

# Espectro clínico de la epilepsia en un grupo de pacientes con esclerosis tuberosa

*Francisca López, Carla Rojas, Mónica Troncoso, Ledía Troncoso.*

*Servicio Neuropsiquiatría, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago.*

*E-mail: lediat@gmail.com*

## Resumen

La Esclerosis Tuberosa es una enfermedad autosómica dominante multisistémica, que afecta el sistema nervioso central, la piel, los ojos, el corazón y el riñón. Sin embargo el compromiso neurológico da cuenta de la mayor morbimortalidad de estos pacientes, siendo la epilepsia el principal problema terapéutico.

Se describe un grupo de 26 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Tuberosa portadores de epilepsia, en base a la edad de inicio de las crisis, al tipo de crisis al momento del debut de la epilepsia, a los patrones del electroencefalograma encontrados, a los fármacos antiepilépticos usados y a la evolución observada.

## Abstract

*Tuberous sclerosis complex is an autosomal dominant multisystemic disease that affects the central nervous system, skin, eyes, heart and kidney. However, the neurological realizes the highest morbidity and mortality of these patients, epilepsy is the main therapeutic problem.*

*Describes a group of 26 patients with tuberous sclerosis epilepsy carriers, based on the age of onset of the crisis, the kind of crisis at the time of the debut of epilepsy, the EEG patterns found, the antiepileptic drugs used and the trends observed.*

## Introducción

Descrita en 1880 por Bourneville, el Complejo Esclerosis Tuberosa (CET) es una enfermedad multisistémica caracterizada por la potencial formación de hamartomas en la mayoría de los órganos.

Es producida por la mutación de uno de los dos genes: el TSC1 localizado en el brazo largo del cromosoma 9(9q34) y que codifica la proteína hamartina y el

TSC2 localizado en el brazo corto del cromosoma 16(16p13.) y que codifica la proteína tuberina. Ambos genes actúan como supresores tumorales y al encontrarse inactivos llevan a la proliferación de hamartomas en todo el organismo (1).

La herencia es autosómica dominante con penetrancia completa. Sin embargo la expresión es muy variable lo que explica que la severidad de la enfermedad puede ser muy diversa, incluso entre individuos de una misma familia. Esta variabilidad en la expresión tiene varias causas que incluyen el mosaicismo somático, la existencia de dos genes causales, la amplia variedad de mutaciones encontradas en cada gen y la necesidad de una mutación somática secundaria en la copia salvaje del gen para el desarrollo de cualquier manifestación patológica de la enfermedad (2). Alrededor del 50 a 75% de los casos resulta de mutaciones de novo (3). Debido al amplio número de mutaciones, resulta complejo realizar una correlación genotipo-fenotipo, sin embargo, mutaciones del TSC2, más relacionadas a casos esporádicos, darían cuenta de fenotipos más severos (4).

Manifestaciones neurológicas de la enfermedad incluyen epilepsia, discapacidad cognitiva, trastornos de conducta y autismo.

Síntomas extraneurológicos incluyen manchas hipocromas, angiofibroma facial, fibroma ungueal, angio-miolipomas renales y rabdomiomas cardíacos.

Los criterios diagnósticos para CET se describen en la tabla N°1.

Siendo el CET una enfermedad multisistémica, es el compromiso neurológico el que da cuenta de la mayor morbimortalidad, el cual se ha relacionado con la presencia de los túberes corticales, descritos en cerca del 80% de los pacientes (6). Un túber es una malformación del desarrollo cortical con anormal

**Tabla 1**  
**CRITERIOS DIAGNOSTICOS CET**

**Criterios Mayores**

- Angiofibroma facial
- Fibroma periungueal o ungueal no traumático
- Más de tres manchas hipocromas
- Shagreen patch (nevo de tejido conectivo)
- Túber cortical
- Nódulo subependimario
- Astrocitoma de células gigantes
- Hamartomas retinianos múltiples
- Rabdomioma cardíaco (único o más)
- Linfangioleiomatosis
- Angiomiolipoma renal

**Criterios Menores**

- Múltiples randomly-distributed pits en esmalte dental
- Pólipos rectales hamartomatosos
- Quistes óseos
- Líneas de migración radial de sustancia blanca
- Fibroma gingival
- Hamartoma no-renal
- Patch acrómico retiniano
- Lesiones de piel “confetti”(máculas hipomelanóticas múltiples de 1 a 2 mm)
- Quistes renales múltiples

- Diagnóstico definitivo : 2 mayores o 1 mayor y 2 menores.
- Diagnóstico probable: 1 mayor y 1 menor
- Diagnóstico posible: 1 mayor o 2 o más menores

Roach y col (5).

proliferación y diferenciación neuroglial, que se caracteriza histopatológicamente por una laminación cortical desorganizada, arborización dendrítica y prolongaciones axonales aberrantes, además de una morfología celular anormal, incluyendo neuronas displásicas y células gigantes; estas células gigantes son el tipo celular histológico característico del túber (4).

El mecanismo epileptogénico propuesto en la Esclerosis Tuberosa se muestra en la figura 1.

La epilepsia se describe en más del 80% de los casos

y es el aspecto más difícil de manejar. La elección del fármaco antiepiléptico (FAE) dependerá del tipo de crisis a tratar. A pesar del amplio número de FAE disponibles, muchos pacientes se mantienen refractarios al tratamiento, con el alto riesgo de deterioro neurológico que esto implica (8). En la mayoría de los casos la región en la cual se originan las crisis coincide con la localización de un túber cortical lo que ha apoyado el rol epileptogénico de éstos y por consiguiente la cirugía resectiva del túber en pacientes con epilepsia intratable (6).

Cuando la cirugía no es una opción disponible y el tratamiento farmacológico ha fallado, la dieta cetogénica debe ser considerada. La dieta podría tener un rol en niños con varios tipos de crisis y con historia previa de espasmos, determinando más de un 50% de reducción de las crisis en el 92% de ellos, con mínimos efectos adversos (9).

**Objetivo**

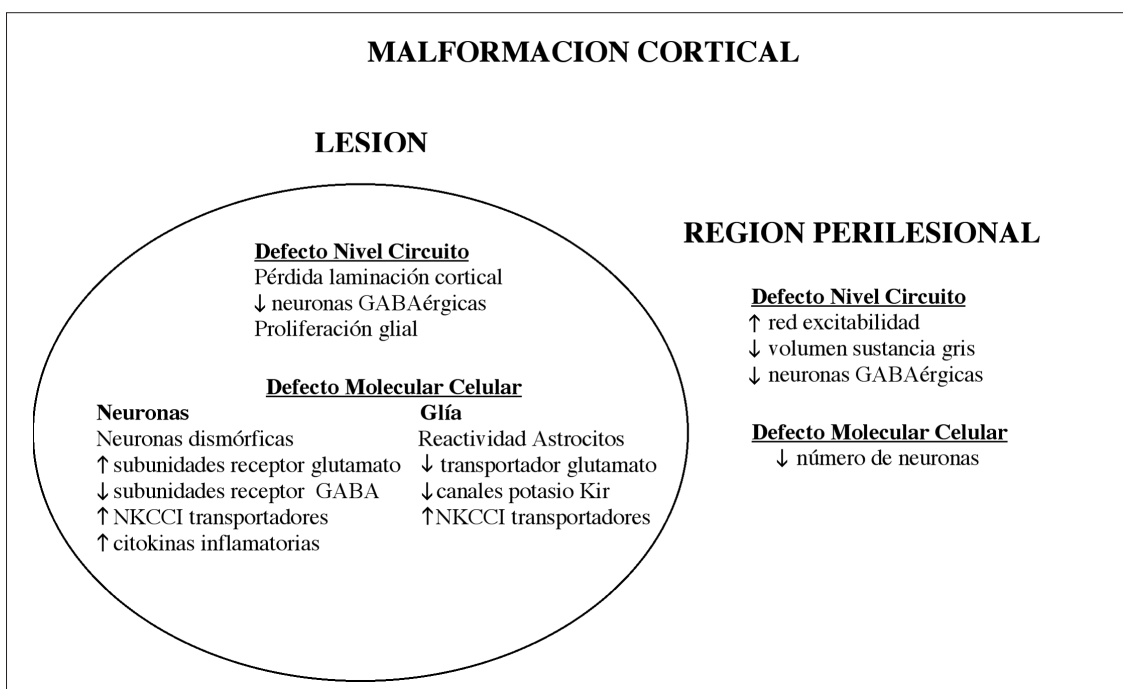
Describir las características epilépticas de un grupo de pacientes con el diagnóstico de CET según los criterios diagnósticos antes mencionados, controlados en el Servicio de Neuropsiquiatría del Hospital Clínico San Borja Arriarán y comparar estos hallazgos con las series descritas en la literatura.

Intentar definir las características clínicas de los pacientes que evolucionarán hacia una epilepsia de difícil manejo para plantear en forma precoz un tratamiento más agresivo tanto farmacológico como no farmacológico.

**Pacientes y Método**

En el Servicio de Neuropsiquiatría del HCSBA se controlan actualmente alrededor de 300 pacientes con epilepsia de difícil manejo (la mayoría Refractarias), de ellos 26 son portadores de Esclerosis Tuberosa.

De un total de 29 pacientes diagnosticados de ET según el consenso de Roach y col que se encuentran en control y seguimiento en el Servicio de Neuropsiquiatría del Hospital Clínico San Borja Arriarán, se describen 26 de ellos que han evolucionado con epilepsia, en base a la edad de inicio de las crisis, tipo de crisis, patrón electroencefalográfico (EEG), tipo de fármaco antiepiléptico (FAE) utilizado y evolución clínica.



**Figura 1.** Anomalías a nivel de circuito celular y molecular contribuyen potencialmente a la epileptogénesis en displasias corticales con anormal proliferación y diferenciación neuroglial. A nivel de circuito, tanto la lesión como la zona perilesional, han sido implicadas en la promoción de la epileptogénesis. Evidencia acumulada ha dado relevancia a la red perilesional a nivel de circuitos. Una pérdida de las interneuronas GABAérgicas ha sido consistentemente identificada como una potencial red de mecanismos epileptogénicos, tanto a nivel lesional como perilesional. A nivel celular, tipos celulares anormales, como neuronas dismórficas y células gigantes e indiferenciadas, son marcadores dentro de la lesión. El potencial rol epileptogénico de las células gigantes está recibiendo mayor atención. A nivel molecular, alteraciones específicas en las subunidades de los receptores de glutamato y GABA, así como de otros transportadores y canales iónicos, podrían predisponer al aumento de la excitabilidad neuronal y de las crisis (7).  
NKCC: transportadores de sodio, potasio y cloro.

## Resultados

De los 26 pacientes con epilepsia, 23 iniciaron las crisis antes de los 18 meses de vida; de este grupo, 15 debutaron antes de los seis meses de vida. Los tres pacientes restantes iniciaron las crisis a los 2 años, 3 años y 7 años.

El tipo de crisis más frecuente al inicio fue el espasmo masivo (10 pacientes), seguidos de crisis parcial compleja (7 pacientes), crisis tónica (4 pacientes), crisis parcial secundariamente generalizada (3 pacientes), crisis TCG (1 paciente) y crisis parcial simple (1 paciente). En su evolución, 21 pacientes presentaron más de un tipo de crisis.

En total, 15 pacientes tuvieron espasmos infantiles en algún momento de su evolución. De éstos, 9 pacien-

tes fueron diagnosticados como Síndrome de West, de los cuales 5 debutaron con el síndrome (a los 2 meses de vida, dos a los tres meses de vida, a los 5 meses y a los 7 meses de vida) y 4 debutaron con otro tipo de crisis y luego evolucionaron a Síndrome de West en un período variable que fue entre los 15 días y los 6 meses de iniciada la epilepsia. Los restantes 6 pacientes que presentaron espasmos, no tenían EEG compatible con hipsarritmia.

El tipo de EEG más frecuentemente encontrado al inicio de la epilepsia fue focal en 12 pacientes, hipsarritmia o variante de hipsarritmia en 7 pacientes, multifocal en 5 pacientes y normal en 2 pacientes. Si bien es importante destacar que pacientes con EEG focal al inicio evolucionaron en registros posteriores hacia patrones multifocales.

El fármaco más usado al inicio de las crisis fue ácido valproico (AVP) en 12 pacientes, hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en 7 pacientes, carbamazepina (CBZ) en 3 pacientes, vigabatrina (VGB) en 2 pacientes y fenobarbital (FBB) en 2 pacientes. El fármaco más utilizado como terapia coadyuvante fue el clobazam (CLB), seguido de la CBZ.

De los 9 pacientes que en algún momento de su evolución fueron diagnosticados como Síndrome de West, 6 recibieron ACTH y 3 VGB. Todos recibieron la terapia en forma precoz (dentro de la primera semana); se logró mejoría tanto de los espasmos como del EEG en 5 de los 9 pacientes, 3 que recibieron ACTH y 2 que recibieron VGB; de los 4 pacientes que no respondieron, 3 recibieron ACTH y el otro VGB, en este último se continuó el tratamiento con ACTH lográndose buena respuesta.

La evolución de la epilepsia en general fue de difícil manejo. Sólo 5 pacientes pudieron mantenerse libre de crisis, 3 en monoterapia y 2 en biterapia. Los 21 pacientes restantes evolucionaron con crisis de difícil manejo, recibiendo múltiples esquemas de FAE con escasa mejoría. Uno de ellos se encuentra hace 2 meses con dieta cetogénica con reducción de más del 50% del número de crisis diarias.

## Discusión

Según diversos reportes la epilepsia se presenta entre el 60 y el 90% de los pacientes con CET a lo largo de su vida, siendo el síntoma neurológico más común (10). En nuestra serie, de un total de 29 pacientes con el diagnóstico de CET, 26 han evolucionado con epilepsia, lo que corresponde al 89%.

El inicio de las crisis suele ser precoz, describiéndose antes de los dos años de edad en el 70% de los casos (3). En nuestro grupo la edad de inicio fue muy precoz observándose que 23 de los 26 pacientes epilépticos debutaron antes de los 18 meses de vida (88%). Los restantes tres pacientes iniciaron los síntomas más tardíamente (a los 2 años, 3 años y 7 años).

Se describen distintos tipos de crisis siendo el espasmo infantil el más frecuente al momento del diagnóstico, otras crisis descritas en CET incluyen crisis focal motora, crisis secundariamente generalizada y crisis parcial compleja (4). En nuestra serie el tipo de crisis más frecuente al inicio de los

síntomas fue el espasmo infantil (10 pacientes), seguidos de crisis parcial compleja (7 pacientes), crisis tónica (4 pacientes), crisis parcial secundariamente generalizada (3 pacientes), crisis TCG (1 paciente) y crisis parcial simple (1 paciente). Sin embargo 21 pacientes presentaron más de un tipo de crisis a lo largo de su evolución.

Los espasmos infantiles son particularmente frecuentes entre los niños con CET; por otra parte los pacientes con CET dan cuenta del 25% de los casos de Síndrome de West (11,12). De esta serie 15 pacientes presentaron espasmos infantiles en algún momento de su evolución, 9 de ellos fueron diagnosticados como Síndrome de West; en los 6 restantes no se registró EEG compatible con hipsarritmia.

Existen numerosos datos que sugieren que los espasmos infantiles y hallazgos asociados al EEG en CET son algo diferentes a los encontrados en los West de otras causas. Además en CET crisis parciales suelen preceder, coexistir o evolucionar a espasmos infantiles (13). En la serie, de los 9 pacientes con diagnóstico de Síndrome de West, 5 debutaron con el síndrome (a los 2 meses de vida, dos a los tres meses de vida, a los 5 meses y a los 7 meses de vida) y 4 debutaron con crisis parciales (complejas o secundariamente generalizadas) y luego evolucionaron a Síndrome de West en un período variable que fue entre los 15 días y los 6 meses de iniciadas las crisis. Características focales o multifocales al EEG son más comúnmente encontradas al inicio de los espasmos, con evolución posterior hacia la hipsarritmia (10). De nuestra serie un paciente inició espasmos a los 5 meses de vida con EEG multifocal sin hipsarritmia, recibió ACTH con escasa mejoría de los espasmos; 9 meses después se registró EEG hipsarrítmico recibiendo segunda cura de ACTH con mejor respuesta.

Destaca un grupo de 6 pacientes que presentaron espasmos pero con EEG multifocal (4 casos) y focal (2 casos); en ningún momento de la evolución de estos niños se registró EEG hipsarrítmico.

Como ya fue mencionado, la epileptogénesis en CET puede ser causada por un desbalance dado por una disminución de los receptores GABA y un aumento de los receptores de glutamato en el túbulo cortical; la deficiencia de interneuronas GABAérgicas podría explicar el inicio precoz y la severidad de la crisis en CET; la importancia del sistema inhibitorio GA-

BAérgico en CET ha sido confirmada por la especial eficacia de la VGB en el tratamiento en los espasmos infantiles en CET.

La VGB es un inhibidor selectivo irreversible de la enzima transaminasa del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) con efecto probado sobre los espasmos, especialmente en los pacientes con CET en quienes se describe hasta un 95% de cese total.

De nuestra serie, 6 de los 9 pacientes con West recibieron ACTH, con buena respuesta en 3; los restantes tres pacientes con West recibieron VGB con buena respuesta en dos de ellos. Además de los 6 niños que presentaron espasmos en algún momento de su evolución pero sin hipsarritmia, 4 fueron tratados con ACTH y uno con VGB, todos con mejoría de los espasmos.

Desde su introducción VGB a pasado a ser una alternativa importante para los pacientes con Síndrome de West y CET. El costo y el potencial daño sobre el campo visual serían factores negativos a considerar.

El tratamiento de los otros tipos de crisis en CET es similar al de epilepsias de otras causas. Algunos casos evolucionarán libres de crisis y eventualmente no requerirán tratamiento con FAE. Otros evolucionarán a epilepsia intratable. Curaloto y col describen un 40% de refractariedad en su grupo de pacientes con inicio precoz de la epilepsia; muchos de ellos además tenían múltiples tipos de crisis y patrón EEG multifocal; refieren que para estos casos la politerapia tiene un mínimo impacto sobre el control de las crisis (4).

De la serie, 21 pacientes evolucionaron como epilepsia de difícil manejo requiriendo dos o más FAE. El mecanismo exacto implicado en la resistencia a drogas y los factores que influyen en la refractariedad de la epilepsia en CET son poco claros; Lazarowski y col proponen que podría estar asociado a una sobreexpresión de las proteínas de resistencia a multidrogas MDR-1 y MRP-1 en la corteza epileptogénica del túbér (14).

O'Callaghan y otros autores postulan que tanto el inicio precoz de las crisis como la severidad de la epilepsia tendrían relación con el número de túberes (11).

Holmes y el Grupo de Estudio de Esclerosis Tuberosa

concluyen que signos de mal pronóstico de la epilepsia en niños con CET incluyen múltiples tipos de crisis, inicio de las crisis antes del año de vida y anomalías multifocales en el EEG. Destacan que el desafío clínico es predecir las crisis intratables para intervenir precozmente (10). En nuestra serie la evolución de la epilepsia en general fue de difícil manejo. Sólo 5 pacientes pudieron mantenerse sin crisis, 3 de ellos en monoterapia y 2 en biterapia.

Los 21 pacientes restantes evolucionaron como epilepsia de difícil manejo, recibiendo múltiples esquemas de FAE con escasa mejoría.

Los tres pacientes que tuvieron buena respuesta a la monoterapia corresponden al grupo de inicio más tardío de la epilepsia (2 años, 3 años, 7 años), que además presentaron un único tipo de crisis en su evolución y un patrón de EEG focal mantenido.

Por otra parte, los 21 pacientes que evolucionaron con crisis de difícil manejo, presentaron todas las características predictoras de refractariedad propuestas por Holmes: múltiples tipos de crisis, inicio precoz de las crisis y patrón EEG con alteraciones multifocales en algún momento de la evolución.

La corriente actual en CET está dirigida al tratamiento agresivo de las crisis en niños menores de 5 años, considerando incluso el tratamiento quirúrgico y la dieta cetogénica cuando sea necesario (15).

Considerando lo anterior, sugerimos que dentro del manejo de estos pacientes se considere el identificar precozmente al paciente que podría evolucionar con crisis de difícil manejo para realizar en él una terapia agresiva de la epilepsia en forma oportuna, ya sea farmacológica o no farmacológica, que a considerar en nuestro medio se reduce a la dieta cetogénica.

## Bibliografía

1. Leung A, Robson L. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *J Pediatr Health Care*.2007;21,108-114.
2. Plon S, Owens J. Up to Date. August 2006.
3. Guerrini R.Genetic malformations of the cerebral cortex and epilepsy. *Epilepsia*, 46(Suppl. 1):32-37, 2005.
4. Curatolo P, Bombardieri R, Cerminara C. Current Opinion in Neurology 2006, 19:119-123.
5. Roach ES, Gómez MR, Northrup H. Tuberous

- Sclerosis complex consensus conference; revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13:624-8.
6. Crino P, Nathanson K, Petri E. The tuberous sclerosis complex. *N Engl Med* 2006;355:1345-56.
  7. Wong M. Mechanisms of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development with abnormal glioneuronal proliferation. *Epilepsia*,49(1): 8-21,2008.
  8. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Tuberous Sclerosis Complex: a review of neurological aspects. *Eur J of Paed Neurol* 2002. 6:15-23.
  9. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH. Tuberous Sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005;46:1684-1686.
  10. Holmes G, Stafstrom C. Tuberous Sclerosis Complex and Epilepsy: recent developments and future challenges. *Epilepsia*.2007.48(4):617-630.
  11. O'Callaghan FJ, Harris T, Joinson C y col. The relation of infantile spasms, tubers and intelligence in tuberous sclerosis complex. *Arch Dis Child*2004;89(6):530-3
  12. Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *JChildNeurol*.2004.19:680-686.
  13. Curatolo P, Bombardieri R, Verdecchia M. Intractable seizures in Tuberous sclerosis complex: from molecular pathogenesis to the rationale treatment. *Journal of Child Neurol*. 2005; 20:318-325.
  14. Lazarowski A, Lubieniecki F, Camarero S y col. Multidrug resistant proteins in tuberous sclerosis and refractory epilepsy. *Pediatr Neurol* 2004;30:102-106.
  15. Osborne J, Merrifield J, O'Callaghan. Tuberous sclerosis: what's new?. *Arch Dis Child*. May 2008.