



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios en Posgrado e
Investigación

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIO
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO

“Descripción clínica y radiológica de las
manifestaciones neurológicas y
neuropsiquiátricas de los pacientes pediátricos
con Complejo Esclerosis Tuberosa atendidos
en el Centro Médico Nacional 20 de
Noviembre”

Trabajo de investigación que presenta:
Dr. Julio César Ramírez Reyes

Para obtener el Diploma de la Especialidad en:
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

Asesores de Tesis:
Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma
Dra. Martha Orozco Quiyono

No. De Registro de Protocolo:
Año: 2017





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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios en Posgrado e
Investigación

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIO
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO

“Descripción clínica y radiológica de las
manifestaciones neurológicas y
neuropsiquiátricas de los pacientes pediátricos
con Complejo Esclerosis Tuberosa atendidos
en el Centro Médico Nacional 20 de
Noviembre”

Trabajo de investigación que presenta:
Dr. Julio César Ramírez Reyes

Para obtener el Diploma de la Especialidad en:
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

Asesores de Tesis:
Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma
Dra. Martha Orozco Quiyona

No. De Registro de Protocolo:
Año: 2017



RESUMEN

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético autosómico dominante con una incidencia de aproximadamente 1 de cada 5000 a 10.000 nacidos vivos. Es causada por mutaciones en genes separados, TSC1 y TSC2. El CET se caracteriza por el desarrollo de una variedad de tumores benignos en múltiples órganos, incluye al cerebro, corazón, piel, ojos, riñón, pulmón e hígado, con un riesgo aumentado de malignidad. Las lesiones cerebrales características de TSC incluyen hamartomas glioneuronales, también llamados tubérculos corticales, heterotopia de materia blanca, nódulos subependimales y tumores de células gigantes subependimarias, también conocidos como astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGAs). La mayoría de los pacientes con CET tienen epilepsia, y la mitad o más tienen déficits cognitivos y problemas de aprendizaje. El autismo y los comportamientos autistas son comunes en los niños con CET. La identificación de una mutación patogénica en los genes TSC1 o TSC2 es suficiente para hacer un diagnóstico definitivo de TSC. Las pruebas genéticas no son necesarias para los pacientes que cumplen los criterios clínicos de la CET definitiva, pero es útil para confirmar el diagnóstico en individuos con posible CET, para el asesoramiento genético y para identificar a los miembros de la familia en riesgo.

Justificación: El Complejo Esclerosis tuberosa es una enfermedad autonómica dominante que se asocia con afección a diversos órganos, el tratamiento temprano de las manifestaciones neurológicas, disminuyen las secuelas neurocognitivas.

Objetivo: Describir las características clínicas de las manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas de los pacientes pediátricos con CET atendidos en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

Material y métodos: se realizó un estudio transversal, observacional, descriptivo y retrospectivo de los expedientes clínicos de los pacientes con CET bajo seguimiento por parte del servicio de Neurología Pediátrica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

Desde febrero 2017 hasta julio 2017 vaciando los datos recabados en una hoja de recopilación de datos elaborada específicamente para este protocolo de investigación.

ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO
 - 1.1 Definición de problema
 - 1.2 Antecedentes
 - 1.3 Objetivo general
 - 1.4 Justificación

- 2 MATERIAL Y MÉTODOS
 - 2.1 Objetivos específicos
 - 2.2 Diseño
 - 2.3 Grupo de Estudio
 - 2.4 Formato de muestra
 - 2.5 Cédula de recolección de datos
 - 2.6 Descripción general del estudio

3. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN
 - 3.1 Programa de trabajo
 - 3.2 Análisis de datos

4. RECURSOS
 - 4.1 Humanos
 - 4.2 Físicos

5. FINANCIAMIENTO
 - 5.1 Costo de la investigación

6. ASPECTOS ÉTICOS

7. RESULTADOS

8. CONCLUSIONES

9. ANEXOS

1. MARCO TEORICO

1.1. Definición del problema

El Complejo Esclerosis tuberosa es una enfermedad autonómica dominante que se asocia con afección a diversos órganos, el conocimiento de las manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas ayuda al manejo integral de los pacientes con CET y prevenir posibles complicaciones.

1.2. Antecedentes

El Complejo Esclerosis Tuberosa (CET) hace referencia a la enfermedad autosómica dominante conocida como Esclerosis tuberosa (OMIM # 191100). La adición del término complejo (referido por primera vez en 1942 por el patólogo Moolten) realiza énfasis en el compromiso multisistémico y expresión variable de la enfermedad, "puede afectar a cualquier órgano humano, con lesiones bien circunscritas, benignas y no invasivas conocidos como hamartias y hamartomas". El referencia más temprana fue realizada por el patólogo alemán Friedrich Daniel von Ricklinghausen en una necropsia de un recién nacido que había fallecido, en la cual describe que el paciente "tenía muchos miomas sobresaliendo de la superficie interna de las cavidades cardiacas y un gran número esclerosis en el cerebro". No fue sino hasta 1880, que el médico francés Désiré-Magloire Bourneville (1880-1909), quien realizó el primer informe detallado de las características cutáneas típicas, anormalidades neurológicas y sistémicas del CET en un adolescente de 15 años de edad, quien padecía epilepsia y mentalmente discapacitado. En el examen cerebral post-mortem Bourneville encontró áreas endurecidas, elevadas y de aspecto nacarado de mayor densidad que la corteza circundante, así como tumores blancos nodulares incrustados en el cuerpo estriado y sobresaliendo en los ventrículos laterales. Bourneville acuñó el término de esclerosis tuberosa (debido a la consistencia parecida de patata de las áreas escleróticas en muchas circunvoluciones). Entre los años 1880-1900 Bourneville y Brissaud informaron sobre un total de diez pacientes y enfatizaron la

asociación del CET cerebral con tumores renales. Los estudios histopatológicos de las lesiones cerebrales comenzaron a inicios del siglo XX, con Pellizzi quien enfatizó la naturaleza displásica de las lesiones cerebrales (arquitectura cortical desordenada, heterotopias y mielinización defectuosa) y continuó con Perusini (1905) describiendo la asociación de lesiones cerebrales, renales y cardíacas con angiofibromas faciales. En 1905 Campbell describió los hallazgos oculares asociados al CET y en 1908 Heinrich Vogt describió la triada que recibe su nombre, que consiste en convulsiones, discapacidad mental y adenoma sebaceum. Kirpicznik (1910) y Berg (1913) señalaron por primera vez la naturaleza hereditaria del CET. En 1924 Marcus, con el descubrimiento de los rayos X describió las calcificaciones intracraneales. El avance en las técnicas de imagen proporcionó una metodología para el diagnóstico que ayudaron a establecer los nuevos criterios diagnósticos del CET, aumentando las estimaciones de la prevalencia en la población general, los casos con fenotipos más leves y en pacientes sin síntomas neurológicos (en su mayoría familiares de pacientes previamente diagnosticados) fueron cada vez más reconocidos. Posteriormente vinieron los primeros estudios para la localización de un gen del CET. Se identificaron dos genes, uno localizado en el cromosoma 9q34 (denominado TSC1) y el segundo en el cromosoma 16p13.3 (denominado TSC2). En 1993 el gen TSC2 que contiene 42 exones fue clonado y su producto, una proteína de 1807 aminoácidos llamada tuberina y pocos años después el gen TSC1 que contiene 23 exones y su producto proteico llamado hamartina de 1164 aminoácidos. Para subrayar la complejidad de la presentación clínica, en el año 2001 el término Complejo Esclerosis Tuberosa fue aceptado para describir la variabilidad de este padecimiento de manera uniforme (1).

Los órganos más frecuentemente afectados por esta enfermedad (piel, cerebro, retina, corazón, riñón, pulmones e hígado) presentan dos tipos de lesiones, las primeras llamadas hamartomas, que consisten en grupos de células desorganizadas y displásicas bien delimitados, que además tiene la facultad de extenderse, presentando o no síntomas. El segundo tipo de lesiones llamadas hamartinas, que

se caracterizan por ser grupos de células displásicas desordenadas, sin embargo son funcionales para el órgano o tejido implicado y además no se multiplican ni crecen más rápidamente que las células normales del órgano afectado, estas lesiones se observan característicamente en las máculas de la piel, retina y tubérculos en la corteza cerebral. Otros tejidos que pueden verse afectados son los huesos, esmalte dental, encías, mucosa oral, nasal y rectal, glándula pituitaria, tiroides, supra renales, timo, gónadas, útero, vagina, páncreas, bazo, nódulos linfoides, tejido sinovial, aorta y otras arterias de grande calibre. La médula espinal muy rara vez está afectada (cordoma espinal). No existe evidencia sobre alteraciones a músculo esquelético y nervios periféricos en pacientes con CET. (1)

Antes de 1980, las tasas de incidencia para el CET se reportaba entre 1/100 000 y 1/200 00, estudios más recientes estiman una frecuencia de 1/6 000 a 1/10 000 nacidos vivos y una prevalencia de la población alrededor de 1 en 20 000, esto asociado a los avances tecnológicos de las técnicas diagnósticas de imagen (IRM) (2). Un estudio retrospectivo, longitudinal de una larga corte de pacientes con CET en Reino Unido que incluyo a pacientes de diferentes edades y presentación clínica, recabado entre los años 1987 y 2013, reportaron un total de 334 pacientes con CET con una media de edad de 30.3 años, presentando un ligero predominio del sexo femenino (53%), el diagnóstico se realizó con una media de 3.2 años, reportando mayores manifestaciones clínicas en pacientes pediátricos, que representaron el 46% de la población estudiada (3).

Las mutaciones de novo representan aproximadamente el 80 % de los casos de CET, siendo las mutaciones TSC2 aproximadamente cuatro veces más comunes que las mutaciones TSC1 entre los casos de novo, mientras que la prevalencia de las mutaciones TSC1 y TSC2 es aproximadamente igual entre los casos de CET familiares (4).

Existen varias explicaciones para los casos aparentemente no familiares. Muy a menudo, estos casos resultan de una mutación de novo en el óvulo o el esperma antes de la fertilización. En otras ocasiones el padre puede ser un mosaico somático donde un

subconjunto de células somáticas y germinales portan la mutación, o un mosaico gonadal en el que el mosaicismo se limita a la línea germinal parental (5; 6).

En el mosaicismo de la línea germinal, puede haber más de un óvulo o espermatozoide que contiene la mutación, lo que puede resultar en más de un hermano afectado con la enfermedad (es decir, hay un riesgo de recurrencia apreciable). Por último, en un niño sin padres afectados o hermanos, el CET puede ser el resultado del mosaicismo somático donde la mutación se produjo durante el desarrollo del niño y después de la fecundación (5). Una vez que una mutación germinal "de novo" ocurre en un individuo, su descendencia puede heredar CET, que entonces aparece como rasgo familiar en generaciones subsiguientes.

El CET presenta variabilidad en su expresión, es decir, en el rango de cambios fenotípicos como la edad de inicio, la gravedad de la enfermedad y diferentes signos y síntomas que resultan de un genotipo específico. Por lo tanto, la gravedad de la enfermedad puede variar sustancialmente entre los individuos afectados dentro de la misma familia y particularmente de una familia a otra (7). La variabilidad se debe a múltiples causas. Estos incluyen el mosaicismo somático (los individuos que tienen mosaicismo de bajo nivel para una mutación asociada a TSC pueden ser muy ligeramente afectados), las diferencias entre los genes TSC1 y TSC2, una variedad de tipos de mutación encontrados en cada gen y la necesidad de una mutación secundaria somática en la copia de tipo silvestre del gen para el desarrollo de muchas características patológicas de CET. Esta última característica es coherente con la hipótesis "two hit" de Knudson, en la que una mutación se hereda y la segunda se adquiere en los tejidos somáticos (8).

En un meta-análisis realizado en pacientes con CET en poblaciones de América, Reino Unido, Polonia y Taiwán, que incluyó 380 pacientes, comparando la frecuencia de las mutaciones de los genes TSC1 y TSC2, los resultados mostraron diferencias en las poblaciones estudiadas, la frecuencia de mutaciones en el gen TSC1

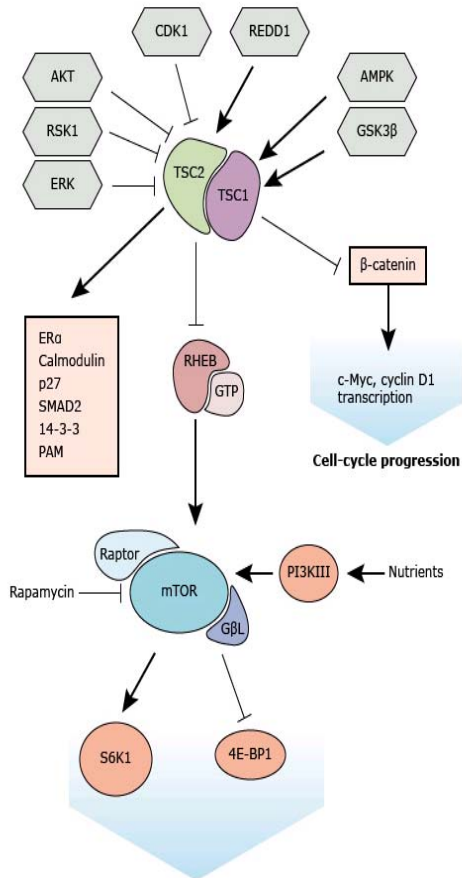
fueron dos veces más frecuente en la población Americana y Británica, quienes no mostraron una diferencia significativa en el tipo de mutación, mostrando que la inserción de más de 1 nucleótido fue la más frecuente (9).

Por su parte un estudio europeo que realizó la búsqueda de mutaciones en los genes TSC1 y TSC2 en 490 pacientes con diagnóstico de CET, utilizando electroforesis en gel, identificó mutaciones en 362 pacientes (74%), de los cuales 276 tenían el diagnóstico clínico de CET, la relación de las mutaciones de los genes TSC2:TSC1 fue de 3.4:1, reportando que las mutaciones en el gen TSC1 y los casos familiares con mutación en el gen TSC2 fueron asociados con un fenotipo menos severo, en comparación con las mutaciones de novo del gen TSC2, el estudio concluye que los resultados son consistentes con otros trabajos reportados y que aquellos pacientes sin mutación identificada presentaron un fenotipo más leve aún, en comparación con los casos con mutación identificada (10)

El gen TSC1, codifica una proteína llamada hamartina de 140-kDa sin homología a la proteína codificada por el gen TSC2, la cual codifica una proteína llamada tuberina de 200-Kda con un dominio GAP cerca del terminal carboxil. La tuberina a través del dominio GAP C-terminal es el principal regulador de una pequeña proteína G Rheb y junto con la hamartina forma un complejo funcional que constitutivamente inhibe la mTor, esencial para la supresión tumoral, aparentemente la hamartina ofrece estabilidad a la tuberina, previniendo su degradación, además se ha asignado una función de regulación del citoesqueleto, interactuando con una familia de proteínas de unión a actina y al neurofilamento-L. El complejo hamartina-tuberina se encuentra expresado en todos los tejidos, se ha demostrado su función clave en la regulación de muchas vías de señalización intracelular incluyendo: 1) una vía reguladora de crecimiento y traducción (PI3K/PKB) incluyendo la vía de rapamicina; 2) vías de adhesión, migración y transporte de proteínas; y 3) vías de crecimiento y proliferación celular. La mTor es una serina-tronina quinasa, tiene un papel central en la regulación del crecimiento

celular y la proliferación en respuesta a factores de crecimiento, aminoácidos y nutrientes, regula la traducción de la p70S6-kinasa (aumenta la biogénesis ribosomal por la fosforilación de la proteína ribosomal S6) y 4E-BPI (un factor que actúa como represor de la traducción). En las células normales en presencia de insulina u otros factores de crecimiento, la actividad de la tuberina puede suprimirse a través de la fosforilación directa por una proteínquinasa AKT, una potente proteína pro-supervivencia y pro-oncogénica que es activada por fosfatidil inositol trifosfato. AKT además fosforila directamente el TSC2. La fosforilación de la tuberina inactiva el complejo de la tuberina-hamartina, dando como resultado un aumento de la vía mTor. Dependiente del S6 ribosomal, p70S6-kinasa y 4EB-BPI, mecanismo crítico que regula positivamente el crecimiento celular. Además de la regulación de la vía mTor, es posible que el complejo proteico participe en funciones de muerte celular (1,11,12)

En la figura 1, se observa después de la estimulación del factor de crecimiento, el complejo hamartina-tuberina se fosforila y su actividad de proteína reguladora de GTPasa disminuye, mientras que en respuesta a estímulos como hipoxia o bajo aporte de energía, se fosforila y aumenta su actividad de proteína activadora de GTPasa. El complejo desactiva la proteína Rheb haciendo que el GTP sea escindido de él. El Rheb activado estimula a mTor, que tiene un papel crucial en la traducción de proteínas como c-Myc u ornitina descarboxilasa que participa en el control del ciclo celular, mTor se une al raptor y GβL para ejercer su efecto, que está mediado por S6K1 y 4E-BP1, las proteínas que participan en la biogénesis de ribosomas y la iniciación de la traducción. Los nutrientes podrían aumentar la traducción a través de PI3KIII, que fosforila mTor. Las proteínas TSC1 y TSC2 interactúan también con otras proteínas como ERα, calmodulina, p27, SMAD2, 14-3-3 proteínas y PAM.



Ribosome biogenesis, translation, and cell growth

Figura 1)

Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372:657.

Las características clínicas en CET presentan una variedad de tumores benignos en múltiples órganos, además existe un riesgo aumentado de malignidad. La mayoría de los pacientes con CET tienen epilepsia y la mitad o más tienen déficit cognitivos y problemas de aprendizaje. Dentro de otras manifestaciones comunes, pero que no se incluyen dentro de los criterios diagnósticos; se encuentran el

trastorno del espectro autista, los problemas de comportamiento y las dificultades psicosociales. Colectivamente se denominan trastornos neuropsiquiátricos asociados a CET. Estos trastornos se suelen asociar con lesiones cerebrales que incluyen los túberes corticales, los astrocitomas de células gigantes periventriculares y anomalías de la sustancia blanca cerebral detectada en estudios de neuroimagen. Es así, que existe una gran diversidad con respecto al fenotipo entre y dentro de las familias y manifestaciones clínicas del CET.

Manifestaciones en el Sistema Nervioso Central

Las lesiones cerebrales incluidas en los criterios mayores de en pacientes con CET se encuentran:

- Túberes corticales
- Nódulos subependimarios
- Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes (SEGA)
- Lesiones displásicas en la sustancia blanca (líneas de migración).

Los túberes corticales y nódulos subependimarios se consideran hamartomas. Los túberes corticales se componen histológicamente de elementos neuronales y gliales agrandados atípicos y desorganizados con astrocitosis. De acuerdo con su naturaleza hamartomatosa, se prefiere el nombre de "hamartoma glioneuronal" en lugar del anticuado término "tubérculo" al describir un hallazgo en pacientes. Los nódulos subependimarios también se componen de células gliales y neuronales agrandadas atípicas.

Los túberes corticales y nódulos subependimarios están presentes en la resonancia magnética cerebral en aproximadamente en el 90 % de los niños con CET. Los túberes corticales pueden calcificarse y observarse en la tomografía computarizada en aproximadamente la mitad de los pacientes, al contrario de los nódulos subependimarios que generalmente se calcifican. Los túberes corticales a menudo son múltiples y bilaterales (65-92%), comúnmente localizados en los lóbulos frontales (13).

Se han descrito 3 tipos de túberes en relación a su aspecto de imagen en RM. Los tubérculos tipo A son ligeramente hiperintensos en T2/Flair, isointenso en T1 y por lo tanto más difíciles de detectar, los tubérculos tipo B son hiperintensos en T2 e hipointensos en T1 y los tipos C se describe con características quísticas. Existe una asociación entre la presencia de los tubérculos tipo C y manifestaciones más severas de la enfermedad, así como mayor incidencia de SEGA, con una tendencia a encontrarse más frecuente mutaciones en el gen TSC2. En la espectroscopia de RM, los tubérculos muestran disminución de N-acetil aspartato (NAA) presumiblemente por la pérdida de neuronas y el aumento de mioinositol por la gliosis o neuronas inmaduras. Los tubérculos cerebelosos se reportan en 10% a 40% de pacientes con CET, con informes recientes que sugieren se producen en un tercio de los pacientes pediátricos (13).

Los nódulos subependimarios son lesiones hamartomatosas diseminadas a lo largo de la superficie ependimal de la que se pueden originar a lo largo del ventrículo lateral, la localización más común es el surco caudo-talámico en la región del foramen de Monro. Son hiperintensos en T1 a todas las edades y son isointensos/hipointensos en T2, la mayoría (>90%) se calcifican después de un año. Es importante mencionar que los nódulos subependimarios pueden presentar recidivas y no necesariamente evolucionar a un SEGA (13).

Los SEGAs son tumores de bajo grado (OMS grado I), se producen en un 10 a 15% de los pacientes con CET, su nombre puede sugerir que son astrocitomas, pero ahora se cree que es de origen glioneuronal. Son tumores vasculares de crecimiento lento y se cree que surgen de los nódulos subependimarios, existe la posibilidad de obstaculizar el drenaje del líquido cefalorraquídeo, causando hidrocefalia potencialmente mortal y esto es proporcional al tamaño del SEGA, este tipo de tumores ocurren comúnmente entre los 8 y 14 años de edad, pero se pueden presentar a cualquier edad (13).

Las líneas de migración representan neuronas migratorias detenidas y células gliales. Se extienden hacia afuera desde los ventrículos, por lo tanto es más frecuente identificarlos en la sustancia blanca subcortical. Son difíciles de localizar mediante TC, en la RM aparecen como líneas curvadas en forma de banda hiperintensas en T2 FLAIR atravesando la sustancia blanca profunda. Estudios sugieren una fuerte asociación entre la frecuencia de las líneas de migración y la edad de inicio de las crisis convulsivas, además del nivel de inteligencia, sugiriendo que los déficits neurocognitivos son causados por anomalías en la migración focal y/o proliferación (13).

Otras asociaciones menos frecuentes en pacientes con CET encontrado en estudios de imagen son hemimegalencefalia, aneurismas y cordomas.

Existe una heterogeneidad considerable en las manifestaciones, el espectro incluye pacientes con intelecto normal y sin convulsiones, extendiéndose a aquellos con retraso mental severo. Sin embargo, cuando están presentes, las complicaciones neurológicas representan las causas más comunes de mortalidad y morbilidad que afectan la calidad de vida del paciente. Existen diferentes series reportadas donde describen la frecuencia de epilepsia en pacientes con CET, la cual ocurre en 80-90% de los pacientes, con diferente variedad de expresión clínica de las crisis, presentando característicamente antecedente de espasmos infantiles como debut de la epilepsia hasta en un tercio de los pacientes. Los pacientes que presentan epilepsia, se observa que es una epilepsia fármaco resistente y en ocasiones ameritando manejo quirúrgico de epilepsia. Se observa una fuerte asociación con la refractariedad de la epilepsia y la severidad del déficit cognitivo (15).

Un estudio realizado en población canadiense en 81 pacientes que nacieron entre 1987 y 2014, se encontró epilepsia en 91% de los pacientes, de estos el 32% tenían antecedente de espasmos infantiles. Además se observó que el 49% de los pacientes presentó algún trastorno neuropsiquiátrico, en 25% con trastorno del espectro autista, 19% con trastorno por déficit de atención e hiperactividad y un

16% con trastorno de ansiedad, dentro de los diagnósticos más comunes (15).

Un estudio reciente basado en población latinoamericana, describen un total de 42 pacientes pediátricos controlados en un servicio de neuropsiquiatría infantil, reportando que el 73.8% de los pacientes presentaron epilepsia dentro de los síntomas iniciales, al final el 92.9% de los pacientes desarrolló epilepsia (16).

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos actuales de la Conferencia de Consenso sobre el Complejo Internacional de la Esclerosis Tuberosa permiten el diagnóstico de CET basándose en los resultados de las pruebas genéticas y / o en los hallazgos clínicos (17).

La identificación de una mutación patogénica en algún gen TSC1 o TSC2 en el ADN del tejido no lesional es suficiente para hacer el diagnóstico definitivo de CET (19). Una mutación patogénica se define como una mutación que claramente inactiva la función de las proteínas TSC1 o TSC2 (por ejemplo, mutación sin sentido), previene la síntesis de proteínas (por ejemplo, la delección grande), o es una mutación missense cuyo efecto sobre la función de la proteína ha sido establecido por evaluación funcional.

Los criterios diagnósticos clínicos incluyen 11 mayores y 6 menores.

Criterios mayores:

- Maculas hipomelanóticas (≥ 3 , de al menos 5 mm de diámetro)
- Angiofibromas (≥ 3) o placa cefálica fibrosa
- Fibromas unguales (≥ 2)
- Parche de Shagreen
- Hamartomas retinales múltiples
- Displasias corticales (incluye tubérculos y líneas de migración radial de la sustancia blanca cerebral)
- Nódulos subependimales
- Astrocitoma de células gigantes subependimarias

- Rabdomioma cardiaco
- Linfangioleiomiomatosis (LAM) *
- Angiomiolipomas (≥ 2) *

* Una combinación de LAM y angiomiolipomas sin otras características no cumple con los criterios para un diagnóstico definitivo.

Criterios menores:

- Lesiones cutáneas de "confeti" (máculas hipomelanóticas de 1 a 2 mm)
- Picos de esmalte dental (≥ 3)
- Fibromas intraorales (≥ 2)
- Parche acromático de la retina
- Quistes renales múltiples
- Hamartomas no renales

La certeza diagnóstica de la TSC depende del número de características mayores y menores:

- El CET definitivo requiere dos criterios mayores o un criterio mayor y dos o más criterios menores.
- Posible CET requiere un criterio mayor o dos o más características menores.

Las mutaciones en los genes TSC1 o TSC2 se pueden detectar en el 75 al 90% de los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos. Debido a la amplia gama de mecanismos de mutación, la secuenciación completa más el análisis de la pequeña y gran escala de eliminación de ambos TSC1 y TSC2 genes es necesario para un completo diagnóstico molecular de los pacientes con sospecha TSC.

Dado que el 10 al 25% de los individuos con TSC no tienen mutación identificada por pruebas genéticas, una prueba de mutación negativa no excluye el diagnóstico de TSC en un niño aparentemente afectado (17).

Existe tratamiento farmacológico para tumores de células gigantes subependimales sintomáticos que no son buenos candidatos para la resección quirúrgica, el papel del complejo de hamartin-tuberina en la señalización celular mediada por el objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR) condujo a la evaluación de inhibidores dirigidos de esta vía como un tratamiento para tumores cerebrales en pacientes con TSC. El ensayo multicéntrico EXIST-1 asignó aleatoriamente a niños y adultos (mediana de edad 9,5 años, rango 0,8 a 26,6) con CET y SEGA a tratamiento con everolimus (n = 78) o placebo (n = 39). En un seguimiento mediano de aproximadamente 10 meses, la proporción de pacientes que experimentaron una reducción de ≥ 50 % en el volumen de los SEGAs fue significativamente mayor para el grupo de everolimus en comparación con placebo (35 frente a 0 %). Además, la proporción de sujetos con SEGA en progresión, definida como el aumento en el volumen de SEGA, empeoramiento no objetivo, la aparición de nuevas lesiones o hidrocefalia fue significativamente menor para el grupo everolimus (0 frente al 15%). Los eventos adversos más frecuentes en el grupo everolimus incluyeron úlceras orales, estomatitis, pirosis, vómitos, fatiga, tos, diarrea, urticaria, otitis media y faringitis (18).

Bibliografía

1. *Neurocutaneous Disorder Phakomatoses and Hamartoneoplastic Syndromes* Martino Ruggieri. *The Tuberous Sclerosis Complex. Sergiusz Józwiak, Nicola Migone, and Martino Ruggieri.* Germany : Springer-Verlag/Wien, 2008.
2. *Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference.* **MD, Hope Northrup.** 243-254, Houston, Texas : *Pediatr Neurol* , 2013, Vol. 49.
3. *The clinical profile of tuberous sclerosis complex (TSC) in the United Kingdom: A retrospective cohort study in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD).* **al, Chirstopher Kingswood et.** 2, United Kingdom : *European Journal of Paediatric Neurology*, 2016, Vol. 20. 296-308.
4. *Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States.* **Au KS, Williams AT, Roach ES.** (2):88., USA : *Genet Med*, 2007 , Vol. 9.
5. *Germ-Line Mosaicism in Tuberous Sclerosis: How Common?* **Verna M. Rose, Kit-Sing Au, Gretchen Pollom.** 986–992, Dallas, Texas : *Am. J. Hum. Genet*, 1999, Vol. 64.
6. *Mosaicism in Tuberous Sclerosis as a potential cause of the failure molecuar diagnosis.* **Jolanta Kwiatkowska, PH.D.** 9, Boston : *The New England Journal of Medicine* , 1999, Vol. 340.
7. *Phenotypic variation of tuberous sclerosis in a single extended kindred.* **Susan L Smalley, Frances Burger, Moyra Smith.** 10, California : *J Med Genet* , 1994, Vol. 31. 761.
8. *Mutation and childhood cancer: A probabilistic model for the incidence of retinoblastoma.* **JR, Alfred G. Knudson.** 12, Houston, Texas : *Proc. Nat. Acad. Sci.* , 1975, Vol. Vol. 72. 5116.
9. *Frecuency of the TSC1 and TSC2 mutation in American, British and Taiwanese population.* **Jaroslav Jozwiak, Iwona Sontowska, Rafal Ploski.** Warsaw, Polonia : *Molecular Medicine Reports*, 2013, Vol. 8. 909.
10. *Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic correlations and comparisons of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex.* **Ozgur Sancak, Mark Nellist, Miriam Goedbloed.** Netherlands : *European Journal of Human Genetics*, 2005, Vol. 13. 731-741.
11. *Complejo esclerosis tuberosa: aspectos moleculares y genéticos.* **López, María Francisca.** 1, Chile : *Revista Chilena de Neurología*, 2012, Vol. 12.

12. *The management of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis: a clinician's perspective.* **Moavero, Romina.** Rome, Italy : Childs Nerv Syst, 2011, Vol. 27. 1203–1210.
13. *Cross-sectional Imaging Review of Tuberous Sclerosis,* **Anant Krishnan, et al.** USA : Radiol Clin N Am 54 (2016) 423–440.
14. *Applying the Lessons of Tuberous Sclerosis: The 2015 Hower Award Lecture.* **E. Steve Roach MD.** Division of Child Neurology, Ohio State University College of Medicine, Nationwide Children's, Columbus, Ohio, *Pediatr Neurol* 2016; 63; 6-22.
15. *Manifestation of Tuberous Sclerosis Complex: The Experience of a Provincial Clinic.* **al, Colin Wilbur et.** 1, Canadá : The Canadian Journal of Neurological Sciences Inc, 2017, Vol. 44. 35-43.
16. *Clinical and genetic study patients with tuberous sclerosis complex.* **Carla Rubilar, Francisca López, Mónica Troncoso, Andrés Barrios y Luis Herrera.** 1, Santiago de Chile, Chile : *Rev Chil Pediatr*, 2017, Vol. 88. 41-49.
17. *Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference.* **Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group.** *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):243.
18. *Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial.* **Franz DN, et al.** *Lancet.* 2013;381(9861):125.

1.3. Objetivo general

Describir las características clínicas de las manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas de los pacientes pediátricos con CET atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

1.4. Justificación

En México el CET representa la segunda enfermedad neurocutánea más frecuente, únicamente precedido por la neurofibromatosis tipo 1. Las manifestaciones neurológicas representan las principales causas de morbilidad. El tratamiento oportuno limita la progresión de la enfermedad y la aparición de secuelas que impidan la adaptación del individuo a la sociedad. Los tratamientos emergentes en los últimos años han ayudado a limitar las secuelas neurológicas. Los avances en la investigación molecular nos ha permitido conocer a nivel celular la disfunción de las proteínas involucradas en esta enfermedad, que se expresa con ausencia en la regulación del crecimiento celular, en diversos órganos , lo cual es importante para establecer protocolos de seguimiento, pronóstico y consejería genética.

El Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” es un hospital de referencia Nacional para los derechohabientes del ISSSTE, por lo cual debemos documentar las manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas al inicio de la enfermedad, para correlacionar los factores asociados con un peor pronóstico y así establecer un tratamiento oportuno y específico para limitar el daño. Como es sabido el CET es una enfermedad sistémica y por lo tanto de manejo multidisciplinario, que requiere una comunicación constante entre las diversas especialidades que comprende el estudio de dicho padecimiento, con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes pediátricos atendidos en este Centro Médico Nacional.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Objetivos específicos

1. Correlacionar la edad de inicio de las manifestaciones neurológicas de los pacientes con CET y su posible repercusión en las funciones cognitivas.
2. Describir la prevalencia de epilepsia, edad de inicio y el tipo de crisis en pacientes con CET.
3. Evaluar la posible relación entre el control de las crisis y un mejor pronóstico neurológico.
4. Definir la prevalencia de lesiones corticales y subependimarias por resonancia magnética en los pacientes con CET.
5. Describir la asociación entre la severidad de la enfermedad a nivel neurológico y neuropsiquiátrico entre los pacientes con CET con antecedentes familiares positivos y los pacientes sin antecedentes familiares.

2.2. Diseño

Se realizó un estudio transversal, observacional, descriptivo y retrospectivo de los expedientes clínicos de los pacientes con CET bajo seguimiento por parte del servicio de Neurología Pediátrica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". Desde febrero 2017 hasta julio 2017 vaciando la información recabada en una hoja de recopilación de datos elaborada específicamente para este protocolo de investigación.

2.2.1. Tipo de investigación:

Coloque una x en frente de la opción correspondiente

Observacional Es aquella en la que se presencia un fenómeno sin modificar intencionalmente sus variables.	X	Experimental ó propositiva Es aquella en la que se modifican intencionalmente las variables del fenómeno.	
Longitudinal Es aquella en la que se lleva a cabo el seguimiento de un fenómeno durante su desarrollo.		Transversal Es aquella en la que se examinan las características de un grupo en un momento dado ó durante un tiempo limitado.	X
Prospectiva Es aquella que se planea a futuro y en la que previamente se definen con precisión las condiciones de estudio.		Retrospectiva Es aquella que se basa en la revisión de expedientes, cédulas, sin que se hayan precisado las condiciones de estudio.	X
Exploratoria ó descriptiva Estudio cuyo nivel de aprehensión de la realidad es descriptivo y sirve de orientación para formular hipótesis. Es aquella en la que un fenómeno es estudiado sin establecer comparaciones.	X	Comparativa Es aquella en la que se establece la comparación entre dos ó más grupos ó variables, establece relaciones de causa-efecto entre distintos fenómenos; es decir formula hipótesis de tipo casual.	
Abierta Cuando el investigador conoce las condiciones que pueden modificar las variables en estudio.	X	A ciegas Cuando el investigador desconoce las condiciones principales que pueden modificar las variables en estudio.	
Basica Trabajo experimental ó teórico efectuado primariamente con el objeto de generar nuevos conocimientos	X	Aplicada Investigación original realizada para la generación de nuevos conocimientos pero encaminada hacia una finalidad u objetivo práctico determinado.	

sobre los fundamentos y hechos observables

Clinica	X	Salud publica
Actividad encaminada a generar nuevos conocimientos sobre los procesos patológicos que afectan al ser humano como individuo y que se relacionan con los procesos de desarrollo, etiopatogenia, fisiopatogenia diagnóstico, pronóstico, tratamiento y complicaciones, tomando como referencia la historia natural de la enfermedad.		Actividad encaminada a generar nuevos conocimientos sobre las condiciones de la salud de la población y la respuesta social organizada a dichas condiciones. Este tipo de investigación tiene los mismos objetos de análisis que la investigación biomédica y clínica, pero los estudia a nivel poblacional, basándose primordialmente en las ciencias sociales.

2.3. Grupos de estudio

22 pacientes con Complejo Esclerosis Tuberosa

2.3.1. Grupo problema

22 pacientes con Complejo Esclerosis Tuberosa

2.3.2. Grupo testigo

En este proyecto no existe grupo testigo ya que se van a comparar variables dentro del grupo de pacientes.

2.4. Tamaño de la muestra

22 pacientes

2.4.1. Criterios de inclusión

Criterios de inclusión

1. Pacientes derechohabientes del ISSSTE que se les dio seguimiento por parte del Servicio de Neurología Pediátrica.
2. Pacientes con expediente actualizado, estudios de laboratorio, imagen y consultas de seguimiento por parte de las especialidades de cardiología pediátrica, dermatología, nefrología pediátrica, oncología pediátrica, oftalmología y psicología actualizados de mínimo un año a la fecha.

2.4.2. Criterios de exclusión

1. Pacientes con expediente clínico con información incompleta.

2.4.3. Criterios de eliminación

1. Pacientes sin CET
2. Sin seguimiento por parte de Neurología Pediátrica

2.5. Cédula de recolección de datos

Se anexa el formato donde se recogen las variables que se investigan en nuestro estudio.

3. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. Programa de trabajo

Se realizó una revisión de la estadística del servicio de Neurología Pediátrica, buscando pacientes con diagnóstico confirmado de Complejo Esclerosis Tuberosa, posteriormente acudimos al expediente clínico en busca de las variables a correlacionar en el estudio.

Se incluyeron todos los pacientes con CET y expediente completo, este comprendía valoraciones en los últimos seis meses de; neurología pediátrica, psicología clínica, nefrología pediátrica, cardiología pediátrica, oftalmología así como estudios de laboratorio y de imagen.

Se realizó un formato de captura de datos, la cual se fue llenando con los datos obtenidos del expediente clínico.

3.2. Análisis de datos

.El análisis descriptivo se utilizó mediante frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

Para variables cuantitativas se realizó mediante medianas y rangos.

4. RECURSOS

4.1. Humanos

El investigador responsable y los asociados.

4.2. Físicos

Formatos de cuestionario, los datos se capturaron en el programa Word Windows. Los datos se capturaron en el programa Excel Windows, así como la elaboración de las gráficas.

5. FINANCIAMIENTO

5.1. Costo de la investigación

El costo de la investigación corrió a cargo del investigador.

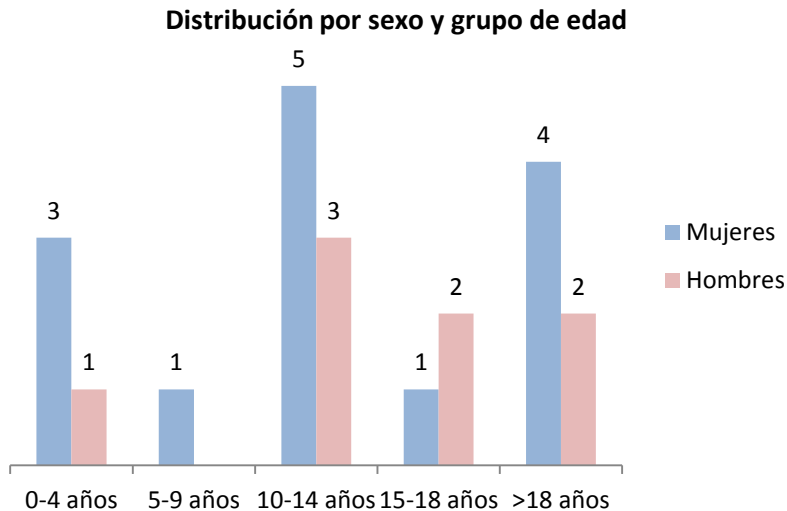
6. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente trabajo es un estudio descriptivo-restrospectivo sin riesgos, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado. Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo en buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

7. RESULTADOS

De la revisión de la base de datos del servicio de Neurología Pediátrica, se encontraron 36 expedientes de pacientes con diagnóstico de CET, excluyéndose 13 por no cumplir con el expediente completo y/o actualizado para recabar los datos estadísticos, un paciente se excluyó del estudio porque a pesar de tener antecedentes familiares (madre y hermano con CET) actualmente no cumple criterios para el diagnóstico de CET.

Se incluyeron 22 expedientes, 8 mujeres y 14 hombres con el diagnóstico de CET (gráfica 1), 2 mujeres y 4 hombres cumplieron la mayoría de edad, pero siguen con expediente vigente con seguimiento por parte del servicio de Neurología de adultos.



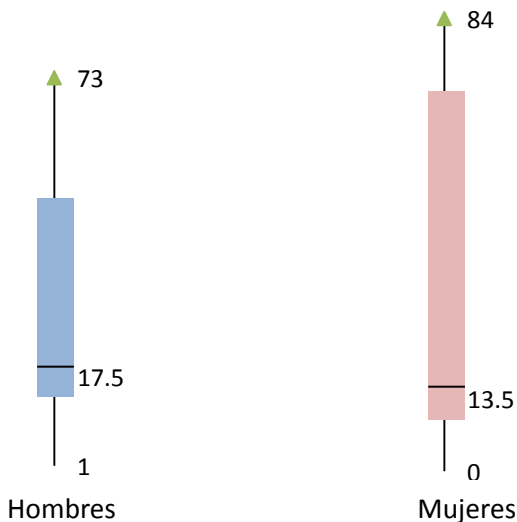
Gráfica 1. Representa el número de pacientes con CET que se incluyeron al estudio, divididos por sexo y grupo de edad actual.

La edad promedio de referencia a nuestro Centro Médico para las mujeres fue de 4 años 3 meses (con un rango de 0 meses-12 años 9

meses) y para los hombres fue de 6 años 2 meses (con un rango de 2 meses-16 años 9 meses).

En cuanto a la edad del diagnóstico, los hombres presentaron una edad media de 17.5 meses (rango de 1-73 meses) y las mujeres de 13.5 meses (rango de 0-84 meses) (Tabla 2). La mayoría de los pacientes fueron referidos con el diagnóstico clínico y/o radiológico, siendo el motivo de referencia a nuestro Centro Médico el abordaje multidisciplinario en 13 pacientes (H=8 y M=5), además una paciente fue referida al servicio de Medicina Materno-fetal por la sospecha diagnóstica prenatal de rabdomiomas cardiacos para su manejo en la terapia intensiva neonatal, siendo valorada por nuestro servicio días posteriores a su nacimiento. Al resto de los pacientes (H=6 y M=2) se les realizó el diagnóstico clínico y radiológico de CET en nuestro Centro Médico.

Rango de edad en el diagnóstico de CET



Gráfica 2. Gráfica de cajas y bigotes que muestra el rango de edad en meses, del diagnóstico de CET en hombres y en mujeres, así como la mediana.

Al ser un Centro Médico de referencia nacional, recibimos pacientes de toda la república, la mayoría de los pacientes son originarios de la Ciudad de México con un total de 6 pacientes, el resto fueron 3 pacientes del Estado de México, 2 pacientes en cada uno de los siguientes estados: Baja California, Guerrero y Zacatecas y un paciente originario de los siguientes estados: Aguascalientes, Chiapas, Puebla, Querétaro, Tabasco, Veracruz y Yucatán (Imagen 2).

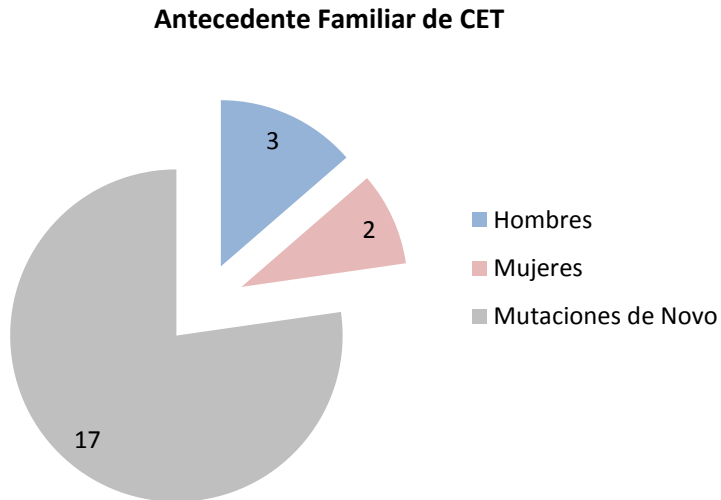
Distribución Geográfica de los Pacientes con CET



Imagen 2. Representa la distribución de los diferentes Estados de la República de donde son originarios y/o residentes los pacientes incluidos al estudio.

Como sabemos el CET es una enfermedad autosómica dominante, sin embargo en la mayoría de los casos se reportan mutaciones de novo. La variabilidad del fenotipo difiere en relación a la mutación del gen TSC1 o TSC2, expresándose de diferente forma aun en miembros de la misma familia. En la muestra se encontró el antecedente familiar en 3 pacientes hombres y 2 pacientes mujeres

que representaron el 23% del total de los pacientes incluidos, lo que corresponde con lo referido en la literatura, donde se reporta el antecedente en 20% de los pacientes según las distintas series (4) (Gráfica 3).



Gráfica 3. Representa el número total de pacientes del sexo masculino y femenino que tenían el antecedente familiar de CET y los que se consideraron mutaciones de *Novo*.

Las lesiones del sistema nervioso central características del CET incluyen, hamartomas glioneuronales, también llamados tubéres corticales, nódulos subependimarios y tumores de células gigantes subependimales, también conocidos como astrocitomas subependimario de células gigantes (SEGA) que se incluyen dentro de los criterios mayores, así como la existencia de heterotopía de la sustancia blanca que corresponden a lesiones displásicas de la sustancia blanca con datos de desmielinización, que a pesar de presentarse en menor frecuencia, es equivalente a la presencia de túberes corticales dentro de los criterios mayores.

Los túberes corticales y los nódulos subependimarios se consideran hamartomas. Los túberes corticales y los nódulos subependimarios se componen histológicamente de elementos neuronales y gliales agrandados atípicos, desorganizados con astrocitosis. Los nódulos son indistinguibles histológicamente del SEGA, excepto por su pequeño tamaño.

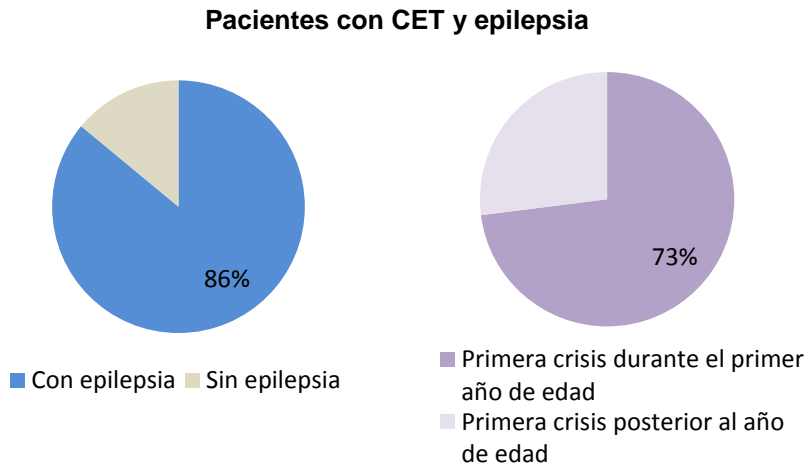
Los túberes corticales y nódulos subependimarios están presentes en la resonancia magnética cerebral en aproximadamente el 90% de los niños con CET, según las distintas series (13). La tasa de detección de estas lesiones es moderadamente más baja en la TC. Los túberes corticales pueden calcificarse en la TC en aproximadamente la mitad de los pacientes, y los nódulos subependimarios generalmente se calcifican, siendo visibles en la TC, excepto en los primeros años de vida, por lo cual el método de elección para el diagnóstico temprano de hamartomas cerebrales es la RM.

A los pacientes con CET que fueron referidos para el diagnóstico o manejo multidisciplinario a nuestro Centro Médico, se realizó estudio de RM para complementar el diagnóstico, encontrando imágenes compatibles con túberes corticales y nódulos subependimarios en el 100% de los pacientes incluidos en la serie, estando presentes a la edad de diagnóstico en todos los pacientes.

El SEGA corresponde al grupo de tumores de bajo grado según la clasificación de la OMS para tumores del SNC y es característico de pacientes con CET, es un tumor benigno de crecimiento lento que suele aparecer en el área periventricular. Aunque se les llama "astrocitoma subependimario de células gigantes", son de linaje glioneuronal mixto. La prevalencia del SEGA en CET oscila entre 5-20% en diferentes series. No está claro el motivo de la transformación neoplásica de los SEGAs, ni porque solo ocurren en los nódulos subependimales y no en los túberes corticales. En nuestra muestra encontramos 4 pacientes (18%) con diagnóstico por imagen de RM y/o histológico de SEGA, presentándose el 100% en la región periventricular, con una edad promedio del diagnóstico de 11 años 10 meses (9-17 años). De esos 4 pacientes, dos fueron intervenidos

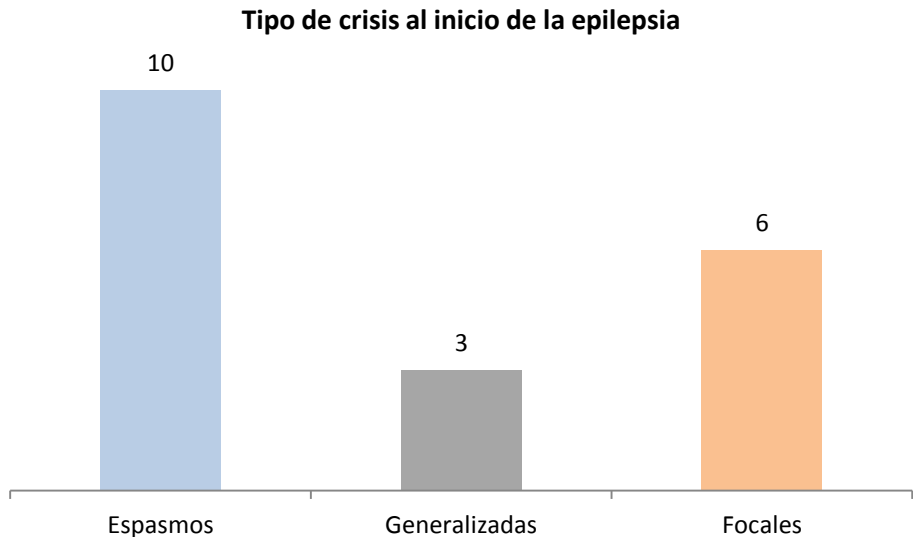
quirúrgicamente para resección parcial del SEGA ya que manifestaron datos de hipertensión intracraneana por hidrocefalia obstructiva, con colocación de válvula de derivación ventrículo peritoneal, continuando posteriormente con manejo farmacológico con everolimus, los otros dos pacientes iniciaron tratamiento con everolimus. Los 4 pacientes presentaron buena evolución con el tratamiento farmacológico, al no evidenciarse crecimiento de las lesiones.

La epilepsia es una de las causas más frecuentes y significativas de morbilidad en el CET, afectando del 79 a 90% de los pacientes en estudios basados en la población (15). Las convulsiones comienzan en el primer año de vida en poco más del 60% de los casos. En nuestra serie encontramos la frecuencia de epilepsia en 86% de los pacientes (H=11/14, M=8/8), presentándose la primer crisis en el primer año de vida en el 73% de los pacientes, con una edad promedio de 7 meses para los hombres y 13 meses para las mujeres (Gráfica 4).



Gráfica 4. Se muestra el porcentaje de pacientes con epilepsia y CET (izquierda) y el porcentaje de pacientes que presentaron su primer crisis durante el primer año de vida (derecha).

Aunque no se encuentran dentro de los criterios diagnósticos de la enfermedad, las convulsiones son la característica de presentación más frecuente de CET, los espasmos son el tipo más común en el diagnóstico inicial, ocurriendo en el 36-69%, en donde hasta el 25% de los niños con espasmos pueden tener CET (15). El tipo de crisis que predominó en nuestra serie al inicio de la epilepsia fueron los espasmos (n=10) que representan el 45.5% de la serie, con una edad promedio de inicio de las crisis de 6.5 meses, crisis focales (n=6) con una edad promedio de inicio de 16 meses y 3 pacientes con crisis generalizadas con una edad promedio de inicio a los 6 meses (Gráfica 5).



Gráfica 5. Se observa como los espasmos representan el tipo de crisis más común al inicio de la epilepsia, seguido de las crisis focales.

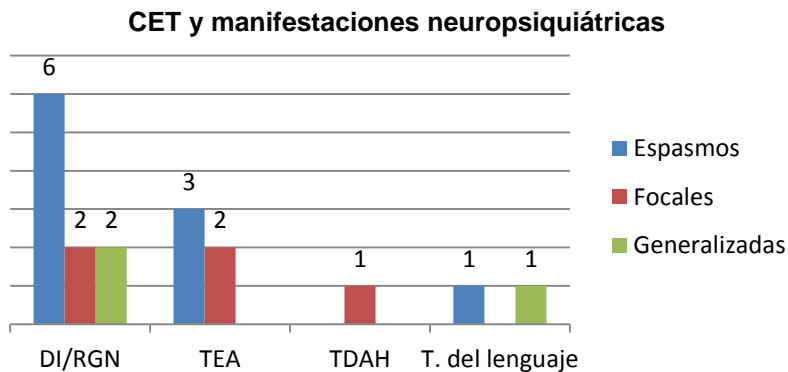
Al inicio de las crisis la mayoría de los pacientes requirieron 2 ó 3 antiepilépticos (8 y 6 pacientes respectivamente) y únicamente 5 pacientes se controlaron con 1 antiepiléptico. Los pacientes fueron

clasificados en dos grupos, uno con antecedente de espasmos (n=10) y otro que no presento espasmos (n=9), el grupo con antecedente de espasmos represento el grupo con mayor cantidad de crisis al día promediando 15 salvas de espasmos al inicio de la epilepsia, ameritando manejo con 2 ó 3 fármacos antiepilépticos para disminuir el número de crisis diarias. El otro grupo de pacientes, exceptuando 1 paciente recién nacido que debutó con estado epiléptico, presentaron un promedio de crisis diarias al inicio de la epilepsia de 2 eventos convulsivos al día, de estos, 4 pacientes ameritaron manejo con monoterapia para el control de las crisis y el resto fueron manejados con 2 ó 3 fármacos para el control parcial de las crisis.

En relación al seguimiento, en los pacientes que tuvieron el antecedente de espasmos, se observó la modificación del tipo de crisis, actualmente se encuentran: 1 paciente libre de crisis en control con monoterapia, 2 con crisis focales, 5 con crisis de inicio generalizado, 2 con crisis de inicio focal secundariamente generalizadas, todos continuando con polifarmacia con fármacos antiepilépticos con control parcial de las crisis, promediando un total de 2 al día. Por otra parte en el grupo de pacientes sin antecedente de espasmos, se observó que había 2 pacientes en control de las crisis, uno de ellos actualmente sin tratamiento con fármaco antiepiléptico, el resto de los pacientes (n=7) presentaban un promedio de 2 crisis al día, todos ellos manejados con 2 ó 3 fármacos antiepilépticos.

Respecto a la presencia de epilepsia en el grupo de pacientes a los que durante su evolución se les realizó el diagnóstico de SEGA, esta se encontró en 3 de los 4 pacientes, 3 pacientes presentaban epilepsia fármaco-resistente iniciando con las crisis antes del diagnóstico, presentando mejoría en cuanto al número de crisis, con una reducción mayor del 50% en el número de crisis al día, incluso con semanas libres de crisis, posterior al inicio del tratamiento farmacológico con everolimus. Ninguno de los pacientes fue sometido a discusión al comité de cirugía de epilepsia.

Dentro de las distintas series reportadas de pacientes con CET se observan trastornos neuropsiquiátricos en cerca del 49% de los pacientes, 25% con trastorno del espectro autista, 19% con trastorno por déficit de atención e hiperactividad y 16% con trastorno de ansiedad (15). En nuestra serie encontramos que 3 pacientes sin epilepsia y un paciente con antecedente de epilepsia presentaban con coeficiente intelectual (CI) normal, sin comorbilidad neuropsiquiátrica. Al resto de los pacientes de la serie que presentaban epilepsia (n=18), se les realizó el diagnóstico de discapacidad intelectual/retraso global del neurodesarrollo en 10 pacientes, trastorno del espectro autista en 5 pacientes, trastorno del lenguaje en 2 pacientes y trastorno por déficit de atención e hiperactividad en 1 paciente, por lo tanto encontramos que el 81% de los pacientes con CET de nuestra serie presentó un padecimiento neuropsiquiátrico (Gráfica 6). El factor más fuertemente asociado para padecer un trastorno neuropsiquiátrico fue la presencia de epilepsia, y dentro de la severidad del trastorno, el inicio temprano de las crisis, el tipo de crisis (espasmos y generalizadas) y la falta de respuesta a los fármacos antiepilépticos fueron factores predictores para un peor pronóstico cognitivo.



Gráfica 6. Se observa la distribución de los principales trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con CET.

8. CONCLUSIÓN

El CET es un trastorno multisistémico de origen genético, el conocimiento de la frecuencia de las distintas manifestaciones al inicio de la enfermedad, es fundamental para establecer la sospecha diagnóstica. Si conocemos que la presencia de crisis y en especial de espasmos durante el primer año de vida, asociado a lesiones hipocrómicas, aún en ausencia de antecedentes familiares, son las principales manifestaciones del CET, observarlas en nuestros pacientes nos debe generar una guía para una pronta referencia al equipo multidisciplinario, que establezca el diagnóstico de certeza y brinde orientación a los padres y consejería genética, para en conjunto establecer estrategias que logren la incorporación de estos pacientes a una mejor calidad de vida; ya que las manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas representan un grave problema de salud no solo para los pacientes, si no para los padres y familiares.

Esta información es relevante para los médicos de primer contacto que al contar con poca experiencia para el manejo de estos niños, limitan el diagnóstico oportuno y seguimiento de las manifestaciones sistémicas de esta enfermedad.

9. ANEXOS

Fuente primaria de recolección de datos

ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURO SOCIAL
Y PREVENCIÓN DEL DAÑO BIOLÓGICO
PARA EL BIENESTAR DEL ESTADO

ISSSTE
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
COORDINACIÓN DE PEDIATRÍA
SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
CEDULA DE RECOPIACIÓN DE DATOS

Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: _____
 Lugar de origen: _____ Teléfono: _____
 Expediente: _____ Antecedentes familiares: _____
 Edad de diagnóstico: _____ Edad de 1ra valoración: _____
 Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ IQ: _____
 Tratamiento: _____

CRITERIOS MAYORES	
Túberes corticales	
Nódulos subependimarios	
Astrocitoma de células gigantes	
Angiofibromas	
Máculas hipocrómicas	
Fibromas ungueales	
Placa de Shagreen	
Hamartomas retinianos	
Linfangiomiomatosis pulmonar	
Rabdomiomas cardiacos	
CRITERIOS MENORES	
Lineas de migración	
Manchas acrómicas en retina	
Manchas en confeti	
Quistes renales	
Esmalte dentario moteado	
Pólipos rectales	
Fibromas gingivales	
Quistes óseos	
TRASTORNOS NEUROLÓGICOS Y NEUROPSIQUIÁTRICOS ASOCIADOS	
Epilepsia	
Deficiencia intelectual/RGD	
Trastorno del espectro autista	
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	

Tabla 1. Tabla de recolección de datos (mujeres)

Datos del paciente					Criterios mayores									Criterios menores								
Paciente	Edad actual (años)	Edad diagnóstico (meses)	Lugar de origen	Antecedente familiar	Túberes corticales	Nódulos subependima.	SEGA	Máculas hipocrómicas	Angiofibromas	Fibromas ungueales	Placa de Shagreen	Hamartomas retinianos	Rabdomiomas cardiacos	Linfangioleiomiomatosis	Angiomiolipomas	Lesiones en confeti	Moteado esmalte dental	Fibromas gígivales	Mácula en retina	Quistes renales	Hamartomas no renales	
1	26.5	81	Gro	+	+	+		+	+		+										+	
2	21.5	60	Mex		+	+	+	+	+		+	+			+							
3	17.2	2	Yuc		+	+		+	+			+			+	+						
4	16.2	22	Mex	+	+	+		+	+		+	+	+									
5	14.5	84	Mex	*	+	+		+	+			+	+								+	
6	14	5	Mex		+	+	+	+	+		+		+		+							
7	10.5	5	Bac		+	+		+	+			+	+		+						+	
8	8	0	Tab		+	+		+	+			+	+									

- Se desconocen los antecedentes paternos

Tabla 1. Tabla de recolección de datos (hombres)

Datos del paciente				Criterios mayores										Criterios menores								
Paciente	Edad actual (años)	Edad diagnóstico (meses)	Lugar de origen	Antecedente familiar	Túberes corticales	Nódulos subependima.	SEGA	Máculas hipocrómicas	Angiofibromas	Fibromas ungueales	Placa de Shagreen	Hamartomas retinianos	Rabdomiomas cardíacos	Linfangioleiomiomatosis	Angiomiolipomas	Lesiones en confeti	Moteado esmalte dental	Fibromas gigivales	Mácula en retina	Quistes renales	Hamartomas no renales	
1	27	3	EdM		+	+		+	+		+	+										
2	22.7	24	Gro		+	+		+	+		+	+			+							
3	22.5	11	Pue		+	+		+	+			+	+		+							
4	20.2	48	Chs		+	+		+	+			+	+							+		
5	16.2	4	Mex		+	+		+	+		+	+	+		+							
6	14.5	48	Qro		+	+		+	+		+		+									
7	13.2	24	Bac		+	+	+	+	+		+	+	+		+	+						
8	13	48	EdM	+	+	+		+	+													
9	12.7	8	Mex		+	+	+	+	+		+	+			+							

10	10	73	EdM	+	+	+	+	+				
11	6	11	Zac		+	+	+	+		+	+	+
12	3.7	32	Ver	+	+	+					+	+
13	3.5	6	Ags		+	+	+					+
14	3.5	43	Zac		+	+	+			+		+