Journal Of the European Paediatrics Neurology Society. 2012. 16.582-586.

14.- Roach S , Sparagana S. **Diagnosis of Tuberous Sclerosis complex.** Journal of child Neurology. 2004. 19:643-8.

15.- Raymond S. *et al.* **Tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis type I: the two most common neurocutaneous disease.** Neurologic Clinics of North America 20: 2002.941-964.

16.- Curatolo P, Seri S, Verdecchia M. *et al.* **Infantile spasms in tuberous sclerosis complex.** Brain and Development. 2001.173:502-507.

17.- Holmes G, Stafstrom C. **Tuberous Sclerosis complex and Epilepsy: Recent Developments and Future Challenges.** Epilepsia. 48(4):617-630.2007

18.- Ruiz M. **Complejo Esclerosis Tuberosa. Sinonimia: enfermedad de Bourneville, epiloia.** Acta Pediátrica de México. 1998; 19 (5):205-9.

19.- Gallagher A. **Associations between electroencephalographic and magnetic resonance imaging findings in tuberous sclerosis.** Epilepsy Research (2009) 87, 197—202.

20.- Van der Heiden, A. **Identification of the epileptogenic zone in patients with tuberous sclerosis: concordance of interictal and ictal epileptiform activity.** Clinical Neurophysiology.121(2010) 842–847.

21.- CHou, I. Kuang, L. **Neuroimaging correlation with neurological severity in tuberous sclerosis complex.**European Journal of Paediatric Neurology 12 (2008) 108 – 112.

22.- Roth, J. **Quality of life following epilepsy surgery for children with tuberous sclerosis complex.** Epilepsy & Behavior 20 (2011) 561–565.

23.- Christophe, C. **MRI spectrum of cortical malformations in tuberous sclerosis complex.** Brain and Development.22 (2000) 487- 493.

24.- Mori, K. **Decreased benzodiazepine receptor and increased GABA level in cortical tubers in tuberous sclerosis complex.** Brain & Development 34 (2012) 478–486

25.- Elliot, R. **Refractory Epilepsy in tuberous sclerosis: vagus nerve stimulation with or without subsequent respective surgery.** Epilepsy & Behavior 16 (2009) 454–460.

26.- Soo Min P, Young J, Young J. et al. **Clinical Progress of Epilepsy in Children with Tuberous Sclerosis:Prognostic Factors for Seizure Outcome.** Chonnam Med J 2011;47:150-154

27.- Van der Heide A, Van Huffelen A. Et al. **Identification of the epileptogenic zone in patients with tuberous sclerosis: Concordance of interictal and ictal epileptiform activity.** Clinical Neurophysiology 121 (2010) 842–847.

28.- Sergiusz J. Et al. **Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex** . European Journal of Paediatric Neurology 15.2011 424-431.

29.- Kocabas A, Et al. **Cardiac Rhabdomyomas Associated with Tuberous Sclerosis Complex in 11 Children: Presentation to Outcome**. Pediatric Hematology and Oncology, 30:71–79, 2013.

30- Ewalt D. Sparagana S. Delgado, M. Et al. **Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex**. The Journal of Urology Volume 160, Issue 1, Pages 141-145, July 1998.

31.- Jozwiak S. Et al. **Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance**. International Journal of Dermatology. 1998.37,911–917.

32.- Adriaensen M. Et al. **Prevalence of subependymal giant cell tumors in patients with tuberous sclerosis and a review of the literature**. European Journal of Neurology 2009, 16: 691–696

33.- O' Callagan F. Et al. **Subependymal nodules, giant cell astrocytomas and the tuberous sclerosis complex: a population-based study**. Arch Dis Child 2008;93:751–754

34. Zulan Y, Nimet D. et al. **Neurological aspects of tuberous sclerosis in relation to MRI/MR spectroscopy findings in children with epilepsy**. Neurological Research. Volume 29, Number 5, July 2007 , pp. 449-454(6).

35.- Yum M, Lee E. et al. **Vigabatrin and Mental Retardation in Tuberous Sclerosis : Infantile Spasms Versus Focal Seizures**. Journal of Child Neurology 28(3) 308-313.

36.- Miya R, Asato Y.et al. **Topical Review: Neuropsychiatric Problems in Tuberous Sclerosis Complex.** Journal Child Neurology. 2004.19:241.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

DESCRIPCION DEL PERFIL EPILEPTICO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS TUBEROSA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA EVALUACION DE 12 AÑOS

Completar la información requerida en los espacios abiertos y SI o NO de acuerdo a las características clínicas que presente el paciente.

Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Domicilio: _____ Teléfono: _____

Fecha de Nacimiento: _____

Antecedentes Familiares: _____ Edad inicio 1era manifestación _____

Manifestaciones Dermatológicas

Angiofibroma facial _____ Maculas Hipomelanóticas _____ Fibroma ungueal _____

Parche Shagreen _____ Placa fibrosa _____ Manchas confetti _____

Manifestaciones Renales

Angiomiolipomas _____ Quistes Renales _____

Manifestaciones Cardiacas

Rabdomiomas cardiacos _____

Manifestaciones Digestivas

Pólipos Hamartomatosos: _____

Manifestaciones oftalmológicas

Hamartomas Retinianos _____

Manifestaciones Dentales

Pits Dentales: _____ Angiofibroma gingival _____

Manifestaciones SNC

Epilepsia _____ Edad Inicio Epilepsia _____

Tipos de Crisis: Parcial simple: _____ Parcial Compleja: _____ Generalizada _____

Síndromes epilépticos

Sx West: _____ Sx de Lennox _____ Otros Síndromes _____

Tratamiento: Monoterapia: _____ Politerapia: _____

Control de epilepsia: Total _____ Control parcial _____ Sin control _____

Tuberosidades corticales: _____ Nódulos subependimarios _____

Astrocitoma de células gigantes _____ Heterotopias: _____

Desarrollo Neurológico: Normal: _____ RM Superficial _____ RM moderado _____

RM profundo _____ RM severo _____ Valoración Neuropsicológica: _____

Escolaridad: Ninguna: _____ Escuela discapacidad _____ Escuela

regular _____

Autismo: _____ Agresividad : _____ Hiperactividad _____

Evaluación Genética: Gen TSC1 _____ Gen TSC2 _____ mutación no especifica: _____