



ORIGINAL

## Esclerosis tuberosa: caracterización clínica e intento de correlación fenotipo/genotipo



T. Monteiro, C. Garrido, S. Pina, R. Chorão, I. Carrilho, S. Figueiroa, M. Santos y T. Temudo\*

Centro Materno-Infantil do Norte, Porto, Portugal

Recibido el 17 de septiembre de 2013; aceptado el 25 de marzo de 2014

Disponible en Internet el 22 de julio de 2014

### PALABRAS CLAVE

Alteraciones del comportamiento;  
Esclerosis tuberosa;  
Déficit cognitivo;  
Fenotipo;  
Genotipo;  
Epilepsia;  
Resonancia magnética cerebral

### Resumen

**Introducción:** La esclerosis tuberosa (ET) es una enfermedad de afectación multisistémica y gran variabilidad fenotípica. Están identificados 2 genes involucrados en la génesis de la enfermedad: TSC1 y TSC2.

**Objetivos:** Caracterizar clínicamente a los pacientes con ET seguidos en Neurología Pediátrica de un hospital de tercer nivel durante los últimos 10 años y correlacionar el genotipo con la gravedad de la clínica neurológica y los estudios de imagen.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo, mediante consulta de la historia clínica y evaluación de las resonancias magnéticas (RM) de pacientes con ET.

**Resultados:** Se estudiaron 35 casos, con una mediana de edad, al diagnóstico, de 10 meses. En el 91,4% se registraron crisis epilépticas, con un predominio de espasmos epilépticos a la presentación.

Más del 50% tenía deterioro cognitivo y el 49% trastornos de conducta.

Se sometieron a estudio genético 24 niños con predominio de mutaciones TSC2 (58,3%). De los 11 casos de epilepsia refractaria, 6 tenían mutación del gen TSC2. De los 8 pacientes con déficit cognitivo moderado a grave, se identificaron 5 mutaciones TSC2.

Se revisaron 26 RM y en el 76,9% se observó una afectación completa de los lóbulos cerebrales, lo que refleja una gran cantidad de lesiones. De los enfermos con mutaciones TSC2 y RM realizada, todos tenían alta carga de lesión y 5 epilepsia refractaria.

**Discusión:** En nuestra muestra, nos encontramos con un alto porcentaje de mutaciones en el gen TSC2. Esta mutación está asociada a un peor pronóstico neurológico, con crisis más farmacorresistentes y un atraso cognitivo más severo.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [teresatemudo@hotmail.com](mailto:teresatemudo@hotmail.com) (T. Temudo).

**KEYWORDS**

Changes in behavior;  
Tuberous sclerosis;  
Cognitive deficit;  
Phenotype;  
Genotype;  
Epilepsy;  
Brain magnetic  
resonance imaging

## Tuberous sclerosis: Clinical characteristics and their relationship to genotype/phenotype

**Abstract**

**Introduction:** Tuberous sclerosis (TS) is an inherited disorder with multisystemic involvement and a high phenotypic variability. There are two genes that cause this condition: TSC1 and TSC2.

**Objectives:** Our goal was to clinically characterize patients with TS followed up in the Pediatric Neurology Clinic of a tertiary hospital during the last 10 years, and correlate the genotype with the severity of neurological manifestations and imaging studies.

**Patients and methods:** Retrospective analysis of patients with TS, including review of medical records and available MRI imaging.

**Results:** We studied 35 cases with a median age at diagnosis of ten months. Seizures were the first manifestation in 91.4% of cases, with a predominance of epileptic spasms. Over 50% had cognitive impairment and 49% behavioral disorders.

A genetic study was performed on 24 children, and TSC2 mutations identified in 58.3% of them. Of the 11 cases of refractory epilepsy, six had the TSC2 gene mutation. In the group of eight patients with moderate/severe cognitive deficits, five had TSC2 mutations.

We reviewed 26 MRI scans, in which it was observed that 76.9% had diffuse involvement of cerebral lobes, which reflects a greater burden of injury. Of the patients who had an MRI scan performed and had TSC2 mutations, all had a high tuber load, and 5 of them had refractory epilepsy.

**Discussion:** In our sample we observe a high percentage of mutations in the TSC2 gene. This mutation carries a worse neurological prognosis, with drug-resistant epilepsy and a more severe cognitive impairment.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La esclerosis tuberosa (ET) es un síndrome neurocutáneo multisistémico. Las alteraciones observadas resultan de una disfunción de la diferenciación, proliferación y migración celulares en las primeras etapas del desarrollo fetal<sup>1</sup>.

La ET tiene una herencia autosómica dominante, con una incidencia de aproximadamente uno por cada 5.000 a 10.000 nacimientos<sup>2</sup>. Actualmente, se han identificado mutaciones en 2 genes implicados en la génesis de la enfermedad: TSC1 (cromosoma 9q34) y TSC2 (cromosoma 16p13.3). Solo el 7-37% tienen antecedentes familiares positivos, siendo que la mayoría (65-75%) corresponden a mutaciones «de novo»<sup>3</sup>. Presentan una gran variabilidad de expresión fenotípica, edad de aparición, signos, síntomas y gravedad.

En el 60-89% de los enfermos que cumplen los criterios de diagnóstico para ET se identifica una mutación causante de la enfermedad, siendo que se estima que alrededor del 50% corresponden a mutaciones en TSC2 y el 17% a mutaciones en TSC1<sup>4-6</sup>.

La ET se caracteriza por la aparición de tumores benignos en múltiples órganos<sup>7</sup>. Además, hay un aumento del riesgo de malignidad<sup>8</sup>.

El diagnóstico se define únicamente por criterios clínicos (tabla I). Se clasifica como *ET definitiva* si están presentes 2 criterios mayores o uno mayor y 2 menores; *ET probable* si se registran uno mayor y uno menor, y *ET posible* cuando se observa uno mayor o 2 o más menores, sin criterios mayores. La evaluación genética es útil para estudios de la familia o de confirmación de posibles o probables casos de ET.

Los síntomas neurológicos, presentes en el 85% de los casos, son la principal causa de morbimortalidad<sup>3</sup>. La epilepsia y el retraso cognitivo están comúnmente asociados a lesiones cerebrales, incluyendo hamartomas glioneuronales (también llamados tuberomas), lesiones de la sustancia blanca y astrocitomas de células gigantes subependimarios<sup>9</sup>.

La epilepsia aparece generalmente en el primer año de vida y una forma de presentación frecuente son los espasmos epilépticos (36-96%)<sup>10</sup>. El número y, en particular, el volumen total ocupado por hamartomas glioneuronales están relacionados con la presencia de disfunción cerebral grave (epilepsia refractaria y/o deterioro cognitivo moderado a grave)<sup>1,11</sup>. También se ha demostrado la asociación entre el grado de gravedad de la epilepsia y la presencia de tuberomas corticales con aspecto quístico<sup>12</sup>.

Se estima que el 50% de los enfermos tienen afectación cognitiva y su gravedad se asocia a los antecedentes de espasmos epilépticos o epilepsia refractaria y al número y el volumen ocupado por los hamartomas glioneuronales<sup>13</sup>.

Los problemas de conducta están presentes en un 40-90% de los pacientes con ET. Aunque los cambios comportamentales puedan ocurrir independientemente del nivel cognitivo, se verifica que la discapacidad intelectual y la elevada frecuencia de crisis epilépticas son factores de riesgo para la existencia de trastornos de conducta<sup>14</sup>.

Las manifestaciones dermatológicas pueden ocurrir en el 81-95% de los casos de ET, siendo las más comunes: manchas hipopigmentadas, angiofibromas, fibromas ungueales, placas de Shagreen, placas fibrosas<sup>10,15</sup>. No existe un riesgo

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4141301>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4141301>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)