

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL
"SIGLO XXI"**

**ESCLEROSIS TUBEROSA, EXPERIENCIA CLINICA DE
10 AÑOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

**PROTOCOLO DE TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:**

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA:

DR. AMADO VEGA LOZANO

2004



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL
"SIGLO XXI"**

TESIS:

**ESCLEROSIS TUBEROSA, EXPERIENCIA CLINICA DE 10 AÑOS EN EL
HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

Tesista:

Dr. Amado Vega Lozano

Tutores:

Dra. Rocío Herrera Márquez

Médico adscrito al Servicio de Endocrinología Pediátrica.

Dr. Gerardo Sánchez Vaca.

Médico adscrito al Servicio de Neurología Pediátrica.

Dr. Edmundo Velázquez González.

Jefe del servicio de Dermatología Pediátrica.



**SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.**

Por la confianza y paciencia, con admiración
y agradecimiento para mis maestros.

Para mi esposa y mis hijas con mucho amor.

INDICE

	página
RESUMEN	1
SUMMARY.....	2
ANTECEDENTES	3
MATERIAL Y METODOS	17
RESULTADOS.....	18
DISCUSION	22
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFIA.....	27

RESUMEN

El complejo de Esclerosis tuberosa (CET) Es un Síndrome neurocutáneo que se caracteriza por hamartomas en distintos órganos. Es una enfermedad autosómica dominante, de alta penetrancia y expresividad clínica muy variable con un 60-80% de mutaciones espontáneas, con genes identificados en TSC1 (cromosoma 9q34) y en el gene TSC2 (cromosoma 16p 13.3).

Material y métodos: Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con CET en los últimos 10 años (1993-2003) incluyendo pacientes desde recién nacidos a 16 años de edad, de ambos sexos, atendidos por los servicios de neurología, dermatología, cardiología, nefrología, genética y salud mental del hospital de Pediatría del CMN. Siglo XXI.

Resultados: La edad de inicio de la enfermedad se presentó entre el nacimiento y los 3 meses de edad (64.7%). Se observó predominancia en el sexo masculino que en el femenino. El 84.47% fue por mutación de novo y el 10.52% por herencia autosómica dominante. Todos los pacientes presentaron criterios definitivos de acuerdo al nuevo consenso de 1998. De los criterios mayores predominaron las máculas hipomelanóticas, angiofibroma facial, los nódulos subependimarios y los tubérculos corticales principalmente. Y de los criterios menores los quistes renales múltiples, mancha acrómica de la retina y cavitaciones en esmalte dental. Las afecciones más frecuentes se observaron en piel y cerebro y de las afecciones sistémicas el rabiomioma cardíaco ocupó la mayor incidencia.

Conclusiones: El comportamiento clínico de los pacientes con CET en nuestro estudio de 10 años fue prácticamente similar a lo reportado en la literatura, no siendo así en el sexo ya que predominó en pacientes masculinos que en femeninos.

Los nuevos criterios diagnósticos del CET revisados en el consenso mundial de 1998 permiten en forma óptima el abordaje adecuado y sencillo para esta entidad.

SUMMARY

The complex of tuberous sclerosis is a neurocutaneous syndrome that is characterized for hamartomas in different organs. It is a disease of high penetrance and clinic expressivity very variable with a 60-80% of spontaneous mutations with identified genes in TSC1 (chromosome 9q34) and in the gene TSC2 (16p13.3).

METHODS AND MATERIAL: were revised clinical expedients of patients with CET in the last 10 years including patients from the birth to 16 years of age of both sexes attended by the services of neurology, dermatology, cardiology, nephrology and genetic of the hospital of pediatrics of the CMN Siglo XXI.

RESULTS: The age of start of the illness was presented among the birth and the three months of age (64.7%). It was observed predominance in male sex that in the female one. The 84.47% went by mutation of novo and the 10.52% by inheritance autosomic dominant. All the patients presented final criteria of in accordance to the new angiofibroma facial, the subependymal nodules and the tuberculos corticales mainly. And of the minimum criteria of the cysts renals, spot acrómic from retine and dental cavities. The more frequent affections were observed in skin and brain and of the systemic affections the rabiomioma cardiac occupied the major incidence.

CONCLUSIONS. The clinic behaviour of the patients with CET in our study of 10 year was similar to it those reported in the literature, not being in the sex because it dominated in male patients that in female. The new diagnostic criteria of the CET revised in the world consensus of 1998 permit in optimum way the adequate and simple start for the diagnosis of this illness.

ANTECEDENTES.-

El complejo de esclerosis tuberosa es un síndrome neurocutáneo que se caracteriza por presencia de hamartomas en distintos órganos siendo los más importantes: el sistema nervioso central, la piel, el corazón, riñón, ojos y pulmón (1).

Virchow fue quien describió por primera vez la enfermedad en 1860 habiendo observado escleromas en el cerebro. En 1880 Bourneville relaciona lesiones en el cerebro y alteraciones de piel a nivel facial. Vogt en 1890 establece la triada de adenoma sebáceo, epilepsia y retraso mental. Vander Hoeve en 1921 observa lesiones oculares a los que llamaría facomas. En 1998 Gómez, Roach y Norhrup establecen en forma definitiva los nuevos criterios diagnósticos de esclerosis tuberosa (2).

INTRODUCCION.-

El complejo de esclerosis tuberosa es una enfermedad autosómica dominante, con afectación multisistémica, de alta penetrancia y expresividad clínica muy variable. Las manifestaciones patológicas son consecuencia de alteraciones en la proliferación y diferenciación celular que dan lugar a hamartomas en diferentes órganos.

Se desconoce la verdadera prevalencia de la enfermedad debido a la variabilidad de su expresión clínica. Sin embargo algunas publicaciones estiman de 10-14 casos por cada 100 000 individuos. Se estima que entre el 60-80 % de casos se deben a mutaciones espontáneas, los genes identificados son TSC1 en el cromosoma 9q34 y en el gene TSC2 en el cromosoma 16p 13.3, y entre el 22 al 29 % no tienen una mutación identificable (3).

A continuación se describen los hallazgos clínicos del complejo de esclerosis tuberosa, sus métodos diagnósticos y tratamiento.

MANIFESTACIONES CUTANEAS

MACULAS HIPOMELANOTICAS:

Estas lesiones están presentes desde el nacimiento y se estima su frecuencia hasta un – 90%. También se conocen como manchas hipocrómicas o en hoja de fresno. Tienen forma lanceolada, con perímetro irregular, de bordes dentados y de tamaño variable. Pueden estar diseminadas en todo el cuerpo aunque algunos reportes refieren predominio en extremidades. El número varía de 1 a 12 lesiones o más. Estas se aprecian mejor con la luz ultravioleta o lámpara de Wood. En edad más avanzada pueden estar presentes lesiones en confetti que son pequeñas lesiones hipopigmentadas, acumuladas, simétricas y localizadas principalmente en extremidades (4, 5).

ANGIOFIBROMAS FACIALES.

Se componen de elementos vasculares, fibrosos, localizados en los surcos nasogeniános, en las áreas malares y se presentan en forma de pápulas eritematorrosadas. Pueden tener características fibrosas o angiomasos. Aparecen a partir de los 4 años de edad y se presentan en un 75 % de los pacientes con esclerosis tuberosa. El tratamiento es de tipo cosmético y se realiza dermoabrasión, electrocoagulación o vaporización con láser (6, 7).

FIBROMAS UNGUEALES:

Son lesiones carnosas que se originan alrededor de las uñas o por debajo de las mismas. Se observan con mayor frecuencia en los dedos de los pies que en los de las manos. En traumatismos leves son muy dolorosos y pueden presentar hemorragia. Estas lesiones se presentan entre el 15 y el 20 % de los pacientes con esclerosis tuberosa y aparecen en la adolescencia después de los 14 años de edad. El tratamiento es mediante exceresis del fibroma ungueal (8, 9).

PLACA DE CHAGRIN:

Es un hamartoma del tejido fino conectivo localizado en la región sacrolumbar o en los flancos. Es una lesión ligeramente elevada, de borde irregular y superficie áspera, con una tonalidad verdosa o rojiza. Se presenta en el paciente adolescente postpuberal con una frecuencia del 20-35 %. Habitualmente no requiere tratamiento (10).

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS:

Las manifestaciones neurológicas son la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con esclerosis tuberosa. Las crisis epilépticas y el retraso mental son los problemas más comunes de este padecimiento. Se presenta epilepsia de un 80 a 90 % y el 50 % tienen retraso mental. El 50 % de los niños presentan trastornos de conducta principalmente autismo.

Las crisis convulsivas se presentan desde el primer año de vida manifestándose como crisis parciales o espasmos infantiles (11 ,12).

Las manifestaciones neurológicas de pacientes con esclerosis tuberosa se presentan principalmente por los tubérculos corticales y los nódulos subependimarios, dando como resultado crisis epiléptica, retraso mental y trastornos de conducta. En algunos pacientes se puede presentar astrocitoma subependimario de células gigantes que pueden ocasionar hidrocefalia por obstrucción de líquido cefalorraquídeo en el agujero de Monro.

Más del 80 % de los pacientes con esclerosis tuberosa tienen tubérculos corticales localizados más frecuentemente en los lóbulos frontales y parietales y representan las regiones de la displasia cortical que se presentan de la migración neuronal anormal (13).

El tratamiento farmacológico depende de la edad del paciente y del tipo de crisis epiléptica. Algunos autores recomiendan carbamacepina para las crisis convulsivas parciales, valproato de magnesio para las crisis generalizadas y este último también en espasmos infantiles o ACTH. Se menciona la Vigabatrina con excelentes resultados. En pacientes refractarios a tratamiento medico se ha considerado el tratamiento quirúrgico (14, 15).

RABDOMIOMA CARDIACO:

Los tumores cardíacos primarios son poco frecuentes en niños. Sin embargo el rabdomioma es el más frecuente como parte de la esclerosis tuberosa. Su incidencia es de 50-64 %. La mayoría presentan regresión espontánea conforme pasan los años. Son más frecuentes en el sexo masculino que en el femenino. El 61 % tienden a ser múltiples y la localización más frecuente es el tabique interventricular aunque pueden localizarse en las aurículas o en la pared libre de los ventrículos. La mayor parte de los pacientes están asintomáticos. Cuando los síntomas están presentes estos se manifiestan principalmente como arritmias recurrentes y en otros por insuficiencia cardíaca. Estos dados por un tumor grande que ocasiona obstrucción del flujo sanguíneo principalmente. El diagnóstico básicamente es por medio de ecocardiograma y la resección quirúrgica es el tratamiento de elección en pacientes sintomáticos con un tumor de diámetro mayor (16, 17, 18).

MANIFESTACIONES RENALES.

Ocupa el 2do lugar de morbimortalidad después de las complicaciones neurológicas. Las patologías renales comprenden principalmente el angiomiolipoma renal, quistes renales y más raros el Carcinoma de células renales y el oncocitoma.(19).

El angiomiolipoma renal: Es un tumor benigno compuesto de músculo liso, tejido adiposo y estructuras vasculares aberrantes. Su frecuencia es de 28-80 % de los pacientes con esclerosis tuberosa. Son asintomáticos en un 60 %, hasta un 90 % son múltiples y el 84 % son bilaterales. Es más frecuente en la mujer que en el hombre en una proporción de 2 : 1 (20) . El cuadro clínico cuando es sintomático se manifiesta por masa palpable, dolor en la región lumbar, dolor en el flanco secundario a hemorragia, hematuria, uremia o albuminuria. El diagnóstico es con USG y tomografía computada. El tratamiento es quirúrgico solo si es sintomático. Algunos autores refieren que el diámetro de 3.5 a 4 cm. pueden causar hemorragia y en esta situación puede programarse una cirugía electiva.

Los quistes renales son la segunda patología renal más frecuente. Se presentan entre el 18-53% de los pacientes con esclerosis tuberosa. 91% de los quistes son múltiples y el 80 % son bilaterales. Son asintomáticos en la mayoría de los casos. Histológicamente los quistes están compuestos de células hiperplásicas con abundante citoplasma (21).

MANIFESTACIONES OCULARES:

Desde el punto de vista oftalmológico se presentan de un 50-80 % de los pacientes con esclerosis tuberosa. El paciente cursa asintomático en la mayoría de los casos y el orden de frecuencia de las manifestaciones es la siguiente:

Hamartoma retiniano múltiple en un 44-70 %. Mancha hipocrómica de la retina en un 39%. La mayoría de las lesiones se pueden ver mediante fondo de ojo. (22, 23,24).

MANIFESTACION PULMONAR:

La linfangiomatosis pulmonar se presenta solo en el 1 % de los casos. Es más frecuente en la mujer que en el hombre, el cuadro clínico se caracteriza por disnea, tos seca hemoptisis, neumotórax espontáneo.

Se presenta más frecuentemente después de los 30 años de edad. Histológicamente se observa hiperplasia de las células del músculo liso bronquial ocurriendo distorsión enquistada de la arquitectura pulmonar. El tratamiento es mediante hormonales y se refiere en algunos casos trasplante pulmonar (25).

AFECTACION A OTROS ORGANOS:

La implicación a otros órganos son las siguientes:

Pólipos rectales, cavidades en esmalte dentario, quistes óseos, fibromas gingivales, angiomiolipomas hepáticos, hamartomas suprarrenales, angiofibromas testiculares (26).

En 1998 se llevó a cabo el consenso internacional de Esclerosis tuberosa en donde se reevaluaron los criterios clínicos de diagnóstico de esta enfermedad acordando los siguientes criterios que a continuación se refieren (27).

CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA ESCLEROSIS TUBEROSA

CRITERIOS MAYORES:

1. Angiofibroma faciales o placas en frente.
2. Fibromas ungueales o periungueales no traumáticos.
3. Máculas hipomelanóticas. (tres o más)
4. Placa de chagrin.
5. *Hamartoma retiniano múltiple.*
6. Tubérculo cortical.
7. Nódulo subependimario.
8. *Astrocitoma subependimario de células gigantes.*
9. Rbdomioma cardíaco simple o múltiple.
10. Linfangiomatosis pulmonar.
11. Angiomiolipoma renal.

CRITERIOS MENORES:

1. Cavitaciones múltiples en esmalte dental.
2. Pólipos hamartomatosos rectales.
3. Quiste óseo.
4. Líneas radiales de la migración de la materia blanca cerebral.
5. Fibromas gingivales.
6. Hamartoma no renal.
7. Mancha acrómica de la retina.
8. Lesiones en confetti
9. Quistes renales múltiples.

CRITERIO DEFINITIVO:

Dos características mayores o una característica mayor más dos características menores.

CRITERIO PROBABLE:

Un criterio mayor más un criterio menor.

CRITERIO POSIBLE.

Un criterio mayor o dos o más criterios menores

Se concluye que para hacer un diagnóstico definitivo del complejo de esclerosis tuberosa el paciente debe tener 2 o más tipos distintos de lesiones en diferentes órganos y no múltiples lesiones de un solo tipo en el mismo órgano.

ASESORAMIENTO GENETICO.-

Es el proceso de orientación a la familia dando la información necesaria de la naturaleza de la enfermedad, la herencia y la implicación de los desordenes genéticos, asesorándolos en la relevancia que implica el riesgo de presentar la misma enfermedad en los siguientes hijos.

Alrededor de dos tercios son nuevas mutaciones. El consejo genético a padres enfermos con esclerosis tuberosa, teniendo en cuenta que la no penetrancia es poco frecuente y será de un riesgo de 50 % de que el niño esté afectado y a su vez este tendrá riesgo de 60-80 % de tener crisis epilépticas y 50 % de tener retraso mental.

El diagnóstico prenatal puede hacerse en aquellos casos en el que se detecte un ligamento genético con el cromosoma 16 (28).

JUSTIFICACION:

Dado que la esclerosis tuberosa es un síndrome neurocutáneo con manifestaciones multisistémicas y en vista de que en el hospital de pediatría ingresan pacientes con esta patología decidimos revisar en los últimos 10 años los casos que ingresaron al hospital con la finalidad de conocer el comportamiento clínico de estos pacientes. Se revisan los criterios diagnósticos actuales de esclerosis tuberosa con el propósito de fundamentar mejor el diagnóstico y con ello ofrecer un tratamiento más oportuno.

OBJETIVO.

Describir el comportamiento clínico de los pacientes con esclerosis tuberosa atendidos en el hospital de pediatría del CMN SIGLO XXI. En el periodo de 1993-2003.

MATERIAL Y METODOS:**LUGAR DE REALIZACIÓN:**

Hospital de pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI de tercer nivel de atención médica, cuya área de influencia comprende la delegación 3 y 4 del Distrito federal y los estados de Guerrero, Morelos, Chiapas y Querétaro, enviados de hospitales de segundo nivel de atención.

DISEÑO:

Es un estudio observacional, descriptivo, retrolectivo.

GRUPOS DE ESTUDIO:

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con esclerosis tuberosa en los últimos 10 años (1993- 2003) atendidos por los servicios de neurología, dermatología, cardiología, genética, nefrología y salud mental.

Se incluyeron pacientes desde recién nacidos hasta los 16 años de edad, de ambos sexos, con diagnósticos de esclerosis tuberosa y se realizó una hoja específica de recolección de datos.

Anexo (1).

METODO ESTADISTICO:

Por tratarse de un estudio descriptivo solo se emplearon medidas de tendencia central para la descripción de las variables.

RESULTADOS:

Se evaluaron los expedientes de 19 pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa en los últimos 10 años (1993-2003) y en edades comprendidas desde recién nacidos a 16 años de edad.

Los pacientes fueron enviados de hospitales de 2do nivel con diagnósticos de crisis convulsivas de difícil control hasta un 50%. La edad de inicio de la enfermedad se presentó de un 64.7 % entre el nacimiento y los 3 meses de edad. Se observó predominancia en el sexo masculino que en el femenino 63.15 % y 36.8% respectivamente (figura n.1).

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS. (Figura 2)

En los 19 pacientes se encontraron máculas hipomelanóticas (100%), observando estas lesiones desde el nacimiento en un 63.15%.(12 pacientes). Los angiofibromas faciales se presentaron en 16 pacientes (84.21%) y en el 47% la edad de presentación se inició entre los 2 y los 4 años de edad. En 4 pacientes (21.05%) se realizó tratamiento quirúrgico mediante dermoabrasión facial con excelentes resultados.

La placa de chagrin se presentó en 8 pacientes (42.10%) En seis de ellos localizados en la región lumbar y glúteo, otro paciente en el dorso de mano derecha, y una paciente en región dorsolumbar que se extendía hasta el flanco izquierdo del abdomen y región subcostal ipsilateral. A una paciente de 3 años se le realizó exéresis de la placa de chagrin de la región glútea sin complicaciones.

Los fibromas ungueales se presentaron en 4 pacientes (21.05%) en edades comprendidas desde los 5 a 15 años. En los 4 pacientes (21.05%) se realizó resección quirúrgica de los fibromas ungueales.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS:

Se presentaron crisis epiléptica en el 78.94% de los pacientes. 42% presentaron epilepsia de difícil control. 6 pacientes (31.57%) presentaron Síndrome de West, en 5 pacientes (26.31%) presentaron síndrome de Lennox Gastaut, de los pacientes con síndrome de West que evolucionaron a síndrome de Lennox-Gastaut se presentaron en 3 pacientes (15.78%) y 2 Pacientes (10.52%) debutaron con síndrome de Lennox-Gastaut.

Se observaron crisis parciales complejas en 2 pacientes (10.52%), crisis tónico clónico generalizadas en 3 pacientes (15.78%) y 1 paciente (5.26%) presentó crisis parciales complejas que evolucionó a crisis convulsivas tónico clónico generalizadas.

2 Pacientes (10.52%) permanecieron asintomáticos (Figura n.3).

Se observó autismo en 7 pacientes (36.84%), retraso mental en 11 pacientes (57.89%), retraso psicomotor en 13 pacientes (68.42%), desarrollo normal en 4 pacientes (21.05%) (Figura n.4).

En los 19 pacientes (100%) se realizó TAC de cráneo y solo en 2 pacientes (10.52%) se realizó resonancia magnética. De los hallazgos los tubérculos corticales fueron observados en 15 pacientes (78.9%) y nódulos subependimarios en 17 pacientes (89.47%). En un paciente se diagnosticó astrocitoma subependimario de células gigantes (figura n.5). Y a este paciente se le realizó 2 cirugías que consistieron en resección tumoral radical del astrocitoma a los 12 años de edad y colocación de válvula de derivación tipo Hakim a los 13 años de edad por presentar hidrocefalia e hipertensión endocraneana secundaria.

AFECCION MULTISISTEMICA (Figura 6).

MANIFESTACIONES CARDIACAS:

Se diagnosticó mediante ecocardiograma rabdomioma cardiaco en 7 pacientes (36.84%). A dos pacientes se les realizó resección quirúrgica. A un paciente a los 10 días de vida En el Hospital de Cardiología Ignacio Chávez por tumoración interauricular y a esta misma paciente se le realizó en este hospital colocación de injerto de tubo de dacrón de 8mm, por presentar aneurisma de la arteria iliaca primitiva. A otro paciente al mes de edad se le realizó en nuestro hospital resección quirúrgica del rabdomioma encontrando tumor interauricular que medía 1.5x1.5cm. sin presentar complicaciones.

MANIFESTACIONES RENALES:

Se realizó ultrasonido renal a todos los pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa y se diagnosticó angiomiolipoma renal en 4 pacientes que equivale a (21.05%). Las edades al momento del diagnóstico fueron entre los 7 a los 13 años, todos asintomáticos.

En 2 pacientes (10.52%) se diagnosticaron quistes renales también asintomáticos y en edades de 5 y 11 años respectivamente, requiriendo solo vigilancia.

:

MANIFESTACIONES OCULARES

Se observó hamartóma retiniano múltiple en 2 pacientes (10.52%) en un paciente se observó afección en el ojo derecho y en el otro en ambos ojos. Las edades al diagnóstico fueron a los 6 y a los 12 años y ambos pacientes estaban asintomáticos.

Dos pacientes (10.52%) presentaron mancha acrómica de la retina diagnosticado a los 5 y 10 años de edad, cursando asintomáticos.

ALTERACIONES DENTALES:

Dos pacientes (10.52%) presentaron cavitación del esmalte dental. Sin embargo cabe señalar que no a todos los pacientes se les explora rutinariamente las piezas dentales por lo que es posible que el porcentaje al respecto sea más alto.

GENETICA:

Se diagnosticaron por parte del servicio de genética a 17 pacientes (89.47%) con mutación de novo y a dos paciente (10.52%) por herencia autosómica dominante (figura 7). En un paciente el padre es el afectado manifestando clínicamente angiofibroma facial, manchas hipomelanóticas, antecedente de epilepsia, fibromas ungueales, fibromas en testículo y angiomiolipoma renal. En otra paciente están afectadas la madre de 38 años de edad quien únicamente tiene angiofibromas faciales desde los 12 años y 2 hermanas de 11 y 13 años que tienen retraso mental y crisis epilépticas . No se realizó ningún estudio de laboratorio específico para analizar cromosomas afectados.

DISCUSION:

Respecto a los criterios diagnósticos de esclerosis tuberosa de acuerdo al consenso de 1998 los 19 pacientes estudiados presentaron criterios definitivos (figura n.8). De los 19 pacientes presentaron entre 3 y 7 criterios mayores siendo las máculas hipomelanóticas y los nódulos subependimarios los hallazgos más observados en esta enfermedad. De los criterios mayores menos observados fue el astrocitoma subependimario de células gigantes encontrado en un solo paciente. Dentro de los criterios menores fueron observados en 5 pacientes encontrando un criterio menor por cada paciente siendo los hallazgos observados: los quistes renales múltiples, la mancha crónica de la retina y la cavitación en el esmalte dental en dos pacientes.

No se hizo exploración intencionada a la cavidad oral, la región hepática y los testículos como otros órganos que también se afectan en esta enfermedad.

El complejo de esclerosis tuberosa se presenta genéticamente por mutación de novo entre un 60-80% de los casos y el porcentaje restante por herencia autosómica dominante. En nuestro estudio observamos 89.47% por mutación de novo y el 10.52% por herencia autosómica dominante. Hasta el momento la mayor parte de los reportes mencionan que no hay diferencia entre ambos sexos, sin embargo nosotros encontramos predominancia en el sexo masculino en un 63.15% (12 pacientes) y con un 29.41% (7pacientes) en el sexo femenino.

Dentro de las manifestaciones neurológicas las crisis epilépticas se reportan en la literatura de un 80-90% observando en nuestro estudio un porcentaje similar de 78.94%. La edad promedio del inicio de las crisis epilépticas predominó en los lactantes menores de 1 año en el 67% de los casos observando que esta entidad tiene predominancia en niños menores de 2 años de acuerdo a lo reportado en la literatura.

Asimismo la presentación más común en orden de frecuencia fueron los espasmos infantiles, las crisis tónico clónico generalizadas y las crisis parciales complejas. El 42 % presentó crisis epiléptica de difícil control con cambios de esquema anticomitial en múltiples ocasiones.

De los trastornos de conducta el autismo se observó en el 36.84% de los pacientes, discretamente bajo de acuerdo con lo reportado en un 50%. El retraso mental se observó en el 57.89% con un 60% a lo reportado en la literatura.

La tomografía computada de cráneo fue el método diagnóstico más empleado en el 100 % de los casos y solo el 10.52% (2 pacientes) requirieron de resonancia magnética; básicamente los hallazgos encontrados en la TAC de cráneo permitieron hacer el diagnóstico de la enfermedad no siendo necesario la resonancia magnética. Los hallazgos más frecuentes fueron los nódulos subependimarios observándose en el 89.47 % de los casos frecuencia similar a lo reportado en la literatura. El segundo hallazgo más frecuente fueron los tubérculos corticales con el 78.9% también similar a los reportando en la literatura. Se encontró en un solo paciente astrocitoma subependimario de células gigantes mismo al que se le realizó intervención quirúrgica en 2 ocasiones y con evolución clínica satisfactoria.

Las lesiones dermatológicas más observadas fueron las manchas hipomelanóticas en el 100% de los casos describiéndose en 10 pacientes al momento del nacimiento y reportándose en la literatura en más del 90% de los pacientes.

El segundo hallazgo en orden de frecuencia fueron los angiofibromas faciales en 16 pacientes (84.21%) también porcentaje similar a lo encontrado en la literatura (75%). La edad de aparición predominó entre los 2 y los 4 años de edad en un 47%.

La placa de chagrin fue observada en solo 8 pacientes, observándose en el 42.10%, porcentaje discretamente alto de acuerdo a lo reportado en la literatura (20-35%).

Los fibromas ungueales se presentaron en 4 pacientes (21.05%) similar a lo reportado en la literatura en un 15-20%. La edad de presentación fueron en pacientes de 5, 7, 9 y 15 años de edad, predominó en pacientes escolares aunque este hallazgo se observa más frecuentemente en pacientes adolescentes. Los 4 pacientes requirieron resección de los fibromas ungueales.

Dentro de la afección a otros órganos el rabdomioma cardíaco fue el tumor mas frecuente observado en 7 pacientes (36.84%) porcentaje bajo en relación al publicado en la literatura que es de 60%. Todos los pacientes fueron diagnosticados por ecocardiograma y las edades de inicio al momento del hallazgo fueron de un paciente a los 10 días de vida, otro al mes, 2 pacientes de 1 año y 3 pacientes de 3, 9 y 10 años respectivamente. Cinco pacientes estaban asintomáticos y solo dos pacientes requirieron intervención quirúrgica a los 10 días de vida y a los 10 años de edad en este mismo paciente primero por resección del tumor localizado a nivel interauricular y posteriormente por diagnóstico de aneurisma de la arteria iliaca primitiva colocándole injerto de tubo de dacrón. A otro paciente al mes de edad se le realizó resección del rabdomioma encontrando un tumor interauricular de 1.5x1.5cm de diámetro cursando un postoperatorio satisfactorio sin complicaciones.

Otro de los órganos afectados en el complejo de la esclerosis tuberosa es el riñón encontrando angiomiolipoma renal en 4 pacientes (21.05%) porcentaje bajo en relación a lo observado en la literatura (28-80%). Todos los pacientes estaban asintomáticos al momento del diagnóstico y este se hizo por ultrasonido renal. Las edades al momento del hallazgo fueron a los 7,8 ,10 y 13 años respectivamente y solo requirieron vigilancia.

En 2 pacientes (10.52%) se encontraron quistes renales también diagnosticados por ultrasonido a la edad de 5 y 11 años, se encontraron asintomáticos.

De la afección a nivel ocular 2 pacientes presentaron hamartoma retiniano múltiple (10.52%) porcentaje muy bajo en relación a reportes previos (44-70%). En un paciente se encontró afección en un solo ojo y en otro en ambos. La edad al momento del diagnóstico fue a los 6 y los 12 años y no requirieron ningún tratamiento específico ya que ambos pacientes se encontraban asintomáticos.

En dos pacientes (10.52%) se observó mancha acrómica de la retina también porcentaje bajo en relación a lo ya reportado (39%). La edad al momento del diagnóstico fue a los 5 y 10 años de edad y ambos pacientes también estaban asintomáticos.

Se observó en dos pacientes cavitaciones en el esmalte dental a la edad de 5 y 10 años, sin embargo no a todos los pacientes se les explora intencionadamente la cavidad oral. Así mismo no se investigaron lesiones a otros niveles como pólipos hamartomatosos rectales o hamartomas hepáticos.

Dentro de los criterios diagnósticos para esclerosis tuberosa de acuerdo al consenso de 1998 el criterio definitivo fue de un 100% de los casos por lo que no hubo duda diagnóstica en los pacientes con esta enfermedad.

Genéticamente no se realizó ningún estudio molecular para tener un índice o predominancia de alteración de los genes TSC1 o TSC2 y saber si existe correlación con lo reportado en la literatura.

CONCLUSIONES:

La esclerosis tuberosa es síndrome neurocutáneo de afección multisistémica que se caracteriza por la presencia de hamartomas en distintos órganos. Es una patología que requiere abordaje multidisciplinario por distintas especialidades como neurología, dermatología, cardiología, nefrología, oftalmología, neumología, genética y salud mental, con el fin de dar un mejor nivel de atención mejorando la calidad de vida de estos pacientes.

En nuestro estudio de 10 años, las afecciones principales se observaron a nivel dermatológico, neurológico y cardíaco. Los hallazgos encontrados son prácticamente similares en forma general a lo reportado en la literatura, no siendo así en el sexo ya que hubo predominancia en pacientes masculinos. Es importante que ante el antecedente de esclerosis tuberosa en los padres buscar intencionadamente mediante ultrasonido rabdomioma cardíaco, angiomiolipoma y/o quiste renal para dar un tratamiento oportuno y con ello evitar complicaciones y por ende disminuir la mortalidad.

Es importante establecer una comunicación directa entre el neurólogo, el pediatra y el médico general para tener mejor compenetrancia y conocimiento de este síndrome neurocutáneo y ante todo paciente en edad pediátrica que presente más de 3 manchas hipomelanóticas, crisis epilépticas de difícil control y síndrome de west y se sospeche esclerosis tuberosa valorar oportunamente el envío del paciente a un hospital de tercer nivel de atención médica para el abordaje y tratamiento específico de las múltiples especialidades y con ello mejorar el pronóstico evitando secuelas a corto plazo.

BIBLIOGRAFIA.

1. Fejerman N, Fernández A. Neurología Pediátrica. 2ª ED. Madrid España: panamericana 1997 :404-410
2. Kwiatkowski DJ, Short MP. Tuberous Sclerosis .Arch Dermatol.1994; 130: 348-354
3. Weiner DM , Ewalt DH, Roach ES, Terry W. Tuberous Sclerosis Complex : A compresive Review. American College of Surgeons ; 1998 :548-561.
4. Fitzpatrick TB, Szabo G , Hori Y, et al.: Withe Leaf-Shaped macules-earliest visible sign of tuberous sclerosis. Arch Dermatol. 1968; 98: 1
5. Vanderhooft SL , Francis JS , Pagon RA , Smith LT , Sybert VP. Prevalence of hipopigmented macules in healthy población . J Pediatr 1996; 129: 355-361
6. Webb DW, Clarke A, Fryer A , Osborne JP . The cutaneous features of tuberous sclerosis : a population study . Br. J Dermatol 1996 ; 135 :1-5
7. Papadavid E, Marqkey A , Bellaney G, Walkerd PJ , Carbon dioxide and pulsed dye laser treatmen of angiofibromas in 29 patients with, tuberous sclerosis. Br. J. Dermatol 2002 ; 147 : 337-342
8. Roach ES .Neurocutaneous syndromes . Pediatr Clin North Am. 1992 ;39 :591-600.
9. Garcia M. Sclerosis tuberosa. Jano. 2001: 60; 40-52.
10. Fernández CD, Gómez GA. Sardinias NH. Esclerosis tuberosa. Rev. Cubána Pediatr. 1999; 71 : 160- 167.
11. Asano E, Chugani DC. Muzik O , Behen MA et al . Autism in tuberous sclerosis complex is related to both cortical and subcortical dysfunction. Neurology . 2001 ; 57 : 1269- 1277.
12. Pampiglione P, pugh F. Infantile spasms and subsequent development of tuberous sclerosis syndrome. Lancet 1975 ; 2 : 1046
13. Goodman MD, Lamm SH, Engel MD, Shepherd CW, et al. Cortical tuber count : A biomarked indicating neurologic severity of tuberous sclerosis complex . J. Child Neurol .1997 ; 12 : 85-90
14. López Valdez E. Hernández- Lain A, Simón R, Porta J. Mateos f. Tratamiento con vigabatrina en la epilepsia refractaria infantil, experiencia en una serie de 55 pacientes. Rev. Neurol. 1996. 24: 1255-1257.
15. Avellino AM, Berger MS, Rostomily RC, Shaw CM, et al. Surgical management and seizure outcome in patients with tuberous sclerosis J. Neurosurg .1997; 87 : 391-396.
16. Bosi G, Lintermans JP, Pellegrino PA, Svaluto G, Vlier A. The natural history of cardiac rhabdomyoma with and without tuberous sclerosis.Acta Paediatr 1996; 85 : 928-931.

17. Webb DW, Thomas RD, Osborne JP, Cardiac rhabdomyomas and their association with tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1993; 68 :367- 370
18. Jimenez SC, Bartolome FB, Sanchez C, Fernandez B. Rbdomiomas cardiacos en la esclerosis tuberosa: manifestaciones clinicas y evolución en 18 casos diagnosticados en la infancia. *An Esp Pediatr* 2000; 52:36-40.
19. Lendvay, Thomas S, Broecker B, Smith EA. Renal cell carcionoma in a 2 year old child with tuberous sclerosis. *J.Urol* 2002; 168 : 1131-1132
20. Lendvay,Thomas S, Marshall , Fray F. The tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations. *J. Urol* 2003 ; 169 :1635-1642.
21. Ewalt DH,Sheffield E, Steven P, Roach E. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J. Urol* 1998; 160: 141-145.
22. Gutman I , Dunn D, Behrens M, et al. Hipopigmented iris spot-an early sign of tuberous sclerosis. *Ophthalmology* 1982 ; 89 : 1155.
23. Kranias G, Romano PE : Depigmented iris sector in tuberous sclerosis. *Am J Ophthalmol* .1977; 83 : 758
24. Rowley SA, O Callaghan , FJ. And Osborne JP.:Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis : a population based study. *Br j Ophthalmol* 2001;85 : 420
25. Smolaret TA,Wessner L.L , McCormack FX, Mylet JC. Et al. Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations . chromosome 16p 13 loss of heterozygosity in angiomyolipoma and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis .*Am J Hum Genet.*1998;62 :810-.815.
26. Jozwiak, S Pedich , Rajszyz P, and Michalowicz R. Incidence of hepatic hamartomas in tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1992; 67 : 1363
27. Roach ES , Gomez MR, Northrup H. Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference : Revised Clinical Diagnostic Criteria . *J Child Neurol* 1998; 13: 624-628
28. Northrup E, kit-cante AU. Tuberous Sclerosis Complex. *Gene Review* 2003: 1-19

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA
SERVICIO DE NEUROLOGIA

PROTOCOLO: ESCLEROSIS TUBEROSA, EXPERIENCIA CLÍNICA EN EL
HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. GERARDO SANCHEZ VACA.
DR. EDMUNDO VELAZQUEZ GONZALEZ
DRA. ROCIO HERRERA MARQUEZ
DR. AMADO VEGA LOZANO

Nombre del paciente-----
Cédula-----edad----- sexo-----
procedencia-----fecha de diagnóstico -----tiempo de
evolución----- familiares afectados-----padre----- madre-----hermanos-----
-----fecha de inicio del padecimiento-----

ASPECTOS CLINICOS:

CUTÁNEOS:

Máculas hipomelanoticas SI---- NO-----topografía-----edad de aparición-----
Angiofibromas faciales SI---- NO-----edad de aparición-----
Mancha de chagrin SI---- NO-----edad de aparición-----
Fibromas ungueales SI----NO-----Edad de aparición-----
Lesiones en confeti SI ----NO-----topografía-----edad de aparición-----
fibromas en frente SI-----NO-----edad de aparición-----
Fibromas gingivales SI----NO----- edad de aparición-----
Malformaciones clínicas asociadas SI--- NO---- cuales-----
-

NEUROLOGICAS:

Retrazo psicomotor SI----- NO----Crisis epiléptica SI---- NO----características-----
-----fecha de inicio-----evolución-----

Trastorno de conducta SI----NO----fecha de inicio-----características-----

AFECTACION A OTROS ORGANOS:

Angiomiolipoma renal SI-----NO----cuadro clinico-----fecha de Dx.-----
Confirmación histológicaSI-----NO----confirmación radiológica-SI----- NO----
-Quistes renales SI----NO---- Fecha de Dx.-----confirmación histológica SI--- NO--
Confirmación radiológica SI---NO----Tratamiento-----
Rabdomioma cardiaco SI----NO----Fecha de Dx.-----confirmación radiológica SI--
NO----confirmación histológica SI--- NO---cuadro clínico-----
-tratamiento-----

-ASPECTOS OFTALMOLOGICOS:

Hamartóma retiniano múltiple SI--- NO---- Manchas acrómicas de la retina SI----NO--
-Fecha de Dx.-----Tratamiento-----
-Linfangiomas pulmonar SI---NO----edad de aparición-----cuadro clínico-----
-----confirmación histológica SI---NO---Confirmación
radiografica SI---NO---Hallazgos-----
Tratamiento-----
Pólipos rectales SI-----NO---- Edad de aparición-----TX-----

Anexo 1.

ESTUDIOS DE GABINETE.

TAC CRANEO SI----- NO----- Fecha-----
Hallazgos: Nódulo subependimario SI--- NO---
Tubérculos corticales SI--- NO---
Astrocitoma SI--- NO---
Trayectos migratorios SI NO---

RESONANCIA MAGNETICA. SI--- NO--- fecha-----
Hallazgos-----

ULTRASONIDO

Cardiaco- SI --- NO--- fecha----- hallazgos-----
-Renal---SI---NO--- fecha-----hallazgos-----
TAC Renal SI NO--- fecha----- hallazgos-----
-TAC de pulmón SI--- NO--- fecha-----hallazgos-----

ELECTROENCEFALOGRAMA:

FECHA----- Hallazgos-----
FECHA----- Hallazgos-----
FECHA----- Hallazgos-----
FECHA----- Hallazgos-----

OTROS-----

TRATAMIENTO.-

MEDI CO-. Fecha.-----

QUIRURGICO

Fecha----- especifique-----
Fecha----- especifique-----
Fecha----- especifique-----
Fecha----- especifique-----
Fecha----- especifique-----
Fecha----- especifique-----

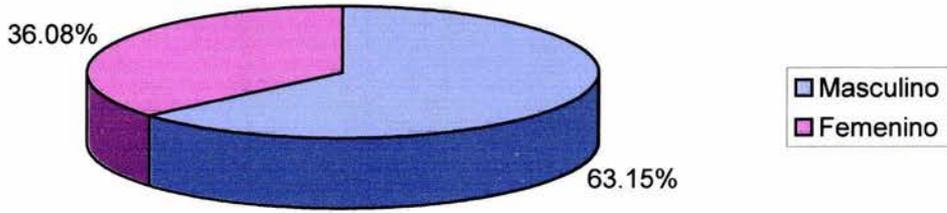
ESTUDIO DE GENETICA-----

Sexo

Masculino
Femenino

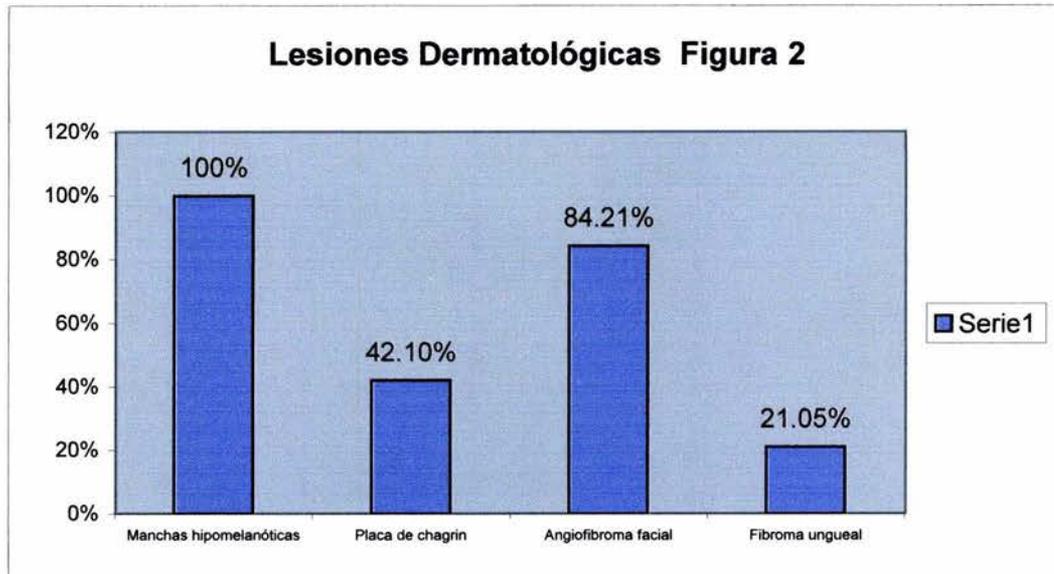
63.15%
36.08%

Sexo Figura 1



Lesiones Dermatológicas

Manchas hipomelanóticas	100%
Placa de chagrin	42.10%
Angiofibroma facial	84.21%
Fibroma ungueal	21.05%



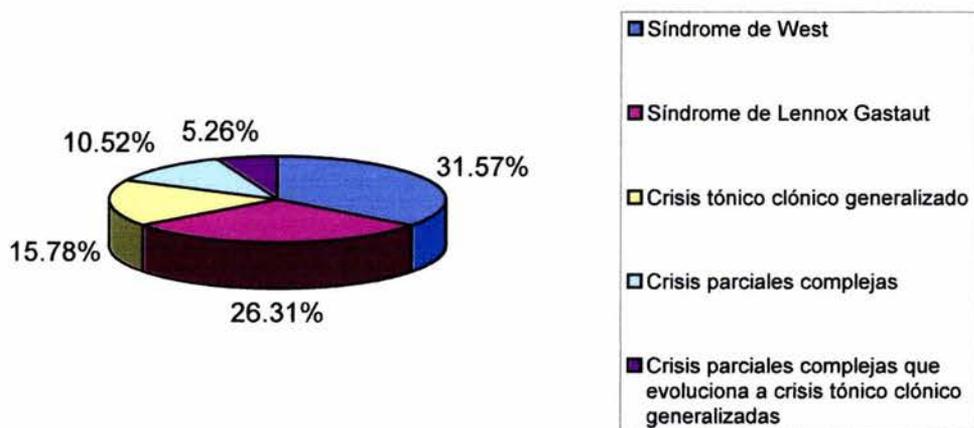
Afección Neurológica

Crisis Epilépticas 78.94%

Crisis epilépticas de difícil control 42%

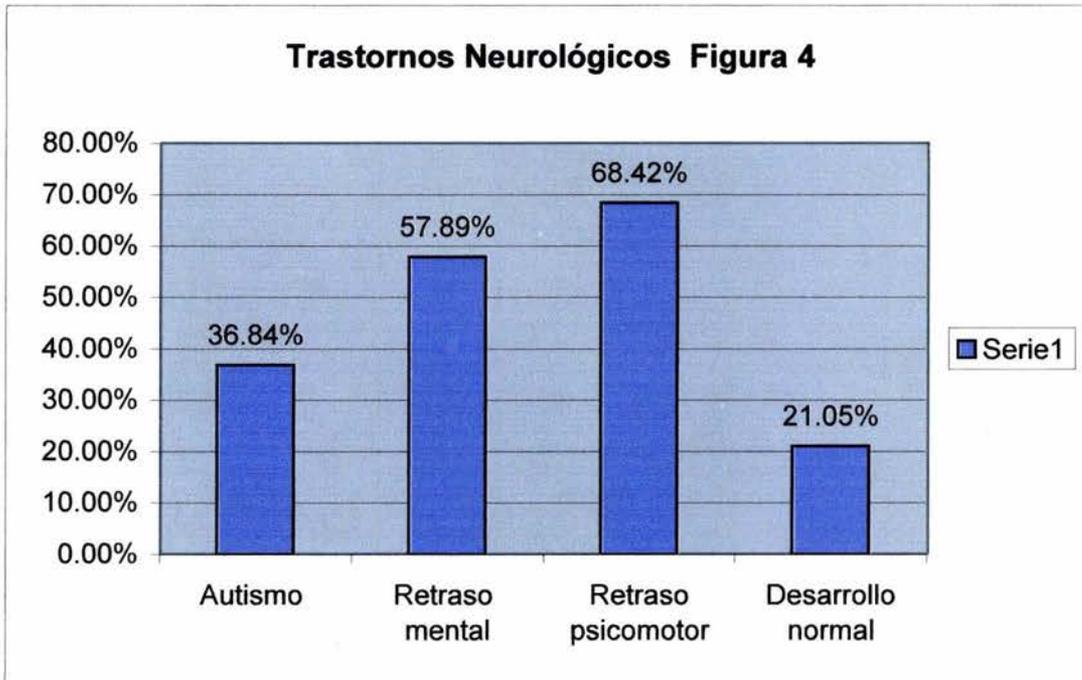
Síndrome de West	31.57%
Síndrome de Lennox Gastaut	26.31%
Crisis tónico clónico generalizado	15.78%
Crisis parciales complejas	10.52%
Crisis parciales complejas que evoluciona a crisis tónico clónico generalizadas	5.26%

Crisis Epiléptica Figura 3



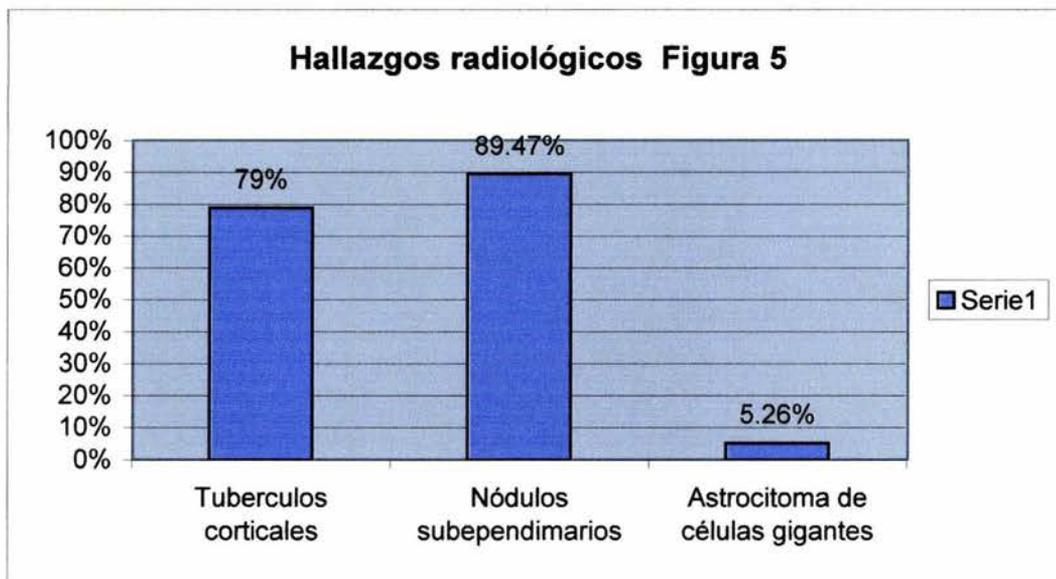
Trastornos neurológicos

Autismo	36.84%
Retraso mental	57.89%
Retraso psicomotor	68.42%
Desarrollo normal	21.05%



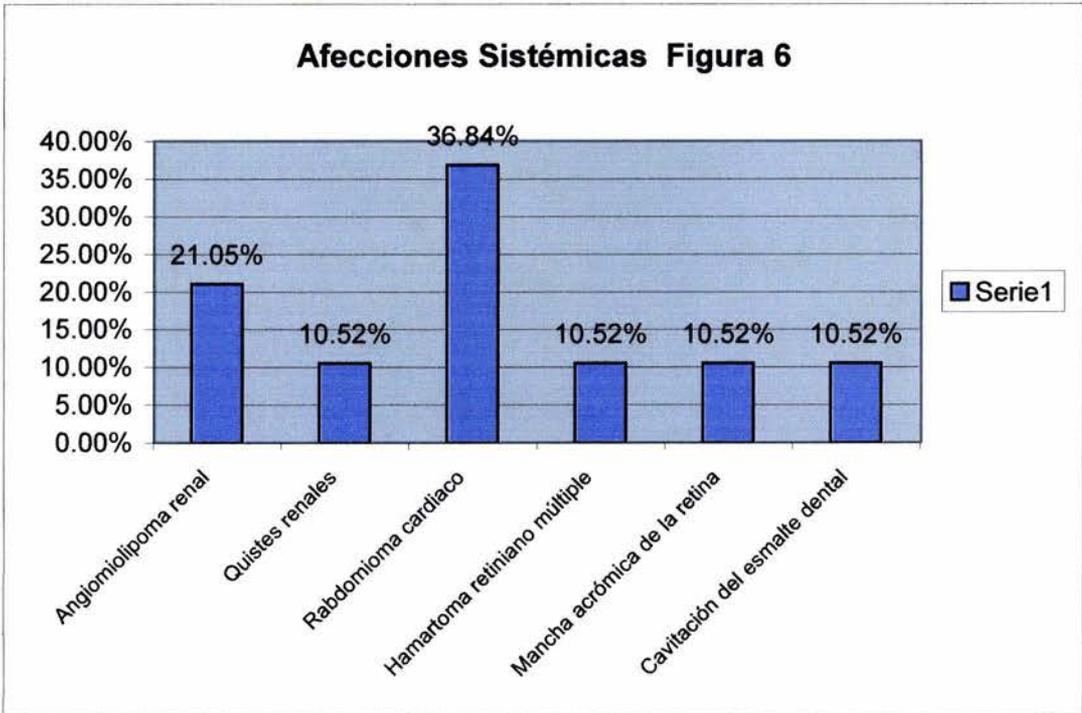
Hallazgos radiológicos (TAC de cráneo)

Tuberculos corticales	79%
Nódulos subependimarios	89.47%
Astrocitoma de células gigantes	5.26%



Afecciones sistémicas

Angiomiolipoma renal	21.05%
Quistes renales	10.52%
Rabdomioma cardiaco	36.84%
Hamartoma retiniano múltiple	10.52%
Mancha acrómica de la retina	10.52%
Cavitación del esmalte dental	10.52%



Genética

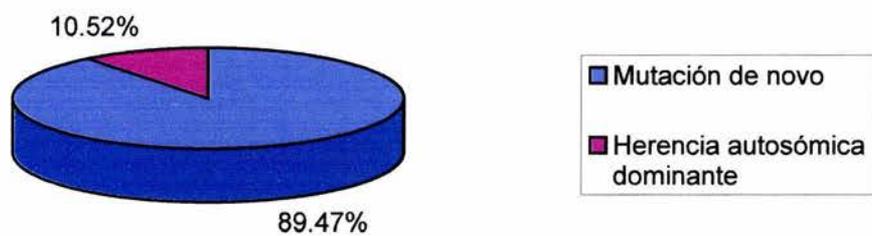
Mutación de novo

89.47%

Herencia autosómica dominante

10.52%

Genética Figura 7



Criterio diagnóstico para esclerosis tuberosa

Criterio definitivo	100%
Criterio de probabilidad	0%
Criterio de posibilidad	0%

Criterio diagnóstico de esclerosis tuberosa Figura 8

