

GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México La Ciudad de la Esperanza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCIÓN DE FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
PEDIATRIA

**“ESCLEROSIS TUBEROSA EN PACIENTES DE 1 A 15 AÑOS DE EDAD, EN
EL HOSPITAL PEDIATRICO LEGARIA EN EL PERIODO COMPRENDIDO
DEL 1º. ENERO DEL 2000 AL 31 DE JULIO DEL 2006. (PANORAMA
EPIDEMIOLOGICO)”**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA-EPIDEMIOLOGICA.

PRESENTA
DRA. VELIA ROSAS BENÍTEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA

DIRECTOR DE TESIS
DR. ALBERTO SERRANO GONZALEZ

2007



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.

**“ ESCLEROSIS TUBEROSA EN PACIENTES DE 1 A 15 AÑOS DE EDAD,
EN EL HOSPITAL PEDIATRICO LEGARIA EN EL PERIODO
COMPRENDIDO DEL 1° DE ENERO DEL 2000 AL 31 DE JULIO DEL 2006
(PANORAMA EPIDEMIOLOGICO)”.**

Dra. Velia Rosas Benítez.

Vo. Bo.
Dra. Laura Lidia López Sotomayor.

Profesora Titular del Curso de Especialización en Pediatría.

Vo. Bo.
Dr. Roberto Sánchez Ramírez.

Director de Educación e Investigación.

**“ ESCLEROSIS TUBEROSA EN PACIENTES DE 1 A 15 AÑOS DE EDAD,
EN EL HOSPITAL PEDIATRICO LEGARIA EN EL PERIODO
COMPRENDIDO DEL 1° DE ENERO DEL 2000 AL 31 DE JULIO DEL 2006.
(PANORAMA EPIDEMIOLOGICO)”.**

Dra. Velia Rosas Benítez.

Vo. Bo.

Dr. Alberto Serrano González.
Director de Tesis.

Jefe del Servicio de Neurología Pediátrica en el Hospital Pediátrico Legaria.

A mis padres, por todo el cariño y apoyo que me han brindado en toda mi vida, por las palabras de aliento en los momentos indicados y por ser el pilar de todos mis sueños.

A mi hermana por compartir conmigo los momentos felices en la infancia, y ayudarme a soportar las pruebas mas difíciles que hemos podido tener.

A mi familia por el apoyo y la confianza que me han brindado, siempre al pendiente de mis logros.

A mis amigos por estar a mi lado cuando los necesite.

INDICE

RESUMEN.

I. INTRODUCCIÓN.....	pág. 1
II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	pág. 19
III. RESULTADOS.....	pág. 21
IV. DISCUSIÓN.....	pág. 24
V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	pág. 27
ANEXOS.....	pág.29

RESUMEN.

Palabras clave: Esclerosis Tuberosa, crisis convulsivas, angiofibromatosis, retraso psicomotor.

Introducción: La Esclerosis Tuberosa es una enfermedad autosómica dominante considerada una de las más importantes enfermedades neurocutáneas, junto con la Neurofibromatosis Tipo 1. Involucra a diferentes órganos y tejidos, como son el cerebro, la piel y el riñón principalmente, aunque también puede afectar al corazón, pulmón y ojos. Las principales características son a nivel neurológico, ya que suelen debutar con presencia de crisis convulsivas del tipo espasmos infantiles. La mayoría presenta retraso psicomotor que puede ser de leve a severo. Además, en la adolescencia presentan manifestaciones dermatológicas, principalmente angiofibromas cutáneos.

Objetivo: Identificar las características clínicas y epidemiológicas de la Esclerosis Tuberosa en los pacientes del Hospital Pediátrico Legaria en el periodo comprendido del 1° de enero del 2000 al 30 de julio del 2006.

Material y métodos: Se revisaron expedientes comprendidos en el periodo ya descrito, y con el diagnóstico establecido de Esclerosis Tuberosa, recolectándose las principales características de la enfermedad mediante una cédula de recolección de datos, analizando estos con metodología estadística descriptiva.

Resultados: Se revisaron 7 expedientes, encontrándose una razón H:M, de 2.5:1, una distribución homogénea en cuanto a la edad. De acuerdo a las características clínicas se encontraron angiofibromas en el 28.57% con una edad de 7 y 8 años. El "patrón de confeti" se encontró en 57.14%. El retraso psicomotor en 85.71%, aunque no se logró estadificar la severidad del mismo. Las crisis convulsivas se encontraron en el 100% de los pacientes, con la siguiente distribución: se presentó en los lactantes en un 57.14%; 28.57% presentó crisis parciales y el 71.42% crisis generalizadas. En cuanto a la respuesta al tratamiento el 42.85% respondió a monoterapia y el 57.14% respondió a politerapia, siendo el fármaco más utilizado el valproato de magnesio (57.14%).

Solo a un 28.57% se le realizó TAC de cráneo, y el resultado de la misma fue un 80% de calcificaciones periventriculares.

No se encontraron fibromas periungueales, nódulos subependimarios, rabiomas cardiacos, linfangiomas pulmonares, ni quistes renales.

Discusión: En este estudio se encontraron características clínicas y epidemiológicas que coinciden con lo que se reporta en la bibliografía, a pesar de no ser una patología frecuente los resultados nos permiten realizar tamizaje y diagnóstico de la enfermedad, ya que concluimos que si encontramos maculas, retraso psicomotor y crisis convulsivas existe una alta probabilidad de encontrarnos ante una Esclerosis Tuberosa.

I.- INTRODUCCIÓN

ESCLEROSIS TUBEROSA.

La esclerosis tuberosa es una enfermedad autosómica dominante, una de las principales dentro de las enfermedades neurocutáneas, junto con la Neurofibromatosis de tipo 1. Otras enfermedades neurocutáneas son la Neurofibromatosis tipo 2, Ataxia-telangiectasia, Síndrome de Vonn-Hippel Lindau, y Síndrome de Strunge-Weber. Fue descrita por primera vez en 1880, por Desiree Magloire Bourneville, de ahí su nombre de Enfermedad de Bounerville, este la describe como una esclerosis tuberosa de las circunvoluciones cerebrales. (1)

Como ya mencionamos, es una enfermedad autosómica recesiva que involucra a diferentes órganos y tejidos, como son el cerebro, la piel y el riñón principalmente, aunque también puede afectar al corazón, pulmón y ojos. (1)

EPIDEMIOLOGIA

En México, no existen estadísticas significativas, en Estados Unidos de América, se reporta una incidencia de 1:10,000.(1)

Ha sido identificada en todas las razas y en todas partes del mundo, no hay diferencias en cuanto a sexo. Con una incidencia mundial de 1:50,000, encontrándose en el 1% de la población derechohabiente a alguna institución, y se identifica en el 0.3% de los pacientes con epilepsia. (2)

ASPECTOS GENETICOS DE LA ESCLEROSIS TUBEROSA .

Hay dos tipos de genes para la esclerosis tuberosa compleja, el TSC1 y TSC2, y cualquier mutación en cualquiera de estos dos puede ocasionar el síndrome.

(1)

De estos dos genes, el TSC1 fue el primero en ser localizado en el cromosoma 9, pero no se obtuvo la secuencia del mismo hasta 1997. Y el cromosoma TSC2 fue mapeado desde 1992 en el cromosoma 16, pero no fue codificado hasta 1998, el producto del TSC1 se llama hamartina, y es una proteína que contiene 1164 a.a.. El del TSC2 fue llamado tuberina, y contiene 1807 a.a.(3)

Se piensa que estas proteínas funcionan como células tumorales supresoras, se lleva a cabo la mutación en las células germinales, de 3 tipos celulares principalmente: células musculares, células de grasa, y vasos sanguíneos. Se ha visto que alteran el ciclo celular, inhibiendo el incremento en número y tamaño celular, y la migración y adhesión celular. Se ha demostrado que interactúan entre ellas para producir este efecto. La hamartina actúa en la fase G0 del ciclo celular, atenuando la proliferación celular de esta manera, y si hay mutación en la tuberina, y actúa sola, sin la hamartina, se ve afectada la proliferación celular, incrementándose, por lo que se ha concluido, que la hamartina regula a la tuberina. (3)

También se ha visto que ambas desarrollan señales de transducción en el citoesqueleto, estimulando la adhesión celular, el crecimiento celular, y la migración celular, lo cual se expresa como tuberosidades corticales. (3)

Los casos familiares se reportaron por primera vez en 1910, pero la herencia autosómica dominante se reconoció hasta 1935.

Patológicamente, como ya vimos, la esclerosis tuberosas es un desorden de las líneas celulares, en la migración, proliferación y diferenciación celular, lo cual es particularmente evidente en los hamartomas cutáneos. Hay diferentes enzimas proteolíticas que degradan la matriz extracelular, llamadas metaloproteinasas, de las cuales hay una gran variedad de subtipos. De estos, la que ocasiona mas daño en la piel, es la MMP tipo 9. (4)

A pesar de los avances en cuanto a la genética de la enfermedad, fenotípicamente, todos los individuos, son iguales.

MANIFESTACIONES CLINICAS:

Bourneville fue el primero en describir esta enfermedad, aunque se piensa que probablemente fue Von Recklinghausen quien lo hizo primero. Bourneville asoció los hallazgos de tuberosidades cerebrales con las renales, pero no le dio importancia a los hallazgos faciales, hasta que Vogt estableció la triada clásica de la enfermedad: Convulsiones, Retraso mental y angiofibromatosis.

La esclerosis tuberosa se caracteriza por una gran variedad de hallazgos clínicos que incluyen convulsiones, varios grados de retraso mental, y cambios displásicos y neoplásicos de la piel, sistema nervioso y otros órganos o sistemas. A continuación se describen las características por órganos y tejidos.

(2)

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS DE LA ESCLEROSIS TUBEROSA.

Las lesiones dermatológicas son las que mas nos ayudan al momento de realizar el diagnostico, y son las siguientes:

1.- MACULAS HIPOMELANICAS.

Se presentan en el 90% o más de los pacientes con Esclerosis Tuberosa. Son visibles desde el nacimiento y se pueden identificar en el 90% de los casos, aunque en ocasiones se requiere de la luz de Wood para identificarlas, sobre todo en individuos de raza oscura. Son de forma y tamaño variable, en ocasiones se describen como hoja de fresno, pero si son múltiples, se dice que tiene un patrón de confeti. La presencia de una mancha blanca en el pelo, puede tener la misma significación que las máculas en la piel.(1)

2.- ANGIOFIBROMA:

Los angiofibromas faciales son lesiones dérmicas clásicas de la esclerosis tuberosa, se presentan aproximadamente en el 70-80% de los pacientes, anteriormente se conocían como adenoma sebáceo.(1) Miden 1-5 mm, son pápulas amarillo rosáceas, con finas telangiectasias, su color y localización sugieren un origen en las glándulas sebáceas, pero son hamartomas benignos compuestos por tejido vascular y fibroso.(5) Aparecen en la pubertad, por lo que en ocasiones se puede confundir con acné, aunque a diferencia de este último, los angiofibromas no tienen comedones. Tienen una distribución limitada, aparecen en zonas de 3 a 4 cm., ocasionalmente en placas, en el dorso de la nariz, y en el espacio entre el labio inferior y la barbilla. También pueden presentarse en la frente, cuero cabelludo y oídos. (5) En adultos, los angiobromas muchas veces se confunden con Acné rosácea, en personas de

compleción clara, el angiobroma es rojizo, semejando a un rash papular. Si los angiofibromas son numerosos, pueden causar desfiguración, ya que se acumulan

unos con otros, y son de bordes elevados y rugoso.(1)

3.- OTRAS LESIONES FACIALES:

a.- PLACAS LIJOSAS:

Las placas lijosas son características de la esclerosis tuberosas y se presentan en el 80% de los pacientes, aparecen desde la época de lactantes y pueden ser la primera manifestación de la enfermedad. Su tamaño es variable, tienen de 1-10 cm, usualmente son únicas, son placas amarillentas, rojizas, con superficie irregular. Esta lesión aparece comúnmente en la región lumbo-sacra. No se considera patognomónico de la Esclerosis Tuberosa.(5)

b.- FIBROMAS PERIUNGUEALES:

Aparecen después de la pubertad en el 50% de los casos, son lesiones carnosas que se originan alrededor o debajo de las uñas, mucho más frecuentes en los dedos de los pies y con mayor incidencia en el sexo femenino. Se debe diferenciar de lesiones traumáticas.(5)

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE LA ESCLEROSIS TUBEROSA.

Los signos neurológicos de la esclerosis tuberosa nos orienta al diagnóstico, aunque muchas veces no lo confirma. Entre estos se encuentra principalmente la epilepsia, retraso mental, autismo, y alteraciones del lenguaje.(1)

1.- CONVULSIONES:

Se presentan crisis convulsivas de ausencia, con la misma frecuencia que en la población en general. Los tipos de convulsiones más comunes son los espasmos infantiles y las crisis parciales secundariamente generalizadas. Es el síntoma neurológico más común en la Esclerosis Tuberosa, se presenta en 85-90% de los pacientes. Como ya dijimos, las convulsiones más frecuentes son los espasmos infantiles, los cuales tienen un pico entre los 4 y 6 meses de edad, es raro que se manifiesten desde el periodo neonatal. Se deberá considerar el diagnóstico de esclerosis tuberosa en todo los niños que presenten espasmos infantiles con maculas hipomelanocíticas de la piel, tuberosidades corticales en la resonancia magnética y la presencia de rabiomas en el ecocardiograma. Es común la combinación de dos o más tipos de crisis. Las convulsiones deberán ser evaluadas y tratadas medicamente de la misma manera que en otros pacientes con epilepsia, es decir, el electroencefalograma forma parte primordial en el diagnóstico de la enfermedad, y se repetirá de acuerdo al curso de la enfermedad. (1,7)

2.- RETRASO MENTAL:

Es el segundo síntoma neurológico más frecuente en pacientes con Esclerosis Tuberosa . Se presenta en los 2 primeros años de vida, y se considera que todos los niños con retraso mental en la Esclerosis Tuberosa, tienen convulsiones, pero, no todos los que convulsionan, presentan retraso mental. Se considera que entre mayor número de tuberosidades, hay mayor riesgo de presentar retraso mental. (1)

Entre otros problemas, se encuentra la hiperquinesia, problemas de atención, de agresión, y en algunas ocasiones, se relaciona el retraso mental con el autismo. (1,7)

3.- AUTISMO:

En la mayoría de los pacientes que tienen autismo, este es de etiología desconocida, y entre las causas reconocidas del mismo están: Esclerosis Tuberosa, y Síndrome de X frágil. El autismo es un desorden de la comunicación que se caracteriza por una falla en la interacción social, incapacidad para la comunicación verbal y una restricción marcada de actividades e intereses que se manifiesta con actividades estereotipadas. El 50 - 60% de los pacientes con esclerosis tuberosa puede presentar autismo, con mayor prevalencia en los que presentan tuberosidades en el lóbulo temporal o en el cerebelo. (1)

4.- INCREMENTO DE LA PRESION INTRACRANEANA:

Generalmente el incremento de la presión intracraneal es causada por un astrocitoma de células gigantes, una lesión relativamente única en Esclerosis Tuberosa y que ocurre con mayor frecuencia en las dos primeras décadas de la vida. El aumento de la presión intracraneal, la aparición de nuevos síntomas neurológicos indicadores de déficit focal, cambios en el comportamiento o la pérdida de control de las crisis orienta hacia un posible crecimiento tumoral. La

oclusión súbita del sistema ventricular, ocasiona deterioro neurológico agudo.(1)

5.- ASTROCITOMA DE CELULAS GIGANTES:

Es una de las principales manifestaciones en la Esclerosis Tuberosa, ya que son propensos a crecer cerca del agujero de Monroe ocasionando hidrocefalia. Estas lesiones son consideradas lesiones benignas que contienen células gigantes con morfología similar a la glía, aunque pueden tener un fenotipo glioneuronal mixto. (6)

6.- OTROS:

Los trastornos de diferenciación celular en la Esclerosis Tuberosa, también pueden condicionar la presencia de hemimegalencefalia o esquizefalia. La presencia de estas lesiones ocasionan alteraciones en la migración neuronal. (8)

MANIFESTACIONES CARDIOLÓGICAS DE LA ESCLEROSIS TUBEROSA.

El hallazgo principal de los pacientes con Esclerosis Tuberosas, es la presencia de rabdomiomas cardíacos, más frecuentes en niños y en fetos. La frecuencia varía de acuerdo a la edad del diagnóstico, ya que la mayoría de estos tumores, revierten con el tiempo. El 50% de los pacientes con esclerosis tuberosa son portadores de rabdomiomas cardíacos, y el 50% de los pacientes en quienes se detectan los rabdomiomas de forma prenatal presentan esclerosis tuberosa en la infancia. Tworetsky y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico, con 94 pacientes en los que se detectó rabdomiomas

cardiacos en etapa prenatal, encontrando una asociación de estos tumores y la esclerosis tuberosa del 78%, mayor que la reportada en la literatura (la cual reporta un 50-58%) y a la vez, coinciden con el estudio hecho por Bander y col . Encontraron que los tumores pueden ser múltiples, en el 33% de los casos y únicos en el 9% de los casos. Los tumores se pueden localizar como masas ventriculares, ya sea ventrículo izquierdo, ventrículo derecho, y/ o septum intraventricular, o bien, pueden ser localizados en el atrio derecho, y en pocos casos son intrapericardicos.

En este estudio, en cuanto a la determinación histopatológica del tumor, se determino que el rabdomioma es el tumor cardiaco asociado a esclerosis tuberosa, lo cual coincide con la literatura mundial. (8)

Los rabdomiomas no son cancerosos, no presentan metástasis, y los síntomas asociados dependen de su localización, número y tamaño. La mayoría de los recién nacidos, sin alguna obstrucción cardiaca importante, son asintomáticos. Sin embargo, los que tiene tumores lo suficientemente grandes como para obstruir la cavidad ventricular e impedir el flujo sanguíneo pueden presentar insuficiencia cardiaca congestiva, o cianosis, dependiendo de la válvula principal o vaso sanguíneo que se encuentre implicado.

Algunos rabdomiomas se localizan muy cerca del sistema de conducción del corazón (23%), ocasionando arritmias, principalmente taquicardia supraventricular o bloqueo atrioventricular de primer a tercer grado, lo cual puede ocasionar muerte súbita.

Afortunadamente la mayoría de los rabdomiomas no crecen con el paso del tiempo, se vuelven ya sea mas pequeños o permanecen de un tamaño estable. Se ha visto que en paciente con esclerosis tuberosa que reciben tratamiento

con hormona de crecimiento, estos tumores pueden incrementar como efecto secundario de la misma, por lo que deben ser monitorizados con ecocardiogramas.

A menos que exista compromiso hemodinámico se encuentra indicada la extracción quirúrgica de los tumores. Aunque en la mayoría de los casos no se requiere la extirpación quirúrgica. (10,11).

MANIFESTACIONES RENALES EN ESCLEROSIS TUBEROSA.

Más del 80% de las personas con esclerosis tuberosas manifiestan algún tipo de enfermedad renal, siendo tres los principales padecimientos renales: Quistes renales, angiomiolipoma renal y carcinoma de células renales.

1.- QUISTES RENALES:

Se presentan en un 20%, son pequeños y no se manifiestan hasta llegar a la vida adulta. Cuando se presenta una gran cantidad de quistes pueden manifestarse signos y síntomas renales, principalmente hipertensión. Se desconoce el mecanismo de formación de los quistes renales, sin embargo, se piensa en el efecto de supresión tumoral que ejerce el gen TSC2 principalmente, ya que se encuentra localizado en el cromosoma 16, al igual que el gen de la enfermedad poliquística, por lo que se concluye que los quistes son resultado de un crecimiento excesivo de células epiteliales que forman el revestimiento de los quistes.

2.- ANGIOMIOLIPOMAS RENALES:

Los angiomiolipomas tiene este nombre debido a que consisten de vasos sanguíneos, músculo liso y grasa. Se presentan en un 50-80% de los pacientes con esclerosis tuberosa. Tienden a ser múltiples y bilaterales en el 80% de los casos. Por la presencia de grasa se pueden distinguir mediante resonancia magnética de otros tumores renales. La evolución de la enfermedad renal depende de los síntomas asociados con los angiomiolipomas y de el tamaño de los mismos (menos de 4 cm a 4.5 cm aproximadamente). EL 90 % de personas con tumores mayores de 4.5 cm de diámetro presentan síntomas, los que incluyen dolor abdominal, lumbalgia, náusea, vómito y fiebre. En niños se presenta principalmente lumbalgia, hidronefrosis, hematuria y disminución de la función renal. Por esto, se recomienda realizar TAC, RM, USG renal de control en los pacientes con Esclerosis Tuberosa y algún síntoma renal.(12.13)

3.- CARCINOMA DE CELULAS RENALES:

Se ha visto en numerosos estudios, que el carcinoma de células renales se presenta en edades mas tempranas en pacientes con esclerosis tuberosa, que en aquellos que no la padecen. Sin embargo, aun no se conoce la incidencia adecuada de esta enfermedad. (12)

MANIFESTACIONES OFTALMICAS EN LA ESCLEROSIS TUBEROSA.

Campbell describió en 1905 por primera vez la implicación de los ojos en la esclerosis tuberosa. Los angiofibromas faciales pueden implicar los párpados de personas con esclerosis tuberosa, aunque esto es muy raro. Se considera

que el 13% de los pacientes presentan signos no retinales, 49% presentaron hamartomas de la retina o nervio óptico

1.- HAMARTOMA:

El tipo más común de hamartoma de la retina es una lesión que es relativamente plana, superficie lisa, color salmón a salmón grisácea, semitransparente y de forma oval con límites distintos. Pueden ser simples o múltiples.

2.- LESION MULTINODULAR ELEVADA:

El segundo tipo de hamartoma es la clásica lesión multinodular elevada que se reconoce con facilidad y que se asemeja a granos de tapioca, huevos de salmón o moras. Los tumores se caracterizan por racimos de pequeños gránulos, quistes o nódulos brillantes. Se localizan comúnmente cerca del margen del disco de la retina, aunque también pueden observarse en el centro de la retina. Este tipo de tumor se puede encontrar en el 50% de los pacientes.

3.- TUMOR TRANSICIONAL O MIXTO:

Se presenta en 12% de los pacientes, coaracterísticas similares a las 2 descritas previamente.

4.- TRASTORNOS PIGMENTARIOS DE LA RETINA:

26% de los pacientes poseen lesiones despigmentadas de la retina en lesiones en sacabocados, semejantes a las maculas hipomelanocíticas despigmentadas observadas en la piel.

Generalmente los cambios en la retina no crecen ni cambian con la edad. La pérdida visual puede asociarse con hamartomas de la retina, puede desarrollarse a partir de la implicación del nervio óptico o retina, o de tumores intracraneales en el cerebro . (14,15).

MANIFESTACIONES PULMONARES DE LA ESCLEROSIS TUBEROSA.

La implicación pulmonar en la esclerosis tuberosa compleja, predomina en mujeres, generalmente se presenta en la edad adulta y existen dos formas principalmente: Linfangiomatosis y la hiperplasia de neumocito multifocal micronodulado.

1.- LINFANGIOMATOSIS:

Se presenta generalmente al inicio de la pubertad y en la menopausia. Se caracteriza por un tipo inusual de célula muscular que invade los pulmones, vías respiratorias, y vasos sanguíneos y linfáticos. Con el tiempo, estas células musculares destruyen los pulmones y dificultan el intercambio alveolo arterial, ocasionando hipoxemia. Los pacientes pueden presentar diversos quistes, que varían en tamaño, estos pueden encontrarse vacíos o con líquido quiloso.

Estos quistes pueden ser únicos o múltiples. Los únicos pueden ser silentes, o pueden romperse ocasionando neumotórax. Si los quistes son múltiples, pueden presentar datos de insuficiencia respiratoria o hipertensión pulmonar.

2.- HIPERPLASIA DE NEUMOCITO MULTIFOCAL MICRONODULADO:

Consiste en un crecimiento excesivo de los neumocitos hacia los pequeños nódulos. Suelen ser asintomáticos.

NEUROIMAGEN EN ESCLEROSIS TUBEROSA.

Las imágenes radiológicas cerebrales incluyen tuberosidades corticales en cerebro o cerebelo. Otros hallazgos incluyen nódulos subependimarios, neuronas heterotópicas displásicas, las cuales se ven como líneas de migración (lesión axonal difusa); y también se ven astrocitomas de células gigantes.(1)

Los nódulos subependimarios están presentes en más del 80% de los pacientes, y comúnmente se encuentran calcificados. En la resonancia magnética se visualizan en el T1, y se visualizan al lado de los ventrículos laterales. (1)

DIAGNOSTICO DE LA ESCLEROSIS TUBEROSA.

El diagnóstico es principalmente clínico, en base a criterios mayores y menores establecidos. También se recomienda el examen genético de TSC1 y TSC2, aunque en 30% de los pacientes, este puede ser negativo. (1)

CRITERIOS PRIMARIOS

- Angiofibromas faciales
- Fibromas ungueales o periungueales de Koenen múltiples.
- Tuberosidades corticales (confirmación histológica).
- Nódulos subependimarios en nódulos de parafina.
- Astrocitoma subependimario de células gigantes.
- Nódulos subependimarios múltiples calcificados con protrusión intraventricular (evidencia radiológica).
- Astrocitomas múltiples de retina.

CRITERIOS SECUNDARIOS:

- Enfermedad en familiar de primer grado.
- Rbdomioma cardiaco (confirmación radiológica o histológica).
- Manchas acrómicas de retina (facoma).
- Tuberosidades corticales (confirmación radiológica).
- Nódulos subependimarios no calcificados (confirmación radiológica).
- Placas en “piel de lija” (nevus de tejido conectivo).
- Linfangiomatosis pulmonar (confirmación histológica).
- Angiomiolipoma renal (confirmación radiológica o histológica).
- Quistes renales (confirmación histológica).

CRITERIOS TERCIARIOS:

- Manchas hipopigmentadas en “hoja de fresno” (tres o mas).

- Leucoderma macular o “lesiones en confeti”.
- Quistes renales (evidencia radiológica).
- Lesiones múltiples en el esmalte dental.
- Hamartomas polipoides rectales (confirmación histológica).
- Quistes óseos (confirmación radiológica).
- Linfangiomatosis pulmonar (confirmación radiológica).
- Heterotopías de la sustancia blanca o líneas de migración (evidencia radiológica).
- Fibromas gingivales.
- Hamartomas en otros órganos (confirmación histológica).
- Espasmos infantiles.

El **diagnóstico definitivo** se establece con un criterio primario o dos criterios secundarios o bien un criterio secundario mas dos terciarios.

El **diagnóstico probable** se establece con un criterio secundario mas uno terciario o bien con tres criterios terciarios.

El **diagnostico de sospecha** se establece con solo un criterio secundario o dos terciarios.

Cuando el diagnóstico es difícil, una historia clínica cuidadosa y detallada, y una exploración física en busca de estigmas cutáneos, nos orientaran mas. Si además encontramos espasmos infantiles o autismo, se deberá solicitar una resonancia magnética. Si los hallazgos en la resonancia magnética, o los hallazgos faciales son inadecuados para establecer el diagnóstico, entonces, se recomienda un examen de la retina, en busca de hamartomas o bien, un ultrasonido renal. La ecocardiografía no orienta después de los 2 años de edad,

ya que los rabdomiomas puede revertir conforme avanza la edad. Una vez que se diagnostica esclerosis tuberosas, se debe realizar un examen del neurodesarrollo completo, un examen oftalmológico, electrocardiograma, ultrasonido renal y resonancia magnética. (1)

TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS TUBEROSA.

Generalmente después del diagnóstico, los pacientes requieren tratamiento para las crisis convulsivas, rehabilitación para el retraso mental y el autismo, y en ocasiones, tratamiento farmacológico. (1)

Fuera de los antiepilépticos no existe un tratamiento específico que evite el deterioro de la función mental de los pacientes con esclerosis tuberosa, sin embargo, en más del 30% de los pacientes, se desarrolla epilepsia refractaria ameritando manejo quirúrgico.

Las lesiones del SNC en la esclerosis tuberosa se consideran progresivas, por lo que algunos neurocirujanos no apoyan la resección quirúrgica de dichas lesiones como tratamiento de la enfermedad, Sin embargo, diversos estudios han demostrado que tanto en pacientes con lesiones únicas como múltiples la evolución de las crisis convulsivas se modifica al remover quirúrgicamente los focos epileptogénicos primarios. Los pacientes con esclerosis tuberosa y epilepsia refractaria podrían beneficiarse con la tuberectomía múltiple.

Aunque estén presentes lesiones múltiples, la actividad epiléptica proviene de una o dos de las lesiones, por lo que posterior a su resección, hay mejoría en el control de las crisis. El éxito de la cirugía implica un estudio preoperatorio que incluye una monitorización con video electroencefalograma transoperatorio, es

útil para determinar la extensión de la resección, ya que aunque las lesiones parecen bien delimitadas en los estudios de neuroimagen la corteza adyacente a la lesión puede tener actividad epiléptica.

El tratamiento quirúrgico es de utilidad cuando el foco epileptogénico está localizado, sin embargo, muchos pacientes presentan múltiples focos epileptógenos, en estos pacientes se considera la estimulación del nervio vago como otra opción al tratamiento.

PRONOSTICO.

La evolución de la enfermedad depende de los órganos involucrados, y del grado de afección. Las familias ameritan consejo genético y los pacientes requieren soporte educativo y emocional, además de tratamiento cosmético en caso de angiofibromas, seguimiento neurológico ante el riesgo de desarrollar hidrocefalia obstructiva. También se han descrito alteraciones endocrinas como pubertad precoz, intolerancia a la glucosas e hipotiroidismo.

La esclerosis tuberosa es una enfermedad neurológica frecuente e importante, cuyas manifestaciones neurológicas son el motivo de primera consulta médica, por lo que es importante conocer las características clínicas de la mismas, identificar los criterios diagnósticos, distribución por edad, sexo, y sobre todo, el manejo farmacológico que se pueda ofrecer a el paciente, así como la calidad de vida del mismo.

El objetivo del presente estudio fue describir las características clínicas de la Esclerosis Tuberosa en pacientes que reciben atención en el Hospital

Pediátrico Legaria, en el periodo comprendido del 1° de enero del 2000 hasta el 30 de julio del 2006.

II. MATERIAL Y METODOS

Se realizo un estudio clinico-epidemiológico, observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo.

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes con el diagnóstico establecido de Esclerosis Tuberosa y edad comprendida entre 1 y 15 años, en el periodo comprendido de Enero del 2000 a Junio del 2006, atendidos en el Hospital Pediátrico Legaria, para lo cual se aplicó una cédula de recolección de datos, en la cual se encuentran comprendidas las siguientes variables:

- 1.-SEXO
- 2.-EDAD
- 3.-SIGNOS NEURO CUTÁNEOS
- 4.-SIGNOS CARDIACOS
- 5.-SIGNOS RENALES
- 6.- SIGNOS PULMONARES
- 7.- RETRASO PSICOMOTOR
- 8.- CRISIS CONVULSIVAS

Utilizando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de Inclusión:

- 1.- Pacientes con diagnóstico establecido de esclerosis tuberosa.
- 2.- Edad menor de 15 años.
- 3.- Registro de atención del 01 de enero del 2000 a 30 de julio del 2006.

Criterios de Exclusión:

- 1.- Pacientes con diagnóstico aun no definido.
- 2.- Pacientes mayores de 15 años

Criterios de Eliminación:

- 1.- Información incompleta en expediente clínico.

La información se representa en forma de gráficas y tablas, para su análisis se utilizó estadística descriptiva.

Se trata de un estudio sin riesgo desde el punto de vista ético.

III.-RESULTADOS.

Se revisaron un total de 7 expedientes, no se excluyo a ninguno ya que todos cumplieron con los criterios de inclusión.

La distribución en cuanto a sexo, fueron 5 pacientes masculinos (71.41%) y 2 pacientes femeninos (28.57%). (Gráfica/Tabla 1), encontrándose una razón Hombre:Mujer= 2.5:1

En cuanto a la distribución por edad, la cual se midió en meses, se encontró lo siguiente: de 1 a 6 meses: 1 paciente (14.28%); de 7 a 12 meses: 2 pacientes (28.57%); 13 a 24 meses: 1 paciente (14.28%); 24 a 48 meses : 1 paciente (14.28%); 48 a 96 meses: 2 pacientes (28.57%) (Tabla/Gráfica 2).

En solo 1 paciente se encontró antecedente familiar de esclerosis tuberosa.

La distribución de los angiofibromas fue la siguientes: solo 2 pacientes (28.57%) los presentaron, contra 5 (71.42%) que no los presentaron (Tabla/Gráfica 3). La edad de presentación en estos 2 pacientes fueron 7 y 8 años.

En cuanto a las maculas hipomelánicas estas se encontraron en los 7 pacientes (100%), aunque no se encontró la localización de las mismas (Tabla/Gráfica 4).

El "patrón de confeti" se encontró en 4 pacientes (57.14%) y 3 no lo presentaron (42.85%). (Tabla/Gráfica 5).

El retraso psicomotor se encontró en 6 pacientes (85.71%), y 1 no lo presentó (14.28%). (Tabla/Gráfica 6).

Las crisis convulsivas se encontraron en los 7 pacientes (100%), siendo la edad de inicio la siguiente: 1 a 6 meses: 4 pacientes (57.14%), y 7 a 12 meses: 3 pacientes (42.85%) (Tabla/Gráfica 7). La distribución de las mismas en cuanto al tipo es la siguiente: Parciales 2 pacientes (28.57%), Generalizadas 5 pacientes (71.42%). (Tabla/Gráfica 8).

La distribución de las crisis parciales fue la siguiente: Simples motoras: 1 (50%), simples complejas: 1 (50%). (Tabla/Gráfica 9).

Las crisis generalizadas se distribuyeron de la siguiente forma: Espasmos: 1 (20%); mioclonias: 1 (20%), tónicas: 2 (59%), tónico clónicas: 1 (20%). (Tabla/Gráfica 10).

En cuanto al tratamiento se encontró que 3 pacientes (42.85%), respondieron a monoterapia y 4 a politerapia (57.14%) (Tabla/Gráfica 11). Los fármacos más utilizados fueron los siguientes: Valproato: 4 (57.14%), Carbamazepina 3 (42.85%), Fenobarbital: 1 (14.28%), Fenitoina: 1 (14.28%), Otros: 1 (14.28%) (Tabla/Gráfica 12).

La TAC no se realizó en 2 pacientes (28.57%), y sí en 5 de ellos (71.42%), de estos últimos, en 4 de ellos se encontraron calcificaciones periventriculares (80%), y 2 se encontraron normales (20%) (Tabla/Gráfica 13).

No se encontraron pacientes que presentaran fibromas periungueales, nódulos subependimarios, rabdomiomas cardiacos, linfangiomatosis pulmonares, ni quistes renales.

IV.-DISCUSIÓN

En este estudio se identificaron algunas de las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad, si bien es cierto que es una patología que no se presenta con frecuencia, los resultados obtenidos nos orientan hacia el tamizaje y diagnóstico de la enfermedad.

En los resultados se encontró franco predominio masculino respecto al femenino (71.41% contra 28.57%), aunque en la literatura revisada no se encuentra una diferencia en cuanto a sexo. (2). En la correlación de la distribución por edad, se encontró que predomina en los lactantes, sin embargo tampoco en las referencias se detecta predominio en cuanto a edad, esta es importante para la presentación de los síntomas. Llama la atención que solo se documentó en un paciente herencia familiar, ya que en la literatura encontramos el factor genético como una causa importante de la enfermedad (3,4).

De las características clínicas analizadas, se detectó que los angiofibromas solo se presentaron en 2 pacientes, y en edad escolar; en cuanto a frecuencia encontrada , esta no contrasta con la literatura, en este estudio se obtuvo una frecuencia de 28.57% contra el 80% reportado en la literatura, sin embargo, en cuanto a edad de presentación recordemos que los angiofibromas suelen aparecer hasta la pubertad, por lo que tomando en cuenta que la población del estudio fue principalmente de lactantes, es esperado que no se hayan

encontrado en todos los pacientes, y sin embargo, si se presentan en pacientes escolares, cercanos a la pubertad. (1,5).

Las máculas hipomelanocíticas se encontraron en el 100% de los pacientes, contrastando con lo reportado en la revisión (90%), aunque se sabe que no son patognomónicas de la enfermedad, si orienta, junto con el resto de las características hacia el diagnóstico. (1). De igual forma, el “patrón de confeti” se encontró en 57.41% de los pacientes, y lo reportado en la literatura es de un 80%. (1).

En cuanto a retraso psicomotor este se encontró en 85.71% de los pacientes, aunque no fue posible identificar si se trataba de un retraso leve, moderado o severo, sin embargo, se asocio a crisis convulsivas, lo cual nuevamente se corrobora con lo revisado en la literatura (1,5).

Las crisis convulsivas se encontraron en el 100% de los pacientes, lo cual coincide con la literatura mundial, sin embargo, el tipo de crisis convulsivas no fue el mismo que el reportado. Cabe señalar que los espasmos infantiles son las crisis convulsivas más frecuentes en pacientes con Esclerosis Tuberosa, (1,7), aún así, solo se reportó paciente con espasmos infantiles, siendo en este estudio más frecuentes las crisis generalizadas (71.42%), y de estas, las más frecuentes fueron las tónicas (50%).

En cuanto a edad de presentación, se identificó que el 100% se presentaron en la lactancia, lo cual se corrobora con lo reportado en la literatura mundial (1,5,7).

Con respecto al tratamiento se encontró que el 57.14% de los pacientes requirieron politerapia, considerando que las crisis convulsivas suelen ser de difícil control, por lo que nuevamente, se coincide con lo reportado en la literatura, con respecto a los agentes más utilizados para el control de las crisis se encontró el valproato de magnesio (57.14%), posteriormente se encontró la carbamazepina, la fenitoina, el fenobarbital y otros (entre estos, clozaepam), lo cual contrasta con los reportes, ya que se menciona que es la vigabatrina el anticonvulsivo más utilizado (1,7).

En cuanto a la tomografía de cráneo, se realizó solo a 5 pacientes (71.4%), y de estos, los principales hallazgos fueron las calcificaciones periventriculares (80%); solo el 20% se reportó normal. Se realizó Resonancia Magnética a uno de los pacientes, en la cual se corroboró la presencia de las calcificaciones.

Aplicando los criterios diagnósticos, solo podemos establecer diagnóstico de sospecha en nuestros pacientes, ya que no cubren todos los criterios para hacer el diagnóstico de certeza, sin embargo, ante la presencia de máculas, crisis convulsivas y retraso psicomotor, muy probablemente se trate de una Esclerosis Tuberosa, por lo que se debe de iniciar un protocolo de estudio para la misma, el cual incluye: realización de tomografía, solicitar ecocardiograma para descartar afección cardíaca, radiografía de tórax, pruebas de función renal y de ser posible un ultrasonido renal para descartar la presencia de riñones poliquísticos. Además, realizar fondo de ojo, ya que se encontró que este último, a pesar de ser una herramienta de fácil acceso y uso, no se realizó en ninguno de los pacientes.

V.-BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kandt, Raymond S. Tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis type 1: the two most common neurocutaneous diseases. **Neurologic Clinics of North American**. 2003. Vol. 20, 983-1004.
- 2.- Goetz. **Textbook of clinical Neurology**, 2da. Ed., Estados Unidos, EL Sevier, 2003.
- 3.- Narayanan, Vinodh. Tuberous Sclerosis Complex: Genetics to Patogénesis. **Pediatrics Neurology**. 2003, Vol. 29:404-409.
- 4.- Papakonstantinou, Eleni, et. Al. Expresión of matriz metalloproteinases and endogenous tissue inhibitors in skin lesions from patients with tuberous sclerosis. **Journal American Academy of Dermatology**. 2004, Vol 51, 526-533.
- 5.- Habif. **Clinical Dermatology**, 4ta. Ed. Estados Unidos, Mosby, 2004
- 6.- Ess. Kevin, C., et. Al. Developmental origin of subependymal giant cell astrocytoma in tuberous sclerosis complex. **Neurology**. 2005, Vol. 64: 1446-1449.
- 7.- Goh, Suzzane, et.al. Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sckerosis complex. **Neurology**. 2005, Vol. 65: 235-238.
- 8.- Huntsman, Richard J. et al, **Pediatric neurology**. 2006, vol. 34: 231-234.
- 9.- Tworetzky, Wayne, et. Al. Association between cardiac tumors and tuberous sclerosis in the fetus and neonate. **American Journal Cardiology**. 2003, Vol.92: 487-489.
- 10.- Badre, Rima S., et. Al. Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outocme, and incidence of associated tuberus sclerosis complex. **Journal Pediatrics**. 2003, vol 143: 620-624.

11.- **Tuberous Sclerosis Alliance**. Hearth manifestations in tuberous Sclerosis Complex, United States, June 2006, Lantin, Regina L. MD.

12.- **Tuberous Sclerosis Alliance**. Renal manifestations in tuberous Sclerosis Complex, United States, June, 2006, Petri, Elizabeth, MD.

13.- Williams, Jarrod M. Embolization of renal angiomyolipomata in patients with tuberous sclerosis complex. **American Journal Kidney Disease**. 2006. Vol. 47. No 1: 95-102.

14.- **Tuberous Sclerosis Alliance**. Eye involvement in Tuberous Sclerosis Complex, United states, June 2006, Schumacher Foundation.

15.- Yanoft. **Ophthalmology**, 2da. Edición, Estados Unidos, Mosby, 2004.

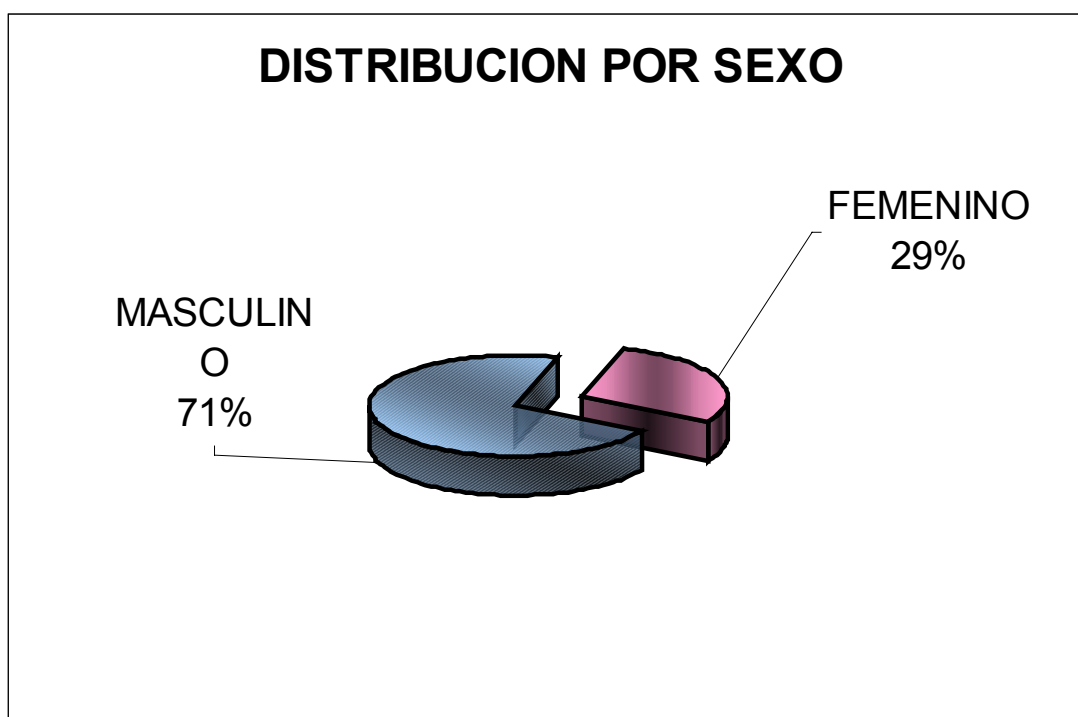
ANEXOS

TABLA 1.
DITRIBUCION POR SEXO

SEXO	N	%
MASCULINO	5	71.41%
FEMENINO	2	28.57%

Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

GRAFICA 1



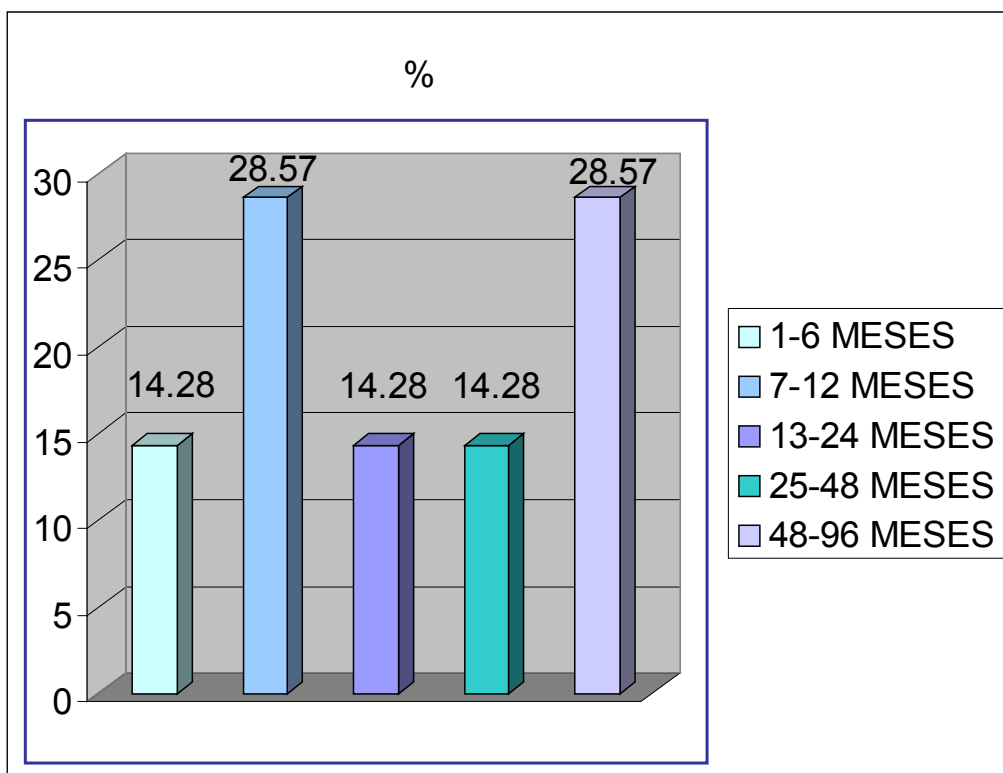
Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

TABLA 2
DISTRIBUCIÓN POR EDAD

EDAD	N	%
1-6 meses	1	14.28%
7-12 meses	2	28.57%
13-24 meses	1	14.28%
24-48 meses	1	14.28%
48-96 meses	2	28.57%

Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

GRAFICA 2
DISTRIBUCIÓN POR EDAD.



Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

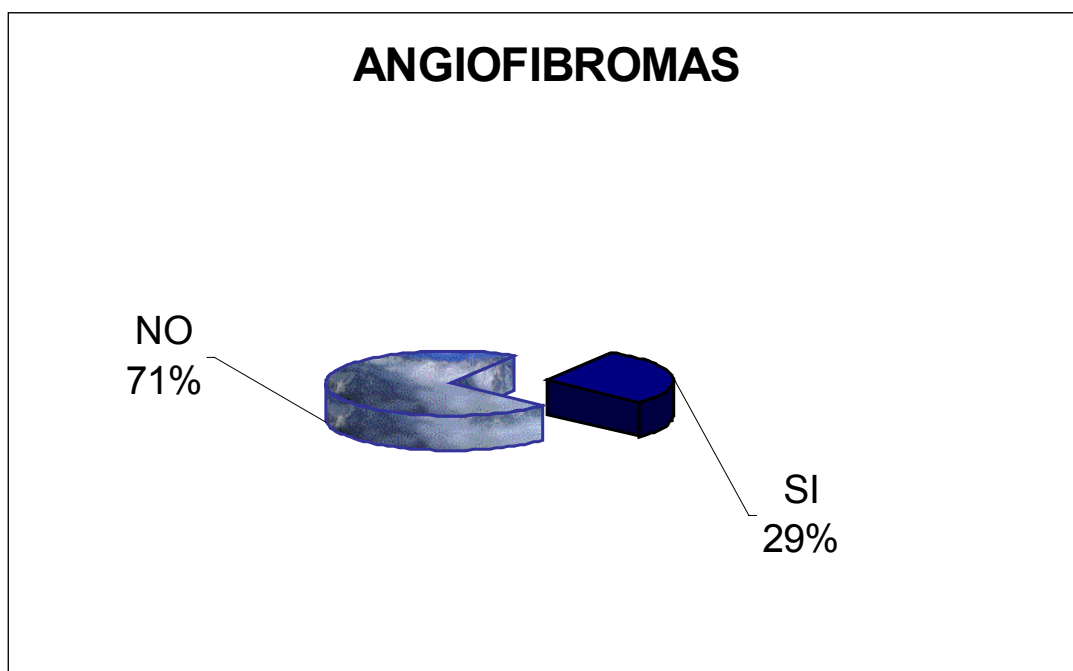
TABLA 3

DISTRIBUCIÓN DE ANGIOFIBROMAS

ANGIOFIBROMA	N	%
SI	2	28.57%
NO	5	71.42%

Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

GRAFICA 3.



Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

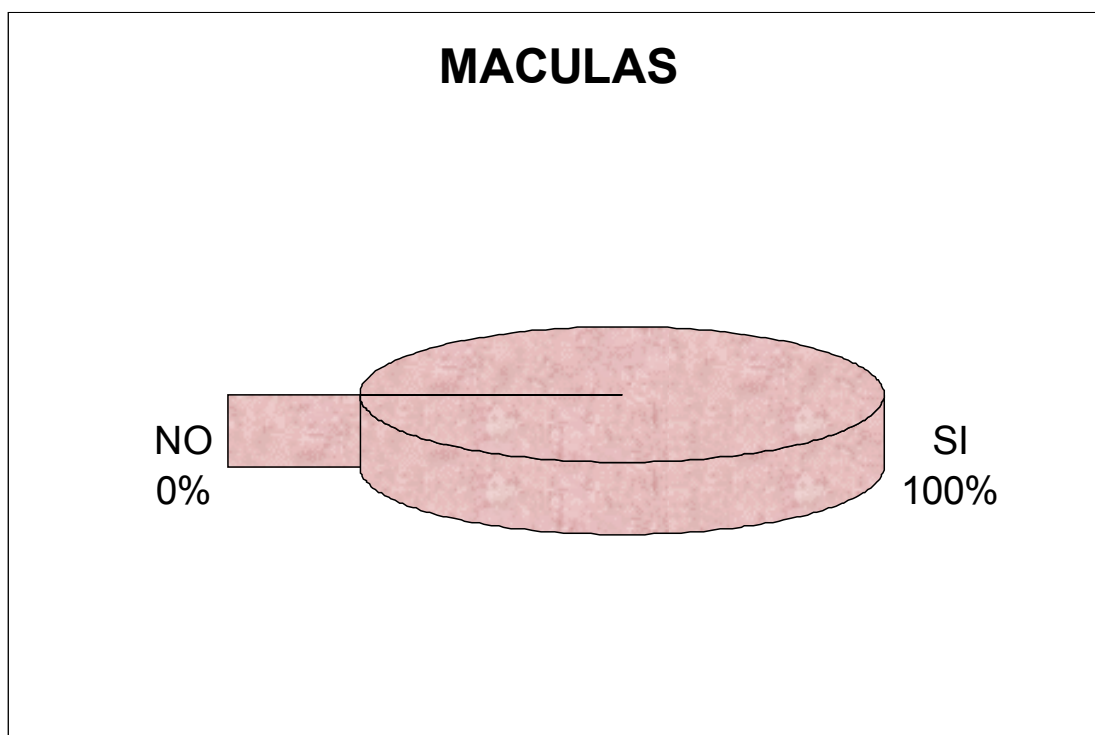
TABLA 4

DISTRIBUCIÓN DE MACULAS HIPOMELANOCITICAS.

MACULAS HIPOMELANOCITICAS	N	%
SI	7	100%
NO	0	0

Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

GRAFICA 4



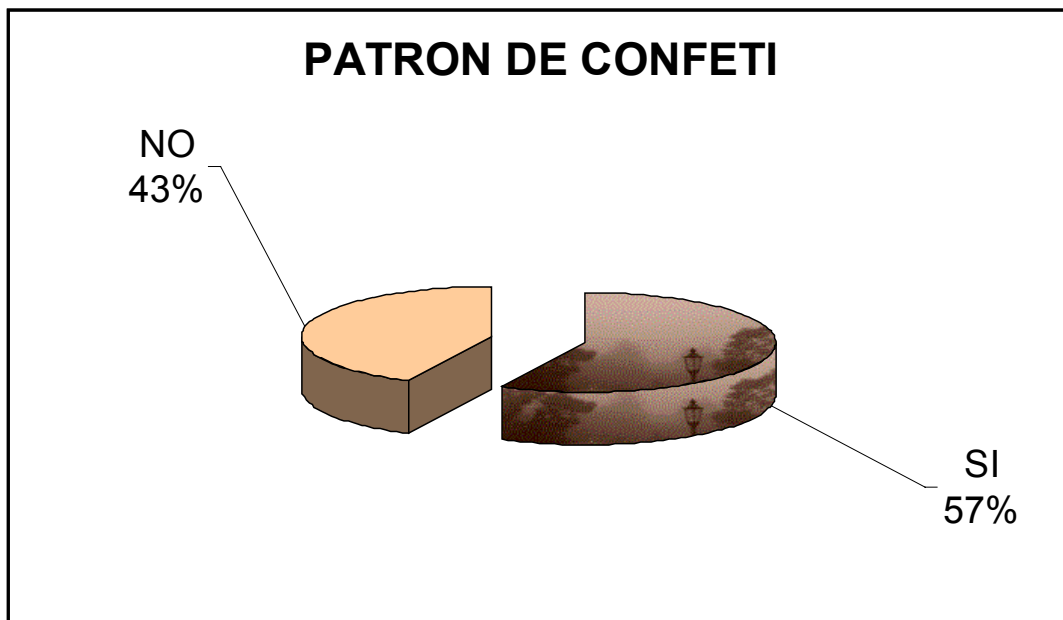
Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

TABLA 5
DISTRIBUCIÓN DE PATRON DE CONFETI

PATRON CONFETI	N	%
SI	4	57.14%
NO	3	42.85%

Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

GRAFICA 5.



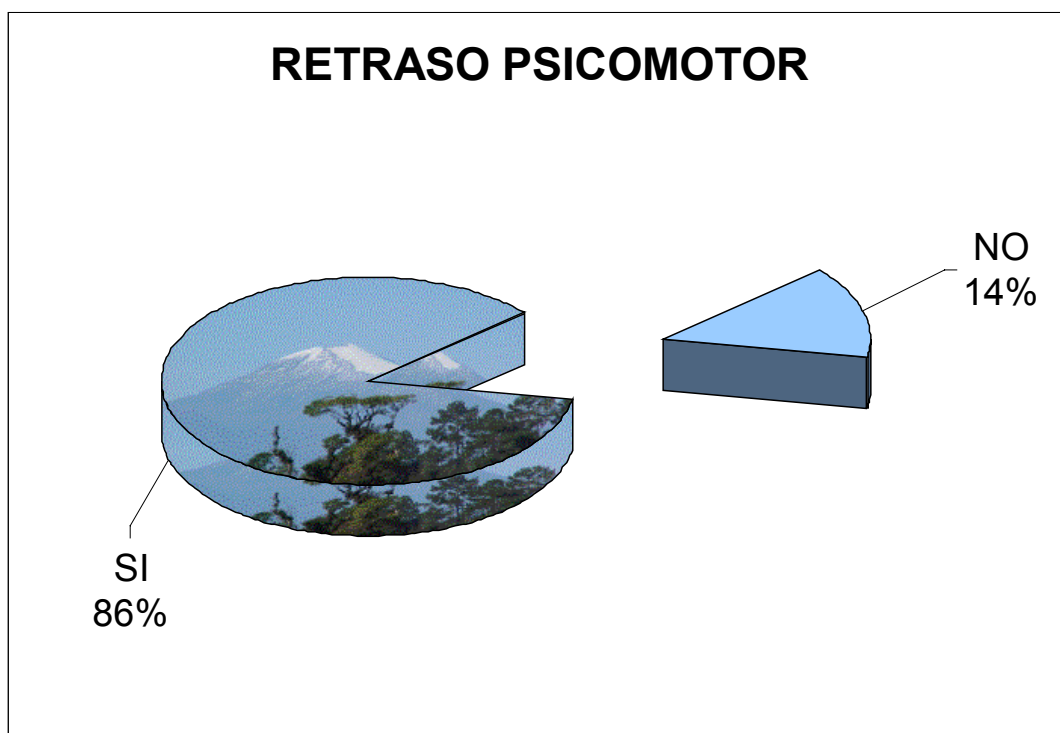
Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

TABLA 6

RETRASO PSICOMOTOR	N	%
SI	6	85.71%
NO	1	14.28%

Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

GRAFICA 6.



Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

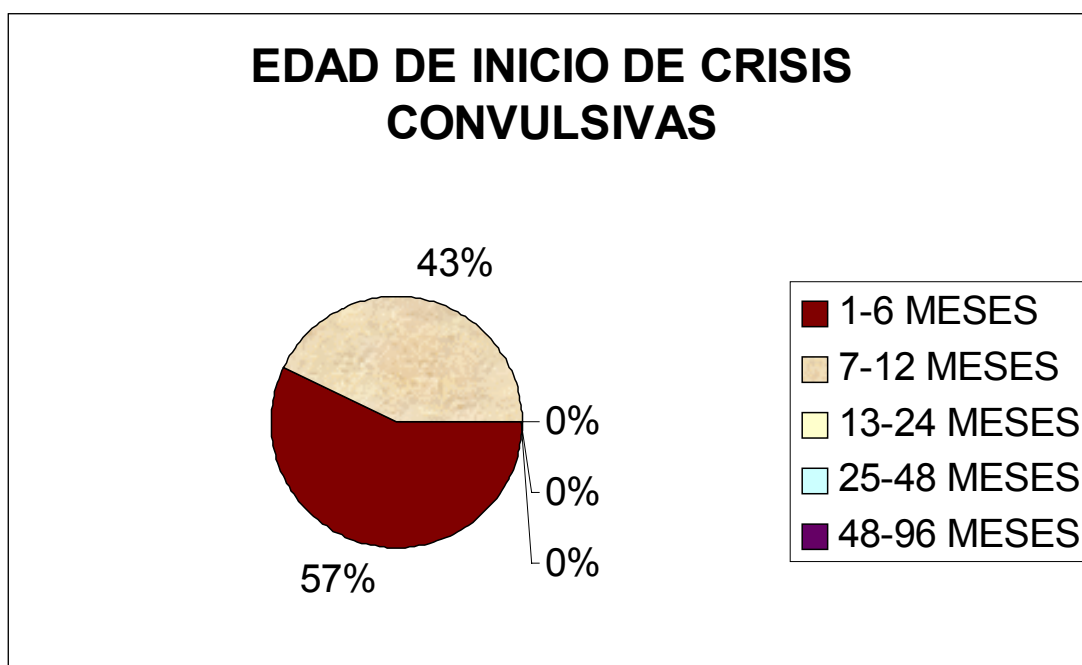
TABLA 7

EDAD DE INICIO	N	%
1-6 meses	4	57.14%
7-12 meses	3	42.85%
13-24 meses	0	0
25-48 meses	0	0
49-96 meses	0	0

Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

GRAFICA

7



Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

TABLA 8

DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO A TIPO DE CRISIS

TIPO DE CRISIS	N	%
PARCIALES	2	28.57%
GENERALIZADAS	5	71.42%

Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

GRAFICA 8



Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

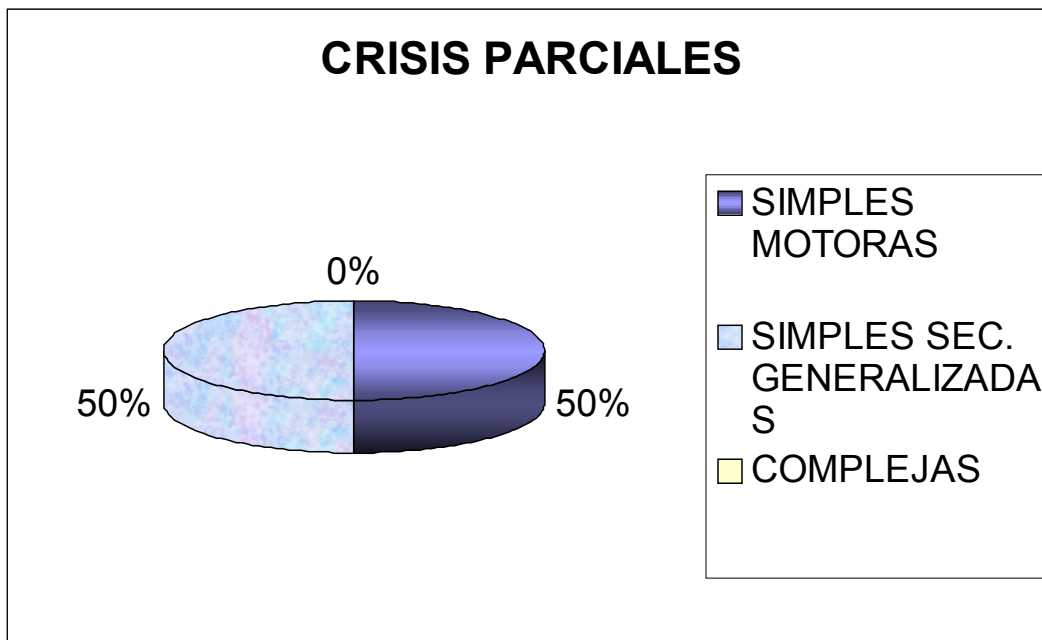
TABLA 9.

DISTRIBUCIÓN DE CRISIS PARCIALES.

TIPO DE CRISIS	N	%
SIMPLES MOTORAS	1	50%
SIMPLES SEC. GENERALIZADAS	1	50%
COMPLEJAS	0	0

Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

GRAFICA 8



Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

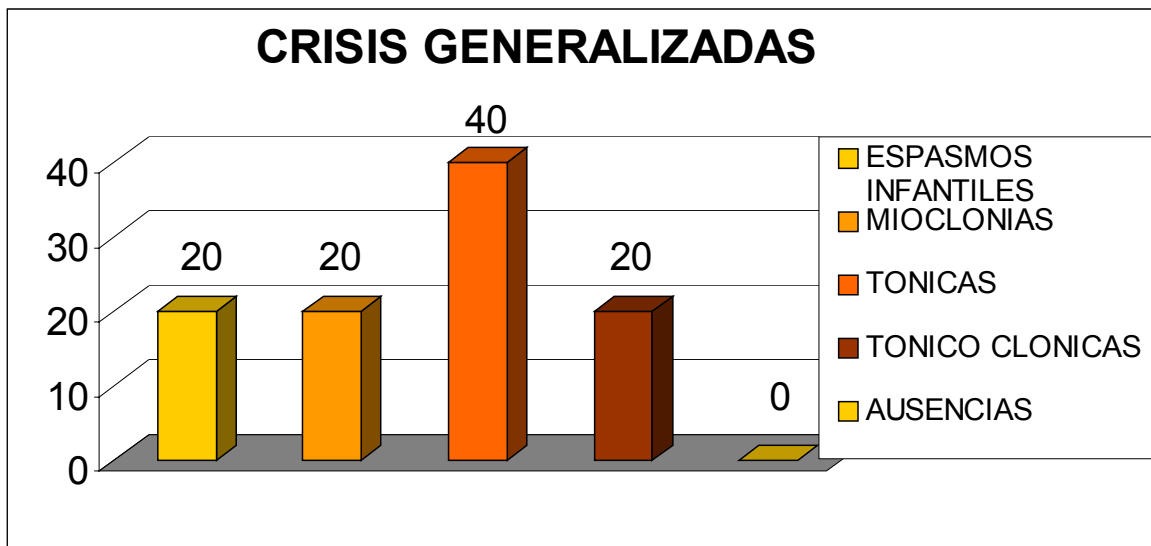
TABLA 10

DISTRIBUCIÓN DE CRISIS GENERALIZADAS

TIPO DE CRISIS	N	%
ESPASMOS	1	20%
MIOCLONIAS	1	20%
TONICAS	2	40%
TONICO CLONICAS	1	20%
AUSENCIAS	0	0

Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

GRAFICA 10



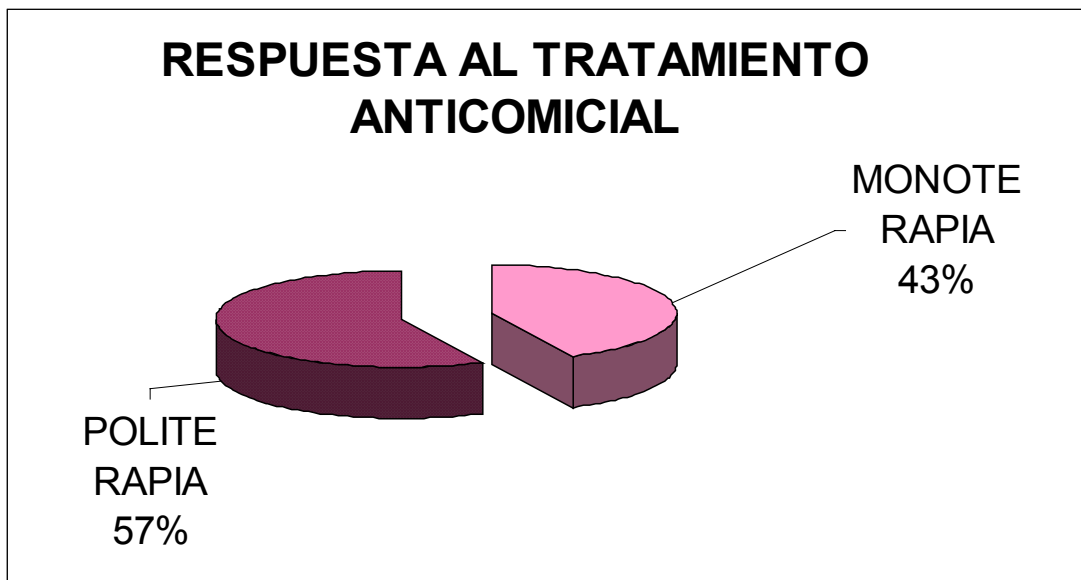
Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

TABLA 11
RESPUESTA A TRATAMIENTO

TRATAMIENTO	N	%
MONOTERAPIA	3	42.85%
POLITERAPIA	4	57.14%

Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

GRAFICA 11



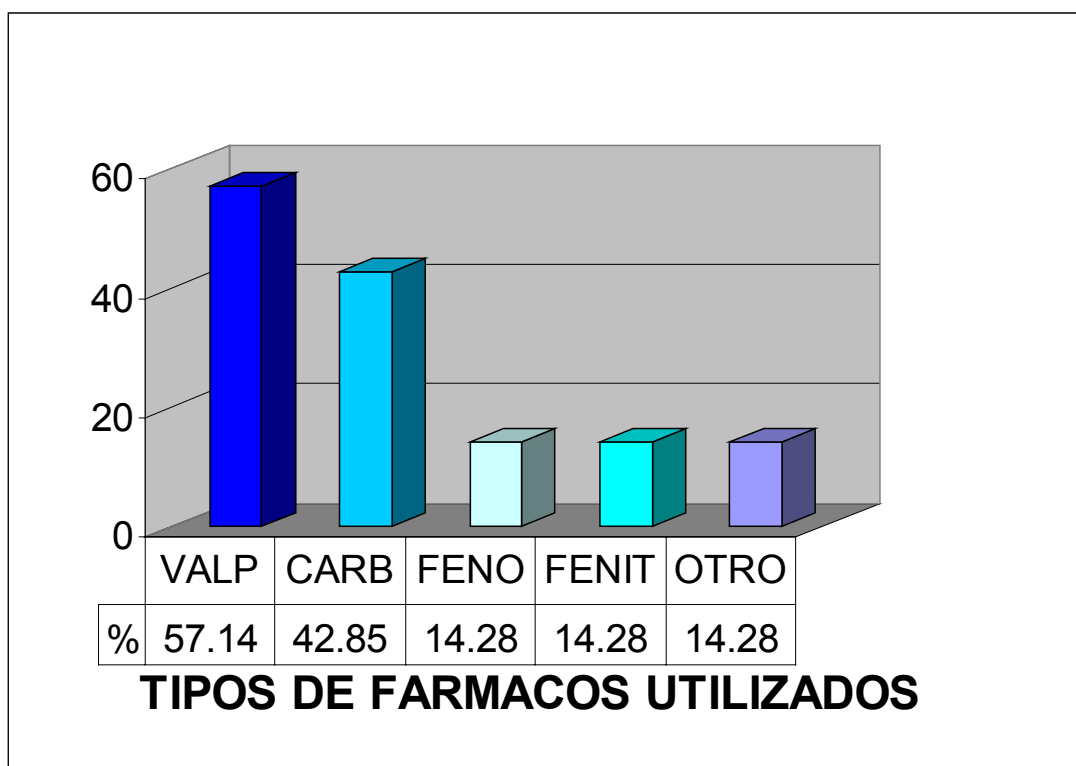
Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

TABLA 12
FÁRMACOS UTILIZADOS

FARMACO	N	%
VALPROATO	4	57.14%
CARBAMAZEPINA	3	42.85%
FENOBARBITAL	1	14.28%
FENITOINA	1	14.28%
OTROS	1	14.28%

Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

GRAFICA 12



Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

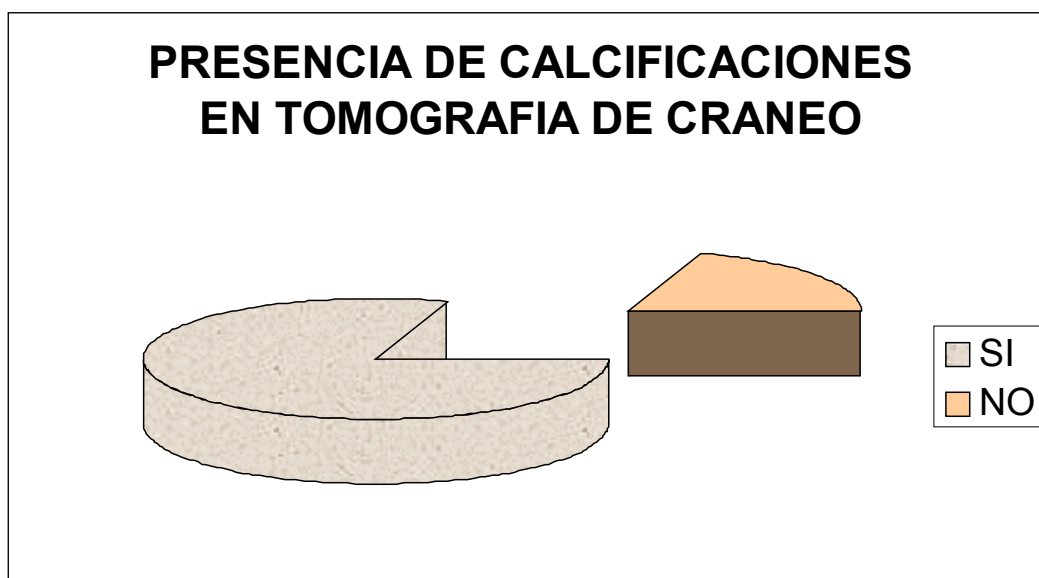
TABLA 13

PRESENCIA DE CALCIFICACIONES EN TAC

TAC	N	%
CALCIFICACIONES	4	80%
NO CALCIFICACIONES	1	20%

Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.

GRAFICA 13



Fuente: Cédula de recolección de datos del expediente clínico, 2000-2006.