

# Educación Médica Haga su Diagnóstico



## Caso 6 Abril 2020

**Autores:** Cecilia Martino<sup>1</sup>, Mariano Fernández<sup>2</sup>, María Magdalena Vaccarezza<sup>3</sup>, Lorena Santillán<sup>3</sup>, Guillermo Monteoliva<sup>4</sup>, Tamara Kreindel<sup>5</sup>, Paula Boggio<sup>1</sup>, Ana Giachetti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dermatología Infantil

<sup>2</sup>Cardiología Infantil

<sup>3</sup>Neurología Infantil

<sup>4</sup>Oftalmopediatría

<sup>5</sup>Radiología Pediátrica

Hospital Italiano de Buenos Aires

## Caso clínico

Paciente de sexo masculino y 7 meses de vida, sin antecedentes personales ni familiares relevantes, que consultó por máculas hipocrómicas asintomáticas de un mes de evolución. El paciente presentaba adecuado desarrollo ponderoestatural y neurológico. En el examen físico dermatológico se observaron una mácula hipocrómica en la frente, otra en raíz de muslo izquierda (Figura 1) y cuatro en el miembro inferior izquierdo (Figura 2).



**Figura 1. Máculas hipocrómicas de raíz de muslo izquierdo.**

Se le solicitaron ecografía renal, ecocardiograma doppler color transtorácico y valoración oftalmológica. La ecografía renal fue normal, en el ecocardiograma se encontraron múltiples rabdomiomas pequeños y no obstructivos, a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo, septum, punta del ventrículo derecho y septum interauricular (Figura 3) y la oftalmoscopia binocular indirecta con dispositivo porta *smartphone* reveló múltiples hamartomas en el ojo derecho (Figura 4).

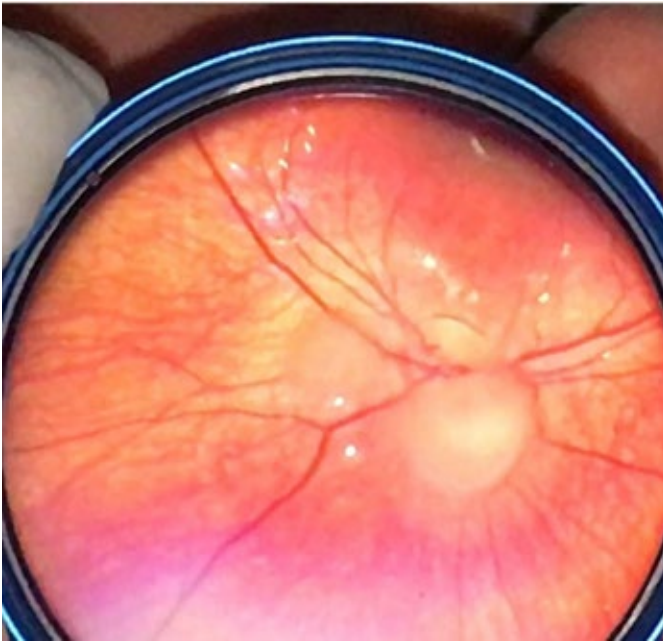


**Figura 2. Máculas hipocrómicas de miembro inferior izquierdo.**

Se completó la evaluación interdisciplinaria del niño con: 1) evaluación cardiológica: electrocardiograma con bloqueo incompleto de rama derecha sin arritmias; Holter de 24 h con trastornos inespecíficos en la conducción intraventricular y en la repolarización ventricular de carácter permanentes sin arritmias; resonancia magnética (RM) cardíaca con múltiples rabdomiomas no obstructivos con función sistólica

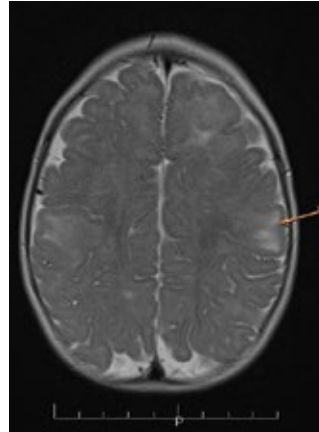


**Figura 3. Ecocardiograma doppler color: rabdomioma intracardiaco pequeño a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo.**

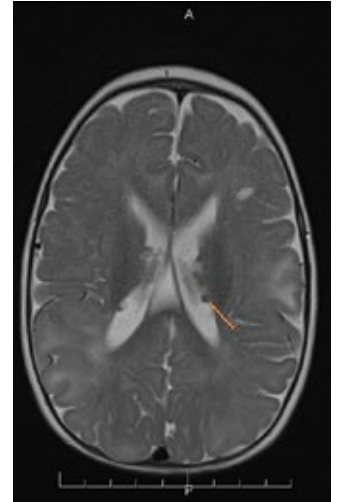


**Figura 4. Oftalmoscopia indirecta con dispositivo porta smartphone: hamartomas retinianos múltiples.**

y volúmenes de ambos ventrículos conservados; 2) evaluación oftalmológica: fijación y seguimiento ocular pobre sin cambios en la oftalmoscopia; ecografía ocular en la que se observaron ecos puntiformes de mediana-alta reflectividad en cavidad vítrea, compatibles con flóculos; 3) evaluación neurológica: se detectó una hipotonía global discretamente asimétrica con mayor compromiso motor izquierdo y sedestación inestable por lo que se solicitó estimulación temprana, la RM cerebral informó múltiples tuberosidades corticales bilaterales asociadas a nódulos subependimarios y una lesión aislada de la sustancia blanca frontal izquierda (Figuras 5 y 6) y la polisomnografía nocturna prolongada fue normal; y 4) interconsulta con el servicio de Genética: se evaluó a ambos progenitores, la madre presentaba angiofibromas faciales y su tomografía computada (TC) cerebral así como su ecografía renal fueron normales.



**Figura 5. RM cerebral: tuberosidades corticales.**



**Figura 5. RM cerebral: tuberosidades corticales que deforman la pared de los ventrículos laterales.**

## Diagnóstico: Esclerosis tuberosa

### Comentario

Con los hallazgos clínicos dermatológicos, cardiológicos y oculares mencionados se confirmó el diagnóstico de esclerosis tuberosa (ET) en este paciente. Si bien se indicó el estudio molecular de *TSC1* y *TSC2*, a la fecha, éste no pudo realizarse.

Desde el punto de vista neurológico, el paciente evolucionó con leve retraso en la adquisición de pautas del desarrollo hasta los 11 meses de edad, cuando debutó con espasmos en flexión y extensión por lo que se internó y se le realizó una polisomnografía con trazado compatible con hipsarritmia. Con diagnóstico de síndrome de West se medicó con vigabatrina y debido a la buena evolución de su epilepsia se rotó la medicación luego de 3 meses a ácido valproico. En la actualidad presenta control electroclínico de las crisis y un retraso del neurodesarrollo a predominio del lenguaje y la socialización. Permanece bajo seguimiento interdisciplinario.

La ET es un síndrome neurocutáneo hereditario caracterizado por el desarrollo de múltiples hamartomas en diversos órganos que incluyen el cerebro, los ojos, el corazón, los pulmones, el hígado, los riñones y la piel. Es un trastorno genético autosómico dominante causado por la mutación de los genes supresores tumorales *TSC1* o *TSC2*. Hasta un 80% de los casos se produce por mutaciones de *novus*. Ocurre con una incidencia de 1 en 5000 a 10000 nacidos vivos. Existe una gran variabilidad en la expresión de la enfermedad, tanto intra como interfamiliar.

*TSC1*, localizado en 9q34, codifica a la hamartina y *TSC2*, localizado en 16p13.3, codifica a la tuberina. Ambas proteínas forman, en condiciones normales, el complejo funcional tuberina-hamartina que inhibe la señalización celular a través de la vía mTOR (*mamalian target of rapamycin*), que regula la proliferación celular y el crecimiento de los órganos. En los casos familiares la prevalencia de mutaciones de *TSC1* y *TSC2* es igual; mientras que la mayoría de los casos esporádicos

corresponde a mutaciones de *TSC2* y suelen asociarse con fenotipos más graves y peor pronóstico.

El complejo ET se caracteriza clínicamente por el desarrollo de una gran variedad de tumores benignos en diversos órganos. Además, los pacientes afectados, presentan un riesgo elevado de malignidades.

La afectación dermatológica es muy frecuente (81-95%) por lo que su reconocimiento por parte del especialista permite un diagnóstico precoz.

Las lesiones cutáneas de la ET son:

- Máculas hipomelanóticas (de dos tipos):
  - Máculas hipopigmentadas “en hoja de fresno” (con un extremo redondeado y el opuesto afilado), son de aparición precoz (incluso congénitas) y muy sugestivas de la enfermedad. Están presentes en el 100% de los pacientes con ET confirmada mayores de 2 años. Tienen tamaño variable (desde 1 a 12 cm), y en ocasiones su forma también varía, el número va desde 2 o 3 hasta decenas y se distribuyen asimétricamente. La utilización de la luz de Wood es una herramienta muy útil para ponerlas en evidencia y diferenciarlas de la piel sana, sobre todo en pacientes con fototipos claros.
  - Máculas en “confetti”, de presentación inusual. Son múltiples y pequeñas (1-2 mm), presentan distribución asimétrica y asientan en las extremidades. Se ven en 3-28% de los casos de ET.
- Angiofibromas faciales: son pápulas o nódulos rosado-rojizos, de superficie lisa, que se localizan en la cara (especialmente en mejillas y surcos nasolabiales), generalmente con distribución bilateral y simétrica. Aparecen entre los 2 y 5 años de vida y progresan con el tiempo, llegando a afectar al 83% de los pacientes mayores de 10 años. En la adolescencia

se tornan muy profusos y suelen traer inconvenientes cosméticos. Histopatológicamente están constituidos por tejido fibroso, capilares dilatados y glándulas sebáceas atróficas.

- Placa fibrosa cefálica: es una placa amarillo-amarillada, con superficie rugosa y consistencia aumentada, de tamaño variable, localizada en el cuero cabelludo (especialmente a nivel frontal) y puede verse precozmente en lactantes afectados por la enfermedad. Los hallazgos histopatológicos son similares a los de los angiofibromas faciales.

- Placas "shagreen": son hamartomas de tejido conectivo (con componente vascular, adiposo, colágeno, muscular liso y anexial). Se presentan como una placa color anaranjado o rosado y superficie rugosa, la mayor de las veces con apariencia de "piel de naranja" y suelen localizarse en la región lumbosacra. Se detecta en alrededor de la mitad de los pacientes con ET. Suelen aparecer tardíamente en la infancia o más tarde.

- Fibromas periungueales o tumores de Koënen: son nódulos rojizos o de color piel que asientan en el lecho ungueal o en sus repliegues y se ven más frecuentemente en los dedos de los pies. Aparecen en la adolescencia y aumentan en número y tamaño con la edad. Afectan alrededor del 15% de los pacientes. Histopatológicamente son similares a los angiofibromas.

- Otros hallazgos cutáneos: estos pacientes también pueden presentar máculas café con leche y acrocordones. A nivel de la cavidad oral se pueden observar angiofibromas, que predominan en las encías pero también pueden afectar la mucosa yugal y la lengua; y hoyuelos o pits en el esmalte dentario.

Desde el punto de vista neurológico, la mayoría de los pacientes presenta epilepsia (79-90%), la que constituye una de las causas de mayor morbilidad. Comienza generalmente dentro del primer año de vida, inicialmente suelen ser crisis parciales o espasmos epilépticos, los que pueden evolucionar luego a epilepsia refractaria.

En un 75% de los pacientes con ET se observan al-

teraciones en el electroencefalograma (EEG) que incluyen descargas focales o multifocales, hiparritmia y patrones de descarga generalizada de espiga onda. Se ha postulado que existiría una menor actividad inhibitoria GABA en los túberes corticales, por lo que el uso de drogas como la vigabatrina -inhibidor específico e irreversible del GABA- es altamente eficaz en el control de las crisis.

Las lesiones cerebrales características son:

- Túberes corticales, también llamados hamartomas glioneuronales.

- Heterotopías en sustancia blanca: nódulos, quistes, áreas de gliosis o hipomielinización.

- Nódulos subependimarios.

- Tumores subependimarios de células gigantes, también llamados astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA).

Alrededor del 44-65% de los pacientes con ET presenta dificultades cognitivas, en grado variado, según la extensión de las lesiones cerebrales. La hiperactividad, inatención, autoagresividad y trastornos del espectro autista son síntomas frecuentes. Existe una clara correlación entre la severidad de la epilepsia y las dificultades conductuales.

El compromiso cardíaco más común son los rabdomiomas cardíacos, tumores benignos que en general se desarrollan intraútero y pueden diagnosticarse a través de una ecografía prenatal. Se presentan en un 50-60% de los pacientes afectados. Dado su desarrollo precoz y su alta asociación con ET, muchas veces son el primer indicador de la enfermedad.

Los rabdomiomas son los tumores cardíacos más frecuentes en la infancia, localizándose la mayoría de las veces a nivel de los ventrículos. Pueden ser únicos o, más frecuentemente, múltiples; siendo este último caso patognomónico de la ET. Generalmente son asintomáticos, pero según su tamaño, ubicación y número pueden obstruir los tractos de salida o de entrada, com-



prometer la pared ventricular o las cavidades cardíacas y provocar soplos, arritmias o insuficiencia cardíaca. La mayoría involuciona dentro de los 3 primeros años de vida. Sólo requieren tratamiento en caso de generar arritmias o compromiso hemodinámico significativo.

La afectación ocular más típica son los hamartomas retinianos, que suelen ser asintomáticos y se ven en el 40-50% de los casos. Existen también los llamados parches acrómic retinianos, que son áreas hipopigmentadas de la retina.

A nivel renal los hallazgos característicos son los angiomiolipomas, presentes en hasta el 80% de los pacientes. Su incidencia aumenta con la edad. También puede haber quistes renales simples (45% de los casos).

El compromiso pulmonar es raro y se ve más en mujeres adultas. Está determinado principalmente por un cuadro llamado linfangioleiomiomatosis.

Destacamos los distintos escenarios clínicos que deben alertar la sospecha de este síndrome:

- La detección prenatal de rabdomiomas cardíacos múltiples
- El hallazgo de máculas hipopigmentadas, sobre todo si el paciente asocia algún trastorno neuropsiquiátrico como autismo o discapacidad cognitiva
- La aparición de convulsiones, particularmente espasmos infantiles

El diagnóstico se basa en criterios clínicos y/o estudios moleculares.

- Los criterios diagnósticos clínicos son:

Criterios mayores (11):

- Máculas hipomelanóticas ( $\geq 3$ , mayores de 5 mm de diámetro)
- Angiofibromas ( $\geq 3$ ) o placa fibrosa cefálica
- Fibromas ungueales ( $\geq 2$ )
- Placa "shagreen"
- Hamartomas retinianos múltiples

- Displasia cortical (túberes y líneas de migración radial de la sustancia blanca cerebral)
- Nódulos subependimarios
- Astrocitoma de células gigantes subependimarios
- Rabdomioma cardíaco
- Linfangioleiomiomatosis
- Angiomiolipomas renales ( $\geq 2$ )

Criterios menores (6):

- Máculas en "confetti"
- Pits del esmalte dental ( $\geq 3$ )
- Fibromas intraorales ( $\geq 2$ )
- Parche acrómico retiniano
- Quistes renales múltiples
- Hamartomas no renales

Diagnóstico definitivo: 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y  $\geq 2$  criterios menores

Diagnóstico posible: 1 criterio mayor o  $\geq 2$  criterios menores

- El criterio genético incluye la identificación de la mutación patogénica en *TSC1* o *TSC2* y es suficiente para realizar el diagnóstico definitivo en forma independiente de los hallazgos clínicos. Las recomendaciones internacionales sugieren su implementación cuando se sospecha o se cuestiona el diagnóstico de ET pero no se puede confirmar clínicamente. También es importante para el asesoramiento genético.

Del 10 al 25% de los pacientes con ET no tiene una mutación identificable a través de los tests convencionales y un resultado normal no excluye la patología ni tiene efecto alguno en la implementación de los criterios clínicos para arribar al diagnóstico.

Aunque la ET es una afección autosómica dominante, sólo una minoría tiene antecedentes familiares conocidos debido a que la mayor parte de los casos son producto de mutaciones de novo o son hijos de un progenitor que presenta la enfermedad en forma de mosaico. Esto suele generar sorpresa y angustia cuando se establece el diagnóstico en el niño; pero no es inusual que en forma retrospectiva se detecte la enfermedad en uno de los progenitores. Por lo tanto,

ante el diagnóstico de ET en un niño se debe evaluar a ambos padres mediante:

- Prueba genética de la mutación *TSC* familiar si ésta se ha identificado en el niño
- Examen exhaustivo de la piel (con luz normal y con lámpara de Wood)
- RM cerebral (preferentemente) o tomografía computada cerebral
- Otros estudios imagenológicos: ecografía renal o RM de abdomen.

El diagnóstico en el progenitor proporciona un adecuado seguimiento y una estimación del riesgo de tener otro hijo con el mismo síndrome.

El manejo de la entidad se dirige a las manifestaciones neurológicas y sistémicas. El aspecto más difícil es el control de las convulsiones, aunque es de destacar la importancia del seguimiento multidisciplinario dada la gran cantidad de órganos que pueden verse afectados.

A partir del mayor conocimiento sobre el mecanismo molecular de la ET, en el que las mutaciones responsables determinan la hiperactivación de las vías celulares reguladas por mTOR, ésta última constituye una molécula clave en el tratamiento de la enfermedad. La rapamicina (también llamada sirolimus) es una droga inmunosupresora que regula y normaliza la función del mTOR por lo que se utiliza por vía oral para tratar ciertos tumores en pacientes con ET, como los astrocitomas cerebrales o los angiomiolipomas renales. Asimismo, puede utilizarse en forma tópica para inducir la regresión de los angiofibromas cutáneos.

Recientemente, el everolimus -otro inhibidor del mTOR- se ha aprobado como terapia adjuvante para las convulsiones parciales asociadas a la ET. Esta droga también tiene efecto sobre otras manifestaciones de la enfermedad como los SEGA y los angioliipomas, por lo que actualmente se estudia su potencialidad como terapia multisistémica. En el futuro podría, además, ser útil como terapia preventiva de las convulsiones.

## Bibliografía

1. Bortea CI, David VL, Stoica F, et al. The value of imagistics in early diagnosis of tuberous sclerosis. *Case Rep Pediatr* 2020; 2020:1309184.
2. Hong CH, Tu HP, Lin JR, Lee CH. An estimation of the incidence of tuberous sclerosis complex in a nationwide retrospective cohort study (1997-2010). *Br J Dermatol* 2016; 174:1282-9.
3. Jacks SK, Witman PM. Tuberous sclerosis complex: an update for dermatologists. *Pediatr Dermatol* 2015; 32:563-70.
4. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49:255-65.
5. Lechuga L, Franz DN. Everolimus as adjunctive therapy for tuberous sclerosis complex-associated partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother* 2019; 19:913-25.
6. McEneaney LJ, Tee AR. Finding a cure for tuberous sclerosis complex: from genetics through to targeted drug therapies. *Adv Genet* 2019; 103:91-118.
7. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49:243-54.
8. Randel SC. Tuberous sclerosis complex: a review. *Pediatr Ann* 2017; 46:166-71.
9. Uysal SP, Sahin M. Tuberous sclerosis complex: a review of the past, present and future. *Turk J Med Sci* 2020; doi:10.3906/sag-2002:133.