

Primera versión: 6 de febrero de 2003

Versión definitiva: 18 de junio de 2003

Aceptado: 19 de junio de 2003

Esclerosis tuberosa.

Informe de cuatro casos

**Martín
Serrano Jaime,¹
Rubén
García Ramírez,²
Gerardo
Sánchez Vaca,³
Altagracia
García Hernández⁴**

¹Neuropediatra,
Departamento
de Pediatría y
Módulo de Neurología
Pediátrica

²Jefe de Departamento
de Neurología Pediátrica

³Neuropediatra

⁴Jefatura de Educación
e Investigación en Salud

Autores 1 y 4,
Hospital General
de Zona 47

“Vicente Guerrero”,

Autores 2 y 3,
Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional,
Siglo XXI

Instituto Mexicano
del Seguro Social

Comunicación con:
Martín Serrano Jaime.
Tel.: 5613 5573.
Dirección electrónica:
martinjs_serrano@hotmail.com

RESUMEN

Se reporta cuatro casos de esclerosis tuberosa atendidos en el Departamento de Neurología Pediátrica del Hospital General de Zona 47, Instituto Mexicano del Seguro Social. Todos los pacientes eran menores de 15 años, con la tríada característica: crisis convulsivas de difícil control, gran afectación de su desarrollo psicomotor y lesiones dérmicas. En tres destacó la ausencia de antecedentes familiares.

SUMMARY

We present four cases of tuberous sclerosis from the pediatric neurology department at the General Hospital in Mexico City, all > 16 years of age, with clinical data of difficult seizure control, great affection of psychomotor control, and dermatologic injuries in three cases without familial antecedents and one with family history.

Introducción

La esclerosis tuberosa se transmite por herencia mendeliana autosómica dominante, con manifestaciones clínicas y genéticas heterogéneas.^{1,2} Afecta a casi todos los órganos y tejidos con excepción del sistema nervioso periférico, músculo esquelético y glándula pineal.² Se presenta con una tríada característica: adenoma sebáceo, epilepsia y retardo mental.³ Tiene una prevalencia de 1 a 50 por cada 300 mil nacimientos.^{1,2,4}

El 98 % de los pacientes con esclerosis tuberosa presenta algún síndrome epiléptico, entre ellos destacan los de West y Lennox-Gastaut, no así las ausencias.^{4,7} El retardo mental y los trastornos de conducta se han observado en alrededor de 48 %.^{4,8} Las máculas hipomelanóticas constituyen el signo dermatológico más común (97.2 %) —desde el periodo neonatal aparecen en forma de hoja de fresno en tronco y extremidades—.^{1,7} Los facomas retinianos, los adenomas faciales y ungueales e incluso las placas fibrosas en la región frontal son lesiones que pueden orientar al diagnóstico.⁷

La patología histológica en el cerebro incluye tuber cortical, displasias focales asimétricas endurcidas que al examen microscópico muestran cambios de la laminación normal de la corteza y reemplazo de neuronas por células gigantes multinucleadas; heterotopias de sustancia blanca, con defectos de laminación, nódulos subependimarios y astrocytoma de células gigantes. A nivel sistémico se ha encontrado afectación renal, que es la más frecuente. Las lesiones cardíacas pueden aparecer desde el nacimiento a diferencia de las pulmonares, de presentación más tardía (tercera década).^{1,2,8,9}

Las lesiones afectan las células derivadas tanto del ectodermo como del mesodermo, con un carácter potencialmente blastomatoso que sugiere carencia de un factor inhibidor del crecimiento en la vida embrionaria y más tarde su transformación en tumores.¹

Aun cuando la esclerosis tuberosa está descrita como una entidad ligada a la herencia, no todos los casos aquí presentados poseían este antecedente familiar.^{9,10} El objetivo de este informe es describir el tipo de manifestaciones clínicas

Palabra clave

- ✓ esclerosis tuberosa
- ✓ síndromes neurocutáneos
- ✓ angiofibroma

Key words

- ✓ tuberous sclerosis
- ✓ neurocutaneous syndromes
- ✓ angiofibroma

de la enfermedad y su manejo terapéutico en el Departamento de Neurología Pediátrica del Hospital General de Zona 47, Instituto Mexicano del Seguro Social, para que sirva de referencia a neuropediatras que tratan casos similares.

El tratamiento indicado fue valproato de magnesio, clonazepam y vigabatrina. Persistieron crisis mioclónicas diarias pero breves.

Caso 1

Niña de siete años a cuya madre en el primer mes de gestación le fue extirpado neurinoma del VIII par craneal, cirugía que provocó amenaza de aborto. No obstante las complicaciones, el embarazo llegó a término sin datos de asfixia perinatal. A los cuatro meses de edad la niña presentó crisis convulsivas de tipo espasmo infantil y se identificó retraso en el desarrollo psicomotor. Posteriormente se diagnosticó síndrome de Lennox-Gastaut por lo que fue tratada con diferentes anticomiciales.

A la exploración física la niña presentó retraso psicomotor, angiofibromas faciales y máculas hipocrómicas. El electroencefalograma mostró inicialmente hipsarritmias y posteriormente ondas de 2 a 2.5 ciclos por segundo.

La tomografía axial computarizada de cráneo mostró hidrocefalia (ya operada), atrofia cortical y tuberosidad cortical. El ecocardiograma, el ultrasonido renal y la radiografía de tórax fueron normales. Se instauró tratamiento con valproato de magnesio y vigabatrina, con buen control de las crisis convulsivas.

Caso 2

Niño de tres años sin antecedentes familiares ni perinatales trascendentes. El padecimiento se inició a los dos meses con espasmo infantil, retraso psicomotor y posteriormente síndrome de Lennox-Gastaut, por lo que fue tratado con diferentes anticomiciales.

A la exploración física se encontraron datos de parálisis cerebral infantil de tipo espástica, máculas hipomelanóticas en tronco y extremidades. El electroencefalograma mostró inicialmente hipsarritmia y posteriormente ondas de 2 a 2.5 ciclos por segundo. La tomografía axial computarizada de cráneo reveló tuberosidad cortical parietal izquierda y calcificaciones periventriculares. Los exámenes de gabinete no indicaron afectación en corazón, riñones o pulmones.

Caso 3

Niña de ocho años con antecedentes de abuela materna, madre y una hermana con esclerosis tuberosa. Su gestación fue a término pero cursó con asfixia perinatal. Inició padecimiento a los tres meses con crisis convulsivas generalizadas de difícil control; también presentó retraso en desarrollo psicomotor. Fue tratada con anticomiciales.

A la exploración física los hallazgos fueron angiofibromas en cara, máculas hipomelanóticas en tronco y extremidades y retraso psicomotor. El electroencefalograma mostró paroxismos generalizados y centroparietales de predominio de recho; la tomografía axial computarizada de cráneo, tuberosidad cortical en parietal derecho y calcificaciones subependimarias. Ultrasonido renal, ecocardiograma y radiografía de tórax, resultaron normales. El tratamiento consistió en valproato de magnesio. Las crisis fueron controladas.

Caso 4

Niño de 13 años, sin antecedentes familiares de la enfermedad, nacido a término con datos patológicos perinatales negativos. Su padecimiento se inició a los dos años con crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas de difícil control. Llegó a presentar estado epiléptico por inadecuado tratamiento farmacológico. A la exploración física pudo observarse retraso mental, máculas hipomelanóticas diseminadas y angiofibromas en cara. El electroencefalograma mostró intervalos de lentificación generalizada y paroxismos generalizados; la tomografía axial computarizada de cráneo, tuberosidad cortical. Sin afectaciones renal, cardiaca, ni pulmonar. El tratamiento consistió en valproato de magnesio para control de las crisis.

Discusión

En un estudio realizado en el Hospital General de Zona 47 del Instituto Mexicano del Seguro

Social se encontró que la esclerosis tuberosa tenía una frecuencia de 2 % como causa de epilepsia en los pacientes tratados en el Departamento de Neurología Pediátrica. En el presente informe sólo un caso tuvo antecedentes familiares. Ninguno de los cuatro pacientes presentó afectación a otros órganos ni neoplasias, probablemente por la corta edad.

Se sabe que el proceso es autosómico dominante con expresión variable y penetrancia incompleta, lo cual explica la aparición de *novo*, que en el presente reporte fue de 75 %, similar a lo informado en otros estudios (60 %).^{4,8,10-12}

Dos locus genéticos pueden generar el fenotipo alterado: el cromosoma 9q34 (TSC I proteína productora de hematina) y el 16p13 (TSC II proteína productora de tuberina).^{8,13} Algunos autores proponen que el producto del gen anormal es una proteína con regiones similares a GAP, proteína activadora de GTP guanosina trifosfatasa, a la cual denominaron *tuberina*.^{1,2}

En general la calidad de vida de los pacientes con esclerosis tuberosa es mala dada la afectación cerebral manifestada por convulsiones, retardo mental y cambios de conducta; en 50 a 75 % de los casos antes de llegar a la edad adulta la causa de la muerte es una neoplasia.^{1,9,11}

En la niña con antecedentes familiares, la madre y la abuela materna continuaban con vida. La posibilidad de sobrevida ante esta enfermedad es de 25 %, por desgracia aún no es posible llevar a cabo el diagnóstico prenatal.⁴

Las crisis convulsivas constituyeron el motivo de la consulta médica en los cuatro casos.^{5,7,13} Parece existir una relación entre las tuberosidades con el comienzo de las crisis y el retardo mental. En nuestros pacientes las crisis iniciaron en los primeros meses de vida.

Las manifestaciones dérmicas —con alta prevalencia según la literatura— estuvieron presentes en los cuatro pacientes en forma de máculas hipomelanóticas.⁷ Los angiofibromas en cara se observaron en tres casos, probablemente por la corta edad de los pacientes ya que esta entidad aparece conforme transcurren los años.^{2,8}

Los cuatro pacientes sufrían retardo mental, no así los familiares con antecedentes.⁸ En los pacientes no observamos afectación sistémica a pesar de haber sido estudiados intencionadamente, sin embargo, una vez identificada la enfermedad debe examinarse cada órgano involucrado.

En el tratamiento de la esclerosis tuberosa es primordial el control de las crisis convulsivas, lo cual es posible con los nuevos anticonvulsivos.^{1,2,14} Es cuestionable la extirpación de las lesiones en cara, ya que pueden crecer nuevamente. El tratamiento neuroquirúrgico sólo está indicado ante hidrocefalia; en crisis convulsivas de difícil control puede intentarse pero sin soslayar la rehabilitación física y mental.

Martín Serrano Jaime et al.
Esclerosis tuberosa

Referencias

1. Adams VR, Maurice V, Ropper AH. Facomatosis. Principios de neurología. Sexta edición. México: McGraw-Hill-Interamericana; 1999. p. 872-882.
2. Fejerman N, Fernández AE, Chamoles NA. Enfermedades neurocutáneas. Neurología pediátrica. Segunda edición. México: Médica Panamericana; 1997. p. 398-419.
3. Fustinoni JC, Pergola F. Facomatosis. Neurología en esquemas. Segunda edición. México: Médica Panamericana; 2001. p. 169-172.
4. Roach ES. Síndromes neurocutáneos. Pediatr Clin North Am 1992;39:639-642.
5. Griffeth PA, Bolton P, Verety C. White matter normalities. Tuberous sclerosis complex. Acta Radiol 1998;39:482-486.
6. Ohmori I, Ohtsuka Y, Ohno S. Analysis of Ictal EEGs of epilepsy associate with tuberous sclerosis. Epilepsia 1998;39:1277-1283.
7. Jozwiak SMD, Schwartz RA, Janniger CK. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex. Their prevalence, natural course and diagnostic significance. Int J Dermatol 1998;37:911-917.
8. Asano E, Chugani D, Muzik O. Autism in tuberous sclerosis complex is related to both cortical and subcortical dysfunction. Neurology 2001;57:1269-1277.
9. Salazar WE, Vargas BF, Morales DL. Esclerosis tuberosa. Presentación de dos casos. Rev Med IMSS 1999;37(1):25-27.
10. Ramos RO, Ortiz LR, Alcalá H. Esclerosis tuberosa. Informe de 31 casos y revisión de la literatura. Bol Med Hosp Infant Mex 1991;48:39-45.
11. Duffy K, Al-Saleen T, Karbowniczek M. Mutational analysis of the von Hippel Lindau gene. Clear cell renal carcinomas from tuberous sclerosis complex patients. Mod Pathol 2002;15:205-210.
12. Dann DM, Tomich CE, Withe DK. Interosseous fibrosis lesions of the jaws: a manifestation of tuberous sclerosis. Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999;83:334-340.
13. Franz ZD, Tudor C. Lamotrigine therapy of epilepsy. Tuberous sclerosis. Epilepsia 2001;42:935-940.
14. Curatolo P. Vigabatrina for refractory partial seizures. Children with tuberous sclerosis. Neuropediatrics 1994;25:55. 