

ORIGINAL

Importancia del tamaño de las tuberosidades en las complicaciones del complejo esclerosis tuberosa

I. Pascual-Castroviejo^{a,*}, J.L. Hernández-Moneo^b, S.I. Pascual-Pascual^a, J. Viaño^c, M. Gutiérrez-Molina^d, R. Velazquez-Fragua^a, D. Quiñones Tapia^c y C. Morales Bastos^d

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Servicio de Neurocirugía, Hospital General de Toledo, Toledo, España

^c Unidad de Imagen, Hospital Rosario, Madrid, España

^d Sección de Neuropatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 28 de marzo de 2012; aceptado el 2 de noviembre de 2012

Accesible en línea el 28 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Complejo esclerosis tuberosa;
Tuberosidades;
Crisis epilépticas en el complejo esclerosis tuberosa;
Autismo en el complejo esclerosis tuberosa;
Retraso mental en el complejo esclerosis tuberosa;
Resonancia magnética en el complejo esclerosis tuberosa

Resumen

Introducción: El complejo esclerosis tuberosa (CET) es uno de los trastornos neurocutáneos más frecuentes. Las tuberosidades corticales son las alteraciones patológicas más frecuentes y están relacionadas directamente con las principales expresiones clínicas, crisis epilépticas, retraso mental y comportamiento autista. El motivo de este trabajo es mostrar la importancia de los diferentes tipos de tuberosidades en la expresión clínica de los pacientes.

Objetivo: La finalidad de este trabajo es relacionar el tamaño de las tuberosidades con la severidad de las alteraciones clínicas.

Material y métodos: Se estudiaron retrospectivamente los hallazgos clínicos y neurorradiológicos de 45 pacientes infantiles (22 mujeres y 23 varones) con CET y comparamos los hallazgos clínicos con la localización, el tamaño y el número de las tuberosidades corticales en cada paciente.

Resultados: Cuatro pacientes tenían tuberosidades muy voluminosas en los hemisferios cerebrales. Todas mostraban crisis epilépticas muy rebeldes y retraso mental profundo con comportamiento autista en 3 de ellos, pese a que se extirparon las tuberosidades en los 4 casos. Trece pacientes tenían tuberosidades de tamaño promedio-grande. Todos tenían crisis epilépticas muy rebeldes y retraso mental. Nueve pacientes habían tenido espasmos infantiles durante el primer año de vida y presentaban comportamiento autista. Veintiocho pacientes mostraban muchas tuberosidades de tamaño promedio-pequeño. La mayoría de ellos tenían crisis con buena respuesta al tratamiento farmacológico y poca prevalencia del autismo. Tres pacientes mostraban tuberosidad córtico-subcortical única en un polo frontal u occipital, todos ellos con crisis controladas con medicación y cociente intelectual normal. Trece pacientes de los 45 tenían tuberosidades cerebelosas, siempre asociadas a algún tipo de tuberosidad hemisférica y generalmente presentes en casos con mayor expresividad clínica.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: i.pcastroviejo@neurologia.e.telefonica.net

(I. Pascual-Castroviejo).

KEYWORDS

Tuberous sclerosis complex;
Tubers;
Seizures in tuberous sclerosis complex;
Autism in tuberous sclerosis complex;
Mental retardation in tuberous sclerosis complex;
Magnetic resonance imaging in tuberous sclerosis complex

Conclusiones: Las tuberosidades de gran tamaño, aunque sean poco numerosas, tienen mucha mayor relación con la presencia de sintomatología clínica severa —crisis epilépticas, retraso mental y comportamiento autista— que las tuberosidades de pequeño-mediano tamaño, aunque sean muy numerosas.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Significance of tuber size for complications of tuberous sclerosis complex**Abstract**

Introduction: Tuberous sclerosis complex (TSC) is one of the most frequent neurocutaneous disorders. Cortical tubers are the most common pathological changes in TSC and they are directly related to the disease's main clinical manifestations: seizures, mental retardation, and autistic behaviour.

Objective: The aim of this study is to establish a correlation between tuber size and the severity of clinical features in TSC.

Material and methods: We performed a retrospective study of the clinical and imaging findings from 45 TSC patients (22 females and 23 males) and compared the clinical features with the location, size, and number of the cortical tubers in each patient.

Results: Four patients had voluminous tubers located in 1 or both cerebral hemispheres. All of these patients had intractable seizures and severe mental retardation; 3 of these cases also presented with autistic behaviour, despite tubers having been resected in all 4 patients. Thirteen patients had tubers of large-to-average size, and all patients in this group showed intractable seizures and mental retardation. Nine patients who had experienced infantile spasms during the first year of life presented autistic behaviour. Multiple tubers of small to average size were found in 28 patients. In general, this group had seizures that responded well to antiepileptic drugs and a low prevalence of autism. In 3 patients who all presented good seizure control and normal intelligence, single cortical/subcortical tubers were located in the frontal or occipital lobes. Of the total of 45 patients, 13 had cerebellar as well as cerebral tubers; these were generally present in cases with more severe clinical features.

Conclusions: Although large tubers are less common than small to medium-sized ones, they are much more likely to be accompanied by severe clinical symptoms (seizures, mental retardation and autistic behaviour), even when the smaller tubers are quite numerous.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El complejo esclerosis tuberosa (CET) (OMIM 605284 y 191092) es un trastorno multisistémico, heredado por vía autosómica dominante, causado por mutaciones en los genes supresores tumorales *hamartina* (TSC1) y *tuberina* (TSC2), localizados en los cromosomas 9q34 y 16p13, respectivamente. El CET está asociado la mayoría de las veces con epilepsia fármaco-resistente y retraso en el desarrollo mental en los niños. El trastorno está directamente relacionado con la presencia de tuberosidades corticales, la lesión histológicamente más representativa del CET. Los estudios histológicos de las lesiones cerebrales del CET comenzaron en 1901 con Pellazzi¹. Macroscópicamente, las tuberosidades aparecen como lesiones que están localizadas en la superficie de los hemisferios cerebrales en el 82-100% de pacientes con CET y participan directamente en el origen de las crisis². Las tuberosidades hacen prominencia en las circunvoluciones y son firmes, suaves y más pálidas que el córtex circundante no afectado, variando marcadamente en número, tamaño, localización y apariencia en los estudios de resonancia magnética (RM) en el tiempo de realizar los estudios^{3,4}. Histológicamente, las tuberosidades corticales

son hamartomas hipomielinizados, que se caracterizan por laminación cortical anormal, presencia de células gigantes balonadas, celularidad anormal, estando a la vez reducido el número de neuronas, incrementada la presencia de células gigantes, balonadas, neuronas displásicas y astrocitos de gran tamaño⁵⁻⁸.

Las tuberosidades han sido identificadas en fetos de 20 semanas y persisten durante toda la vida. Estudios serios de RM de pacientes con CET muestran cambios de las tuberosidades en relación con la edad de los pacientes⁴.

Aproximadamente, un 95% de los pacientes con CET presentan tuberosidades cerebrales⁹. Los principales problemas de los pacientes con CET son epilepsia, retraso mental y autismo, que pueden ir manifestándose a lo largo de la vida. Las crisis epilépticas aparecen frecuentemente en el primer año de la vida y consisten en espasmos infantiles en un alto porcentaje de casos. Otros tipos de crisis, tales como las focales y mioclónicas, suelen aparecer algo más tarde, entre el primer y el segundo años, e incluso en edades más tardías.

La epileptogénesis en los casos de CET está causada más por las características anatómicas o funcionales de la corteza cerebral que circunda a las tuberosidades corticales que directamente por estas¹⁰. Durante los últimos años, la

histoquímica de las enzimas oxidativas mitocondriales han revelado la presencia de neuronas dispersadas o agrupadas, con actividades más fuertes que otras en los focos epilépticos en las secciones congeladas de tuberósidades recientemente obtenidas por cirugía de pacientes con CET y de displasia cortical focal^{11,12}. Parece evidente la relación directa entre el desarrollo mental, la epilepsia y las características de las tuberósidades corticales, especialmente su número y localización¹³⁻¹⁵, y también la posible directa importancia de las tuberósidades cerebelosas como causa de las crisis y del retraso mental^{16,17}.

Hay varios estudios en la literatura que sugieren una asociación entre los hallazgos aportados por la RM en el cerebro, que atañen especialmente al número y la localización de las tuberósidades y la función cognitiva, presencia de crisis, especialmente espasmos infantiles, y edad al comienzo de las crisis en pacientes con CET^{13,18-22}. Sin embargo, pocos trabajos relacionan la severidad de las alteraciones neurológicas con el tamaño de las tuberósidades y, en menor grado, una determinada localización de las mismas²³ y la relación entre la actividad de las tuberósidades, epilepsia y función cognitiva²⁴, así como el intervalo transcurrido entre el comienzo de las crisis y el inicio del tratamiento^{25,26}.

Una revisión retrospectiva de 45 pacientes con CET estudiados por RM durante edades infantiles y con seguimiento a lo largo de muchos años (hasta la adolescencia y la edad adulta en algunos) nos ha permitido conocer que el tamaño de las tuberósidades es la alteración más importante de las que se asocian a las secuelas más severas en el CET. Casos con CET estudiados en la época anterior a disponer de técnicas de RM, y publicados entonces por su interés científico^{27,28}, no han sido incluidos a menos que posteriormente fueran estudiados por RM.

Material y métodos

Desde el año 1996 hasta el 2004, 45 pacientes con CET (22 mujeres y 23 varones) eran estudiados en el Servicio de Neurología Pediátrica de Hospital Universitario La Paz de Madrid. Unos pocos pacientes eran estudiados también por genética molecular para determinar el gen transmisor TSC1 o TSC2, pero dado su escaso número, los resultados no han sido tenidos en cuenta al elaborar este trabajo. Una relación de los pacientes y los motivos del estudio figuran en la [tabla 1](#). La relación de pruebas realizadas a los pacien-

Tabla 1 Pacientes con CET estudiados (1996-2004)

<i>Total: 45 (23 V; 22 M)</i>
<i>Edades: 2 meses a 12 años</i>
<i>Seguimiento: hasta los 20 años en 5 casos</i>
<i>Motivo principal de la consulta</i>
<i>Crisis epilépticas: 45 casos</i>
<i>Otros motivos</i>
<i>Retraso psicomotor</i>
<i>Comportamiento autista</i>
<i>Déficit de atención/hiperactividad</i>
<i>Lesiones cutáneas</i>
<i>Lesiones renales</i>

Tabla 2 Protocolo de estudio

<i>Clinico</i>
<i>EEG</i>
<i>RM cerebral</i>
Proyecciones axial, coronal y sagital
T1, T2, T1 con contraste, RM3D, FLAIR
<i>Evaluación intelectual</i>
A partir de los 6 años WISC-R

tes está expuesta en la [tabla 2](#). Casi todos los estudios de RM fueron realizados en cada paciente con aparato de 1,5 Tesla y 25 de ellos tenían estudios previos de RM (algunos con aparato de 1,0 Tesla), realizados en otros hospitales en los que no se había seguido una sistemática protocolaria de la fiabilidad de la de nuestro centro, y por ello se repitió la exploración por nuestra parte.

El estudio electroencefalográfico era muy importante para conocer la presencia o no de trazado de hipsarritmia que pudiera orientar hacia un tratamiento adecuado desde muy pronto, y también en objetivar la existencia de uno o más focos epileptógenos que pudieran orientar hacia la localización del origen de las crisis y las posibilidades quirúrgicas, así como para conocer si era preciso extirpar una o más tuberósidades.

El protocolo de estudio de RM incluía imágenes coronales, axiales y sagitales, usando spin-eco T1, spin-eco T2 e imágenes en T1 enriquecidas con contraste. Además, en los casos en los que era necesario identificar con detalle las lesiones corticales, también se recurría a las técnicas de RM tridimensional y fluido-atenuado inversión recuperación y reconstrucción cortical.

Se ha centrado la atención principal del trabajo en el número, la forma o el tipo, el tamaño y la localización de las tuberósidades y su relación con las crisis epilépticas, especialmente los espasmos infantiles, y con el desarrollo mental, la frecuencia y la importancia de las tuberósidades cerebelosas, y la relación del nivel mental con las características de los diferentes tipos de tuberósidades. Somos conscientes de las dificultades que existen para la clasificación diferencial por tamaños de las tuberósidades ([tabla 3](#)), por ello no existen en la literatura, mientras que son muy abundantes los trabajos que se refieren a la importancia de su número¹³⁻¹⁵ en relación con la presentación de crisis y la afectación psicomotriz y el autismo. No hemos encontrado modelos publicados previamente en los que basarnos. Por ello hemos recurrido a uno propio un tanto artificial, que nos parece cuadra mejor con la severidad clínica del síndrome que el ya ampliamente conocido del número de tuberósidades, sobre cuya validez no hay acuerdo unánime. Hemos catalogado como tuberósidades voluminosas las que se extienden por todo un lóbulo cerebral como

Tabla 3 Clasificación de las tuberósidades por su tamaño

1. Voluminosas: se extienden al menos por un lóbulo cerebral
2. Promedio-grandes: diámetro superior a 3 cm, pero inferior al de un lóbulo cerebral
3. Promedio-pequeñas: diámetro inferior a 3 cm

Tabla 4 Tipos de tuberósidades de los pacientes de esta serie

1. Tuberósidades voluminosas: 4
2. Tuberósidades promedio-grandes: 13
3. Tuberósidades promedio-pequeñas: 28

promedio-grandes y que tienen un diámetro superior a 3 cm, pero no se extienden por todo un lóbulo, y promedio-pequeñas las que tienen un diámetro inferior a los 3 cm. No hemos hecho mediciones del tamaño de las tuberósidades del cerebelo, pero la mayoría de las veces son del tipo 2 o promedio-grandes.

Resultados

El resumen de los resultados de los tipos de tuberósidades encontrado figura en la [tabla 4](#). Excepto en tres 3 pacientes que presentaban una tuberósidad cerebral única —uno en el lóbulo frontal y 2 en el lóbulo occipital— correspondiente al grupo de tamaño promedio-pequeño, el resto de los casos presentaba más de una tuberósidad de diferentes

tamaños, distribuidas en parecido número por ambos hemisferios cerebrales. Las tuberósidades captaban muy bien el contraste en una parte de la misma o en su totalidad. En 13 pacientes también se observaban tuberósidades en el cerebelo, nunca aisladas sino siempre asociadas a alguno de los tipos de tuberósidades de los hemisferios cerebrales. Las alteraciones encontradas en los grupos correspondientes a los 3 tipos de tamaños de las tuberósidades figuran en la [tabla 5](#).

Las crisis eran muy rebeldes a todos los tipos de medicación antiepiléptica ensayados. Los 4 pacientes con tuberósidades muy voluminosas evolucionaron con retraso mental profundo y crisis incontroladas, y fueron operados entre los 3 y los 17 años. A uno de ellos se le extirpó a los 17 años una enorme tuberósidad que había ido aumentando de tamaño desde que se diagnosticó en los primeros años de vida y que tras la adolescencia se extendía por todo el lóbulo frontal derecho ([fig. 1](#)), habiendo desaparecido las crisis totalmente, pero sin mejorar su nivel intelectual y su comportamiento autista. A otro paciente con crisis parciales muy frecuentes, retraso mental con CI por debajo de 50, pero sin comportamiento autista, y con 2 tuberósidades grandes, una que se extendía por todo el lóbulo temporal derecho y otra localizada en la zona parasagital fronto-parietal izquierda

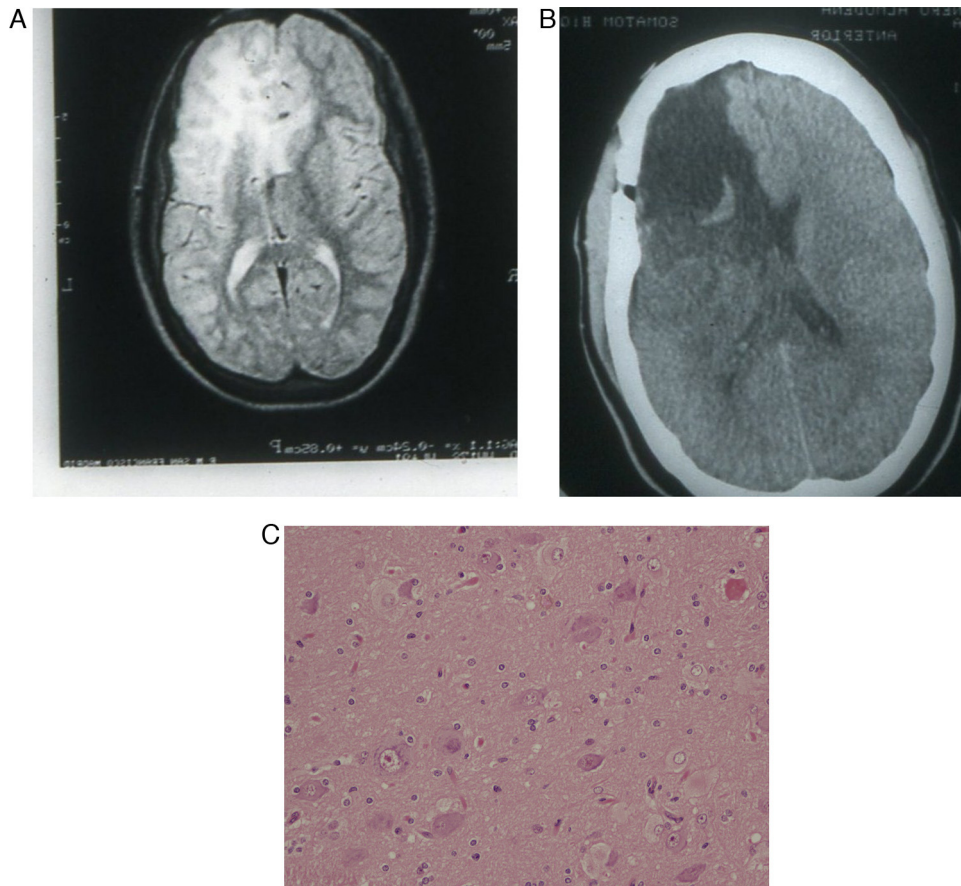


Figura 1 A) Corte axial de la RM en T2 que muestra una voluminosa tuberósidad que ocupa todo el lóbulo frontal derecho, que incluso se extiende a zona medial del lóbulo frontal izquierdo. B) Mismo caso. La imagen postoperatoria de la RM muestra el gran vacío de masa cerebral en la zona anterior del hemisferio cerebral derecho. C) Tinción con hematoxilina-eosina de un corte histológico de la tuberósidad resecada en el que se aprecian diversos tipos de células dismórficas y aumentadas de tamaño, destacando las células balonadas.

Tabla 5 Alteraciones neurológicas encontradas en los pacientes de cada grupo

<p>1. Los 4 pacientes con <i>tuberosidades voluminosas</i> presentaban:</p> <ul style="list-style-type: none"> Crisis de varios tipos rebeldes al tratamiento Espasmos infantiles Retraso mental profundo: los 4 casos Comportamiento autista: 3 de los 4 casos A todos les fue extirpada la <i>tuberosidad</i> con: <ul style="list-style-type: none"> Resultado eficaz sobre la epilepsia Sin resultado sobre el nivel intelectual
<p>2. En los 13 pacientes con <i>tuberosidades de tamaño promedio-grande</i> se observaron:</p> <ul style="list-style-type: none"> Crisis epilépticas de diverso tipo: los 13 casos Espasmos infantiles durante el primer año de vida: 9 casos Retraso mental: los 13 casos Comportamiento autista: 9 casos
<p>3. En los 28 pacientes con <i>tuberosidades de tamaño promedio-pequeño</i> se observaron:</p> <ul style="list-style-type: none"> Más de 12 <i>tuberosidades</i> distribuidas por ambos hemisferios en 25 pacientes Crisis de algún tipo en 24 pacientes (96%) Espasmos infantiles en el primer año en 10 pacientes (40%) Control de las crisis en 18 (73%) Nivel intelectual normal (CI > 85) en 7 (27%) Nivel intelectual límite (CI = 70-85) en 12 (46%) CI inferior al normal (CI < 70) en 9 (31%) Comportamiento autista en 4 (15%)

(fig. 2), le fue extirpada a los 8 años la *tuberosidad* del lóbulo temporal con lo que se consiguió que disminuyera el número de crisis de forma definitiva en más de un 90%, pero sin mejorar su nivel intelectual. A otro paciente con crisis muy rebeldes y retraso mental profundo se le extirpó a los 3 años una *tuberosidad voluminosa* y de límites muy difusos, localizada en zona parietooccipital izquierda, sin que la operación hiciera disminuir las crisis ni mejorar su nivel intelectual y su autismo. El cuarto paciente era una niña que había presentado espasmos infantiles desde los primeros meses de vida y posteriormente continuó presentando varios tipos de crisis, especialmente de tipo focal, con sintomatología compleja, acompañadas de retraso mental profundo, comportamiento autista y gran inquietud; el estudio de RM mostró algunas *tuberosidades* en ambos hemisferios, pero había 3 voluminosas, una que se extendía por los lóbulos frontal y temporal del hemisferio derecho, y una tercera en el lóbulo occipital izquierdo; a los 12 años se le extirpó la *tuberosidad* del hemisferio cerebral derecho, quedando las crisis totalmente controladas durante 2 años, al cabo de los cuales reaparecieron las crisis con carácter incontrolable, cayendo 2 meses más tarde en estatus de mal epilepticus y falleciendo en el curso del mismo. Los 4 pacientes de este grupo presentaban también *tuberosidades* en el cerebelo. El estudio anatómico-histológico de las piezas operatorias de estos 4 casos mostró alteraciones muy similares, que se caracterizaban por mala diferenciación del límite entre las sustancias blanca y gris, y difuminación de la laminación cortical, disminución del número de neuronas normales, incremento del número de astrocitos gigantes y presencia de células gigantes. Los

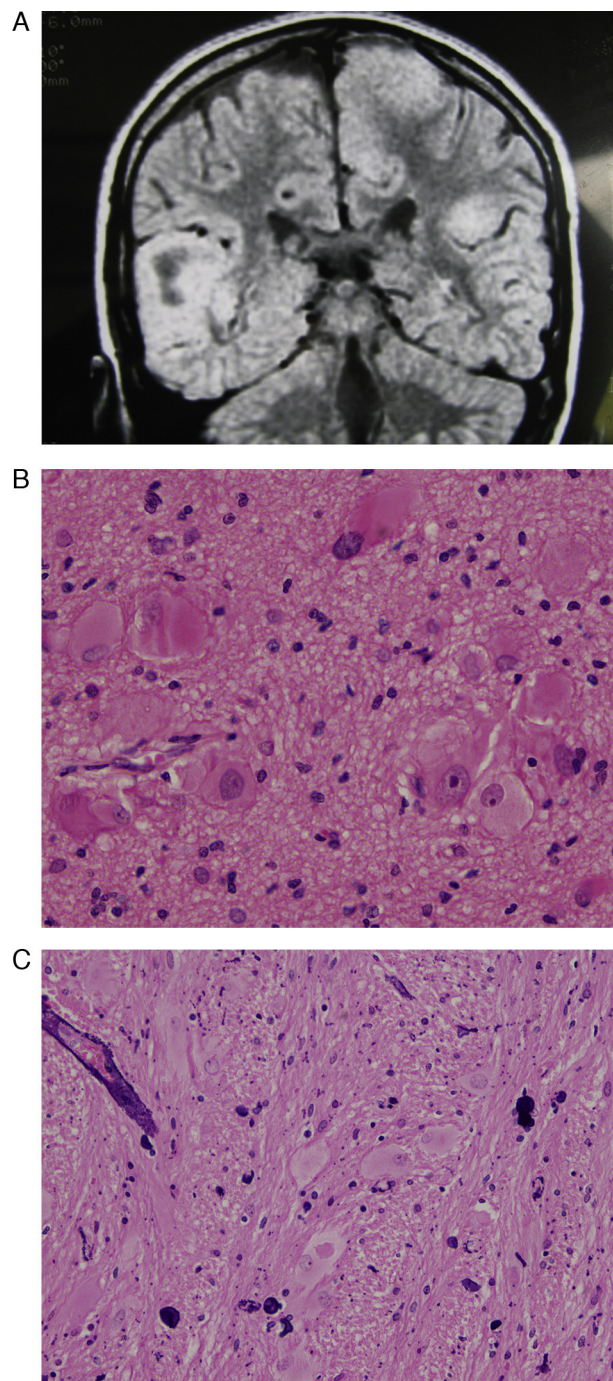


Figura 2 A) Corte coronal de la RM en T2 que muestra principalmente una voluminosa *tuberosidad* que ocupa todo el lóbulo temporal derecho, otra *tuberosidad* muy voluminosa situada en la zona paramediana del hemisferio cerebral izquierdo y zonas *tuberosas* en las partes periféricas de ambos hemisferios cerebelosos. B) Corte histológico de la *tuberosidad* temporal. Tinción con hematoxilina-eosina. Abundancia de diferentes tipos de células gigantes y deformes, predominando las células balonadas. C) Otro corte histológico teñido con hematoxilina-eosina en el que destaca el abundante número de vasos sanguíneos con calcificaciones perivasculares.

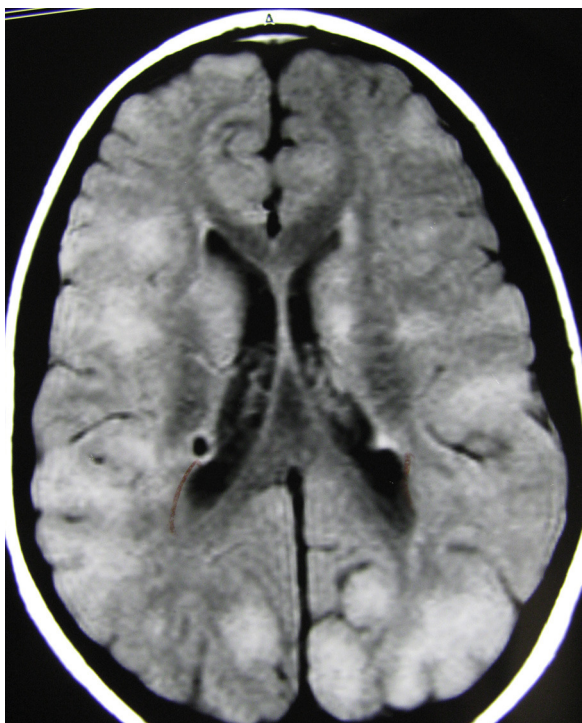


Figura 3 Corte axial de la RM en la que se observa gran cantidad de tuberosidades de pequeño-mediano tamaño en ambos hemisferios.

13 pacientes con tuberosidades de tamaño promedio-grande presentaban retraso mental severo (CI < 50), 9 de ellos habían presentado espasmos infantiles a lo largo del primer año de vida y los 9 evolucionaron con comportamiento autista. No existían notables diferencias en la sintomatología de los que presentaban una o más tuberosidades grandes, ni dependiendo de su localización ni del sexo. Tres de estos pacientes presentaban también una o 2 tuberosidades en los hemisferios cerebelosos.

En el grupo de tuberosidades con tamaño promedio-pequeño, la localización era generalmente muy variable, pudiendo haber diferencias notables entre uno y otro hemisferio (fig. 3). Los resultados concernientes a las alteraciones clínicas de los pacientes en este grupo de tamaño de las tuberosidades, al igual que los de los otros 2, están expuestos en la tabla 5. La mayoría de los pacientes que evolucionaron con nivel mental por debajo del límite y los 4 con comportamiento autista correspondían a casos con crisis sin controlar o que habían presentado espasmos infantiles en edades muy tempranas y que posteriormente habían seguido con otras crisis que no habían podido ser controladas totalmente; este tipo de tuberosidades estaba asociado a casos de tuberosidades cerebelosas en 6 pacientes sin que se apreciara en ellos influencia sobre la presencia de crisis y sobre el desarrollo intelectual.

Todos los pacientes con CI por encima de 70 habían presentado los espasmos infantiles después de los 6 meses. En los casos de tuberosidades voluminosas, los espasmos infantiles habían aparecido antes de los 6 meses.

El tratamiento de los espasmos infantiles fue realizado principalmente con hormona adrenocorticotropa y vigabatrina, si bien manteniendo una estricta vigilancia de la

evolución de los pacientes no solo desde el punto de vista de las crisis, sino también de las graves secuelas que ambas sustancias pueden causar. Por ello, cuando tras el control de los espasmos persistían crisis epilépticas focales y/o generalizadas, se procuraba mantener muy poco tiempo el tratamiento con vigabatrina debido a su frecuente y grave acción sobre el campo visual, cambiándose por levetiracetam, que presentaba una acción positiva sobre las crisis similar a la de la vigabatrina. Solo se recurrió a la cirugía en los 4 pacientes ya señalados, que presentaban tuberosidades muy voluminosas. No se trató ningún caso con dieta cetogénica ni con estimulación vagal.

Discusión

Los criterios diagnósticos del CET existen desde 1998²⁹.

Las imágenes de RM de los 2 tipos de tuberosidades, Pellazzi 1 y Pellazzi 2, fueron descritos por Braffman et al. en 1992³⁰ y recientemente se observó la asociación entre el tipo 2 de tuberosidades corticales y la mutación en el gen TSC2³¹. Gallagher et al.³ identificaban 3 tipos de tuberosidades basados en la intensidad de la señal en el componente de la sustancia blanca subcortical y también identificaban 3 grupos de pacientes sobre la base del tipo dominante de tuberosidad existente. Añadiendo importancia a los hallazgos en la RM, Gama et al.³² demostraban la presencia, aunque no muy frecuente, de anomalías de tipo esclerosis mesial temporal (EMT), interpretando que este tipo de lesión se debía al padecimiento de crisis febriles durante el primer año de la vida. La presencia de ambos hechos, el primario o las tuberosidades, y el secundario o EMT, zonas epileptógenas en pacientes con CET, incluso con múltiples focos bilaterales, no es necesariamente una contraindicación para el tratamiento quirúrgico en pacientes seleccionados³³. El número, el tamaño, la localización y la unilateralidad o bilateralidad de las tuberosidades, así como la edad al comienzo de las crisis, la presencia o no de espasmos infantiles²¹, la respuesta de las crisis a las medicaciones antiepilépticas y el tiempo que pasó entre la presentación de las crisis y la iniciación del tratamiento son factores importantes que contribuyen a la afectación cerebral¹⁴. Se ha sugerido por algunos autores¹⁹ que la presencia de más de 7 tuberosidades conlleva un alto riesgo de presentación de espasmos infantiles y afectación intelectual, mientras otros¹⁴ encontraban que eran precisas más de 10 tuberosidades para causar crisis epilépticas y retraso mental. Sin embargo, el estudio clínico-radiológico-genético de una gran serie³⁴ no ha podido confirmar la relación del número de tuberosidades en los hemisferios cerebrales y el retraso mental de los pacientes afectados. Tampoco lo hemos podido constatar en nuestra serie.

La presentación de crisis epilépticas se considera un factor importante que condiciona el desarrollo intelectual de las personas con CET, habiendo series en las que las crisis estaban presentes en el 99% de los pacientes con retraso mental³⁴.

Aunque el estudio de las tuberosidades corticales por RM espectroscópica (RME) ha mostrado disminución de la relación NAA/Cr y un aumento de mioinositol/Cr, sin existir diferencia en la relación Cho/Cr³⁵ respecto a los controles

normales, pensamos que el valor diagnóstico aportado por esta prueba no es equiparable al proporcionado por otros tipos de estudio de neuroimagen, como puede ser el tamaño de las tuberósidades, si bien es verdad que nosotros no hemos realizado un estudio comparativo entre ambos parámetros por no ser importante el número de casos estudiados por RME.

Los datos clínicos referidos en los estudios de pacientes con CET ponen en evidencia la asociación del síndrome con el retraso mental^{36,37}. Casi todos los pacientes con CET, incluso sin presentar crisis epilépticas, tienen problemas cognitivos y de comportamiento importantes³⁶. Es evidente, por tanto, el papel que desempeñan las tuberósidades a la vista de los resultados en nuestra serie, su tamaño más que su número, como causa de crisis epilépticas, especialmente espasmos infantiles en la generación de los problemas intelectuales. Hay autores, sin embargo, que consideran que las tuberósidades y las crisis no son necesarias ni suficientes para explicar las manifestaciones clínicas del CET y que debe haber otros mecanismos moleculares que causen el trastorno³⁸. Uno de ellos podría estar relacionado con el origen en mutaciones en el gen *TSC2*³⁴, pero esta relación precisa de futuros estudios para valorarla de forma más objetiva.

El tratamiento farmacológico se ofrece todavía como el de elección preferente y, aunque en las crisis que no corresponden a espasmos infantiles, la vigabatrina y el levetiracetam son considerados como las medicaciones de elección, la oferta se va ensanchando a medida que pasa el tiempo.

La estimulación del nervio vago también ha sido utilizada en personas con CET con crisis rebeldes a todo tipo de tratamiento, siendo sus resultados pobres³⁹.

El tratamiento de inhibidores *mTOR* (familia de sirulimús o rapamicina), que se describe como muy efectivo en el tratamiento de los astrocitomas subependimarios gigante-celulares^{40,41} no ha sido considerado todavía como alternativa al tratamiento de las tuberósidades.

La literatura de los últimos años sobre el tema sugiere que la resección quirúrgica de las tuberósidades que causan epilepsia fármaco-resistentes ofrecen beneficios en pacientes seleccionados atendiendo a la semiología, el EEG ictal e interictal, el tamaño, la localización y las características de las imágenes vídeo-EEG⁴². Se ha considerado tradicionalmente que la cirugía sobre lesiones que incluyen la corteza rolándica-perirrolándica en pacientes con CET supone un mayor riesgo de dejar secuelas motoras/sensitivas en el hemisferio contralateral, pero este hecho no ha sido confirmado por algunos autores⁴³. Esta disminución del riesgo que aparentemente debería existir podría deberse a reorganización de la función cortical o porque las tuberósidades no contienen una función específica⁴³. Estudios por electrocorticografía han mostrado que la epileptogenicidad de las tuberósidades corticales es causada más por la perturbación o anormal desarrollo de la corteza cerebral colindante que por la propia tuberósidad⁴⁴. La identificación de las áreas epileptógenas puede ser difícil en algunos casos, pero las técnicas diagnósticas mejoran a medida que pasa el tiempo⁴⁵ y permiten disponer de métodos diagnósticos no invasivos para conseguir un diagnóstico prequirúrgico de la tuberósidad y de la zona circundante epileptógenas, incluso con

datos de imagen que superan a los proporcionados por el SPECT y el PET, como se ha visto con el uso combinado de EEG-MRI funcional⁴⁶.

Dada la diferencia de tamaño de las tuberósidades, la resección de estas puede realizarse mediante la extirpación únicamente de la tuberósidad o ampliando la extensión de la cirugía a todo un lóbulo, o incluso a zonas cerebrales contiguas, como ocurría en uno de nuestros pacientes operados, que no volvió a tener crisis posteriormente a la operación. Sin embargo, estudios de casos operados, cuya evolución ha sido seguida durante varios años, han demostrado que la mayor eficacia se nota al principio del estado postoperatorio y el porcentaje de reducción de crisis va disminuyendo con el paso del tiempo⁴⁶.

El comportamiento autista va asociado a retraso mental, profundo en la mayoría de los casos con CET. Así ocurría en los 15 (33,3%) de los 45 pacientes de nuestra serie, que se repartía en el 64,7% de los pacientes con tuberósidades hemisféricas voluminosas y en el 15,4% de los casos con tuberósidades más numerosas y de menor volumen. Los porcentajes de pacientes con comportamiento autista descritos en las diferentes series de CET oscilan entre el 17⁴⁷ y el 68%^{48,49}. La relación de las crisis epilépticas con el comportamiento autista ha sido referida en la mayoría de las series y observada también en la nuestra. Se ha encontrado con mucha frecuencia la presencia de trastorno por déficit de atención asociado con el comportamiento autista⁴⁸.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Pellazzi GB. Contributo allo studio del idiozia. Riv Sperim Frenia. 1901;27:265–9.
- Ridler K, Suckling J, Higgins N, Bolton P, Bullmore E. Standardized whole brain mapping of tubers and subependymal nodules in tuberous sclerosis complex. J Child Neurol. 2004;19:658–65.
- Gallagher A, Grant EP, Madan N, Jarret DY, Lyczkowski DA, Thiele EA. MRI findings reveal three different types of tubers in patients with tuberous sclerosis complex. J Neurol. 2010;257:1373–81.
- Chu-Schore CJ, Frosch MP, Grant PE, Thiele EA. Progressive multifocal cystlike cortical tubers in tuberous sclerosis complex: clinical and neuropathologic findings. Epilepsia. 2009;50:2648–51.
- Trombley IK, Mirra SS. Ultrastructure of tuberous sclerosis: cortical tuber and subependymal tumor. Ann Neurol. 1981;9:174–81.
- Mizuguchi M, Takashima S. Neuropathology of tuberous sclerosis. Brain Dev. 2001;23:508–15.
- Suronov AA, Wu X, Weiner HL, Mikell CB, Goodman RR, Crino PD, et al. Tuberous sclerosis: a primary pathology of astrocytes? Epilepsia. 2008;49:53–62.
- Curatolo P, Moavero R. Tubers, epileptogenic foci, and epileptogenic networks in tuberous sclerosis. Epilepsia. 2010;51:2357–9.
- Hollanda FJCS, Hollanda GMP. Tuberous sclerosis. Neurosurgical indications in interventricular tumors. Neurosurg Rev. 1980;3:139–50.

10. Sugiyama I, Imai K, Yamaguchi Y, Ochi A, Akizuki Y, Go C, et al. Localization of epileptic foci in children with intractable epilepsy secondary to multiple cortical tubers by using synthetic aperture magnetometry Kurtosis. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;4:515–22.
11. Sarnat HB, Flores-Sarnat L. α - β -Crystallin as a tissue marker of epileptic foci in paediatric resections. *Can J Neurol Sci.* 2009;36:566–74.
12. Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Hader W, Bello-Espinosa L. Mitochondrial “hypermetabolic” neurons in paediatric epileptic foci. *Can J Neurol Sci.* 2011;38:909–17.
13. Shepher CW, Houser OW, Gomez MR. MR findings in tuberous sclerosis complex and correlation with seizure development and mental impairment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16:149–55.
14. O’Callahan FJK, Harris T, Joinson C, Bolton P, Noakes M, Presdee D, et al. The relation of infantile spasms, tubers, and intelligence in tuberous sclerosis complex. *Arch Dis Child.* 2004;89:530–3.
15. Zaroff CM, Barr WB, Carlson C, LaJoie J, Madhavan D, Miles DK, et al. Mental retardation and relation to seizure and tuber burden in tuberous sclerosis complex. *Seizure.* 2006;15:558–62.
16. Ertan G, Arulrajah S, Tekes A, Jordan L, Huisman TA. Cerebellar abnormality in children and young adults with tuberous sclerosis complex: MR and diffusion weighted imaging findings. *J Neuroradiol.* 2010;37:231–8.
17. Eluvathingal TJ, Behen ME, Chugani HT, Janisse J, Bernardi B, Chakraborty P, et al. Cerebellar lesions in tuberous sclerosis complex: neurobehavioral and neuroimaging correlates. *J Child Neurol.* 2005;21:846–51.
18. Marti-Bonmati L, Menor F, Dosda R. Tuberous sclerosis: differences between cerebral and cerebellar cortical tubers in a pediatric population. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21:557–60.
19. Goodman M, Lamm SH, Engel A, Shepherd CW, Houser OW, Gomez MR. Cortical tuber count: a biomarker indicating neurologic severity of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 1997;12:85–90.
20. Curatolo P, Seri S, Verdecchia M, Bombardieri R. Infantile spasms in tuberous sclerosis complex. *Brain Dev.* 2001;23:502–7.
21. Goh S, Kwiatkowski DJ, Dorer DJ, Thiele EA. Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2005;65:235–8.
22. Kaczorowska M, Jurkiewicz E, Domanska-Pakiela D, Syczenwska M, Lojszczyk B, Chmielewski D, et al. Cerebral tuber count and its impact on mental outcome of patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* 2011;52:22–7.
23. Chou IJ, Lin KL, Wong AM, Wang HS, Chou ML, Hung PC, et al. Neuroimaging correlation with neurological severity in tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008;12:108–12.
24. Jansen FE, Vincken KL, Algra A, Anbeek P, Braams O, Nellist M, et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology.* 2008;70:916–23.
25. Bombardieri R, Pinci M, Moavero R, Cerminara C, Curatolo P. Early control of seizures improves long-term outcome in children with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14:146–9.
26. Riikonen RS. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14:13–8.
27. Carmona J, Pascual-Castroviejo I. Esclerosis tuberosa de Bourneville en dos hermanos gemelos. *An Esp Pediatr.* 1983;18:238–42.
28. Jordán J, Rodríguez C, Ortiz P, Perez Higuera A, Pascual-Castroviejo I. Utilidad de la tomografía axial computada cerebral en el diagnóstico precoz de la esclerosis tuberosa. *An Esp Pediatr.* 1986;24:165–70.
29. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conferences: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol.* 1998;13:524–8.
30. Braffman BH, Bilaniuk LT, Naidich TP, Altman NR, Post MJ, Quencer RM, et al. MR imaging of tuberous sclerosis: pathogenesis of the phakomatosis, use of gadopentetate dimeglumine, and literature review. *Radiology.* 1992;183:227–38.
31. Chu-shore CJ, Major P, Montenegro M, Thiele EA. Cyst-like tubers are associated with TSC2 and epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2009;72:1165–9.
32. Gama HP, da Rocha AJ, Valério RM, da Silva CJ, García LA. Hippocampal abnormalities in an MR Imaging series of patients with tuberous sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:1059–69.
33. Weiner HL, Ferraris N, La Joie J, Miles D, Devinski O. Epilepsy surgery for children with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004;19:687–9.
34. Davora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet.* 2001;68:64–80.
35. Matsuo N, Imamura A, Ito R, Suganura K, Takahashi Y, Kondo N. The correlation between 1H-MR spectroscopy and clinical manifestation with tuberous sclerosis complex. *Neuropediatrics.* 2007;38:126–9.
36. Prather P, de Vries PJ. Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004;19:666–74.
37. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2006;355:1345–56.
38. de Vries PJ. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2007;356:92.
39. Elliott RE, Carlson C, Kalhorn SP, Moshel YA, Weiner HL, Devinsky O, et al. Refractory epilepsy in tuberous sclerosis: vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy Behav.* 2009;16:454–60.
40. Birca A, Mercier C, Major P. Rapamicin as an alternative to surgical treatment of subependymal giant cell astrocytomas in a patient with tuberous sclerosis complex. *J Neurosurg Pediatr.* 2010;6:381–4.
41. Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytoma in tuberous sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;363:1801–11.
42. Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, van Nieuwenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review. *Epilepsia.* 2007;48:1477–84.
43. Moshel YA, Elliot R, Tentonico F, Sellin J, Carlson C, Devinsky O, et al. Do tubers contain function of epileptogenic foci in perioral cortex in children with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* 2010;51:1241–51.
44. Major P, Rakowski S, Simon MV, Cheng ML, Eskandar E, Barón J, et al. Are cortical tubers epileptogenic? Evidence from electrocorticography. *Epilepsia.* 2009;50:147–54.
45. Petrova LD. Tuberous sclerosis and epilepsy. *Am J Electroneurodiagnostic Technol.* 2011;51:5–15.
46. Liang S, Li A, Zhao M, Jiang H, Yu S, Meng X, et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: emphasis on surgical candidate and neuropsychology. *Epilepsia.* 2010;51:2316–21.
47. Gillberg IC, Gillberg C, Ahlsen G. Autistic behaviour and attention deficits in tuberous sclerosis: a population based study. *Dev Med Child Neurol.* 1994;36:50–6.
48. Bolton PF, Griffiths PD. Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *Lancet.* 1997;349:392–5.
49. Gutierrez GC, Smalley SL, Tanguay PE. Autism and tuberous sclerosis complex. *J Autism Dev Disord.* 1998;28:97–103.