

## ASPECTOS CLÍNICOS Y GENÉTICOS DEL COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA

Francisco Cammarata-Scalisi (1), María Angelina Lacruz-Rengel (2),  
Frances Stock (3), Concha Vidales (4), Michele Callea (5)

Recibido: 1/2/2017

Aceptado: 18/3/2017

### RESUMEN

El complejo esclerosis tuberosa (OMIM #191100 y #613254) es un trastorno multisistémico que presenta un patrón de herencia autosómico dominante y se caracteriza por la presencia de crecimiento de hamartomas en cerebro, ojos, piel, riñones, corazón y pulmón. Se debe a la mutación heterocigótica en uno de los dos genes supresores de tumor TSC1 (OMIM #605284) y TSC2 (OMIM #191092). Las proteínas codificadas de estos genes forman un complejo que controla el crecimiento celular a través de mecanismos que incluyen la inhibición de la vía de señalización de la diana de rapamicina en las células de mamífero. Es por ello, que la comprensión de la fisiopatología de la entidad ha llevado al desarrollo de opciones terapéuticas para sus diversas manifestaciones. Además, se requiere un equipo multidisciplinario familiarizado en la evaluación clínica, siguiendo las recomendaciones para optimizar y estandarizar los sistemas de vigilancia de los pacientes con el objeto de garantizar una mejor calidad de vida y poder brindar un oportuno asesoramiento genético.

Palabras Clave: complejo esclerosis tuberosa, clínica, genética, tratamiento.

**Clinical and genetic aspects of Tuberous sclerosis complex.**

### SUMMARY

Tuberous sclerosis complex (OMIM #191100 and #613254) is a multisystem disorder that presents an autosomal dominant pattern of inheritance and is characterized by the presence of hamartomas in brain, eyes, skin, kidneys, heart and lungs. It is due to a heterozygous mutation in one of the two tumor suppressor genes TSC1 (OMIM #605284) and TSC2 (OMIM #191092). The encoded proteins of these genes form a complex that controls cell growth by mechanisms that include inhibition of the signaling pathway of the rapamycin target of mammalian cells. It is for this reason that the understanding of the pathophysiology of this entity has led to the development of therapeutic options for its various manifestations. In addition, a multidisciplinary team familiarized with the clinical evaluation is required, following the recommendations to optimize and standardize surveillance systems for these patients in order to guarantee a better life quality and provide timely genetic counseling.

Keywords:tuberous sclerosis complex, clinical, genetic, treatment.

## INTRODUCCIÓN

El complejo esclerosis tuberosa (CET, OMIM #191100 y #613254) es un trastorno multisistémico que presenta un patrón de herencia autosómico dominante (1). Se caracteriza por la presencia de crecimiento de hamartomas en cerebro, ojos, piel, riñones, corazón, pulmón e infrecuentemente en hígado (1-3). Presenta una penetrancia casi completa y la expresividad es variable (2), incluso en gemelos monocigóticos afectados (4). Se debe a la mutación heterocigótica en uno de los dos genes supresores de tumor identificados como causa de la entidad, el TSC1 (OMIM #605284) localizado en 9q34, que codifica a la hamartina y el TSC2 (OMIM #191092) localizado en 16p13, que codifica a la tuberina (1-3). Estas proteínas forman un complejo que controla el crecimiento celular

a través de mecanismos que incluyen la inhibición de la vía de señalización de la diana de rapamicina en las células de mamífero (mTOR, por sus siglas en inglés) (1,4). Esta última es una serina-treoninaquinasa que regula diferentes e importantes aspectos de la función de las células de mamíferos (5), entre ellos el crecimiento celular, así como los procesos anabólicos en respuesta a factores de estimulación de crecimiento y nutrientes (4).

La pérdida de función de los genes tuberina y hamartina se presenta como disregulación del crecimiento celular. Afecta a las diferentes capas germinales causando los hamartomas en diferentes órganos (2). Es por ello, que la comprensión de la fisiopatología del CET ha llevado al desarrollo de los medicamentos dirigidos a inhibir la vía de mTOR que han sido aprobados para tratar sus diversas manifestaciones (1).

## GENÉTICA

La realización del estudio molecular no es necesaria para el diagnóstico del CET. Sin embargo, en los casos que no son claros por criterios clínicos, las pruebas genéticas pueden ayudar a establecerlo. Según los criterios actuales, incluso en ausencia de cualquier signo o síntoma de la entidad, los pacientes con pruebas genéticas que confirman el diagnóstico, deben ser referidos el manejo clínico y control apropiado, ya que algunos de los hallazgos del CET aparecen posteriormente (6).

- 1 Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.
- 2 Servicio de Neuropediatría. Departamento de Puericultura y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.
- 3 Unidad de Oncología Pediátrica. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.
- 4 Área Diagnóstica. DNA Data. Donostia. San Sebastián, España.
- 5 Unit of Dentistry, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS. Rome, Italy.

Autor corresponsal: Francisco Cammarata-Scalisi.  
E-mail: francocammarata19@gmail.com

Las mutaciones en el gen TCS2 se presentan en 75 a 80%, mientras que las de TSC1 en 10 a 30% (2). Las mutaciones en TCS2 producen un fenotipo más severo que en TSC1(2,6). Los pacientes con mutaciones TCS2 presentan un inicio más temprano de las convulsiones, mayor retardo cognitivo, lesiones tipo túberes, frecuencia de astrocitoma subependimario de células gigantes, alteraciones cutáneas, angiomiolipomas renales y hepáticos (6).

El gen TSC1 está compuesto de 23 exones, y los dos primeros no son codificantes. La mayoría de las mutaciones son puntuales y las delecciones de uno o más exones corresponden sólo 3%. Las delecciones que comprenden el exón 1, se muestran como alelos nulos y muestran un fenotipo menos grave (7). Por su parte, en el gen TSC2, está compuesto de 42 exones y las mutaciones encontradas en este gen son sin sentido en 30% y grandes delecciones como otros reordenamientos en 5-6% (8,9).

Los distintos pacientes dentro de un grupo familiar, con la misma mutación pueden tener diferentes manifestaciones clínicas, por lo tanto, predecir la gravedad de la enfermedad en un paciente basado solo en su genotipo no es factible en la práctica clínica (6). Por otra parte, dos tercios de los casos representan eventos de novo(2-4,10), sin historia familiar, por lo que un estudio de rutina a los integrantes de la familia debe realizarse para descartar otros afectados (10).

Puede resultar del mosaicismo genético somático, el cual la mutación de TSC1 o TSC2 se produce en el desarrollo embrionario temprano. La heterogeneidad clínica puede, por lo tanto surgir del tipo de mutación, gen implicado, mosaicismo, factores ambientales y estocásticos. Con esto son mayores los retos a identificar para el control y tratamiento efectivo de la entidad (4).

#### ASESORAMIENTO GENÉTICO

Ante un progenitor afectado con mutación patógena identificada, el riesgo de recurrencia es de 50%, sin poder predecir el grado de afectación de los descendientes afectados (11,12). Se puede realizar el diagnóstico prenatal a través de biopsia de vellosidad corial y estudios de imagen fetal. En cambio, en progenitores no afectados y no portadores de mutación con un hijo afectado, el riesgo de recurrencia por mosaicismo gonadal es de 2-3% y se encuentra indicado el diagnóstico prenatal convencional (11).

#### ANTECEDENTES

El CET fue descrito por primera vez por Von Recklinghausen en 1862, en un recién nacido fallecido con múltiples lesiones cardíacas y áreas escleróticas en el cerebro. Sin embargo, este caso no fue presentado de forma exhaustiva (13). En 1880, Desire-Magloire Bourneville presentó un caso de paciente femenina con retardo mental, epilepsia y adenomas sebáceos (ahora denominado angiofibromas), en cuyos hallazgos de necropsia se encontró lesiones cerebrales tipo túberes corticales (3,10,13). Sin embargo, la compren-

sión de la entidad era aún limitada y concluyó que la presencia de angiofibromas era una coincidencia. Posteriormente, Bourneville y Brissaud relacionaron la presencia de tumores renales y la naturaleza genética fue reconocida en 1885, por Bourneville, Balzer y Menetrier al describir a una madre y su hija afectada (10).

En 1908, Heinrich Vogt propuso el diagnóstico de la triada compuesta por retardo mental, epilepsia y angiofibromas (2,13). En 1921, Van der Hoeve fue el primero en describir los hamartomas en retina y también se le acredita acuñar el término facomatosis (del griego:phako lentes, oma tumor, y osis condición) para síndromes neuro-óculo-cutáneos, específicamente para el CET y la neurofibromatosis (2). La asociación de las máculas hipocrómicas (en hoja de fresno) presentes en más de 90% de los afectados, no fue reconocida hasta 1932, por Critchley y Earl. Luego, Gold y Freeman junto con Fitzpatrick y colaboradores establecieron que estas lesiones hipocrómicas son un signo temprano e importante del CET (13). El nombre de CET se compone la palabra latina tuber (crecimiento en forma de raíz) y la palabra griega skleros (duro), para referirse a las lesiones gruesas y firmes llamadas túberes, como ya se hizo referencia (8,14).

#### CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA

Puede ocurrir en cualquier grupo étnico y la frecuencia no varía de acuerdo al sexo (8). Presenta una incidencia estimada de 1 en 6.000 nacidos vivos (1), y casi dos millones de personas en el mundo presentan esta entidad (8).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad continúan desarrollándose durante la vida del individuo afectado (15). Estas son distintivas e incluyen malformaciones en la corteza cerebral (túberes), rabdomiomas cardíacos los cuales pueden formarse en vida fetal y usualmente regresan durante la infancia temprana, angiomiolipoma renal (tumor derivado de estructura vascular aneurismática), angiofibromas faciales (tumor benigno lleno de vasos sanguíneos), máculas hipocrómicas y linfangioleiomiomatosis pulmonar (enfermedad destructiva en los pulmones). Las principales alteraciones neurológicas son las convulsiones tipo espasmos masivos (9), el retardo mental, el autismo y la dificultad en el aprendizaje (8,16). A su vez, las convulsiones y el autismo producen un fuerte impacto en la calidad de vida (4), del paciente e incluso de sus familiares.

El diagnóstico genético al momento de nacimiento permite una pesquisa temprana y control de las convulsiones para obtener un mejor aprendizaje y coeficiente intelectual final. Un diagnóstico preciso es fundamental para el seguimiento médico apropiado, el descarte temprano de astrocitoma subependimario de células gigantes o de angiomiolipoma renal, cuyas complicaciones pueden causar importante morbi-mortalidad (10). Aunque en los últimos años se han logrado avances significativos, los criterios diagnósticos clínicos fueron actualizados en el 2012 por el Grupo Internacional del CET, posterior a la conferencia del consenso clínico en 1998 (9,15).

En este se describen once criterios mayores y seis menores que permiten un diagnóstico posible o definitivo (tabla 1) (1,11,15). Un diagnóstico definitivo se puede establecer con la identificación de una mutación patogénica encontrada en TSC1 o TSC2 detectado entre 85 a 90% de los casos, la presencia de dos criterios mayores o uno mayor y dos menores (15,17).

#### MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

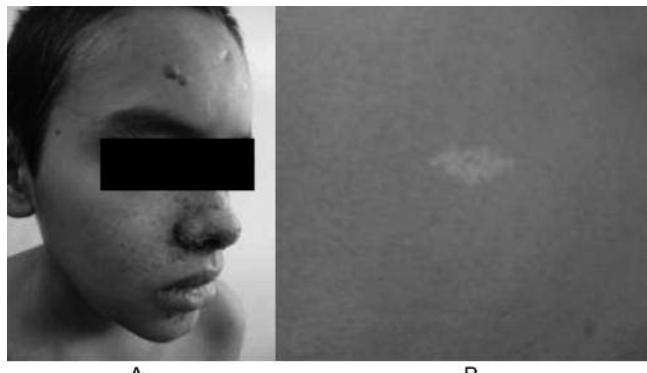
Corresponden los principales e importantes hallazgos clínicos en el CET al momento de establecer el diagnóstico. Las más frecuentes son las ya comentadas máculas hipocrómicas/acrómicas entre 90 a 98%, la placa chagrín 20 a 54%, el fibroma periungueal 15 a 20%, la placa fibrosa en región frontal alrededor de 25% y el angiofibroma facial, una de las más prevalentes que aparecen entre 80 a 90% de los pacientes. Por lo tanto, cerca de 100% de individuos afectados presentan alguna de estas manifestaciones cutáneas que son fácilmente detectables al examen físico y pueden ser de leves a severas (18).

Las máculas hipocrómicas/acrómicas son lesiones blancuzcas clásicamente redondeadas en un extremo y ahusadas en el otro o de forma poligonal y se observan mejor con lámpara de Wood. Estas maculas se presentan en el primer año de vida, con tendencia a crecer en número y tamaño, pero en el adulto pueden volverse pigmentadas e incluso pueden desaparecer. La placa chagrín es una lesión fibrótica con márgenes

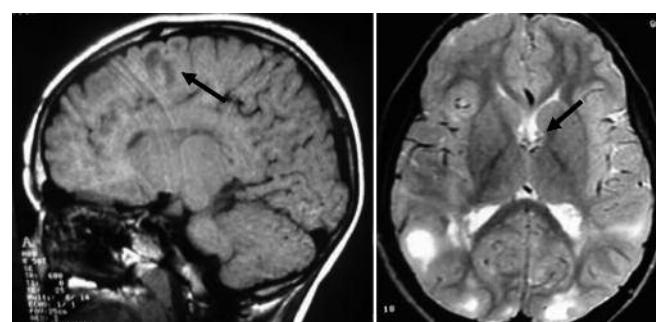
irregulares y elevados, de color verde-grisáceo o marrón claro, de superficie áspera, generalmente aparece en el área lumbosacra, son infrecuentes durante la infancia, presentando un aumento en el tamaño y número con la edad. Por su parte, el fibroma periungueal un nódulo de color rojizo o de color piel, adyacente o debajo de las uñas. En algunos casos existe sólo una depresión longitudinal en la uña que corresponde al fibroma aún en la matriz ungueal o el remanente luego de ser extirpado. Las placas fibrosas son lesiones de color piel o marrones que se pueden presentar en región frontal, cara o cuero cabelludo. Finalmente, el angiofibroma facial es un signo patognomónico del CET afecta principalmente el pliegue nasolabial, mejillas y mentón, se presenta bilateral y simétrico o unilateral en mosaico (18) Fig 1. Este tipo de lesiones pueden causar estrés psicológico, ansiedad y vergüenza en los pacientes (8). Sin embargo, el uso tópico de inhibidor de la vía mTOR en angiofibromas faciales ha presentado mejoría (19).

#### ALTERACIONES NEUROLÓGICAS

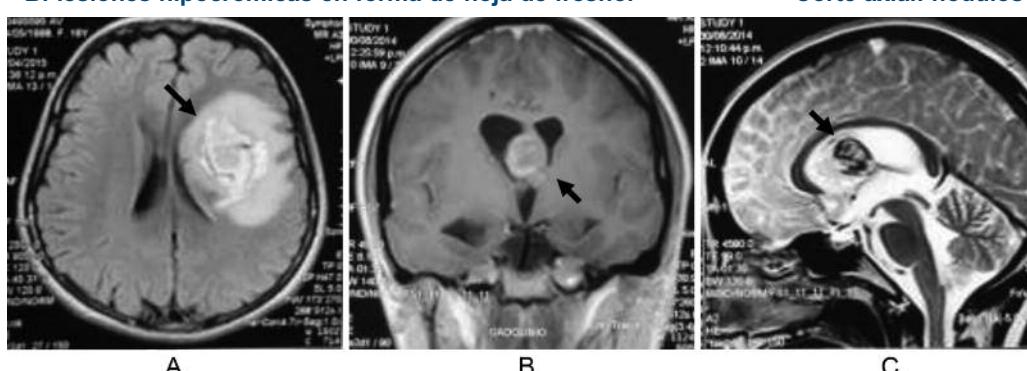
Entre las manifestaciones en sistema nervioso central se incluyen los tubéres corticales, nódulos subependimarios y astrocitoma subependimario de células gigantes (1) Fig. 2 y 3. La epilepsia es el síntoma más común en la infancia entre 80 a 90%, siendo en un tercio de los casos refractaria al tratamiento médico, por lo que surge la necesidad de desarrollar tratamientos efectivos (1,19-21). Las convulsiones inician por lo general en los dos primeros años de vida y más de un tercio de los casos pueden desarrollar espasmos masivos infantiles (1). En niños mayores se desarrollan habitualmente



**Figura 1. A:** lesiones tipo angiofibroma en mejillas y nariz, placa esclerodérmica en frente.  
**B:** lesiones hipocrómicas en forma de hoja de fresno.



**Figura 2. Resonancia magnética nuclear.**  
**Corte sagital:** Túberes corticales parieto- temporales.  
**Corte axial:** nódulos subependimarios.



**Figura 3. Resonancia magnética nuclear.**  
**A:** Corte axial:  
 Astrocitoma subependimario parieto – temporal izq.  
**B y C:** Corte coronal y sagital: Astrocitoma subependimario gigante intraventricular.

crisis focales simples y/o complejas, con menos frecuencia crisis tónico-clónicas generalizadas, atónicas, tónicas, mio-clónicas o ausencias atípicas. Es común, la combinación de dos o más tipos de crisis dando origen a una epilepsia tipo Lennox-Gastaut (12,21). Además, pueden cursar con alteraciones neuropsiquiátricas, como el trastorno del espectro autista (1).

El inicio temprano del cuadro convulsivo y la tendencia a la refractariedad de las mismas, bien por la frecuencia e intensidad de las crisis como por la necesidad de manejo multifarmacológico, se asocian con déficit cognitivo. Ante esto, el diagnóstico precoz de CET, bien sea por historia familiar positiva, presencia de mutación o de otras manifestaciones sistémicas de la enfermedad, antes del desarrollo de la epilepsia o signos del autismo, cobra importancia para el pronóstico funcional del niño, y propone al CET como una entidad modelo para el estudio del enfoque y tratamiento potencial preventivo de estas alteraciones neurológicas (20).

En un estudio prospectivo se analizó los biomarcadores del electroencefalograma en lactantes y demostró que las anomalías en el estudio presentaron un valor predictivo positivo de 100% en el desarrollo de la epilepsia. Esto puede servir como paso inicial en la identificación de los pacientes candidatos, que pueden beneficiarse de un tratamiento modulador temprano y posiblemente pre-sintomático (22).

Otro estudio presentado previamente en doce pacientes venezolanos con diagnóstico de CET reportó que el 83% de los casos identificados presentaron epilepsia, principal motivo de consulta, de éstos 50% cursó epilepsia de difícil control. Mostraron alteraciones en el electroencefalograma en 100% y tenían alteraciones estructurales 50%:20% presentaron túberes corticales, 10% con lesiones cerebelosas no específicas y túberes corticales, 10% astrocitoma subependimario de células gigantes y túberes corticales y 10% con trastornos de migración cortical (12).

Como ya se ha hecho referencia, existe asociación entre epilepsia con el riesgo de déficit cognitivo y el autismo. No obstante, poco se sabe sobre la asociación entre epilepsia y otras manifestaciones sistémicas. Para ello, un estudio multicéntrico incluyó 1.615 pacientes mayores de 3 años, de ellos 88% presentaron antecedentes de epilepsia. Los espasmos infantiles se presentaron en 49,2% (569/1.156), con edad al inicio en 266 pacientes de 0,7 meses, con rango de 0 a 16,9 años y desviación estándar de 18 meses. Las convulsiones focales fueron las más frecuentes en 81,8% (1.055/1.289), con edad de inicio en 479 sujetos de 2,9 años, con rango de 0 a 51,2 años y desviación estándar de 4,7 años. Otros tipos de convulsiones también fueron descritos en 38,9% (453/1.164), siendo las convulsiones tónico-clónicas y tónicas las más frecuentes. Posterior al ajuste de la edad, el sexo y la mutación encontrada, las manifestaciones sistémicas de la enfermedad asociadas con mayor probabilidad a la epilepsia fueron: rabdomiosomas cardíacos, hamartomas en retina, quistes renales, angiomiolipoma renal, la placa chagrin y los angiofibromas faciales.

les. Ante el modelo de regresión logística multivariable, el rabdomioma cardíaco permaneció significativamente asociado con la presencia de epilepsia (23).

El tratamiento con inhibidores de la vía de mTOR durante 12 semanas fue bien tolerado, redujo la frecuencia de las convulsiones y epilepsia refractaria a medicamentos, mejoró el comportamiento y calidad de vida de los pacientes con CET. Estudios posteriores mostraron resultados similares a largo plazo (4 años), por lo que puede ser una opción terapéutica en la epilepsia refractaria. Además, se ha usado con éxito en el astrocitoma subependimario de células gigantes evitando a su vez el riesgo de cirugía (19,24).

#### ALTERACIONES OCULARES

Las lesiones comunes en retina son los hamartomas astrocíticos entre 44 a 48%, el cual puede ser la primera manifestación de la entidad, por lo que suele estar presente en niños y corresponde un criterio diagnóstico mayor (3,25). Otros hallazgos a nivel de retina incluyen áreas de hiperpigmentación, posiblemente debido a la hipertrofia congénita de epitelio retinal pigmentado y áreas de hipopigmentación de aspecto perforado que se puede encontrar en el polo posterior y periferia media (3). Los pacientes con hamartomas en retina tienen más probabilidades de tener deterioro cognitivo, epilepsia, angiomiolipoma renal y astrocitoma subependimario de células gigantes (3,25). Por otra parte, los astrocitomas en retina presentan un comportamiento más agresivo (25).

Entre otros hallazgos oculares se incluyen los angiofibromas palpebrales en 39%, estrabismo no paralítico 5% (4 exotropia y 1 esotropia), coloboma en iris y coroides en 3% (3), hamartomas en iris o cuerpo ciliar (25). Además, se debe descartar la presencia de linfangioma (hamartoma vascular de origen linfático) a nivel de conjuntiva (7).

Los errores de refracción pueden presentar una distribución similar que a los individuos sin la entidad. Por otra parte, se han documentado casos de cataratas y entre los signos oculares descritos con poca frecuencia se incluyen: leucoma corneal, megalocórnea, glaucoma primario y secundario, atrofia de nervio óptico, papiledema y parálisis facial del VI par (3).

#### MANIFESTACIONES ORALES

Los más frecuentes son los fibromas intraorales entre 20 a 70%, localizados más frecuentemente a nivel de encía, hiperplasia gingival e hipoplasia en el esmalte que se manifiesta en forma de hoyuelos (16,26-28). Puede además presentar paladar ojival, retardo en la erupción dentaria, diastema, macroglosia y úvula bífida (27). Un caso de mixofibroma odontogénico en encía ha sido descrito en una paciente pediátrica (16).

#### ALTERACIONES RENALES

Corresponden la segunda causa de morbi-mortalidad posterior a las neurológicas (29,30). Los angiomiolipomas son usualmente asintomáticos, pueden estar presentes en aproximadamente 80%, el riesgo de hemorragia es de 25% (cuando

alcanzan > 4 cm o la presencia de un aneurisma >0,5 cm) y puede estar asociado a fallo renal (30-33). Estos tumores benignos se encuentran compuestos de vasos sanguíneos, células similares a músculo liso y tejido adiposo (30,33). En la mayoría de los pacientes estas lesiones son múltiples, bilaterales y progresivas, en contraste, con un angiomiolipoma renal esporádico, el cual, es dos veces más frecuente, pero ocurre usualmente en personas de mayor edad, como una lesión única, pequeña y que infrecuentemente progresiona (31).

Existe una fuerte asociación entre la edad, el tamaño del angiomiolipoma y la enfermedad renal crónica. Esta última se puede desarrollar como resultado de pérdida del parénquima renal por el crecimiento de los quistes o angiomiolipomas o como una complicación de cirugía o embolización. Los angiomiolipomas de escaso tejido adiposo (variante epitelioide) son comúnmente observados en el CET, mientras que en la población general ocurre en menos de 0,1%. Por esto, los angiomiolipomas renales corresponden la causa más común de enfermedad renal relacionada a muerte (33).

El carcinoma de células renales puede presentarse entre 1 a 3% (31) y ser confundido su diagnóstico con angiomiolipoma de escaso tejido adiposo. La tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear con contraste puede ayudar a realizar la diferenciación, así como la biopsia de la lesión. Una tasa de crecimiento más lento se ha postulado como otra manera de distinguir al angiolioma de escaso tejido adiposo y el carcinoma de células renales (33).

Pueden ser manejado con intervenciones ahorro de nefronas incluyendo la angioembolización super-selectiva, nefrectomía parcial o inhibidor de la vía mTOR. Se debe evitar la nefrectomía total con el objeto de preservar la función renal ante el riesgo de múltiples lesiones bilaterales y metacrónicas (30). La naturaleza del angiomiolipoma renal en pacientes con esta entidad genética justifica la recomendación de las guías internacionales que proponen un tratamiento preventivo con un inhibidor de la vía mTOR como primera opción. Esto no sólo evitará la alta morbi-mortalidad debida a complicaciones renales, sino que también puede conferir otros beneficios significativos (31).

Los quistes renales ocurren aproximadamente entre 30 a 45% y pueden estar asociados a fallo renal e hipertensión (33). Por otra parte, el síndrome de delección de genes contiguos TSC2/PKD1(OMIM #600273) afecta aproximadamente a 1 de 20 pacientes con el CET. Estos presentan delección de ambos genes el TCS2 y PKD1 (OMIM #601313) causante de la mayoría de los casos de poliquistosis renal autosómica dominante, con presentación más severa y asociado con falla renal precoz (33,34).

Además, se ha documentado un caso de glomeruloquiste renal (dilatación 2-3 veces del espacio Bowman) unilateral en un recién nacido masculino con caso familiar de CET (35).

#### ALTERACIONES PULMONARES

La linfangioleiomomatosis se presenta aproximadamente

entre 30 a 80%, afecta exclusivamente a pacientes adultos del sexo femenino. Se caracteriza por la destrucción de quistes en el pulmón con compromiso linfático y es causado por la proliferación anormal de células similares al músculo liso. Puede ocurrir esporádicamente o en asociación al CET (36,37). Se presenta con disnea, neumotórax recurrente o quilotórax. La severidad y la progresión de la enfermedad se pueden evaluar mediante estudios de prueba de función pulmonar, prueba de esfuerzo y tomografía axial computarizada. Los inhibidores de la vía mTOR, son eficaces en la estabilización de la función pulmonar, reducción de los derrames y linfangioleiomomas (36).

#### MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Alrededor de 50% de los pacientes con CET tienen uno o más rabdomiomas cardíacos, se localizan en las paredes ventriculares y/o septo interventricular y son más frecuentes cuando se presentan mutaciones en el gen TSC2. Pueden ser sintomáticos cuando su tamaño o localización causan obstrucción intracardíaca, arritmias supraventriculares o ventriculares y raramente, bloqueo aurículo-ventricular (11). Se observan fácilmente por estudios de ecocardiografía, sin embargo, en algunos casos son necesarios estudios de tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear (11,38). Pueden diagnosticarse en vida prenatal y en la mayoría de los casos presentan buen pronóstico porque como ya se hizo referencia tienden a involucionar espontáneamente. Es infrecuente su aparición o crecimiento durante la adolescencia por lo que se justifica su seguimiento (11,39). El tratamiento quirúrgico está indicado ante obstrucción intraventricular grave. Por su parte, las arritmias cardíacas son casi siempre benignas, pero pueden requerir de fármacos antiarrítmicos. En casos graves puede recurrirse a la ablación con radiofrecuencia o la inserción de marcapasos (11).

#### OTROS

Aunque los tumores neuroendocrinos pancreáticos no se encuentran incluidos en los criterios diagnósticos del CET, su asociación ha sido descrita. Un estudio retrospectivo encontró 5/55 pacientes, 4 masculinos, con promedio de edad de 12,6 años. Dos de los pacientes quienes no presentaron cirugía fueron tratados con inhibidor de la vía mTOR, con disminución de tamaño en intervalos de tiempo en un caso y el otro permaneció estable (40).

#### INHIBIDOR DE LA VÍA mTOR

La historia de la rapamicina proviene de la Isla de Pascua, encontrada por el explorador holandés Jacob Roggeveen en una expedición que dirigió desde los Países Bajos hasta regiones desconocidas del Océano Pacífico y desembarcó en esa isla un domingo de Pascua de 1722. Esta se encontraba habitada por personas llamadas Rapa Nui, muchos siglos antes de la llegada de Roggeveen. En 1972, una bacteria aislada en una muestra de suelo de esta región se le

encontró fortuitamente que tenía propiedades antifúngicas, específicamente contra la *Candida albicans*. El compuesto fue denominado rapamicina, por su origen (rapa) y sus propiedades antimicrobianas (micina). Estudios posteriores a su descubrimiento demostraron que tiene potentes efectos inmunosupresores y antitumorales. Además, a principios de los años noventa, estudios de genética molecular en levaduras identificaron que los objetivos de la rapamicina son TOR1 y TOR2, con posterior descubrimiento de su homólogo en mamíferos de las proteínas TOR. La rapamicina fue empleado por primera vez en 1999, con la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, en sus siglas en inglés), como inmunosupresor para prevenir el rechazo de aloinjerto en el trasplante de órganos sólidos (41), y posteriormente se ha usado a un amplio espectro de entidades incluidas el CET, neurofibromatosis, síndrome tumoral hamartomatoso asociados a PTEN, síndrome de X frágil (5), trastorno del espectro autista (41), tumores cerebrales y enfermedades neurodegenerativas (5).

Posterior a la identificación de los genes causantes del CET y la evidencia que mutaciones o delecciones de estos genes permiten la activación sin control de la vía mTOR, ensayos clínicos aprobaron su uso en pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes y se convirtió en la primera terapia aprobada para los pacientes con CET en el 2010. Dos años más tarde se aprobó su uso en pacientes con angiomiolipomas. Su utilización ha demostrado ser igualmente beneficioso para la epilepsia, angiofibromas facial, rabdomiosomas cardíacos y linfagioleiomomatosis (42).

El inhibidor de la vía mTOR mejora la mielinización y la arquitectura citopatológica, re establece la función sináptica, previene por lo tanto la epilepsia, el trastorno del espectro autista y déficit en el aprendizaje, en modelos de ratón con CET. En estudios de ensayos abiertos mostró reducción en la frecuencia y duración de las convulsiones, mejoría de la integridad de la sustancia blanca, así como un mejor comportamiento y calidad de vida (43).

## CONCLUSIONES

El CET requiere una evaluación diagnóstica que incluye historia familiar, valoración por los Servicios de Neuropediatría, Dermatología, Oftalmología, Odontología, Cardiología, Neumonología, Nefrología, Oncología y Genética Médica, que incluya estudios de imagen y de funcionalismo de órganos internos dependiendo de la edad del paciente (44). Por lo tanto, la atención médica en el CET debe ser multidisciplinaria e individualizada. Dada la experiencia limitada que los facultativos pueden tener sobre el CET, se ha puntualizado el espectro clínico de la enfermedad lo cual permitirá optimizar y estandarizar los sistemas de vigilancia en estos pacientes con el objeto de garantizar un tratamiento oportuno, una mejor calidad de vida y poder brindar adecuado asesoramiento genético familiar.

## REFERENCIAS

- Wilbur C, Sanguansermsri C, Chable H, Anghelina M, Peinhof S, Anderson K, et al. Manifestations of tuberous sclerosis complex: the experience of a provincial clinic. *Can J Neurol Sci* 2017;44(1):35-43.
- Hodgson N, Kinori M, Goldbaum MH, Robbins SL. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2017;45(1):81-86
- Abdolrahimzadeh S, Plateroti AM, Recupero SM, Lambiase A. An update on the ophthalmologic features in the phakomatoses. *j ophthalmol* 2016;2016:3043026. doi:10.1155/2016/3043026.
- Sahin M, Henske EP, Manning BD, Ess KC, Bissler JJ, Klann E, et al. Advances and future directions for tuberous sclerosis complex research: recommendations from the 2015 Strategic Planning Conference. *Pediatr Neurol* 2016;60:1-12.
- Switon K, Kotulска K, Janusz-Kaminska A, Zmorzynska J, Jaworski J. Molecular neurobiology of mTOR. *Neuroscience* 2017;341:112-153.
- Caban C, Khan N, Hasbani DM, Crino PB. Genetics of tuberous sclerosis complex: implications for clinical practice. *Appl Clin Genet* 2016;10:1-8.
- Freiberg FJ, Kunstmann E, König T, Matlach J, Kampik D. Conjunctival lymphangioma in a 4-year-old girl revealed tuberous sclerosis complex. *GMS Ophthalmol Cases* 2016; 6:Doc09. doi:10.3205/oc000046.
- Morrison PJ, Donnelly DE. How common is tuberous sclerosis complex? *Br J Dermatol* 2016;174(6):1184-1185.
- Curatolo P, Moavero R, Roberto D, Graziola F. Genotype/Phenotype correlations in tuberous sclerosis complex. *Semin Pediatr Neurol* 2015;22(4):259-273.
- Roach ES. Applying the lessons of tuberous sclerosis: The 2015 Hower Award Lecture. *Pediatr Neurol* 2016;63:6-22.
- Macaya A, Torra R, en representación del Grupo Español Multidisciplinar de expertos en Complejo Esclerosis Tuberosa (GEM-CET). Recommendations for the multidisciplinary management of tuberous sclerosis complex. *Med Clin (Barc)* 2016;147(5):211-216.
- La cruz-Rengel MA, Jiménez MG, Cammarata-Scalisi F. Epilepsia en niños con esclerosis tuberosa experiencia en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida 2005-2011. *Arch Venez Puer Ped* 2011; 74(3):112-117.
- Henske EP, Józwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16035. doi: 10.1038/nrdp.2016.35.
- Lacruz-Rengel MA, Jiménez-Méndez MG, Jaimes E, Girad Y, Cammarata-Scalisi F. Serie de casos de Esclerosis Tuberosa en la población infantil del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida – Venezuela. *Pediatr Panamá* 2011;40(2):20-24.
- 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(4):243-254.
- Bhoyar N, Gupta S, Ghosh S. Odontogenic myxofibroma of gingiva in a pediatric patient with tuberous sclerosis: A rare case report. *Contemp Clin Dent* 2016;7(4):558-561.
- Kingswood JC, Crawford P, Johnson SR, Sampson JR, Shepherd C, Demuth D, et al. The economic burden of tuberous sclerosis complex in the UK: A retrospective cohort study in the Clinical Practice Research Datalink. *J Med Econ* 2016;19(11):1087-1098.

18. Garcia NG, de Carli ML, Oliveira DT, Soares CT, Ribeiro Júnior NV, Sperandio FF, et al. Tuberous sclerosis with severe cutaneous manifestation and multiple facial angiofibromas. *Head Neck Pathol* 2016;10(4):542-546.
19. Krueger DA, Wilfong AA, Mays M, Talley CM, Agricola K, Tudor C, et al. Long-term treatment of epilepsy with Everolimus in tuberous sclerosis. *Neurology* 2016;87(23):2408-2415.
20. Jeong A. Tuberous sclerosis complex: A roadmap for future research. *Pediatr Neurol Briefs* 2016;30(7):32.
21. Jiménez MG, Hernández F, Calzadilla LS, Ríos G, Correia F. Epilepsia y enfermedades neurocutáneas. Abordaje en Neuropediatría. *Arch Venez Puer Ped* 2013;76(4):144-150.
22. Wu JY, Peters JM, Goyal M, Krueger D, Sahin M, Northrup H, et al. Clinical electroencephalographic biomarker for impending epilepsy in asymptomatic tuberous sclerosis complex infants. *Pediatr Neurol* 2016;54:29-34.
23. Jeong A, Wong M. Systemic disease manifestations associated with epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2016;57(9):1443-1449.
24. Curatolo P, Bjørnvold M, Dill PE, Ferreira JC, Feucht M, Hertzberg C, et al. The role of mTOR inhibitors in the treatment of patients with tuberous sclerosis complex: Evidence-based and expert opinions. *Drugs* 2016;76(5):551-565.
25. Chernoff KA, Schaffer JV. Cutaneous and ocular manifestations of neurocutaneous syndromes. *Clin Dermatol* 2016;34(2):183-204.
26. Sarkar S, Khaitan T, Sinha R, Kabiraj A. Tuberous sclerosis complex: A case report. *Contemp Clin Dent* 2016;7(2):236-239.
27. Sodhi S, Dang RS, Brar G. Tuberous sclerosis with oral manifestations: A rare case report. *Int J Appl Basic Med Res* 2016;6(1):60-62.
28. Purwar P, Sareen S, Sheel V, Gupta A, Ansari U, Becharbhui PU, et al. Gingival overgrowth leading to the diagnosis of familial tuberous sclerosis complex. *Case Rep Dent* 2016;2016:8195321. doi: 10.1155/2016/8195321.
29. Moreno NB, Campos JT, Moreno N, Materán M. Complejo esclerosis tuberosa. A propósito de un caso. *Arch Venez Puer Ped* 2012; 75(4): 121-125.
30. Warncke JC, Brodie KE, Grantham EC, Catarinicchia SP, Tong S, Kondo KL, et al. Pediatric renal angiomyolipomas in tuberous sclerosis complex. *J Urol* 2017;197(2):500-506.
31. Bissler JJ, Kingswood JC. Optimal treatment of tuberous sclerosis complex associated renal angiomyolipomas: a systematic review. *Ther Adv Urol* 2016;8(4):279-290.
32. Jo-Hoy F, Tolaymat O, Kunjal R, James LR. Tuberous sclerosis and bilateral renal angiomyolipomas: A case report and literature review of emerging treatment strategies. *Case Rep Nephrol* 2016;2016:4595014. doi: 10.1155/2016/4595014.
33. Kingswood JC, Bissler JJ, Budde K, Hulbert J, Guay-Woodford L, Sampson JR, et al. Review of the tuberous sclerosis renal guidelines from the 2012 consensus conference: Current data and future study. *Nephron* 2016;134(2):51-58.
34. Llamas Velasco S, Camacho Salas A, Vidales Moreno C, Ceballos Rodríguez RM, Murcia García FJ, Simón de la Heras R. TSC2/PKD1 contiguous gene deletion syndrome. *An Pediatr (Barc)* 2013; 79(1):42-45.
35. Rito M, Cabrera RA. Glomerulocystic kidney presenting as a unilateral kidney mass in a newborn with tuberous sclerosis: Report of a case and review of the literature. *Pathol Res Pract* 2017;213(3):286-291.
36. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Epidemiology, pathogenesis and diagnosis of lymphangioleiomyomatosis. *Expert Opin Orphan Drugs* 2016;4(4):369-378.
37. Johnson SR, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med* 2016; 37(3):389-403.
38. Hood HW, Dodge-Khatami A, Parnell AS, Salazar JD. Biventricular repair in a neonate with obstructive inflow cardiac rhabdomyoma and tuberous sclerosis. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2015;6(2):307-310.
39. Thatte NM, Guleserian KJ, Veeram Reddy SR. New-onset cardiac rhabdomyoma beyond infancy in a patient with tuberous sclerosis complex. *Cardiol Young* 2016;26(2):396-399.
40. Koc G, Sugimoto S, Kuperman R, Kammen BF, Karakas SP. Pancreatic tumors in children and young adults with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Radiol* 2017;47(1):39-45.
41. Jeong A, Wong M. mTOR inhibitors in children: current indications and future directions in neurology. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16(12):102.
42. Capal JK, Franz DN. Profile of Everolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex: an evidence-based review of its place in therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:2165-2172.
43. Van Karnebeek CD, Bowden K, Berry-Kravis E. Treatment of neurogenetic developmental conditions: from 2016 into the future. *Pediatr Neurol* 2016;65:1-13.
44. Nathan N, Burke K, Moss J, Darling TN. A diagnostic and management algorithm for individuals with an isolated skin finding suggestive of tuberous sclerosis complex. *Br J Dermatol* 2016. doi: 10.1111/bjd.14724.