

# Complejo esclerosis tuberosa en población aymara: relato de un caso

Tuberous sclerosis complex in the Aymara population: a case report

Patriccia A. Bevilacqua<sup>1,a</sup>. Cecilia Quispe B.<sup>1,b</sup>. María del Rosario Calderón<sup>1,c</sup>.

## Resumen

El Complejo Esclerosis Tuberosa (CET) es una enfermedad de origen genético, multisistémica de transmisión autosómica dominante, se debe a la mutación de los genes TSC1 (Tuberose Sclerosis Complex 1) y TSC2 de los cromosomas 9 y 16 respectivamente. Las manifestaciones clínicas se deben a la presencia de lesiones tumorales benignas (harmatomas) en diferentes órganos lo que genera un amplio espectro de signos y síntomas. El caso que se presenta es de una adolescente de origen aymara con epilepsia, retraso mental y lesiones dérmicas típicas. Es una enfermedad poco frecuente en nuestro medio y rara en personas de origen indígena, no encontrándose ninguna descripción en la literatura nacional. Por la multiplicidad de las manifestaciones clínicas, se hace necesario divulgar la información para que las diferentes especialidades médicas reconozcan y diagnostiquen esta patología tempranamente para un tratamiento adecuado, oportuno e interdisciplinario.

**Palabras claves:** complejo esclerosis tuberosa, epilepsia, retraso mental, lesiones dérmicas.

## Abstract

The Tuberose Sclerosis Complex (TSC) is a genetic, multisystemic disease of autosomal dominant transmission, due to the mutation of the TSC1 and TSC2 genes of chromosomes 9 and 16 respectively. The clinical manifestations are due to the presence of benign tumor lesions (harmatomas) in different organs, which generates a wide spectrum of signs and symptoms. The case presented is that of a teenager of Aymara origin with epilepsy, mental retardation and typical skin lesions. It is a rare disease in our environment and rare in people of indigenous origin, no description found in the national literature. Due to the multiplicity of the clinical manifestations, it is necessary to disseminate the information so that the different medical specialties recognize and diagnose this pathology early for an adequate, timely and interdisciplinary treatment.

**Keywords:** tuberose Sclerosis Complex, epilepsy, mental retardation and dermal lesions.

El Complejo Esclerosis Tuberosa (CET) es una facomatosis denominada también síndrome de Bourneville o epilolia<sup>1-3</sup>. Fue mencionada por primera vez por Von Recklinghausen en 1860, pero Bourneville fue el que describió y publicó datos anatomopatológicos, por lo que también es conocida por su nombre<sup>2</sup>. Es una enfermedad neurocutánea, de origen genético, multisistémica, caracteriza por un trastorno del desarrollo cerebral asociado a la presencia de tumoraciones benignas (harmatomas) en varios órganos<sup>3</sup>, que aparecen debido a una alteración en la inhibición de la diferenciación y proliferación celular<sup>4</sup>. Es de tipo autosómica dominante por una mutación en los genes TSC1 y TSC2, de los cromosomas 9q34 y 16p13,3 respectivamente<sup>3,6,7</sup>, pero hay dos tercios de los casos en los que la mutación es de novo, o sea, sin antecedentes familiares. La gravedad de la enfermedad se debe a la expresividad de la mutación, aunque el TSC2 se asocia a cuadros más severos y resistentes al tratamiento<sup>5</sup>.

La TSC1 y TSC2 son genes supresores de tumores y codifican las proteínas hamartina y tuberina respectivamente, y que interactúan formando un complejo (hamartina

tuberina). Este complejo inhibe la vía de señalización diana de la rapamicina en célula mamífero mTOR - que es una proteína cinasa que desempeña un papel regulador en la proliferación y crecimiento celular. La desinhibición de esta vía induce la formación de los tumores característicos del CET<sup>4,8</sup>.

La prevalencia es variable, en Europa se encuentran tasas de 1/5 000 a 1/10 000 habitantes<sup>6</sup>, en Estados Unidos 1/6 000 y, en Latinoamérica, solo hay registros en Brasil de 1/10 000 a 1/50 000 habitantes<sup>5</sup>; no hay datos nacionales.

Las manifestaciones clínicas son muy variables y pueden presentarse desde la etapa prenatal hasta la edad adulta. En el 30% de los pacientes se observa la tríada clínica característica: retraso mental, convulsiones y lesiones cutáneas (tríada de Vogt)<sup>8</sup>. Las crisis convulsivas están presentes en el 80 a 90% de los casos y son el motivo de la primera consulta en la mayoría de los pacientes. El retraso mental se presenta en 60% de los paciente y las lesiones dérmicas son muy variable y distintas incluso en pacientes con la misma mutación. Hay un 6% de los casos que son asintomáticos<sup>4</sup>.

La enfermedad puede afectar a cualquier órgano pero es más frecuente en la piel, corazón, pulmones, riñones, sistema nervioso central y ojos, lo que causa un amplio espectro de posibles manifestaciones clínicas y combinaciones entre éstas<sup>3</sup>, descritas a continuación:

### •Sistema tegumentario:

- a) Angiofibromas faciales (formaciones papulares,

<sup>1</sup>Instituto Psiquiátrico San Juan de Dios (IPSD), Cochabamba, Bolivia.

<sup>2</sup>Residente de psiquiatría de segundo año. <sup>3</sup>Residente de psiquiatría de tercer año del IPSD. <sup>4</sup>Neuróloga del IPSD.

\*Correspondencia a: Patriccia Andressa Bevilacqua

Correo electrónico: patibevi@gmail.com

Recibido el 28 de enero de 2019. Aceptado el 08 de febrero de 2019.

rojizas en áreas centofaciales); b) Lesiones en “confeti” (manchas blancas hipocrómicas de uno a dos centímetros en las extremidades); c) Placas fibrosas; d) Placas abrosas (placas de aspecto rugoso localizada en el cuero cabelludo); e) Lesiones de Chagrín o “Shagreen” (lesiones irregulares hipomelanóticas con textura de piel de naranja en la región dorsal o lumbosacra); f) Fibromas ungueales o tumores de Koenen (formaciones nodulares de color piel o rosado, ubicados en los pliegues periungueales laterales); y g) Poliosis (áreas de pelo con hipomelanosis en parches).

• **Sistema nervioso central:**

a) Túberes corticales (múltiples displasias del córtex cerebral); b) Nódulos subependimarios (únicos o múltiples que abomban los ventrículos laterales); c) Astrocitoma subependimario de células gigantes; y d) Quistes aracnoideos.

• **Sistema renal:**

a) Angiomiolipomas; b) Quistes; c) Enfermedad poliquistica; d) Angiomiolipomas malignos; y e) Carcinoma de células renales.

• **Sistema cardiovascular:**

a) Rabdomiomas; b) Síndrome de Wolf-Parkinson-White; c) Lesiones lipomatosas cardíacas; y d) Aneurismas de la carótida.

• **Sistema pulmonar:**

a) Linfangioleiomiomatosis; b) Hiperplasia neumocitaria micronodular multifocal; y c) Tumor pulmonar de células

claras.

• **Otras manifestaciones:**

a) Angiomiolipoma adrenal; b) Angiomiolipoma hepático; c) Quistes óseos; d) Hamartomas astrocíticos de la retina y manchas acrómicas retinianas; e) Defectos del esmalte dentario en forma de hoyuelo; y f) Cordoma.

El diagnóstico se realiza a través del estudio genético y/o por criterios clínicos. El diagnóstico genético es definitivo y se hace mediante la secuenciación directa de los genes TSC1 ó TSC2 por PCR (reacción en cadena de polimerasa) del ADN (ácido desoxirribonucleico) obtenido de tejido normal (sin lesiones tumorales) en que se encuentra la mutación patogénica, pero el resultado negativo no excluye el diagnóstico<sup>3</sup>.

Para el diagnóstico clínico se utilizan criterios mayores y menores (tabla 1) que generan dos clases de resultado: 1) diagnóstico definitivo: cuando están presentes dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores, y 2) diagnóstico posible: cuando se identifica un criterio mayor o dos o más criterios menores.

El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple 1 (MEN1) cuando aparecen angiomas faciales y con el síndrome de Birt-Hogg-Dubé cuando hay quistes pulmonares<sup>3</sup>.

El tratamiento puede ser específico y/o sintomático. El tratamiento específico es reciente y se realiza con fármacos que actúan en la vía mTOR (sirolimus y everolimus) frenando el crecimiento de las lesiones tumorales, pero aún se desconoce el tiempo óptimo de tratamiento, la dosis ideal de mantenimiento y las consecuencias a largo plazo. Estos medicamentos no están disponibles en nuestro medio. El tratamiento sintomático puede ser farmacológico y/o quirúrgico y busca mejorar la

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de CET\*

<b>Criterios Mayores</b>
Máculas hipocrómicas (3 o más, de al menos 5 mm de diámetro)
Angiofibromas faciales (3 o más) o placa fibrosa cefálica
Fibromas ungueales (2 o más)
Placa chagrín
Hamartomas retinianos múltiples
Displasias corticales
Nódulos subependimarios
Astrocitoma subependimario de células gigantes
Rabdomioma cardíaco
Linfangioleiomiomatosis
Angiomiolipomas (2 o más)
<b>Criterios Menores</b>
Lesiones cutáneas hipomelanóticas en “confeti”
Hoyuelos múltiples en esmalte dentario (3 o más)
Fibromas intraorales (2 o más)
Placa acrómica en retina
Quistes renales múltiples
Hamartoma no renal

\*Publicado en 2012 por el Grupo de Consenso del Complejo Internacional de Esclerose Tuberosa.

**Figura 1 (A y B):** Se observa los angiofibromas en región centrofacial de uno a tres milímetros aglomerados en región nasogeniana y mentón.



Fuente: Elaboración propia

calidad de vida del paciente y prevenir complicaciones, y es tan variado como la misma presentación de la enfermedad, se recurren desde medicaciones comunes como analgésicos simples hasta procedimientos complejos como trasplantes de órganos, de acuerdo a la necesidad del paciente.

El éxito en el manejo de estos pacientes se debe a la intervención temprana de un equipo interdisciplinario que debe estar compuesto por diferentes especialidades médicas, psicólogos, odontólogos, terapeutas ocupacionales, pedagogos, educadores, fisioterapeutas entre otros.

Los pacientes diagnosticados en la infancia deben tener un estricto seguimiento por el riesgo de nuevas lesiones en los órganos comprometidos y en otros que estaban libres de lesiones en el momento del diagnóstico.

El pronóstico y evolución están en relación al grado de expresividad de la enfermedad y del compromiso de los órganos afectados.

### Presentación de casos

Paciente de sexo femenino de 14 años de edad, procedente del interior de la ciudad de La Paz, con un cuadro que se inicia a los 7 años de edad, caracterizado por la presencia de cefalea y crisis convulsivas diarias tipo tónico clónico generalizadas. La paciente es huérfana absoluta y vivió bajo la tutela de los abuelos maternos en un pueblo remoto por lo que no recibió atención médica hasta los 13 años de edad, cuando una tía paterna se hace cargo de ella y la trae al Instituto Psiquiátrico San Juan de Dios (IPSD) para una valoración neurológica por la dificultad para deambular, falta del control de esfínteres y crisis convulsivas diarias.

Como antecedentes relevantes, no aprendió a leer o escribir pese a repetir varios años el primer curso de primaria, tiene una tía materna con patología psiquiátrica (desconocen cuál) y sus progenitores fallecieron uno por suicidio y el otro por un accidente en el interior de una mina.

Al examen físico y neurológico presentaba: lesiones papulares en región centrofacial, aglomeradas especialmente a nivel del surco nasogeniano y mentón (figura 1, A y B) pero

también encontradas en el cuello, manos y pies; otra lesión de aproximadamente 10 x 4 centímetros, irregular, con aspecto de piel de naranja, ubicada en la región dorsal posterior; lesiones nodulares múltiples de color piel, ubicadas debajo de las uñas de la mano derecha; hemiparesia derecha; signo de Babinsky bilateral con predominio derecho; e inestabilidad en la marcha. Se encontraba vigil, colaboradora, no comprendía el idioma español y su discurso era coherente e irrelevante en el idioma aymara. Presentaba déficit cognitivo moderado, sin alteraciones sensoriales, con afecto pueril, orientada en persona y desorientada en espacio y tiempo.

El electroencefalograma bajo sueño presentó un trazado anormal con presencia de ondas lentas y descarga ictal generalizada. En la tomografía axial computadorizada de encéfalo con contraste no se evidenciaba alteraciones patológicas y los resultados de laboratorio (hemograma, glucosa, función renal y hepática, electrolitos y orina rutina) estaban dentro de parámetros normales.

Se inició el tratamiento con Idantina 400 mg/día, pero la paciente continuaba presentando crisis convulsivas, por lo que se aumentó al esquema el Acido valpróico 1000 mg/día. La familia no pudo mantener el tratamiento por el costo del último medicamento, por lo que se asoció a la Idantina, el Omega 3 a dosis de 1000 mg/día, logrando un control parcial del cuadro convulsivo y agregándose al tratamiento el fenobarbital 100 mg/día, con lo cual se pudo lograr una reducción importante en la frecuencia de las crisis convulsivas. Actualmente se encuentra en mejor estado general, necesita supervisión para sus actividades básicas y colabora en actividades simples del hogar, se relaciona mejor con su entorno y está en proceso de aprendizaje del idioma español.

### Discusión

El Complejo Esclerosis Tuberosa (CET) es una enfermedad poco frecuente en nuestro medio, cuyo diagnóstico se torna difícil por el gran espectro de manifestaciones clínicas, combinaciones de éstas y momento de aparición variable, además del grado de compromiso de los órganos afectados<sup>3</sup>,

asociado a las limitaciones económicas de la población para una investigación pormenorizada de los casos sospechosos.

La paciente presentada acudió a la consulta neurológica por las crisis convulsivas y al realizar el examen físico y mental detallado, se observó que tenía lesiones papulares en la piel de la cara, cuello, manos y pies (angiofibromas), lesiones nodulares debajo de las uñas (fibromas ungueales), lesión con aspecto de piel de naranja en región dorsal (lesiones de chagrin) y el retraso mental moderado, lo que constituye la triada de Vogt, característica del CET, aunque poco frecuente<sup>3,8</sup>.

Llamó la atención el origen de la paciente y la presencia de una enfermedad genética, que al no identificar antecedentes familiares con la misma patología, podría tratarse de una mutación de novo, que según la literatura esta presente en dos tercios de los casos<sup>5</sup>.

El diagnóstico clínico de esta enfermedad neurológica se divide en “definitivo” o “posible” de acuerdo a las manifestaciones clínicas presentes que son clasificadas como criterios mayores o menores (tabla 1). En el caso descrito se llega a un diagnóstico definitivo por la presencia de tres criterios mayores: los angiofibromas faciales, la lesión de chagrin y los fibromas ungueales. Existe la probabilidad de afectación de otros órganos, pero no se pudo comprobar por las condiciones sociales y económicas de la familia.

Otra forma de realizar el diagnóstico definitivo es mediante un estudio genético específico en el que se identifica la

mutación de los genes TSC1 y TSC2, pero no está disponible en Cochabamba.

En conclusión, la epilepsia es una patología muy frecuente en nuestro medio y, por estar presente en la mayoría de los casos de CET, debe ser investigada con detalle antes de rotularla como idiopática. Los cuadros epilépticos cuando están asociados a retraso mental y lesiones dérmicas aumentan la sospecha de CET y, al no contar con estudios genéticos específicos en nuestro medio, el médico debe valerse de los criterios clínicos para el diagnóstico definitivo. La evolución de la enfermedad dependerá del grado de compromiso de los órganos afectados y de las posibilidades de tratamiento, pero con un abordaje interdisciplinario temprano dirigido a la prevención del daño y de complicaciones y el tratamiento sintomático se puede mejorar substancialmente la calidad de vida del paciente y promover un mejor pronóstico a largo plazo.

#### Conflictos de interés

No hubo conflicto de interés para la publicación de este artículo.

#### Agradecimientos

Se agradece a la paciente y sus familiares que permitieron la publicación de este artículo y colaboraron en la recolección de datos y evaluaciones adicionales, al IPSJD por contribuir con la actividad científica de los residentes de psiquiatría, a la Licenciada María Isabel Peñaloza y el Dr. Gustavo Jemio Arnez por la revisión gramatical y contextual.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Zarranz J J. Neurología. Sexta edición. Editora Elsevier. Barcelona – España, 2018, Páginas 761-762. ISBN 978-84-9113-071-0, eISBN 978-84-9113-187-8. Fecha de última consulta: 5 de enero de 2019.
- 2.- Santos R G, Schreiber A K, Manrique A A, Orellana S L M, Holguín JB, Loja O D. Esclerosis Tuberosa asociada a Síndrome Nefrótico y falla renal aguda. Horizonte medico(en línea) 2014 (Enero-Marzo). Disponible en: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=371637133010>> ISSN 1727-558X. Fecha de última consulta: 2 de enero de 2019.
- 3.- Boronat S. Sábado C, Vendrell T. Complejo Esclerosis Tuberosa. Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticas Polimalformativos (2015 GT-CSGP). Barcelona – España. Fecha de última consulta: 8 de enero de 2019.
- 4.- Fernández O C, Gómez A G, Sardiñaz H N. Esclerosis Tuberosa. Revisión. Rev Cubana Pediatr 1999;71(3):160-7. Fecha de última consulta: 8 de enero de 2019.
- 5.- Ñunez E, Bonilla Y, Varela D. Actualización en métodos diagnósticos en el Complejo Esclerosis Tuberosa. Revista mexicana de neurociencia de Julio-Agosto, Volumen 17, Año 2016, Número 4. Disponible en: <http://revmexneuroci.com/wp-content/uploads/2016/10/RevMexNeu-No-4-Jul-Ago-2016-86-95-R.pdf>. Fecha de la última consulta: 31 de enero de 2019.
- 6.- Hope N M D, Krueger D K. Atualização do Critério Diagnóstico do Complexo Esclerose Tuberosa: Recomendações da Conferência de Consenso do Complexo Internacional de Esclerose Tuberosa de 2012. Pediatr Neurol. 2013 outubro; 49 (4): 243-254. doi: 10.1016 / j.pediatrneurol.2013.08.001. Fecha de última consulta: 10 de enero de 2019.
- 7.- Docampo J, Cabrini M, Bruno C, Morales C. Esclerosis tuberosa: evaluación de las lesiones intracraneanas. Revista Argentina de Radiología, Vol. 77. Núm. 4. 2013. Buenos Aires - Argentina. Fecha de última consulta: 2 de enero de 2019.
- 8.- Georgesco G, Vaissière S, Castelnau P, Halimi M. Esclerosis tuberosa de Bourneville. EMC – Dermatología, Volume 49, Issue 3, pages 1 – 12. Elsevier 2015. Fecha de última consulta: 6 de enero de 2019.