



## Complejo de Esclerosis Tuberosa

Raúl Valenzuela L<sup>1</sup>, Yuri Dragnic C<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Estudiante de Medicina, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

<sup>2</sup>Neurólogo Infantil, Servicio de Pediatría Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

### Resumen

El complejo esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad-multisistémica-autosómica-dominante caracterizada por tumores benignos hamartomatosos-principalmente cerebro, corazón, riñones y piel-. Tiene diversas manifestaciones destacando rabdomiomas cardiacos-presentes en dos tercios de recién nacidos con CET. En los últimos años, se ha logrado diagnosticar el CET antenatalmente por medio de ultrasonografía o resonancia magnética. Revisaremos un caso pediátrico del Hospital Clínico Universidad de Chile caracterizado por la presencia de estos tumores junto al antecedente de síndrome de West. Se realizó el diagnóstico de CET a través de imageología antenatal, concordando las fechas de los diagnósticos con la literatura. Además, el tratamiento antiepiléptico realizado se condice con lo hecho por otros autores. En conclusión, la evaluación prenatal es una herramienta para el consejo genético, facilitando mejor seguimiento y cuidado postnatal.

**Palabras claves:** *Esclerosis Tuberosa, Rabdomioma Cardíaco, Antenatal*

### Abstract

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a multisystemic autosomal-dominant disorder constituted by hamartomas, most notably in the brain, heart, kidneys and skin. It has many manifestations, especially cardiac rhabdomyomas that are present in two thirds of newborn infants with TSC. In the last years, prenatal diagnosis of TSC has been possible by means of ultrasonography and magnetic resonance imaging. We report a pediatric case that presents this type of tumor in association with West syndrome. The antenatal diagnosis of CET was performed by imageology; that is comparable to the references. Moreover, antiepileptic treatment that was used is comparable to that from previous reports. In conclusion, prenatal evaluation is a tool for genetic counsel, for the patients following and the postnatal care.

**Key Words:** *Tuberous, scleriosis, cardiac, rhabdomyoma, prenatal*

## Introducción

El concepto del Complejo de Esclerosis Tuberosa (CET) ha tenido una evolución de más de 160 años. Bourneville usó por primera vez el término Esclerosis Tuberosa en 1180. (1) El CET es una enfermedad multisistémica autosómica dominante con penetrancia casi completa y expresividad variable, caracterizada por tumores benignos hamartomatosos principalmente en cerebro, corazón, riñones y piel. (2-6) Se producen defectos en los genes supresores de tumores TSC1 –en cromosoma 9- (3-7) y TSC2 –en cromosoma 16- (3,6,8) que se relacionan con el desarrollo de esta patología. Se habla de una prevalencia de 1/6000-10000 personas. (3,5,9)

Respecto a la clínica, las manifestaciones cutáneas más frecuentes son las máculas hipomelanóticas, encontradas en más del 90% de los pacientes. (5,6,10) Por otra parte, las complicaciones renales son la segunda causa de mortalidad, siendo el angiomiolipoma la lesión más común ocurriendo en 75-80% de los niños enfermos mayores de 10 años. (5,11)

Dentro de lo cardíaco, especial importancia tienen los rabiomas cardíacos, presentes en dos tercios de los recién nacidos con CET, usualmente múltiples y asintomáticos. (5,9, 11)

Los rabiomas son los tumores cardíacos más frecuentes en la infancia y niñez, desarrollándose en útero, con posible regresión en los primeros años de vida. (3,12)

Los trastornos neurológicos son la más frecuente causa de morbimortalidad, siendo la epilepsia la secuela más común e importante. (3-6) Además, es la complicación que más afecta a la calidad de vida. (5)

Un 92% de los enfermos presenta convulsiones y sobre un 70% debuta antes de los 2 años de vida. (3,4,13,14) Asimismo, otro trastorno neurológico es el retardo mental –50% de los pacientes-. (9) Se observa correlación entre este deterioro a nivel neurológico y el desarrollo de 3 tumores característicos cerebrales: tubérculos corticales, nódulos subependimarios y astrocitomas de células gigantes (a diferencia de los rabiomas no regresan). (3,5,9,15) Este deterioro es primeramente progresivo pero el curso individual es variable. (3)

Los problemas de conducta son habituales en niños con CET, sobre todo el autismo. El porcentaje de autismo en pacientes con CET es variable: 25-50%. (16) Por ende, una intervención adecuada junto con un manejo del estrés parental asociado debe incluirse al enfrentarse a estos pacientes.

Los criterios diagnósticos para esta enfermedad fueron definidos por el National Institute of Health (NIH) (Tabla 1). (3,5,6)

De esta forma, ante la sospecha de CET en un niño deberá hacerse un screening respecto a trastornos neurológicos como la

epilepsia, pidiéndose test de neurodesarrollo, imágenes cerebrales -resonancia magnética o TAC que pueda documentar los hamartomas-, electrocardiograma –ecocardiograma - o también ultrasonido renal. (3,5)

Lo relevante del tratamiento de estos pacientes es buscar una mejor calidad de vida, de manera que el enfrentamiento de esta patología es multidisciplinario. El manejo es sintomático y órgano específico. (5,6)

En los últimos años, se ha logrado diagnosticar el CET de forma antenatal. (3,17-19)

A través de la ultrasonografía o resonancia magnética se pueden detectar múltiples rabiomas cardíacos, marcadores de CET. (3,12,17-19) Por lo general, estos tumores son asintomáticos y se encuentran de forma incidental como por ejemplo a través de ultrasonido ginecoobstétrico de rutina. (3,12) Arritmias fetales en estos exámenes también pueden ser observados. (12,20)

Con el desarrollo tecnológico ha sido posible la detección ante natal de algunos hamartomas cerebrales. (12) Varios estudios prenatales han detectado la presencia de tumores cardíacos y cerebrales. (19, 21-24)

Tabla 1: Criterios diagnósticos esclerosis tuberosa

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ESCLEROSIS TUBEROSA

#### *Criterios Mayores*

Angiofibromas faciales o placas en la frente  
Fibromas ungueales o periungueales no traumáticos  
Máculas hipomelanóticas (tres o más)  
Placa de piel de zapa (nevus de tejido conectivo)  
Hamartomas nodulares retinales múltiples  
Túber cortical  
Nódulos subependimarios  
Astrocitoma de células gigante subependimario  
Único o múltiples rabiomas cardíacos  
Linfangiomas  
Angiomiolipoma renal

#### *Criterios Menores*

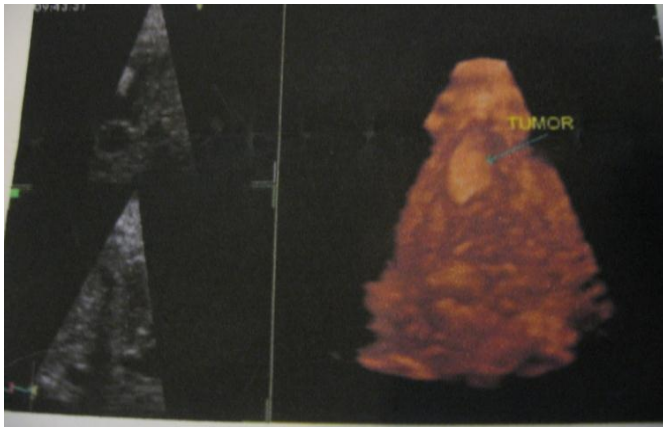
Pits múltiples en esmalte dentario  
Pólipos rectales hamartomatosos  
Quistes óseos  
Tractos migratorios en sustancia blanca cerebral  
Fibromas gingivales  
Hamartoma no renal  
Lesiones cutáneas en confeti  
Quistes renales múltiple

De esta forma, la evaluación prenatal no sólo es necesaria por el hecho de ser una herramienta en el consejo, asimismo facilitaría un mejor cuidado postnatal y seguimiento en los recién nacidos enfermos. (12)

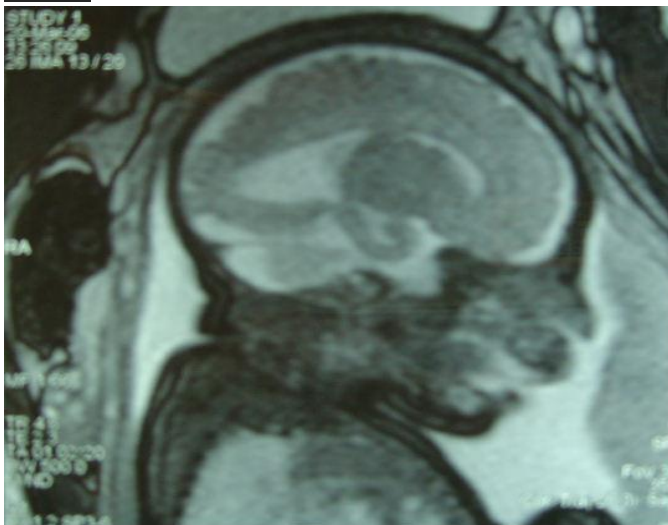
### Caso clínico

Embarazada de 26 años a la cual se le realiza una ecocardiografía fetal a las 33 semanas detectando imagen sugerente de rabdomioma cardíaco de ventrículo izquierdo sin signos de obstrucción AV (Figura 1). Debido a esto, es solicitada una resonancia magnética (RNM) fetal, la cual detecta imágenes nodulares hipointensas respecto al parénquima en ubicación subependimaria compatibles con CET. Una nueva ecocardiografía fetal a las 35 semanas, pesquisa múltiples tumores cardíacos en el ventrículo izquierdo fetal, hallazgos compatibles con progresión de estos rabdomiomas (Figuras 2 y 3).

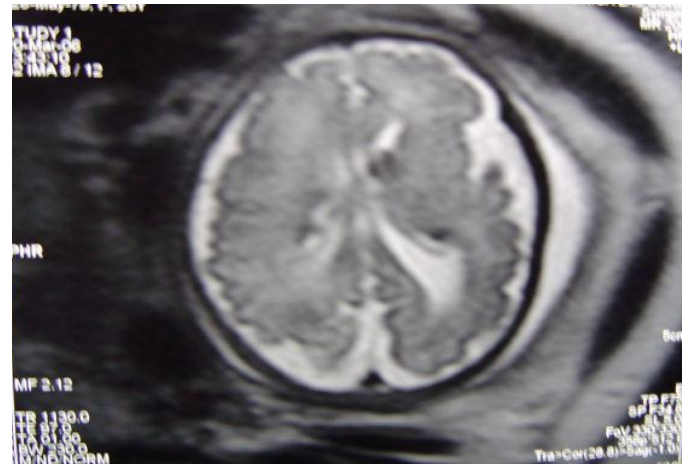
**Figura 1:** Ecocardiografía fetal a las 33 semanas. Imagen sugerente de rabdomioma cardíaco de ventrículo izquierdo sin signos de obstrucción AV.



**Figura 2:** RNM fetal a las 33 semanas referente al primer caso.



**Figura 3:** RNM fetal a las 33 semanas referente al primer caso. Se observan múltiples túberes hipointensos en ubicación endependimaria.



Aconteció parto vaginal sin complicaciones –previamente evaluada por la unidad de medicina fetal- a las 38 semanas, naciendo paciente de sexo masculino RNT AEG. A los 3 días de nacimiento un nuevo informe ecocardiográfico realizado al RN confirmó lo hallado antenatalmente, no encontrándose compromiso hemodinámico. Luego de ello, ha mantenido controles neurológicos. Al primer mes de vida no presentó alteraciones referentes al desarrollo psicomotor (DPM), evaluación nutricional y morbilidad; al examen físico destacaron máculas hipocromas en la piel relacionadas con su enfermedad de base (Figura 4); se le realizó un electroencefalograma (EEG) sin anomalías.

Nuestro paciente fue evaluado nuevamente por ecocardiografía a los 6 meses para control de rabdomiomas cardíacos, los cuales se mantienen invariables. A los 7 meses se hospitaliza por historia de 1 semana de evolución caracterizada por espasmos masivos en salva que ceden espontáneamente, tomándose un EEG que mostró un trazado hipsarrítmico concordante con síndrome de West. Ante esto se inició tratamiento con vigabatrina para manejo de crisis, realizándose posteriormente control ambulatorio. A los 13 se modifica esquema anticonvulsivante, suspendiéndose vigabatrina e iniciándose ácido valproico asociado a L-carnitina-. Destaca un EEG a los 14 meses con algunas puntas aisladas en el trazado, sin presentar crisis. Un último informe ecocardiográfico a los 18 meses de vida reveló una regresión de los rabdomiomas. Durante 12 meses de seguimiento el niño se desarrolló bien sin presentar crisis. A los 14 meses se observó en el EEG algunas puntas aisladas. El niño ha seguido con los controles con neurología infantil sin presentar crisis, teniendo un adecuado DPM y sin problemas en alimentación.

**Figura 4:** Mácula hipocroma cervical derecha presentada por el paciente



## Discusión

Como ya hemos dicho el CET es una enfermedad genética caracterizada por compromiso multisistémico. Nuestro caso presentó tumores benignos cerebrales conocidos como túberes corticales junto al antecedente de rabdomiomas cardiacos, concordando con la importante asociación entre estos dos eventos. (5,9,11) El diagnóstico ecográfico de rabdomiomas tiene similitud con la historia. (19,21,23,24) Con lo reunido podríamos sugerir que el CET sería ecográficamente detectable en el tercer trimestre de embarazo. Al igual que lo visto por otros autores las lesiones cardiacas fueron los primeros hallazgos. (5,9,11) También se constató una involución de los rabdomiomas. Está descrito que estos empiezan a regresar espontáneamente durante el primer año de vida, concordando con lo ocurrido en nuestro paciente. (25)

Otra aspecto relevante fue el síndrome de West asociado, patología epiléptica infantil que se asocia con el CET. (26) Esta encefalopatía epiléptica, caracterizada por la presencia de espasmos masivos, retardo del DPM (RDPM) y patrón electroencefalográfico de hipsarritmia –uno puede estar ausente– tiene una incidencia de 1/4000-6000 nacidos vivos, presentándose preferentemente entre los 3 a 7 meses. (27) La mayoría de estas características fue presentada por el niño. La evolución de nuestro paciente ha sido satisfactoria a la fecha.

El CET no tiene tratamiento específico y éste es sólo sintomático. Se utilizó vigabatrina, fármaco considerado por algunos estudios como droga de primera elección en pacientes pediátricos con CET que tienen espasmos asociados a síndrome de West. (28) El ácido valproico también está catalogado como droga antiepiléptica que se puede asociar en estos casos. (29)

El hecho de realizar el diagnóstico antenatal del CET permitió en este caso ayudar en el consejo genético y realizar un

mejor seguimiento y manejo de las complicaciones de este paciente, apoyando la literatura consultada. (12)

Es importante destacar el uso de las herramientas imageneológicas mostradas debido al auxilio que prestan para la pesquisa de esta enfermedad. Se ayuda de esta forma a la pesquisa de complicaciones tempranas y a la instauración de tratamiento oportuno. De esta forma, pretendemos interiorizar más al profesional médico con los métodos diagnósticos de esta patología.

## Referencias

- Gómez MR: History of the tuberous sclerosis complex. *Brain Dev.* 1995; 17: 55-57
- Lendvay TS, Marshall FF: The tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations. *J Urol* 2003; 169 (5): 1635-1642
- Roser T, Oanigrahy A, McClintock W. The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13 (1): 27-36
- Wortmann SB, Reimer A, Creemers JW, Mullaart RA: Prenatal diagnosis of cerebral lesions in tuberal sclerosis complex (TSC). Case report and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 12(2): 123-126
- Leung AK, Robson WL: Tuberous sclerosis complex: a review. *J Pediatr Health Care* 2007; 21(2): 108-114
- Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Jóźwiak S: Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(2): 189-202
- van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C et. al.: Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997; 277 (5327):805–808
- The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993; 75:1305–1315
- Kandt RS: Tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis type 1: The two most common neurocutaneous diseases. *Neurol Clin* 2003; 21(4): 983-1004
- Sweeney SM: Pediatric dermatologic surgery: A surgical approach to the cutaneous features of tuberous sclerosis complex. *Advances in Dermatology* 2004; 20: 117-135
- Roach ES, Sparagana SP: Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19 (9): 643-649
- Bader RS, Chitayat D, Kelly E et. al.: Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex. *J Pediatr* 2003; 143(5): 620-624
- Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. Morbidity associated with tuberous sclerosis: a population study. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38(2):146–155

14. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP: On the incidence of fits and mental retardation in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1991; 28(6): 395-397
15. DiMario FJ Jr: Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19(9): 650-657
16. Wiznitzer M: Autism and tuberous sclerosis. *J Child Neurol.* 2004; 19(9): 675-679
17. Plais MH, Baril JY, Leuret M: Prenatal diagnosis of a cardiac tumor resembling Bourneville's tuberous sclerosis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1985; 14(6):759-762
18. Platt LD, Devore GR, Horenstein J, Pavlova Z, Kovacs B, Falk RE: Prenatal diagnosis of tuberous sclerosis: the use of fetal echocardiography. *Prenat Diagn* 1987; 7(6): 407-411

**Contacto:**

*r\_valenlabra@med.uchile.cl*

