

# Caracterización de la afectación esclerótica ósea en la esclerosis tuberosa.

Santiago Bonilla Saborido, Sandra Patricia Mazzini Florindez.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

## OBJETIVOS

- Caracterizar las lesiones óseas escleróticas detectadas por la TC en una gran cohorte de pacientes diagnosticados con el complejo de esclerosis tuberosa (TSC).
- Identificar lesiones óseas escleróticas en pacientes con TSC para evitar un diagnóstico erróneo.

## INTRODUCCIÓN

El complejo de esclerosis tuberosa (TSC) es un síndrome neurocutáneo autosómico dominante poco frecuente y caracterizado por diversas anomalías, incluidos tumores hamartomatosos benignos en múltiples órganos. Es la segunda facomatosis más común por detrás de la neurofibromatosis tipo 1 y que afecta a aproximadamente 1,5 millones de personas en todo el mundo con una incidencia de nacimiento de 1 de cada 6000. [1]

Alrededor de un tercio de los casos de esclerosis tuberosa son casos familiares y son causados por mutaciones en dos genes supresores de tumores, TSC1 y TSC2. Los otros dos tercios son esporádicos y en relación con mutaciones espontáneas.

TSC1 y TSC2 codifican las proteínas hamartina y tuberina respectivamente, que inhiben la cascada mTOR, regulando así el crecimiento celular y la diferenciación. La ausencia de cualquiera de estas proteínas conduce al crecimiento incontrolado de tumores hamartomatosos multisistémicos.

Las mutaciones de TSC2 son más frecuentes que las mutaciones de TSC1 y también están asociadas con enfermedades más graves [1-2].

Los criterios de diagnóstico para la esclerosis tuberosa fueron actualizados en la segunda Conferencia Internacional de Consenso de Esclerosis Tuberosa realizada en el 2012 y fueron añadidas las pruebas genéticas como criterios diagnósticos junto con manifestaciones clínicas y radiológicas [3].

Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la TSC son muy variables dependiendo de la edad y el órgano diana. Como resultado, el diagnóstico puede ser difícil o incluso faltar por completo.

Un diagnóstico fiable de TSC es extremadamente importante, particularmente para los pacientes oligosintomáticos. El tratamiento oportuno con inhibidores de mTOR puede tratar las manifestaciones orgánicas y mejorar drásticamente el pronóstico en estos pacientes [4].

Los quistes óseos se habían considerado previamente criterios de diagnóstico menores para la esclerosis tuberosa, sin embargo, las nuevas directrices los han excluido [3,5]. Por lo general se encuentran en pequeños huesos de manos y pies [5].

Aunque no están incluidos en los criterios diagnósticos actualizados, en estudios anteriores ya se ha establecido una relación entre otras lesiones óseas como displasia fibrosa y lesiones óseas escleróticas y esclerosis tuberosa [2,5,6,7,8].

Las lesiones óseas escleróticas del esqueleto axial son manifestaciones frecuentes relacionadas con el complejo de esclerosis tuberosa. Son fáciles de detectar en las tomografías computarizadas y son morfológicamente comparables a islotes óseo o focos de enostosis [2].

Las lesiones escleróticas focales se encuentran generalmente localizada a nivel de vértebras, costillas, columna vertebral (con predilección por los cuerpos vertebrales y elementos posteriores), el sacro y el aspecto ilíaco de las articulaciones sacroilíacas [1,5,7,9]. Se han considerado clásicamente lesiones hamartomatosas sin ninguna importancia clínica, ya que por lo general no producen síntomas. En consecuencia, estos pacientes no se someten a biopsia y no hay estudios moleculares de estas lesiones.

En relación con las mutaciones, un estudio [5] mostró un menor número de lesiones óseas escleróticas en pacientes sin mutaciones en comparación con los pacientes con mutaciones TSC1 o TSC2, correlacionando con un estudio que muestra un menor número de algunas manifestaciones de TSC en pacientes sin mutación identificada frente a pacientes con mutaciones TSC1 o TSC2 [10].

Es importante tener en cuenta que las lesiones óseas escleróticas focales también pueden estar asociadas con otras enfermedades, siendo la más importante la metástasis osteoblástica [2].

Actualmente, dado que la importancia patológica no se entiende completamente, el cribado o seguimiento de lesiones óseas escleróticas no se incluye en las recomendaciones de las nuevas directrices de consenso para la esclerosis tuberosa [3, 6].

El propósito de nuestro estudio fue identificar y caracterizar las lesiones óseas escleróticas detectadas en estudios de TC de las principales regiones del cuerpo en pacientes con esclerosis tuberosa.

Las lesiones escleróticas óseas podrían representar un biomarcador de imagen potencial para el diagnóstico de TSC (6). Además, es importante tener en cuenta que se debe realizar un diagnóstico diferencial adecuado con metástasis óseas.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un análisis retrospectivo a partir de un grupo de 66 pacientes, con edades comprendidas entre los 4 a 76 años y con un diagnóstico definitivo de TSC de nuestras bases de datos hospitalarias. Sólo 40 pacientes tuvieron estudios por imágenes útiles (TC de tórax, abdominal y craneal) para la evaluación de lesiones óseas escleróticas.

Dos radiólogos compararon entre sí el número y la distribución en el sistema esquelético de las lesiones óseas escleróticas en las tomografías computarizadas.

Se recopiló la siguiente información: Edad cuando se realizó la TC, sexo, estudio mutacional, número y características de estas lesiones óseas. Múltiples lesiones se definieron como tres o más.

## RESULTADOS

Todas las lesiones observadas eran pequeñas, hiperdensas, con márgenes bien definidos y ausencia de alteración cortical. Se encontraron lesiones óseas escleróticas en el 83% de los pacientes (33 casos). De estos el 68 % (27 pacientes) tenían múltiples lesiones (3 o más). En cuanto al sexo, el 79% de los pacientes con lesiones óseas escleróticas eran mujeres y el 21% eran hombres con una mediana de edad de 42 años.

En nuestro estudio sólo el 40% de los pacientes tenían mutaciones en los genes TSC1 o TSC2, mientras que el 60% restante no tenía mutaciones. Aunque se ha descrito en la literatura [5,10], no encontramos ninguna diferencia significativa en la existencia y el número de lesiones óseas escleróticas entre pacientes con mutaciones TSC1/TSC2 y aquellos sin.

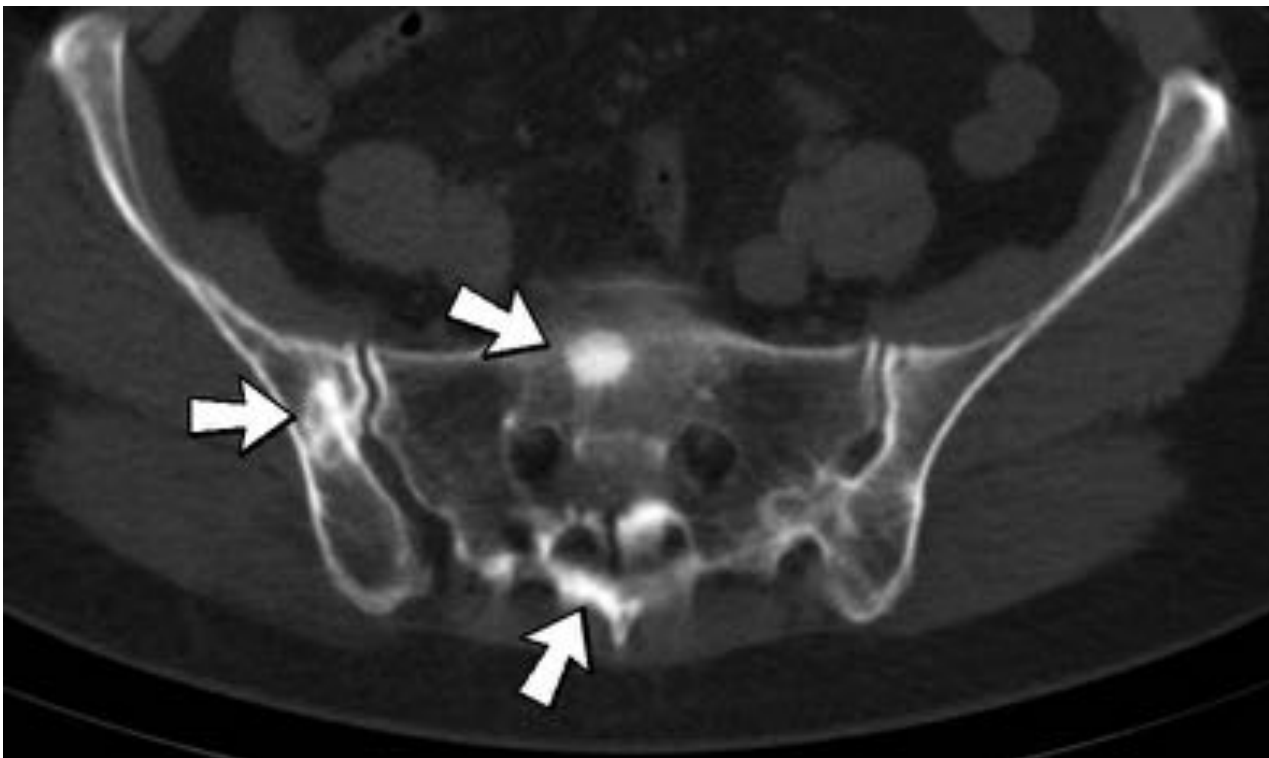
La ubicación más común de estas lesiones fue la columna vertebral (cuerpos vertebrales, pedículo, lámina, procesos espinosos y transversales) con un 91%, seguido de la pelvis del 76% y tórax (costillas, esternón, clavículas) del 55%. Con menos frecuencia se encontraron lesiones óseas escleróticas en las extremidades superiores con un 15% y extremidades inferiores del 18%. A nivel craneal se vio afecto un único paciente.

Como datos adicionales en el 50% de esos pacientes (20 casos) se puede ver afectación pulmonar (LAM y/o HMMN) y en el 75 % (30 pacientes) afectación renal.

A continuación se mostrarán múltiples imágenes.

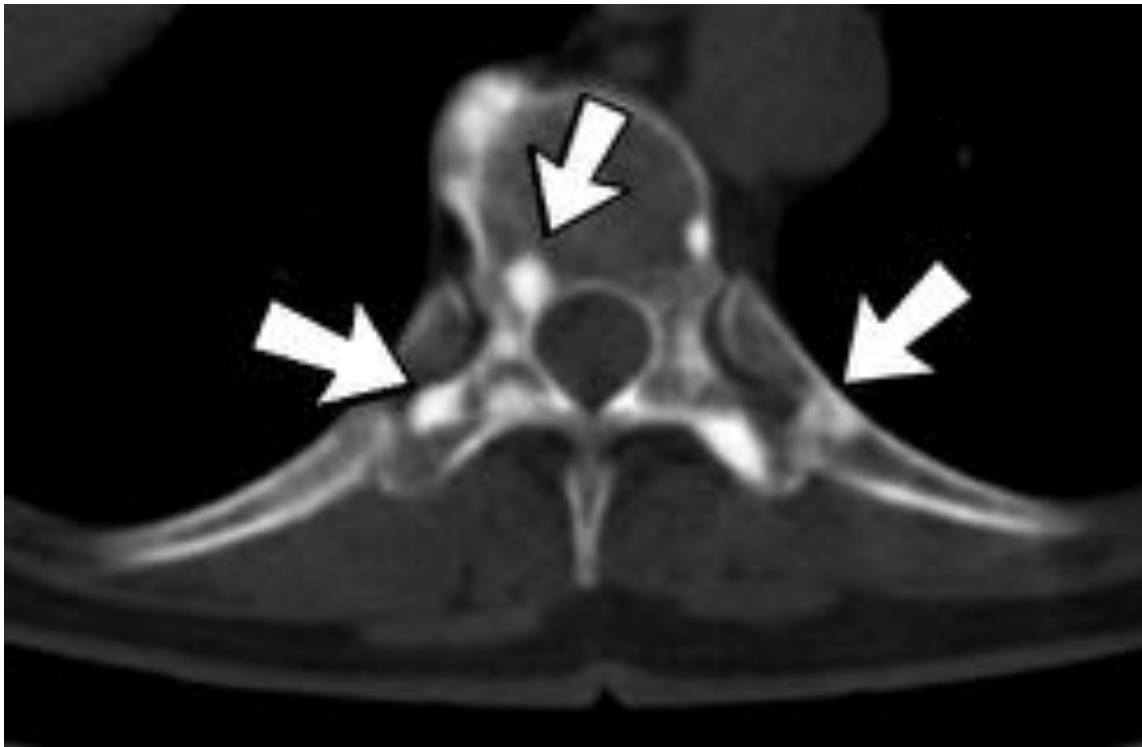


**IMAGEN 1.** Corte axial de estudio TC a nivel torácico que muestra múltiples lesiones óseas densas a nivel del cuerpo vertebral y esternal en un paciente con TSC (flechas).

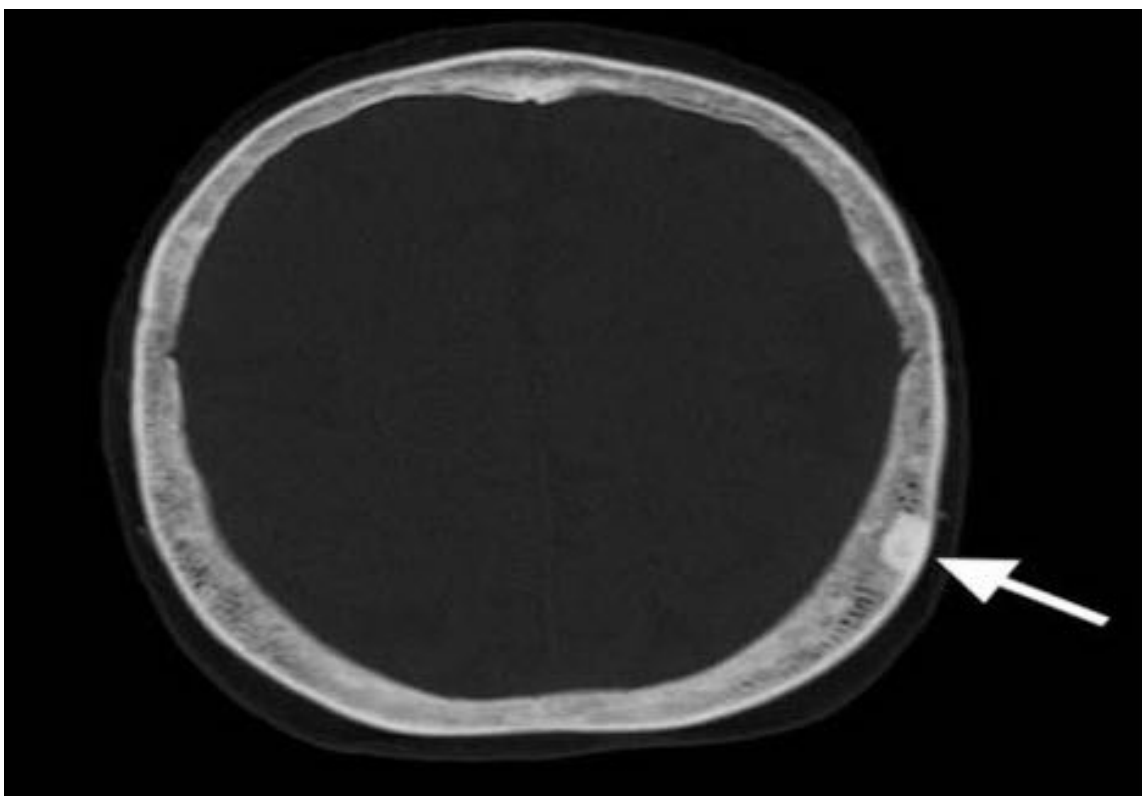


**IMAGEN 2.** Corte axial de estudio TC a nivel de la pelvis que muestra múltiples lesiones óseas densas a nivel del sacro y hueso ilíaco.

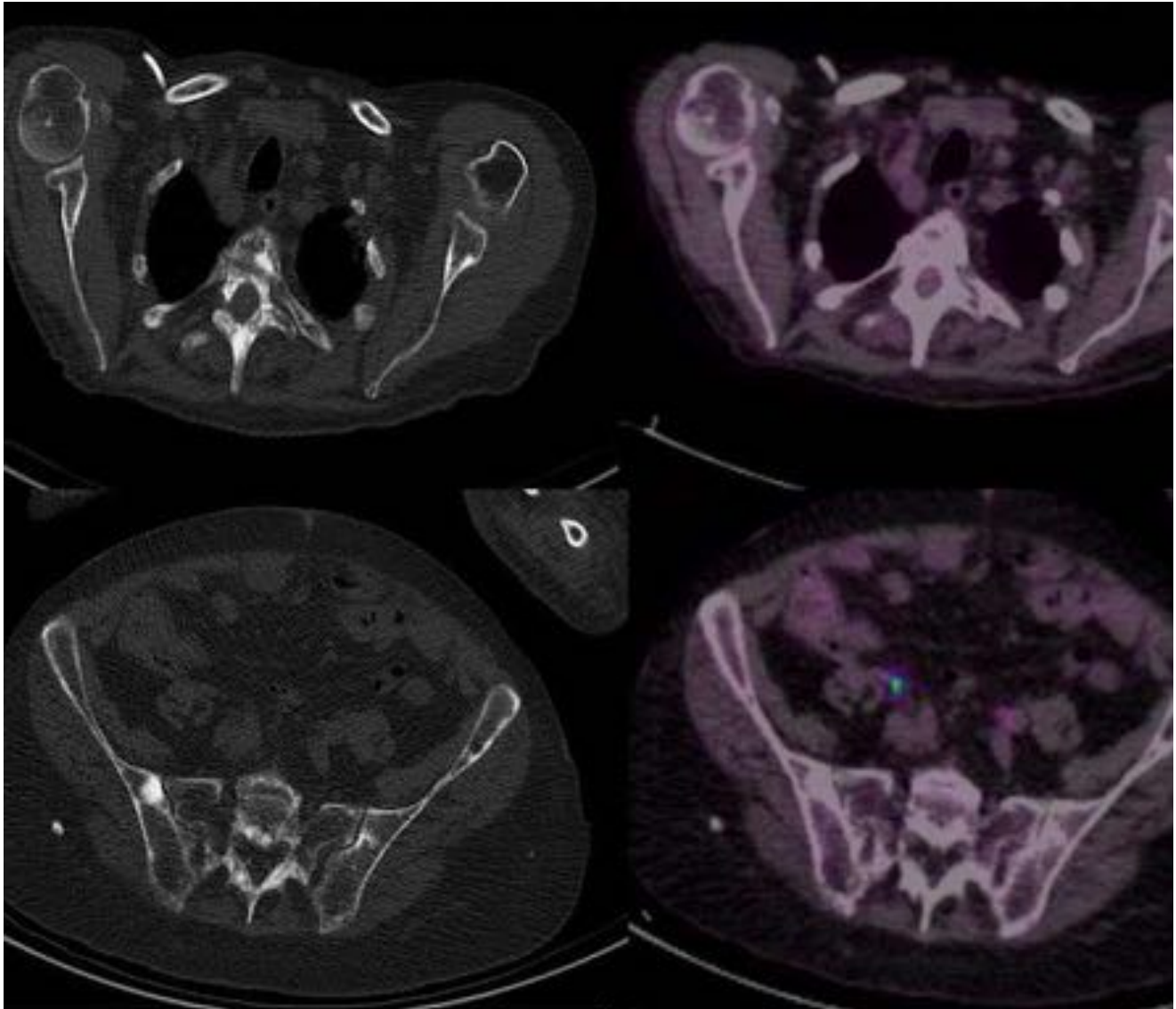




**IMAGEN 3.** Corte axial de estudio TC a nivel torácico que muestra múltiples lesiones óseas densas a nivel del cuerpo vertebral y elementos posterior a nivel del arco costal izquierdo en un paciente con TSC (flechas).



**IMAGEN 4.** Corte axial de estudio TC a nivel craneal que muestra una lesión ósea densa a nivel del hueso parietal.



**IMAGEN 5.** Estudio PET-TC en paciente con sospecha de neoformación dada la presencia de diversas lesiones escleróticas óseas a nivel del esqueleto axial. Tras la realización del estudio no se demostró una tumoración primaria ni hipermetabolismo de las mismas. Finalmente este paciente junto a la presencia de angiomiolipomas renales se puede diagnosticar de TSC.

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio encontró una alta frecuencia (83%) de estas lesiones en adultos con TSC, apoyando los resultados de otro estudio en 107 pacientes adultos con TSC con TC torácica que demostró una alta prevalencia de múltiples lesiones escleróticas óseas en el 91% de los casos, y el 98% de los pacientes mostraron al menos una lesión [7], junto a un 89% en otro estudio [5]. Como ya se muestra en esos estudios, también encontramos que estas lesiones se encuentran preferentemente en los elementos posteriores de las vértebras, principalmente pedículos y láminas.

No encontramos una diferencia significativa entre los pacientes con mutaciones TSC1/TSC2 y los que no lo tenían como en otro grupo [5].

Se necesita conocer estas lesiones ya que pueden ser detectados fácilmente y con frecuencia al realizarse una RMN renal o un TC torácica realizada como parte de la vigilancia clínica de la TSC.

Las lesiones escleróticas óseas se asemejan a los islotes óseos y suelen ser pequeñas y múltiples. Son más frecuentes en la columna vertebral y el sacro, con predilección por los cuerpos vertebrales y elementos posteriores de la columna vertebral [7, 9].

Un aspecto clínico importante de estas lesiones en TSC es diferenciarlos de las metástasis osteoblásticas. Su conocimiento puede evitar pruebas clínicas innecesarias y diagnósticos erróneos.

Los pacientes con TSC presentan con frecuencia tumores, y el hallazgo de múltiples lesiones escleróticas en la columna vertebral puede conducir al diagnóstico incorrecto de metástasis osteoblásticas en algunos casos, particularmente si las manifestaciones clínicas de TSC son leves o TSC aún no ha sido diagnosticada.

Además, los aspectos posteriores de los cuerpos vertebrales, que también representan sitios típicos de metástasis de la columna vertebral en adultos, son la ubicación principal de estas lesiones.

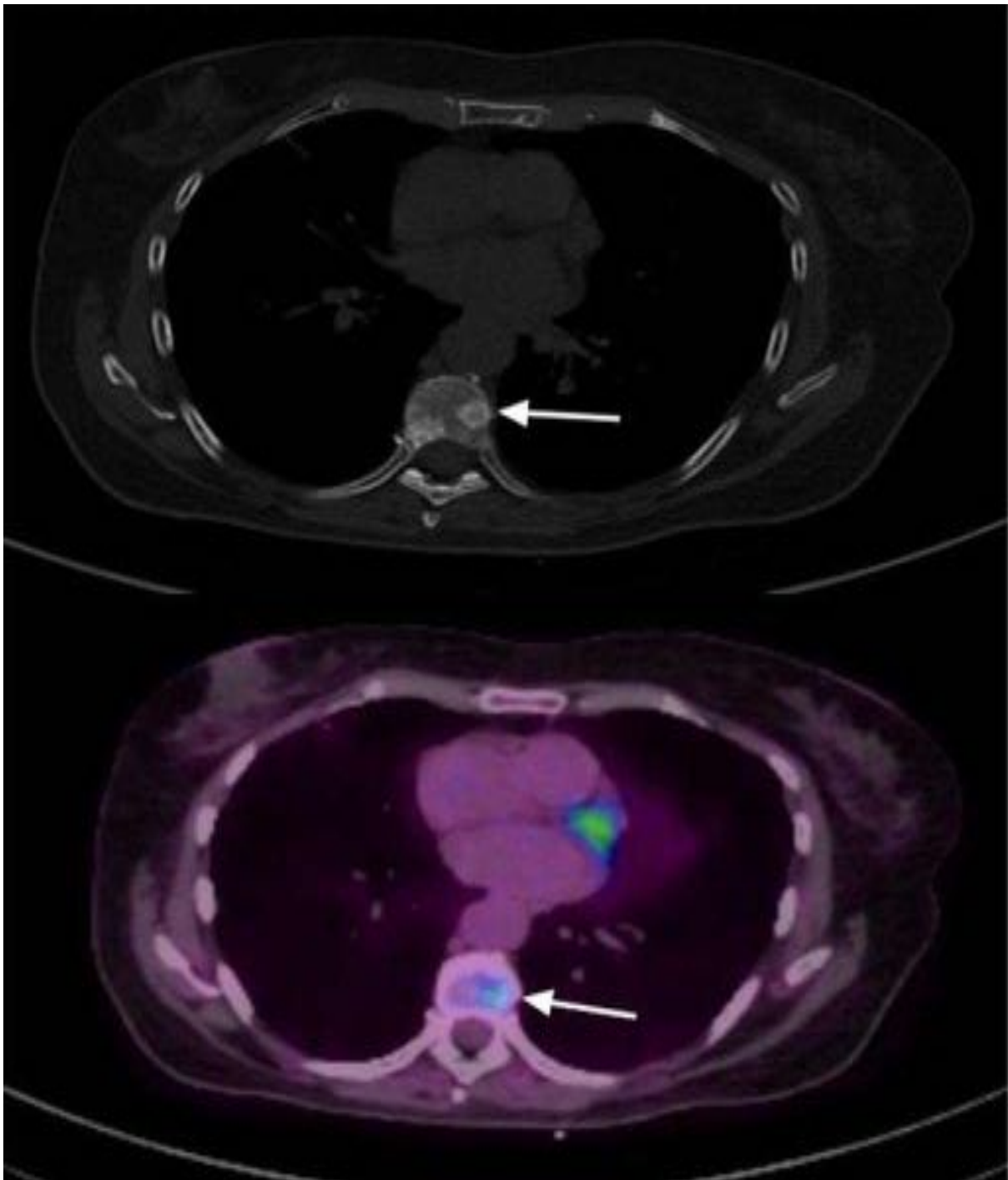
Las características de la tomografía computarizada y la RMN pueden ayudar a diferenciar estas entidades [7].

Las lesiones escleróticas focales en los huesos también pueden estar asociadas con mastocitosis y osteopoikilosis.

Un estudio reciente mostró que si se detectan más de cuatro lesiones óseas escleróticas en una tomografía computarizada de cualquier región del cuerpo principal, se debe considerar el diagnóstico de esclerosis tuberosa [2]. En relación con esto, observamos en nuestro estudio que más del 80% de los pacientes confirmados de esclerosis tuberosa tenían más de 3 lesiones óseas escleróticas.



**IMAGEN 6.** Paciente con TSC diagnosticada de una neoplasia mamaria. La reconstrucción sagital de un estudio TC muestra múltiples lesiones de los cuerpos vertebrales, pelvis y caja torácica. Si bien en este caso diferenciar las lesiones de la TSC de M1 óseas es muy difícil, las primeras pueden tener un pequeño diámetro y sin condicionar fracturas o erosión cortical.



**IMAGEN 7.** Estudio PET-TC de la misma paciente de la imagen 6 donde se observa el hipermetabolismo de la lesión del cuerpo vertebral en su reborde lateral izquierdo en relación a una M1. Sin embargo no se observa metabolismo de la lesión en el reborde más posterior del cuerpo vertebral en relación a la TSC.

## CONCLUSIÓN

El diagnóstico confiable de TSC es de alta relevancia clínica, ya que se pueden emplear terapias novedosas para tratar las manifestaciones de órganos y prevenir complicaciones de la TSC.

Las lesiones escleróticas óseas como hemos podido comprobar son una manifestación muy frecuente en los pacientes con TSC sobretodo a nivel del esqueleto axial-

Dados estos hallazgos se podrían usar como biomarcador de imagen potencial en el diagnóstico de estos pacientes en especial en de los siguientes colectivos de pacientes: En primer lugar, para los pacientes oligosintomáticos y/o más jóvenes, que no cumplen plenamente los criterios de directriz de TSC de diagnóstico. En segundo lugar, como un hallazgo de índice en todos los pacientes con TSC no diagnosticado, en el que se realiza una tomografía computarizada debido a otras indicaciones clínicas. En estos pacientes, el reconocimiento de los SBL como un signo de imagen típico de la TSC podría representar la conexión crucial hacia un diagnóstico oportuno y, si se indica, una terapia específica.

Este nuestro estudio se demuestra que se puede sospechar un diagnóstico potencial de TSC basado en la frecuencia, el tamaño y el patrón de ubicación de las lesiones óseas escleróticas en pacientes adultos. Como resultado, los SBL podrían servir como un biomarcador de imágenes potencial en las directrices de diagnóstico para TSC.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Manoukian SB, Kowal DJ. Comprehensive imaging manifestations of tuberous sclerosis. American Journal of Roentgenology. 2015 May;204(5):933-43.
- 2) Brakemeier S, Vogt L, Adams LC, Zukunft B, Diederichs G, Hamm B, Budde K, Eckardt KU, Makowski MR. Sclerotic bone lesions as a potential imaging biomarker for the diagnosis of tuberous sclerosis complex. Scientific reports. 2018 Jan 17;8(1):953.
- 3) Northrup H, Krueger DA, Roberds S, Smith K, Sampson J, Korf B, Kwiatkowski DJ, Mowat D, Nellist M, Povey S, de Vries P. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatric neurology. 2013 Oct 1;49(4):243-54.
- 4) Moavero R, Coniglio A, Garaci F, Curatolo P. Is mTOR inhibition a systemic treatment for tuberous sclerosis?. Italian journal of pediatrics. 2013 Dec;39(1):57.
- 5) Boronat S, Barber I, Thiele EA. Sclerotic bone lesions in tuberous sclerosis complex: A genotype–phenotype study. American Journal of Medical Genetics Part A. 2017 Jul;173(7):1891-5.
- 6) Amin S, Slaney K, O'Callaghan FJ. Musculoskeletal involvement in tuberous sclerosis. Archives of disease in childhood. 2017 Feb 1;102(2):178-.
- 7) Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Darling T, Hong CH, Moss J. CT of sclerotic bone lesions: imaging features differentiating tuberous sclerosis complex with lymphangiomyomatosis from sporadic lymphangiomyomatosis. Radiology. 2010 Feb 8;254(3):851-7.
- 8) Gasparetto EL, de Carvalho Neto A, Bruck I, Antoniuk S. Tuberous sclerosis and fibrous dysplasia. American journal of neuroradiology. 2003 May 1;24(5):835-7.
- 9) Umeoka S, Koyama T, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, Togashi K. Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs. Radiographics. 2008 Nov;28(7):e32.
- 10) Camposano SE, Greenberg E, Kwiatkowski DJ, Thiele EA. Distinct clinical characteristics of tuberous sclerosis complex patients with no mutation identified. Annals of human genetics. 2009 Mar;73(2):141-6.