

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Esclerosis Tuberosa

Dra. Natalia Homm Jara

Programa Especialización Obstetricia y Ginecología
Facultad de Medicina - Universidad de Chile

Introducción



- Trastorno neurocutáneo hereditario
- Descrito por primera vez en 1862 por Von Recklinghausen
- Múltiples expresiones clínicas: tumores benignos, lesiones cutáneas, epilepsia, déficit cognitivo, trastornos del comportamiento.
- Incidencia 1:5000-10000

Genética



- Trastorno autosómico dominante.
- Alteración en gen TSC1 (25%) o gen TSC2 (75%).
- 80% son “de novo”.
- Complejo hamartina-tuberina: supresor de tumores.
- TSC2 codifica proteína tuberina: desarrollo normal del cerebro y retirada de cardiomiocitos del ciclo celular.

Manifestaciones Clínicas



- Lesiones dermatológicas
 - Máculas hipopigmentadas
 - Angiofibromas (adenoma sebáceo)
 - Placa de shagreen
 - Nevo fibroso
 - Fibromas ungueales

Manifestaciones Clínicas



- Lesiones cerebrales
 - Hamartomas glioneuronales (tubérculos corticales)
 - Nódulos subependimarios
 - Tumores (o astrocitomas) subependimales de células gigantes.
 - Heterotopia de la sustancia blanca

Manifestaciones clínicas



- Alteraciones neurológicas
 - Epilepsia (79-90%)
 - Déficits cognitivos: 44 a 65%. Más severo si epilepsia <2 años.
 - TEA y TDAH (40 a 90%). ¿Lesiones en lóbulo temporal?

Manifestaciones clínicas



- Lesiones cardiovasculares
 - Rabdomioma cardíaco (58%); multifocales.
Se desarrollan in útero.
 - CoA
 - Estenosis de arteria renal

Manifestaciones Clínicas



- Renales
 - Angiomiolipomas renales
 - Quistes
 - Linfangiomas
 - Carcinoma de células renales
 - Hipertensión renina-dependiente

Manifestaciones Clínicas



- Pulmonares:
 - Linfangoiomiomatosis (LAM):
indistinguible de fibrosis intersticial difusa.
 - Disnea – Neumotórax
 - Más frecuente en mujeres, puede empeorar en el embarazo.

Manifestaciones Clínicas



- Otras
 - Hamartomas retinales
 - Tumores malignos (riñones, cerebro y tejidos blandos)

Diagnóstico



- Criterio genético: identificación de variante patogénica TSC1 o TSC2 en tejido no lesionado.
- Criterio clínico:
 - dos manifestaciones mayores.
 - una manifestación mayor + dos o más manifestaciones menores.

Criterios clínicos



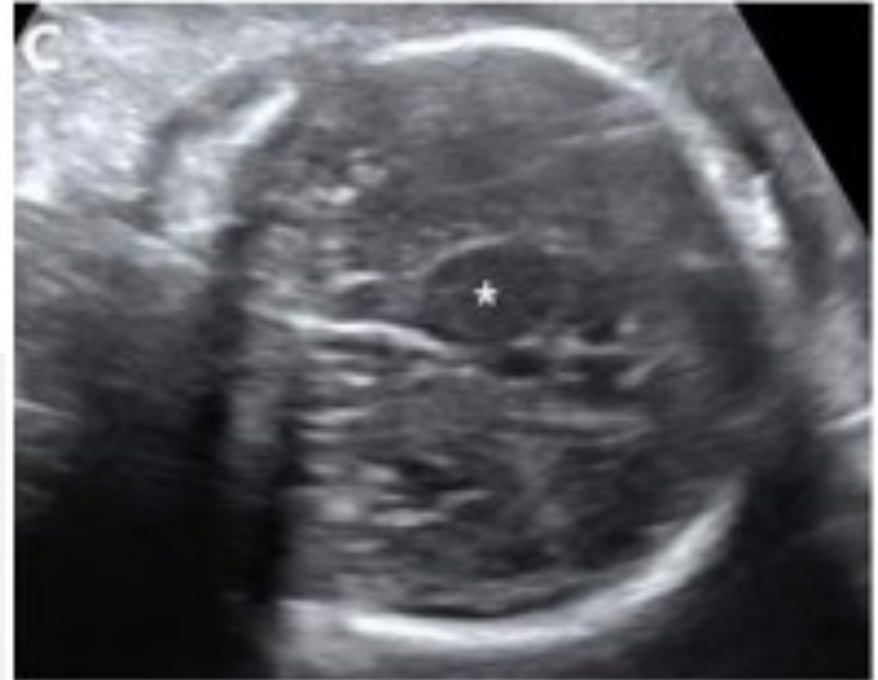
Tabla I. Criterios diagnósticos de esclerosis tuberosa.

Criterios mayores	Criterios menores
1 Angiofibromas faciales o placa frontal	Pits múltiples en esmalte dentario
2 Fibromas ungueales o periungueales no traumáticos	Pólipos rectales hamartomatosos (confirmación histológica)
3 Manchas hipomelanóticas (tres o más)	Quistes óseos (confirmación radiográfica)
4 Placas chagrin	Tractos migratorios en la sustancia blanca cerebral**
5 Hamartomas retinianos nodulares múltiples	Fibromas gingivales
6 Tuberosidades corticales	Hamartoma no renal (confirmación histológica)
7 Nódulos subependimarios	Placa acrómica en retina
8 Astrocitoma subependimario de células gigantes	Lesiones cutáneas en confeti
9 Rabdomioma cardíaco, único o múltiple	Quistes renales múltiples (confirmación histológica)
10 Linfangiomatosis pulmonar*	
11 Angiomiolipoma renal*	

Evaluación prenatal



- US 22-24 semanas
 - Rabdomiomas cardíacos: lesión prenatal más común; múltiples.
 - Lesiones cerebrales: Hamartomas glioneuronales y Nódulos subependimarios



Rabdomiomas Cardíacos



- Lesión redonda, homogénea, hiperecogénica
- Localización → Ventrículos y/o septos.
- Curso asintomático, regresión espontánea (hasta 50% a los 2 años de vida)
- Complicaciones: obstrucción de tractos de salida, arritmias, hidrops fetal.



CERPO

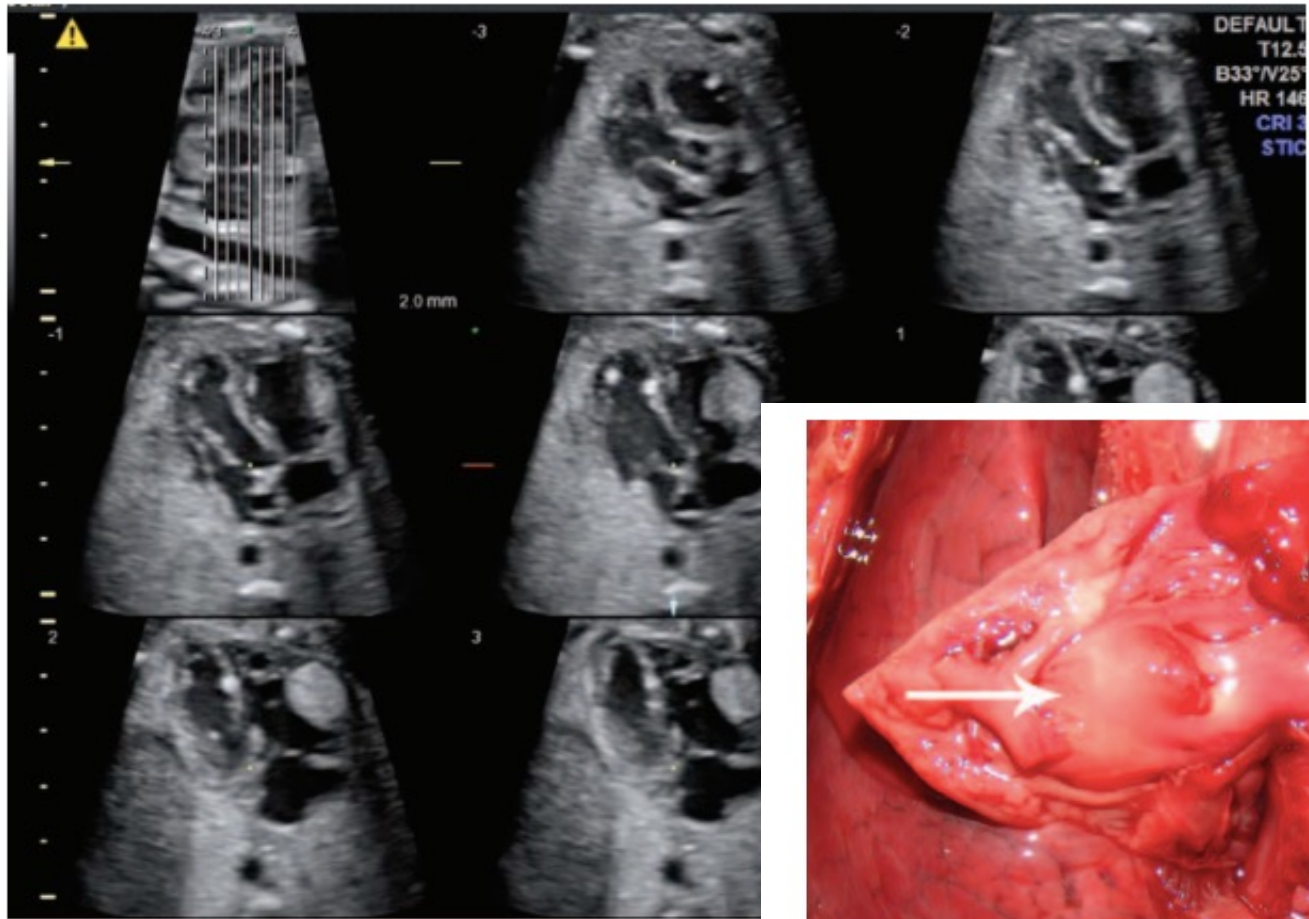


Figure 1. Fetal echocardiography (spatiotemporal image correlation, tomographic ultrasound).

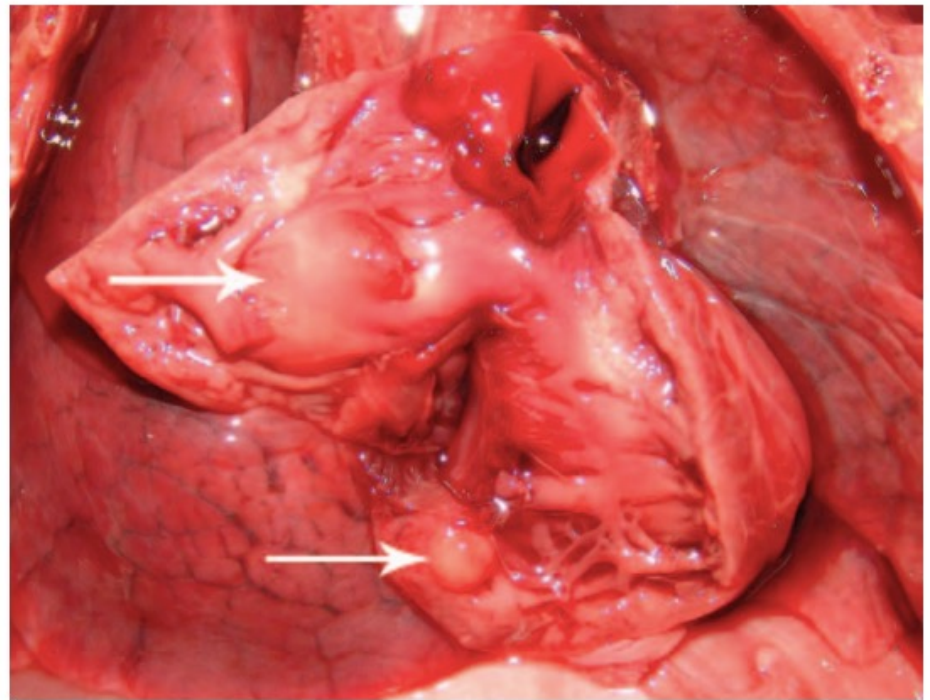


Figure 3. Specimens of fetal cardiac rhabdomyoma (same patient as in Fig. 1). The right ventricle is open and multiple cardiac tumors (arrows) are present.

Diagnóstico molecular prenatal



- Diagnóstico preimplantacional
- MLPA (Multiple ligand probe amplification)
 - Amniocentesis
 - Biopsia de vellosidades coriaes



Tratamiento: Sirolimus

Table 1. Review of in utero treatment of fetal rhabdomyomas with sirolimus.

	GA at diagnosis	Max tumor size	GA of treatment	Maternal sirolimus dose (goal 10-15ng/mL)	Posttreatment tumor size	GA and mode of delivery; additional comments
Barnes et al (NEJM 2018)	21 wk	(a) 31mm ² (d) 21 mm	30-36 wk	–	(a) 15 mm ²	36 wk None of the parents had TSC Sirolimus restarted 3 wk after birth (tumor progression); follow-up at 9 months – stable
Vachon-Marceau et al (Ultrasound ObstetGynecol 2019)	21 wk	(d) 47 mm	32-36 wk	15mg loading dose; 5-8mg daily	(d) 24 mm	39 wk None of the parents had TSC No information about follow-up
Pluymet et al (ObstetGynecol Sci 2019)	21 wk	(a) 11mm ² (d) 12 mm	23-39 wk	4mg loading dose; 12mg daily	(a) 0 mm ² (d) 0 mm	39 wk The mother had TSC No tumor on follow-up
Pluymet al (PrenatalDiagnosis 2019)	22 wk	(a)162mm ² (d) 45 mm	28-36 wk	10mg loading dose; 6-10mg daily	(a) 139 mm ² (d) 30 mm	36 wk, vaginal birth None of the parents had TSC Follow-up at 6 months – stable without sirolimus
Dagge et al (2021)	22 wk	(a)180mm ² (d) 14 mm	26–39 wk	4-10mg daily	(a) 64 mm ² (d) 8 mm	39 wk; planned CS Follow-up at 1 month – stable without sirolimus

(a) area; (d) diameter; GA – gestational age; max – maximum; wk – weeks.

Tratamiento: Sirolimus



- Sirolimus es un derivado de rapamicina
- Antitumoral, inmunosupresor y antifúngico
- Inhibe vía m-TOR.
- *Efectos adversos:* Infecciones, retraso en curación de heridas y trombocitopenia.

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Esclerosis Tuberosa

Dra. Natalia Homm Jara

Programa Especialización Obstetricia y Ginecología

Facultad de Medicina - Universidad de Chile