



Crisis parciales en recién nacido con esclerosis tuberosa

M.P. Falero Gallego^a, A. Verdú Pérez^b, Y. López Lozano^a y A. Ureta Huertos^a

^aSección de Neonatología. ^bUnidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

(*An Esp Pediatr* 2000; 52: 164-167)

Resumen

La esclerosis tuberosa es un síndrome neurocutáneo caracterizado por el crecimiento de hamartomas en distintos órganos. Son hallazgos típicos: manchas cutáneas hipocrómicas, angiofibromas faciales, nódulos subependimarios, tubérculos corticales, rabdomiomas cardíacos, hamartomas retinianos, etc. Son frecuentes la epilepsia y el retraso psicomotor. La herencia es autosómica dominante, aunque muchos de los casos son esporádicos. Rara vez debutan en el período neonatal.

Se describe un recién nacido a término, mujer, sin antecedentes de interés, que ingresa al tercer día de vida por presentar crisis convulsivas clónicas de miembros izquierdos. A la exploración física presenta una arritmia cardíaca con extrasístoles, siendo el resto normal. La ecocardiografía demostró la presencia de rabdomiomas. La resonancia magnética cerebral evidenció túberes corticales y nódulos subependimarios. En el examen de fondo de ojo se encontró un hamartoma retiniano derecho. Al mes de vida eran ya evidentes máculas cutáneasacrómicas. En su evolución, la niña presentó espasmos infantiles y, posteriormente, crisis parciales complejas de difícil control farmacológico asociadas a un grave retraso psicomotor. El estudio de los padres fue normal.

Queremos destacar la infrecuencia del diagnóstico de esclerosis tuberosa durante el período neonatal, así como el carácter excepcional del debut en nuestra paciente como crisis convulsivas en el período neonatal precoz, pocas veces referido en la literatura.

Palabras clave:

Esclerosis tuberosa. Recién nacido. Rabdomioma cardíaco. Imagen por resonancia magnética.

PARTIAL SEIZURES IN A NEWBORN WITH TUBEROUS SCLEROSIS

Tuberous sclerosis is characterized by the potential for hamartomatous growth in multiple organs. Common manifestations are hypomelanotic spots, facial angiofibromas, subependymal hamartomas, cortical tubers, cardiac rhabdomyomas, retinal hamartomas, and so on. Seizures and mental retardation are frequent. It is an autosomal dominant disease but there is a high percentage of spontaneous mutations. Neonatal diagnosis is exceptional.

We report a case of a female term newborn who presented partial motor seizures at the third day of life. Physical examination revealed only a disturbance of cardiac rhythm. Echocardiography showed ventricular intramural rhabdomyomas. Magnetic resonance imaging disclosed periventricular subependymal nodules and cortical tubers. A retinal hamartoma was found in the right eye. At the age of 1 month, hypomelanotic spots were evident on the back skin. The patient had infantile spasms, followed by poorly controlled partial complex seizures together with severe psychomotor retardation. Examination of both parents was normal.

We discuss the uncommon diagnosis of tuberous sclerosis during the neonatal period, as well as the exceptional mode of presentation of our patient, with seizures in the early neonatal period, a phenomenon rarely reported in the literature.

INTRODUCCIÓN

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un síndrome neurocutáneo caracterizado por el crecimiento de hamartomas principalmente en órganos derivados del ectodermo embrionario. De herencia autosómica dominante, presenta gran penetrancia y expresividad variable. Sin embargo, un alto porcentaje de los casos (50-80%) son esporádicos, debidos a mutaciones espontáneas¹. Su prevalencia se estima en 10-14/100.000 individuos². Se han localizado varios *loci* génicos relacionados con el CET: 9q34 (gen *TSC1*), 16p13.3 (gen *TSC2*), 11q21, etc., aceptándose por tanto un origen heterogéneo³. Esto limita en la práctica la detección de portadores y el diagnóstico prenatal.

Clinicamente los pacientes afectados presentan lesiones en SNC (nódulos subependimarios, túberes corticales, astrocitomas de células gigantes), piel (manchasacrómicas, angiofibromas, fibromas ungueales, lesiones en *peau du chagrin*), corazón, (rabdomiomas), ojo (hamartomas retinianos), riñón (quistes, angiomiolipomas), y también en

Correspondencia: Dra. M.^a Piedad Falero Gallego. C/ Cerrillo, 36. 45810 Villanueva del Alcardete. Toledo.

Recibido en mayo de 1999.

Aceptado para su publicación en septiembre de 1999.

TABLA 1. Criterios diagnósticos de esclerosis tuberosa

Primarios: uno es suficiente para el diagnóstico
Clínicos
Angiofibromas faciales
Facomas retinianos (más de uno)
Placas fibrosas en frente
Radiológicos neurológicos
Uno o más nódulos subependimarios combinados con tumor de células gigantes y/o túberes corticales
Radiológicos extraneurológicos
Riñón: angiomiolipomas con quistes
Corazón: tumores intracardíacos múltiples
Secundarios: dos o más pueden ser suficientes para el diagnóstico
Sistema nervioso
Síndrome de West
Convulsiones parciales o generalizadas
Piel
Manchas hipomelanóticas
Vísceras
Quistes renales
Rabdomioma cardíaco
Defectos del esmalte dentario
Angiomiolipomas en órganos diversos

pulmón, tubo digestivo, vasos sanguíneos, huesos y dientes⁴. En la **tabla 1** figuran los criterios diagnósticos confirmatorios del complejo de esclerosis tuberosa⁵.

Habitualmente, el diagnóstico se sospecha en el lactante o niño mayor con epilepsia, retraso psicomotor y lesiones cutáneas. Sin embargo, el CET no se suele manifestar neurológicamente en el período neonatal⁶. Presentamos un caso de esclerosis tuberosa que debutó con crisis convulsivas en el período neonatal precoz.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Recién nacido a término, mujer, de 40 semanas; embarazo y parto normales. Apgar, 9/10. Peso natal, 3.450 g. Sin antecedentes familiares de interés. Ingresó al tercer día de vida por presentar crisis convulsivas clónicas de miembros superior e inferior izquierdos, con mínima alteración de la conciencia, que fueron controladas inicialmente con fenobarbital. En la exploración física al ingreso, únicamente destacaba una arritmia con extrasístoles frecuentes, sin repercusión hemodinámica. No se encontró ningún estigma cutáneo a simple vista, aunque no se pudo realizar un examen de la piel con luz ultravioleta.

El electrocardiograma mostraba la presencia de extrasístoles supraventriculares frecuentes, no acoplados, sobre un ritmo sinusal de base y fenómenos de bloqueo aurículo-ventricular Möbitz II. La ecocardiografía detectó imágenes hiperecogénicas en el tabique interventricular y en el espacio subvalvular aórtico compatibles con pequeños rabdomiomas. La ecografía cerebral fue normal. En el EEG realizado se registraron crisis electrográficas sobre zona rolándica derecha consistentes en descargas rítmicas de ondas agudas; en el trazado intercrítico se registraron puntas de morfología irregular sobre la misma



Figura 1. IRM cerebral (sección sagital, pT₁): se puede apreciar un nódulo subependimario periventricular (flecha pequeña) y un túber subcortical (flecha grande) sobre el que asienta una zona de displasia cortical.

zona. La IRM cerebral, realizada al octavo día de vida, puso de manifiesto múltiples lesiones que confirmaban la sospecha diagnóstica de esclerosis tuberosa: túberes córtico-subcorticales, nódulos subependimarios periventriculares, zonas de displasia giral y estrías de migración (figs. 1 y 2). Una lesión de consistencia sólido-quística,

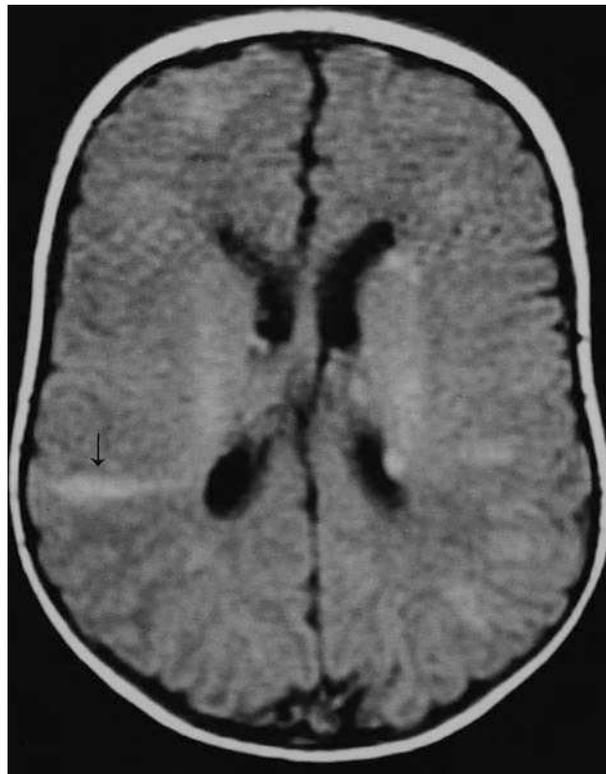


Figura 2. IRM cerebral (sección axial, pT₁): se visualizan diversos nódulos subependimarios periventriculares, así como una estría migratoria (flecha).

compatible con hamartoma, fue detectada por funduscopia directa en retina derecha. La ecografía renal, serie ósea y demás pruebas complementarias fueron normales. Se realizó a los padres TAC cerebral, ecografía renal y fondo de ojo, así como inspección cutánea, con resultados negativos, por lo que asumimos que se trata de un caso esporádico. Al mes de vida eran ya detectables varias máculas acrómicas de bordes irregulares (en "hojas de fresno") de 0,5-1 cm de diámetro en la piel de la espalda.

Permaneció sin crisis hasta el quinto mes de vida, cuando comenzó con espasmos infantiles. El EEG mostró un trazado típico de hipsarritmia. Con vigabatrina se obtuvo un control total de los espasmos y la desaparición del trazado de hipsarritmia. Posteriormente, y hasta el momento actual, la niña ha presentado frecuentes crisis clónicas hemigeneralizadas izquierdas, de difícil control farmacológico a pesar del tratamiento con politerapia. A los 2 años de edad, la niña muestra a la exploración un retraso psicomotor global de grado moderado y hemiparesia izquierda.

DISCUSIÓN

El caso de nuestra paciente presentaba ya desde el período neonatal criterios de esclerosis tuberosa (tabla 1): primarios (túberes corticales, nódulos subependimarios, así como facoma retiniano, aunque sólo uno) y secundarios (convulsiones parciales, rabdomiomas cardíacos), con lo que se confirmaba el diagnóstico a pesar de no poder contar con un diagnóstico molecular. Más tarde surgieron otros criterios secundarios (manchas hipomelanóticas, síndrome de West), que permitieron reafirmarse inequívocamente en el diagnóstico.

El debut clínico del CET durante el período neonatal ha sido comunicado en escasas ocasiones. Se han descrito distintas formas clínicas de inicio de esta enfermedad en el recién nacido, siendo las cardíacas las más frecuentes. La presencia de rabdomiomas, frecuentemente intramurales y múltiples (90% de los casos)⁷, puede causar arritmias (extrasístoles, taquicardia supraventricular, síndrome de Wolff-Parkinson-White)⁸ y, en ocasiones, insuficiencia cardíaca secundaria a fenómenos obstructivos. Esto último puede originar, incluso intraútero, un cuadro de hidrops fetal⁹. Por otra parte, la presencia de alteraciones en el ritmo cardíaco fetal y/o la detección de múltiples tumores intracardíacos mediante la ultrasonografía prenatal pueden hacer sospechar el diagnóstico antes del nacimiento^{1,10}.

De forma excepcional el CET se manifiesta en el neonato con clínica neurológica⁶. Así, Ramenghi¹¹ comunica el diagnóstico de esclerosis tuberosa en un recién nacido con opistótonos, al que se le detectó una masa subependimaria en la ecografía cerebral. Hahn⁶ encuentra un astrocitoma de células gigantes, lesión característica del CET, en un neonato que debutó con hi-

potonía y escasa actividad espontánea. Painter¹² describe un recién nacido con hidrocefalia al nacer y aumento del perímetro craneal durante el primer día de vida. En nuestro caso, llama la atención la presentación neonatal tan precoz de la enfermedad, y más concretamente como crisis convulsivas. Únicamente hemos hallado en la bibliografía 8 casos previos de esclerosis tuberosa que se manifestaron en el período neonatal con crisis convulsivas¹²⁻¹⁷. La edad de presentación de las crisis varía entre unos minutos tras el nacimiento^{14,15} y la tercera semana de vida¹⁶. Aunque no en todos los casos queda claramente descrita la morfología de las crisis, por lo general son de tipo parcial motor, tónicas o tónico-clónicas, confirmadas en ocasiones por los hallazgos en los registros del EEG (actividades paroxísticas focales). En nuestro caso, las crisis fueron también de tipo parcial motor, y se encontró una actividad paroxística focal en el EEG que se situaba sobre la zona displásica que se muestra en la figura 1. En algunos casos los autores refieren un difícil control de las crisis^{13,14}. Sin embargo, nuestra paciente fue controlada inicialmente de forma total con monoterapia, aunque posteriormente desarrolló un síndrome epiléptico intratable.

Según Shepherd¹⁸, parece existir una relación inversa entre la edad de comienzo de las crisis en el paciente y el número total de túberes y otras lesiones cerebrales, de forma que aquellos pacientes que inician las convulsiones antes del año de vida presentan más lesiones cerebrales que aquellos cuyas crisis comenzaron más tarde. Además, también existe una relación directa entre el número de túberes y la presencia de retraso mental. En el caso de nuestra paciente, la epilepsia y el retraso psicomotor significativo que presenta reflejan la suma de todos estos criterios de mal pronóstico neuropsíquico: precocidad de las crisis¹⁹, resistencia al tratamiento²⁰ y elevado número de lesiones intracraneales (túberes, displasia giral, líneas de migración).

Agradecimiento

Los autores agradecen a D.^ª M.^ª Luisa Alonso y a D.^ª Mercedes Barbero, bibliotecarias del Hospital Virgen de la Salud de Toledo, su inestimable ayuda en la revisión bibliográfica de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sonigo P, Elmaleh A, Fermont L, Delezoide AL, Mirlesse V, Brunelle F. Prenatal MRI diagnosis of fetal cerebral tuberous sclerosis. *Pediatr Radiol* 1996; 26: 1-4.
2. Prats-Viñas JM. Facomatosis que cursan con manchas acrómicas, esclerosis tuberosa de Bourneville. Criterios diagnósticos y protocolo de seguimiento. *Rev Neurol* 1996; 24: 1056-1059.
3. Sampson JR, Harris PC. The molecular genetics of tuberous sclerosis. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1477-1480.

4. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Syndromes of the head and neck (3.^a ed.). Nueva York: Oxford University Press, 1990; 410-415.
5. Johnson WG, Gómez MR. Tuberous sclerosis and allied disorders. *Ann NY Acad Sci* 1991; 615: 397.
6. Hahn JS, Bejar R, Gladson CL. Neonatal subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis: MRI, CT, and ultrasound correlation. *Neurology* 1991; 41: 124-128.
7. Allison JW, Stephenson CA, Anguaco TL, Glasier CM, Wood BP. Radiological case of the month. Tuberous sclerosis with myocardial and central nervous system involvement at birth. *Am J Dis Child* 1991; 145: 471-472.
8. O'Callaghan FJK, Clarke AC, Joffe H, Keeton B, Martin R, Salmon A et al. Tuberous sclerosis complex and Wolff-Parkinson-White syndrome. *Arch Dis Child* 1998; 78: 159-162.
9. Chou TM, Chou SM. Tuberous sclerosis in the premature infant: a report of a case with immunohistochemistry on the CNS. *Clin Neuropathol* 1989; 8: 45-52.
10. Greci GM, Bonamassa R, Schirripa V. Supraventricular extrasystolic arrhythmia as the first sign of tuberous sclerosis: description of a case. *G Ital Cardiol* 1993; 23: 595-598.
11. Ramenghi LA, Verrotti A, Domizio S, Di Rocco C, Morgese G, Sabatino G. Neonatal diagnosis of tuberous sclerosis. *Childs Nerv Syst* 1996; 12: 121-123.
12. Painter MJ, Pang D, Ahdab-Barmada M, Bergman I. Congenital brain tumors in patients with tuberous sclerosis. *Neurosurgery* 1984; 14: 570-573.
13. Rodríguez-Balderrama I, Cisneros-García N, González-Flores R, Rodríguez-Bonito R, Quiroga-Garza A, Infante-Cantú JA. Imagen por resonancia magnética de lesiones cerebrales en un recién nacido con esclerosis tuberosa. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993; 50: 885-888.
14. Hayashi Y, Yoshimura K, Nakae Y, Nara T, Hamada R, Maekawa K. Neonatal tuberous sclerosis with heart and brain tumors. *Acta Paediatr Jpn* 1990; 32: 571-574.
15. Sugita K, Itoh K, Takeuchi Y, Cho H, Kakinuma H, Nakajima H et al. Tuberous sclerosis: report of two cases studied by computer-assisted cranial tomography within one week after birth. *Brain Dev* 1985; 7: 438-443.
16. Shimizu K, Sugie H, Sato H, Ito M, Tsurui S, Igarashi Y. A case of neonatal tuberous sclerosis with large calcified lesions in the brain parenchyma. *No To Hattatsu* 1992; 24: 575-580.
17. Globus JH, Selinsky H. Tuberous sclerosis in the infant. *Am J Dis Child* 1935; 50: 954-965.
18. Shepherd ChW, Houser OW, Gómez MR. MR findings in tuberous sclerosis complex and correlation with seizure development and mental impairment. *AJNR* 1995; 16: 149-155.
19. Gómez MR, Kuntz NL, Westmoreland BF. Tuberous sclerosis, early onset of seizures, and mental subnormality: study of discordant homozygous twins. *Neurology* 1982; 32: 604-611.
20. Curatolo P, Cusmai R, Cortesi F, Chiron C, Jambaque Y, Dulac O. Neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 615: 8-16.