

# Complejo de esclerosis tuberosa

Patricia Smeyers Durá<sup>(1)</sup>, M.ª Teresa de Santos<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Área de Epilepsia Infantil. Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

<sup>(2)</sup>Unidad de Neuropediatría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Smeyers Durá P, De Santos MT. Complejo de esclerosis tuberosa. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:353-359.



## 1. INTRODUCCIÓN

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad de origen genético, caracterizada por una predisposición para la formación de tumores benignos (hamartomas) en múltiples órganos. Los órganos más comúnmente afectados son el cerebro, la piel, los riñones, la retina, el corazón y los pulmones.

La enfermedad afecta por igual a ambos sexos y a todos los grupos étnicos, con una incidencia de 1 caso por cada 5800 recién nacidos y una prevalencia estimada de entre 6,8 y 12,4 casos por cada 100 000 habitantes.

## 2. ETIOPATOGENIA

La herencia del CET es autosómica dominante y es debida a mutaciones en los genes *TSC1* (situado en el cromosoma 9q34) y *TSC2* (situado en el cromosoma 16p13), los cuales codifican por las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente. Estas dos proteínas son clave en la cascada de señales PI3K/PKB (Akt)/mTOR/S6K, que regula la captación de nutrientes, el tamaño celular y la proliferación celular. Las mutaciones que ocasionan la ausencia o disfunción de la hamartina o la tuberina dan lugar a una

pérdida del control proliferativo por activación permanente del receptor de la rapamicina en los mamíferos (mTOR).

La mutación se define como patogénica cuando claramente inactiva la función de *TSC1* o *TSC2*. El gen *TSC1* causa la enfermedad en un menor porcentaje de casos y está asociado a las formas más benignas de esta, mientras que el fenotipo asociado a mutaciones en el gen *TSC2* es más grave. Dos tercios de los pacientes presentan mutaciones esporádicas, un tercio muestra mutaciones heredadas y en un 10-25% de los pacientes no se encuentra la mutación.

## 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

### 3.1. Criterios clínicos

La enfermedad se diagnostica en base al cumplimiento mínimo de criterios clínicos consensuados. Como habitualmente hay una amalgama de síntomas y órganos afectados, se habla de complejo de esclerosis tuberosa (CET).

#### 3.1.1. Criterios mayores

- Máculas hipopigmentadas ( $\geq 3$  de al menos 5 mm de diámetro).

- Angiofibromas ( $\geq 3$ ) o placas fibrosas café-lílicas.
- Fibromas ungueales ( $\geq 2$ ).
- Placas de Shagreen (lesiones cutáneas en forma de piel arrugada y gruesa).
- Hamartomas retinianos múltiples.
- Displasias corticales.
- Nódulos subependimarios.
- Astrocitoma subependimario de células gigantes.
- Rabdomioma cardíaco.
- Linfangioleiomiomatosis pulmonar.
- Angiomiolipomas renales.

### 3.1.2. Criterios menores

- Lesiones de piel “en confeti”.
- Manchas en el esmalte dentario.
- Fibromas intraorales.
- Manchas acrómicas retinianas.
- Quistes renales múltiples.
- Hamartomas no renales.

**Diagnóstico definitivo clínico:** dos criterios mayores o uno mayor y con  $\geq 2$  criterios menores.

**Diagnóstico posible clínico:** o uno mayor o  $\geq 2$  menores.

## 3.2. Diagnóstico genético

Está indicado en todos aquellos pacientes con diagnóstico clínico de CET, para su confirmación y determinación del perfil genético de afectación. El estudio genético se realizará con la siguiente técnica: extracción de ADN a partir de sangre periférica. Análisis de la región codificante de los dos genes implicados en la enfermedad, *TSC1* y *TSC2*, por secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés). Las variantes identificadas susceptibles de ser patológicas se confirman mediante amplificación por PCR con primers específicos y posterior secuenciación por Sanger.

En los casos en los que no se encuentren mutaciones mediante secuenciación, se realizará un análisis por MLPA (*Multiplex ligation-dependent probe amplification*) para la detección de grandes reordenamientos (grandes deleciones/duplicaciones) no detectables por secuenciación.

Se establecen las siguientes situaciones en las que se hará una ampliación del diagnóstico genético:

- **Caso índice en paciente pediátrico.** El estudio genético se realizará a los padres y, si estos son negativos, no será necesario hacer el estudio a los hermanos a menos que presenten clínica.
- **Gestación en padres no portadores de la mutación identificada en un hijo.** Se ofrecerá diagnóstico prenatal mediante amniocentesis por el riesgo de mosaicismo en línea germinal (3%).
- **Caso índice en paciente adulto.** Los adultos positivos tienen un riesgo de transmisión

a la descendencia del 50%, por ello se les ofrecerá diagnóstico prenatal o diagnóstico genético preimplantacional.

- Ofrecer diagnóstico genético mediante amniocentesis si la edad gestacional (EG) es adecuada (estudio de genes *TSC1* y *TSC2*).
- Ofrecer resonancia magnética (RM) fetal para estudio neurológico si la EG es avanzada y no es posible la amniocentesis (tercer trimestre).

#### 4. MANEJO Y TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS POR ÓRGANOS

El CET presenta una cronología de aparición sintomática relacionada con la edad que puede ser detectada prenatalmente y que se resume en la **Figura 1**.

##### 4.1. Cardiológicas

###### 4.1.1. Valoración cardiológica prenatal

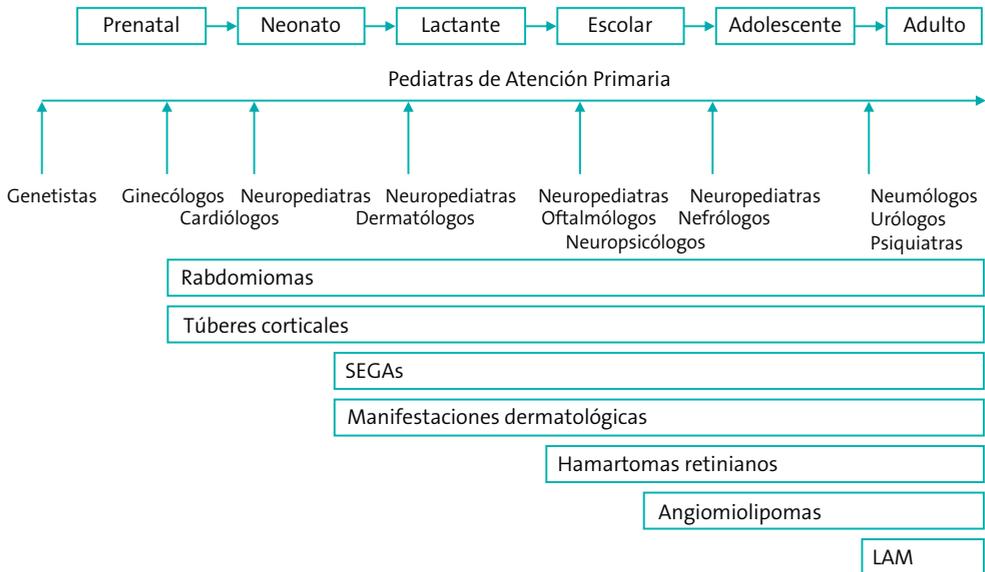
Detección de tumoraciones cardiacas con sospecha de rabdomiomas (realización de ecocardiografía fetal) y:

###### 4.1.2. Valoración cardiológica posnatal

Los rabdomiomas cardiacos son tumores benignos que tienden a desaparecer. No requieren ningún tipo de tratamiento salvo cuando producen obstrucción significativa en senos de entrada o tractos de salida ventriculares, o arritmias no benignas.

Si existe diagnóstico inicial de tumoraciones cardiacas compatibles con rabdomiomas:

**Figura 1.** Cronología de aparición sintomática en CET.



- Ecocardiografía y electrocardiograma (ECG) como métodos de *screening*, especialmente en pacientes < 3 años.
- Si no hay afectación cardiaca, controles a sugerir desde la unidad de Neuropediatría y ECG cada 3-5 años en pacientes asintomáticos para detectar trastornos del ritmo cardiaco.

## 4.2. Cerebrales

Los síntomas principales son crisis epilépticas (80-90%), que en más del 60% son farmacorresistentes, trastornos neurocognitivos (80%) y alteraciones del sueño.

### 4.2.1. Epilepsia

- Espasmos infantiles. El debut de la epilepsia en el CET puede ser con espasmos infantiles, que pueden ocurrir hasta en 1/3 de los casos. El fármaco de elección en estos casos es la vigabatrina; si este fracasa, se debe probar con ACTH.
- Se recomienda adiestramiento de los padres en la detección precoz de crisis sutiles y espasmos infantiles.
- Otro tipo de crisis epilépticas deben tratarse según las pautas habituales para crisis.
- Existe una recomendación con respecto a las alteraciones electroencefalográficas del tipo de descargas ictales sin correlato clínico claro: iniciar tratamiento con antiepilépticos en los 2 primeros años de vida de forma preventiva.
- En caso de presentar una epilepsia refractaria se recomienda derivar el paciente a la unidad especializada de epilepsia.

## Electroencefalograma (EEG)

En edad pediátrica se recomienda realizar un registro electroencefalográfico de vigilia y sueño al diagnóstico y cada 2 meses hasta los 24 meses. Si hay dudas acerca de la existencia clara de crisis epilépticas o la presencia de trastornos neuropsiquiátricos asociados a CET (TAND), se debe realizar vídeo-EEG de 24 horas para descartar crisis subclínicas.

## Estudios con RM cerebral

- Se recomienda realizar RM al diagnóstico de sospecha de CET para valorar el cumplimiento de criterios diagnósticos mayores.
- Posteriormente, en pacientes asintomáticos y con el objetivo de detectar precozmente el astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA por sus siglas en inglés), se recomienda realizar RM en periodos entre 1 y 3 años (en función de la evolución clínica) hasta la edad de 25 años. A partir de esta edad ya no se recomienda realizar RM cerebrales de forma rutinaria en ausencia de nueva clínica neurológica, siempre y cuando no presenten un SEGA.
- Los pacientes con SEGA asintomático durante la infancia deben hacerse controles periódicos (cada 3 años) de RM cerebral durante la edad adulta para asegurarse que no hay crecimiento.

### 4.2.2. TAND (TSC-associated neuropsychiatric disorders)

Se denomina TAND a la existencia de alteraciones de conducta, trastorno del espectro au-

tista (TEA), discapacidad intelectual, trastornos psiquiátricos o alteraciones neuropsicológicas y del aprendizaje asociados a CET.

- Se recomienda que todos los pacientes sean evaluados con la *TAND-check list* (versión española).
- Todos los pacientes pediátricos diagnosticados de CET, deben de ser evaluados psicológicamente para tener una exploración neuropsicológica basal.
- Signos *TAND-like* pueden también presentarse en pacientes con CET que presentan SEGA, epilepsia refractaria o fallo renal. Por tanto, ante sintomatología neuropsiquiátrica, se deben descartar este tipo de problemas.
- Evaluaciones neuropsicológicas en los casos de CET para el despistaje de TAND. Se recomiendan evaluaciones neuropsicológicas de forma periódica:
  - A la edad de 3-4 años para el diagnóstico de TEA.
  - A la edad de 7-8 años para despistaje de trastornos de aprendizaje / valoración psicométrica.
  - En el adolescente y previa al alta para valoración de alteraciones conductuales/psiquiátricas/neuropsicológicas.

#### 4.2.3. Trastornos de sueño

Son muy frecuentes y contribuyen a empeorar el pronóstico cognitivo y social.

#### 4.3. Renales

La aparición de angiomiolipomas renales ocurre de forma característica en la adolescencia. Previamente, lo usual es la aparición de quistes renales. No obstante, hay que establecer una vigilancia nefrológica durante toda la etapa infantil.

- **Seguimiento por imagen.** Ecografía abdominal al diagnóstico y anualmente durante la edad pediátrica. Si en la ecografía aparecen alteraciones, hacer RM basal aprovechando un control de RM craneal. En la edad adulta, realizar ecografía anual y RM cada 3 años. En aquellas lesiones > 3 cm se recomienda realizar un angio-TAC para el estudio vascular y posteriormente seguimiento individualizado.
- Para angiomiolipomas (AML) con riesgo de sangrado ( $\geq 3$  cm) se debe valorar el inicio de tratamiento con **everólimus** como primera opción terapéutica. La actitud conservadora en AML por encima de 3 cm es una opción para discutir con el paciente, dado el riesgo que conlleva de sangrado espontáneo. La embolización es la técnica de elección en caso de sangrado agudo. Si no se dispone de medios, se realizará nefrectomía parcial o total.
- **Control** periódico de la **tensión arterial** (TA) y control anual de la **función renal**.
- En los casos en que haya duda diagnóstica con lesiones neoplásicas tras las pruebas de imagen, se debería valorar la posibilidad de realizar una biopsia.

#### 4.4. Pulmonares

- Los pacientes con riesgo de presentar linfangioleiomiomatosis (LAM) son mujeres > 18 años. En estas pacientes se recomien-

da realizar estudio de función pulmonar y TAC de alta resolución al diagnóstico y cada 5-10 años si la paciente permanece asintomática, o en el momento en que presente síntomas.

- En pacientes no de riesgo (varones y mujeres < 18 años), estas pruebas deben realizarse en caso de presentar síntomas.

#### 4.5. Dermatológicas

- Varias lesiones dermatológicas constituyen criterios diagnósticos mayores y suelen ser el síntoma guía más frecuente en la detección del CET. Las manchas hipopigmentadas típicas pueden estar presentes al nacimiento o con más frecuencia en el primer mes de vida. Alrededor de la pubertad comienzan a aparecer angiomiobromas faciales.
- El examen dermatológico debe hacerse al diagnóstico y anualmente.
- El tratamiento de elección para angiomiobromas faciales es el sirólimus tópico.

#### 4.6. Oftalmológicas

Evaluación oftalmológica con fondo de ojo al diagnóstico. Posteriormente valorar evaluación periódica según la sintomatología y los hallazgos.

#### 4.7. Odontológicas

Examen odontológico al año de vida y cada 6 meses. A la edad de 7 años, ortopantomografía.

## 5. TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Existe actualmente indicación de tratamiento con inhibidores de vía mTor, concretamente everólimus en angiomiolipoma (AML) renal asociado con complejo de esclerosis tuberosa (CET), en astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) asociado con CET y en epilepsia no controlada en terapia añadida a otros fármacos antiepilépticos.

### 5.1. Posología

- AML renal asociado con CET. La dosis recomendada de everólimus es de 10 mg, una vez al día.
- SEGA asociado con CET. Las dosis oscilan entre 2,5 mg y 7,5 mg, dependiendo de la superficie corporal con controles de niveles deseables de 5-10 µg/ml.
- En epilepsia refractaria, los niveles deben estar en 5-15 µg/ml hasta conseguir el control de la crisis.

### 5.2. Controles durante el tratamiento

Hay que controlar función renal proteinuria, glucosa, lípidos en sangre y hemograma, al inicio y de forma seriada, así como los niveles en sangre.

## 6. MANEJO EN ATENCIÓN PRIMARIA

El niño con CET es un paciente complejo pluripatológico que requiere siempre un manejo multidisciplinar hospitalario y en Atención Primaria. Es necesario el conocimiento de los problemas específicos en su evolución que

puede sufrir este paciente, entre los que destacan tres:

- Convulsiones febriles y afebriles.
- Trastornos cognitivo-conductuales.
- Trastornos de sueño.

Además, aquellos pacientes en tratamiento con everólimus, dado su efecto inmunosupresor, son de especial vigilancia en caso de infecciones intercurrentes. El manejo óptimo de estos pacientes debe ser una interrelación Atención Primaria-Atención Especializada permanente, con el fin de detectar precozmente exacerbaciones clínicas o nueva sintomatología.

## BIBLIOGRAFÍA

- Camposanto S, Majar P, Halpern E, Thiele E. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia*. 2008;49:1186-91.
- Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, Graf N, Von Kries R, Heinrich, *et al*. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:117.
- Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, Brandt C, Kohrman MH, Wong M, *et al*. Everolimus dosing recommendations for tuberous sclerosis complex-associated refractory seizures. *Epilepsia*. 2018;59:1188-97.
- Kalantari B, Salamon N. Neuroimaging of tuberous sclerosis: spectrum of pathologic and frontiers in imaging. *Am J Roentgenol*. 2008;190:W304-9.
- Krueger DA, Care MM, Holland K, Agrícola K, Tudor C, Mangeshkar P, *et al*. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;363:1801-11.
- 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.
- Kwiatkowski DJ, Manning BD. Tuberous Sclerosis: a GAP at the crossroads of multiple signaling pathways. *Hum Mol Genet*. 2005;14:251-8.
- Northrup H, Koenig MK, Pearson DA, Au KS, Adam MP, Ardinger HH, *et al*. Tuberous sclerosis complex. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA (eds.). *GeneReviews*® [en línea]. Seattle (WA): Universidad de Washington, Seattle; 1993-2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/>
- 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.
- Staley BA, Vail EA, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex: diagnostic challenge, presenting symptoms, and common missed signs. *Pediatrics*. 2011:9011-17.

