



COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX

Barboza-Ubarnes Miriam¹

Fortich-González Rossana²

Gómez-Kleebauer Carlos³

Correspondencia: rossanafortich@gmail.com

Recibido para evaluación: febrero – 15 – 2013. Aceptado para publicación: octubre – 14 - 2015.

RESUMEN

Introducción: el complejo esclerosis tuberosa (CET) es un síndrome neurocutáneo de herencia autosómica dominante (AD), caracterizado por la formación de múltiples hamartomas debido a la mutación de los genes TSC1 y TSC2 encargados de codificar proteínas supresoras de tumores. El CET es una enfermedad multisistémica, sin embargo, el diagnóstico se fundamenta en el compromiso neurológico, lesiones en piel y los hallazgos imagenológicos.

Caso clínico: adolescente procedente de Cartagena quien a los cuatro meses se le diagnosticó Síndrome de West, manejado con Vigabatrin, posteriormente presentó epilepsia focal motora. En el examen físico se encontraron máculas hipocrómicas múltiples y angiofibromas faciales. La tomografía axial de cráneo (TAC) mostró tubérculo en región frontotemporal izquierda y nódulos subependimarios. Basado en estos criterios se hace diagnóstico de CET.

Conclusión: el diagnóstico de CET es un reto para el médico, depende de una excelente historia clínica y un examen físico completo que incluye la búsqueda de lesiones características en la piel, estas pueden detectarse desde el nacimiento, al igual que los hallazgos imagenológicos detectables incluso in útero. Las pruebas genéticas, aunque son confirmatorias, no descartan la enfermedad. **Rev.cienc.biomed. 2015;6(2):369-375**

PALABRAS CLAVE

Epilepsia; Esclerosis tuberosa; Tuberomas; Lesiones en piel.

SUMMARY

Introduction: tuberous sclerosis complex (TSC) is a neurocutaneous syndrome autosomal dominant (AD), characterized by multiple hamartomas formation due to mutation of the TSC1 and TSC2 genes responsible for encoding tumor suppressor proteins. TSC is a multisystem disease; however, the diagnosis is based on the neurological involvement, skin lesions and imaging findings.

¹ Médico. Especialista en Neuropediatría. Docente Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

² Médico. Estudiante de Postgrado. Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

³ Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

Clinical case: a male teenager from Cartagena who at four months of age was diagnosed with West syndrome, managed with Vigabatrin, subsequently, he presented focal motor epilepsy. Macules and facial angiofibromas were found in physical examination. Cranial tomography scan (TAC) showed left frontotemporal region tuber and subependymal nodules. Based on these criteria TSC diagnosis was carried out.

Conclusion: the TSC is a diagnostic challenge for the physician, it depends on excellent medical history and a complete physical examination even the search of characteristic lesions in the skin, they can be detected from the time of birth, just as detectable imaging findings even in uterus. Genetic tests do not rule the disease, although, they are confirmatory. **Rev.cienc.biomed. 2015;6(2):369-375**

KEYWORDS

Epilepsy; Tuberous sclerosis; Tuberous; Skin lesions.

INTRODUCCIÓN

El complejo esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad autosómica dominante con presentación esporádica pero de gran expresividad clínica que, compromete múltiples órganos, siendo el cerebro, la piel y los riñones los más afectados en orden de frecuencia. Causada por la mutación de los genes TSC1 y TSC2 que codifican proteínas moduladoras la función celular a través de la vía mTOR (mammalian target of rapamycin) implicada en el crecimiento y la proliferación celular (1,2).

La primera descripción de CET fue realizada en 1835 por el dermatólogo Pierre Francois, quien describió las lesiones que hoy se conocen como angiomiobromas. Sin embargo, fue hasta 1880 cuando Bourneville realizó el primer reporte de las alteraciones presentes en la piel, sistema nervioso y riñón que hacen parte de las manifestaciones sistémicas del CET (3).

Esta enfermedad se caracteriza por la formación de hamartomas en múltiples órganos, lo que da lugar a un sinnúmero de manifestaciones que comprometen principalmente al sistema nervioso central generando una mayor morbimortalidad durante la infancia. Las afectaciones neurológicas incluyen espasmos epilépticos infantiles, epilepsia refractaria, tumores cerebrales, trastornos neurocognitivos diversos y autismo; no obstante, la severidad de las manifestaciones muestran una gran variabilidad dentro de los individuos afectados (4).

Se presentó el caso de un paciente con diagnóstico definitivo del CET atendido en la

consulta de neuropediatría en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de Cartagena-Colombia.

CASO CLÍNICO

Masculino de 16 años natural y procedente de Cartagena-Bolívar, quien a los cuatro meses de edad presentó espasmos musculares con electroencefalograma (EEG) hipsarrítmico. Se le diagnosticó Síndrome de West que fue manejado con vigabatrin. Al año siguiente presentó crisis focales motoras en miembros superiores por lo cual se indicó carbamazepina.

En su etapa escolar experimentó infecciones respiratorias frecuentes, deterioro cognitivo asociado a crisis tónico-clónicas generalizadas, mioclónicas y atónicas de difícil control, por ello requirió prescripción de diferentes antiepilépticos entre estos lamotrigina y clonazepam con control parcial de las crisis. Actualmente recibe oxcarbamazepina y levetiracetam. Es producto de un embarazo controlado, parto vaginal eutócico.

Los hitos del desarrollo se alcanzaron dentro de parámetros adecuados pero con retraso en el desarrollo del lenguaje, cosa que dificultó su rendimiento académico al ingresar al colegio. En estos momentos asiste a un colegio de educación especial. No tiene antecedentes de consanguinidad ni de CET; en examen físico pesó: 54 kilos, comprendió y ejecutó órdenes, realizó contacto visual. Angiofibromas faciales en dorso de la nariz y lesiones hipocrómicas en región malar izquierda, lumbar y pierna ipsilateral (Figura N°1 A, B, C y D).



Figura N° 1. Angiofibromas (A); Angiofibromas en dorso de nariz y mácula hipomelánica en cara (B); mácula hipomelánica en región lumbar y pierna (C y D).

Sistema cardiopulmonar normal, abdomen sin visceromegalias, torpeza motora gruesa y resto del examen neurológico normal.

El EEG mostró actividad paroxística de puntas de predominio frontal izquierdo. En el TAC cerebral se observó presencia de nódulos subependimarios periventriculares calcificados (Figura N°.2).

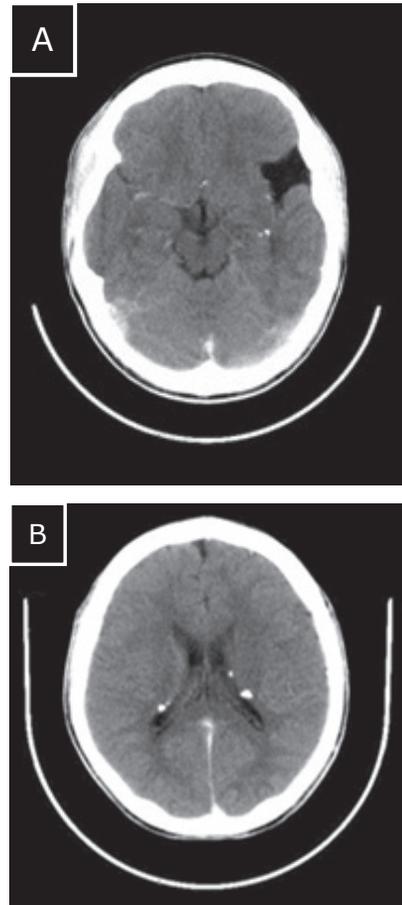


Figura No. 2. TAC cerebral: tubérculo cerebral en región frontotemporal izquierda (A); Nódulos subependimarios periventriculares (B).

La RNM cerebral identificó tubérculo frontotemporal izquierdo con alteraciones de la señal parenquimatosa.

Con todos esos hallazgos se estableció el diagnóstico de CET según los criterios establecidos para este trastorno genético (Tabla N°1).

En la actualidad el paciente se encuentra controlado de las crisis epilépticas y está en seguimiento por neuropediatría, cardiología,

**TABLA N° 1.
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL
COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA**

Criterios Mayores
Angiofibromas faciales o placa en la frente
Fibromas ungueales o periungeales múltiples no traumáticos
Máculas hipomelatónicas (más de tres)
Placa de piel de zapa
Hamartomas nodulares retinianos múltiples
Tubérculo cortical
Nódulo subependimario
Astrocitoma de células gigantes subependimario
Rabdomioma cardíaco
Linfangiomas
Angiomiolipoma renal
Criterios Menores
Hipoplasia del esmalte dental
Pólipos rectales hamartomatosos
Quistes óseos
Líneas de migración radial de la sustancia blanca cerebral
Fibromas gingivales
Hamartoma no renal
Mancha acrómica retiniana
Máculas hipocrómicas en confetti
Quistes renales múltiples

oftalmología y nefrología, y presenta avances en su desempeño escolar, además, se ha descartado el compromiso de otros órganos por métodos imagenológicos: ecocardiograma, ecografía renal y radiografía de tórax.

DISCUSIÓN

La incidencia del CET se estima en 1 de 6.000 recién nacidos. Las mutaciones *TSC1* y *TSC2* están localizadas en los cromosomas 9q34 y 16p13, los cuales codifican para las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente. El 70% de los casos tienen presentación esporádica, se presentan por una mutación de novo (8, 9, 10). Este paciente no tiene antecedentes familiares de CET, lo cual nos hace pensar que se trata de una mutación; se considera que la expresión de la enfermedad está determinada por el fenómeno de mosaicismo gonadal, en el cual algunas células son portadoras de la mutación. Existe

otro fenómeno conocido como mosaicismo somático, donde el individuo afectado tiene dos poblaciones celulares: una población tiene una mutación en un gen TSC y la otra no está afectada. El 80% de las pruebas genéticas son positivas (11), por tal motivo, si el screening neonatal es negativo no se puede excluir totalmente la enfermedad.

Para que el CET se manifieste clínicamente, en algunos pacientes, se requiere que ambos genes supresores de tumores se inactiven, lo que se conoce como pérdida de la heterogeneidad de acuerdo a la teoría de los dos impactos. Esta plantea que ambos alelos del gen supresor deben tener la mutación. El primer impacto es hereditario pero no tiene efecto biológico debido a un alelo que lo compensa, cuando este alelo es afectado por una segunda mutación (segundo impacto) da lugar a pérdida total de la supresión tumoral; lo cual quiere decir que el CET puede comportarse como una entidad recesiva debido a que requiere inactivación de ambos genes.

El complejo hamartina-tuberina actúa en la vía de las quinasas P13 y S6 a través de la molécula Rheb (RAS- homologue expressed in brain) que inhibe a la enzima mTOR y que a su vez, juega un papel fundamental en el crecimiento y proliferación celular por medio de la regulación de la síntesis de proteínas y la traducción del RNA mensajero (ARNm). *TSC1* estabiliza conformacionalmente la molécula, mientras que *TSC2* estimula las proteínas activadoras de la GTPasa que inhiben la activación de mTOR.

En el cerebro muchos ARNm codifican para proteínas con importantes funciones sinápticas como los receptores de glutamato (12,13). Al estar alterada esta vía, el aumento extracelular de glutamato por disminución de sus receptores podría explicar manifestaciones del CET presentadas en este caso como la epilepsia y las alteraciones cognitivas, así como el autismo y las alteraciones del comportamiento, ya que existe una regulación alterada de la plasticidad sináptica y de la excitabilidad neuronal.

La estimulación del mTOR produce cambios estructurales a nivel celular por la inhibición de la autofagia y de la degradación lisosomal,

lo que explica los trastornos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos presentes en el CET ya que la acumulación de macromoléculas y organelas en la neurona interfiere con las funciones de la misma y, eventualmente, conlleva a apoptosis.

Las alteraciones neurológicas están presentes en un 90% de los casos, incluyendo epilepsia (50-96%), retraso mental (50-70%), autismo (10%), alteraciones neuropsiquiátricas (50-60%) y tumores intracraneales de un 10-15 % (14-18). Este niño debutó con epilepsia caracterizada por espasmos a los cuatro meses de edad, en el CET el 80% de las crisis epilépticas inician antes del año de vida, los espasmos condicionan a encefalopatía epiléptica.

La droga de elección es el Vigabatrin, con ella se logra un control de las crisis en un alto porcentaje (19, 20, 21). Aproximadamente un 25% de los espasmos epilépticos tienen como etiología el CET, suelen desaparecer y presentan otro tipo de crisis focales y generalizadas con alta refractariedad evolutiva en un 80-85% de casos. Este paciente después del año de edad presentó crisis focales motoras y mioclonias, con un EEG que muestra polipuntas de predominio frontal.

La epilepsia en el CET es de causa multifactorial, puede ser por el deterioro precoz del circuito cerebral debido al inicio temprano de las crisis que altera la sinaptogénesis (22), lo que explica la relación íntima entre CET, epilepsia y autismo. Además, el desarrollo del binomio bidireccional: epilepsia-autismo se correlaciona con la localización de los tubérculos frontotemporales que da lugar a alteraciones morfofisiológicas del circuito límbico. El paciente presentó un tubérculo frontotemporal izquierdo, clínicamente no asociado a trastorno del espectro autista. Es importante anotar que este trastorno se ha relacionado más a la localización derecha del hamartoma.

Los tubérculos corticales son característicos de la enfermedad y a ellos debe su nombre. Estos pueden estar presentes antes del nacimiento y persistir durante toda la vida, no se asocian a malignidad pero pueden calcificarse con el paso del tiempo. Son producidos por un desarrollo anormal de la corteza cere-

bral y generalmente son de ubicación supratentorial. En nuestro paciente el tubérculo se observó a los dos años de edad y persistió en la RNM realizada 14 años después.

Los nódulos subependimarios se encuentran frecuentemente, son pequeños hamartomas periventriculares que suelen calcificarse y se evidencian mejor en la TAC. Hay que hacer diagnóstico diferencial con las infecciones intrauterinas como toxoplasmosis y citomegalovirus que presentan calcificaciones a este mismo nivel, por eso es importante correlacionar los hallazgos imagenológicos con el cuadro clínico del paciente. En nuestro caso se evidenciaron tres de estas lesiones a nivel de los ventrículos laterales.

Se describen también astrocitomas subependimarios de células gigantes y las líneas de migración radial en la sustancia blanca. La piel está afectada en la mayoría de los pacientes, en el momento del nacimiento pueden estar presentes las máculas hipopigmentadas "en hoja de fresno". Después de los 5 años comienzan a aparecer pápulas rojizas pequeñas ubicadas a nivel de nariz, mejillas, surco nasolabial y mentón, llamadas angiofibromas, debe descartarse acné vulgar. En orden cronológico siguen los parches de Shagreen que son nódulos confluentes en región lumbosacra y flancos (23,9,24).

Este paciente presentó máculas hipopigmentadas y angiomiofibromas. Hacia la adolescencia aparecieron los fibromas ungueales ubicados frecuentemente en los pies, son denominados tumores de Koen. Existen lesiones menos frecuentes como las placas fibrosas de la frente o las lesiones en confetti

La mayoría de los pacientes cursan con compromiso visceral generalmente asintomático (14,15,16): rabdomiomas cardíacos (30-45%), angiomio lipomas (75%), quistes renales y linfangioleiomiomatosis (Tabla No. 1). Las lesiones renales son las que causan mayor mortalidad luego de la tercera década de vida; los angiomio lipomas son asintomáticos en la niñez (25) pero los pacientes con CET deben realizarse seguimiento ecográfico, ya que estos pueden dar lugar a complicaciones como hemorragia retroperitoneal, insuficiencia renal o degenerar en carcinoma.

El rabdomioma cardíaco es un tumor benigno que se presenta en el 60% de los casos del CET que puede ser diagnosticado in útero por ecografía o puede desaparecer sin ocasionar sintomatología. La hiperplasia multifocal macronodular de neumocitos tipo II es la segunda patología más frecuente que afecta al aparato respiratorio, se manifiesta con tos seca, disnea e hipoxemia. Las alteraciones radiológicas no son específicas, el diagnóstico se realiza por biopsia (26, 27, 28). Por la evolución clínica favorable podría considerarse que las afecciones del paciente, en el contexto de infecciones respiratorias múltiples, no presentan diagnóstico definitivo.

Debido a la variabilidad clínica de la enfermedad el diagnóstico puede ser de las siguientes formas: [A] Definitivo: presencia de dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores. [B] Probable: presencia de dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores. [C] Posible: presencia de un criterio mayor o dos criterios menores o más.

En nuestro caso, el paciente presentó cuatro criterios mayores: manchas hipopigmentadas, tubérculo cerebral, nódulos subependimarios y angiomiofibromas faciales con lo que se hace diagnóstico definitivo de CET. El

seguimiento debe realizarse a corto, mediano y largo plazo con la aplicación de guías preventivas en relación con las manifestaciones de la enfermedad a lo largo de la vida, con el fin de evitar las complicaciones propias del curso de la misma.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico del CET es un reto para el médico, depende de una excelente historia clínica con un examen físico completo que incluya la búsqueda de lesiones características en la piel, las cuales pueden aparecer desde el nacimiento. Es necesario implementar en nuestro medio pruebas que permitan confirmar el diagnóstico de enfermedades genéticas como en este caso. Si bien es cierto que son confirmatorias permiten determinar el pronóstico y hacer consejería genética.

CONFLICTOS DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: recursos propios de los autores. Costos hospitalarios, estudios de laboratorio, valoraciones por imágenes, insumos clínicos y honorarios profesionales fueron cubiertos dentro del proceso asistencial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcia-Penas JJ, Dominguez-Carral J, Pereira Bezanilla E. Alteraciones de la sinaptogénesis en el autismo. Implicaciones etiopatogénicas y terapéuticas. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl1): S41-50.
2. Weichhart T. Mammalian target of rapamycin: a signaling kinase for every aspect of cellular life. *Methods Mol Biol* 2012; 821: 1-14.
3. Han JM, Sahin M. TSC1/TSC2 signaling in the CNS. *FEBS Lett* 2011; 585: 973-80.
4. Crino PB. mTOR: a pathogenic signaling pathway in developmental brain malformations. *Trends Mol Med* 2011; 17: 734-42.
5. Tomasoni R, Mondino A. The tuberous sclerosis complex;
6. Bourneville DM. Sclerosis Tubéreuse: mise au point ET actualités. *Epilepsies* 2009; 21: 34-40.
7. García-Peña J., Carreras-Sáez I. Autismo, epilepsia y esclerosis tuberosa: un modelo de conexión funcional a través de la vía mTor. *Teve Neurol* 2013; 56 (Supl. 1): S153-S161.
8. Mozaffari M, Hoogeveen-Westerveld M, Kwiatkowski D, Sampson J, Ekong R, Povey S, et al. Identification of a region required for TSC1 stability by functional analysis of TSC1 missense mutations found in individuals with tuberous sclerosis complex. *BMC Med Genet* 2009; 10:88.
9. Napolioni V, Cuaratolo P. Genetics and molecular biology of tuberous sclerosis complex. *Curr Genomics* 2008;9:475-87
10. Osborne J, Merrifield J, O'Callaghan F. Tuberous sclerosis what's new? *Arch Dis Child*, 2008;93; 728-31.
11. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 657-68.
12. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJR, Halpern EF, Thiele E. Renal manifestation of tuberous sclerosis complex: incidence, prognosis, and predictive factor. *Kidney Int* 2006;70: 1777-82.

13. Au KS, Ward CH, Northrup H. Tuberous sclerosis complex: disease modifiers and treatments. *Curr Opin Pediatr* 2008;20: 628-33.
14. Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1184: 87-105.
15. Devlin LA, Shepherd CH, Crawford H, Morrison PJ. Tuberous sclerosis complex: clinical features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 495-9.
16. Franz DN, Bissler JJ, McCormack FX. Tuberous sclerosis complex: neurological, renal and pulmonary manifestations. *Neuropediatrics* 2010; 41: 199-208.
17. Grajkowska W, Kotulska K, Jurkiewicz E, Matyja E. Brain lesions in tuberous sclerosis complex. *Folia Neuropathol* 2010; 48: 139-49.
18. Kalantari BN, Salamon N. Neuroimaging of tuberous sclerosis: spectrum of pathologic findings and frontiers in imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 304-9.
19. Sparagana SP, Delgado MR, Batchelor LL, Roach ES. Seizure remission and antiepileptic drug discontinuation in children with tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol* 2003; 60: 1286-9.
20. Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38: 1270-4.
21. Parisi P, Bombardieri R, Curatolo P. Current role of vigabatrin in infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11: 331-6.
22. García-Peñas JJ. Autismo, epilepsia y patología del lóbulo temporal. *Rev Neurol* 2009; 48 (Supl 2): S35-45.
23. Crino P, Nathanson K, Petri E. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2006;355:1345-56.
24. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. Seventh edition. United States of America. McGraw-Hill; 2008. p. 1325-30.
25. Umeoka S, Koyama T, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, Togashi K. Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs. *Radiographics*. 2008;28:e32.
26. Franz DN, Brody A, Meyer C, Leonard J, Chuck G, Dabora S, et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:661-8.
27. Popper HH, Juettnner-Smolle FM, Pongratz MG. Micronodular hyperplasia of type II pneumocytes: a new lung lesion associated with tuberous sclerosis. *Histopathology*. 1991;18:347-54.
28. Crino PB and Henske EP. New developments in the neurobiology of the tuberous sclerosis complex. *Neurology* 1999; 53: 1384-90.



Universidad
de Cartagena
Fundada en 1827

**REVISTA CIENCIAS
BIOMÉDICAS**

Es el órgano de información científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena. Colombia.

Publique su trabajo en esta revista enviando su manuscrito a:
revistacienciasbiomedicas@unicartagena.edu.co
www.revistacienciasbiomedicas.com
www.revistacienciasbiomedicas.com.co

Revista ciencias Biomédicas es una publicación independiente, imparcial, abierta, revisada por pares, de elevada visibilidad internacional, con circulación online e impresa. Publica artículos en todas las modalidades universalmente aceptadas en inglés y en español, de temas referentes con

todas las ciencias biomédicas, incluyendo ámbitos clínicos, epidemiológicos o de estudios básicos.

El sistema de gestión de manuscritos es rápido y justo.

Revista Ciencias Biomédicas está incluida en varias bases de datos latinoamericanas e internacionales.

Antes de enviar su manuscrito, revise las recomendaciones para los autores, presentes en:
www.revistacienciasbiomedicas.com
www.revistacienciasbiomedicas.com.co