

EPILEPSIA EN NIÑOS CON ESCLEROSIS TUBEROSA EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES. MÉRIDA 2005-2011

María Angelina Lacruz-Rengel (1), María Gabriela Jiménez (2),
Francisco Cammarata-Scalisi (3)

Recibido: 07-07-2011
Aceptado: 15-09-2011

RESUMEN

Introducción: La esclerosis tuberosa (ET) es una anomalía genética, multisistémica, susceptible de originar tumores del sistema nervioso central. Las crisis epilépticas son manifestaciones comunes y constituyen el principal problema terapéutico. **Objetivo:** Describir las características epilépticas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de complejo de esclerosis tuberosa (CET), controlados en el Servicio de Neurología Pediátrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, tipo serie de casos con ET y Epilepsia. Se describió sexo, edad de diagnóstico e inicio de crisis, motivo de consulta, tipo de crisis epiléptica, hallazgos electroencefalográficos y de imagen, asociación a trastornos conductuales, severidad de compromiso intelectual y manifestaciones dermatológicas. **Resultados:** Doce pacientes cumplieron criterios diagnósticos de CET, 10 (83%) fueron epilépticos, de éstos el 50% cursó con epilepsia de difícil control, 60% tuvo crisis parciales, 40% generalizadas. El 100% mostró alteraciones electroencefalográficas, 30% con patrón hipsarrítmico. 50% tenían alteraciones estructurales, tipo túbler cortical en 80%. En 70% se controlaron las crisis con Acido Valpróico y en un caso se requirió dieta cetogénica estricta. El signo extraneurológico más constante fueron máculas hipocrómicas (100%). **Conclusión:** Aunque las convulsiones no forman parte de los criterios diagnósticos, son el motivo más frecuente de consulta, que en asociación con máculas hipocrómicas, hace sospechar diagnóstico de ET. La variedad, refractariedad e inicio temprano de crisis requieren en muchos casos politerapia para el control, lo cual favorece el pronóstico del paciente.

Palabras Clave: Esclerosis Tuberosa, epilepsia, población infantil.

EPILEPSY IN CHILDREN WITH TUBEROUS SCLEROSIS.

Experience in the Autonomous Institute University Hospital of Los Andes. Mérida 2005 -2011.

ABSTRACT

Introduction Tuberous sclerosis (TS) is a genetic, multisystemic, likely to cause central nervous system tumors. Seizures are common manifestations are the main therapeutic problem. **Objective:** To describe the epileptic characteristics, of pediatric patients with diagnosed with tuberous sclerosis complex (TSC), controlled in the Pediatric Neurology Department University Hospital Institute of Los Andes. **Methods:** was performed an observational, retrospective, case series, with ET and Epilepsy. Described: sex, age of the diagnosis and initiation of crisis, reason for visit, seizure type, electroencephalographic findings and images, behavioral disorders, severity of intellectual engagement and dermatologic manifestations. **Results:** Twelve patients met the criteria diagnostic CET, 10 (83%) were epileptic, of these 50% passed with epilepsy of difficult control. 60% had partial seizures (40%) generalized. The 100% showed EEG abnormalities, hypsarrhythmic pattern 30%. The 50% of cases had structural abnormalities, 80% cortical tuber type. In 70% was achieved crisis control with valproic acid and in one case was required strict ketogenic diet. The extraneurological sign more constant were the hypochromic macules (100%). **Conclusion:** Although seizures are not part of the diagnostic criteria, are the most frequent reason for consultation in partnership with hypochromic macules to suspect a diagnosis of ET. The variety, refractoriness and early onset of crisis, often require polytherapy to control, which favors the patient's prognosis.

Keywords: tuberous sclerosis, epilepsy, children

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una alteración neurológica crónica, caracterizada por crisis convulsivas recurrentes y espontáneas, producidas por descargas eléctricas anormales de las neuronas corticales (1). En los últimos años se han producido cambios importantes en epileptología, que incluyen la consolidación de los síndromes epilépticos, la confirmación e identificación

de epilepsias genéticamente determinadas, y la discusión sobre la utilidad o necesidad del diagnóstico etiológico preciso que ayuda altamente en la toma de decisiones terapéuticas, orientación y pronóstico en determinados casos. Es creciente además, la preocupación por la calidad de vida y los aspectos neuropsicológicos del niño epiléptico, por las posibles repercusiones de los tratamientos antiépilépticos (2).

La asociación de epilepsia con otras disfunciones neurológicas como retardo mental y alteraciones de la conducta, hacen necesario descartar la migración neuroblástica anormal; y si están presentes síntomas sistémicos y manifestaciones dermatológicas, es importante considerar un síndrome neurocutáneo como causa subyacente. Dentro de los síndromes neurocutáneos se describe la esclerosis tuberosa (ET), enfermedad de Bourneville o enfermedad de Bourneville-Pringle. Esta es una anomalía congénita del desarrollo embrionario en la diferenciación y proliferación celular, descrita

Tercer Premio en el LVII Congreso Nacional de Pediatría

- 1 Pediatra. Neurólogo Infantil. Jefe del Servicio de Neuropediatría, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Profesora del Departamento de Puericultura y Pediatría, Universidad de Los Andes.
- 2 Especialista en Puericultura y Pediatría.
- 3 Profesor de la Unidad de Genética Médica, Departamento de Puericultura y Pediatría, Universidad de Los Andes, Mérida – Venezuela.

Autor Responsable: María Gabriela Jiménez
Teléfono: 0414-6170727.
mariagabijimenez@Hotmail.Com / mariagabrielajimenez@Hotmail.Com

en 1880 por Bourneville quien le dio un nombre descriptivo "esclerosis tuberosa de las circunvoluciones cerebrales". La descripción inicial fue realizada en una niña epiléptica de 15 años, con retardo mental, cambios patológicos cerebrales y lesiones cutáneas faciales. El apelativo de ET proviene de la apariencia que tienen las lesiones tumorales, que son esclerosas, calcificadas y recuerdan a tubérculos (3).

La ET se transmite como un rasgo autosómico dominante, es decir, si uno de los progenitores presenta la alteración genética, cada hijo tiene 50% de posibilidades de heredar la entidad. La epidemiología del complejo de esclerosis tuberosa (CET) no se conoce bien, dada la escasez de estudios poblacionales y la falta de estudios de neuroimagen adecuados hasta hace pocos años. La prevalencia se estima de 1/10.000 a 1/30.000 en la población general, y la incidencia en recién nacidos podría ser de hasta 1/6.000(4-6). Las convulsiones son la manifestación más común de la CET. Se estima que 80 a 90% de las personas con ET tendrán convulsiones, que con frecuencia empiezan en la niñez; y que desafortunadamente, en algunos casos la actividad de las convulsiones resulta intratable con medicamentos (7,8).

Son particularmente frecuentes los espasmos infantiles en menores de un año. En niños mayores y adultos se desarrollan habitualmente crisis parciales simples y/o complejas, con menos frecuencia crisis tónico-clónicas generalizadas, atónicas, tónicas, mioclónicas o ausencias atípicas. Es común la combinación de dos o más tipos de crisis pudiendo conformar epilepsias tipo Lennox-Gastaut (9). Las personas con CET con frecuencia tienen características epileptiformes en sus electroencefalogramas (10,11). La elección del fármaco anti-epiléptico dependerá del tipo de crisis a tratar. A pesar del amplio número de medicamentos disponibles, muchos pacientes se mantienen refractarios al tratamiento, con el alto riesgo de deterioro neurológico que esto implica (7). En la mayoría de los casos la región en la que se originan las crisis coincide con la localización de un túbulo cortical lo que ha apoyado el rol epileptogénico de éstos; y por consiguiente, la cirugía resectiva en pacientes con epilepsia intratable (9,10).

Es imprescindible un estudio integral de los pacientes con CET que incluyan neuroimágenes, electroencefalograma, además del seguimiento de posibles complicaciones renales y cardíacas. Con el objetivo de describir las características epilépticas de los pacientes pediátricos con el diagnóstico de CET y comparar estos hallazgos con las series descritas en la literatura., se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de tipo serie de casos, controlados en el Servicio de Neurología Pediátrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

MÉTODOS

Se revisaron todos los expedientes clínicos de los casos de ET diagnosticados desde el año 2005 al 2010, que cumplieron con los criterios para CET según el Consenso de Roach y

col(12) (Cuadro 1), que se encuentran en control y seguimiento en el Servicio de Neurología Pediátrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes y que cursan con epilepsia. Estos fueron analizados en relación a sexo, edad de diagnóstico e inicio de crisis, motivo de consulta, tipo de crisis epiléptica, hallazgos electroencefalográficos y de imagen, asociación a trastornos conductuales, severidad de compromiso intelectual y manifestaciones dermatológicas, tipo de fármaco y evolución clínica. Esta información fue consignada en formato elaborado para su recolección.

RESULTADOS

Del total de pacientes evaluados, 12 cumplieron criterios diagnósticos de ET y 10 cursaron con epilepsia (83%). La distribución según género fue del 50% para cada sexo, con promedio de edad de 5,6 años, y un rango de edad entre 2 - 12 años. En la edad preescolar fue en la que se hizo el diagnóstico con mayor frecuencia (33%). Ninguno de los pacientes tenía antecedentes de consanguinidad, sólo en un caso se constató tenían ambos padres el mismo apellido (isonimia). Si bien la ET tiene un patrón de herencia autosómica dominante, sólo una paciente presentaba otro familiar afectado en segundo grado (tío materno), cuya madre no presentaba clínica, lo que puede corresponder a la penetrancia incompleta de la ET. En los casos nuevos de la entidad, el promedio de edad fue 28.5 años en las madres, y de 33 años en los padres.

Dentro de los hallazgos clínicos se distinguieron como un signo constante y de aparición precoz, la dermatosis macular hipocrómica, presente en el 100% de los casos estudiados. Así mismo, es de hacer notar que 50% de la población estudiada cursaba con retardo global del desarrollo y/o retardo en el desarrollo psicomotor; y el 50% restante, con grados variables de retraso mental; solo el 10% presentó retardo mental severo. En 44% de los casos se describieron rasgos autistas, dos varones y dos niñas, con rango de edad entre 3 y 12 años (Cuadro 1).

El motivo principal de consulta en el 50% de los casos fue la presencia de crisis epilépticas. El 39% restante consultó a través de referencias del Servicio de Dermatología por las máculas hipocrómicas en piel; y 11% por los hallazgos imagenológicos (Figura 1).

Se consideró epilepsia de difícil control aquellas que requieren más de un fármaco para su manejo. Se observó que en la muestra estudiada, 50% tuvo este comportamiento, y el 20% de los pacientes inició su cuadro epiléptico antes del año de edad. De los 10 pacientes epilépticos, el 40% cursó con crisis parciales, 30% con crisis generalizadas y 30% crisis mixtas tipo Lennox-Gastaut (Crisis tónicas, atónicas, ausencias atípicas, parciales y crisis mioclónicas). En uno de éstos tres últimos casos, la epilepsia se inició en etapas muy tempranas como una epilepsia tipo Síndrome de West ó Espasmos infantiles (Figura 2). Dentro de las crisis parciales se observó que el 75% fueron simples (motoras, neurovegetativas y disestésicas); y en un 25%, complejas. De los 3 pa-

Cuadro 1. Resumen de las Características de los pacientes Epilépticos con ET

Sexo/ Edad	Características Clínicas	Tipo de Crisis	Edad inicio	Tratamiento	Hallazgo EEG	Resonancia Magnética Cerebral
1 F/3 a	Máculas hipocrómicas, angiofibromas faciales, Retardo del desarrollo del lenguaje. Trastorno del desarrollo: Espectro Autista	Ausencias	>1 año	AVP + Clonazepan	Hipsarrítmico.	Lesiones cerebelosas, tuberosidades corticales
2 M/12 a	Máculas hipocrómicas, angiofibromas faciales, retardo mental, oligofrenia	Tónico-clónico Generalizadas	>1 año	AVP.	Paroxístico Generalizado	No realizada
3 M/2 a	Máculas hipocrómicas, angiofibromas faciales, piel de zapa, retardo global del desarrollo.	Parciales neurovegetativas y motoras. Sd. West	>1 año	CBZ + Piridoxina	Paroxístico generalizado	Sin alteraciones
4 M/3 a	Máculas hipocrómicas, retardo global del desarrollo	Generalizadas mioclónicas Evolucionó a Lennox-Gastaut	< 1 año	AVP + Clonazepan	Brote supresión generalizado. Hipsarrítmia	Trastorno de migración neuroblástica
5 M/5 a	Máculas hipocrómicas, angiofibromas faciales, pits dentales, déficit de atención, alteración del lenguaje, Retardo mental leve. Trastorno del desarrollo: Espectro Autista	Tónico-clónico Generalizadas	>1 año	AVP	Actividad anormal paroxística focal temporal der, actividad Lenta focal	Hamartomas corticales parieto-occipitales
6 F/3 a	Máculas hipocrómicas, pits dentales, hipotonía, retardo global del desarrollo, Trastorno del desarrollo: Espectro Autista	Crisis parciales disestésicas.	>1 año	Oxcbz Actualmente sin tratamiento	Anormal paroxístico focal centro-temporal	Sin alteraciones
7 M/3 a	Máculas hipocrómicas, retardo global del desarrollo.	Sd. Lennox Gastaut: tónicas, parciales oculogiras, ausencias atípicas	>1 año	AVP + TPX	Hipsarrítmia	No realizada
8 F/8 a	Máculas hipocrómicas, hamartoma retiniano angiofibromas perinasales, Retardo Mental leve, quistes renales/	Sd. Epiléptico parcial Crisis parciales complejas	>1 año	AVP	Anormal paroxístico focal	Hamartomas subependimarios Tuber cortical parietal derecho
9 F/6 a	Máculas hipocrómicas, quistes renales, hipermetropía miópica, Estreñimiento crónico, pubarquia. Retardo Mental severo, Gran torpeza psicomotora, Edéntula parcial con hipotrofia maxilar.	Sd. Lennox-Gastaut. Crisis tónicas, astáticas cefálicas, parciales complejas y versivas secundariamente tónicas.	<1 año	AVP+Clonazepan AVP+ Clobazan AVP+TPX AVP+FNB Oxcbz Dieta cetogénica Sin tratamiento.	Anormal paroxístico temporo-parietal bilateral con propagación generalizada y de alta incidencia	Múltiples hamartomas corticales parieto-temporo-occipitales.
10 F/12 a	Máculas hipocrómicas, angiofibromas perinasales, placas esclerodermia en frente, piel de zapa, Retardo Mental leve. Trastorno del desarrollo: Espectro Autista	Parciales neurovegetativas secundariamente generalizadas atónicas	>1 año	Oxcbz + Clobazan	Anormal paroxístico focal temporo-parietal derecho secundariamente generalizado.	Sin alteraciones

AVP: Acido Valproico
Oxcbz: Oxcarbazapina
FNB: Fenobarbital
TPX: Topiramato

cientes (30%) que cursaron con crisis generalizadas, el 66,6% eran tónico-clónicas generalizadas (antes llamadas gran mal); y el 33,3% tipo ausencia (Figura 3).

No existe un patrón electroencefalográfico característico en la ET. El 100% de los estudios electroencefalográficos de los epilépticos con ET mostraron alteraciones: 30% con patrón hipsarrítmico, 30% patrón paroxístico focal, 20% patrón focal secundariamente generalizado y el 20% restante, un patrón paroxístico generalizado.

En cuanto a los hallazgos en la neuroimagen (Resonancia Magnética Cerebral), se realizó el estudio en el 80% de los pacientes epilépticos. El 50% mostró lesiones estructurales: Túberes corticales múltiples en el 20% (localización parietal, temporal y occipital), 10% con lesiones cerebelosas no especificadas y túberes corticales, 10% astrocitomas subependimarios y túberes corticales, y 10% trastornos migracionales corticales. De las lesiones estructurales descritas para la ET en nuestra serie, los túberes corticales se reportaron en 80%

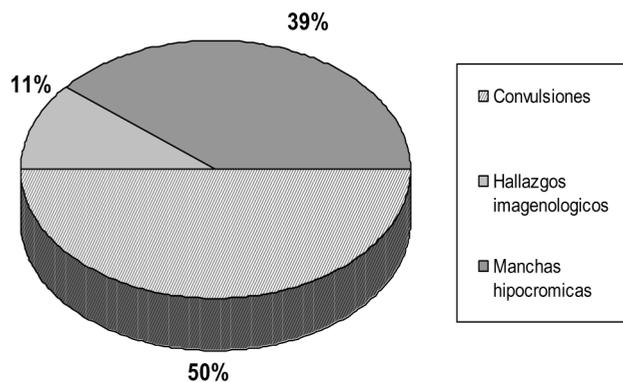


Figura 1. Principales motivos de consulta de pacientes con ET. IAHULA.

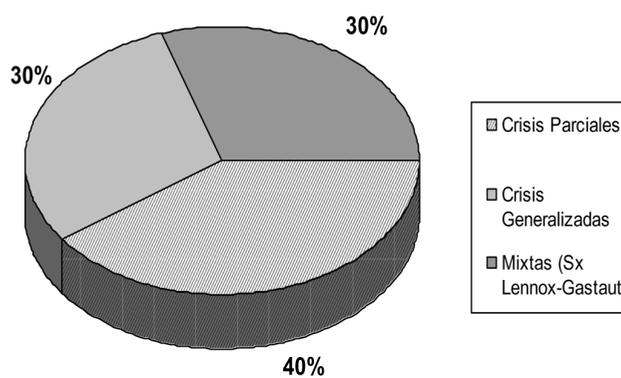


Figura 2. Tipos de Crisis Convulsivas pacientes con ET. IAHULA.



Figura 3. Patrón Electroencefalográfico de Hipsarritmia.

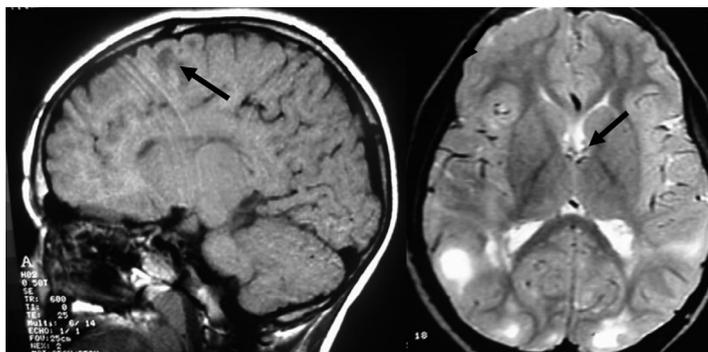


Figura 4. Caso 8. Resonancia magnética nuclear. Corte sagital: Túberes corticales parieto-temporales. Corte axial: nódulos subependimarios.

de los casos como hallazgos positivos (Figura 4).

En relación a la terapia anticonvulsiva, 70% de los pacientes lograron control de las crisis apoyados con ácido Valpróico, de estos, 40% en monoterapia y 30% en asociación con otros fármacos (20% con clonazepan, y 10% clobazan y topiramato respectivamente). Con Oxcarbazepina, se controlan un 20%, uno de ellos (10%) actualmente sin tratamiento anticomisial; y el otro, en asociación con clobazan. El 10% restante recibe carbamazepina en monoterapia. Llama la atención que la totalidad de los pacientes se encuentran controlados, 20% actualmente sin apoyo anticomisial. En uno de los casos, el de mayor dificultad de control, requirió apoyo con dieta cetogénica estricta para su control total, y por presentar hiperamonemia como efecto colateral, le fue retirada toda medicación antidisrítica (Cuadro 1).

DISCUSIÓN

El CET es una entidad en la que se han detectado mutaciones en dos genes (heterogeneidad de locus): TSC1 y TSC2. El primero, localizado en 9q34, que codifica la proteína hamartina; y el segundo en 16p13, que codifica la proteína tuberina, cuya mutación se observa en el 80-90% de los casos. Estas dos proteínas en su estado normal funcionan inhibiendo la proliferación celular(13-15). Se encuentran ampliamente distribuidas en el cerebro, riñón, corazón, entre

otros. El complejo hamartina - tuberina podría participar en numerosas vías de señalización celular, incluyendo las que regulan el crecimiento celular (en respuesta a algunos factores como insulina), el tráfico intracelular, proliferación, adhesión y migración celular(16-18). Por otro lado, existe evidencia que indica que ambos genes TSC son supresores tumorales.

Sólo 8% de los pacientes en la serie de casos expuesta presentó algún familiar con CET, lo que refleja la importancia de mutaciones nuevas en la población estudiada con esta alteración. La literatura refiere que dos tercios de los casos de CET se atribuyen a mutaciones espontáneas(18) ;sin embargo, es importante continuar el seguimiento fenotípico de los pacientes, proporcionar un oportuno consejo genético familiar y estudiar su descendencia de presentarse.

La afectación neurológica del CET está ocasionada por crisis epilépticas, retardo mental, alteraciones en la conducta y astrocitomas cerebrales(18). En el grupo presentado, todos los pacientes epilépticos cursaban con retardo psicomotor asociado a grados variables de déficit cognitivo, difícil de precisar por la edad de los mismos. Se observó un 44% de rasgos autistas en la muestra estudiada, muy elevado en relación a un estudio realizado en la Universidad de Göteborg, Suiza, que reportó que alrededor de 9% de los niños autistas mostraban CET.

Según diversos reportes, la epilepsia se presenta entre 60 y 90% en los pacientes con CET a lo largo de la vida, siendo

el síntoma neurológico más común, lo cual concuerda con la casuística y se refuerza al considerar que el 50% de los motivos de consulta fueron las crisis convulsivas.

La epileptogénesis en la ET podría estar asociada a un desbalance dado por disminución de los receptores GABA e incremento de los glutamérgicos en los túberes corticales, dicho déficit pudiera explicar el inicio precoz de las crisis y su evolución hacia epilepsia de difícil control(9). En el grupo estudiado, 50% cursó con epilepsia de difícil control requiriendo politerapia para su manejo, de éstos solo 10%, requirió múltiples esquemas politerapéuticos y dieta cetogénica. Algunos autores como Lazarowski y cols(19), señalan que aún siendo poco claros los mecanismos por los cuales la epilepsia y la ET tienen este comportamiento, la resistencia a drogas y factores que influyen en la refractariedad de la epilepsia, se podría explicar en la sobreexpresión de la proteína de resistencia a multidrogas MDR-1 y MRP-1 de la corteza epileptogénica del túbere.

Según Holmes y el grupo de estudio de ET, en epilepsia en niños con esta entidad, son signos de mal pronóstico la presencia de múltiples tipos de crisis, inicio precoz antes del año y anomalías multifocales en el EEG. En tal sentido se plantea que el reto es la identificación temprana de crisis intratables y manejo precoz de las mismas(20). En la presente serie, sólo dos casos (20%) cumplieron estos criterios predictivos y efectivamente tienen un pronóstico reservado para la función, no solo por su epilepsia, sino por su compromiso cognitivo. Lejos de nuestras posibilidades, ambos casos pudieron ser candidatos a manejo quirúrgico temprano, siendo ésta la tendencia actual, siempre y cuando se identifique previamente el túbere marcapaso responsable de las crisis, se ofrezca una técnica depurada, se cuente con neurofisiología intraoperatoria y con un abordaje en equipo que pueda brindar buen control pudiendo entonces favorecerse el desarrollo neurocognitivo de éstos pacientes(21).

Desde el punto de vista imagenológico, el signo radiográfico de pacientes con ET son los nódulos subependimarios calcificados, los cuales se pueden observar en radiografía de cráneo; pero se pueden evidenciar mejor mediante Tomografía axial computarizada (TAC). Estas calcificaciones tienden a aumentar en tamaño y en número con el tiempo, hallazgo dependiente de la edad, por lo que en ocasiones pueden estar ausentes en los lactantes. También se pueden observar, pero con menor frecuencia, lesiones calcificadas en la superficie de los hemisferios cerebrales. Los defectos corticales y las tuberosidades pueden aparecer a veces en la TAC; sin embargo, son mejor demostrados mediante RMN con densidad T2(22), presentes en el 50% de los casos estudiados. Lesiones lineales hiperintensas perpendiculares a la corteza se relacionan con un tracto residual debido a una migración neuronal anormal. En un cuarto de los pacientes se pueden ver lesiones cerebelosas(18,23), presentes en un 10% de los casos estudiados.

Las lesiones visibles en la RMN se correlacionan con las

manifestaciones electroencefalográficas. Los pacientes con varias y grandes lesiones corticales o subcorticales tienen retardo mental más severo y crisis epilépticas intratables(19,20). La migración anormal de las neuronas desempeña un papel importante en el desarrollo de las alteraciones neurológicas(24,25), tal como se aprecia en el 30% de los casos estudiados portadores de Síndrome de Lennox-Gastaut. Se describe una correlación entre el número de tuberosomas corticales y la existencia temprana de convulsiones o retardo mental(22,23); sin embargo, en la población estudiada no fue posible establecer esta asociación.

En cuanto a las características clínicas extraneurológicas encontradas en la serie, el 100% presentó las máculas hipocrómicas características en hojas de fresno que variaban en número, tamaño y distribución siendo el signo clínico de aparición más precoz, tal como lo describen otras publicaciones las máculas hipocrómicas o manchas hipomelánicas que son habitualmente visibles desde el nacimiento y se pueden identificar en 90 % de los casos(18). Otra manifestación presente en el 50% de los casos fueron los angiofibromas faciales. Otros signos y síntomas clínicos multisistémicos serán presentados en forma florida a lo largo de la vida, con afectación potencial además de cerebro y piel, de otros sistemas produciendo entre otros, linfangiomatosis pulmonar, angiomiolipomas renales, gonadales o adrenales, rabdomiomas cardíacos, pólipos rectales, hipocromías iridianas, que no fueron descritos en los casos estudiados.

En general, la calidad de vida de los pacientes con ET 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(26-28). Pese al pronóstico de los pacientes con CET, es importante mencionar la necesidad y obligación hipocrática de generar medidas de paliación, rehabilitación y acompañamiento, así como el pertinente consejo genético a pacientes y familiares.

Finalmente, es de gran interés para el clínico que se enfrenta a cuadros convulsivos recordar la asociación embriológica neuroectodermal y sus derivados cerebro-piel, de manera tal, que la presencia de crisis convulsivas y máculas dérmicas hipocrómicas, lo lleven a sospechar la presencia de una enfermedad neurocutánea o Facomatosis.

CONCLUSIONES

Los casos estudiados de ET presentan un comportamiento clínico desde el punto de vista neurológico similar al descrito en la experiencia internacional.

Aunque las convulsiones no forman parte de los criterios diagnósticos, son el motivo más frecuente de consulta, y en asociación a alteraciones dermatológicas deberían conducir a la sospecha de enfermedad neurocutánea como la ET, la cual nos ofrecerá signos y síntomas más floridos al avanzar el paciente en su edad.

La variedad y severidad de crisis epilépticas que pueden presentar los pacientes ameritará en muchos casos de politerapia para su control. La importancia de hacer el diagnóstico oportuno se basa en la posibilidad de generar control de crisis convulsivas, que favorece el desarrollo neurocognitivo y la calidad de vida del paciente, así como, establecer las implicancias genéticas en el grupo familiar.

REFERENCIAS

- Gálvez M, Rojas G, Cordovez J, Ladrón D, Campos M, López I. Displasias corticales como causa de epilepsia y sus representaciones en las imágenes. *Rev Chil Radiol* 2009;15(Supl1):s25-s38.
- Pérez R, Galve Z, López J, Soria A, García, Peña J. Epilepsia de inicio entre los 3 y 12 meses de edad. Nuestra experiencia de 10 años. *Rev Neurol* 2008;47:561-565.
- Bourneville D. Sclereuse tuberose des circonvolutions cerebrales, idiotic et epilepsie hemiplegique. *Arch Neurol* 1880;1:81-91.
- López E, Escovich L, Vigna A. Esclerosis tuberosa: Presentación de un caso clínico con manifestaciones estomatológicas. *Medicina Oral* 2003;8:122-128.
- European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993; 75:1305-1315.
- Macías M, Sánchez-N, Cebollero M, Mandujano G, Velázquez G, Soto V, Olvera J. Esclerosis tuberosa. Informe de un caso. *Rev Esp Patol* 2006;39:247-249.
- Henske EP, Scheithauer BW, Short MP, Wollmann R, Nahmias J, Van Slegtenhorst M et al. Allelic loss is frequent in tuberous sclerosis kidney lesions but rare in brain lesions. *Am J Hum Genet* 1996;59:400-406.
- Asano E, Juhasz C, Shah A, Muzik O, Chugani D, Shah J et al. Origin and propagation of epileptic spasms delineated on electrocorticography. *Epilepsia* 2005;46:1086-1097
- Jhonson W, Gómez MR. Tuberous sclerosis and allied disorders. *Ann NY Acad Sci* 1991;615:397.
- Wong M. Mechanisms of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development with abnormal glioneuronal proliferation. *Epilepsia* 2008;49:8-21.
- López F, Rojas C, Troncoso M, Troncoso L. Espectro clínico de la epilepsia en un grupo de pacientes con esclerosis tuberosa. *Rev Chil Epilepsia* 2008;9:27-32.
- Roach E, Gomez M, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13:624-628.
- Curatollo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Tuberous Sclerosis Complex: a review of neurological aspects. *Eur J of Ped Neurol* 2002;6:15-23.
- Thiele A. Managing Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2004;19:680-686.
- Castroviejo P, Velasquez R, Van den Ouwenland A, Halley D. Complejo Esclerosis Tuberosa tipo 1 (CET 1): importancia diagnóstica de las minilesiones cutáneas en los casos de presentación cutáneas en los casos de presentación familiar. *Neurología* 2006;21:386-388.
- Medina M, Guillén D, Espinoza I, Campos P, Liendo M, Quiroga M. Esclerosis Tuberosa: Experiencia en pacientes pediátricos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Diagnostico Per* 2004;43:199-204.
- Duron R, Lizardo G, López E, Morales S, Hesse H, Molina L, et al. Síndromes Neurocutáneos en la consulta neurológica. Serie de casos. *Rev Med Hondur* 2009;77:153-192.
- Fernández O, Gómez A, Sardiñaz N. Esclerosis tuberosa. Revisión. *Rev cubana pediatr* 1999;71:160-167.
- Lazarowski A, Lubieniecki F, Camarero S, Pomata H, Bartuluchi M, Sevlever G, et al. Multidrug resistente protein in tuberous sclerosis and refractory epilepsy. *Pediatric Neurol* 2004;30:102-106.
- Holmes G, Stafstrom C. Tuberous Sclerosis Complex and Epilepsy: recent development and future challenges. *Epilepsia* 2007;48:617-630
- Petre C, Bartuluchi M, Vázquez C, Cuello M, Medina C, Pomata H. Resultados de la Cirugía de Epilepsia en Esclerosis Tuberosa. *Rev Argent Neuroc* 2008;22: 134-135.
- Stefan C, Cartocea B, Mercas V. Boumeville's tuberous sclerosis. *Oftalmología* 1994;38:322-325
- Caviness V, Takahashi T. Cerebral lesions of tuberous sclerosis in relation to normal histogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 1991;615:187-195.
- Revel MP, Pons JC, Lelaidier, Chalmers A. Magnetic resonance of the fetus: a study of 20 cases performed without curarization. *prenat Diagn* 1993;13:775-799.
- Knowles MA, Hornigold N, Pitt E. Tuberous sclerosis complex (TSC) gene involvement in sporadic tumours. *Biochem Soc Trans* 2003;31:597-602.
- Curatollo P, Cusmai R. Magnetic resonance imaging in Boumeville's disease: to the EEG. *Neurophysiologic Clinique* 1988;18:459-467.
- Campos J, Lacasa M, Fernández D. Enfermedades Neurocutáneas. En: Fejerman N, Fernández A, Chamoles N. *Neurología pediátrica*. 2a ed. México: Médica Panamericana; 1997, p. 404-448.
- Fustinoni J, Pergola F. Facomatosis. En: Fustinoni J. *Neurología en esquemas*. 2a ed. México: Médica Panamericana; 2001, p. 169-172.