

Complejo de Esclerosis Tuberosa. Presentación de un caso clínico y revisión bibliográfica

Tuberous Sclerosis Complex. Presentation of a clinical case and literature review

Américo Muñiz Álvarez^a, Rosalvina Flores Quispe^b, Kely Peralta Illanes^c.

RESUMEN

Presentamos un caso clínico de paciente joven con estado epiléptico y posterior desarrollo de rabdomiólisis y falla renal aguda que requirió tratamiento hemodialítico y manejo de las convulsiones. Se diagnosticó por lesiones en la piel, retraso mental, angiofibromas periorales, convulsiones y estudios por Resonancia Magnética Cerebral de Esclerosis Tuberosa. No requirió confirmación genética. Se hace una breve revisión de algunos aspectos genéticos fisiopatológicos clínicos y terapéuticos del Complejo de Esclerosis Tuberosa (TCS).

ABSTRACT

We present a clinical case of a young patient with status epilepticus and subsequent development of rhabdomyolysis and acute renal failure that required hemodialysis treatment and seizure management. It was diagnosed by skin lesions, mental retardation, perioral angiofibromas, seizures and Brain Magnetic Resonance studies of Tuberous Sclerosis. Genetic confirmation was not required. A brief review is made of some clinical, pathophysiological, genetic, and therapeutic aspects of the Tuberous Sclerosis Complex (TCS).

Palabras clave. Complejo de Esclerosis Tuberosa. Rabdomiólisis. Falla Renal Aguda. Convulsiones. Triada de Vogt.

Keywords. Tuberous Sclerosis Complex. Rhabdomyolysis. Acute Kidney Failure. Seizures. Vogt triad.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 16 años, con retraso en el desarrollo psicomotor e historia de convulsiones y posibles tumores cerebrales, según refieren los padres, desde el primer año de vida sin tratamiento médico. Ingresó por crisis tónico-clónicas cada 2-3 min durante 12 horas, aproximadamente. Los familiares refirieron que estuvo presentado cefalea previa a las convulsiones, por estos motivos es llevada al Hospital Regional del Cusco. Una vez controlado el estado epiléptico, se le solicitó hemograma, perfil renal, gases arteriales y electrolitos. Se evidenciaron valores en el Hemograma de 9190 leucocitos / μ l, neutrófilos 81.1%, linfocitos 9.6%, monocitos 7%. Hemoglobina 10.7g/dl, plaquetas 147000/ μ l. VCM 91.8 fl MCH 31.7 pg. Además, urea de 141 mg/dl, creatinina de 5,28 mg/dl. Los gases arteriales mostraron pH de 7.17, PCO₂ de 31mmHg, HCO₃ de 13.4 mmol/l, K⁺ de 5.6mmol/l y Cl⁻ de 124mmol/l.

- a. Médico-Cirujano, Máster en Neurociencia Experimental y Clínica. Servicio de Neurología del Hospital Regional del Cusco. Docente de la Universidad Andina del Cusco.
- b. Médico-Cirujano, Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional del Cusco
- c. Médico-Cirujano, Servicio de Nefrología del Hospital Regional del Cusco

Por ese motivo se solicitó Creatina Fosfocinasa (CPK) y se encontró valores de 468 U/l. Se diagnosticó falla renal aguda por rabdomiólisis. Requirió terapia hemodialítica en 05 sesiones con mejoría de la función renal, además de cuidados y manejo multidisciplinarios. Las convulsiones cedieron con fenitoína a dosis de carga (15 mg/kg diluido en NaCl 0.9%) y posteriormente con dosis de mantenimiento 100mg cada 8 h y complementado con ácido valproico (25mg/kg/día). Al examen físico, presenta en piel angiofibromas en región centro facial y lesiones redondeadas hipocrómicas en espalda y cadera, compatibles con lesiones en hoja de fresno. Además, manchas hipocrómicas en confeti y nevos oscuros. También presenta hiperplasia gingival, fibromas intraorales, dientes cariados.

Se solicitó Imágenes de Resonancia Magnética Cerebral en la que se observó múltiples lesiones hiperintensas en zonas cortico-subcorticales en lóbulos frontal, parietal y occipital vistas en FLAIR y T2, compatibles con Esclerosis Tuberosa. Aunque no presentó hasta el momento tubérculos subependimarios. En el Electroencefalograma que se hizo estando instaurado el tratamiento anticonvulsivo; no hay evidencia de descargas paroxísticas.

Luego de su estadía hasta completar tratamiento, controlando las convulsiones y revirtiendo su complicación renal se le dio de alta para manejo y control ambulatorio. Se le hizo evaluación a los dos meses del alta; se encuentra estable y sin crisis, según refieren los padres. Se debe mantener vigilancia ante eventualidades y debe hacerse seguimiento de su evolución, pues pueden aparecer nuevas tumoraciones en riñón, piel, cerebro, etc. El control y consejería genética debe continuarse en la familia de la paciente. Realizar estudios genéticos puede no ser necesario. Se debe dar la mejor calidad de vida a la paciente para hacer llevadera su enfermedad, lo cual implica compromiso amoroso de la familia y asistencia médica oportuna.



Imagen 1. Manchas hipocrómicas en forma de hoja de fresno (lanceolada) en torso.



Imagen 2. Manchas hipocrómicas en forma de hoja de fresno (lanceolada) en pierna.



Imagen 3. Hiperplasia gingival, fibromas intraorales, dientes cariados. Además, se evidencian angiofibromas periorales.



Imagen 4. Manchas hipocrómicas en confeti y nevo oscuro. Hay múltiples ubicaciones de ambos.

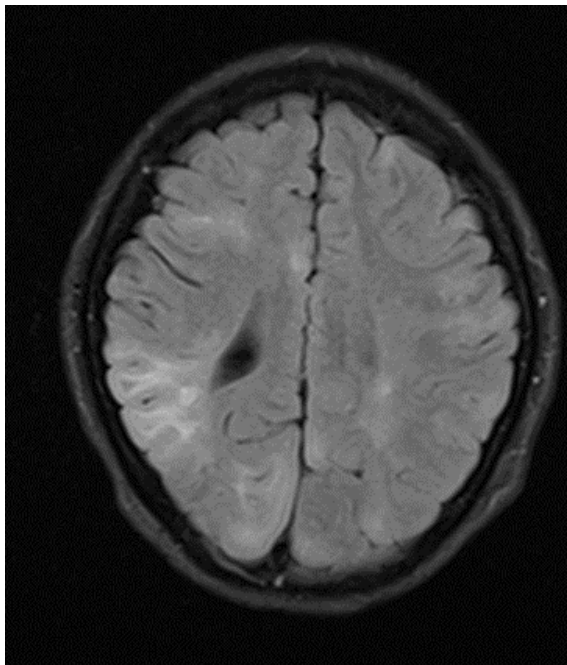


Imagen 5.

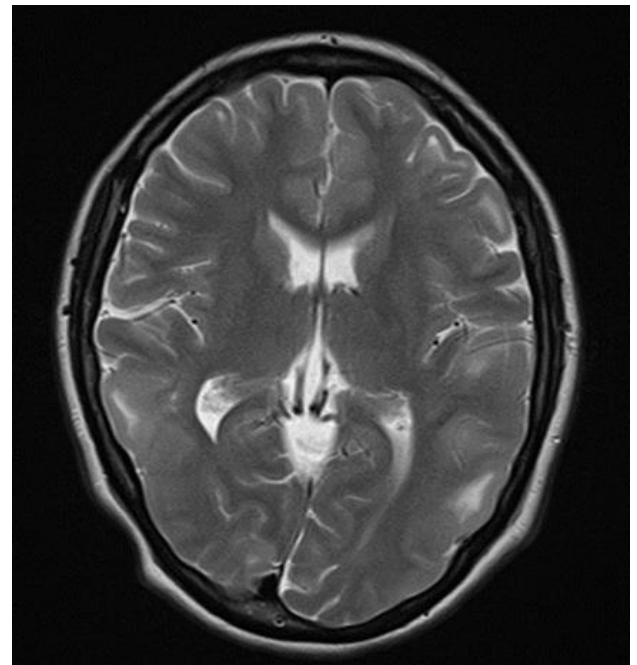


Imagen 6.

Imágenes 5 y 6. IRM cerebral sin contraste vista en FLAIR. Se evidencian múltiples imágenes hiperintensas córtico-subcorticales en regiones frontal, parietal y occipital

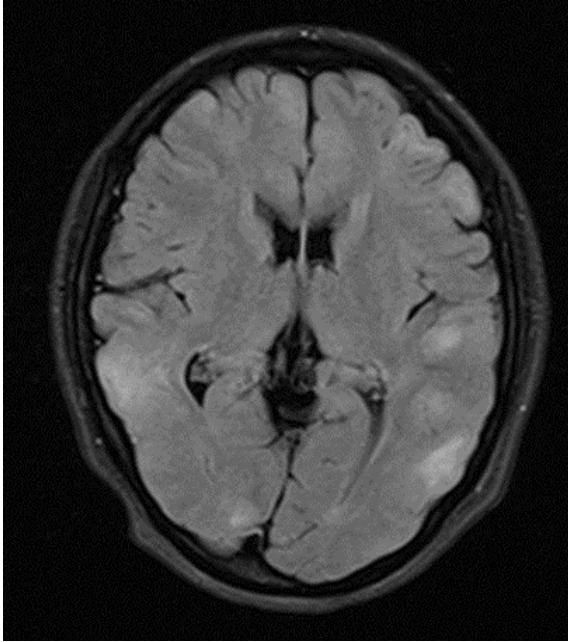


Imagen 7.

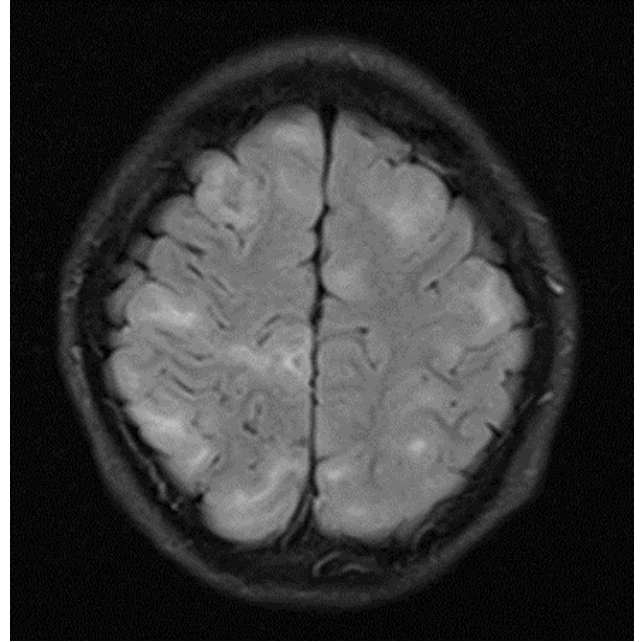


Imagen 8.

Imágenes 7 y 8. IRM cerebral sin contraste vista en T2. Se evidencian múltiples imágenes hiperintensas córtico-subcorticales en regiones frontal, parietal y occipital.

Esclerosis Tuberosa.

Introducción

Entre las enfermedades neurocutáneas (facomatosis), la Esclerosis Tuberosa (TS) - más propiamente dicho, Complejo de Esclerosis Tuberosa (TSC), ocupa un capítulo especial, no solo porque tiene - como las otras - rasgos genéticos particulares, sino porque desde el punto de vista clínico demanda la comprensión de su fisiopatología, semiología y sus diversos criterios diagnósticos.

Es una enfermedad multisistémica autosómica dominante que afecta principalmente al sistema nervioso y presenta manifestaciones cutáneas múltiples y en otros órganos. Los pacientes con TSC presentan por lo general: retraso en el desarrollo psicomotor, convulsiones, problemas de conducta, alteraciones en ojos, riñones, corazón, piel. La triada clásica, manifiesta en un tercio de los casos, está constituida por: convulsiones, retraso mental y angiofibromas cutáneos¹.

Breve reseña histórica

Virchow fue el primero en describir los escleromas del cerebro en 1860; dos años después, von Recklinghausen describió tumoraciones miomatosas en corazón. Luego, Bourneville hace la descripción de la enfermedad en 1890 y su componente neurocutáneo. Por su parte, Vogt establece la triada clásica en 1890. Posteriormente, en 1998, Gómez, Roach y Northrup establecen en forma definitiva los criterios diagnósticos del TSC².

Epidemiología

La prevalencia estimada de TSC es de 1 a 10,000 en la población general y la incidencia aproximada es de 1 por cada 6,000 nacidos vivos. Esta enfermedad afecta a ambos sexos y a todas las razas y grupos étnicos; hay reportes en diversas latitudes del mundo. En EE. UU. hay aproximadamente de 25,000 a 40,000 individuos con TSC y alrededor de 1,000,000 en todo el orbe^{2,3}.

Aspectos genéticos

El Grupo de Consenso Clínico Internacional del Complejo de Esclerosis Tuberosa sostiene la importancia de la independencia de los criterios diagnósticos genéticos y clínicos. La identificación de una variante patogénica en TSC1 o TSC2 es suficiente para el diagnóstico o predicción de TSC independientemente de hallazgos clínicos. La importancia de esto gravita en que las manifestaciones de TSC se sabe que se evidencian con el tiempo en diferentes edades. Conocer con anticipación sobre la presencia de estos genes alterados en los portadores y su familia provee una mayor capacidad de entendimiento de la enfermedad, sus manifestaciones clínicas, sus potenciales terapéuticos y de sobrevivencia con mejores resultados clínicos³.

La determinación de patogenicidad de variantes genéticas de TSC1 o TSC2, establecido bajo los estándares y directrices del American College of Medical Genetics (ACMG) para interpretación de variantes de secuencia, es el Gold Standard diagnóstico³.

Se entiende que la variante patógena es aquella que claramente impide la producción y/o inactiva la función de las proteínas decodificadas por TSC1 o TSC2 (p. ej., variantes sin sentido o con cambio de marco, grandes deleciones genómicas) o es una variante sin sentido cuyo efecto sobre la función de las proteínas ha sido establecido mediante evaluación funcional³.

Northrup et al. mencionan que entre el 10 y el 15% de los pacientes con criterios clínicos de TSC no tienen ninguna mutación identificada por los métodos genéticos convencionales. Por lo tanto, no identificar una variante patogénica en TSC1 o TSC2 no excluye el diagnóstico³.

El TSC tiene un patrón de herencia autosómica dominante con expresividad variable, heterogeneidad genética y alélica^{4,5,10}. Las mutaciones en los genes supresores de tumores TSC1 y TSC2, son la causa de la enfermedad^{4,5}. El gen TSC1 se ubica en la banda 9q34 del cromosoma 9 y su función es la codificación de la proteína hamartina de ~53 kb. Por su parte, el gen TSC2 se encuentra en la banda 16p13.3 del cromosoma 16 y codifica para la proteína tuberina de ~40.7 kb^{4,5}. Las mutaciones en TSC2 aproximadamente son 5 veces más frecuentes que en TSC1 en los casos esporádicos. En los casos familiares la relación es 1:1⁴.

Se estima que el 60% por ciento de los casos de TSC son causados por mutaciones espontáneas de los genes en el momento de la concepción. El 40% restante es por herencia ligada a transmisión genética autosómica dominante. Los individuos afectados de TSC tienen el 50% de posibilidades de heredarlo a la prole².

Fisiopatología

Para que se desarrolle TSC es necesario que uno de los 2 alelos de los genes TSC1 y TSC2 estén inactivos. No obstante, algunos tejidos presentan a nivel genético la pérdida de la heterocigocidad, es decir, se inactiva el otro alelo también^{4,5}. Las proteínas hamartina y tuberina forman un dímero citoplasmático que actúa a través de la proteína Ras homolog enhanced in brain (Rheb), que regula positivamente su actividad GTPasa y disminuye la estimulación de mTOR^{4,5,10}.

Por su parte, mTOR es una serina/treonina quinasa cuyas funciones son regular centralmente muchas vías de señalización, incluyendo regulación de proliferación, tamaño/crecimiento celular, traducción, metabolismo, autofagia, angiogénesis y supervivencia en respuesta a la disponibilidad de nutrientes (glucosa y aminoácidos)⁴. Se ha encontrado evidencia que refuerza la hipótesis de que la formación de los tubérculos se desencadena por inactivación de los genes bialélicos TSC1 o TSC2, lo que refleja un mecanismo doble de mutaciones somáticas y de la línea germinal¹⁰.

Desde el punto de vista de consejería genética, existe un variado espectro de fenotipos, los individuos mosaicos pueden experimentar menos hallazgos de TSC, pero también pueden desarrollar cualquier manifestación de la enfermedad y heredarla. La vigilancia genética es fundamental³.

Manifestaciones clínicas

El complejo de Esclerosis Tuberosa es rico en manifestaciones clínicas y radiológicas. Los pacientes suelen presentar distintos tipos de epilepsia entre espasmos infantiles, convulsiones parciales, crisis tónico-clónica generalizadas, etc. Son, por lo general, de difícil control pese al tratamiento a dosis altas de varios anticonvulsivantes⁶. Otras manifestaciones del sistema nervioso son alteraciones cognitivas, retraso psicomotor, trastornos del espectro autista y en verdad, al ser considerado un complejo, se entiende que tiene múltiples expresiones -algunas menos floridas en su signo-sintomatología- lo que debe aguzar el sentido analítico de los médicos. Entre las manifestaciones de la piel existen variadas y diversas como las manchas hipocrómicas en hoja de fresno, otras múltiples manchas hipocrómicas llamadas en confeti, por ser pequeñas y que se presentan agrupadas en una zona del cuerpo^{1,2,16}. Es frecuente encontrar las manchas en zapa (placas de chagrín) que son sobreelevadas y nevos de tejido conjuntivo⁶. Presentan algunos pacientes fibromas periungueales (tumores de Koenen) y gingivales, además de lesiones cavitarias pequeñas en el esmalte dentario^{1,2,16}.

Son muy frecuentes y casi característicos los angiofibromas peribucales y faciales que pueden ser sangrantes y carnosos, pequeños como puntas de alfiler con esa distribución característica. En las imágenes por resonancia magnética suelen verse nódulos subependimarios, los cuales a veces sufren transformación a astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA), además tuberosidades corticales que suelen ser numerosas y, se entiende, son la causa de las manifestaciones neurocognitivas y convulsivas. Muchas veces pese a la tuberectomía cortical los síntomas persisten^{1,2,16}.

Muchas otras lesiones cerebrales presentan los pacientes con TCS, cabe citar: agenesia del cuerpo calloso, displasia cortical, hemimegalencefalia, esquicencefalia, aneurismas intracraneales y la vasculopatía de moyamoya^{6,8}.

También tiene manifestaciones a nivel del sistema excretor con angiomiolipomas y quistes renales, oncocitomas y carcinomas⁶. Las complicaciones renales son frecuentes por compresión vascular y sangrado. Es usual hallar en evaluaciones ecográficas in útero rhabdomiomas cardíacos. En todo caso, sus manifestaciones clínicas durante la niñez, como falla cardíaca, arritmias y bloqueos, obligan a una ecocardiografía que los diagnostican. Es singular que estos rhabdomiomas suelen involucionar con el tiempo^{6,8}. Los pulmones son órganos también con frecuencia afectados con linfangioleiomiomatosis multifocal, hiperplasia micronodular de neumocitos tipo 1 y tumores de células claras^{6,7}.

El astrocitoma de células endimarias gigantes (SEGA) es una complicación frecuente de la esclerosis tuberosa y sus diagnósticos diferenciales incluyen los endimomas, subependimomas, los tumores del plexo coroideo, los astrocitomas pilocíticos, los neurocitomas, tumores germinales primarios de la pineal, craneofaringiomas papilares, quistes coloides y los meningiomas^{6,9}.

Con respecto al tratamiento se han ensayado tratamientos quirúrgicos del SEGA, siendo la edad promedio antes de los 10 años. Este tratamiento clásico se acompaña de radioterapia. Diversos ensayos y guías muestran resultados alentadores con el uso de everolimus^{6,12,15} a dosis 3mg/m², aparte del tratamiento quirúrgico. Los resultados del estudio EXIST y otros que lo respaldan demuestran mejoría con everolimus, fármaco que pertenece al grupo de medicamentos conocidos como Inhibidores de mTOR^{14,15}. También se ha intentado con rapamicina para lesiones en sistema nervioso central. Existe poca tolerabilidad y muchos efectos adversos especialmente en niños con este producto. En lesiones dérmicas se ha usado rapamicina tópica, aunque es también segura la metodología quirúrgica. Con la vía oral, los efectos adversos suelen ser frecuentes¹¹.

Discusión

Nuestra paciente fue diagnosticada de convulsiones y nódulos cerebrales en la niñez, según refieren los familiares; sin embargo, los padres no quisieron continuar con los tratamientos sugeridos por la ciencia moderna y decidieron acudir a medicina tradicional. Cuando llegó al Hospital Regional estaba en *status epilepticus*, lo cual complicó su función renal al desarrollar rhabdomiólisis, que requirió hemodiálisis bien controlada y tratamientos de cuidado en los servicios de medicina interna y emergencia, con soporte de nefrología, neurología y medicina interna. No fueron refractarias las convulsiones y se pudo

controlar con fenitoína y ácido valproico. El cuadro de falla renal aguda revirtió y los niveles de creatinina y urea llegaron a ser normales, el medio interno también se normalizó. La paciente se alimentaba con ayuda de la familia y su estado neurológico seguiría siendo deficitario cognitivamente. Se le dio de alta estable y con indicaciones de control por consultorio externo.

Las lesiones dérmicas de nuestra paciente son variadas y floridas, cumple con la triada de Vogt de angiofibromas peribucales, convulsiones y retraso cognitivo. No se hallaron lesiones quísticas ni tumorales en los estudios de ecografía renal, y en las Imágenes por Resonancia Magnética no se evidenciaron nódulos subependimarios, la presencia de túberos distribuidos en todo el cerebro y las lesiones dérmicas presentes, líneas arriba descritas, hacen innecesaria la confirmación genética^{1,2,3}.

El pronóstico de los pacientes con TSC depende de la gravedad de las manifestaciones clínicas. Muchos desarrollan complicaciones tumorales en riñón por oclusión arterial o hemorragia. Por ello, requieren un monitoreo ecográfico y otras técnicas de imágenes, siempre con el cuidado del uso de contraste para no empeorar la función renal; además de una dieta adecuada y seguimiento frecuente para hallar eventualidades cada 1 a 3 años¹³. Pueden requerir tratamientos embolizadores o incluso si hay angiomiolipomas se puede usar everolimus¹³.

Lo mismo pasa con las manifestaciones neurológicas. La presencia de astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) los hace tributarios de requerir terapia inmunosupresora con everolimus^{6,12}. Las convulsiones, si bien es cierto, muchas veces son refractarias, deben tratar de controlarse para evitar mayor deterioro cognitivo y mejor calidad de vida para los pacientes y sus familias^{3,6}.

Conclusiones

El Complejo de Esclerosis Tuberosa (TSC) es una facomatosis que vemos con cierta frecuencia en los hospitales y en las consultas. Los médicos generales, los alumnos y los médicos de las distintas especialidades deben estar relacionados con el diagnóstico y las posibles intervenciones que puedan requerir estos pacientes. El estudio genético no siempre es necesario, pero al ser un complejo de enfermedades y detectarse estigmas o casos índice se debe hacer vigilancia y consejería genética a la familia.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias Bibliográficas.

- 1.- Ortiz MF, Vargas Guilcaso I, Sánchez G. Esclerosis tuberosa: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Metro Ciencia* 2015; 23(2): 68-71.
- 2.- Velasco MC, Chávez Olvera JL, Esclerosis tuberosa. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev. Mex. Med. Fís. y Rehab.* 2001; 13: 89-98.
- 3.- Northrup H, Aronow ME, Bebin M, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management recommendations. *Pediatric Neurology* 123 (2021) 50e66 DOI of original article: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.010>.
- 4.- Rubilar C. et al. Estudio clínico genético en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. Clinical and genetic study patients with tuberous sclerosis complex *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(1):41-49 DOI: 10.1016/j.rchipe.2016.08.003.
- 5.- Rosset et al. TSC1 and TSC2 gene mutations and their implications for treatment in Tuberous Sclerosis Complex: a review. *Genet. Mol. Biol.* 40, 1, 69-79 (2017).
- 6.- Medina-Malo Carlos, Carreño Orlando, Vélez Alberto, Lizcano Luis Arturo, Ortiz León Darío, Becerra Henry et al . Complejo esclerosis tuberosa. *Acta Neurol Colomb.* [Internet]. marzo de 2012 [consultado el 16 de marzo de 2024]; 28(1): 11-23. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482012000100003&lng=en.
- 7.-Takata K, Gasparetto EL, Leite cda C, Lucato IT, Reed UC, Matushita H, et al. Subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis: magnetic resonance imaging findings in ten cases. *ArqNeuropsiquiatr.* 2007;65:313-316.
- 8.- Dimario FJ JR. Brain Abnormalities in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol.* 2004;19:650-657.

- 9.- Pascual-Castroviejo I, Pascual SI, Velázquez R, Viaño J, Carceller F, Hernández JL, et al. Astrocitoma subependimario de células gigantes en el complejo de Esclerosis tuberosa. Presentación de ocho pacientes infantiles. *Neurología*. 2010;5:314-321.
- 10.- Crino PB, Aronica E, Baltuch G, Nathanson KL. Biallelic TSC gene inactivation in tuberous sclerosis complex. *Neurology*® 010;74:1716-1723 .
- 11.- Cabarcas Gómez GR, González M y Morichelli M. Complejo Esclerosis Tuberosa: a propósito de un caso clínico. *Rev. argent. dermatol.* 2022; 103 (2): 01 -20.
- 12.- Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;363:1801-1811.
- 13.- Ariceta G, Buj MJ, Furlano M, Martínez V, Matamala A, Morales M, Robles NR, Sans L, Villacampa F y Torra R. Recomendaciones de manejo de la afectación renal en el complejo esclerosis tuberosa. *nefrologia* 2020;4 0(2):142–151.
- 14.- Cockerell I, Christensen J, Hoei-Hansen CE, Holst L, Grenaa Frederiksen M, Issa-Epe AI, Nedregaard B, Solhoff R, Heimdal K, Johannessen Landmark C, Lund C, Nærland T. Effectiveness and safety of everolimus treatment in patients with tuberous sclerosis complex in real-world clinical practice. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Dec 2;18(1):377. doi: 10.1186/s13023-023-02982-1. PMID: 38042867; PMCID: PMC10693167.
- 15.- Smeyers Durá P, De Santos MT. Complejo de esclerosis tuberosa. *Protoc diagn ter pediatr*. 2022;1:353-359.
- 16.- Rosset C, Netto CBO, Ashton-Prolla P. TSC1 and TSC2 gene mutations and their implications for treatment in Tuberous Sclerosis Complex: a review. *Genet Mol Biol*. 2017 Jan-Mar;40(1):69-79. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2015-0321. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28222202; PMCID: PMC5409767.