

Presentación de una familia afectada de esclerosis tuberosa

Presentation of an affected family with tuberous sclerosis

Elayne Esther Santana Hernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0295-1390>

Elma Luz Reyes Ricardo¹ <https://orcid.org/0009-0007-4618-5732>

Beatriz Camelia Ochoa Gutiérrez¹ <https://orcid.org/0009-0001-6085-5671>

Liliana Pavón Pérez¹ <https://orcid.org/0009-0009-7785-8770>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

*Autor para la correspondencia: elsantana@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la esclerosis tuberosa es una enfermedad de origen genético, con heterogeneidad clínica, un patrón de herencia autosómico dominante, expresividad variable y es causada en más del 75 % por mutaciones de *novo*. Se caracteriza clínicamente por lesiones hamartomatosas, manchas hipocrómicas en la piel, angiofibromas faciales y ungueales y se presentan con frecuencia alteraciones en el sistema nervioso.

Objetivo: describir la heterogeneidad clínica con la que se presentó la esclerosis tuberosa en una familia.

Métodos: se utilizó el método clínico de patrón y se revisó la literatura actualizada. Se solicitó el consentimiento informado para tomarles fotografías con el fin de compararlas con casos similares ser consultadas con expertos, así como para publicarlas en revistas científicas.

Caso clínico: se presenta una familia nuclear, matrimonio en que la fémina tiene lesiones hamartomatosas en la cara y a la edad de 30 años se diagnosticó angioliipoma renal y solo se sospechó la enfermedad cuando se valoró en consulta a sus hijos, una niña de 7 años que nació con máculas hipocrómicas y comenzó a los 3 años con crisis convulsivas, diagnosticada como epilepsia de difícil control y otro varón de 2 años, con varios adenomas sebáceos grandes faciales, además de numerosas lesiones hipocrómicas; entonces es cuando se realizó el diagnóstico clínico de esclerosis tuberosa en estos enfermos.

Conclusiones: se considera la expresividad variable y la heterogeneidad clínica como fenómenos que dificultan el diagnóstico clínico de la esclerosis tuberosa, como ocurrió con esta familia, por lo que es de gran utilidad el método clínico para delinear correctamente el fenotipo y brindar un adecuado asesoramiento genético.

Palabras clave: esclerosis tuberosa; enfermedad de Pringle Bourneville; manchas hipomelánicas y convulsiones.

ABSTRACT

Introduction: tuberous sclerosis is a genetic disease with clinical heterogeneity, an autosomal dominant inheritance pattern, variable expressivity and caused in more than 75 % by de novo mutations. It is clinically characterized by hamartomatous lesions, hypochromic spots on the skin, facial and uncus angiofibromas and frequently associated with alterations in the central nervous system.

Objective: to describe the great clinical heterogeneity with which this disease occurred in a family.

Methods: the clinical pattern method was used and was reviewed the updated literature. Informed consent was requested to take photos in order to compare

them with similar cases and to consult with experts, as well as, to publish them in scientific journals.

Clinical case: a nuclear family is presented. The female has hamartomatous lesions on the face and at the age of 30 years she was diagnosed with renal angioliipoma and the disease was suspected when her children were evaluated in consultation. A 7-year-old girl was born with hypochromic spots and began to have seizures at the age of 3, diagnosed as difficult-to-control epilepsy and a 2-year-old boy, with several large facial sebaceous adenomas, in addition to numerous hypochromic lesions; it was then that the clinical diagnosis of tuberous sclerosis was made in these patients.

Conclusions: variable expressivity and clinical heterogeneity are considered to be phenomena that make the clinical diagnosis of this disease difficult, as have happened with this family, therefore, the clinical method is very useful to correctly delineate the phenotype and provide adequate genetic counseling.

Keywords: tuberous sclerosis; Pringle Bourneville disease; hypomelanotic spots and seizures.

Recibido: 02/02/2024

Aceptado: 06/03/2025

Introducción

La esclerosis tuberosa es una enfermedad de origen genético. Las primeras referencias le corresponden a Virchow, quien en 1860 describió escleromas en el cerebro, pero fue Vogt quien definiría la tríada clásica de adenomas sebáceos (hamartomas), retraso mental y epilepsia. Los hallazgos oculares que se le

llamarían facomas se deben a Van der Hoeve y así introdujo el término facomatosis a un grupo de enfermedades en 1921. En 1942, las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad quedaron finalmente englobadas por Moolten al constituirse el complejo esclerosis tuberosa (CET).^(1,2)

Entre las características clínicas, se definen las alteraciones neurológicas como son las siguientes manifestaciones: Túberes corticales, nódulos gliales subependimarios, astrocitomas subependimarios de células gigantes, crisis epiléptica (92 %), con discapacidad intelectual variable en algunos casos. Las afectaciones cutáneas se describen como manchas hipocrómicas o acrómicas o no pigmentadas (90 %); angiofibromas faciales (80 %) y fibromas ungueales. También es peculiar un mancha de Shagreen y placas fibrosas en otras localizaciones. Las afecciones renales que describe son los angiomiolipomas renales (50 %) y quistes renales; entre las alteraciones cardíacas están los rabdomiomas cardíacos (70 %) y las afecciones oftalmológicas refieren alteraciones retina (80 %).^(3,4,5)

Los criterios clínicos se dividen en mayores: Máculas hipocrómicas o hipopigmentadas (≥ 3 , con al menos 5 mm de diámetro), angiofibromas (≥ 3) o placa cefálica fibrosa, fibromas ungueales (≥ 2), parche de Shagreen, hamartomas retinianos múltiples, displasia cortical, nódulos subependimarios, astrocitoma subependimario de células gigantes, rabdomioma cardíaco, linfangioleiomiomatosis, angiomiolipomas (≥ 2); y menores: lesiones cutáneas "confeti", fosas de esmalte dental (> 3), fibroma intraoral (≥ 2), parche acrómico retiniano, múltiples quistes renales y hamartomas no renales.^(2,4,5)

El diagnóstico definitivo se define por la presencia de dos criterios mayores o uno mayor y dos menores. El diagnóstico probable se realiza con un criterio mayor o dos o más menores.^(3,4)

Se presenta una familia con esclerosis tuberosa, se pudo observar en tres enfermos gran heterogeneidad clínica. Esto nos motivó a describir los signos clínicos que presentaron desde primera paciente diagnosticada, en la cual no se sospechó la enfermedad hasta que nacen sus dos descendientes enfermos con síntomas más graves.

Caso clínico

Se presenta una familiar nuclear, un matrimonio con dos descendientes, en que la fémina presentaba desde la adolescencia lesiones hamartomatosas en la cara, como se aprecia en la figura 1.



Fig. 1- Lesiones hamartomatosas en ambas mejillas.

Sin otros síntomas, no se sospechó la enfermedad hasta que a los 30 años se le diagnostica angioliipoma renal; y con dos descendientes con síntomas graves de la enfermedad es que se realizó el diagnóstico clínico de la esclerosis tuberosa.

Primer descendiente: Fémina de 7 años que nació con manchas hipocrómicas en tronco y extremidades, como se puede observar en la figura 2. Esta niña comienza con cuadro convulsivo a los 3 años y se le diagnostica una epilepsia de difícil control.



Fig. 2 - Manchas hipocrómicas.

Segundo descendiente: Varón de 2 años, que nació con manchas hipocrómicas y varios adenomas sebáceos grandes faciales en la región de la frente y debajo de la hendidura palpebral izquierda, como muestra la figura 3.



Fig. 3- Mancha hipopigmentada en el abdomen y adenomas sebáceos en la región facial.

En la figura 4 queda representada la genealogía de esta familia con los tres afectados.

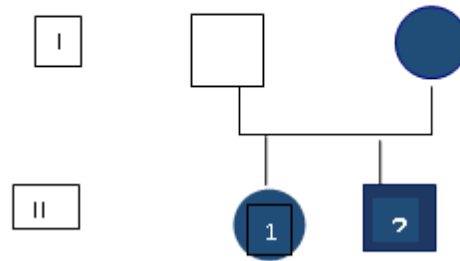


Fig. 4- Árbol genealógico.

Después de un minucioso interrogatorio y examen físico de estos tres enfermos se pudo delinear bien el fenotipo y se llegó al diagnóstico clínico. Se solicitó consentimiento informado a la madre para tomar fotografías donde se encontraban las lesiones en ella y sus dos hijos, para ser comparada con otros casos y ser publicadas en revistas científicas.

Ante estos tres afectados con síntomas diferentes de una misma enfermedad genética, mostrando la gran heterogeneidad clínica y la expresividad variable, se decide hacer esta presentación de casos clínicos; que solo ante signos clínicos más graves se sospechó en la entidad genética.

Discusión

La esclerosis tuberosa se debe a un trastorno desarrollo embrionario que afecta a las tres hojas blastodérmicas, se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante con expresividad variable. Clínicamente, se manifiesta por la aparición de múltiples hamartomas, con una prevalencia estima entre 1/5.800 a 1/15.000 nacimientos en todas las regiones. Sin embargo, la incidencia es diferente por países, estimándose entre 1/6000 a 10 000 nacidos vivos, con una aparición por mutaciones nuevas entre un 50 y 75 %.^(2,4,5)

Esta enfermedad se produce por la delección, reordenamiento y mutaciones que inactivan a los genes supresores de tumores *TSC1* o *TSC2*, que dan lugar a proteínas anormales hamartina y tuberina, codificadas en los loci 9p34 y 16p13, respectivamente. También, se ha asociado otro locus, el 11q21. Esta enfermedad muestra gran heterogeneidad genética alélica y no alélica, lo que imposibilita el estudio molecular y se precia del uso de técnicas de secuenciación para identificar nuevas regiones probablemente implicadas en la enfermedad. Pero unida a esta heterogeneidad genética, esta su gran variabilidad fenotípica, que en ocasiones dificulta su sospecha y el diagnóstico clínico.^(6,7)

Los genes que se han asociado a esta enfermedad están involucrados en el correcto desarrollo de las células en la etapa embrionaria durante la migración, la proliferación y la diferenciación de los diferentes sistemas y órganos. Esto explica que ante la presencia de mutaciones aparezcan tumores (hamartomas) que suelen ser benignos. Esta entidad clínica, clasifica dentro del grupo de las facomatosis o síndromes neuroectodérmicos y se caracteriza por la aparición de múltiples hamartomas y por afectar varios sistemas y órganos; como lo sucedido en estos tres enfermos.^(3,5,8)

Se han reportado varios casos de familias con padres aparentemente normales y uno o varios hijos afectados, en alguno de ellos con formas más frustres o leves de la enfermedad, pero otros con formas más graves y también otros en los que después de varios descendientes afectados con ambos padres sanos se ha sospechado mosaico gonadal puro. Los mosaicismos somáticos pueden explicar en parte las variaciones en la expresión intrafamiliar y la aparente falta de penetrancia de la enfermedad.^(7,8)

Se han descrito numerosos casos de discordancia genética, es decir con mutaciones diferentes incluso entre hermanos, como es el caso de gemelos. Estos casos, sin embargo, no son muy frecuentes, aunque su existencia se revela

importante para el estudio de la fisiopatología de esta enfermedad. Los diferentes autores consideran diversas hipótesis para explicar este fenómeno; como la influencia de factores medioambientales; los efectos del gen mutado en relación con el resto de su genoma, que las mutaciones en el gen casual sucedan tras la división del cigoto inicial en dos cigotos que evolucionen hacia dos embriones diferentes; que la versatilidad intergemelar sea debida a un fenómeno de *imprinting*.^(9,10,11)

Las manifestaciones dermatológicas son evidentes y más reconocidas al examen físico y pueden hacer sospechar esta enfermedad. Los mal llamados adenomas sebáceos de Pringle están presentes en el 83 % al 90 % de los casos. Son patognomónicos y se localizan de forma preferente en surcos nasolabiales, mejillas, mentón, cuero cabelludo, frente y más raramente en orejas. Los tumores de Koenen son fibromas periungueales o subungueales rosados y más o menos alargados de 5-10 mm de longitud que pueden llegar a destruir el lecho ungueal, en la región lumbosacra se sitúa de forma característica las placas chagrín, un área de piel ligeramente elevada, amarillenta, de tacto similar a la lija.^(8,12)

Las mutaciones en los genes TSC1 o TSC2 causan la sobreactivación del complejo mTOR. En los últimos años, se han descubierto las bases moleculares y celulares de este complejo, lográndose conocer las consecuencias celulares de las variantes genéticas TSC1 y TSC2 y la sobreactivación de mTORC1 en neuronas y células gliales. Los niños con esta enfermedad podrían beneficiarse con un diagnóstico precoz a través de una evaluación temprana, con un estudio de la variante genética. También, se han logrado avances la comprensión de la neuropatología relacionada con mTOR y los aspectos moleculares, tanto de la epileptogénesis como de los trastornos del desarrollo neurológico. Los grupos de investigadores dedicados a esta enfermedad han identificado estrategias de modificación de la enfermedad, incluidos los desarrollos en terapias dirigidas

basadas en hallazgos moleculares en la epilepsia. Estos avances permitirán brindar un adecuado asesoramiento genético a estas familias con afectados.^(11,12)

Conclusiones

Se considera la expresividad variable y la heterogeneidad clínica como fenómenos que dificultan el diagnóstico clínico de la esclerosis tuberosa, como ocurrió con esta familia, por lo que es de gran utilidad el método clínico para delinear correctamente el fenotipo y brindar un adecuado asesoramiento genético.

Referencias bibliográficas

1. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNP, Rivitti-Machado MCDM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. An Bras Dermatol. 2018 [acceso 26/11/2024];93(3):323-31. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6001077/>
2. Islam MP. Tuberous Sclerosis Complex. Semin Pediatr Neurol. 2021 [acceso 26/10/2024];37:100875. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1071909121000036?via%3Dihub>
3. Vázquez-Lavista LG, Ramírez-Muciño JA, López-Almanza PX, Janka-Zires M. Tuberous Sclerosis Complex. Urology. 2022 [acceso 26/10/2024];160:19-21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0090429521010098?via%3Dihub>
4. Pfirmann P, Combe C, Rigother C. Sclérose tubéreuse de Bourneville: mise au point [Tuberous sclerosis complex: A review]. Rev Med Interne. 2021 [acceso 01/02/2024];42(10):714-21. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0248866321000618?via%3Dihub>

5. Zhang LW, Chen T. Tuberous Sclerosis Complex. J Cutan Med Surg. 2023 [acceso 26/11/2024];27(6):674. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37195068/>
6. Bissler JJ, Batchelor D, Kingswood JC. Progress in Tuberous Sclerosis Complex Renal Disease. Crit Rev Oncog. 2022 [acceso 26/11/2024];27(2):35-49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36734871/>
7. Van Bogaert P, Nabbout R. Updating Tuberous sclerosis complex care for pediatric neurologists. Arch Pediatr. 2022 [acceso 26/11/2024];29(5S):5S1-5S2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36585065/>
8. Almutairi A, Hundallah K. Tuberous sclerosis. Neurosciences (Riyadh). 2019 [acceso 26/01/2024];24(4):335-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31872817/>
9. Volpi A, Sala G, Lesma E, Labriola F, Righetti M, Alfano RM, *et al.* Tuberous sclerosis complex: new insights into clinical and therapeutic approach. J Nephrol. 2019 [acceso 26/01/2024];32(3):355-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30406604/>
10. Notaro K, Pierce B. Tuberous sclerosis complex: A multisystem disorder. JAAPA. 2021 [acceso 26/01/2024];34(3):28-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33528170/>
11. Mizuguchi M, Ohsawa M, Kashii H, Sato A. Brain Symptoms of Tuberous Sclerosis Complex: Pathogenesis and Treatment. Int J Mol Sci. 2021 [acceso 06/02/2024];22(13):6677. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34206526/>
12. Li Y, Si Z, Zhao W, Xie C, Zhang X, Liu J, *et al.* Tuberous sclerosis complex: a case report and literature review. Ital J Pediatr. 2023 [acceso

30/01/2024]49(1):116. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37679848/>

13. Curatolo P, Specchio N, Aronica E. Advances in the genetics and neuropathology of tuberous sclerosis complex: edging closer to targeted therapy.

Lancet Neurol. 2022 [acceso 18/02/2025];21(9):843-856. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35963265/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.