

Complejo de Esclerosis Tuberosa. Presentación de un caso

Autores: Jennifer Bello Rodriguez ¹; Danay Álvarez Basabe ²

Tutora: Dra. Odalys Cáceres Roque ³

Hospital Pediátrico Provincial Pepe Portilla, Pinar del Río. Cuba

¹Estudiante de 4to año de Medicina. Alumna ayudante de Cardiología.
Correo:yenibellorodriguez@gmail.com

²Estudiante de 4to año de Medicina.

³Màster en Atención Integral al niño. Especialista de Primer Grado en Pediatría. Profesor Asistente. Investigador Agregado.

Estudio de Caso

Resumen

Introducción: La esclerosis tuberosa es un síndrome neurocutáneo multisistémico poco frecuente, producido por un padecimiento genético hereditario de carácter autosómico dominante. Presenta una tríada clásica :epilepsia, discapacidad intelectual y angiofibromas. **Objetivo:** Presentar un caso clínico con datos típicos de la Esclerosis Tuberosa debido a la baja frecuencia de esta afección dentro de las enfermedades neuropediátricas, para finalmente emitir conclusiones que nos permitan una mejor comprensión de este padecimiento. **Presentación del caso:** Lactante femenina de 3 meses de edad, producto de parto eutócico, peso al nacer de 6.6 libras y Apgar de 9.9, que acude a nuestro servicio presentando movimientos involuntarios en miembros inferiores a predominio del izquierdo, con desviación de la mirada que dura aproximadamente de 40 a 45 segundos con una frecuencia de hasta 13 episodios diarios, quedando con tendencia al sueño y de difícil control con Valproato de Sodio. Presentó Máculas hipocròmicas en forma de hoja de fresno e imágenes nodulares subependimarias en la Resonancia Magnética. Se plantea un diagnóstico definitivo de Esclerosis Tuberosa por la presencia de dos criterios mayores. Se decide tratamiento con Vigabatrina por ser este el fármaco de elección en el manejo de las convulsiones de este padecimiento, constatándose una evolución clínica satisfactoria. **Conclusiones:** La Esclerosis Tuberosa es posible diagnosticarla temprano mediante las manifestaciones dermatológicas y del sistema nervioso central. El abordaje inicial con colaboración interdisciplinaria permite realizar manejo terapéutico y preventivo, que eviten enfermedades asociadas al curso normal de la enfermedad y al deterioro de los pacientes que la padecen.

Palabras claves: ESCLEROSIS TUBEROSA // LACTANTE / EPILEPSIA / MÀCULAS HIPOCRÒMICAS /

Introducción

La esclerosis tuberosa (ET) o Complejo de Esclerosis Tuberosa (CET) es un desorden genético que afecta la diferenciación, proliferación y migración celular en los primeros años del desarrollo.¹ Fue descrita por Bourneville en 1880 por primera vez.² En 1908, Vogt describió la tríada clásica o de Vogt, constituida por epilepsia, discapacidad intelectual y angiofibromas. En 1921, Van der Hoeve describió los hamartomas en retina y también se le acredita acuñar el término facomatosis (del griego: phako-lentes, oma-tumor, y osis-condición) para síndromes neuro-óculo-cutáneos. La asociación de las máculas hipocrómicas (en hoja de fresno) fue reconocida en 1932, por Critchley y Earl.^{3,4}

Es un síndrome neurocutáneo multisistémico, producido por un padecimiento genético hereditario de carácter autosómico dominante de alta penetrancia y una expresividad variable, los genes involucrados son el TSC1 en el locus génico 9q34 (que codifica hamartina) o TSC2 (codificación de tuberina) en el locus génico 16p13. Se estima que alrededor del 50% corresponden a mutaciones en TSC2 y estos pacientes sufren de síntomas más severos que aquellos con mutaciones en TSC1, observándose entre otras cosas, mayor epilepsia farmacorresistente.⁵

Produce afectaciones en muchos órganos, por ejemplo, tumores (hamartomas) en la piel, riñones, cerebro, corazón, ojos, pulmones o cavidad oral y trastornos neurológicos incapacitantes, como epilepsia, retraso mental y autismo. En ocasiones el diagnóstico de esta enfermedad puede ser muy difícil debido a las manifestaciones clínicas tan distintas inclusive entre individuos con la misma mutación y se realiza con base en un conjunto de criterios mayores y menores.⁶

Es una enfermedad poco frecuente y se estima una prevalencia de 1 en 9 000 individuos en la población en general y se ha estimado que su incidencia oscila entre 1 en 5000 a 10 000 nacidos vivos. La prevalencia mundial es mínima sin importar raza, sexo ni filiación étnica.¹ En Inglaterra, Callaghan comunicó una prevalencia de 4-5 por cada 100.000 habitantes. En otros estudios realizados en Polonia y Estados Unidos, se han registrado prevalencias de un caso por cada 6.000-10.000 persona. En Latino América no existen muchos datos sobre la prevalencia, no obstante, se han documentado escasos reportes individuales, como en Brasil, donde se registra una incidencia de 1 por 10 mil a 50 mil nacidos vivos, con mutaciones espontáneas en el 85% de los casos.⁶

La evolución es muy variada, al igual que la sobrevida. Los cuidados médicos y de rehabilitación deberán estar orientados a detectar tempranamente las complicaciones, a la realización de estudios para el manejo de las mismas. No hay manera de prevenirla, aunque con los nuevos avances en genética se vislumbra la posibilidad de tener una oportunidad para un tratamiento más dirigido a la etiopatogenia.³

En este trabajo se presenta un caso de diagnóstico definitivo de Esclerosis Tuberosa de una paciente en edad pediátrica de la provincia de Pinar del Río, teniendo como premisa que es una enfermedad con una tasa de incidencia extremadamente baja en nuestro medio. Los datos de la historia clínica fueron obtenidos bajo el consentimiento informado de los padres.

Presentación del caso:

Motivo de ingreso: Movimientos involuntarios

Historia de la Enfermedad Actual : Paciente femenino de 3 meses de edad de color de la piel negra, primera hija en común de pareja no consanguínea, ambos adolescentes; producto de un parto eutócico, con peso al nacer de 6.6 libras (3000 g) ,un Apgar de 9.9 .Sin complicaciones pre , peri ni posnatales; tuvo lactancia materna mixta de pecho más leche maternizada desde el nacimiento porque la mamá tenía el pezón invertido, causa esto de su pérdida de peso, por lo que es ingresada en los servicios de Neonatología. Acude nuestro servicio por presentar cuadros paroxísticos con movimientos involuntarios en miembros inferiores a predominio del izquierdo, con desviación de la mirada que dura aproximadamente de 40 a 45 segundos con una frecuencia de hasta 13 episodios diarios quedando después con tendencia al sueño, se trató con Valproato de sodio con lo que se logra mejoría de su sintomatología por lo cual es egresada con diagnóstico de Epilepsia focal sintomática.

Diez días después es traída nuevamente a consulta por presentar crisis convulsivas tónico clónicas recurrentes a predominio de miembros inferiores de difícil control a pesar del tratamiento con Valproato de Sodio, acompañada de desviación de la mirada, por lo que se decide su ingreso para mejor estudio y tratamiento.

Antecedentes Patológicos Personales: No refiere

Desarrollo Psicomotor (DPM): Sonríe y no logra sostén cefálico completo.

Antecedentes Patológicos Familiares: Madre con retraso mental leve e hipertensión inducida por el embarazo y estenosis vascular pulmonar. Padre con Epilepsia, Asma Bronquial y Cardiopatía

Alergia Medicamentosa: No refiere

Operaciones: No refiere

Transfusiones: No refiere

Vacunación: Actualizada

Examen Físico:

Sistema Nervioso: Cuadro paroxístico de movimientos involuntarios en miembros inferiores a predominio del izquierdo con desviación de la mirada aproximadamente de 45 segundos de duración.

Examen de Piel: Mácula hipocrómica en forma de hoja de fresno amplia de más menos 2.5 cm en abdomen izquierdo (Figura.1), máculas acromicas de 0.5 cm en cara interna de muslo derecho (Figura.2) y antebrazo izquierdo(Figura.3), región hipopigmentada de bordes no definidos en hombro izquierdo.

Exámenes Complementarios:

- Hemograma con diferencial: Como único dato positivo se encontró Eosinofilia Severa producto a una Ectoparasitosis que presentaba (Escabiosis).
- Bioquímica Sanguínea: sin alteraciones
- Fondo de ojo dilatado: Papila delimitada, salida de vasos bien, no hemorragias ni exudados. Retina aplicada.
- Ultrasonido transfontanelar: Sistema ventricular y restos de las estructuras de la línea media de aspecto normal.
- Rx de tórax anteroposterior: Ensanchamiento mediastinal por sombra tímica. No alteraciones agudas.
- Eco: Buena contractilidad, grosor de paredes cardiacas normales, no vegetaciones ni derrame pericárdico, no se observan masas auriculares características de la Esclerosis Tuberosa.
- Telecardiograma: sin alteraciones
- Resonancia Magnética: Presentó agenesia del cuerpo calloso, solamente se observó pequeña porción del esplenio. Prominencia de espacios subaracnoideos a nivel de la región anterior de ambos lóbulos temporales con posible atrofia. Se muestra imagen en la base del frontal izquierdo adyacente a la línea media, levemente hiperintensa en T1 y levemente hipointensa en T2, tiene forma oval y mide 15x7mm. Impresiona imágenes periventriculares nodulares subependimarias que no miden más de 5mm y el resto de la zona cortico-subcortical que captan tenue y difusamente tienen predominio derecho y parasagital alto derecho.

Después de una evaluación por un conjunto multidisciplinario de especialistas se plantea un diagnóstico definitivo de esclerosis tuberosa por la presencia de dos criterios mayores de dicha enfermedad (4 máculas hipocrómicas y nódulos subependimarios), Se decide tratamiento con Vigabatrina por ser este el fármaco de elección en el manejo de las convulsiones de este padecimiento, constatándose una evolución clínica satisfactoria y siendo esta mejoría un argumento más a favor del diagnóstico.

Discusión

El complejo esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad rara, hereditaria, multisistémica y con un amplio espectro fenotípico. Está causada por mutaciones en los genes *TSC1* y *TSC2* que codifican dos proteínas llamadas hamartina y tuberina respectivamente. El complejo *TSC1/TSC2* a su vez actúa inhibiendo a mTOR que es un regulador de múltiples actividades celulares como el crecimiento celular. Cuando no existe cualquiera de las dos proteínas, mTOR se activa provocando la aparición de las lesiones tumorales características del CET. Además este complejo parece ser muy importante para el desarrollo embrionario del córtex cerebral y el control del crecimiento neural, justificando las graves alteraciones neurológicas que acompañan a la enfermedad. El índice de nuevas mutaciones (mutaciones NOVO) es muy elevado (50% a 75% de todos los casos) y como en nuestro estudio, se han descrito casos de familias con padres aparentemente normales y uno o varios hijos afectados. Un mosaicismo somático puede explicar la variable expresión intrafamiliar y la aparente falta de penetrancia de la enfermedad.⁷

Las manifestaciones clínicas usualmente no aparecen desde el nacimiento y se van observando durante la primera década de la vida, lo que dificulta llegar al diagnóstico de forma precoz, en el caso presentado comenzaron a los 2 meses de edad.

Los principales hallazgos clínicos descritos en orden de frecuencia son: lesiones dérmicas con más del 90% (las máculas hipocrómicas son las más frecuentes), lesiones cerebrales 90%, anomalías renales 70-90%, hamartomas retinianos 50%, y rabdomiomas en aproximadamente 40-60% de los pacientes. En la actualidad la tríada clásica (retraso mental, epilepsia y angiofibromas) se manifiesta en menos de un tercio de los pacientes y hasta en 6% de los casos no se presentan ninguna de dichas características.^{6, 8}

La lactante de este caso presentó la epilepsia como único síntoma de la tríada y las máculas hipocrómicas como única manifestación dermatológica.

La identificación de una mutación patogénica de *TSC1* o *TSC2* implica diagnóstico definitivo de CET. Muchos de los pacientes no tienen mutación identificada en los genes *TSC1* o *TSC2* y esto no

excluye el diagnóstico, por lo que se deben emplear los criterios clínicos mayores y menores definidos en consensos de expertos. Los primeros incluyen: máculas hipomelanóticas, angiofibromas, fibromas ungueales, placa de Shagreen, múltiples hamartomas retinianos, displasia cortical, nódulos subependimarios, rabdomioma cardíaco, linfangioleiomiomas y angiomiolipomas. Los criterios menores son los fibromas intraorales, mancha acrómica retiniana, quistes renales múltiples y los hamartomas no renales.^{9, 10}

De acuerdo con la presencia de estos criterios, se ha planteado la siguiente clasificación:

- **Diagnóstico definitivo:** dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores.
- **Diagnóstico probable:** un criterio mayor y un criterio menor.
- **Diagnóstico posible:** un criterio mayor o dos o más criterios menores.

El paciente de este caso presentó clínicamente máculas hipocrómicas y convulsiones desde los primeros meses de vida, asociado esto a nódulos subependimarios; estableciéndose el diagnóstico definitivo de esclerosis tuberosa en presencia de dos criterios mayores.

El manejo diagnóstico-terapéutico adecuado del CET precisa de coordinación entre múltiples especialidades pediátricas y del adulto: obstetricia, genética, neurología, nefrología, urología, cardiología, oftalmología, medicina interna, psiquiatría, dermatología, odontología, neumología y radiología.¹¹

En cuanto a la exploración complementaria se debe contemplar la indicación de ultrasonido renal, TAC, RM, Electroencefalograma, fondo de ojo dilatado, Telecardiograma, Ecocardiograma, la confirmación histológica de las lesiones, examen de boca y dientes, etc. Genética debe obtener la historia de al menos 3 generaciones para detectar miembros adicionales con la enfermedad. Así como ofrecer diagnóstico molecular cuando sea necesario para consejo genético o cuando el diagnóstico de CET sea dudoso.¹²

Fortún Campo y colaboradores informaron un caso de una paciente con antecedentes de epilepsia desde la infancia asociada a lesiones papulosas en la cara y región lumbosacra, además de zonas hipopigmentadas en piel y fibromas gingivales, a la cual se le diagnostica la enfermedad a los 23 años de edad mediante la evaluación oftalmológica; encontrándose en ambos ojos imágenes de aspecto blanco nacarado, con bordes mal definidos, localizadas en la retina y comprobándose en la resonancia magnética la existencia de astrocitomas corticales.¹³

Es importante descartar en el diagnóstico diferencial otras enfermedades que pueden presentar algunas manifestaciones de CET, como la Neurofibromatosis y otros síndromes neurocutáneos, el

síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 en caso de angiofibromas faciales, el síndrome de Birt-Hogg-Dubé en caso de quistes pulmonares, etc.¹⁴

El tratamiento del CET es tanto sintomático como específico. Para las convulsiones, especialmente Vigabatrina o algunas veces cirugía de la epilepsia. Para las lesiones de piel dermoabrasión o técnicas láser. Para la hipertensión causada por problemas renales se emplean antihipertensivos o cirugía para reseca tumores en crecimiento. Para los tumores malignos y algunos de los tumores benignos: everolimús o sirolimús (la evidencia creciente sugiere que pueden usarse para prevenir y tratar la mayoría de las complicaciones del CET. También está indicada escolaridad especial o terapia ocupacional en retrasos del desarrollo y asesoramiento genético en adolescentes y adultos en edad fértil.¹⁵

Su pronóstico depende del tipo de crisis epilépticas presentes en el paciente, la profundidad de las mismas y del deterioro intelectual que se produzca, pero sobre todo, de la aparición de angiomiolipomas renales productores de hemorragia retroperitoneal e insuficiencia renal progresiva que agravan el pronóstico y constituyen las principales causa de muerte.¹³

Conclusiones

El complejo de la esclerosis tuberosa es una entidad poco frecuente en nuestro medio cuyas manifestaciones clínicas son extremadamente variables; sin embargo, es posible establecer un diagnóstico clínico temprano a partir de las manifestaciones dermatológicas y del sistema nervioso central. El abordaje inicial mediante la colaboración interdisciplinaria permite definir pautas de manejo terapéutico y preventivo, que eviten enfermedades asociadas al curso normal de la enfermedad y al deterioro de los pacientes que la padecen.

Referencias Bibliográficas

- 1- Galdeano Bejarano MJ, Guillén Escamilla JE, Fitta García JJ. Estudio del uso de marcadores discursivos en una adolescente con Complejo de Esclerosis Tuberosa . Rev. investig. logop. [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 22];10 (2): 67-77. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.5209/rlog.67566>.
- 2- Cammarata Scalisi F, Stock F, Velazco N, Da Silva G, Lacruz Rengel MA, Avendaño A. Hallazgos clínicos y epidemiológicos en la neurofibromatosis tipo 1 y el complejo esclerosis tuberosa en una serie de pacientes pediátricos. Boletín Médico del Hospital Infantil de México [Internet]. 2019 Sep-Oct [citado 2021 Abr 22];75(5):287-294. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462018000500287.

- 3- Cammarata Scalisi F, Lacruz Rengel MA, Stock F, Vidales C, Callea M. Aspectos clínicos y genéticos del complejo esclerosis tuberosa. Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría [Internet]. 2017 [citado 2021 Mar 24];80(1):27-33. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=367951839007>
- 4- Sánchez Meza E, Ancer Arellano J, Villarreal Villarreal CD, Cárdenas de la Garza JA. Características clínicas y epidemiológicas de esclerosis tuberosa en un centro de referencia dermatológico del noreste de México. Dermatol Rev Mex [Internet]. 2018 Nov-Dic [citado 2021 Mar 24];62(6):475-485. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2018/rmd186d.pdf>.
- 5- Maita F, Mamani C, Morales L, Arnés R, Sánchez K, Galvarro S. Complejo esclerosis tuberosa: diagnóstico, manejo pre y posnatal: reporte de un caso clínico. GacMed Bol [Internet]. 2017 Ene-Jun [citado 2021 Mar 24];40(1):41-45. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/gmb/v40n1/v40n1a9.pdf>
- 6- Núñez E, Bonilla Y, Varela D. Actualización de métodos diagnósticos en el Complejo de Esclerosis Tuberosa. Revista Mexicana de Neurociencia [Internet]. 2016 Jul-Ago [citado 2021 Mar 24];17(4):86-95. Disponible en: <http://revmexneuroci.com/wp-content/uploads/2016/10/RevMexNeu-No-4-Jul-Ago-2016-86-95-R.pdf>.
- 7- Gema Ariceta MJ, Buj J, Furlano M, Martínez V, Matamala A, Morales M, et al. Recomendaciones de manejo de la afectación renal en el complejo esclerosis tuberosa. nefrología [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 22];40(2): 142-151. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-S0211699519301560>.
- 8- Vanegas C, Bustos C. Complejo de esclerosis tuberosa de diagnóstico tardío. Revista Argentina de Radiología / Argentinian Journal of Radiology [Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 24];82(03):131-133. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1639380>
- 9- .- Macaya A, Torra R. Recomendaciones para el manejo multidisciplinar del complejo esclerosis tuberosa. Med Clin (Barc) [Internet]. 2016 [citado 2021 Abr 22];xxx(xx):xxx–xxx. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.04.004>.
- 10- .- Gómez Cerdas MT, Durán Cartin C, Vargas Morales JA. Esclerosis tuberosa. Revista Médica Sinergia [Internet]. 2019 Mar [citado 2021 Abr 22];4(3):21 – 37. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v4i3.182>
- 11- . Macaya A, Torra R. Recommendations for the multidisciplinary management of tuberous sclerosis complex. Med Clin (Barc) [Internet]. 2016[cited 2021 Mar 24];147(5):211–216. Available from: <https://europepmc.org/article/med/27209229>.

- 12- Bissler JJ, Christopher Kingswood J. Renal manifestation of tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*[Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 24];178:338–47. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.c.31654>
- 13- Fortún Campo A, Beades Martínez A, Acosta Candelaria P. Esclerosis Tuberosa identificada mediante evaluación oftalmológica. *Rev Ciencias Médicas* [Internet]. 2018 [citado 2021 Abr 22 acceso]; 22(5): 981-86. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/3481>.
- 14- Song X, Liu Z, Cappell K, Gregory C, Said Q, Prestifilippo J, et al. Natural history of patients with tuberous sclerosis complex related renal angiomyolipoma. *Curr Med Res Opin.* [Internet]. 2017 [cited 2021 Mar 24];2017;33:1277–82. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2017.1313726>
- 15- . Darling T. Topical sirolimus to treat tuberous sclerosis complex (TSC). *JAMA Dermatol* [Internet]. 2018 [citado 2021 Abr 22];154(7):761–762. Disponible en: <https://10.1001/jamadermatol.2018.0465>.