

Complejo de la esclerosis tuberosa

Tuberous Sclerosis Complex

Mayelin Pimienta Medina^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5926-9918>

Reinier Cardentey Sánchez¹ <https://orcid.org/0000-0003-4995-8183>

Juan Ramón Bravo Domínguez² <https://orcid.org/0000-0001-6197-9601>

Marité García Llano² <https://orcid.org/0000-0002-4896-8948>

Joel Luis Mesa Tejido¹ <https://orcid.org/0000-0002-7098-3503>

Asdrubal Benito García López² <https://orcid.org/0000-0002-6485-0595>

¹Hospital Pediátrico “Pepe Portilla”. Pinar del Río, Cuba.

²Hospital General Docente “Abel Santamaría Cuadrado”. Pinar del Río, Cuba.

*Autor para la correspondencia: mayepmedina@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La esclerosis tuberosa es una enfermedad genética autosómica dominante con penetrancia muy variable, que se caracteriza por las lesiones cutáneas, retraso mental y la aparición de tumores múltiples.

Objetivo: Contribuir al conocimiento de esta enfermedad con énfasis en la utilidad de su saber clínico y en las características imagenológicas para el diagnóstico.

Presentación de caso: Lactante de 3 meses de edad, femenina, a los 2 meses de edad comienza a presentar eventos paroxísticos que iniciaban con interrupción de la actividad, parpadeo del ojo derecho seguida de versión cefálica a la derecha, automatismos oroalimentarios y postura distónica de ambos miembros superiores, de corta duración (30 seg) con recuperación espontánea sin secuelas; con una frecuencia de varias veces al día. En la piel se encontraron manchas hipomelanóticas; así como lesión en forma de confeti a nivel dorsal superior y región axilar

izquierda. Se realizó imagen de resonancia magnética con presencia de nódulos subependimarios y tuberos corticales, se inició tratamiento con valproato de sodio y vigabatrina con buena evolución.

Conclusiones: El caso presentado constituye un ejemplo de un paciente con esclerosis tuberosa debido a una mutación *de novo*, con cuadro clínico-imagenológico típico, que permitió el diagnóstico. La paciente no tiene antecedentes de familiares afectados y egresa con mejoría favorecida por el tratamiento empleado.

Palabras clave: lactante; esclerosis tuberosa; epilepsia.

ABSTRACT

Introduction: Tuberous sclerosis is an autosomal dominant genetic disease with highly variable penetrance, characterized by skin lesions, mental retardation and the appearance of multiple tumors.

Objective: To contribute to the knowledge of this disease with emphasis on the usefulness of clinical knowledge and imaging characteristics for diagnosis.

Case report: We report a 3-month-old female infant, who at 2 months of age began to have paroxysmal events that started with interrupting activity, blinking of the right eye followed by cephalic version to the right, oro-alimentary automatisms and dystonic posture of both upper limbs, during short periods (30 seconds) with spontaneous recovery without sequelae. These events occurred several times a day. Hypomelanotic spots were found on the skin; as well as a confetti-shaped lesion at the upper dorsal level and left axillary region. Magnetic resonance imaging was performed showing the presence of subependymal nodules and cortical tubercles. Treatment with sodium valproate and Vigabatrin was started with positive evolution.

Conclusions: The case reported is an example of a patient with tuberous sclerosis due to a *de novo* mutation, with a typical clinical-imaging picture, which allowed the diagnosis; with no history of affected relatives and with improvement favored by the treatment used.

Keywords: infant; tuberous sclerosis; epilepsy.

Recibido: 01/09/2021

Aceptado. 18/07/2021

Introducción

La esclerosis tuberosa (ET) o el complejo de esclerosis tuberosa (CET), fue descrita por *Bourneville* en 1880; la describe en estudios posmortem, con pacientes que sufrían de convulsiones y retraso mental.⁽¹⁾ Es una enfermedad genética autosómica dominante con penetrancia muy variable, que se caracteriza por las lesiones cutáneas, retraso mental y la aparición de tumores múltiples.⁽²⁾ Posteriormente, en 1908, *Heinrich Vogt* describió la tríada clásica o tríada de *Vogt*, constituida por epilepsia, discapacidad intelectual y angiofibromas.

El nombre esclerosis tuberosa se compone de la expresión latina *tuber* (crecimiento en forma de raíz) y la palabra griega *skleros* (duro), para referirse a las lesiones gruesas y firmes llamadas túberes. A esta enfermedad se le considera como un síndrome neurocutáneo multisistémico.⁽¹⁾

Su prevalencia a nivel mundial es mínima; sin embargo, es considerada como la enfermedad más comúnmente transmitida por herencia autosómica dominante.⁽³⁾ Afecta alrededor de 1 a 2 millones de personas en todo el mundo, independientemente de su edad, sexo, raza y origen étnico.⁽⁴⁾ Diferentes estudios han descrito mutaciones en dos genes diferentes, que codifican proteínas que ejercen un efecto de supresión tumoral, 25 % de los casos no poseen mutaciones en ninguno de ellos y aproximadamente dos tercios se producen por mutaciones espontáneas.⁽³⁾

El CET se define por mutaciones de los genes TSC1 y TSC2 ubicados en los cromosomas 9q34 y 16p13.3, respectivamente. Los genes TSC1 y TSC2 producen hamartina y tuberina, y actúan en conjunto para inhibir el complejo proteico diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) responsable de detectar nutrientes y controlar la síntesis de proteínas. La pérdida de regulación como resultado de estas mutaciones conduce a una sobreactivación de mTOR, seguida de una diferenciación y desarrollo celular anormal, y las lesiones tuberosas características de la enfermedad.⁽⁴⁾ La etiología molecular subyacente del gen TSC se explica como la activación anormal de mTORC1 que conduce a una proliferación celular descontrolada a través de la promoción de la síntesis de proteínas y luego estimula el crecimiento de tumores benignos en muchos sistemas.⁽⁵⁾

Alrededor de $\frac{2}{3}$ de los casos son esporádicos, con mortalidad de hasta 40 % antes de los 35 años. Algunos estudios informan una edad promedio de presentación de 7,5 años, hasta 50 % de los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos tienen intelecto normal y 15 % no presenta convulsiones.⁽⁶⁾

Existen varios criterios diagnósticos para ET, los que rigen actualmente son del Grupo Internacional de Esclerosis Tuberosa actualizado en el año 2012⁽¹⁾ y que clasifican la enfermedad de la siguiente manera:

Criterios diagnósticos de la esclerosis tuberosa

Genéticos

La identificación de una mutación patogénica en TSC1 o TSC2 para realizar el diagnóstico definitivo. Del 10 al 25 % de los pacientes no tienen una mutación identificada en los genes TSC1 o TSC2 y esto no excluye el diagnóstico, por lo que se deben emplear los criterios clínicos.

Clínicos

Criterios mayores

- Angiofibromas faciales (≥ 3) o placas en la frente.
- Máculas no traumáticas hipomelánicas (≥ 3 al menos de 5 mm de diámetro).
- Fibromas ungueales o periungueales no traumáticos (≥ 2).
- Parche lijoso o placas de Chagrin (nevus de tejido conectivo).
- Múltiples hamartomas nodulares retinianos.
- Tuberomas o displasias corticales (incluye líneas de migración radial de sustancia blanca cerebral).
- Nódulos subependimarios.
- Astrocitoma subependimario de células gigantes.
- Rabdomioma cardíaco, único o múltiple.
- Linfangiomatosis pulmonar.
- Angiomiolipoma (≥ 2).

Criterios menores

- Pozos o Pits distribuidos al azar en el esmalte dental (>3).
- Fibromas orales (≥ 2).
- Hamartoma no renal (confirmación histológica).
- Placa acrómica retiniana.
- Lesiones cutáneas en confeti.
- Quistes renales múltiples (confirmación histológica).

Diagnóstico definitivo: dos criterios mayores o uno mayor o ≥ 2 menores.

Diagnostico posible: con un criterio mayor o ≥ 2 menores.

Los pacientes afectados por esta entidad presentan un amplio rango de manifestaciones que afectan diversos órganos y sistemas, como piel, retina, riñones, corazón, pulmón y sistema nervioso central; este último es el que genera mayor morbilidad y mortalidad. Los criterios diagnósticos descritos no permiten sugerir ningún signo o síntoma que por sí solo defina la enfermedad, aunque se ha establecido que se requieren, por lo menos, dos o más órganos o sistemas afectados para hacer el diagnóstico clínico de la enfermedad.⁽⁷⁾

Pretendemos contribuir a la comprensión de esta enfermedad con énfasis en la utilidad de su conocimiento clínico y en las características imagenológicas para el diagnóstico.

Presentación de caso

Lactante de 3 meses de edad, de la raza negra, femenina, producto de un embarazo controlado con analítica y ecografías prenatales que no detectaron alteraciones significativas; nace producto de un parto eutócico a las 38,2 semanas de gestación, sin complicaciones pre-, peri-, ni posnatales, hija única, de un matrimonio no consanguíneo, padres adolescentes, sanos.

A los 2 meses de edad comienza a presentar eventos paroxísticos que iniciaban con interrupción de la actividad que estaba realizando, parpadeo del ojo derecho seguida de versión cefálica a la derecha, automatismos oroalimentarios (movimientos de chupeteo) y postura distónica de ambos miembros superiores, de corta duración (30 seg) con recuperación espontanea sin secuelas; con una frecuencia de varias veces al día.

Con este cuadro es atendida en el servicio de neuropediatría, al realizar el examen físico se observa lactante consciente, activa, vigil, con un desarrollo psicomotor adecuado para la edad. Al examinar la piel encontramos manchas hipomelanóticas de 5,0 cm en hemiabdomen derecho en forma de hoja de árbol de fresno con un extremo puntiagudo y otro redondeado visible sin lámpara de Wood, y de 2,0 cm en antebrazo izquierdo y cara interna del muslo derecho, así como lesión en forma de confeti a nivel dorsal superior y región axilar izquierda (Fig.1).



Fig.1 - A). Mancha hipomelanótica en hemiabdomen derecho en forma de hoja de árbol de fresno, B).Mancha hipomelanótica en antebrazo izquierdo. C). Mancha hipomelanótica en cara interna del muslo derecho. D). Mancha hipomelanótica en forma de confeti en región axilar izquierda.

Reflejos miotáticos presentes y normales. Tono y trofismo conservado. Fue valorada por genética, oftalmología, ortopedia, urología, cardiología y no encontraron otras alteraciones.

Se reportan estudios sin datos patológicos: fondo de ojo, telerradiografía PA de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma y ultrasonido renal.

En el electroencefalograma interictal se observó signos de irritación cortical generalizada intercrítica de moderada intensidad con actividad de base lenta, simétrica y asincrónica, poca reactividad ante el estímulo, y paroxismos de polipunta y punta onda aguda generalizadas muy frecuentes durante el registro (Fig. 2).

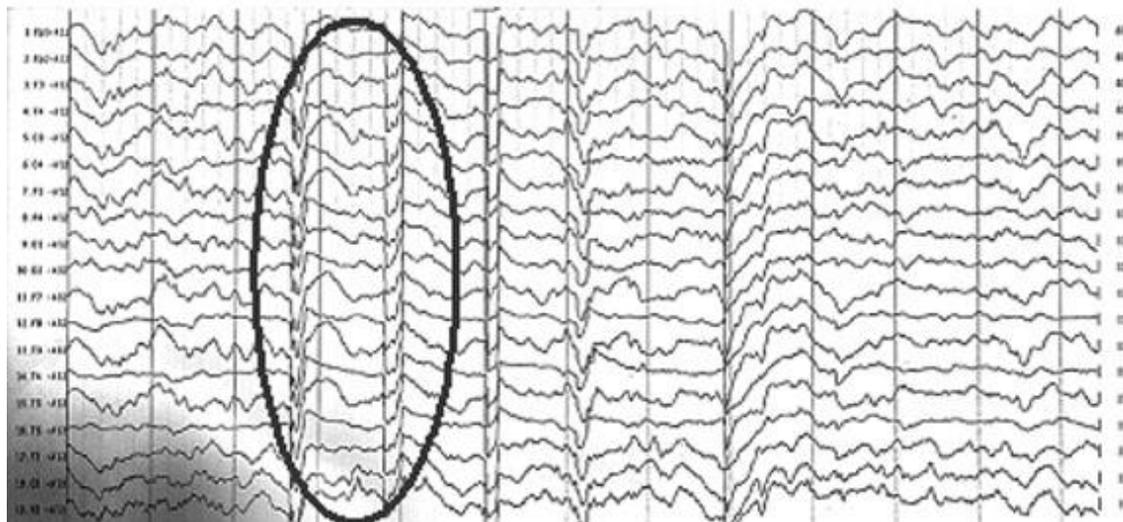
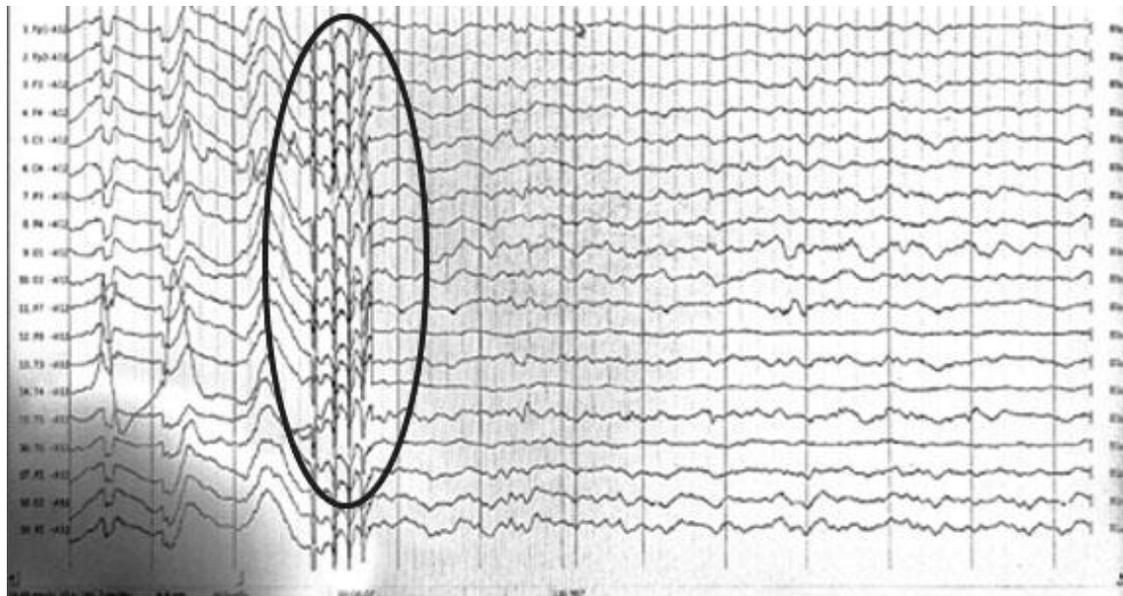


Fig. 2 - EEG interictal. Se aprecia actividad epileptiforme con signos de irritación cortical generalizada de moderada intensidad, y paroxismos de polipunta y punta onda aguda generalizada muy frecuente durante el registro. (Encerrado en círculo azul).

Se realizó imagen de resonancia magnética de cráneo de bajo campo simple y con contraste en la cual se demuestra agenesia del cuerpo calloso (pico, rodilla, y parte del cuerpo calloso, solo se aprecia pequeña porción del esplenio); prominencia del espacio subaracnoideo a nivel de la región anterior de ambos lóbulos temporales. Presencia de nódulos subependimarios bilaterales que se observan en la pared de los ventrículos laterales de pequeño tamaño (5 mm) que no ejercen efecto de masa, no obstruyen el flujo de líquido cefalorraquídeo, ni producen hidrocefalia. Se observan lesiones hiperintensas en la sustancia blanca subcortical en localización parietal, temporal y occipital derechas y frontal izquierda sin efecto de masa ni edema asociado, compatibles con túberes corticales (Fig. 3).

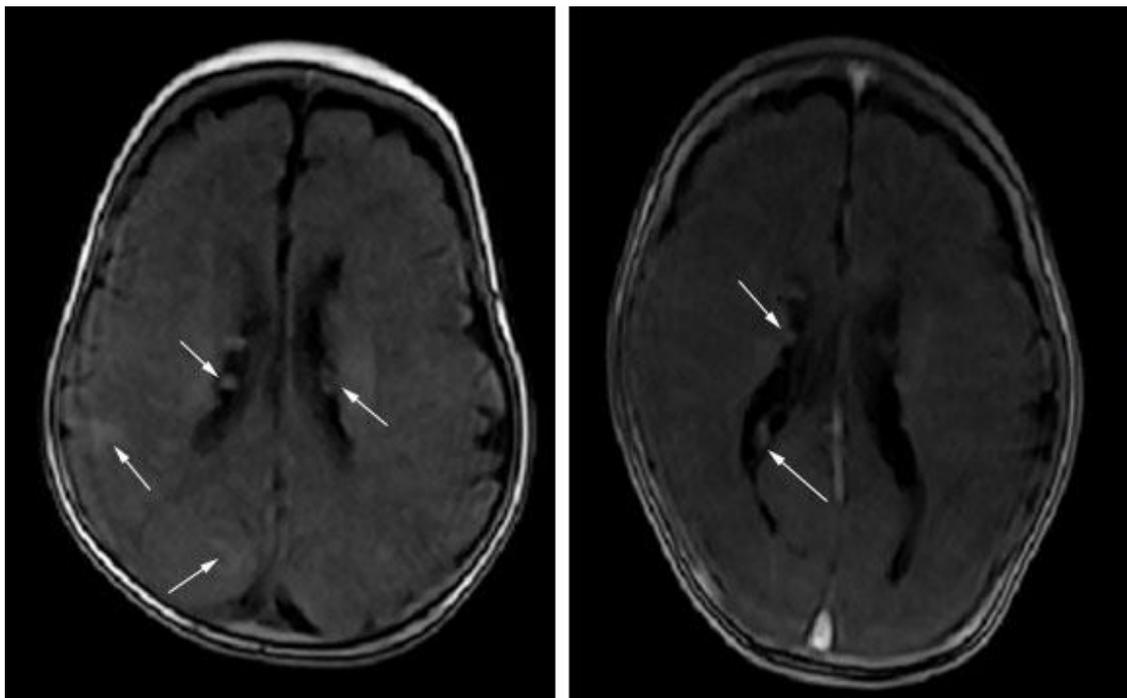


Fig. 3 - IRM de cráneo simple, FLAIR, axial, Las flechas negras evidencia la presencia de nódulos subependimarios bilaterales en la pared de los ventrículos laterales. Las flechas blancas muestran lesiones hiperintensas en la sustancia blanca subcortical, compatibles con túberes corticales.

Basado en la clínica, hallazgos y exámenes auxiliares, se concluyó el diagnóstico de síndrome neurocutáneo: complejo de esclerosis tuberosa, según los criterios diagnósticos establecidos para este trastorno genético y se inició tratamiento con drogas antiepilépticas: vigabatrina (tabletas 500 mg) a 50 mg/kg/día cada 12 h con seguimiento por oftalmología; y valproato de sodio (suspensión 250 mg/5 mL) a 30 mg/kg/día y se decide egresar libre de crisis. En la actualidad se mantiene en seguimiento por los servicios de oftalmología, neuropediatría y genética, con buena evolución clínica.

Discusión

El CET es una enfermedad autosómica dominante de penetrancia incompleta, está incluida en el grupo de las facomatosis o síndromes neurocutáneos.⁽⁶⁾ El caso presentado corresponde a las descripciones clásicas de la esclerosis tuberosa; la paciente cumple con los criterios definitivos del CET al presentar tres criterios mayores: más de 3 máculas hipomelanóticas de 5 mm de diámetro; túberes corticales en la IRM de cráneo de predominio frontal y temporal, así como la presencia de nódulos subependimarios; además presenta un criterio menor: la presencia de lesión en forma de confeti a nivel dorsal superior y región axilar izquierda.⁽¹⁾ Sin embargo, se trata de una enfermedad extremadamente variable, con manifestaciones clínicas múltiples e inespecíficas que pueden diferir en gravedad según la edad del paciente y la etapa de la vida de inicio.⁽⁸⁾

La paciente comenzó con crisis epilépticas de inicio focal, con alteración de conciencia y síntomas motores que recuerdan la activación del área órbita frontal con una rápida propagación y generalización secundaria; con signos de irritación cortical en el EEG compatibles con este padecimiento. En los estudios de neuroimagen se demostró la presencia de nódulos subependimarios y túberes corticales.⁽⁶⁾

Al momento del diagnóstico la paciente presentaba un desarrollo psicomotor adecuado para la edad. El déficit cognitivo asociado con el CET tiene una determinación multicausal aún no suficientemente aclarada. Alteraciones neuropsicológicas específicas determinadas por la localización de los túberes pueden observarse en niños con niveles intelectuales normales. Una temprana aparición de crisis, sobre todo en el primer año de vida, historia de espasmos infantiles, mayor proporción de

volumen cerebral ocupado por túberes o la mutación TSC2, son factores que afectan negativamente el desarrollo cognitivo de pacientes con CET. El pronóstico cognitivo también está asociado a la refractariedad de las crisis.

A pesar del uso de todos los fármacos antiepilépticos disponibles actualmente, algunos pacientes continúan con crisis intratables.⁽⁹⁾ En el pasado se pensaba que las manifestaciones cognitivas, conductuales y neurológicas del CET podrían atribuirse por completo a los túberes, áreas características de la corteza cerebral o materia blanca subcortical, que se presentan en la mayoría de las personas con CET, sin embargo, conocimientos moleculares y celulares recientes indican que las consecuencias intracelulares de las mutaciones de los genes TSC1 y TSC2 también pueden desempeñar un papel directo y potencialmente reversible. Nuevas técnicas de imagen revelan anomalías sutiles de la microestructura cerebral en materia blanca de apariencia normal.⁽¹⁰⁾

En la paciente se inició tratamiento con fármacos antiepilépticos: valproato de sodio y vigabatrina y se logró inicialmente reducir el número de crisis y en la actualidad se encuentra libre de crisis. La rapamicina y sus derivados se han considerado como una nueva terapia para el CET y recientemente han recibido una amplia atención. Como el CET tiene varios síntomas clínicos muy diversos, existen varias terapias diferentes para él. Para el astrocitoma subependimático de células gigantes (SEGA) sintomático agudo, la resección quirúrgica es la terapia de primera línea recomendada, mientras que la terapia médica con inhibidores de mTOR se recomienda para SEGA en crecimiento, pero asintomático.

Para el angiomiolipoma asintomático y en crecimiento de más de 3 cm de diámetro, la terapia con inhibidores de mTOR puede ser la terapia más efectiva según algunos estudios de corta duración. Las directrices recomiendan iniciar la terapia con inhibidores de mTOR en pacientes con CET que tienen al menos un angiomiolipoma asintomático en crecimiento >3 cm de diámetro.⁽⁸⁾

Existen terapias especiales para la epilepsia médicamente refractaria en el CET, como la cirugía de la epilepsia y la estimulación del nervio vago. Para pacientes sin manifestaciones clínicas no existe una terapia recomendada excepto la medicina tradicional. Además, no hay pruebas suficientes para recomendar el tratamiento de las lesiones cutáneas asociadas al CET.⁽¹¹⁾

En el mundo se han realizado diferentes ensayos clínicos que utilizan los inhibidores de mTORC1 sirolimus y everolimus que han demostrado reducciones significativas en el volumen del tumor cerebral y renal, junto con una seguridad y tolerabilidad aceptables, en pacientes con esclerosis

tuberosa. Se han detectado efectos favorables del tratamiento con everolimus sobre funciones neurocognitivas específicas, memoria de recuperación y funciones ejecutivas en personas afectadas con CET. Estos hallazgos llevaron a la autorización de everolimus para estas indicaciones en EE. UU. y Europa.⁽¹⁰⁾

Por tratarse de una presentación de caso, no podemos generalizar estos hallazgos ni las manifestaciones clínicas presentadas en otros pacientes con diagnóstico clínico-imagenológicos de esclerosis tuberosa, sin antecedentes familiares de dicha enfermedad, sin embargo, este reporte invita a la investigación de otros casos clínicos con iguales expresiones.

Conclusiones

Se concluye que el caso presentado constituye un ejemplo de un paciente con esclerosis tuberosa debido a una mutación *de novo*, con cuadro clínico-imagenológico típico, que permitió el diagnóstico. La paciente no tiene antecedentes de familiares afectados y egresa con mejoría favorecida por el tratamiento empleado.

Referencias bibliográficas

1. Gómez Cerdas MT, Vargas Morales JA. Esclerosis tuberosa. Rev Méd Sinergia. 2019; 4(3):21-37. DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v4i3.182>
2. Silva González GK, Ochoa Hidalgo AC, Hernández Almaguer BC. Diagnóstico prenatal de tumoración cardíaca asociada a esclerosis tuberosa. Rev. electrón. “Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta”. 2016[acceso 17/07/2021];41(5). Disponible en: <https://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/765>
3. Núñez E, Bonilla Y, Varela D. Actualización de métodos diagnósticos en el Complejo de Esclerosis Tuberosa. Rev Mexicana Neurociencia. 2016 [acceso 17/07/2021];17(4):86-95. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi%3FIDARTICULO%3d69100&ved>
4. Song X, Liu Z, Cappell K, Gregory C, Said Q, Prestifilippo J, *et al.* Healthcare utilization and costs in patients with tuberous sclerosiscomplex-related renal angiomyolipoma. J Med Economics. 2017;20(4):388-94. DOI: [10.1080/13696998.2016.1272461](https://doi.org/10.1080/13696998.2016.1272461)

5. Sasongko T, Ismail N, Zabidi-hussin Z. Rapamycin and rapalogs for tuberous sclerosis complex. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2016:1-45. DOI: [10.1002/14651858.CD011272](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011272)
6. Herazo Bustos C, Wilches Vanegas C. Complejo de esclerosis tuberosa de diagnóstico tardío. Rev Argent Radiol. 2018;82:131-3. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1639380>
7. Torres V, Contreras GA, Serrano N, Páez MC, Guzmán MC. Complejo de la esclerosis tuberosa. Revisión de tema y presentación de caso. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2011;19:76-81.
8. Buj Pradilla MJ, Martí Bellesté T, Torra R, Villacampa Aubá F. Recommendations for imaging-based diagnosis and management of renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. Clin Kidney J. 2017;10(6):728-37. Epub 1017 Sep 11. DOI: [10.1093/ckj/sfx094](https://doi.org/10.1093/ckj/sfx094)
9. Fournier Del Castillo MC, Melero Llorente J, Blanco Beregaña M, Robles Bermejo F, Budke M, García Fernández M, *et al.* Deterioro neuropsicológico reversible asociado a zonisamida en un paciente pediátrico con esclerosis tuberosa. Rev Neurol. 2015;60(2):75-80. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.6002.2014475>
10. Randell E, Mcnamara R, Davies DM, Owen-Jones E, Kirby N, Angel L, *et al.* The use of everolimus in the treatment of neurocognitive problems in tuberous sclerosis (TRON): study protocol for a randomised controlled trial. Trials; 2016 Aug 11;17:398. DOI: [10.1186/s13063-016-1446-6](https://doi.org/10.1186/s13063-016-1446-6)
11. Li M, Zhou Y, Chen C, Yang T, Zhou S, Chen S, *et al.* Efficacy and safety of mTOR inhibitors (rapamycin and its analogues) for tuberous sclerosis complex : a meta-analysis. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):39. DOI: [10.1186/s13023-019-1012-x](https://doi.org/10.1186/s13023-019-1012-x)

Conflictode intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses de ningún tipo.