

COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO ACTUAL

ALFREDO CERISOLA^{1, 2}, LUCÍA CIBILS^{1, 2}, MARÍA EUGENIA CHAIBÚN²,
VIRGINIA PEDEMONTE^{1, 2}, MELANIA ROSAS^{1, 2}

¹Cátedra de Neuropediatría, Facultad de Medicina, Universidad de la República,

²Servicio de Neuropediatría, Centro Hospitalario Pereira Rossell,

Administración de Servicios de Salud del Estado, Montevideo, Uruguay

Resumen El complejo de esclerosis tuberosa es un trastorno genético autosómico dominante multisistémico, causado primariamente por mutaciones en uno de los genes supresores de tumores *TSC1* o *TSC2*, que generan una sobre-activación de la vía mTOR. En relación a las manifestaciones clínicas, existe una gran variabilidad fenotípica, con constelaciones de síntomas que pueden diferir tanto en los órganos afectados (encéfalo, piel, corazón, ojos, riñones, pulmones), como en la edad de presentación y la gravedad, pero que generalmente impactan fuertemente en los aspectos biopsicosociales y en la calidad de vida. Las principales manifestaciones clínicas neurológicas incluyen la epilepsia (con frecuencia, fármaco-resistente), los trastornos neuropsiquiátricos y los síntomas relacionados a los astrocitomas de células gigantes. En los últimos años han surgido nuevos abordajes terapéuticos, incluyendo el tratamiento preventivo de la epilepsia, nuevas opciones de tratamiento para la epilepsia como el uso de cannabidiol, de inhibidores de mTOR, la terapia cetogénica y cirugía de epilepsia. Los astrocitomas de células gigantes pueden requerir tratamientos quirúrgicos o con inhibidores de mTOR. Estos últimos también pueden utilizarse para el tratamiento de otras comorbilidades. Para mejorar la calidad de atención de los pacientes con esclerosis tuberosa, el desafío es poder brindar un abordaje integral por equipos interdisciplinarios especializados, en coordinación con sus médicos de cabecera y los equipos de salud del primer nivel de atención, que incluya el acceso a los tratamientos, la atención de los aspectos psicosociales, y una adecuada transición desde la atención pediátrica a la de adultos.

Palabras clave: esclerosis tuberosa, epilepsia, astrocitoma de células gigantes, inhibidores de mTOR, cannabidiol, dieta cetogénica

Abstract *Tuberous sclerosis complex: diagnosis and current treatment.* Tuberous sclerosis complex is an autosomal dominant genetic multisystemic disorder caused primarily by mutations in one of the two tumor suppressor genes *TSC1* or *TSC2*, resulting in increased activation of the mTOR pathway. Regarding clinical manifestations, a wide range of phenotypic variability exists, with symptoms constellations that may differ in affected organs (brain, skin, heart, eyes, kidneys, lungs), age of presentation and severity, but usually with great impact in biopsychosocial aspects of health and in quality of life. Main clinical neurological features are epilepsy (frequently, antiepileptic drug-resistant epilepsy), neuropsychiatric disorders, and subependymal giant cell astrocytomas. Recently, many therapeutic strategies have developed, including preventive treatment of epilepsy, new options for treatment of epilepsy as cannabidiol, mTOR inhibitors, ketogenic diet, and a more precise epilepsy surgery. Subependymal giant cell astrocytomas may require surgical procedures or mTOR inhibitors treatment. mTOR inhibitors may also be useful for other comorbidities. To improve quality of life of patients with tuberous sclerosis complex, it is essential to be able to deliver an integrated approach by specialized multidisciplinary teams, coordinated with primary care physicians and health professionals, that include access to treatments, attention of psychosocial aspects, and an adequate health care transition from pediatric to adult care.

Key words: tuberous sclerosis, epilepsy, subependymal giant cell astrocytoma, mTOR inhibitors, cannabidiol, ketogenic diet

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético, autosómico dominante, multisistémico, causado primariamente por mutaciones en uno de los genes supresores de tumores *TSC1*(9q34.3) o *TSC2*(16p13.3).

Las proteínas sintetizadas por estos genes (hamartina y tuberina, respectivamente) forman –junto a la proteína TBC1D7– un complejo intracelular heterotrimérico que regula la vía de la rapamicina mTOR. La pérdida del efecto inhibitorio sobre esta vía (por pérdida de función del complejo *TSC1/TSC2*) resulta en una sobre-activación de la misma con la consecuente excesiva proliferación y crecimiento celular y una alteración en la migración neuronal y organización cortical a nivel encefálico. De ahí que el

CET se presente con hamartomas benignos en múltiples órganos y sistemas, especialmente el encéfalo, la piel, el corazón, los ojos, riñones y pulmones. En relación a las manifestaciones clínicas, entre los individuos con CET existe una gran variabilidad fenotípica, con constelaciones de síntomas que pueden diferir tanto en el tipo y la cantidad de síntomas, como en la edad de presentación y la gravedad, pero que generalmente se presenta como una condición compleja con una importante repercusión sobre la calidad de vida. En los últimos años se han revisado los criterios diagnósticos, se han definido protocolos de seguimiento y han surgido nuevos abordajes terapéuticos, por lo cual resulta fundamental realizar una revisión actualizada del tema^{1,2}.

Incidencia

La incidencia estimada es de 1:6000 a 1:10000 recién nacidos vivos con una prevalencia de aproximadamente 1:20000³.

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de CET puede ser clínico o genético. Generalmente, el diagnóstico es clínico, basado en una serie de 11 criterios diagnósticos mayores y 7 menores, recientemente revisados en 2021 y universalmente aceptados¹.

Criterios mayores¹:

- Máculas hipomelanóticas (≥ 3 ; al menos de 5 mm de diámetro)
- Angiofibromas faciales (≥ 3) o placa fibrosa cefálica
- Fibromas ungueales o periungueales no traumáticos (≥ 2)
- Placas de Shagreen
- Hamartomas nodulares retinianos múltiples
- Túberes corticales múltiples y/o líneas de migración radial en la sustancia blanca
- Nódulos subependimarios (≥ 2)
- Astrocitoma subependimarios de células gigantes
- Rabdomioma cardíaco
- Linfangioleiomiomatosis (LAM) pulmonar*
- Angiomiolipomas renales (≥ 2)*

Criterios menores:

- Lesiones cutáneas de tipo *confetti* (máculas hipomelanóticas menores a 5 mm)
- Múltiples marcas en el esmalte dentario (≥ 3)
- Fibromas intraorales (≥ 2)
- Placas acrómicas retinianas
- Quistes renales múltiples
- Hamartomas no renales
- Lesiones escleróticas óseas

*Si un paciente presenta LAM y angiomiolipomas, se considerarán como un solo criterio y se requerirán otros criterios para el diagnóstico¹.

Según la presencia de los diferentes criterios se considerará:

- Diagnóstico definitivo: dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores.
- Diagnóstico posible: un criterio mayor, o dos o más criterios menores¹.

El diagnóstico también puede ser realizado a través del estudio genético cuando se identifica una variante patogénica en los genes *TSC1* o *TSC2*, aún en ausencia de manifestaciones clínicas^{1,4}.

Aproximadamente el 70% de los casos son causados por mutaciones en el gen *TSC2*, 20% en el gen *TSC1* y, el restante 10% no tienen variantes patogénicas identificables en los estudios genéticos convencionales, postulándose que se deben a mutaciones en áreas no codificantes (incluyendo regiones intrónicas y promotoras), mosaicismo somático o potenciales cambios en la metilación del genoma. Por lo tanto, la no identificación de variantes patogénicas no descarta el diagnóstico. Las mutaciones *de novo* representan 2/3 de todos los pacientes afectados⁵.

Cuando un paciente es portador de una mutación "esporádica" el riesgo de recurrencia para los hijos de su padre o su madre es del 1-3% debido al posible mosaicismo gonadal. El diagnóstico genético preimplantacional o prenatal en vellosidades coriónicas permite el asesoramiento de las consecuencias reproductivas⁵. El diagnóstico genético, antes de que se cumplan los criterios clínicos, puede ser beneficioso para establecer un seguimiento que permita lograr el diagnóstico de las manifestaciones tan precozmente como sea posible y, de esta manera, poder indicar un tratamiento y mejorar el pronóstico. Por lo tanto, se recomienda realizar el estudio genético a todos los pacientes con CET secuenciando *TSC1* y *TSC2* y, a los familiares de primer grado, se recomienda estudiarles la variante patogénica identificada en el caso índice¹.

Todas las manifestaciones son menos frecuentes y menos graves en los casos asociados a *TSC1* que en los asociados a *TSC2*. Sin embargo, hay una gran variabilidad en la expresión de la enfermedad incluso entre pacientes que tienen la misma mutación⁵.

Principales manifestaciones clínicas-neuroimagenológicas.

Epilepsia

La epilepsia es una de las manifestaciones neurológicas más frecuentes en los pacientes con CET. Afecta al

80-90% de los pacientes, y se comporta como fármaco-resistente en más del 60% de los casos. Frecuentemente comienza en el primer año de vida con crisis focales o espasmos infantiles (EI). Posteriormente, pueden presentar muchos otros tipos de crisis, incluyendo crisis tónicas, atónicas y tónico-clónicas^{2,6}.

Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la Esclerosis Tuberosa (TAND)

El término TAND (sigla en inglés de *TSC-associated neuropsychiatric disorders*) fue introducido en la literatura científica en 2013 y rápidamente aceptado como un concepto “paraguas” para incluir un amplio rango de manifestaciones neuropsiquiátricas interrelacionadas, que incluyen dificultades y trastornos del comportamiento (hiperactividad, impulsividad, agresividad, trastornos del sueño), psiquiátricas (trastorno del espectro del autismo, trastorno por déficit atencional con hiperactividad, trastorno de ansiedad, depresión), intelectuales (discapacidad intelectual), académicas (trastornos del aprendizaje de la lectura, escritura y/o del razonamiento lógico-matemático), neuropsicológicas (déficit atencionales, de memoria, de funciones ejecutivas) y psicosociales (baja autoestima, estrés familiar excesivo, estigma social)^{1,7}.

A pesar de que el TAND puede afectar hasta el 90% de los individuos con CET a lo largo de su vida, y que las familias suelen considerar que estas dificultades son de las que tienen mayor impacto en su calidad de vida, estas manifestaciones suelen ser sub-evaluadas, sub-tratadas y sub-investigadas⁷.

Para promover la identificación de las posibles manifestaciones psiquiátricas y para brindar un marco para las conversaciones entre las personas con CET o sus cuidadores y los integrantes de los equipos de salud, en 2015 se desarrolló la *TAND Checklist*. Actualmente, existen versiones en diferentes idiomas, incluyendo el español (https://tandconsortium.org/wp-content/uploads/2021/01/1161_A4_App_TAND_Castilian_Spanish_update_WEB_v2.pdf)¹.

A pesar de que habría una cierta asociación fenotipo-genotipo, con un fenotipo más grave asociado a mutaciones en el gen *TSC2*, existe una asociación compleja multidireccional entre las manifestaciones físicas y las manifestaciones neuropsiquiátricas del TAND, con una interrelación entre el inicio más precoz y la gravedad de la epilepsia, los efectos secundarios de la medicación y los trastornos del neurodesarrollo, incluyendo las conductas dentro del trastorno del espectro del autismo y la discapacidad intelectual⁷.

Astrocitoma de células gigantes (SEGA)

Los SEGA son tumores encefálicos característicos que ocurren en 10%-20% de los pacientes con CET y están

relacionados con esta entidad prácticamente en forma exclusiva. A pesar de su denominación habitual, los SEGA son tumores benignos (WHO I) de origen glioneuronal, diferentes de los astrocitomas. De acuerdo al consenso del 2012, se deben realizar resonancias magnéticas seriadas cada 1-3 años en pacientes menores de 25 años y se debe diagnosticar un SEGA frente a cualquier lesión en el surco caudotalámico mayor de 1 cm medida en cualquier dirección o una lesión subependimaria en cualquier topografía que haya mostrado crecimiento en resonancias magnéticas seriadas, independientemente del tamaño. La mayoría de los SEGA van a mostrar un realce intenso después de la administración del contraste. Sin embargo, una lesión que crece en neuroimágenes sucesivas debe ser considerada un SEGA aún en ausencia de realce con el contraste. Los SEGA generalmente crecen lentamente, pero su progresión puede llevar a una oclusión del foramen de Monro, con la consiguiente hidrocefalia y aumento de la presión intracraneal y, por lo tanto, a requerir intervención neuroquirúrgica de urgencia⁸.

Actualización en las estrategias terapéuticas

Tratamientos de la epilepsia

Los fármacos antiepilépticos convencionales se consideran de primera línea para el tratamiento de la epilepsia en los pacientes con CET. Sin embargo, solo un tercio de los pacientes lograrán el control de la epilepsia con ellos⁶.

Dentro de los fármacos con eficacia demostrada, la vigabatrina se recomienda actualmente como terapia de primera línea para los EI y para las crisis focales relacionadas con CET dentro del primer año de vida. La dosis máxima de vigabatrina recomendada por la FDA es de 150 mg/kg/día. Aunque eficaz, el uso de vigabatrina se ha visto limitado clínicamente por la posible toxicidad retiniana, cuyo riesgo es mayor cuanto mayor sea la dosis y la duración del tratamiento⁶.

Cuando se cuenta con el diagnóstico en la etapa neonatal o en los primeros meses, la electroencefalografía (EEG) seriada previa al inicio de las crisis epilépticas es una investigación factible, no invasiva, que proporciona información importante tanto sobre la maduración cerebral como sobre el proceso de epileptogénesis. La aparición de descargas epilépticas interictales permite identificar al 77% de los lactantes que van a desarrollar epilepsia y estas preceden en promedio 3.6 meses al inicio de las crisis clínicas². Un estudio multicéntrico incluyó 94 lactantes con TSC sin antecedentes de crisis epilépticas que fueron seguidos mensualmente con video-EEG y recibieron vigabatrina como tratamiento convencional después de la primera crisis clínica (o electrográfica) o preventivamente cuando se detectó actividad epileptiforme previa a la primera crisis epiléptica. A los 24 meses,

el tratamiento preventivo redujo el riesgo de crisis clínicas (OR = 0.21, $p = 0.032$), de epilepsia fármaco-resistente (OR = 0.23, $p = 0.022$), y de espasmos infantiles (0/25 vs. 10/25; OR = 0, $p < 0.001$). No se reportaron efectos adversos relacionados con el tratamiento preventivo. Por lo tanto, se concluyó que el tratamiento preventivo fue seguro y modificó la historia natural de los pacientes con CET, reduciendo el riesgo de epilepsia y, en especial, previno la aparición de EI⁹.

Para los pacientes con epilepsia fármaco-resistentes, existen diferentes opciones terapéuticas.

Los estudios con terapia cetogénica muestran que entre el 47-92% de los pacientes tienen 50% o más de reducción de las crisis a los 6 meses. Sin embargo, la eficacia disminuye a lo largo del tiempo⁶.

El cannabidiol ha sido aprobado en 2020 como terapia coadyuvante para el tratamiento de la epilepsia en pacientes con CET, por la FDA para mayores de un año, y en Europa para mayores de dos años. En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico de fase 3 (GWPCARE6), se observó que, en pacientes con CET con epilepsia fármaco-resistente, el asociar cannabidiol al tratamiento previo produjo una reducción significativamente mayor que el placebo en la frecuencia de crisis epilépticas y tuvo un perfil de seguridad aceptable en un estudio de 16 semanas (titulación de 4 semanas y mantenimiento de 12 semanas). Los pacientes recibieron una formulación farmacéutica de cannabidiol altamente purificado derivado de la planta de cannabis sativa (Epidiolex; 100 mg/ml de solución oral) a 25 mg/kg/día (CBD25) o a 50 mg/kg/día (CBD50) o placebo durante 16 semanas. El tratamiento se inició a 5 mg/kg/día para los dos grupos de cannabidiol, aumentando la dosis cada 2 días hasta alcanzar 25 mg/kg/día en el día 9 y, para el grupo de 50 mg/kg/día, continuaron aumentando la dosis en 2.5 mg/kg/día cada 2 días, alcanzando la dosis objetivo en el día 29. La eficacia fue similar para CBD25 y CBD50. El número de pacientes que fue necesario tratar para lograr que un paciente redujera 50% o más la frecuencia de las crisis (NNT) fue entre 5 y 8 en diferentes períodos del estudio. En base a este estudio, la dosis máxima de cannabidiol aprobada para el tratamiento de la epilepsia en pacientes con CET ha sido de 25 mg/kg/día^{2, 6, 10}.

Otra opción de tratamiento para la epilepsia focal fármaco-resistente es el uso de inhibidores de mTOR (everolimus/sirolimus). En un ensayo clínico controlado (EXIST-3) que incluyó 366 participantes con edades entre 2-65 años, aleatorizados entre placebo ($n = 119$), dosis bajas de everolimus (nivel plasmático: 3-7 ng/mL; $n=117$), o dosis altas de everolimus (nivel plasmático 9-15 ng/mL; $n=130$), se observó una reducción $\geq 50\%$ de la frecuencia de las crisis en 15.1%, 28.2%, y 40.0%, respectivamente, lo cual implica que es necesario tratar (NNT) a 8 pacientes que alcancen niveles plasmáticos bajos o a 4 pacientes que alcancen niveles plasmáticos

altos para que un paciente logre dicha reducción en la frecuencia de las crisis¹¹.

La cirugía de epilepsia es otra opción de tratamiento en aquellos pacientes con CET con epilepsia refractaria. Las opciones de cirugía resectiva incluyen lobectomías, tuberectomías (con o sin la corteza circundante), resección multilobar, y raramente hemisferectomía. Los resultados publicados de las cirugías resectivas muestran tasas de pacientes libres de crisis entre 65%-75%, pero se reducen a 48%-57% cuando se analizan en períodos de seguimientos más largos. En los últimos años se está utilizando cada vez más la termoterapia intersticial con láser guiada por resonancia magnética y estereoelectroencefalografía⁶.

La estimulación del nervio vago (VNS) o la callosotomía son procedimientos quirúrgicos paliativos en aquellos pacientes que no son candidatos para la cirugía resectiva. La tasa de respuesta para la VNS entre pacientes con CET es variable. Se ha observado una reducción del 50% de las convulsiones en 50-90%. La callosotomía se ha utilizado para crisis epilépticas atónicas refractarias y espasmos epilépticos⁶.

Tratamiento de los SEGA

Para la selección de la mejor opción de tratamiento, se debe tener en consideración factores relacionados con los SEGA (localización, tamaño, SEGAs únicos o múltiples, manifestaciones clínicas-neuroimagenológicas), los riesgos quirúrgicos (incluyendo la disponibilidad de un equipo neuroquirúrgico experimentado), la disponibilidad de inhibidores de mTOR, los costos, la duración esperada de la terapia, los posibles efectos secundarios (estomatitis, cefaleas, erupción cutánea, inmunosupresión, hiperlipidemia, proteinuria, hipertensión, alteraciones del ciclo menstrual), y el potencial beneficio en el tratamiento de otras comorbilidades con inhibidores de mTOR (angiomiolipoma renales, epilepsia refractaria, etc.). Los pacientes con SEGAs que presenten un deterioro agudo debido a hidrocefalia obstructiva o hemorragia tumoral, deben recibir tratamiento neuroquirúrgico urgente. Tanto la resección quirúrgica como el tratamiento médico con inhibidores de mTOR pueden ser utilizados para SEGAs que están experimentando un crecimiento pero que son, por otro lado, asintomáticos. El tratamiento con inhibidores de mTOR se recomienda primariamente para individuos con SEGAs en crecimiento pero asintomáticos o con síntomas leves a moderados (incluyendo ventriculomegalia asintomática) y aquellos que no son candidatos a cirugía o prefieren el tratamiento médico antes que la cirugía. El tratamiento con inhibidores de mTOR puede verse favorecido si existe el beneficio potencial de tratar manifestaciones adicionales de CET que pueden coexistir con los SEGAs, tales como la epilepsia fármaco-resistente o los angiomiolipomas renales. Para tumores grandes, cuan-

do las condiciones clínicas son estables, un tratamiento inicial con inhibidores de mTOR puede facilitar la cirugía. Las técnicas mínimamente invasivas pueden aumentar la seguridad quirúrgica en pacientes seleccionados^{1,11}.

Otras indicaciones de inhibidores de mTOR

Los inhibidores de mTOR se recomiendan, también, como tratamiento de primera línea para los angiomiolipomas renales con un diámetro ≥ 3 cm, incluso en pacientes asintomáticos, para la linfangioleiomiomatosis pulmonar y, como tratamiento tópico, en los angiofibromas cutáneos¹¹.

Desafíos de la atención de salud de los pacientes con CET

Estos desafíos incluyen la implementación universal de las guías con las recomendaciones sobre los controles y los tratamientos, el acceso a equipos de expertos en CET, y la atención de la salud coordinada e integrada con los equipos de salud del primer nivel de atención¹.

En las enfermedades crónicas, otro desafío es la transición desde la atención de la salud pediátrica a la de adultos y, más aún, en CET debido a la complejidad de la atención por parte de equipos interdisciplinarios especializados¹.

Asimismo, se ha planteado la importancia de considerar y jerarquizar la calidad de vida de los pacientes con CET, dado que esta condición puede provocar un impacto grave a nivel físico, mental y económico, tanto para los pacientes con CET como para sus cuidadores. Los equipos de salud especializados deben apoyar y promover a las familias y cuidadores para que se vinculen con equipos del primer y segundo nivel de atención, incluyendo terapeutas, trabajadores sociales y otros profesionales, procurando que accedan a programas de acompañantes y de apoyo a la salud mental, tanto para los pacientes como para sus familias¹.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al.; Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr Neurol* 2021; 123: 50-66.
2. Wu JY, Cock HR, Devinsky O, et al. Time to onset of cannabidiol treatment effect and resolution of adverse events in tuberous sclerosis complex: post hoc analysis of randomized controlled phase 3 trial GWPCARE6. *Epilepsia* 2022; 63: 1189-99.
3. Wang MX, Segaran N, Bhalla S, et al. Tuberous sclerosis: current update. *Radiographics* 2021; 41: 1992-2010.
4. Alsowat D, Whitney R, Hewson S, et al. The phenotypic spectrum of tuberous sclerosis complex: a canadian cohort. *Child Neurol Open* 2021; 8: doi: 10.1177/2329048X211012817.
5. Tolliver S, Smith ZI, Silverberg N. The genetics and diagnosis of pediatric neurocutaneous disorders: neurofibromatosis and tuberous sclerosis complex. *Clin Dermatol* 2022: doi: 10.1016/j.clindermatol.2022.02.010
6. Nabavi Nouri M, Zak M, Jain P, Whitney R. Epilepsy management in tuberous sclerosis complex: existing and evolving therapies and future considerations. *Pediatr Neurol* 2022; 126: 11-9.
7. Vanclooster S, Bissell S, van Eeghen AM, et al. The research landscape of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND)-a comprehensive scoping review. *J Neurodev Disord* 2022; 14: 13.
8. Roth J, Roach ES, Bartels U, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the international tuberous sclerosis complex consensus conference 2012. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 439-44.
9. Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, et al. Prevention of epilepsy in infants with tuberous sclerosis complex in the EPISTOP trial. *Ann Neurol* 2021; 89: 304-14.
10. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, et al. Add-on cannabidiol treatment for drug-resistant seizures in tuberous sclerosis complex: a placebo-controlled randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021; 78: 285-92.
11. Luo C, Ye WR, Shi W, et al. Perfect match: mTOR inhibitors and tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17: 106.