



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO. I.A.P
HOSPITAL “ DR. LUIS SANCHEZ BULNES”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA

ESCLEROSIS TUBEROSA
“SINDROME DE BOUNERVILLE”



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



AUTOR

Dra. Blanca Giovanna Casale Vargas

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Abelardo Rodríguez Reyes

JURADO

DR. JAIME VILLASEÑOR SOLARES

PRESIDENTE

DR. ABELARDO RODRÍGUEZ REYES

SECRETARIO

DR. MARCO PEDRO HERNÁNDEZ ABREGO

VOCAL

DRA. LILIA GIL FERNANDEZ

VOCAL

DRA. ANA AURORA LORENZO MEJÍA

VOCAL



AGRADECIMIENTOS

A mis maestros a lo largo de mi vida, a la Universidad Autónoma de Guadalajara y a la Asociación para Evitar la Ceguera en México.

A la Asociación para Evitar la Ceguera en México en especial por brindarme los conocimientos y las herramientas necesarias para desempeñarme en forma ética y humana con mis pacientes.

A todos mis compañeros residentes que estuvieron conmigo compartiendo las experiencias de estos años

A Dios por darme la oportunidad de vivir.

A mi familia por comprenderme en todo momento.

A todos mis abuelos por ser el ejemplo de vida que fueron. A Sarita por su gran fortaleza que nos mantiene unidos.

A mis padres Blanca y Eduardo por haberme dado la oportunidad de estudiar, por estar conmigo en todo momento e impulsarme a lograr mis metas.

A mis hermanos Lalo y Allan por estar siempre conmigo.



Mi tesis la dedico con todo mi cariño
a las cuatro personas más importantes
de mi vida: Blanca, Eduardo, Lalo y Allan



INDICE

INTRODUCCION	6
COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA: GENETICA	8
PRESENTACION CLINICA Y FISIOPATOLOGIA	10
INVOLUCRO DERMATOLOGICO	11
INVOLUCRO NEUROLOGICO	13
INVOLUCRO CARDIACO	17
INVOLUCRO PULMONAR Y TORACICO	18
INVOLUCRO RENAL	18
INVOLUCRO ABDOMINAL	19
INVOLUCRO ESQUELETICO	20
MANIFESTACIONES OCULARES	21
MANIFESTACIONES RETINIANAS	21
FACOMAS DEL NERVIO OPTICO	22
LESIONES DE ANEXOS OCULARES	22
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	24
CASO CLINICO	27
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFIA	31



Introducción

La Esclerosis tuberosa o Síndrome de Bounerville es un raro síndrome multisistémico caracterizado por tumores hamartomatosos en el cerebro, piel, vísceras y ojo. Este es heredado de forma autosómico dominante, sin embargo, su expresión clínica es altamente variable. En 1880, Bourneville, del estudio de un caso patológico de una paciente femenina con convulsiones y lesiones en la piel acuñó el término de Esclerosis Tuberosa. Sin embargo, el epónimo de Enfermedad de Bounerville fue comúnmente usado para describir esta condición hasta hace pocos años. En 1908, Vogt fue el primero en proponer la triada de la enfermedad que se mantiene vigente hasta nuestros días. En 1920, Vander Hoeve fue el primero en reconocer el involucro retiniano de la esclerosis tuberosa. Los oftalmólogos ahora reconocen los hamartomas astrocíticos de la retina y del nervio óptico como características comunes de esta condición.

En 1990 en Bethesda, Maryland, se realizó un consenso sobre los criterios clínicos para el diagnóstico de esclerosis tuberosa. En teoría la perfecta clasificación de la enfermedad tiene una alta sensibilidad (bajo porcentaje de error en el diagnóstico de esclerosis tuberosa) y alta especificidad (bajo porcentaje de etiquetar erróneamente a un paciente con esclerosis tuberosa). El comité recomendó la adopción de una clasificación ordinal de la esclerosis tuberosa: definitivo, probable y sospechoso. Las características primarias que fueron consideradas como muy específicas de la esclerosis tuberosa incluyen angiofibromas faciales (patognomónico), fibromas ungueales múltiples, histológicamente confirmado por tubérculos corticales, nódulos subependimarios, astrocitomas retinianos múltiples y evidencia radiológica de múltiples nódulos calcificados subependimarios que protruyen dentro del ventrículo. Un adicional dato para el diagnóstico en un estudio reciente en la población inglesa, nombran la presencia de parches de despigmentación coriorretiniana.



La esclerosis tuberosa puede afectar ambos sexos y todos los grupos étnicos. La prevalencia estimada es de 1 en 6000 a 1 en 12000, y aproximadamente dos tercios de los casos son esporádicos. Clásicamente, la esclerosis tuberosa muestra una triada de características clínicas (triada de Vogt): retraso mental, epilepsia y adenoma sebáceo. Sin embargo, puede ser pasada por alto en la mitad de los pacientes con esta enfermedad ya que tienen inteligencia normal y un cuarto de ellos no tiene epilepsia. Los criterios para el diagnóstico de esclerosis tuberosa consisten en características diagnósticas mayores y menores. Ya que ninguna manifestación aislada es diagnóstica de la enfermedad se acordaron estos criterios clínicos, todas las características clínicas deben de ser evaluadas. Los hallazgos radiográficos son usados no solo en el diagnóstico sino que también determina el tratamiento.

La presencia de manifestaciones clínicas, incluyen tumores corticales y subependimarios, anomalías de la materia blanca, rhabdomioma cardíaco y angiomiolipomas renales, lo que confirma el diagnóstico en casos con síntomas característicos o lesiones en piel.

Los pulmones, el sistema digestivo, retro peritoneo y hueso pueden ser involucrados en menor medida. El pronóstico es pobre y cerca del 40% de los pacientes mueren aproximadamente a los 35 años de edad. Las causas de muerte varían dependiendo de la edad del paciente. (Tabla 1)

Tabla 1

<i>Principales causa de muerte correlacionadas con la edad</i>	
Edad	Causa de muerte
0-9	Lesiones cardiovasculares, estatus epiléptico, bronconeumonía
10-19	Tumores cerebrales, falla renal, estatus epiléptico
20-29	Estatus epiléptico, falla renal, tumores cerebrales.
30-39	Falla renal, tumores cerebrales, estatus epiléptico
40-49	Falla renal, angiomiolipomas renales
>50 años	Falla renal, angiomiolipomas renales



Complejo de Esclerosis Tuberosa: Genética

La esclerosis tuberosa es un desorden sistémico heredado de una forma autosómica dominante con preetrancia incompleta y expresividad variable. La prevalencia de la enfermedad ha sido aproximadamente de 1 en 15 000. Los estudios de vínculo genético han demostrado la heterogeneidad genética de esta condición, con dos mutaciones separadas en la gran mayoría de los casos. Los dos genes responsables del complejo de esclerosis tuberosa resulta de una mutación inactivada en TSC1, localizada en el cromosoma 9q34, o TSC2, localizada en el cromosoma 16p13.3. El TSC1 codifica una proteína de 130-kDa, la TSC1/Hamartina y TSC2 codifica una proteína de 200-kDa, la TSC2/Tuberina, la cual contiene una GTPasa C-terminal que activa un proteína dominante (GAP). La TSC1 codifica una hamartina y TSC2 codifica una tuberina que se unen entre sí para formar un heterodimero funcional (TSC2: TSC1). Ambas proteínas son expresadas en el cerebro y pueden formar parte de una cascada de diferenciación celular, supresión tumoral y señalización intracelular. Las mutaciones de TSC1 y TSC2 son igualmente representadas en el complejo de esclerosis tuberosa familiar, las mutaciones del gen TSC2 son más comunes en casos esporádicos. Mientras largas deleciones y mutaciones por cambio de dirección pueden ser identificadas en TSC2, la mayoría de las mutaciones en TSC1 son pequeñas y resultan en la expresión de una proteína truncada.

Las mutaciones por cambio de dirección en el gen TSC2 que alteran la habilidad para enlazar a TSC1 pueden ser documentadas en pacientes con esclerosis tuberosa.

El asesoramiento genético es esencial porque los pacientes con el gen de esclerosis tuberosa tienen un 50% de transmitir el gen a su descendencia. Los familiares de pacientes con esclerosis tuberosa deben ser conscientes del mosaicismo germinal. Es importante que estos individuos tengan una evaluación sistémica, que incluye un escaneo con tomografía computarizada



de cabeza, ultrasonido renal para descartar la esclerosis tuberosa. Si los resultados de esta exanimación son normales en los familiares, el niño probablemente sufra una nueva mutación, y el riesgo subsecuente de tener otro hijo con esclerosis tuberosa que está estimado en un 1%.



Complejo de Esclerosis Tuberosa: Presentación clínica y fisiopatología

Es caracterizado por malformación de hamartomas en múltiples órganos. La incidencia al nacimiento es estimada aproximadamente en 1 de 6000. La mayoría de los órganos son susceptibles, la mayoría de los pacientes tienen manifestaciones dermatológicas y/o manifestaciones neurológicas. Las anomalías dermatológicas son evidentes en la población pediátrica e incluye maculas hipomelanóticas en el 90% de los pacientes con esclerosis tuberosa, y angiofibromas faciales presente en el 75% de los pacientes. Las lesiones renales ocurren en un 50 a 80% de los pacientes con esclerosis tuberosa, incluye angiomiolipomas, quistes renales, carcinoma renal y oncocitomas. Los angioliomas múltiples bilaterales comprenden vasos sanguíneos organizados anormalmente, células de músculo liso y tejido adiposo, ocurren en un 80% de los individuos con esta enfermedad y representar la causa de mortalidad de esta población secundaria a hemorragia espontánea. La incidencia de carcinoma de células renales es similar que en la población general y ocurre en pacientes menores de 25 años.

Otras manifestaciones clínicas incluyen linfangioleiomiomatosis, los cuales son exclusivos de los pacientes femeninos y son caracterizados por una proliferación anormal de células de músculo liso y cambios quísticos dentro del parénquima pulmonar. Los rabdomiomas cardíacos son comunes y afectan al 50-70% de los infantes pero son raramente sintomáticos. Los hamartomas astrocíticos retinianos están presentes en aproximadamente el 50% de los pacientes con esclerosis tuberosa y pueden surgir de precursores gliales indiferenciados durante la embriogénesis retiniana. A pesar del advenimiento reciente de estudio neurológicos recientes para la mutación de genes en el complejo de esclerosis tuberosa, el diagnóstico se basa en los criterios clínicos.

(Tabla 2)



Tabla 2

<i>Criterios Diagnósticos para Esclerosis Tuberosa</i>	
Mayores	Menores
Rabdomiosarcoma cardíaco	Múltiples hoyos en el esmalte dental
Tubérculo Cortical	Pólipos hamartomatosos rectales
Angiofibroma Facial	Quistes óseos
Maculas hipomelanóticas	Líneas migratorias radiales en materia blanca cerebral
Linfangiomiomatosis	Fibromas gingivales
Angiofibroma renal	Parches acromáticos retinianos
Hamartomas Retinianos	Lesiones cutáneas en "Confeti"
Parches en zapa	Múltiples quistes renales
Tumores de células gigantes subependimarios	
Nódulos subependimarios	
Fibromas ungueales	

CET definitiva: Dos criterio mayores o uno mayor mas dos criterios menores

CET probable: Un criterio mayor mas un criterio menor

CET posible: Un criterio mayor o dos criterios menores

Involucro dermatológico

La esclerosis tuberosa presenta una variedad de lesiones en piel, incluyen maculas hipo pigmentadas, angiofibromas faciales, parches en piel de zapa y fibroma ungueales.

Las maculas hipo pigmentadas, pueden ser llamadas "manchas en ceniza", ocurren en el 90% de los pacientes con esclerosis tuberosa. Estas pueden ser consideradas como patognomónicas en la esclerosis tuberosa. Son detectadas generalmente en la infancia y son típicamente redondas en un extremo y cónico en el otro y pueden ser nombradas como signo de la hoja de fresno. A menudo están presentes en el nacimiento y es el primer signo clínico de la enfermedad. Su aparición es altamente variable, puede estar presente en el 75% de los niños afectado. Histopatológicamente, las lesiones en hoja de fresno son nevos acróxicos.

El angiofibroma facial es también conocido como "adenoma sebáceo" y es visto aproximadamente en el 75%-85% de los pacientes. El adenoma sebáceo se refiere a un rash papular rojo- café, las lesiones aparecen típicamente en la adolescencia como pápulas en el área malar, con una distribución en mariposa.



Esté rash es una marca patognomónica de la esclerosis tuberosa. Histológicamente, el adenoma sebáceo consiste en múltiples pápulas lisas que son angiofibromas benignos. El rash generalmente no es aparente al nacimiento pero aparece en la infancia, generalmente antes de los 9 años de edad y tiende a intensificarse con el tiempo. Es más prominente en los pliegues naso labiales y sobre el área malar como se comento anteriormente.



Angiofibromas faciales

Los parches en piel de zapa son típicamente encontrados como áreas grisáceo-verdes ó café claro en la región lumbosacra en 20 a 30% de los pacientes. Estos representan áreas de piel afectadas por infiltración fibromatosa y es altamente característico del complejo de esclerosis tuberosa.

Los fibromas ungueales son lesiones nodulares localizados por debajo de las uñas de los dedos de los pies o manos. Las lesiones pueden ser encontradas en aproximadamente el 20% de los pacientes, especialmente en adolescentes y adultos. La detección de estas lesiones en piel puede ser el primer paso en el diagnóstico de esclerosis tuberosa.



Involucro neurológico

Las anomalías neurológicas incluyen epilepsia, disfunción neurocognitiva y de trastornos generalizados del comportamiento como el autismo este grupo de manifestaciones son tal vez las más devastadoras. Otras manifestaciones raras del sistema nervioso central incluyen dilatación leve de los ventrículos laterales dada por la atrofia o disgenesia, atrofia cerebelar, infartos causados por trastornos oclusivos vasculares, aneurismas cerebrales, disgenesia del cuerpo calloso, malformación de Chiari, microcefalia, macrocefalia, quistes aracnoideos, neurofibromatosis y cordoma.

La epilepsia usualmente se manifiesta durante el primer año de vida, es el trastorno neurológico más común de la esclerosis tuberosa y ocurre en el 60%-90% de los individuos. Se pueden documentar una variedad de convulsiones, incluyendo espasmos infantiles, parcial simple, parcial compleja y convulsiones tónico-clónico generalizadas. Las convulsiones son caracterizadas por espasmos mioclonicos de la cabeza, el cuello y las extremidades. Originalmente descritas por West, estas convulsiones tienen una duración de segundos pero pueden ocurrir en grupos de 10 a 50. De acuerdo con Pampiglione y Pugh, el 25% de los niños afectados por espasmos infantiles desarrollan otro estigma de esclerosis tuberosa dentro de los 4 años del diagnóstico. Las convulsiones infantiles, son la característica más común de la enfermedad y tienen a involucrar convulsiones de gran mal más tarde y son vistas en el 93% de los pacientes.

Se cree que los tubérculos son foco epileptogénicos. Mientras el origen de las convulsiones sea claro por tubérculos identificados radiográficamente la resección de estos puede aliviar las convulsiones en pacientes con epilepsia intratable medicamente. Sin embargo, la epilepsia puede ocurrir en ausencia de tubérculos corticales. Un estudio reciente de tres pacientes con esclerosis tuberosa a quienes fue realizada una electrocorticografía intracraneal revela



que los tubérculos son eléctricamente silenciosos mientras que la corteza perituberal demuestra actividad epileptiforme.

Los niños con esclerosis tuberosa pueden tener una inteligencia normal o por encima del promedio. Sin embargo, Lagos y Gómez reportaron que 44 (62%) de 71 pacientes con esclerosis tuberosa fueron etiquetados con retraso mental, y confirman que el retraso mental es frecuentemente asociado a la enfermedad. En esta serie de pacientes, las calcificaciones intracraneales fueron mas comúnmente vistas en pacientes con inteligencia normal. La causa de las convulsiones y el retraso mental puede estar relacionada con la presencia de tubérculos corticales y hamartomas subependimarios.

Los tumores cerebrales están asociados con esclerosis tuberosa. Son lesiones bien circunscritas clasificadas como astrocitomas de células gigantes y no deben ser confundidas con el glioblastoma multiforme de células gigantes un astrocitoma maligno.

Tubérculos Corticales

Los tubérculos cerebrales son anomalías de la corteza cerebral de los pacientes con esclerosis tuberosa, caracterizados por una pérdida de la estructura de 6 capas normal de la corteza y la presencia de neuronas dismórficas y grandes astrocitos. Estas son consideradas muy relacionadas con las manifestaciones neurológicas. Los pacientes con numerosos tubérculos corticales tienden a tener un mayor daño cognitivo y mayor dificultad en el control de las convulsiones. El autismo es comúnmente visto en paciente con tubérculos frontales o parietotemporales. (2) Aproximadamente el 50% de los tubérculos corticales son vistos en el lóbulo frontal, pero pueden aparecer en cualquier parte del parénquima desde la corteza hasta la materia blanca.

La exanimación histopatológica de especímenes de cerebro revela tubérculos corticales, nódulos subependimarios y astrocitomas de células gigantes subependimarios. Los tubérculos corticales son malformaciones focales de la



corteza cerebral que presentan pérdida de la estructura hexalaminar y anomalías de los elementos celulares, un excesivo número de astrocitos y células gigantes. Estudios radiológicos demuestran la presencia de tubérculos in útero de 20 semanas de gestación, esto sugiere que se forman durante el desarrollo cortical embriológico. En contraste, los nódulos subependimarios son lesiones proliferativas benignas que protruyen a la superficie ventricular dentro de la luz ventricular y son asintomáticos. Los nódulos subependimarios pueden someterse a transformación de astrocitomas de células gigantes, los cuales son encontrados en un 10% de los pacientes y pueden conducir a hidrocefalia progresiva y muerte.

El análisis de lesiones asociadas al complejo de esclerosis tuberosa reseca quirúrgicamente y postmortem dan pistas clave dentro de la neuropatogénesis de la esclerosis tuberosa. En los tubérculos corticales son encontradas células gigantes que son altamente inmunoreactiva para marcadores neurogliales inmaduros. Las células gigantes y neuronas dismórficas dentro de los tubérculos son altamente inmunoreactiva para isoforma fosforilada de S6K, S6, 4E-BP1, y expresan abundante factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Esta fosforilación indica señalización anormal de la cascada mTOR, la cual es responsable de muchas anomalías neurológicas encontradas en el complejo de esclerosis tuberosa e implica la rapamicina (un inhibidor de mTOR) como un potencial agente terapéutico. La microdissección de células gigantes y neuronas dismórficas de los tubérculos acoplados revela la expresión de proteínas inmaduras como nestina y vimentina así como la proliferación de los marcadores PCNA y Ki-67, lo que sugiere que estas células pueden ser capaces de la división celular. Estudios de expresión de los subtipos de receptores de glutamato revela una distribución anormal de GluR en las células gigantes y neuronas dismórficas, implicando una señalización de glutamato aberrante en la epilepsia asociada al complejo de esclerosis tuberosa.



Nódulos Subependimarios y Astrocitoma de células gigantes subependimarias

Los nódulos subependimarios representan cambios hamartomatosos y tejido subependimario y usualmente ocurren como nódulos múltiples. La prevalencia de pacientes con más de 10 nódulos subependimarios es del 12 al 57%.

La Tomografía computarizada es usada para la detección de nódulos subependimarios, estos son asociados con calcificaciones más comúnmente (88%) que en los tubérculos corticales. Típicamente se observan múltiples focos con calcificaciones densas a lo largo de los ambos ventrículos laterales.

El astrocitoma de células gigantes subependimario es caracterizado por una proliferación de astrocitos y células gigantes con una prevalencia del 1.7-26%. La localización típica es el agujero de Monro, conduciendo a una hidrocefalia obstructiva. Típicamente el síntoma inicial es el incremento de la presión intracraneal frecuentemente de inicio agudo. Se ha aceptado que son derivados de nódulos subependimarios, esto es sustentado por la existencia de células intermedias entre nódulos hamartomatosos y los astrocitomas. Por tomografía computada se observa el crecimiento de nódulos dentro de los astrocitos. El pico de edad de presentación es de 8 a 18 años, sin embargo, los astrocitomas pueden encontrarse in útero.



Hamartomas subependimarios



Anormalidades de la materia blanca

Las anomalías de la sustancia blanca en pacientes con esclerosis tuberosa incluyen a) anomalías de la materia blanca superficial asociadas con tubérculos corticales, b) bandas radiadas de la materia blanca con una frecuencia del 15 al 27 % y c) lesiones semejantes a quistes que se presentan en un 15 a 44%.

Involucro Cardíaco

El rhabdomioma cardíaco es un tumor de músculo liso estriado benigno caracterizado por la presencia de “células araña”, las cuales son nombradas así por sus extensiones citoplasmáticas radiales. El rhabdomioma usualmente (aproximadamente 75%) ocurre antes del año de edad y puede presentarse desde la etapa fetal. Esta es una de las manifestaciones comunes de la esclerosis tuberosa, con una frecuencia de 50%-65%, de lo contrario, del 40%-50% de los pacientes con rhabdomioma tienen esclerosis tuberosa. Si un rhabdomioma cardíaco es encontrado por eco cardiografía la esclerosis tuberosa es altamente sospechada, aún si no existen síntomas clínicos o historia familiar de la enfermedad.

Los rhabdomiomas pueden ser múltiples o simples y son comúnmente localizados en el septum ventricular. La mayoría de estos tienen una regresión antes del nacimiento y más del 80% de los tumores no causan manifestaciones clínicas al nacimiento. La regresión espontánea o la desaparición de tumor puede ocurrir en un 70% de lo niño a la edad de 4 años.

Solo la minoría de los casos presenta arritmias o falla cardíaca. La resección quirúrgica puede ser considerada solo si el paciente presenta arritmias refractarias o compromiso hemodinámico.



Involucro pulmonar y torácico

El involucro pulmonar en la esclerosis tuberosa incluye linfangioleiomiomatosis (LAM) y hiperplasia micronodular multifocal (MMPH). Las manifestaciones pulmonares son estimadas que ocurran en aproximadamente 1%-2.3% de los pacientes, pero reportes recientes indican que LAM puede encontrarse radiográficamente en 26%-39% de los pacientes femeninos. MMPH es un desorden raro que está descrito en pocos reportes de la literatura. Otras manifestaciones raras incluyen LAM con involucro de mediastino o conductos torácicos y aneurismas de las arterias pulmonares y aortica.

LAM pulmonar es una entidad de origen desconocido y exclusivamente afecta a mujeres, el diagnóstico es hecho en adultos jóvenes y los síntomas son comúnmente disnea o neumotórax recurrente.

MMPH es un desorden pulmonar raro y puede ser asociado con la enfermedad y es caracterizado por una proliferación multicentrica y nódulos bien delimitados de neumocitos tipo II a lo largo del septum alveolar. Pueden ocurrir en pacientes con o sin LAM y tiene un predominio por sexo femenino. Clínicamente puede presentar disnea, tos e hipoxemia de leve a moderada. El tratamiento no es necesario usualmente porque no es progresivo.

Involucro renal y retroperitoneal

El involucro renal de la esclerosis tuberosa incluye angiomiolipoma (AML), quistes renales y carcinoma de células renales.

El AML renal es una de las manifestaciones más comunes, con una frecuencia de 55%-75% en pacientes con esclerosis tuberosa, inversamente, solo el 20% de los pacientes con AML tienen esclerosis tuberosa. Raramente el carcinoma de células renales y el oncocitoma puede ocurrir en pacientes con esclerosis



tuberosa. El LAM retroperitoneal puede ocurrir por arriba del 20% de los pacientes con LAM.

Los angiomiolipomas son los tumores benignos más comunes del riñón, caracterizado por una cantidad variable de vasos anormales, células inmaduras grasas y de musculo liso. Algunas veces son asintomáticos y descubiertos accidentalmente y pueden causar síntomas variables en aproximadamente 87% de los pacientes, incluyen dolor abdominal, nausea, vomito, masa palpable, hematuria, anemia e hipertensión. Puede asociarse a aneurismas asociado a dolor o choque de inicio agudo.

Los quistes renales enfermedad poliquística del riñón puede presentarse en pacientes con esclerosis tuberosa, estos pueden presentarse en niños jóvenes. Generalmente son asintomáticos, pueden causar frecuentemente hipertensión o falla renal más que los AML renales. Una característica típica es que se encuentran múltiples quistes renales bilaterales en pacientes jóvenes.

Existe una asociación significativa entre el carcinoma renal y la esclerosis tuberosa, sin embargo, estudios recientes muestran que la incidencia total de los carcinomas de células renales en estos pacientes es igual a la población en general.

Involucro abdominal

Se ha reportado una variedad de órganos digestivos involucrados en los pacientes con esclerosis tuberosa, incluyendo el tracto digestivo, el sistema hepatobiliar y páncreas. La manifestación más común es la presencia de pólipos frecuentemente múltiple y pueden ocurrir desde el esófago hasta el recto. La prevalencia es desconocida y subestimados porque usualmente son asintomáticos.

Las lesiones hepatobiliares descritas en pacientes con esclerosis tuberosas incluyen hepatomegalia, AML, lipomas, hamartomas y fibromas. El páncreas es



un órgano raro en el que se manifiesta la enfermedad, la hipoplasia, los hamartomas y mucoviscidosis se han reportado.

Involucro esquelético

Las manifestaciones óseas de la esclerosis tuberosa incluye lesiones similares a quistes, hiperostosis de la calota interna, cambios osteoblasticos, formación de nuevo hueso periostico y escoliosis. Estas lesiones óseas pueden ocurrir en cualquier parte del hueso, comúnmente en la calota, huesos cortos de la mano o el pie, columna y pelvis. Algunas lesiones aumentan su tamaño y número gradualmente a través de varios años. La prevalencia de escoliosis es poco clara, estos pacientes son asintomáticos, un tercio tienen cuadriplejia espástica.



Manifestaciones oculares

Manifestaciones retinianas

Los facomas de la esclerosis tuberosa son hamartomas astrocíticos de la retina, son vistos en aproximadamente 53% de los pacientes, de acuerdo a Lagos y Gómez, en su serie de 71 casos. Los hamartomas astrocíticos solitarios pueden ser vistos en pacientes sanos, pero en pacientes con esclerosis tuberosa estos pueden ser multifocales o bilaterales. Sin embargo, son vistos más frecuentes en el marco de la esclerosis tuberosa, los hamartomas pueden ser vistos también en pacientes con neurofibromatosis.

Los hamartomas astrocíticos son la manifestación ocular principal del complejo de esclerosis tuberosa, en dos pacientes fueron reportados despigmentación estromal del iris y coloboma atípico correlacionados en la exanimación histopatológica con hamartomas del epitelio pigmentado del iris y del epitelio del cuerpo ciliar.

Típicamente, los hamartomas astrocíticos pueden ser clasificados morfológicamente en dos tipos: 1) Masas nodulares grandes y blanquecinos (calcificados); ó 2) Tumores lisos planos translucidos (no calcificados). Nyboer y colaboradores describieron un tipo intermedio de hamartoma retiniano con características de ambos tipos. Estas lesiones típicamente ocurren sobre o cerca del nervio óptico. Estas lesiones pueden ocurrir periféricamente y pueden ser fácilmente confundidas con retinoblastoma. Sin embargo, casi todos los hamartomas astrocíticos de la retina en la esclerosis tuberosa son de naturaleza endofítica, pero casos exofíticos pueden ser descritos.

Los tumores exofíticos son tumores astrocíticos del espacio subretiniano. Los tumores endofíticos son hamartomas astrocíticos de la capa de fibras nerviosas de la retina. Estos tumores retinianos son benignos, generalmente muestran mínimo o lento crecimiento. Sin embargo, el crecimiento progresivo asociado



con calcificación puede ser reportado. Los astrocitos retiniano pueden presentar ocasionalmente crecimiento progresivo, desprendimiento de retina y siembra vítrea que puede conducir a un diagnóstico erróneo de retinoblastoma. La regresión del hamartomas autocritico de retina puede ser reportada.

La mayoría de los hamartomas astrocíticos de retina son compuestos por astrocitos fibrosos alongados con núcleos ovales pequeños y procesos citoplasmáticos. Los tumores grandes, particularmente los localizados en el nervio óptico o cerca de éste, pueden tener astrocitos pleomórficos moderados. Focos de calcificación se han encontrado. Clínicamente Gass reconoció que estas lesiones presentan distintos grados de vascularización, que son más evidentes angiográficamente que oftalmológicamente. La angiografía con fluoresceína de astrocitomas muestra característicamente una relativa hiperfluorescencia con fuga de colorante a la cavidad vítrea. La angiografía con fluoresceína no ha sido considerada de ayuda para diferenciar el hamartoma astrocítico del retinoblastoma solitario.



Hamartoma astrocítico de retina
Foto: Archivo APEC



Las complicaciones oculares relacionadas con la presencia de hamartomas retinianos son reportadas como raras en la esclerosis tuberosa. Estas son la hemorragia vítrea, anomalías vasculares de la retina (incluyendo telangiectasias, neovascularización y exudación) y siembra vítrea, la cual es característicamente descrita en asociación de hamartomas astrocíticos de la cabeza del nervio óptico o peripapilar. La hemorragia vítrea puede surgir de las sustancias de astrocitomas de la retina y nervio óptico. La naturaleza angiogliomatosa de los hamartomas astrocíticos se ha especulado sea por su origen angioblástico y astroblástico.

Las telangiectasias retinianas con exudación lipídica intrarretiniana en la región parafoveal y desprendimiento de retina serosa que afecta la macula se ha reportado una asociación con múltiples hamartomas astrocíticos.

Facomas de nervio óptico

Lagos y Gómez reportaron que los astrocitomas del nervio óptico y retinianos ocurren en un 53% de los casos. Estas lesiones protruyen por arriba o sobre el nervio óptico. Los astrocitomas del nervio óptico se saben desde hace mucho tiempo que son capaces de realizar una siembra vítrea y hemorragia vítrea.



Astrocitoma de nervio óptico
Foto: Archivo APEC



Lesiones de anexos oculares

Los angiofibromas (adenoma sebáceo) de la piel y los párpados se presentan en la esclerosis tuberosa, dando una típica coloración asalmonelada a los párpados. La poliosis localizada entre pestañas normalmente pigmentadas ha sido reportada en pacientes en quienes se observan hamartomas astrocíticos de retina, pero también áreas de hipopigmentación en forma de hoja en la retina periférica, similar a las lesiones encontradas en piel.

Los puntos hipopigmentados en el iris han sido reportados como signos tempranos de la enfermedad.



Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los hamartomas astrocíticos de la retina y el nervio óptico depende en gran medida si el diagnóstico de esclerosis tuberosa se ha establecido. Este diagnóstico es basado en características primarias, secundarias y terciarias inicialmente reportadas por Gómez y recientemente apoyadas por el Comité de criterios diagnósticos de la asociación nacional de Esclerosis Tuberosa. Como se mencionó anteriormente los criterios mayores son angiofibromas faciales, fibromas umbilicales y tubérculos corticales por necropsia, nódulos subependimarios o astrocitomas de células gigantes, múltiples nódulos subependimarios calcificados que protruyen dentro del ventrículo, múltiples astrocitomas retinianos.

Las características secundarias incluyen afectación de un familiar de primer grado, rhabdomioma cardíaco, parches acrómicos y hamartomas retinianos, tubérculos cerebrales, nódulos subependimarios no calcificados, parches en zapa, placas en frente, linfangiomatosis pulmonar, angiomiolipoma renal y quistes renales.

Los criterios terciarios incluyen maculas hipomelanóticas, hamartomas de otros órganos y espasmos infantiles.

La esclerosis tuberosa definitiva requiere de una característica primaria y dos secundarias o una característica secundaria más dos terciarias. La esclerosis tuberosa probable requiere de una secundaria más una característica terciaria o tres terciarias. La sospecha de esclerosis tuberosa requiere una característica secundaria o dos terciarias. Por lo tanto un hamartoma retiniano o de nervio óptico aislado, solo un criterio secundario o dos criterios terciarios son necesarios para realizar el diagnóstico de esclerosis tuberosa.

Los hamartomas astrocíticos de retina y nervio óptico pueden también presentarse en pacientes con neurofibromatosis.



Si el diagnóstico de la esclerosis tuberosa o neurofibromatosis no puede ser claramente establecido, la apariencia de los hamartomas de retina o nervio óptico pueden dar pistas clínicas de la condición sistémica asociada. Shields y colaboradores reportaron que un tumor en forma de mora con calcificación es patognomónico de esclerosis tuberosa. Una dificultad para diferenciar entre un hamartoma astrocítico pequeño de la retina o un retinoblastomas también ha sido difícil. Gass reporto que la angiografía con fluoresceína es útil para observar la rica capilaridad de estos tumores y no sirve para diferenciar entre ambos tumores.

Otros desordenes que pueden semejar un hamartoma astrocítico incluyen la mielinización de fibras nerviosas y lesiones inflamatorias. Por lo tanto las lesiones con componente angiomaso como enfermedad de Coats y otras causas de telangiectasias retinianas podrían ser incluidas como diagnóstico diferencial.

Las características de los hamartomas de nervio óptico son amarillentas, con apariencia de mora y pueden ser confundidas con duras de nervio óptico. Sin embargo, las drusas del nervio óptico yacen dentro del nervio óptico y los hamartomas astocíticos protruyen por encima de él y oculta el nervio óptico y los vasos sanguíneos de retina.

Los gliomas del nervio óptico pueden también confundirse con los hamartomas. Los gliomas pueden inicialmente aparece con edema de disco u oscurecimiento del nervio por una protuberante y blanquecina. Estas lesiones pueden ser fácilmente confundías con hamartomas, especialmente en el caso de hamartomas no calcificados. Son mayormente descritos en pacientes con neurofibromatosis, Shields y colaboradores reportaron el glioma del disco óptico en pacientes con esclerosis tuberosa. Otras lesiones neoplasicas del nervio óptico puede ser consideradas como diagnóstico diferencial incluyendo hemangioma capilar y cavernoso.



Diagnóstico diferencial de hamartomas astrocíticos

Astrocitoma retiniano
Retinoblastoma
Mielinización de fibras nerviosas
Enfermedad de Coats
Otras causas de telangiectasias retinianas
Angioma capilar retiniano
Toxocara canis, Toxoplasmosis
Otras causas de coroiditis y escleritis
Otras causas de desprendimiento de retina exudativo con lesión tumoral
Hamartomas astrocítico de nervio óptico
Drusas de nervio óptico
Retinitis pigmentosa asociada a excresencias versus hamartoma astrocítico
Glioma del disco óptico
Tumor del nervio óptico primario
Otras causas de edema de nervio óptico o papilitis



Caso clínico

Masculino de 12 años de edad que acude enviado de la escuela porque al realizarle estudio de la agudeza visual observan disminución de ésta en ojo derecho. Refiriendo menor agudeza visual de ese ojo desde la infancia.

Antecedentes personales de epilepsia tratada con fenobarbital

A la exploración física de ingreso presentaba capacidad visual (CV) de 20/20 en ambos ojos, (AO), presión intraocular (PIO) de 10 mmHg, a la exploración física se observan en cara, tronco y extremidades máculas hipocrómicas, así como angiofibromas faciales. A la exploración oftalmológica se encuentra segmento anterior sin alteraciones, polo posterior se observa un hamartoma retiniano sobre arcada temporal inferior de ojo derecho (OD) que involucra región macular y una drusa gigante de nervio óptico izquierdo.

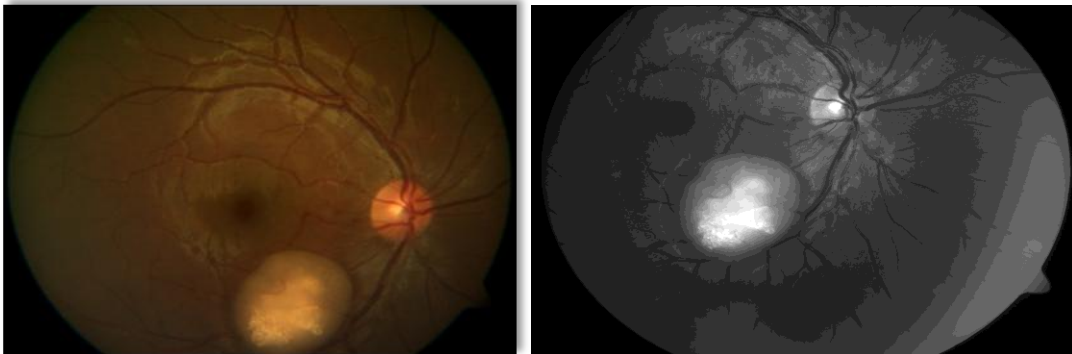


Figura 1
Hamartoma retiniano

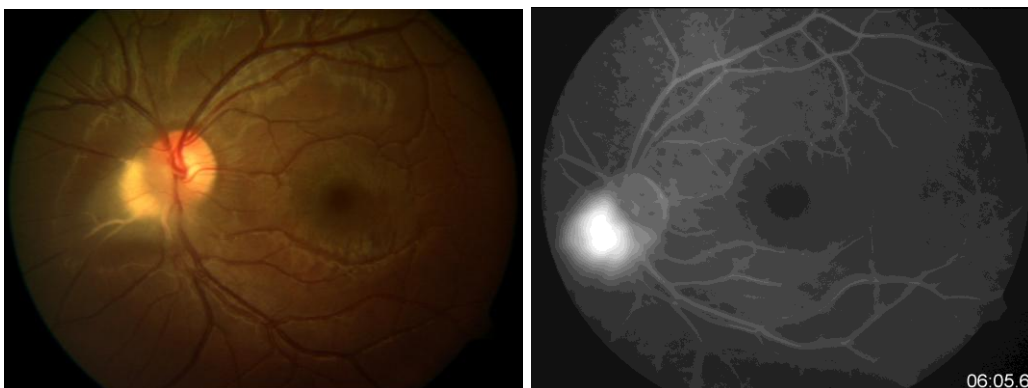


Figura 2
Drusa gigante de nervio óptico

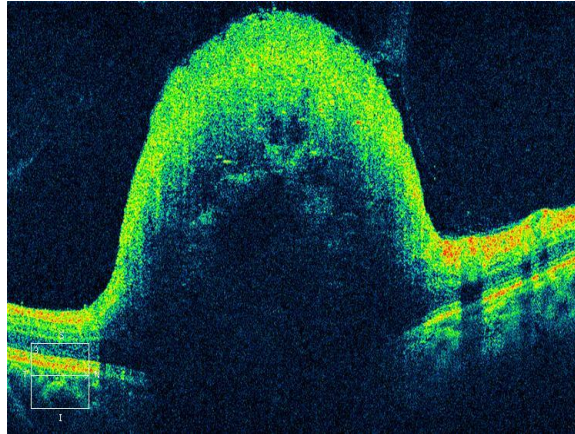


Figura 3
Hamartoma astrocítico visto en tomografía de coherencia óptica

Ecográficamente se observa lesión dependiente de retina con reflectividad alta y gran atenuación posterior OD que corresponde al hamartoma retiniano.

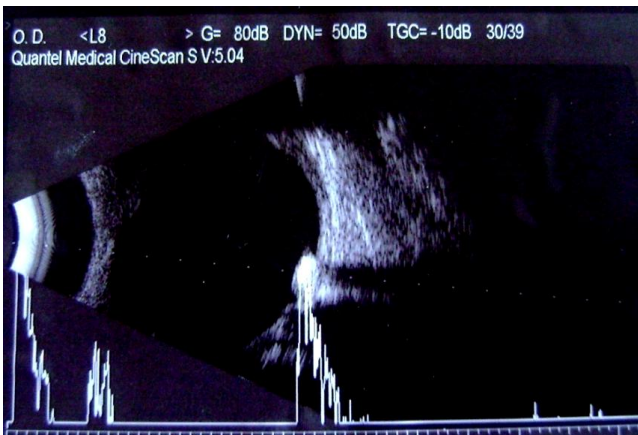


Figura 4
Corte longitudinal en meridiano de las VIII. OD



Figura 5
Corte tangencial meridiano de las IX. OI

Se corrobora por angiografía con fluoresceína donde se observa lesión sobre arcada temporal inferior que hiperfluorece con el transcurso del estudio en OD.

Es valorado de forma integral junto con dermatología y neurología llegando al diagnóstico de Síndrome de Bournerville

Se solicita tomografía computada de cráneo donde se observan hamartomas subependimarios.

El paciente se mantiene en observación ya que no presenta datos de disminución de agudeza visual, ni manifestaciones sistémicas.



Conclusión

Los cambios sintomáticos en hamartomas retinianos secundarios a esclerosis tuberosa son raros.

La resolución espontánea de líquido subretiniano puede ocurrir, aunque se han reportado casos en los que se ha reportado hamartomas que tiene un involucro extraocular.

La sobrevida promedio de estos pacientes es de 24 a 36 años aproximadamente.

Los órganos como pulmón, riñón y cerebro determinan el pronóstico de estos pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa.



Bibliografía

1. Shields JA, Shields CL., Et. Al., Atypical retinal astrocytic hamartoma diagnosed by fine needle biopsy. *Ophthalmology* 1996; 103:949-952
2. Eagle RC Jr, Shields CL, Et. Al., Hamartomas of the iris and ciliary epithelium in tuberous sclerosis complex. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 711-715.
3. Shields CL., Shields JA., Et. Al Progressive enlargement of acquired retinal astrocytoma in 2 cases. *Ophthalmology* 2004; 111:363-368
4. Kirati H, Bilgic S. Spontaneous regression of retinal astrocytic hamartoma in a patient with tuberous sclerosis. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:715-716
5. MacDonald IM, Beach-Hansen T, Britten WA Jr et al. The phakomatoses: recent advances in genetics. *Can J Ophthalmol* 1997;32:6-11
6. Sampson JR, Janssen JAJ, Sandkkiji LA et al. Linkage investigation of three putative tuberous sclerosis determining loci on chromosome 9q, 11q and 12q. *J Med Genet* 1992; 29:861-866.
7. Povey S., Burley MW, Attwood J et al. Two loci for tuberous sclerosis:one on 9q34 and one on 16p13. *Ann Hum Genet* 1994; 58:107-127.
8. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and Characterization o the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993; 75:1205-1315.
9. Crino PB, Henske EP. New developments in the neurobiology of the tuberous sclerosis complex. *Neurology* 1999, 53: 1384-1390
10. Sampson Jr, Scahill SJ, Stephenson JBP et al. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scothalnd. *J Med Genet* 1989; 26: 28-31
11. Roach ES, Smith M, Huttenlocher P et al. Diagnostic criteria: tuberous National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurol* 1992; 7:22-24
12. Rowley Sam O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmology* 2001; 85: 420-423.