

## Casos Clínicos

# Esclerosis tuberosa, diagnóstico fetal y materno

Johana Arango<sup>1</sup>, Julián Delgado, PhD<sup>1</sup>, Wilmar Saldarriaga, MSc.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad del Valle, Hospital Universitario del Valle "Evaristo García"

<sup>2</sup>Departamento de Morfología, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

### RESUMEN

La esclerosis tuberosa (ET) es una enfermedad genética, autosómica dominante que tiene expresividad variable y que se caracteriza por la presencia de hamartomas en múltiples órganos de diferentes sistemas (piel, cerebro y corazón). Es causada por mutaciones en los genes TSC1 locus 9q34 y TSC2 locus 16p13. Tiene una prevalencia de 1 en cada 5000 a 10000 recién nacidos vivos. Se reporta el caso de una gestante y su feto con diagnóstico de ET. Se observaron masas en corazón y cerebro en el feto. El examen físico exhaustivo de la embarazada mostró criterios mayores de la enfermedad. Los hallazgos del diagnóstico prenatal fueron confirmados en el recién nacido. Se contribuye a la construcción de datos epidemiológicos latinoamericanos, y se aporta un plan de manejo a fetos, embarazadas y recién nacidos con ET.

**PALABRAS CLAVES:** *Esclerosis tuberosa, rabdomiomas, angiomiolipomas, diagnóstico prenatal*

### SUMMARY

Tuberous Sclerosis (TS) is a genetic disorder, exhibits an autosomal dominant inheritance pattern with variable expression, characterized by the presence of hamartomas in multiple organs of various systems (skin, brain and hearth). It is caused by mutations in genes TSC1 loci 9q34 and TSC2 loci 16p13. It has a prevalence of 1 in every 5000 to 10000 live births. We report a case of a pregnant and her fetus with diagnosis of TS. Masses in heart and brain in the fetus were observed, the thorough physical examination of pregnant also showed major criteria of the disease. Prenatal diagnosis findings were confirmed in the newborn. The objective is contribute to the construction of Latin American epidemiological data, a management plan for fetuses, pregnant women and infants with TS is provided.

**KEY WORDS:** *Tuberous sclerosis, rhabdomyomas, angiomyolipoma, prenatal diagnosis*

### INTRODUCCIÓN

La esclerosis tuberosa (ET) es una enfermedad genética que tiene expresividad variable, que se caracteriza por la presencia de hamartomas en diferentes órganos con mayor frecuencia ubicados en piel, cerebro y corazón. El fenotipo incluye retardo mental, convulsiones y autismo (1). Tiene un patrón de herencia autosómico dominante, causada por mutaciones en los genes TSC1 locus 9q34

y TSC2 locus 16p13 (2), que son genes supresores tumorales que codifican las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente, estas están involucradas en la regulación de la proliferación celular (3).

La ET es una enfermedad poco frecuente con una prevalencia de 1 de cada 5000 a 10000 nacidos vivos, y de estos, dos tercios de los casos se presentan de forma esporádica (4). En Latino América no existen datos de prevalencia.

El diagnóstico prenatal de ET se basa

principalmente en la observación de tumores cardíacos múltiples (5), hasta un 88% de los fetos con rabdomiomas tienen la enfermedad (6). Otro órgano afectado con frecuencia por la ET en el feto es el cerebro, los hallazgos sugestivos son tubérculos corticales y/o nódulos subependimarios. En estos casos se deben buscar signos clínicos de ET en los padres.

El objetivo de esta comunicación es reportar el caso de una gestante y su feto con diagnóstico de ET. La sospecha clínica de la patología en la embarazada fue secundaria a los hallazgos de lesiones cardíacas y cerebrales en el feto. Se contribuye a la construcción de datos epidemiológicos latinoamericanos, y aportar un enfoque de estudio y de manejo sugerido por los autores al gineco-obstetra Latinoamericano.

### Caso clínico

Paciente de 27 años, Gesta 2, Para 1, Mortinato 1, con 28 semanas de edad gestacional, ingresa al servicio de perinatología del Hospital Universitario del Valle, un hospital nivel III-IV que atiende población pobre en su mayoría del régimen subsidiado del Suroccidente Colombiano. Es remitida por hallazgo de ventriculomegalia cerebral en ecografía obstétrica básica. En la ecografía nivel III, en el corte axial del cerebro fetal se observa imagen sugestiva de un nódulo sólido (Figura 1). Además, en esa ecografía y en ecocardiograma fetal se reportaron dos imágenes sugestivas de rabdomiomas (Figura 2); no se observa obstrucción de los tratos de entrada o salida cardíacos al momento del examen. Con los hallazgos ecográficos se sospecha esclerosis tuberosa en el feto.

El único antecedente médico y obstétrico en-



*Figura 1.* Corte axial de cerebro fetal a nivel transventricular. Se observa el ventrículo izquierdo dilatado, con un atrio de 10,7 mm. En la región anterior de ese ventrículo se observa área hiperecoica redondeada que mide 14 x 14 mm.



*Figura 2.* Corte de cuatro cámaras en corazón fetal. Se observan dos imágenes hiperecoicas bien delimitadas que ocupan cada una un ventrículo cardíaco, la del derecho con un diámetro máximo de 18 mm y la del izquierdo de 20 mm, sugestivas de rabdomiomas.

contrado fue un parto de pretérmino a las 32 semanas de gestación, se obtuvo un mortinato de causa no clara, 18 meses antes de este embarazo, no pudiendo concluirse que estuviese relacionado con ET.

Una semana después, la gestante con 29 semanas es hospitalizada por amenaza de parto pretérmino. Durante la hospitalización es llamativo al examen físico de la madre múltiples pápulas cupuliformes en mejillas, pared nasal, en zonas adyacentes a surcos nasogenianos. Es evaluada por dermatología que concluyen que esas lesiones son angiofibromas faciales (Figura 3). Además, encuentran maculas hipopigmentadas en miembros inferiores (Figura 4) y parche lijoso en el dorso, paravertebral a altura de T8 (Figura 5). En ecografía renal y de vías urinarias se evidencian lesiones renales múltiples y bilaterales sugestivas de angiomiolipomas, al menos 4 en el riñón derecho, de hasta 4 centímetros de diámetro, y 2 lesiones en el riñón izquierdo de 1 y 2,5 centímetros. La valoración por oftalmología no mostró hallazgos significativos. Por la sumatoria de los hallazgos en la gestante y el feto se hizo diagnóstico de ET.



*Figura 3.* Foto de rostro de la embarazada. Se observan múltiples pápulas cupuliformes de 2 a 5 mm de diámetro, distribuidas de forma bilateral y aleatoria en mejillas, pared nasal, con tendencia a concentrarse en zonas adyacentes a surcos nasogenianos (angiofibromas faciales).



*Figura 4.* Foto de tercio medio de miembro inferior derecho. Se observa área hipopigmentada de bordes irregulares (macula hipopigmentada).



*Figura 5.* Foto de dorso de la embarazada. Se observan parches de piel elevados, con apariencia a textura de cáscara de naranja (parche lijoso).

Los síntomas de amenaza de parto prematuro fueron controlados, se dio alta con seguimiento en consulta externa como un embarazo de alto riesgo. La vigilancia del feto se efectuó con ecografías obstétricas especializadas observando específicamente si las masas cardíacas producían obstrucción en los tractos de salida o entrada al corazón, y si había progresión de la ventriculomegalia cerebral con aumento importante del diámetro biparietal o del perímetro cefálico. Ningún signo de complicación fetal fue encontrado; se realizó cesárea a la semana 38, por los hallazgos renales que contraindicaban el parto vaginal.

Se recibió un recién nacido masculino de 2496 gramos, sin complicaciones. Se traslada el neonato a la unidad de cuidado intensivo neonatal, donde

se realiza ecocardiograma que evidencia masas intracardiacas, sin afectación de funcionalidad, sin repercusión hemodinámica, y sin hipertensión pulmonar. La valoración por oftalmología no mostró hallazgos patológicos. La resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral mostró una lesión intraventricular a nivel del cuerno frontal del ventrículo izquierdo de 3,5 x 2,5 cm, con dilatación del sistema ventricular generalizado, predominante a nivel supratentorial, también se observan nódulos en el ventrículo derecho menores de 10 mm de diámetro. Los servicios de neurocirugía y neurología pediátrica concluyeron que el recién nacido no requería de procedimientos invasivos intracerebrales dada la tendencia a la regresión de las masas. No se encontraron hallazgos dermatológicos. Se da egreso a la madre y su hijo con control ambulatorio. Al momento del sometimiento de este artículo la mujer y su hijo estaban en buenas condiciones. La madre firma consentimiento informado aceptando la toma de fotografías y uso de la información de la historia clínica de ella y su hijo para esta publicación.

## DISCUSIÓN

La ET es una patología con un origen genético con un patrón de herencia autosómico dominante que cumple con las definiciones de expresividad variable y pleiotropía, dado que puede afectar múltiples órganos, no siendo constante el fenotipo en los afectados (7). Dada la ubicación y tamaño de los hamartomas los pacientes pueden presentar múltiples síntomas, entre ellos convulsiones, autismo, pérdida visual, falla renal, arritmias cardiacas entre otros (1,8,9).

Los análisis genéticos han mostrado mutaciones en los genes TSC1 y TSC2, lo cual produce alteración en la migración y diferenciación de las células de la cresta neural, que a su vez tienen un origen ectodérmico y migran a múltiples órganos de otro diferente origen embriológico (10). Esa característica, lleva al desarrollo de tumores benignos, circunscritos, no invasivos en órganos de diferentes sistemas. Las lesiones son de tipo angiomiolipomas y en células epiteliales perivasculares (11).

La amplia variación en el alcance de la ubicación de la migración de las células de la cresta neural y la gravedad de las manifestaciones clínicas, muestra que no existe correlación estricta entre una mutación y sus resultados clínicos, llevando a la expresividad variable y a la pleiotropía de la enfermedad, inclusive en los casos heredados, como en el aquí reportado no hay consistencia en los hallazgos fenotípicos madre e hijo. Sin embargo, se ha podido documentar que pacientes con mutaciones en TSC2 tienen síntomas más severos que aquellos con mutaciones en TSC1, presentando tubérculos corticales con epilepsia, retraso mental

(moderado y severo), angiomiolipomas renales, hamartomas de la retina, y angiofibromas faciales. Además, otros estudios, han mostrado que cuando hay asociación entre un alelo de alta expresión del gen que codifica el interferón gamma y una baja frecuencia de angiomiolipomas renales en pacientes con mutaciones en TSC2, sugiriendo esto que existen genes modificadores que pueden generar efectos importantes en el fenotipo (8).

El diagnóstico prenatal se basa generalmente en hallazgos de tumores cardiacos múltiples (12). Series de casos reportados en la literatura han mostrado que ante la evidencia de rabiomas cardiacos, hasta un 88% de los fetos pueden presentar diagnóstico ET, a su vez, aproximadamente en el 30% los fetos con ET tendrán rabiomas (6). Se debe tener en cuenta, que este tipo de lesiones cardiacas van a tener una tendencia a la involución espontánea en la vida extrauterina, pero que in útero pueden crecer a lo largo de la gestación y producir obstrucción de los tractos de entrada y salida del corazón y llevar a la muerte del feto (13).

El diagnóstico prenatal, exige una valoración ecográfica detallada de otros órganos, como ocurrió en el caso reportado (14). A nivel cerebral en fetos con ET se pueden observar tubérculos corticales, nódulos subependimarios y astrocitomas subependimarios de células gigantes (8), que se encuentran en el 90% de los casos; si bien, estos se forman durante las 7-12 semanas de gestación, pueden ser evidentes entre las 20-26 semanas, en ecografía o por RMN (15).

En el abdomen en el diagnóstico prenatal, se pueden encontrar masas renales como angiomiolipomas y quistes, y hamartomas hepáticos, con menor frecuencia que las anomalías cardiacas y cerebrales. Son significativamente más frecuentes y numerosas en pacientes con TSC2 que en los TSC1 (7).

Todo recién nacido que in útero se sospechó ET, debe tener RMN cerebral, electroencefalograma, ecocardiograma, electrocardiograma, ecografía renal y de hígado en los 5 primeros días de vida, además debe recibir valoración por neurología, oftalmología, nefrología, dermatología, neurocirugía y genetista para buscar otros signos de ET para precisar el diagnóstico (16).

Las embarazadas, padres y hermanos, de fetos y/o recién nacidos con sospecha de ET, deben ser valorados por genetistas clínicos para buscar signos clínicos de la enfermedad, construir hereditogramas y hacer la inferencia de si el caso es heredado o de novo (17). El diagnóstico de ET se realiza con dos criterios mayores, o uno mayor y dos menores (Tabla I). En el caso de la paciente y el recién nacido, ambos cumplían criterios para hacer el diagnóstico clínico.

**Tabla I**  
**CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SEGÚN LA CONFERENCIA DE CONSENSO**  
**DE ESCLEROSIS TUBEROSA (1)**

Criterios mayores	Gestante	Feto
1. Angiofibromas faciales o placas en la frente	X	
2. Máculas no traumáticas hipomelánicas	X	
3. Fibroma ungueales o periungueales		
4. Parche lijoso	X	
5. Múltiples hamartomas nodulares retinianos		
6. Nódulo cortical		X
7. Nódulo subependimario		X
8. Astrocitoma de células gigantes subependimario		
9. Rabdomioma cardíaco, único o múltiples		X
10. Linfangiomatosis y/o angiomiolipoma renal múltiples	X	
<b>Criterios menores</b>		
1. Pozos distribuidos al azar en el esmalte dental		
2. Pólipos renales hamartomatosos		
3. Quistes de hueso		
4. Líneas de migración radial en sustancia blanca		
5. Fibromas gingivales		
6. Hamartoma no renal		
7. Parcheacrómico retiniano		
8. Placas fibrosas		
9. Quistes renales múltiples		

En principio, los hallazgos sugestivos y relativamente fáciles de encontrar son los de piel, como en el caso aquí reportado, donde la embarazada tenía angiofibromas faciales (Figura 3), maculas hipopigmentadas en miembros inferiores (Figura 4) y parche lijoso (Figura 5). Estudios complementarios que se deben hacer en los integrantes de la familia en los que se sospeche ET son: RMN cerebral y de columna, ecografía abdominal total que incluya una valoración detallada hepática y renal, radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma, evaluación dermatológica y oftalmológica (16). La consejería genética en los casos heredados a los afectados por ET se hace explicando que tienen un 50% de probabilidad de tener hijos con la enfermedad y que no es posible predecir cual será el grado de expresión del fenotipo, el cual puede ser desde leve con solo hallazgos en piel hasta severo con discapacidad intelectual, convulsiones de difícil manejo, tumores en sistema nervioso central, corazón, riñones o hígado (18).

Las pruebas moleculares que confirman del diagnóstico clínico son amplificación por PCR, seguida de secuenciación directa y/o mediante MLPA

(Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) o PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR Real Time) para la detección de reordenamientos génicos en los genes TSC1 y 2. La mutación ha podido ser identificada en el 85% de los afectados. De estos en el 31% la alteración ha sido en el TSC1 y en 69% en el TSC2 (8). Dado que la alteración genética es una mutación específica, en el diagnóstico prenatal o posnatal no se requiere estudios como cariotipo.

Sobre el manejo de embarazadas con ET, es poco lo que existe documentado. En la literatura se encuentran reportes de casos y sugerencias sustentadas en análisis fisiopatológicos. Así, se hacen recomendaciones puntuales sobre hallazgos específicos; cuando se diagnostican angioliomas renales mayores de 4 cm de diámetro, como en el caso de la paciente reportada, los cambios de presión arterial en el trabajo de parto y la valsalva, podrían aumentar el riesgo de sangrado de los tumores renales, por lo cual se sugiere que la vía de finalización sea cesárea (19). Toda embarazada con ET antes del parto debe tener una RNM cerebral y de columna en la que se descarten lesiones

que ocupen espacio y o lesiones vasculares que contraindiquen la analgesia peridural o la anestesia raquídea, específicamente en las pacientes en las que se haya sumado el diagnóstico de epilepsia se deben sospechar lesiones del SNC, si no tienen RMN tendrían contraindicación para analgesia epidural o anestesia raquídea (20).

## CONCLUSIÓN

El obstetra debe sospechar el diagnóstico de ET en fetos en los que se observan masas cardíacas, cerebrales corticales o intraventriculares. Las embarazadas con fetos con estos hallazgos se les debe realizar una historia clínica y examen físico exhaustivo buscando signos clínicos de ET, especialmente en piel. La evaluación puede ser complementada con RMN cerebral, ecocardiograma, ecografía renal y de hígado. En casos en que embarazadas y fetos cumplan con criterios clínicos de ET se deben seguir recomendaciones específicas para el manejo obstétrico y neonatal, e incluir la consejería genética.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex Consensus Conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13(12):624-8.
2. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, *et al.* Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet* 2001;68(1):64-80.
3. Lee K, Won H, Shim JY, Lee P, Kim A. Molecular genetic, cardiac and neurodevelopmental findings in cases of prenatally diagnosed rhabdomyoma associated with tuberous sclerosis complex. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2103;41(3):306-11.
4. Hallett L, Foster T, Liu Z, *et al.* Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: systematic review. *Curr Med Res Opin* 2011;27(8):1571-83.
5. Gedikbasi A, Oztarhan K, Ulker V, *et al.* Prenatal sonographic diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Clin Ultrasound* 2011;39(7):427-30.
6. Yinon Y, Chiltayat D, Blaser S, *et al.* Fetal cardiac tumors: a single-center experience of 40 cases. *Prenat Diagn* 2010;30(10):941-9.
7. Borkowsk J, Schwartz R, Kotulska K, Jozwiak S. Tuberous sclerosis complex: tumors and tumorigenesis. *Int J Dermatol* 2011;50(1):13-20.
8. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372(9639):657-68.
9. Chen CP, Su YN, Hung CC, *et al.* Molecular genetic analysis of the TSC genes in two families with prenatally diagnosed rhabdomyomas. *Prenat Diagn* 2005;25:176-9.
10. Jozwiak J, Jozwiak S, Wlodarski P. Possible mechanisms of disease development in tuberous sclerosis. *Lancet Oncol* 2008;9(1):73-9.
11. Glass T, Smith P, Hodges R, Holmes HJ. Intramural pregnancy presenting in a patient with tuberous sclerosis. *J Clin Ultrasound* 2010;38(7):393-6.
12. Gedikbasi A, Oztarhan K, Ulker V, *et al.* Prenatal sonographic diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Clin Ultrasound* 2011;39(7):427-30.
13. Knight CJ, Pembridge JM. Cardiac rhabdomyoma presenting with fetal bradycardia: is immediate delivery always the answer? *J Obstet Gynaecol* 2012;32(4):399.
14. Zhang XY, Meng H, Zhong DR, Jiang YX. Cardiac rhabdomyoma and renal cyst in a fetus: early onset of tuberous sclerosis with renal cystic disease. *J Ultrasound Med* 2008;27(6):979-82.
15. Baskin HJ Jr. The pathogenesis and imaging of the tuberous sclerosis complex. *Pediatr Radiol* 2008;38(9):936-52.
16. Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS, Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurol* 1999;14(6):401-7.
17. Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004;19(9):643-9.
18. Jones K, Jones M, del Campo M. Tuberous sclerosis syndrome. In: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. Philadelphia: ELSEVIER; 7th Edition, 2013. pp 660-1.
19. Illescas T, Montalvo J, Contreras E, *et al.* Angiomiolipomas, esclerosis tuberosa y gestación. *Ginecol Obstet Mex* 2009;77(8):380-6.
20. Causse-Mariscal A, Palot M, Visseaux H, *et al.* Labor analgesia and cesarean section in women affected by tuberous sclerosis: report of two cases. *Int J Obst Anest* 2007;16(3):277-80.