

# Complejo esclerosis tuberosa: diagnóstico, manejo pre y posnatal: reporte de un caso clínico

Tuberous sclerosis complex: diagnosis, pre and postnatal management: report of a clinical case

Freddy Maita Q<sup>1,a</sup>, Cesar Andy Mamani Vidal<sup>f</sup>, Luis Alberto Morales Reinaga<sup>2</sup>, Raúl Arnés Terrazas<sup>2</sup>, Karla Sánchez Soria Galvarro<sup>1</sup>

## Resumen

El Complejo Esclerosis Tuberosa es un síndrome neurocutáneo multisistémico producido por un padecimiento genético hereditario de carácter autosómico dominante de alta penetrancia y una expresividad variable. Afecta a muchos órganos, principalmente a la piel, cerebro, sistema nervioso, riñones y corazón. La causa es una mutación en uno de los genes TSC1 o TSC2; se ha estimado que su incidencia es de 1 en 5.000 a 10.000 nacidos vivos.

Se reporta el caso clínico de una gestante derivado al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Obrero No 2 de la Caja Nacional de Salud por hallazgo ecográfico cardíaco anormal. El estudio morfológico en el servicio concluyó que se trataba de una probable esclerosis tuberosa; al término del embarazo se realizó cesárea abdominal por causa obstétrica. Los estudios postnatales confirmaron los hallazgos.

**Palabras claves:** ETC (Complejo Esclerosis Tuberosa).

## Abstract

The Tuberous Sclerosis Complex is a multisystem neurocutaneous syndrome produced by a hereditary genetic disease of an autosomal dominant gene with high penetrance and variable expressiveness. It affects many organs mainly to the skin, brain, nervous system, kidneys and heart. The cause is a mutation in one of the genes TSC1 or TSC2; it has been considered that its incidence is 1 in 5.000 to 10.000 born alive.

The clinical case of a pregnant woman was reported and referred to the Gynecology and Obstetrics service of the Obrero Hospital No 2 of the Caja Nacional de Salud due to an abnormal cardiac ultrasound finding. The morphological study in the service concluded that it was about a probable tuberous sclerosis; at the end of the pregnancy, a cesarean surgery was performed for obstetrical reasons. The postnatal studies confirmed the discoveries.

**Keywords:** ETC (Tuberous Sclerosis Complex).

Es un síndrome neurocutáneo multisistémico producido por un padecimiento genético que afecta a muchos órganos y cursa con trastornos neurológicos, a menudo graves, tumores (hamartomas) en la piel, riñón, cerebro, corazón, ojos, pulmones o cavidad oral y otros órganos; puede incluir retraso mental y autismo<sup>1,2</sup>.

Estudios basados en la población sugieren una prevalencia de 1 en 9 000 individuos en la población en general y se ha estimado que su incidencia oscila entre 1 en 5 000 a 10 000 nacidos vivos<sup>3</sup>. Se estima que por lo menos 1 millón de individuos alrededor del mundo padecen esta enfermedad<sup>2,3</sup>.

La esclerosis tuberosa es una enfermedad genética hereditaria de herencia autosómica dominante que tiene una penetrancia cercana al 100% con una expresividad variable. Los genes involucrados en este cuadro por mutación son el TSC1 en 9q34.5 o TSC2 en 16p13.36, siendo la segunda más frecuente que la primera; en su estado normal ambos

son genes supresores tumorales que codifican las proteínas hamartina y tuberina respectivamente<sup>7</sup>. Dos de cada tres casos de esclerosis tuberosa se deben a una mutación fresca de los genes; la tercera parte hereda el gen mutado de uno de los progenitores<sup>4</sup>.

El diagnóstico prenatal, en los casos de antecedente familiar positivo, está basado en estudios moleculares para detectar la mutación en los genes descritos en muestras biológicas del feto o sus anexos, obtenidos por biopsia de vellosidades coriales, amniocentesis o cordocentesis<sup>6,7</sup>. Sin embargo, dado que 2/3 partes de la patología ocurre por mutación de novo, la sospecha se hace a partir de un examen ecográfico obstétrico de rutina que observa una masa cardíaca anormal que lleva a un estudio ecográfico morfológico fetal detallado<sup>8</sup>. El hallazgo de múltiples masas intracardiacas hace pensar en rabiomas que tiene una fuerte asociación con esclerosis tuberosa sobre todo si hay asociadas anomalías morfológicas cerebrales.

El diagnóstico clínico postnatal se basa en una correcta elaboración del árbol genealógico en busca del antecedente familiar; un examen físico cuidadoso del recién nacido combinado con estudios de imagen. Los estudios específicos dependerán de la edad del individuo; se pueden utilizar tanto la tomografía computarizada (TAC), como resonancia

<sup>1</sup>Ginecólogo Obstetra, Hospital Obrero N°2 CNS.

<sup>2</sup>Cardiólogo, Hospital Obrero N°2 CNS

<sup>a</sup>Unidad de Medicina fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Obrero N°2 CNS

<sup>f</sup>Residente de cardiología, Hospital Obrero N°2 CNS

\*Correspondencia a: Freddy Maita Quispe

Correo electrónico: freddymaita@hotmail.com

Recibido el 16 de marzo de 2017. Aceptado el 31 de mayo de 2017.

magnética para obtener imágenes del cerebro para buscar túberes y otro tipo de implicación cerebral, pulmonar, hepático y rena, puede mostrar tumores y/o quistes en estos órganos. Un examen cuidadoso de la piel para buscar una variedad de características cutáneas, como fibromas encontrados en las uñas de pies y manos, hendiduras dentales y/o fibromas en encías que se descubren en un examen bucal.

El caso clínico presentado, tiene el objetivo de mostrar la aproximación diagnóstica y manejo clínico prenatal y postnatal de una enfermedad relativamente rara de base genética, en servicios donde no se tiene acceso al diagnóstico genético molecular.

### Presentación del caso

Paciente de 25 años de edad, en su segunda gesta, realizó su primer control prenatal en el servicio a las 32 semanas de embarazo; como antecedente de importancia tuvo una cesárea previa tres años antes por oligohidramnios severo, con RN de sexo femenino aparentemente sana. No refirió antecedentes familiares de importancia.

En su segundo control trajo una ecografía externa que registra en corte de 4 cámaras imagen ecogénica redondeada de 17 x 14 mm en cavidad ventricular izquierda y un ligero oligohidramnios, con sugerencia de realizar eco Doppler con equipo de mayor resolución.

En la Unidad de Medicina Fetal del servicio se practicó una ecocardiografía fetal observando dos masas intracardiacas: una en ventrículo izquierdo de 15 x 10 mm y otra en ventrículo derecho intramural de 10 x 7 mm, ambas compatibles con rabiomiomas sin compromiso hemodinámico (Figura 1); además se observó dilatación de ventrículo lateral izquierdo cerebral de 16 mm (figura 2). Tales hallazgos sugirieron una probable esclerosis tuberosa. Los progenitores fueron sometidos a exámenes de imagen e interconsulta con diferentes especialidades (Imagenología, Oftalmología y Dermatología) para descartar o confirmar la enfermedad en ellos, resultando

negativos los exámenes.

Los controles prenatales se realizaron en coordinación con la Unidad de Medicina Fetal con vigilancia ecográfica especializada ante la posibilidad de aparición de alteraciones hemodinámicas, producto de las masas intracardiacas.

A las 39 semanas la paciente fue hospitalizada y operada obteniéndose un R.N. de sexo femenino, peso 3,120 g, talla 49 cms, APGAR. 8-9 sin complicaciones. Tres días después la madre fue dada de alta por evolución favorable.

El RN fue hospitalizado en el servicio de neonatología para su estudio. Al examen físico, como hallazgos positivos, mostró lesiones maculares hipopigmentadas en la piel de la región dorsal de ambas extremidades superiores. La ecografía transfontanelar mostró dos masas isoecogénicas pequeñas menores a 8mm (hamartomas), uno paraventricular derecho y otro en piso del extremo anterior del ventrículo izquierdo asociado a hidrocefalia unilateral. La ecocardiografía neonatal mostró en ambos ventrículos masas tumorales de superficie lisa compatibles con rabiomiomas, sin alteraciones funcionales secundarias; El examen oftalmológico y la ecografía renal reportaron normalidad. No se encontraron otras alteraciones importantes.

El neonato valorado por neurología y neonatología fue dado de alta en buenas condiciones con indicación de TAC de cráneo simple por consulta externa, para seguimiento por equipo multidisciplinario.

### Comentario

El complejo de la esclerosis tuberosa es un trastorno genético autosómico dominante, de expresión variable y penetración completa en su forma clásica; resulta de una mutación en cualquiera de dos genes, el TSC1 o el TSC2, los cuales codifican para las proteínas hamartina y tuberina respectivamente; estas dos proteínas, en su estado normal, funcionan como un complejo que inhibe la proliferación celular.

La base molecular de esta entidad se asocia a la inactivación



Figura 1. Ecografía fetal: masa intracardiaca sugestiva de rabiomioma

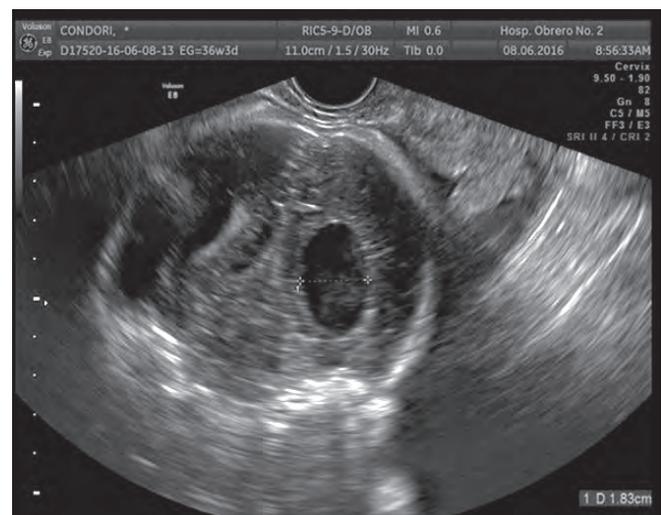
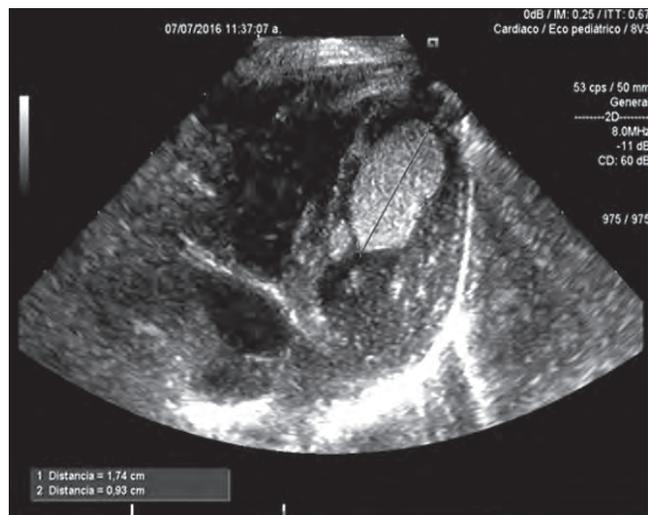


Figura 2. Neurosonografía fetal: hidrocefalia unilateral, en este estudio no se observó los túberes



**Figura 3.** Ecografía transfontanelar neonatal: masa paraventricular derecha (hamartoma) e hidrocefalia



**Figura 4.** Ecografía neonatal: masa intracardiaca compatible con rabiomioma.

de uno de los dos genes, el TSC1 localizado en el cromosoma 9q34 o de TSC2 localizado en el cromosoma 16p13.3; las mutaciones en TSC2 se encuentran con mayor frecuencia en los casos esporádicos.

Aunque se han identificado en el gen TSC2 grandes deleciones y mutaciones de cambio de sentido, que generan un cambio en la secuencia de los aminoácidos de la proteína, la mayoría de mutaciones del gen TSC1 son pequeñas y dan como resultado una proteína truncada<sup>5,6</sup>.

Para que el complejo de la esclerosis tuberosa se manifieste clínicamente, se requiere que ambos alelos presenten la mutación. De acuerdo con la teoría de los dos impactos, el primer impacto es hereditario y está presente en todas las células, pero no tiene efecto biológico debido a la existencia de un segundo alelo que lo compensa. El problema sucede cuando el segundo alelo es alterado por una mutación (segundo impacto); es entonces cuando se pierde totalmente la función de la supresión tumoral. El segundo golpe, de manera general, se debe a grandes deleciones, lo que genera pérdida del estado de heterocigoto, mecanismo patogénico que se ha descrito para la mayoría de las lesiones de este complejo. Cuando los dos genes se encuentran inactivos, la célula no puede producir la proteína que codifica en condiciones basales<sup>6-8</sup>.

La pérdida del estado de heterocigoto en los genes que codifican para la hamartina y la tuberina, se encuentra en todos los tumores asociados al complejo de la esclerosis tuberosa, excepto en los astrocitomas gigantes subependimarios y los rabiomiomas, en los cuales ocurre esporádicamente. Aproximadamente, en 25% de los pacientes con fenotipo de complejo de la esclerosis tuberosa no tienen mutaciones ni en TSC1 o TSC2, lo que haría pensar que existen otros mecanismos patogénicos, se ha postulado al mosaicismo celular y fenómenos epigenéticos<sup>6</sup>.

Los productos proteicos de TSC1 y TSC2 interactúan con gran afinidad para formar un heterodímero funcional hamartina-tuberina (TSC2/TSC1). Este complejo TSC1/TSC2 actúa inhibiendo la activación de la cascada mTOR

(Short Mammalian Target of Rapamycin) una cinasa que tiene un papel central en el crecimiento y proliferación celular, por medio de la regulación de la síntesis de ribosomas y, por ende, en la traducción del ARN y síntesis proteica.

Sin la hamartina ni la tuberina actuando sobre el mTOR, la cascada de proliferación celular estaría en constante actividad, causando un aumento del crecimiento y dando lugar a los hamartomas característicos del complejo de la esclerosis tuberosa<sup>2,6-8</sup>.

Las manifestaciones neurológicas están presentes en el 80% de los pacientes incluyen epilepsia, trastornos cognitivos, anomalías en el comportamiento como trastorno del espectro autista, trastorno de déficit de atención e hiperactividad y trastornos del sueño<sup>14</sup>.

Los tubérculos corticales pueden estar presentes desde la semana 20 de gestación, persisten durante toda la vida y, en general, sufren una transformación quística o se calcifican. Las convulsiones alcanzan una prevalencia del 70% al 80%, pueden ser de cualquier tipo y, generalmente, son resistentes al tratamiento farmacológico. El desarrollo intelectual de estos pacientes y su deterioro se relacionan con el inicio del tratamiento anticonvulsivo y la cantidad y el tamaño de las lesiones<sup>13</sup>. Por lo tanto, aquéllos que no han presentado lesiones anatómicas cerebrales con sus subsecuentes manifestaciones neurológicas a los 5 años, tienen un pronóstico muy favorable desde el punto de vista intelectual<sup>2,6,13</sup>.

Los angiomiolipomas renales, generalmente asintomáticos en la niñez, están presentes entre el 55% y el 75%, la edad de presentación es alrededor de los 10 años; son tumores benignos compuestos por vasos anormales, células musculares inmaduras y células adiposas; la presentación más usual es bilateral y múltiple. Otras lesiones que se pueden presentar en el riñón son quistes, enfermedad renal poliquistica y carcinoma renal, a menor de edad pero con la misma incidencia que en la población sana.

El rabiomioma cardíaco, intramural o intracavitario, es el tumor benigno más común en la niñez, se presenta

Crterios mayores		Crterios menores
Angiofibroma facial		Hipoplasia del esmalte dental
Fibroma ungueales		Lesiones cutáneas en confeti
Parche de Shagreen		Fibromas gingivales
Máculas hipomelanóticas (más de tres)	x	Parche de retina acrómico
Tubérculo cortical		Múltiples quistes renales
Nódulos subependimarios	x	Hamartoma no renal
Hamartoma retiniano		
Tumor de célula gigante subependimario		
Rabdomioma cardíaco único o múltiple	x	
Angiomiolipoma renal		
Linfangiomiomatosis		

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos mayores y menores para el complejo de la esclerosis tuberosa: aplicación en el caso clínico.

aproximadamente en 60-80% de los pacientes y puede ser la primera manifestación, ya que se puede diagnosticar in útero por medio de ecografía<sup>2,10,14</sup>.

La piel es otro de los órganos afectados en la mayoría de los pacientes, con diferentes tipos de lesiones a determinadas edades. Desde el nacimiento se pueden presentar máculas hipopigmentadas, llamadas “en hoja de fresno” por su apariencia morfológica similar a esta planta, en tronco, glúteos y escápulas. A esta misma edad se pueden presentar lesiones hipopigmentadas del pelo (poliosis)<sup>6</sup>.

Alrededor de los 5 años, se presentan los angiofibromas característicos de estos pacientes, se caracterizan por ser pápulas entre pardas y rojas con milímetros de longitud, que se presentan principalmente sobre el surco nasolabial, la nariz, las mejillas y el mentón.

En un pequeño porcentaje de los casos se encuentran los parches de Shagreen que son placas levantadas, firmes, en la región lumbosacra, con pliegues longitudinales en su interior, de color pardusco amarillento o del mismo tono de la piel.

En la adolescencia se pueden presentar los fibromas alrededor de las uñas y debajo de ellas, llamados tumores de Koenen; son de un tono parecido a la piel o eritematosos, con un tamaño que puede ir hasta 1 cm, en manos o pies, y que tienden a crecer con el pasar de los años.

La linfangiomatosis es un trastorno raro, de etiología desconocida, en la cual hay presencia de células musculares atípicas peribronquiales, perivasculares y perilinfáticas en el tejido pulmonar. Es una enfermedad progresiva, que se caracteriza clínicamente por disnea, neumotórax, hemoptisis, tos, cor pulmonale, dolor torácico y, eventualmente, falla respiratoria<sup>14</sup>.

El diagnóstico postnatal se establece inicialmente por la clínica. En 1/3 de los casos se puede realizar un diagnóstico presuntivo precoz a través de la elaboración del árbol genealógico, ante la presencia de signos, aun sutiles de la enfermedad y el antecedente familiar positivo; en las 2/3 partes restantes de los casos, donde no hay antecedente familiar, se lo hace a través de la identificación de los criterios mayores y menores (Tabla 1)

El diagnóstico prenatal, en casos de antecedente familiar

positivo, se podría realizar por pruebas moleculares en tejidos como la biopsia de vello corial y amniocentesis a través de múltiples técnicas como el CGH-array (Comparative Genomic Hybridization) o el NGS (Next Generation Sequencing), estudios no disponibles en nuestro servicio. En los casos de presentación esporádica (2/3 partes de los casos), el diagnóstico prenatal parte de un examen ecográfico obstétrico de rutina que observa una masas intracardiacas anormales, esto lleva a un estudio ecográfico morfológico fetal detallado como en nuestro caso clínico. El hallazgo de masas o rabdomiomas tienen una fuerte asociación con esclerosis tuberosa sobre todo si hay asociadas anomalías morfológicas cerebrales, las cuales deberán ser confirmadas en el periodo neonatal.

Realizado el diagnóstico, con base en la evolución natural del complejo, debe establecerse un manejo preventivo interdisciplinario, que incluye la valoración por oftalmología, neurología, dermatología, nefrología, odontología y genética.

## Conclusión

El complejo de la esclerosis tuberosa es una entidad poco frecuente en nuestro medio. Como las 2/3 partes de los casos aparecen por mutación de “novo”, es decir no hay antecedente familiar, en la etapa prenatal deberá ser sospechada ante cualquier masa anormal intracardiaca en los estudios ecográficos de rutina que luego deberán realizarse un estudio morfológico minucioso, para confirmar o descartar la presencia de rabdomiomas, pues tienen una fuerte asociación con esclerosis tuberosa y más aún si viene asociados a masas tumorales cerebrales o sus efectos secundarios como la hidrocefalia. Ante antecedentes familiares positivos, se puede realizar la búsqueda dirigida de la mutación génica por técnicas moleculares en el primer trimestre por biopsia de vellosidades coriales y amniocentesis en segundo trimestre, esto en los lugares donde se dispone de la tecnología; en nuestro medio se debe hacer una búsqueda dirigida, por métodos de imagen, de tumores intracardiacos y cerebrales. El diagnóstico postnatal se realizara con la aplicación de los criterios clínicos.

## Referencias bibliográficas

1. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006. Sep 28; 355 (13): 1345-56.
2. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex Consensus Conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998; 13(12): 624-8
3. Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1991; 615: 125-7
4. Sampson JR, Scahill SJ, Stephenson JB, Mann L, Connor JM. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J Med Genet.* 1989 Jan; 26 (1): 28-31.
5. Van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science.* 1997 Aug 8; 277(5327):805-8.
6. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell.* 1993 Dec 31; 75(7):1305-15.
7. Borkowski J, Schwartz R, Kotulska K, Jozwiak S. Tuberous sclerosis complex: tumors and tumorigenesis. *Int J Dermatol* 2011; 50(1): 13-20
8. Aguado FGL, Izquierdo AG, Llodio JIO, et al. Tumores cardíacos fetales. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 187-91.
9. [http://www.grupocaht.com/tev2/chapter\\_08.php](http://www.grupocaht.com/tev2/chapter_08.php)
10. Luis Rodríguez Radial. Ecocardiografía. Capítulo 11: Tumores y masas. Fuentes de embolismo, páginas 166-6. Braunwald. Tratado de Cardiología 7ª edición. Capítulo 63: tumores cardíacos primarios, páginas 1741-1755.
11. [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/cardiologia/v21\\_n2/masas\\_cardiacas.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/cardiologia/v21_n2/masas_cardiacas.htm)
12. <http://www.revespcardiol.org/es/tumores-cardiacos-i-generalidades-tumores/articulo/221/>
13. O'Callaghan FJK, Harris T, Joinson C, Bolton P, Noakes M, Presdee D, et al. The relation of infantile spasms, tubers and intelligence in tuberous sclerosis complex. *Arch Dis Child.* 2004 Jun; 89 (6): 530-3.
14. Chorianopoulos D, Stratacos G. Lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *Lung.* 2008 Aug; 186(4): 197-207.