

# Niño de 20 meses con máculas hipocrómicas y convulsiones refractarias

ELIZABETH Y. SAPIA<sup>a</sup>, FLORENCIA VILLEGAS<sup>b</sup>, MARÍA LUJÁN GÓMEZ<sup>c</sup>, PATRICIA PASCUAL<sup>f</sup>,  
DAIANA LIFSCHITZ<sup>d</sup>, LUISINA LOSÍ<sup>d</sup>, CECILIA M. SELINGER<sup>a</sup> y MÓNICA DASTUGUE<sup>a</sup>

## RESUMEN

El complejo esclerosis tuberosa (CET) es una condición de origen genético con patrón de herencia autosómica dominante y compromiso multisistémico, caracterizado por una diversidad de manifestaciones clínicas. Su incidencia de 1 en 6000 nacimientos. Se produce por mutaciones de los genes TSC1 que mapea en el cromosoma 9q34 y TSC2 en el cromosoma 16p13.3. El 50% de los casos son espontáneos debido a mutaciones de novo. El 100% de los pacientes muestran manifestaciones cutáneas, el 85% de los niños afectados exhiben manifestaciones neurológicas que por su gravedad, constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad. El 67% de los recién nacidos con el CET presentan rabiomas cardíacos.

Se presenta el caso de un niño de 20 meses de edad, con convulsiones refractarias al tratamiento asociadas a máculas hipocrómicas generalizadas en piel, llegando al diagnóstico de complejo de esclerosis tuberosa.

**Palabras clave:** complejo esclerosis tuberosa, epilepsia refractaria.

## ABSTRACT

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a genetic condition with autosomal dominant inheritance pattern and multisystem involvement, characterized by a variety of clinical manifestations. The incidence of 1 in 6000 births. It is caused by mutations in the TSC1 genes mapping to chromosome 9q34 and TSC2 on chromosome 16p13.3. 50% of cases are due to mutations spontaneous de novo. 100% of patients show skin manifestations, 85% of affected children exhibit neurological manifestations which by their gravity, are the leading cause of morbidity and mortality. 67% of newborns with cardiac rhabdomyomas CET present.

A child 20 months of age is presented, which manifests hypochromic macules on skin associated with generalized seizures refractory to treatment, reaching the diagnosis of tuberous sclerosis complex.

**Keywords:** tuberous sclerosis complex, refractory epilepsy.

## INTRODUCCIÓN

El Complejo de Esclerosis Tuberosa (CET) es una entidad genética multisistémica, caracterizado por lesiones que afectan a órganos tan variados como cerebro, piel, riñones, corazón y pulmones,<sup>1-2</sup> se caracteriza por presentar múltiples tumores benignos. Su tríada clásica es angiofibromas, deficiencia intelectual y convulsiones. Se trata de un trastorno en la diferenciación y proliferación celular hereditario, caracterizado por la formación de tumores hamartomatosos benignos: neurofibromas y angiofibromas localizados en diferentes órganos. Afecta comúnmente al SNC y exhibe una combinación de signos y síntomas, entre los que se encuentran espasmos epilépticos infantiles, epilepsia refractaria, trastornos neurocognitivos, autismo, anomalías de la piel y enfermedades renales.<sup>1</sup> La penetrancia de la enfermedad es del 100%, y la expresividad variable, incluso dentro de una misma familia.

## Consideraciones etiopatogénicas y genéticas de la enfermedad

El CET es un trastorno que resulta de las mutaciones en uno de dos genes: el gen TSC1 (cromosoma 9q34) produce una proteína llamada hamartina, o el gen TSC2 (cromosoma 16p13.3) que produce la proteína tuberina. Los genes TSC1 y TSC2 codifican proteínas que modulan la función celular a través de la vía enzimática m-TOR, regulando funciones básicas para el cerebro en desarro-

a. Unidad 8 Clínica Pediátrica.

b. Servicio de Genética.

c. Jefe de Residentes Clínica Pediátrica.

d. Residente de Primer Año Clínica Pediátrica.

llo como la migración neuronal, la laminación cortical, la sinaptogénesis, la plasticidad sináptica, la arborización de las espinas dendríticas y la axonogénesis. Las alteraciones en la maduración cerebral del CET, que se produce por disregulación y desinhibición de la vía mTOR, explicarían que determinadas mutaciones de TSC1 o TSC2 originen autismo en ausencia de epilepsia.<sup>2,3</sup> En la actualidad, se concede un papel etiopatogénico a la vía enzimática mTOR en las manifestaciones neurológicas y las anomalías neuropatológicas del CET, con un papel primordial en la génesis del autismo.

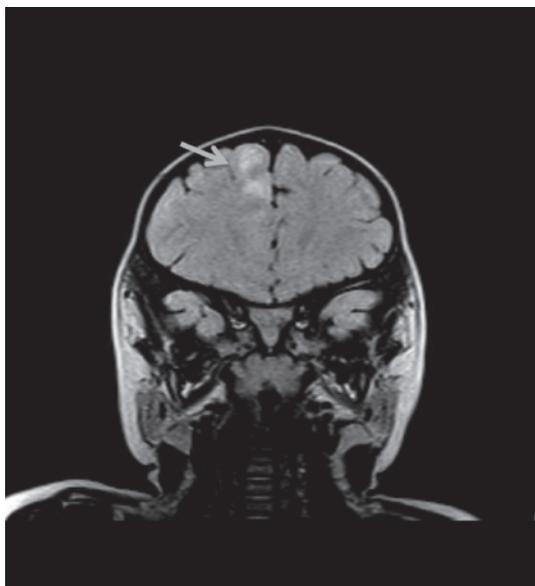
Las manifestaciones clínicas dependen de la edad del paciente, los órganos afectados y la gravedad de las lesiones;<sup>4</sup> siendo extremadamente heterogénea, incluso dentro de una misma familia, lo cual explica desde casos con retardo psicomotor grave y epilepsia incapacitante hasta otros en los que la inteligencia es normal y sin otra afectación clínica. Existe mayor probabilidad de deterioro cognitivo cuanto más precoz sea el inicio de los síntomas de esta enfermedad.

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son la principal causa de morbilidad y mortalidad; la enfermedad renal es la segunda causa principal de muerte temprana. La gravedad del CET es muy variable.

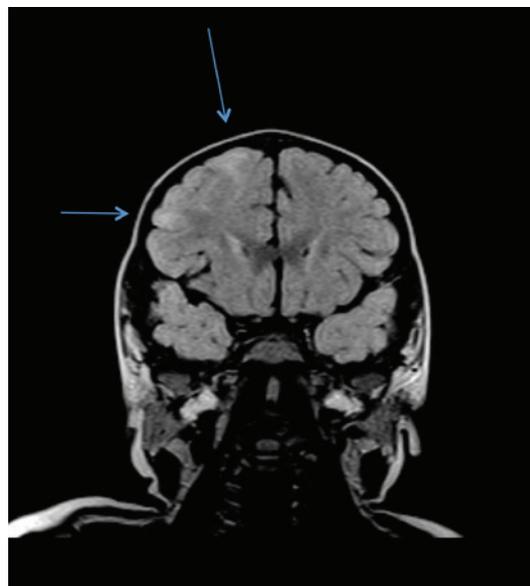
Debido a la gran variabilidad de expresión clínica y gravedad, el diagnóstico del CET puede ser difícil, se establece principalmente por la clínica, identificando los criterios mayores y menores. Las pruebas de biología molecular no son rutinarias en el estudio de la enfermedad, sin embargo, constituyen un elemento adicional que permite brindar un adecuado asesoramiento genético y establecer cierto grado de pronóstico clínico.<sup>5</sup>

El tratamiento, consiste en el control de las crisis y un seguimiento de las lesiones asociadas que existan, ante la presencia de convulsiones<sup>5</sup> se administra vigabatrina y otros fármacos antiepilépticos, y en ocasiones practicarse neurocirugía cuando el tamaño provoca síntomas neurológicos que amenazan la vida como el caso del astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA). En angiomiolipomas localizados en riñón, mayores de 3,5 a 4,0 cm se practica embolización de la arteria renal o cirugía conservadora renal. El mejor conocimiento de los mecanismos patogénicos involucrados en la actuación de la vía mTOR, ayuda a seleccionar terapéuticas específicas y más eficaces. Los fármacos antagonistas de la vía mTOR, como rapamicina y everolimus, presumen una nueva vía terapéutica para pacientes con CET.

**Figuras 1 y 2. Región córtico-subcortical: se observaron alteraciones focales de la señal hipertintensas en la técnica FLAIR. Tienen morfología e intensidad de señal variable**



**Figura 2**



## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino 20 meses de edad, sin antecedentes personales ni familiares a destacar. Consulta en reiteradas oportunidades a centro de salud durante 3 meses por episodios de hipotonía generalizada, retrodesviación de la mirada y pérdida de conocimiento. Se descarta causa cardiológica y se asume síndrome convulsivo por lo que se indica fenobarbital sin respuesta favorable.

Por aumento de la frecuencia de dichos episodios concurre al hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, en donde se decide su internación. Al momento del ingreso, el paciente se encuentra en buen estado general, afebril, conectado reactivo. Llama la atención la presencia de múltiples máculas hipopigmentadas de distintos tamaños, en hoja de fresno distribuidas en tronco y miembros. Las mismas habían sido estudiadas por servicio de dermatología de otro hospital con diagnóstico de vitiligo.

Con diagnóstico presuntivo de esclerosis tuberosa, se realiza resonancia magnética que evidencia tuberosidades corticales y subependimarias (Figura 1, 2, 3, 4). El electroencefalograma informa trazado de sueño desorganizado, con foco occipital derecho de alta frecuencia de descarga. Los exáme-

nes de laboratorio: hemograma, química, estado ácido base y perfil metabólico básico, normales.

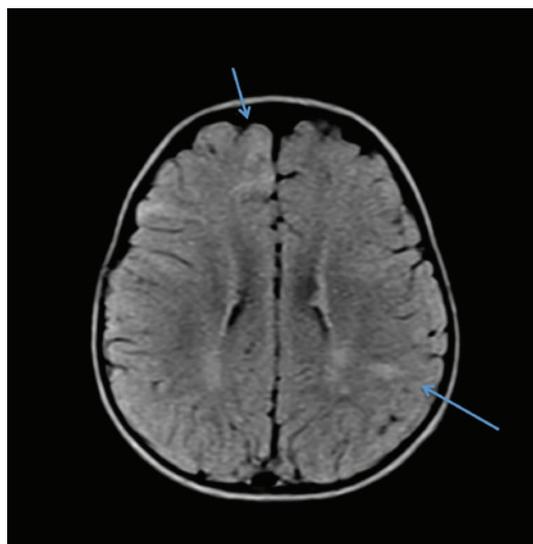
Ante la confirmación del diagnóstico se completa el estudio con: valoración cardiológica, fondo de ojo, ecografía abdomino-renal con resultados normales. Además el paciente es valorado por el servicio de dermatología del hospital, donde las máculas hipopigmentadas (Figura 5) se comprueban con la lámpara de Wood.

Se inicia tratamiento anticonvulsivante con ácido valproico, con escasa respuesta ya que el paciente continua con convulsiones, por lo que se agrega clobazán, obteniéndose así buena respuesta. Al egreso hospitalario continúa seguimiento ambulatorio multidisciplinario.

**Figura 3. Región córtico-subcortical de ambos hemisferios cerebrales: se observaron alteraciones focales de la señal hipertintensas en la técnica de FLAIR. Tienen morfología e intensidad de señal variable.**



**Figura 4. Se observa alteración de señal en región subependimaria de la cabeza del núcleo caudado izquierdo**



**Figura 5. Máculas hipocrómicas objetivada en lámpara de Wood**



## DISCUSIÓN

El CET es una entidad de causa genética caracterizada por una diversidad de signos y síntomas. Las manifestaciones cutáneas más frecuentes son las máculas hipomelanóticas, encontradas en más del 90% de los pacientes.<sup>1,7,8</sup> Son el signo dermatológico más común, desde el período neonatal aparecen en forma de hoja de fresno en tronco y extremidades.<sup>1,5,6,9</sup> En este paciente estuvieron presentes en dorso, abdomen, miembros inferiores y glúteo. Estos hallazgos coinciden con un importante reporte de esta patología.<sup>10</sup>

Las complicaciones renales son la segunda causa de mortalidad, siendo el angiomiolipoma la lesión más común ocurriendo en 75-80% en niños mayores de 10 años.<sup>10</sup> Los rabdomiomas cardíacos, presentes en dos tercios de los recién nacidos con CET son usualmente múltiples y asintomáticos.<sup>9,11</sup>

La epilepsia es la secuela más común e importante,<sup>1</sup> siendo la complicación que más afecta la calidad de vida. Un 92% de los enfermos presenta convulsiones y más del 70% debuta antes de los 2 años de vida.<sup>12</sup> Presenta también discapacidad intelectual en el 50% de los pacientes,<sup>13</sup> observándose correlación entre este deterioro a nivel neurológico y el desarrollo de tres tumores cerebrales característicos: tubérculos corticales, nódulos subependimarios y astrocitomas de células gigantes.<sup>9, 11</sup> En el caso presentado, el motivo de consulta fueron episodios de hipotonía generalizada con retro desviación de la mirada y somnolencia posterior. Interpretándose como convulsiones secundarias a la presencia de tuberomas, lesiones cerebrales características de esta patología, con distribución cortical, así como nódulos subependimarios, los cuales fueron identificados a través de

**Tabla 1. Criterios diagnósticos<sup>15</sup>**

- **Diagnóstico de certeza:** dos criterios mayores o uno mayor más dos menores.
- **Diagnóstico probable:** un criterio mayor más uno menor.
- **Diagnóstico posible:** un criterio mayor o dos menores.

### Criterios mayores

- Tres o más máculas hipomelanóticas
- Angiofibromas faciales o placas frontales
- Fibromas ungueales o periungueales no traumáticos
- Linfangioleiomatosis
- Angiomiolipoma renal
- Rabdomioma cardíaco, único o múltiple
- Hamartomas nodulares retinianos múltiples
- Tuberes corticales
- Nódulos subependimarios (SEN)
- Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA)
- Placas de Shagreen

### Criterios menores

- Quistes renales múltiples
- Fibromas gingivales
- Hamartomas no renales
- Múltiples marcas en el esmalte dentario distribuidos al azar
- Quistes óseos
- Lesiones cutáneas en confeti (múltiples maculas hipomelanóticas de 1-2 mm)
- Pólipos rectales hamartomatosos
- Placas a crómicas retinianas
- Líneas de migración radial en la sustancia blanca cerebral

Fuente: JANO 19-25 de octubre 2007. N° 1.667. www.jano.es

Enfermedades neurocutáneas. D. Martín Fernández-Mayoralas, A. Fernández-Jaén, B. Calleja-Pérez y N. Muñoz-Jareño

resonancia magnética cerebral (Figura 1, 2, 3, 4). Los trastornos del desarrollo son habituales, sobre todo el autismo, su porcentaje en pacientes con CET es variable: 25-50%.<sup>14</sup>

El examen del paciente y los estudios complementarios realizados confirmaron el diagnóstico. También se le ofreció consejo genético y evaluación de la familia del niño, en búsqueda de otros miembros afectados por la enfermedad, pero ninguno de ellos presentó factores de riesgo.

Es importante resaltar que no todos los rasgos están presentes en el momento del nacimiento y por el contrario, comienzan a manifestarse en diferentes etapas de la vida; por lo tanto, el seguimiento clínico de los pacientes con signos que sugieren esta condición o con componente genético asociado, son indispensables para tomar las conductas apropiadas en el momento indicado.

El diagnóstico de CET puede ser dificultoso debido a la gran variabilidad de la expresión clínica y gravedad de la enfermedad. Los estudios por imágenes han permitido identificar las lesiones que caracterizan esta entidad. El diagnóstico se establece inicialmente por la clínica, identificando criterios mayores y menores. (Tabla 1).

Teniendo en cuenta los criterios diagnósticos, el paciente en cuestión presenta clínicamente máculas hipocrómicas y tumores cerebrales: túberes corticales y nódulos subependimarios, con lo que se establece diagnóstico definitivo de complejo de la esclerosis tuberosa, ya que están presentes tres criterios mayores.

Para el seguimiento longitudinal de estos pacientes se requiere:

- Tomografía o resonancia magnética cerebral cada uno a tres años para niños y adolescentes;
- Ecografía renal cada seis meses en pacientes en los que se hayan detectado angiomiolipomas pequeños (<3,5 a 4,0 cm de diámetro), en ausencia de angiomiolipomas renales, se realizará ecografía cada uno a tres años; y se reserva la tomografía o resonancia magnética renal si los tumores son grandes o numerosos.
- Ecocardiografía, ante la presunción clínica; tomografía de tórax a mujeres con CET, al menos una vez después de 18 años de edad o si los síntomas pulmonares indican.

- Evaluaciones del desarrollo neurológico durante la infancia, en respuesta a las dificultades educativas o del comportamiento en los niños.<sup>16</sup>

En la actualidad el mejor conocimiento de los mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo de autismo en el CET, principalmente la actuación de la vía mTOR en la sinaptogénesis, la plasticidad sináptica y la epileptogénesis, puede ayudar en la selección de dianas terapéuticas específicas y realizar, así, estrategias de tratamiento más eficaces. Los fármacos antagonistas de la vía mTOR, como rapamicina y everolimus, suponen una nueva vía terapéutica para los pacientes con autismo y CET, ya que podría modular o revertir el desarrollo de la semiología autista, principalmente si se realiza el tratamiento médico antes de los 2-3 años de edad.

También se incluye el uso de los inhibidores de la vía enzimática mTOR en los protocolos habituales de tratamiento de los astrocitomas subependimarios de células gigantes, con la consideración de ser una terapéutica dirigida al origen del problema.<sup>17</sup>

## CONCLUSIÓN

Es necesario enfatizar la importancia del diagnóstico precoz de esta patología, teniendo en cuenta que el mismo se basa en primer término en criterios clínicos. Se sospecha ante la presencia de un paciente con crisis epilépticas asociadas a alteraciones cutáneas y/o a un déficit intelectual. Un diagnóstico oportuno y temprano permite el adecuado seguimiento clínico multidisciplinario, proponer el estudio de los padres y poder realizar un asesoramiento genético a la familia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Roach ES, Gómez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference revised clinical diagnostic criteria. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. The Tuberous sclerosis. *J Child Neurol* 1998;1:624-8.
2. Tomasoni R, Mondino A. The tuberous sclerosis complex balancing proliferation and survival. *Biochem Soc Trans* 2011;39:466-71.
3. Weichhart T. Mammalian target of rapamycin: a signaling kinase for every aspect of cellular life. *Methods Mol Biol* 2012;821:1-14.
4. Torres V, Contreras GA, Serrano N, Páez MC, Guzmán MC. Complejo de la esclerosis tuberosa, revisión de tema y presentación de caso. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2011;19:76-81.

5. Haslam RHA. Neurocutaneous syndromes. En: R.M. Kliegman, R.E. Behrman, H.B. Jenson, B.F. Stanton (editores) Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Saunders Elsevier. Philadelphia; 2007. pp.130-310.
6. Osborne J, Merrifield J, O'Callaghan F. Tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 2008;93:728-31.
7. Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex. *Ann NY Acad Sci* 2010;1184:87-105.
8. Leung AK, Robson WL. Tuberous sclerosis complex: a review. *J Pediatr Health Care* 2007;21(2):108-114.
9. Serrano MJ, Ramírez RG, Vaca GS, Hernández A. Informe de cuatro casos. *Rev Med IMSS* 2003;41(6):517-19.
10. Gamzu R, Achiron, Hegesht J. Evaluating the risk of tuberous sclerosis in cases with prenatal diagnosis of cardiac rhabdomyoma. *Prenat Diagn* 2002;22:1044-7.
11. Verhaaren HA, Vanakker O, De Wolf D. Left ventricular outflow obstruction in rhabdomyoma of infancy: metaanalysis of the literature. *J Pediatr* 2003;143(2):620-4.
12. Dimario FJ. Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004;19(9):650-7.
13. Wiznitzer M. Autism and tuberous sclerosis. *J Child Neurol* 2004;19(9):675-9.
14. Prats-Viñas JM. Facomatosis que cursan con manchas acrómicas, esclerosis tuberosa de Bourneville. Criterios diagnósticos y protocolo de seguimiento. *Rev Neurol* 1996;24:1056-59.
15. Curatolo P. Tuberous Sclerosis complex. From basic science to clinical phenotypes. En: Curatolo P, editor. International Review Of Child Neurology Series. Londres: Mac Keith Press; 2003. p.1-314.
16. Crino PB. mTOR: a pathogenic signaling pathway in developmental brain malformations. *Trends Mol Med* 2011;17:734-42. Chu-Shore CJ, Major P, Camposando S. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010;51:1236.
17. García-Peñas JJ, Carreras-Sáez I. Autismo, epilepsia y esclerosis tuberosa: un modelo de conexión funcional a través de la vía mTOR. *Rev Neurol* 2013;56(Supl 1):S153-61.

Texto recibido: abril 2016

Aprobado: mayo 2016

Forma de citar: *Máculas hipocrómicas y convulsiones refractarias*