

Nueva mutación del gen *TSC2* en un paciente pediátrico con diagnóstico clínico de esclerosis tuberosa

Novel mutation in TSC2 gene in pediatric patient with clinical diagnosis of tuberous sclerosis

Dra. Gabriela Caicedo-Herrera^a, Dra. Estephania Candelo^a y Dr. Harry Pachajoa^{a,b}

RESUMEN

El complejo de esclerosis tuberosa es un desorden neurocutáneo autosómico dominante causado por mutaciones en los genes *TSC1* o *TSC2*. El diagnóstico se basa en criterios clínicos o el criterio genético. La presentación clínica es altamente variable y las manifestaciones de la enfermedad pueden desarrollarse durante toda la vida.

Se reporta el caso de un niño que cumple criterios clínicos para el diagnóstico de esclerosis tuberosa y cuyo estudio molecular identificó una variante nueva del gen *TSC2*. Se trata de una mutación sin sentido, esporádica, no reportada previamente (c.583_586dupATCG) localizada en el exón 6, que provoca un codón de parada temprano y altera la estructura de la proteína. Puede considerarse una variante patogénica por el tipo de mutación y permite ampliar el espectro de variantes del gen *TSC2* como causa del complejo de esclerosis tuberosa.

Palabras clave: esclerosis tuberosa 2, fenotipo, correlación genotipo-fenotipos.

ABSTRACT

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a neurocutaneous autosomal dominant disorder that results from mutations within either the *TSC1* gene or the *TSC2* gene. Diagnosis is based on well-established clinical criteria or genetic criteria. Clinical features are highly variable and could be developing over the life. We present a case of TSC with a molecular test that identified a novel variant in *TSC2* gene. It is a sporadic missense mutation which has not been previously reported in the literature. It is caused by premature termination of protein translation and results in the production of truncated and non-functional proteins. This mutation is considered as a pathogenic variant and allows to broaden the spectrum of variants of *TSC2* gene as a cause of TSC.

Key words: tuberous sclerosis 2, phenotype, genotype-phenotype correlation.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e287>

Cómo citar: Caicedo-Herrera G, Candelo E, Pachajoa H. Nueva mutación del gen *TSC2* en un paciente pediátrico con diagnóstico clínico de esclerosis tuberosa. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):e287-e290.

INTRODUCCIÓN

El complejo esclerosis tuberosa (CET, MIM 191100) es un desorden autosómico dominante que se presenta con una frecuencia de 1 en 6000-10 000 nacidos vivos y una prevalencia poblacional de 1 en 20 000.¹ Es una enfermedad neurocutánea que se caracteriza, principalmente, por la presencia de tumores benignos (hamartomas) en la piel, el cerebro, los riñones, los pulmones y el corazón, que, en casos graves, puede conducir a la disfunción orgánica.² Es causado por mutaciones patogénicas en uno de los genes supresores tumorales, *TSC1*, localizado en el cromosoma 9q3,³ y *TSC2*, en el cromosoma 16p13.3,⁴ que codifican para hamartina y tuberina, respectivamente.⁵ Las mutaciones del *TSC2* son las más comunes y, generalmente, conducen a una presentación clínica más grave.⁶

Se presenta el caso de un infante con diagnóstico clínico de esclerosis tuberosa y con estudio molecular que identificó una variante del gen *TSC2* no reportada previamente con el objetivo de ampliar el espectro de las mutaciones asociadas al CET.

CASO CLÍNICO

El caso corresponde a un paciente de 5 años de edad procedente de Colombia, producto de primera gestación, de padres no consanguíneos, embarazo normal y parto vaginal, sin complicaciones perinatales. Se sospechó la posibilidad de esclerosis tuberosa desde los 4 años por la presencia de lesiones cutáneas clásicas (angiofibromas faciales, máculas hipopigmentadas y fibromas ungueales), además de conductas agresivas que requirieron el manejo por Psiquiatría, sin síntomas o hallazgos que

- a. Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras, Universidad ICESI, Cali, Colombia.
b. Fundación Clínica Valle De Lili, Cali, Colombia.

Correspondencia:

Dra. Gabriela Caicedo-Herrera: mgcaicedo@icesi.edu.co.

Financiamiento: Universidad ICESI y Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER).

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 14-12-2016

Aceptado: 8-5-2017

hicieran sospechar de compromiso neurológico, cardíaco o renal.

El examen clínico evidenció múltiples angiofibromas faciales en la región frontal, nasal y periorbitaria izquierda, máculas hipopigmentadas en la cara y los miembros superiores con diámetros de entre 0,5 y 1 cm, lesiones hipopigmentadas en “confeti” en el abdomen, placa eucrómica de bordes irregulares y superficie abollonada y fibroelástica ante la palpación en la región toracolumbar y fibromas ungueales en hallux y el quinto artejo del pie izquierdo (Figura 1). El examen neurológico mostró, según la escala de inteligencia de Wechsler,⁷ déficit cognitivo leve caracterizado por coeficiente intelectual (CI) 65 (CI verbal: 72 –inferior-, CI ejecutivo: 64 –deficiente– y velocidad de procesamiento: 77 –inferior–) y trastorno de la conducta moderado, que ha requerido el manejo farmacológico con risperidona.

La resonancia magnética nuclear cerebral con contraste evidenció múltiples túberes subcorticales, túber cerebeloso izquierdo, degeneración cistoide y líneas de migración radial de sustancia blanca, múltiples nódulos endimarios calcificados, el de mayor tamaño cercano al foramen de Monro izquierdo y pequeño astrocitoma subependimario de células gigantes en contorno endimario del asta frontal derecha (Figura 2). Adicionalmente, el ecocardiograma evidenció una masa apical posterior izquierda que medía 14 x 6 mm de diámetro, que correspondía a un pequeño rabiomioma cardíaco, insuficiencia tricuspídea fisiológica con presión pulmonar normal, falso tendón ventricular izquierdo no

obstructivo y función ventricular conservada. El estudio ecográfico de abdomen total evidenció un quiste renal izquierdo de 1 cm y se descartó compromiso oftalmológico. Se ha hecho el seguimiento del paciente por un año; hasta el momento, el manejo ha sido expectante con controles clínicos y radiológicos semestrales para descartar un aumento en el tamaño de las lesiones cutáneas y del astrocitoma subependimario.

Se realizó un estudio genético tipo secuenciación de *TSC1* y *TSC2*, y se encontró una nueva mutación de *TSC2* (c.583_586dupATCG) localizada en el exón 6, que predecía una terminación prematura de la proteína (p.Ala196Aspfs*40).

DISCUSIÓN

El CET fue descrito por Recklinghausen en 1862.⁸ Como resultado de la alta variabilidad de mutaciones, hay un amplio espectro clínico y de gravedad del CET.⁶ Clásicamente, se puede evidenciar epilepsia, discapacidad intelectual y angiofibromas faciales, pero esta tríada solo ocurre en el 29% de los casos⁵ y, para hacer el diagnóstico, se han propuesto unos criterios clínicos que consideran la variabilidad fenotípica (Tabla 1).¹

En el caso de nuestro paciente, se cumplen 8 criterios mayores y un criterio menor, los cuales son suficientes para hacer el diagnóstico clínico.

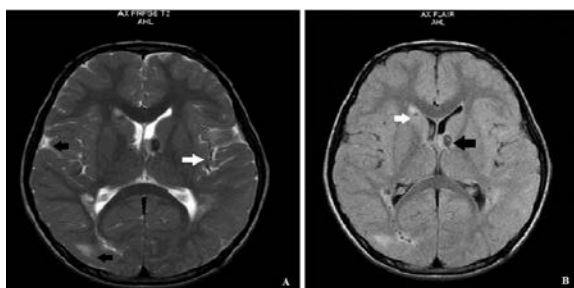
La presentación de ciertas alteraciones del CET son dependientes de la edad, por ejemplo, la aparición de angiolipomas renales aumenta con la edad, a partir de los 5 años y es posible que, en este caso, en el momento de la evaluación, no esté

FIGURA 1. Características clínicas del paciente.

A) Angiofibromas faciales. B) Máculas hipopigmentadas faciales C) Fibroma ungueal en Hallux. D) Parche de Shagreen en región toracolumbar



FIGURA 2. Hallazgos imagenológicos del paciente con diagnóstico de complejo esclerosis tuberosa. A. Resonancia magnética cerebral corte axial, T2 evidenciando displasia cortical: túberes subcorticales (flechas negras) y líneas de migración de sustancia blanca (flecha blanca). B. Resonancia magnética cerebral corte axial FLAIR: nódulo subependimario (flecha negra) y pequeño astrocitoma de células gigantes (flecha blanca)



presente, pero no se descarta que pueda ser un hallazgo futuro. Del mismo modo, el rabdomioma cardíaco, generalmente, está presente de manera prenatal o neonatal y puede hacer una regresión durante la infancia,⁹ como se pudo evidenciar en el control ecográfico de nuestro paciente después de un año de la primera evaluación.

El compromiso dermatológico del paciente reportado es amplio: se evidenciaron lesiones cutáneas muy comunes, como las máculas hipopigmentadas, que se encuentran en el 90% de los afectados, y otras no tan frecuentes, como el parche de Shagreen, angiofibromas faciales y fibromas ungueales. Estos últimos, generalmente, se evidencian en la adolescencia¹⁰ y no en la infancia, como en el caso del paciente reportado.

Desde el punto de vista neurológico, en el CET, pueden presentarse alteraciones en la estructura cerebral (displasias corticales y tumores), epilepsia y desórdenes neuropsiquiátricos.¹¹ El paciente reportado presenta todas las características anteriores, a excepción de epilepsia. Hasta el momento, no se han documentado convulsiones, a pesar del evidente compromiso de la estructura cerebral y su gran frecuencia de presentación en los pacientes que padecen CET.⁹ La evidencia de déficit cognitivo y trastorno de la conducta en nuestro paciente apoyan el diagnóstico, pues se incluyen dentro de los desórdenes neuropsiquiátricos asociados a esta

patología y son el resultado de la disfunción cerebral. Está reportado que más del 90% de los niños o adultos con CET pueden experimentar uno o más desórdenes neuropsiquiátricos en su vida, entre ellos, se incluye autismo, déficit cognitivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, conductas disruptivas y problemas emocionales.¹² La carga de morbilidad y tratamiento de las manifestaciones neurológicas es significativa, considerando que poco se han estudiado y el manejo, generalmente, es sintomático.²

El criterio genético es independiente y suficiente para hacer el diagnóstico del TSC; sin embargo, en el 10-25% de los pacientes afectados, no se identifica ninguna mutación por estudio molecular convencional.¹³

El estudio molecular de nuestro paciente evidenció una mutación heterocigota en el gen *TSC2* (c.583_586dupATCG) que no ha sido reportada previamente. Se trata de la duplicación de cuatro pares de bases, que provoca una mutación sin sentido, que genera un codón de parada temprano que altera la estructura de la proteína, en este caso, la tuberina, e inactiva su función. Aproximadamente, del 10% al 30% de los casos de esclerosis tuberosa se deben a mutaciones en *TSC1*, mientras que la frecuencia de mutaciones en *TSC2* es considerablemente superior. Pueden existir mutaciones familiares

TABLA 1. Criterios diagnósticos para el complejo de esclerosis tuberosa1 y correlación con hallazgos clínicos del paciente reportado

Criterios mayores	Paciente reportado
Máculas hipopigmentadas (3 de al menos 5 mm de diámetro)	Presente
Angiofibromas (≥ 3) o placa cefálica fibrosa	Presente
Fibromas ungueales (≥ 2)	Presente
Parche de Shagreen	Presente
Hamartomas retinianos múltiples	Ausente
Displasias corticales	Presente
Nódulos subependimarios	Presente
Astrocitoma de células gigantes	Presente
Rabdomioma cardíaco	Presente
Linfangioleiomiomatosis	Ausente
Criterios menores	
Lesiones cutáneas en confeti	Presente
Lesiones del esmalte dental (>3)	Ausente
Fibromas intraorales (2)	Ausente
Retina con parche acrómico	Ausente
Quistes renales múltiples	Ausente
Hamartomas no renales	Ausente

Diagnóstico definitivo: Dos criterios mayores o un mayor y dos o más criterios menores.

Diagnóstico probable: Un criterio mayor o dos o más criterios menores.

o esporádicas y la frecuencia de mutaciones en *TSC2* en casos esporádicos se extiende del 75% al 80%.^{3,4} En el caso de nuestro paciente, se trata de una mutación esporádica al no encontrarla en estudio molecular de los progenitores.

A pesar de tratarse de una mutación no reportada, se puede concluir que existe una correlación del diagnóstico clínico del paciente con la variante encontrada en el estudio molecular, pues puede considerarse patológica por el tipo de mutación y el efecto estructural en la proteína que genera el cambio de aminoácidos. ■

REFERENCIAS

1. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013;49(4):243-54.
2. 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.
3. Northrup H, Kwiatkowski DJ, Roach ES, et al. Evidence for genetic heterogeneity in tuberous sclerosis: one locus on chromosome 9 and at least one locus elsewhere. *Am J Hum Genet* 1992;51(4):709-20.
4. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993;75(7):1305-15.
5. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355(13):1345-56.
6. 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.
7. Rosas R, Tenorio MD, Pizarro M, et al. Wechsler *WAIS-IV: Manual de administración y corrección*. Santiago, Ch: NCS Pearson, 2012.
8. Von Recklinghausen F. Die Lymphfasse und ihre Beziehung zum Bindegewebe [German]. Berlin: A. Hirschwald; 1862.
9. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372(9639):657-68.
10. Jacks SK, Witman PM, Tuberous Sclerosis Complex: An Update for Dermatologists. *Pediatr Dermatol* 2015;32(5):563-70.
11. Tran LH, Zupanc ML. Long-term everolimus treatment in individuals with tuberous sclerosis complex: a review of the current literature. *Pediatr Neurol* 2015;53(1):23-30.
12. De Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol* 2015;52(1):25-35.
13. Tyburczy ME, Dies KA, Glass J, et al. Mosaic and intronic mutations in *TSC1/TSC2* explain the majority of TSC patients with no mutation identified by conventional testing. *PLoS Genet* 2015;11(11):e1005637.