

# Esclerosis tuberosa

## – a propósito de un caso –

Dra. Rocío del Pilar Falcón<sup>(a)</sup>, Dr. Aldo Román Sitjar<sup>(b)</sup>, Prof. Dra. Marta Galeano<sup>(c)</sup>, Prof. Dr. Silvio Espínola<sup>(d)</sup>, Dr. Darío Díaz<sup>(e)</sup>, Dr. Diego Laconich<sup>(e)</sup>

<sup>a)</sup> Médico Residente, <sup>b)</sup> Jefe de Sala, <sup>c)</sup> Neuróloga, <sup>d)</sup> Jefe de Cátedra y Servicio, Segunda Cátedra de Clínica Médica.

<sup>e)</sup> Departamento de Neurocirugía, Hospital de Clínicas, Asunción, Paraguay.

**Resumen.** La esclerosis tuberosa es una patología genética, caracterizada por importante afectación cutánea y nerviosa. Se trata de un trastorno sistémico, en el que se desarrollan numerosas proliferaciones benignas en -prácticamente- todos los órganos del cuerpo que dan lugar a diferentes manifestaciones clínicas.

Los avances en biología molecular demostraron la existencia de dos regiones implicadas en el origen de esta patología, que se localizan en los cromosomas 9q y 16p respectivamente.

Se presenta un caso clínico y se detallan los procedimientos diagnósticos que deben indicarse en vistas a identificar futuras complicaciones.

**Abstract.** Tuberous sclerosis is a genetic pathology, characterized by an important cutaneous and nervous affection, of which we will review. It is a systemic disorder, in which there are benign proliferations in almost all the organs of the body, which give rise to the new clinical characteristics.

The advances in molecular biology demonstrated the existence of two regions involved in the origin of this pathology that is located on chromosomes 9q and 16p, respectively.

We present a clinical case and the diagnostic procedures that should be indicated regarding to future complications.

**Palabras clave:** esclerosis tuberosa, bases moleculares, diagnóstico.

**Key words:** tuberous sclerosis, molecular basis, diagnosis.

## Introducción

La esclerosis tuberosa es una entidad clínica clasificada dentro del grupo de las **facomatosis o síndromes neurocutáneos**, en el cual se incluyen además: neurofibromatosis tipos I y II, síndrome de Von Hippel-Lindau y enfermedad de Sturge Weber.



Dr. Román Sitjar Prof. Dr. Espínola Dra. Falcón

Se caracteriza por la aparición de múltiples hamartomas con afectación de casi todos los órganos y sistemas corporales<sup>(1)</sup>.

En 1860, Vogt<sup>(2)</sup> describió inicialmente una triada clásica:

- adenomas sebáceos,
- retraso mental y
- epilepsia.

Los hallazgos oculares fueron descritos por Van der Hoeve<sup>(3)</sup>, quien en 1921 introdujo el término "facomatosis".

En 1942 las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad quedaron finalmente englobadas al constituir el "complejo esclerosis tuberosa" gracias a Moolten<sup>(4)</sup>, por lo que actualmente se cumplen 75 años de su descripción.

Es de herencia autosómica dominante, afecta a 1 de cada 15.000 recién nacidos vivos, con un 100% de penetrancia y expresividad variable.

Se considera una patología genética compleja que puede ser debida a mutaciones en por lo menos dos loci principales, situados en 9q34 y 16p13.3<sup>(5)</sup>.

## Bases genéticas

Las manifestaciones clínicas dependen de la expresividad experimentada, de acuerdo a las mutaciones presentes.

La mayoría de las mutaciones comprenden dos loci diferentes: 9q34 que codifica una proteína llamada "hamartina" y 16p13.3 que codifica la proteína "tuberina", en función de ello se describen dos tipos de esclerosis tuberosa, 1 y 2 respectivamente.

Ambas proteínas se encuentran en el grupo de inhibidores tumorales. Al estar inhibida su síntesis, la patología se expresa por aparición de numerosos tumores, en general benignos<sup>(6)</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Además de las características afectaciones neurológicas y cutáneas, el paciente con esclerosis tuberosa presenta manifestaciones óseas, endocrinológicas, oculares, gastrointestinales, que se observan con menor frecuencia.

## Manifestaciones Neurológicas

Aparecen en un 85% de los pacientes. La epilepsia puede afectar a 80-96% de los casos, seguida de diversas manifestaciones cognitivo-conductuales (40-50%).

La neuropatología muestra túberes corticales en el 70-90%, nódulos subependimarios en el 80-90% y astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA) en el 5-20%<sup>(7)</sup>.

Aunque los túberes se mantienen estables, los SEGA pueden crecer, especialmente en las 2 primeras décadas y originar **hidrocefalia aguda**, lo que constituye la principal causa de mortalidad en la infancia y adolescencia<sup>(8)</sup>.

## Afectación renal

Consiste en angiomiolipomas (AML), quistes y tumores en general benignos formados por vasos anómalos, tejido muscular liso inmaduro y adipocitos.

Suelen ser bilaterales y múltiples<sup>(9)</sup>.

## Afectación pulmonar

La lesión pulmonar más típica es la linfangioleiomiomatosis (LAM). Conlleva pérdida progresiva de la función pulmonar, hasta que en fases avanzadas produce hipoxemia<sup>(10)</sup>.

## Afectación cardiovascular

La mitad de los pacientes con esclerosis tuberosa tienen uno o más rabiomas cardíacos<sup>(11)</sup>. En general, tienen buen pronóstico, debido a que tienden a involucionar espontáneamente. Se recomienda realizarse un ECG de

12 derivaciones al momento del diagnóstico y repetir cada 3-5 años. Existe indicación quirúrgica en pacientes con obstrucción intraventricular grave.

## Afectación cutánea

Constituyen los signos centinelas de la enfermedad, las máculas hipomelanóticas son el signo cutáneo más precoz y frecuente (95%). Los angiofibromas constituyen pápulas eritematosas ubicadas en la zona central de la cara sobre los 3 años y aumentan su expresividad clínica paulatinamente. Son el segundo signo cutáneo más frecuente (75%). Se recomienda revisión anual dermatológica al menos durante la infancia<sup>(12)</sup>.

## Diagnóstico

La esclerosis tuberosa incluye un complejo de enfermedades con gran variabilidad genofenotípica. No se conoce algún signo patognomónico de esta enfermedad.

El diagnóstico se define por la presencia de criterios clínicos que fueron resultado de consensos de expertos. Se han definido 11 criterios mayores y 6 criterios menores expuestos en la *tabla 1*.

## Criterios para el diagnóstico de complejo esclerosis tuberosa

### Criterio diagnóstico genético

La identificación de una mutación patogénica de TSC1 o TSC2 implica diagnóstico definitivo de CET

### Criterios clínicos

#### Criterios mayores

- Máculas hipomelanóticas ( $\geq 3$ , al menos de 5 mm de diámetro).
- Angiofibromas ( $\geq 3$ ) o placas cefálicas fibrosas.
- Fibromas ungueales ( $\geq 2$ ).
- Placa chagrín.
- Hamartomas retinianos múltiples.
- Displasias corticales (incluye túberes y líneas de migración radial de sustancia blanca cerebral).
- Nódulos subependimarios.
- Astrocitoma subependimario de células gigantes.
- Rabiomas cardíacos.
- Linfangioleiomiomatosis.
- Angiomiolipomas ( $\geq 2$ ) (la asociación de linfangioleiomiomatosis y angiomiolipomas renales sin otros criterios no se consideran suficientes como únicos criterios mayores para el diagnóstico definitivo del CET).

#### Criterio menores

- Lesiones cutáneas en confeti.
- Defectos en esmalte dental ( $> 3$ ).
- Fibromas orales ( $\geq 2$ ).
- Parches retinianos acrómicos.
- Quistes renales múltiples.
- Hamartomas extrarrenales.

CET: complejo esclerosis tuberosa.

Tabla 1

Su agrupación determina dos situaciones diagnósticas diferentes:

- **Diagnóstico definitivo:** 2 criterios mayores o uno mayor y al menos 2 menores
- **Diagnóstico posible:** un criterio mayor o al menos 2 criterios menores.

La presencia de cualquiera de los síntomas y/o signos considerados como criterios mayores y/o menores requiere la revisión del resto de los criterios para establecer o descartar el diagnóstico definitivo o posible de la patología<sup>(13)</sup> (ver tabla 1)<sup>(14)</sup>.

Se recomienda realizar a los pacientes controles de resonancia magnética (RM) cerebral cada 1-3 años para monitorizar aparición o crecimiento de SEGA a lo largo de las 2 primeras décadas de la vida.

La cirugía es el tratamiento de elección en tumores únicos y resecables, con inserción de derivación de LCR cuando sea necesario.

### Tratamiento y pronóstico

La sobrevida de estos pacientes está relacionada a la severidad de las manifestaciones neurológicas propias de la enfermedad o al desarrollo de insuficiencia renal crónica debido a la sustitución de parénquima renal por tejido hamartomatoso o la aparición de tumores malignos.

No se describe hasta la actualidad tratamiento específico. La clínica neurológica se controlará de forma sintomática<sup>(15)</sup>.

## Caso clínico

Paciente masculino de 19 años, portador de esclerosis tuberosa, diagnosticado a los 4 meses de vida, portador de tumoración subvalvular aórtica no obstructiva, numerosas tumoraciones a nivel cortical cerebral, por lo cual presenta epilepsia secundaria.

Acudió al Servicio de Urgencias por crisis convulsiva y disminución del estado de conciencia de horas de evolución. Al ingreso se encuentra somnoliento y con signos de hipertensión endocraneana. Tubérculos cutáneos universalmente extendidos y en mucosa odontal, tiene retraso del desarrollo intelectual, resto del examen físico sin datos positivos.

En la TC de cráneo simple se constata hidrocefalia no comunicante secundaria a lesión ocupante de espacio en los ventrículos laterales, siendo la más importante del lado derecho, con obstrucción de forámenes de Monro.

Se decide excéresis del tumor que producía los síntomas, que fue llevado a cabo de forma exitosa. Posteriormente ante la persistencia de hidrocefalia sintomática se procedió a colocación de derivación ventrículo peritoneal, con buena respuesta.

Posterior a la cirugía el paciente queda con hemiparesia braquiocrural izquierda, que a la actualidad ha recuperado en forma completa.

### Discusión

Algunos autores afirman que las anomalías neurocomportamentales aparentemente están íntimamente relacionadas con los tubérculos corticales cerebrales, además que el número de tubérculos puede ser un factor de riesgo independiente para la discapacidad intelectual, pese a que no hay datos que muestren una relación causal entre los tubérculos en la discapacidad cognitiva<sup>(16)</sup>.

En numerosos estudios se evidencia gran disparidad sobre la decisión quirúrgica de estos túberes debido a que presentan una base genética para su formación, pero es casi indiscutible la necesidad quirúrgica cuando estos se vuelven sintomáticos como en el caso expuesto.

## Conclusiones

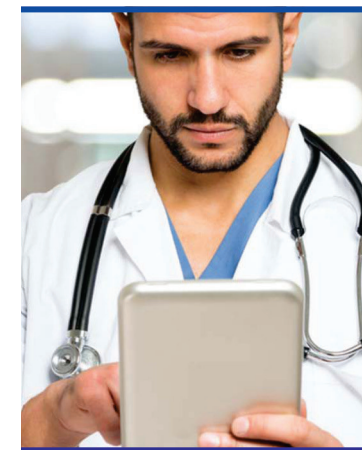
La esclerosis tuberosa constituye un síndrome infrecuente, generalmente de aparición esporádica, con repercusión importante en la vida diaria de los que la padecen.

Por ellos es fundamental recordar esta enfermedad a fin de tenerla presente en casos sugestivos y poder adaptar el abordaje a los protocolos de estudio, seguimiento y tratamiento ya establecidos internacionalmente, logrando mejorar de esta manera la calidad de vida y supervivencia de los pacientes.

Recibido: 12/03/2018  
Aprobado: 24/05/2018

## Bibliografía

- Short MP, Adams RD. Enfermedades neurocutáneas. En: Fitzpatrick TB, Eisen A, Wolgg K, Freedberg IM, Austen KF, editores. Dermatología en Medicina General. 84.a ed. MacGraw-Hill; 1993. p. 2249-90.
- Vogt H. Zur Diagnostik der tuberösen Sklerose. Z EerfroschBehandl. Jugendl. Schwachsinn, 1908;2:1-16.
- Van der Hoeve J. Eye symptoms in phacomatoses. TransOphthalmol Soc UK 1932;52:380-401.
- Moolten SE. Hamartial nature of tuberous sclerosis complex and its bearing on the tumor problem. Arch Intern Med 1942;69:589-98.
- Hyman MH, Whittemore VH. National Institutes of Health Consensus Conference: Tuberous sclerosis complex. ArchNeurol 2000;57:662-665.
- Short MP. Does tuberin function as a tumor suppressor in the cerebral lesions of tuberous sclerosis? Early observations. BrainPathol 1996;6:375-6.
- Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. Lancet Neurol. 2015;14:733-45.
- Rovira A, Ruiz-Falco ML, García-Esparza E, Lopez-Laso E, Macaya A, Malaga I, et al. Recommendations for the radiological diagnosis and follow-up of neuropathological abnormalities associated with tuberous sclerosis complex. J Neurooncol. 2014;118:205-23.
- Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. KidneyInt. 2004;66:924-34.
- Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangiomyomatosis from other diseases. Chest. 2010;138:674-81.
- Holley DG, Martin GR, Brenner JJ, Fyfe DA, Huhta JC, Kleinman CS, et al. Diagnosis and management of fetal cardiac tumors: A multicenter experience and review of published reports. J Am Coll Cardiol. 1995;26:516-20.
- Teng JM, Cowen EW, Wataya-Kaneda M, Gosnell ES, Witman PM, Hebert AA, et al. Dermatologic and dental aspects of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Statements. JAMA Dermatol. 2014;150:1095-101.
- Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. PediatrNeurol. 2013;49:243-54.
- Macaya A, Torra R. Recomendaciones para el manejo multidisciplinar del complejo esclerosis tuberosa. MedClin (Barc). 2016. Obtenido de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.04.004> (fecha de consulta, 21/02/2018).
- Ruiz Villaverde, R.; Blasco Melguizo, J.; Martín Sánchez, M.C.; Naranjo Sintés, R.: Esclerosis tuberosa. Enfermedad de Pringle-Bourneville. Actas Dermosifiliogr 2002; 9: 1-7.
- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. N Engl J Med 2006;355:1345-56 / Prather P, de Vries PJ. Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. J Child Neurol 2004;19:666-74.



**FARMANUARIO**

Portal de medicamentos y salud  
**farmanuario.com**

**iRegístrese!**



**Salud para Todos**

Prevención, vida saludable, nutrición, cosmética, bienestar



**Ateneo Médico**

Para profesionales de la salud



**Laboratorios y Farmacias**

Lanzamientos, novedades, noticias farmacéuticas