

MANIFESTACIONES INTRACRANEALES DE LA ESCLEROSIS TUBEROSA

Claves fundamentales para su diagnóstico

David San Leandro Pardo, Irene Cases Susarte,
Jose Manuel Felices Farias, Regina Sánchez
Jiménez, Cristina Serrano García, Marta Tovar
Pérez

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca,
Murcia.

Objetivo docente:

- Describir las manifestaciones intracraneales principales en la esclerosis tuberosa (ET) con ejemplos de pacientes pediátricos de nuestro servicio usando una RM 3T.

Revisión del tema:

INTRODUCCIÓN

Epidemiología [1]

- Enfermedad genética autosómica dominante:
 - 1/6000 RN
 - 2/3 casos esporádicos
 - No predilección por sexo o raza
- Condiciona la aparición de lesiones hamartomatosas en diferentes órganos y sistemas
- El SNC es el más frecuentemente afectado
- **El 50%** de los casos cursan de forma asintomática

Patogénesis

Se han identificado dos mutaciones genéticas implicadas en la ET

	GEN TSC 1	GEN TSC 2
CODIFICA	Proteína HAMARTINA	Proteína TUBERINA
LOCALIZACIÓN	Cromosoma 9q	Cromosoma 16p (próxima al gen PKD1 implicado en la enf. poliquística renal [2])
PREVALENCIA	Menos frecuente	Más frecuente
ASOCIACIÓN	Menor riesgo: <ul style="list-style-type: none"> - Deterioro cognitivo - Epilepsia - Nódulo subependimarios 	Múltiples quistes renales Clínica más grave [3].

Manifestaciones neurológicas

Consisten en epilepsia de aparición temprana (espasmos infantiles y/o convulsiones focales) y manifestaciones neuropsiquiátricas como problemas de aprendizaje, diferentes grados de retraso mental, trastornos del espectro autista e hiperactividad. No obstante, aproximadamente un **50%** de los pacientes están asintomáticos y muestran coeficiente intelectual normal [4].

Las principales anomalías neurológicas en la ET se encuentran en más del **95%** de los pacientes, siendo en ocasiones visibles de forma prenatal, motivo por el cual la neuroimagen tiene un papel fundamental en el diagnóstico.

Criterios de diagnóstico de esclerosis tuberosa: Roach

Criterios mayores	Criterios menores
Angiofibromas faciales/placa fibrosa	Lesiones cutáneas en «confetti»
Placas de Shagreen	Fibromas gingivales
≥3 manchas hipopigmentadas	Lesiones del esmalte dentario
Fibromas periungueales o ungueales	Pólipos rectales hamartomatosos
Linfangiomiomatosis	Quistes renales múltiples
Angiomiolipoma renal	Hamartomas no renales
Rabdomioma cardíaco	Quistes óseos
Hamartomas nodulares múltiples retinianos	Hamartoma retiniano
Tuberomas corticales	Líneas de migración radiales de la sustancia blanca
Nódulos subependimarios	
Astrocitomas de células gigantes subependimarios	

Monteiro T, Garrido C, Piña S. Esclerosis Tuberosa: caracterización clínica e intento de correlación fenotipo/genotipo. Anales de pediatría; 2014

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

≥ 2 criterios mayores

1 criterio mayor + 2 criterios menores

DIAGNÓSTICO PROBABLE

1 criterio mayor

≥ 2 criterios menores

HALLAZGOS INTRACRANEALES EN LA ESCLEROSIS TUBEROSA

1. **TUBERS CORTICALES** [5-6]

- Son anomalías en el desarrollo de la corteza cerebral.
- Se produce una pérdida de la estructura normal de seis capas corticales con presencia de neuronas dismórficas.
- Su presencia y número está muy relacionado con las manifestaciones neurológicas de esta enfermedad, incluida la epilepsia y el deterioro cognitivo, siendo estas manifestaciones más graves cuanto mayor es su número.
- Su localización más frecuente **(90%)** es en los lóbulos frontales.
- En RM se presentan como áreas corticales o subcorticales de aumento de señal en secuencias potenciadas en T2 y de baja intensidad de señal en las secuencias T1

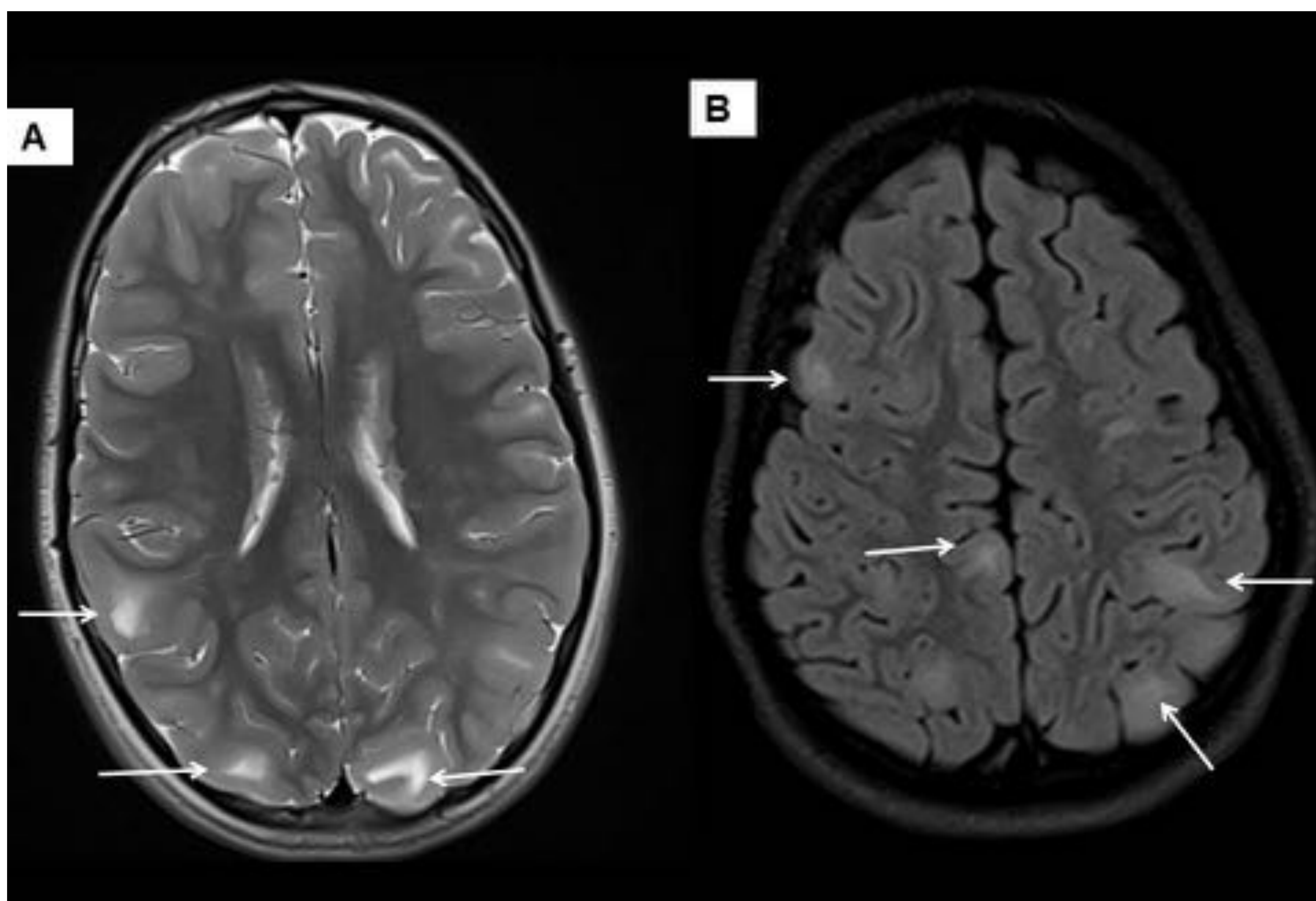


Fig. 1. Paciente 1: Mujer de 7 años con ET en tratamiento con quimioterapia. RM cerebral secuencias axial T2 (A) y FLAIR (B) con lesiones hiperintensas en la sustancia blanca subcortical de ambos lóbulos parietales y occipitales y en lóbulo frontal derecho. Hallazgos característicos de tubers corticales y subcorticales.

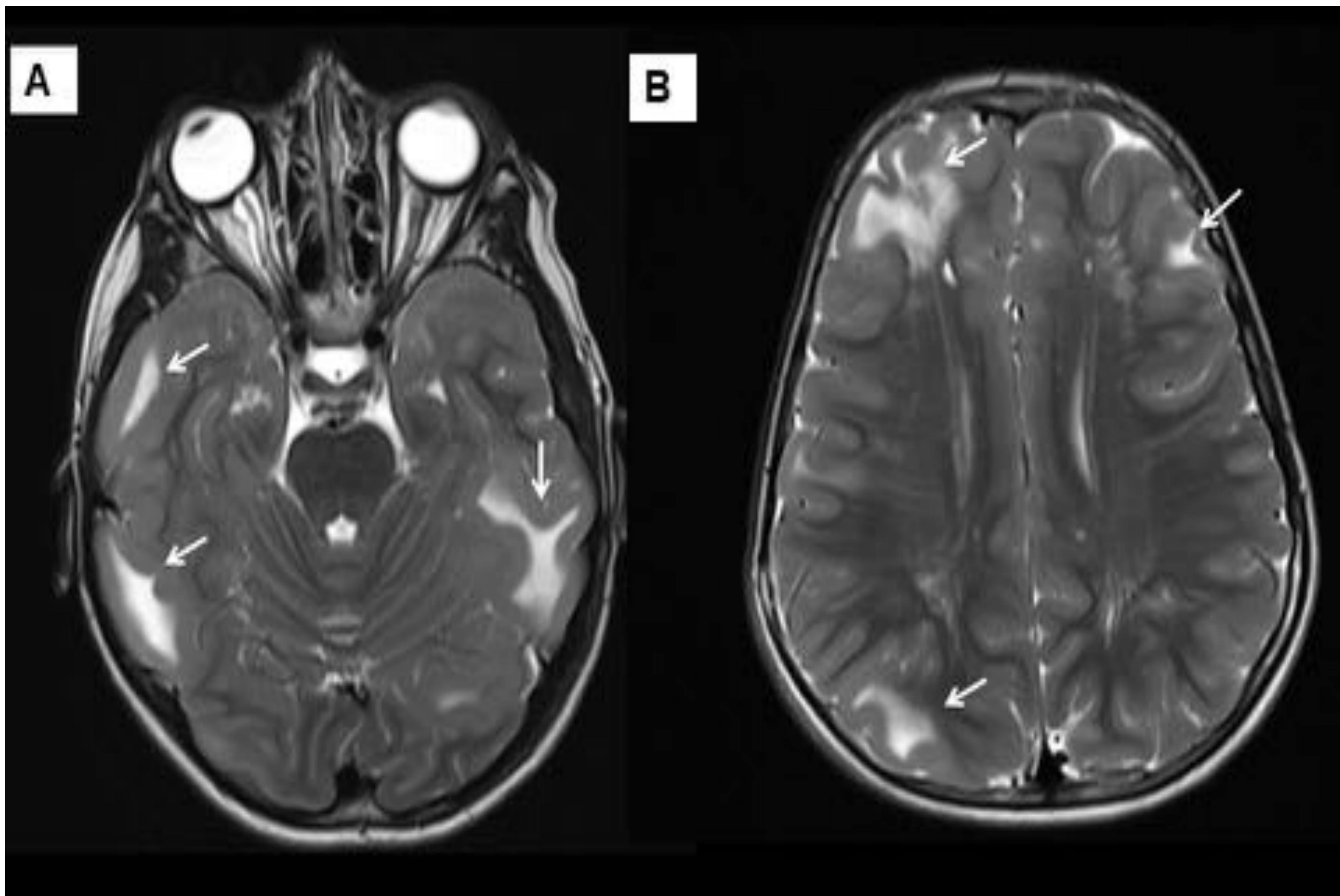


Fig. 2. Paciente 2: Mujer de 11 años con ET en tratamiento con quimioterapia. RM cerebral secuencias axial **T2** con lesiones hiperintensas en la sustancia blanca subcortical de ambos lóbulos frontales, temporales y parietal derecho en relación con tubers corticales y subcorticales.

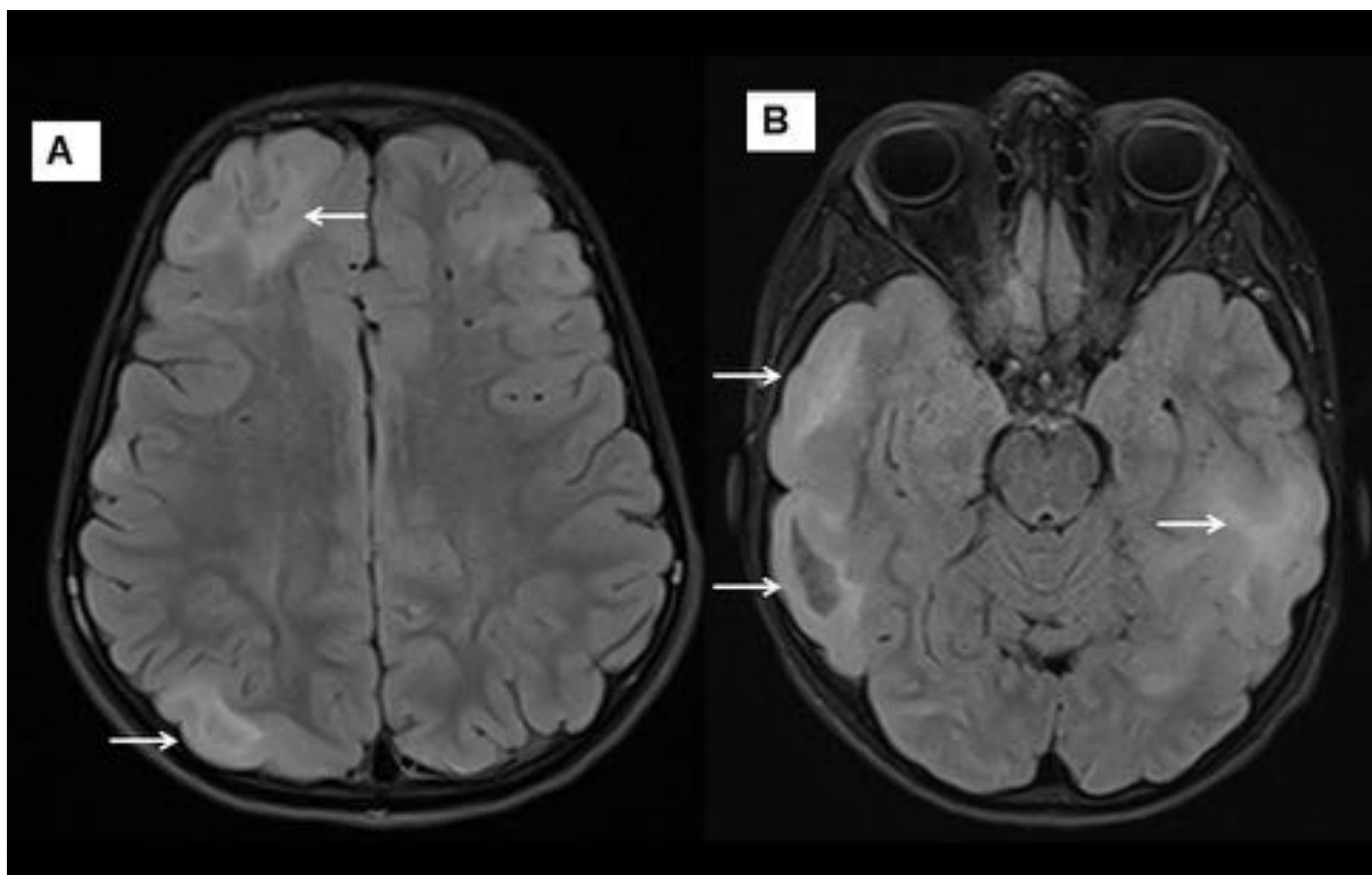


Fig. 3. Anterior paciente. RM cerebral secuencias axial **FLAIR** con lesiones hiperintensas corticales y subcorticales multifocales en relación con tubers corticales y subcorticales.

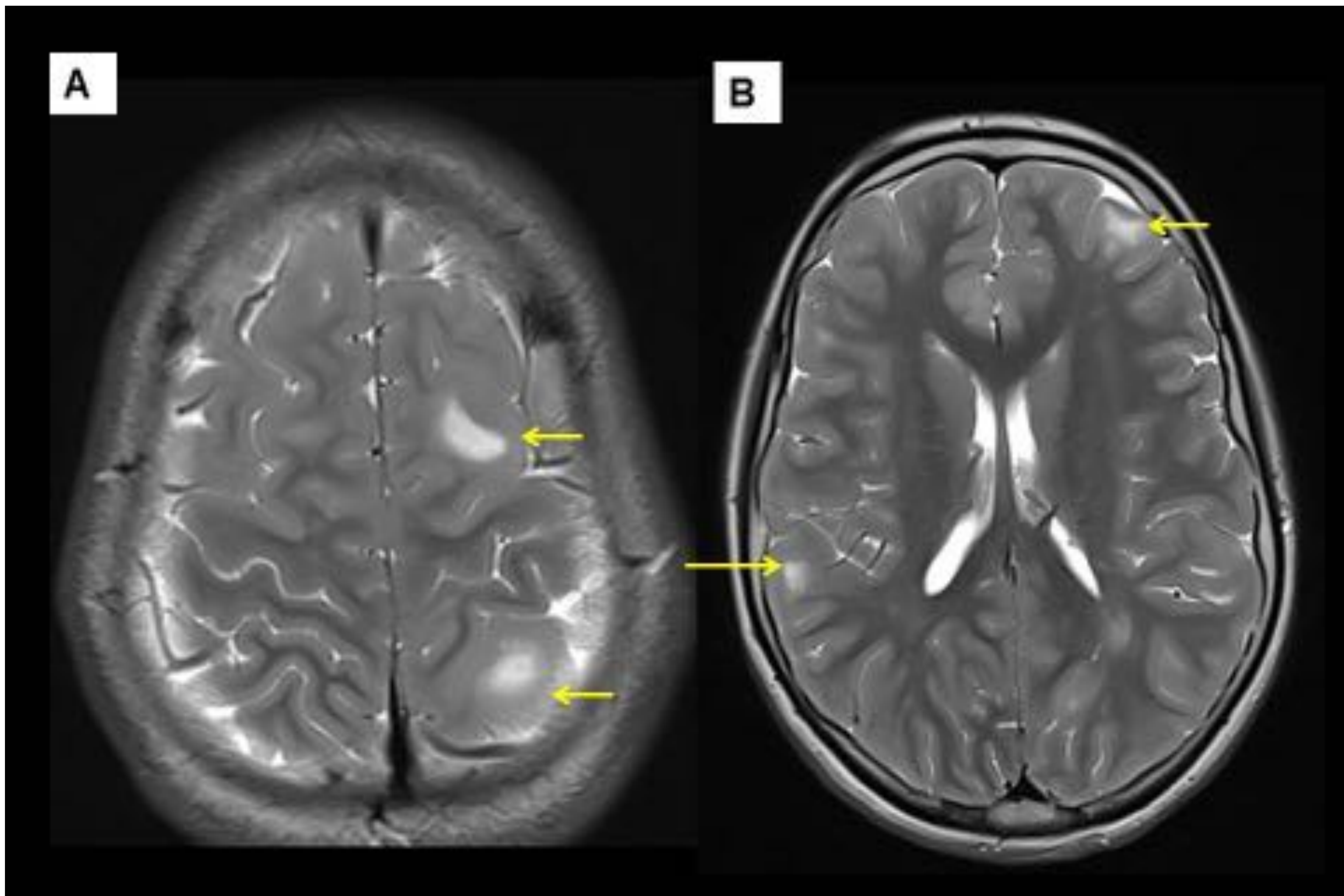


Fig. 4. Paciente 3: Mujer de 12 años con ET. RM cerebral secuencias axial T2 que muestran lesiones hiperintensas bilaterales en T2 en la sustancia blanca subcortical fronto-parietal compatibles con tubers corticales y subcorticales.

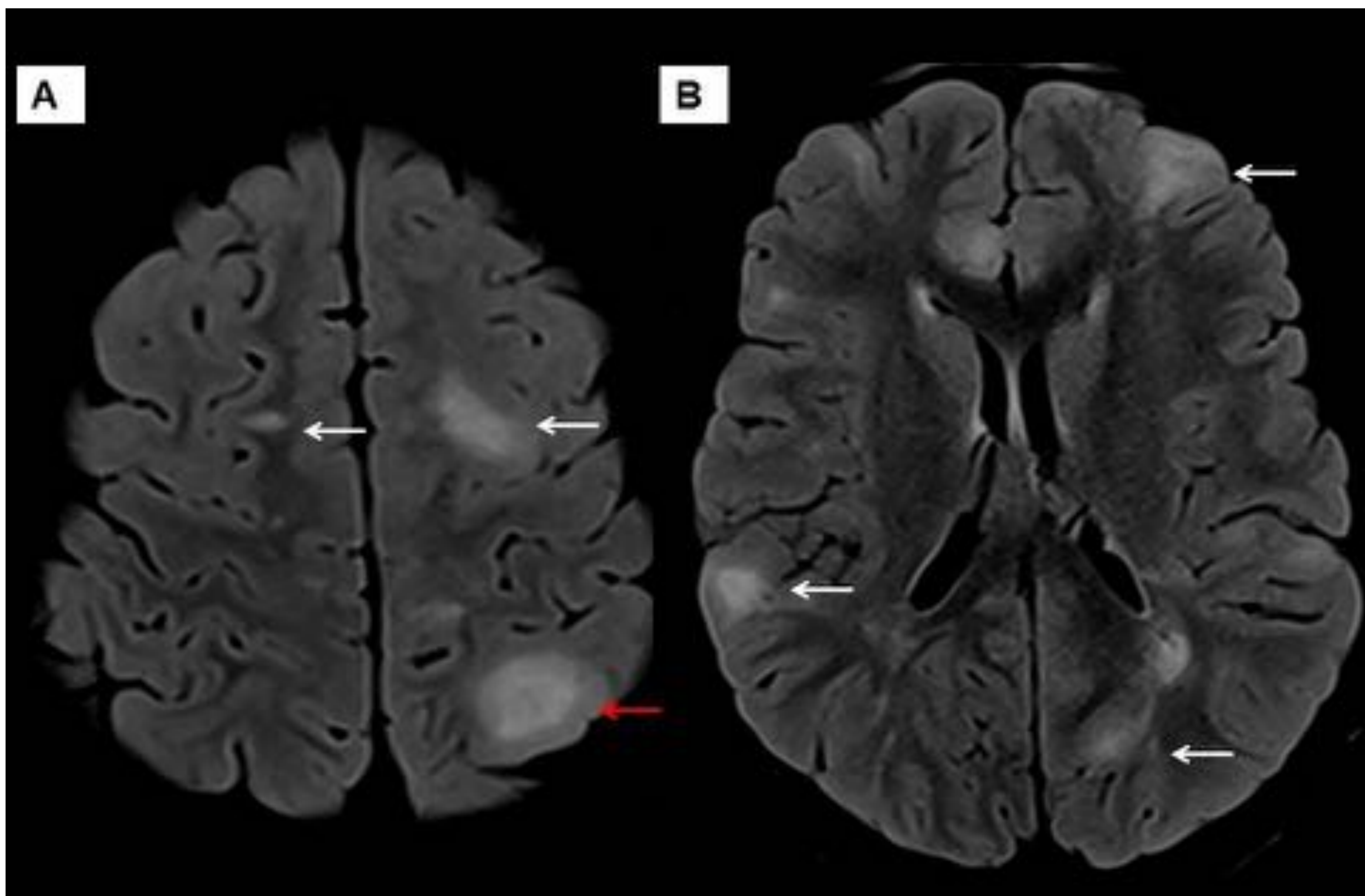


Fig. 5. Anterior paciente. RM cerebral secuencias axial FLAIR con que muestran tubers corticales y subcorticales (fechas blancas). Nótese el efecto expansivo de alguno de ellos (flecha roja).

2. **NÓDULOS SUBPENDIMARIOS [7]**

- Representan cambios hamartomatosos en el tejido subependimario.
- Suelen ser múltiples (entre 15-57% de los pacientes con ET muestran >10).
- Cuanto mayor número, mayor severidad de los síntomas.
- Se localizan en las paredes del sistema ventricular siendo su lugar más frecuente el surco caudo-talámico, adyacente al foramen de Monro.
- 5-10% Degeneran a astrocitoma subependimario de células gigantes.
- En RM se presentan como nódulos iso- o hiper en las secuencias T1 y iso- o hipo en secuencias potenciadas en T2. Pueden calcificar por lo que es útil el empleo de secuencias T2 gradiente (por esta misma razón se ven fácilmente en el TC de cráneo simple). Pueden realzar CIV.
- No necesario tratamiento quirúrgico.

3. **ASTROCITOMA SUBPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES (ASCG)**

- Prevalencia del 1,7-26% y edad pico entre 8-18 años [8].
- Tienen características histopatológicas benignas:
 - i. a diferencia de otros astrocitomas cerebrales
 - ii. y similares a los nódulos subependimarios
- Localización más frecuente → agujero de Monro → hidrocefalia obstructiva → síntomas de hipertensión intracraneal.
- Precisan resección quirúrgica [9].

En ocasiones es difícil diferenciar nódulos subependimarios de ASCG... lesiones > 5-12 mm suelen corresponder con ASCG [10]. No obstante, no existen unos criterios claramente establecidos para diferenciar ambas entidades aunque los más aceptados son [11]:

1. **Tamaño > 10 – 12mm**
2. **Crecimiento > 5mm en estudios evolutivos**
3. **Que provoque hidrocefalia obstructiva**
4. **Realce claro tras el contraste**

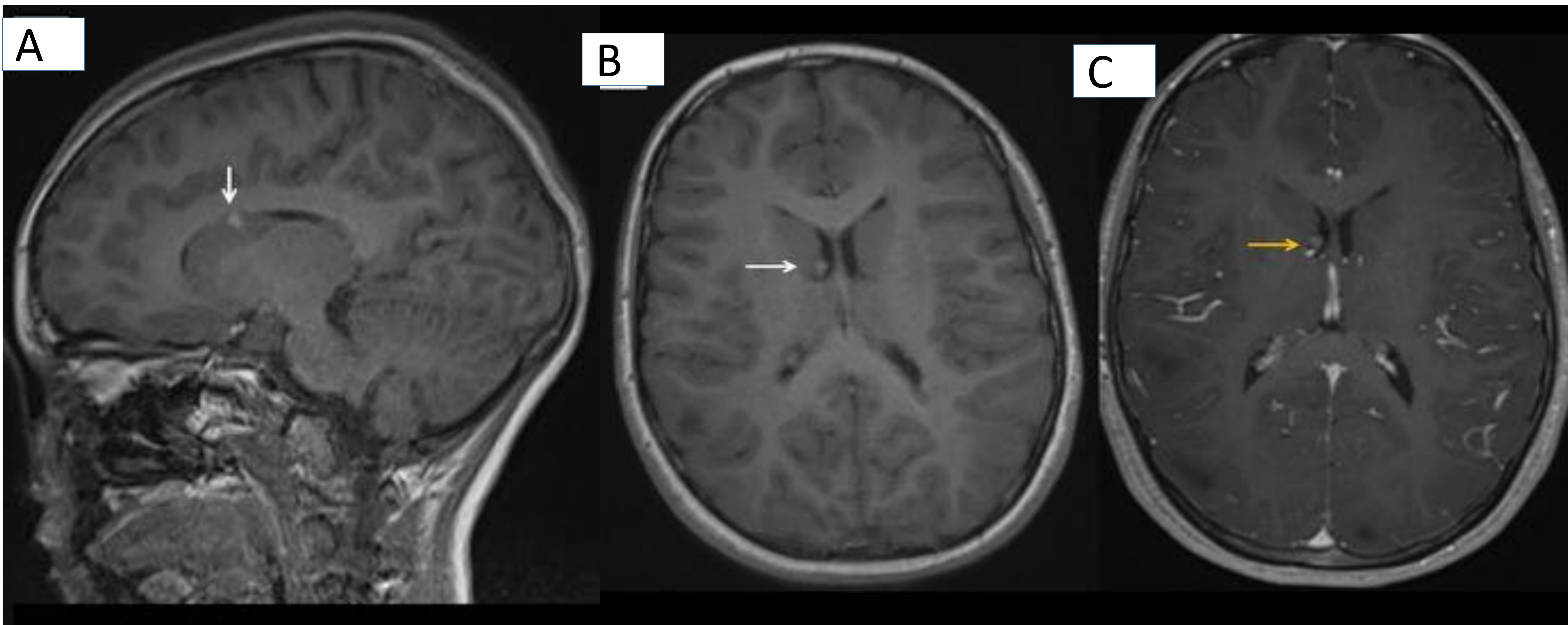


Fig. 6. Paciente 1. RM cerebral secuencias sagital y axial **T1 pre-** (A y B) y **T1 post-contraste** (C) que muestra ausencia de realce de un nódulo subependimario (flecha) localizado en foramen de Monro con proyección a la luz del ventrículo lateral derecho.

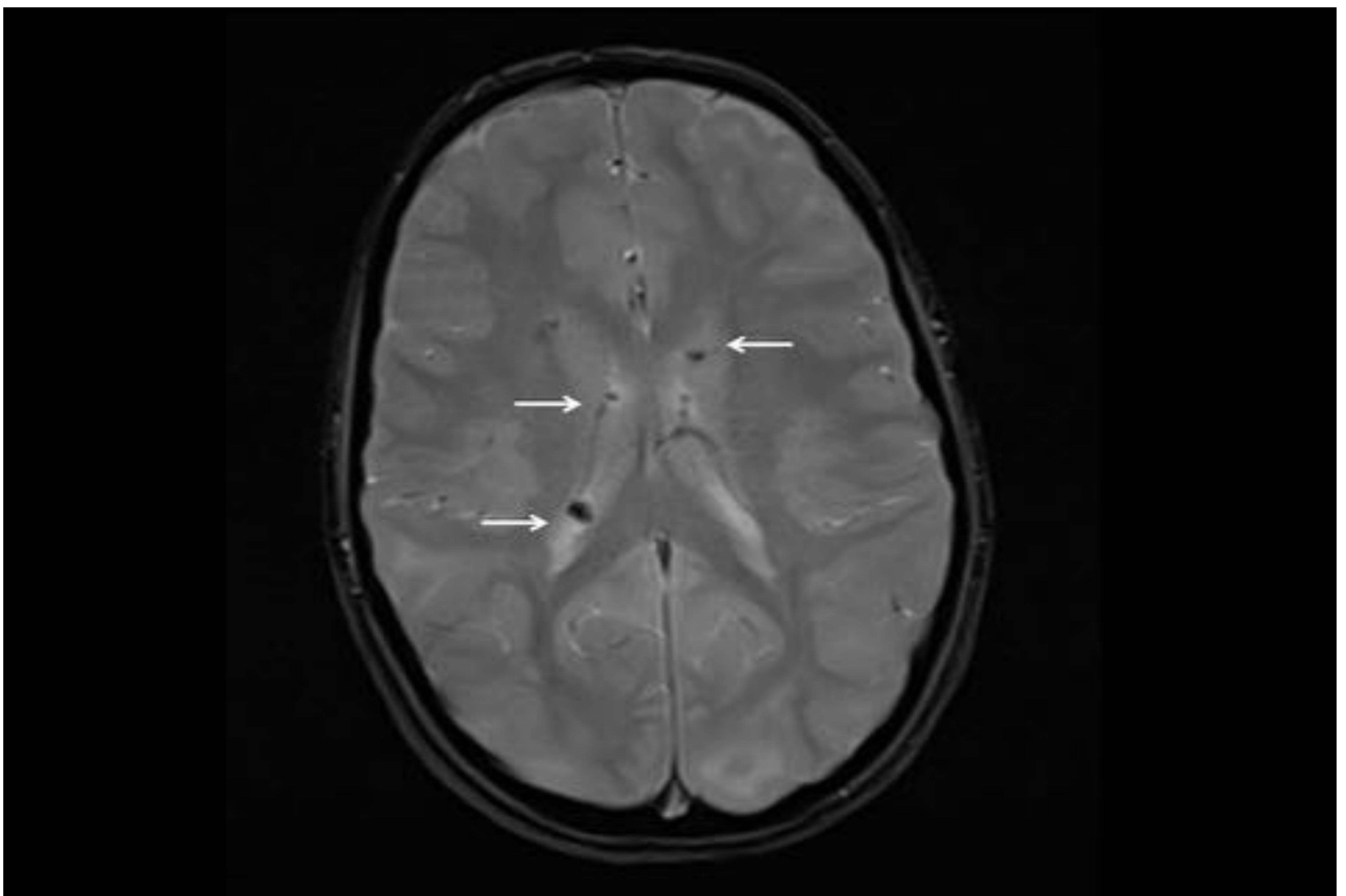


Fig. 7. Paciente anterior. RM cerebral secuencia axial **T2 eco-gradiente** que muestra pequeños nódulos subependimarios (flechas) como áreas de caída de señal en ambos ventrículos laterales.

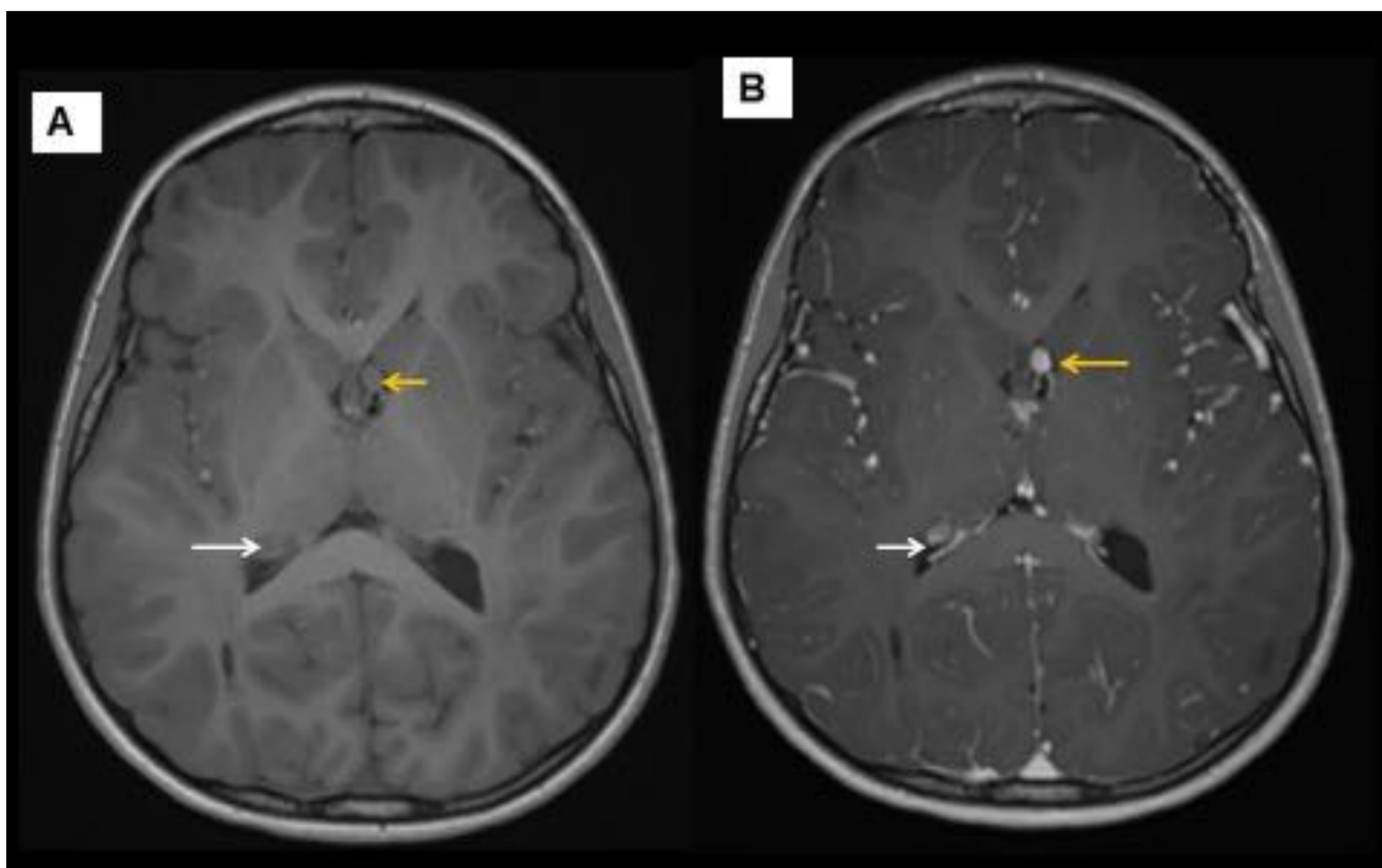


Fig. 8. Paciente 2. RM cerebral axial **T1 pre-** (A) y **T1 post- contraste** (B) con nódulos subependimarios en foramen de Monro izquierdo (flecha amarilla) y en asta occipital del ventrículo lateral derecho (flecha blanca) que realzan homogéneamente tras la administración de contraste.

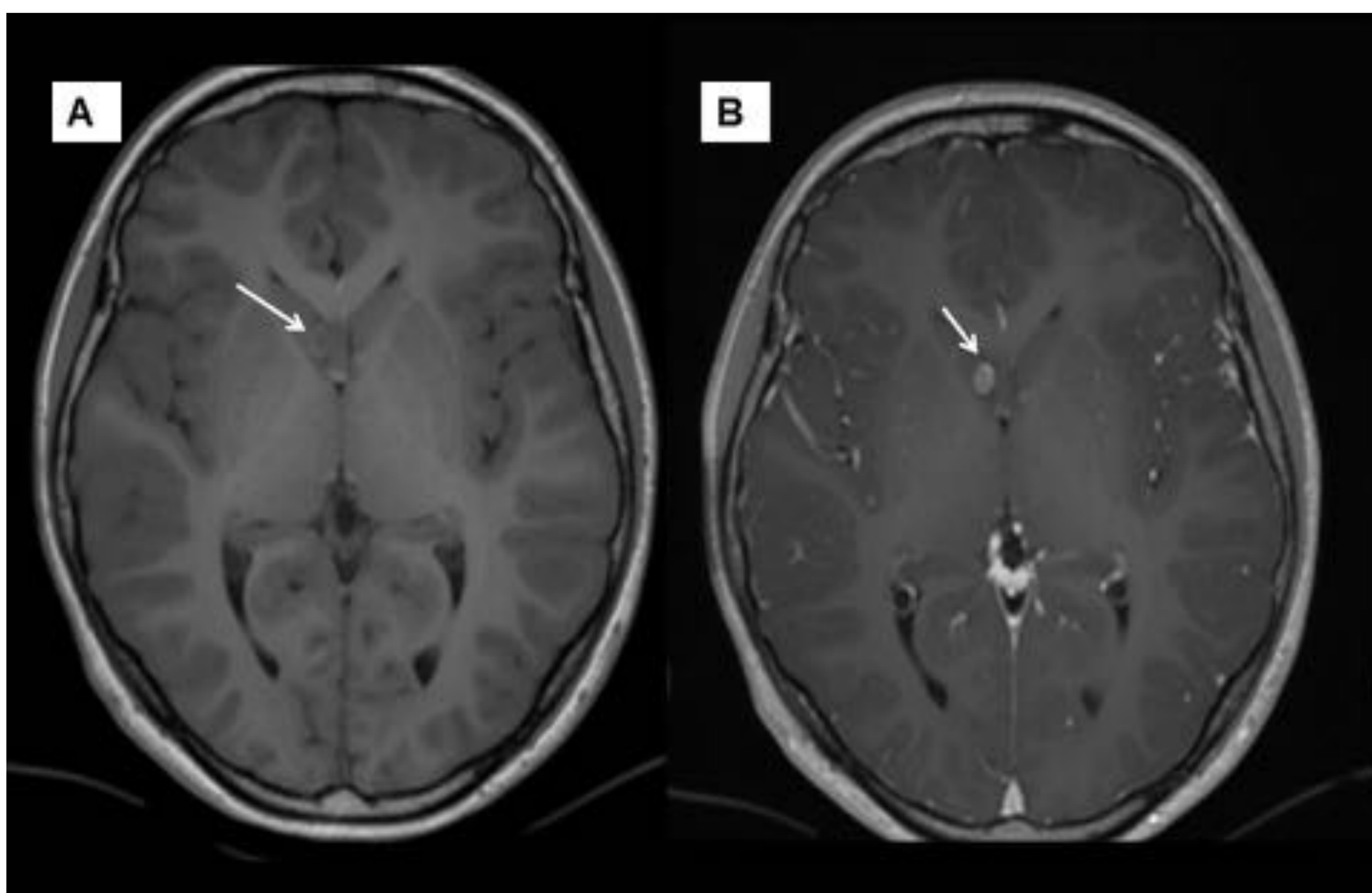


Fig. 9. Misma paciente. RM cerebral axial **T1 pre-** (A) y **post- contraste** (B) que muestra realce de otro nódulo que mide 8 mm.

↳ Aunque esta lesión no cumple todos los criterios de ASCG, dado que ha crecido unos mm con respecto al control anual (no se muestra) y dado su tamaño y su captación de contraste, requiere un seguimiento estrecho.

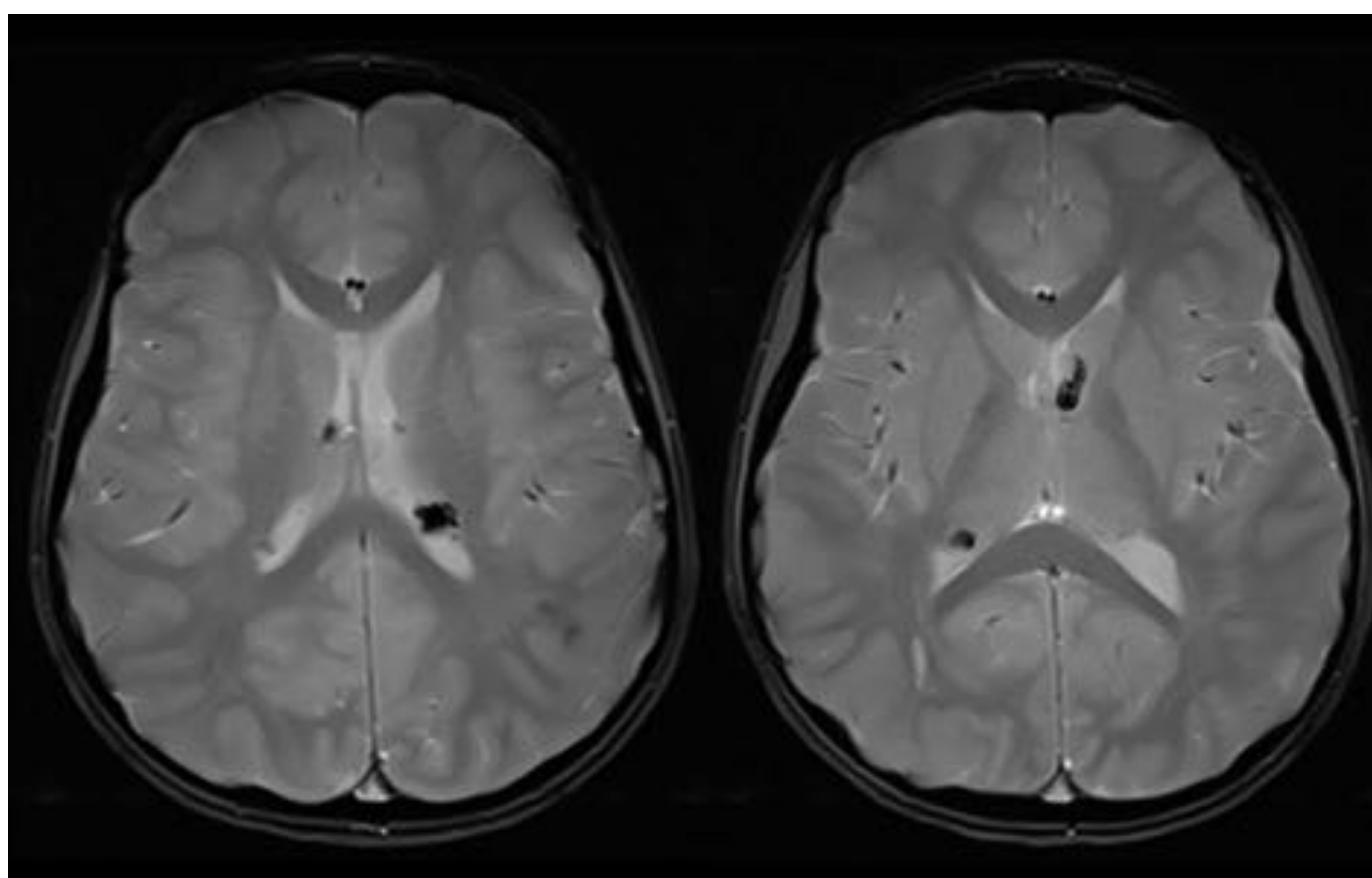


Fig. 10. Misma paciente. RM cerebral secuencia axial **T2 eco-gradiente** que muestra varios nódulos subependimarios en ambos ventrículos laterales.

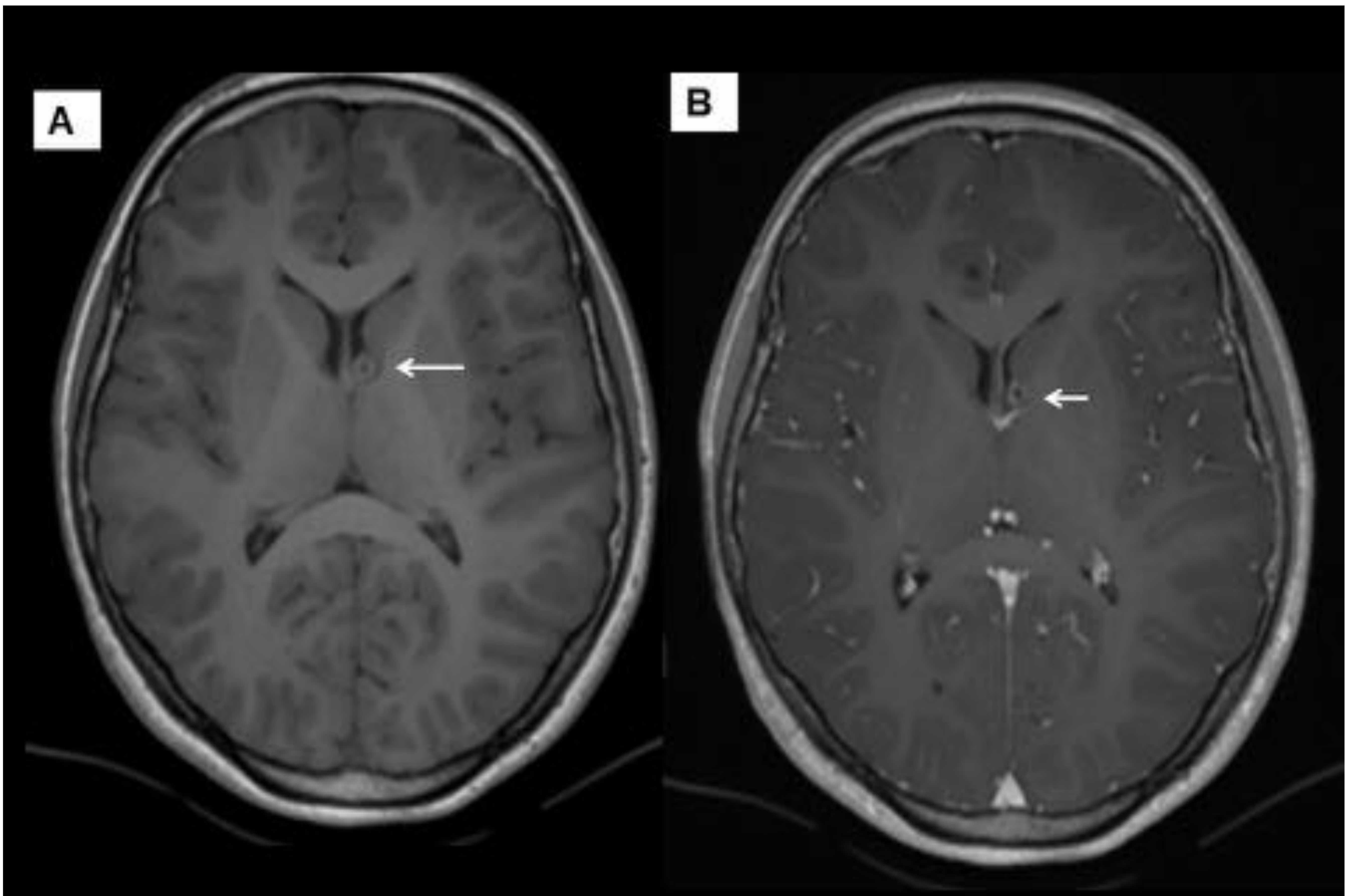


Fig. 11. Paciente 3. RM cerebral secuencias axial T1 pre- (A) y T1 post-contraste (B) : que muestra realce en anillo del nódulo subependimario (flecha) localizado en ventrículo lateral izquierdo.

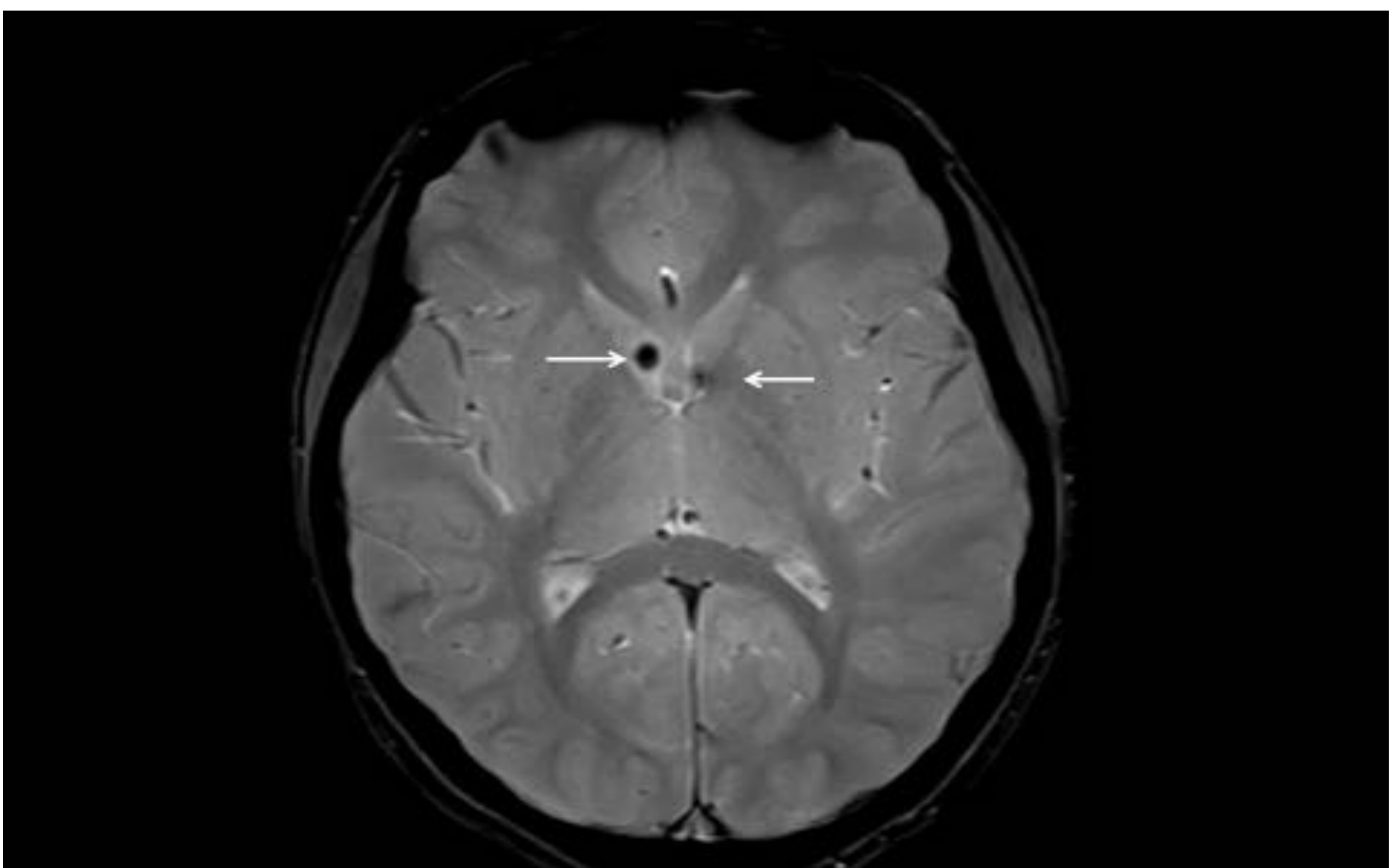


Fig. 12. Misma paciente 3. RM cerebral secuencia axial T2 eco-gradiente donde se observan dos nódulos subependimarios (flechas).

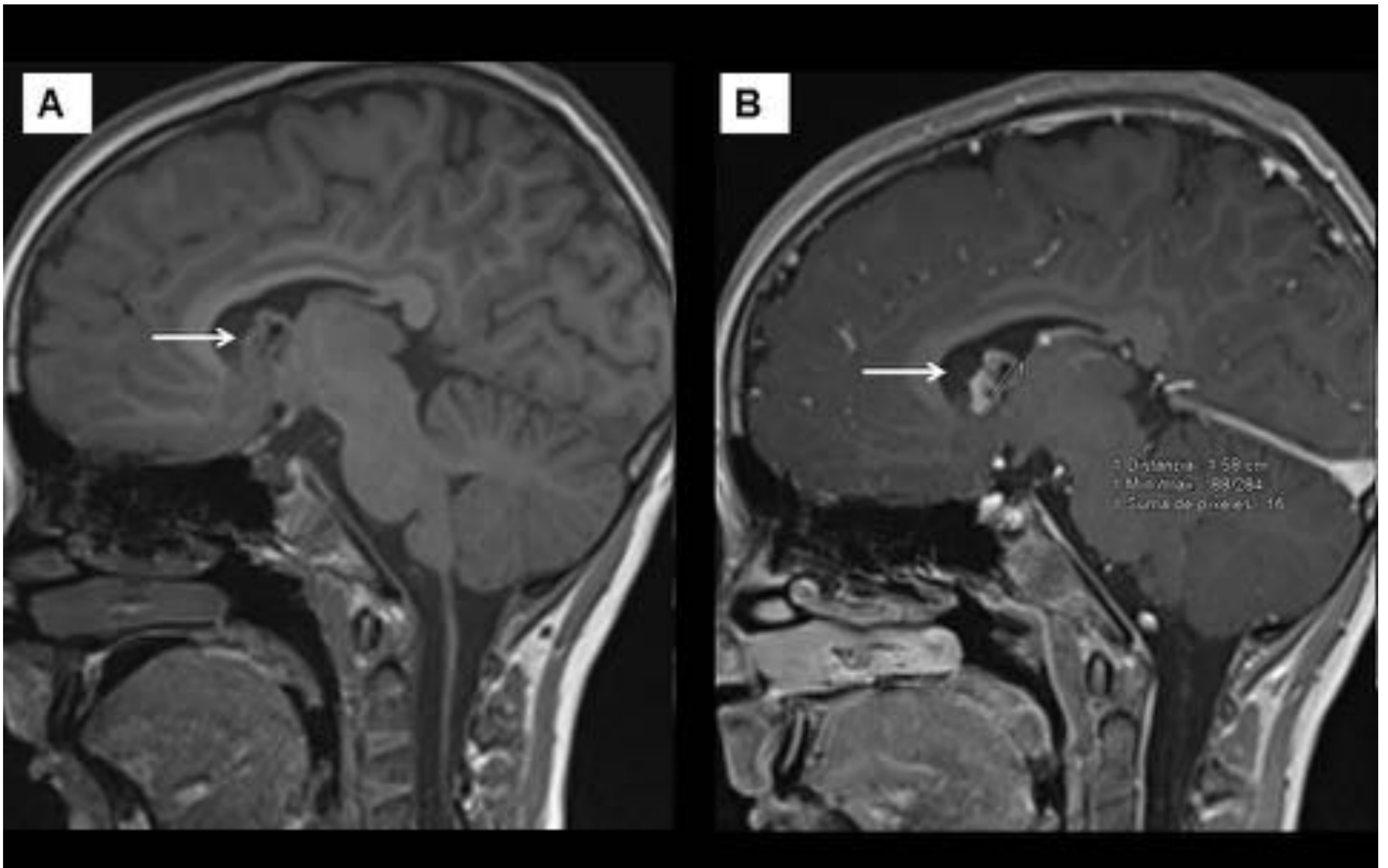


Fig. 13. Paciente 4. Paciente de 8 años diagnosticada a los 3 años de ET. Actualmente con exploración neurológica normal aunque con crisis epilépticas generalizadas. En tratamiento con vigabatrina y everolimus. RM cerebral secuencia sagital T1 pre- (A) y T1 post-contraste iv (B) con nódulo bilobulado de 19mm de tamaño que realza con el CIV compatible con ASCG. Este nódulo había ido creciendo poco a poco evolutivamente. Su manejo está siendo conservador.

4. **ANORMALIDADES EN LA SUSTANCIA BLANCA [4]**

Dentro de las anomalías en la sustancia blanca (SB) de los pacientes con ET se incluyen:

- **Presencia de anomalías superficiales de la SB asociadas a tubers corticales**
 - Consecuencia de la disminución de la mielina o aumento de la reacción gliótica.
 - En RM se visualizan como alteraciones en la SB hiperintensas en secuencias T2 e hipointensas en T1
- **Bandas radiales**
 - Consecuencia de alteraciones en el desarrollo a lo largo de las vías migratorias de las neuronas y células gliales.
 - Afecta a la SB de forma bilateral (predominio en lóbulos frontales) y sustancia blanca cerebelosa.
 - En RM se identifican como bandas delgadas, curvas o rectilíneas, hiperintensas en secuencias T2 e isointensas en secuencias T1.
- **Lesiones de la SB similares a quistes**
 - Son lesiones más raras.
 - Su patogenia no está clara: degeneración quística de la SB o espacios perivasculares dilatados son las hipótesis más aceptadas.
 - Se localizan en la SB profunda, típicamente cerca de los ventrículos laterales.
 - En RM se observan como pequeñas lesiones de bordes bien delimitados y de la misma intensidad de señal al LCR en todas las secuencias.

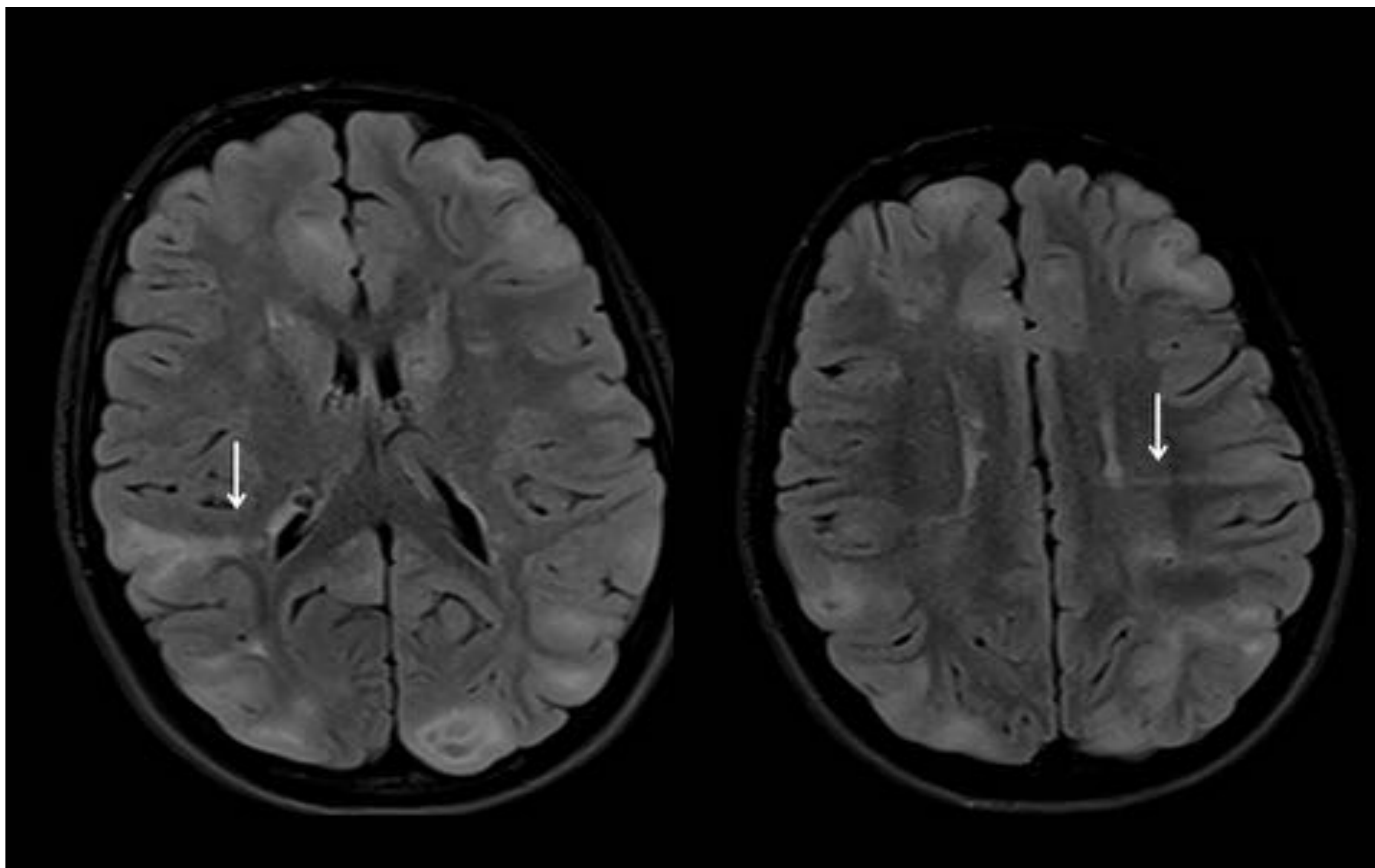


Fig. 14. Paciente 1. RM cerebral secuencias axial FLAIR que muestra bandas radiales (flechas blancas) que se extienden desde la cortical hasta la sustancia blanca periventricular. También se observan algunos tubers corticales y subcorticales.

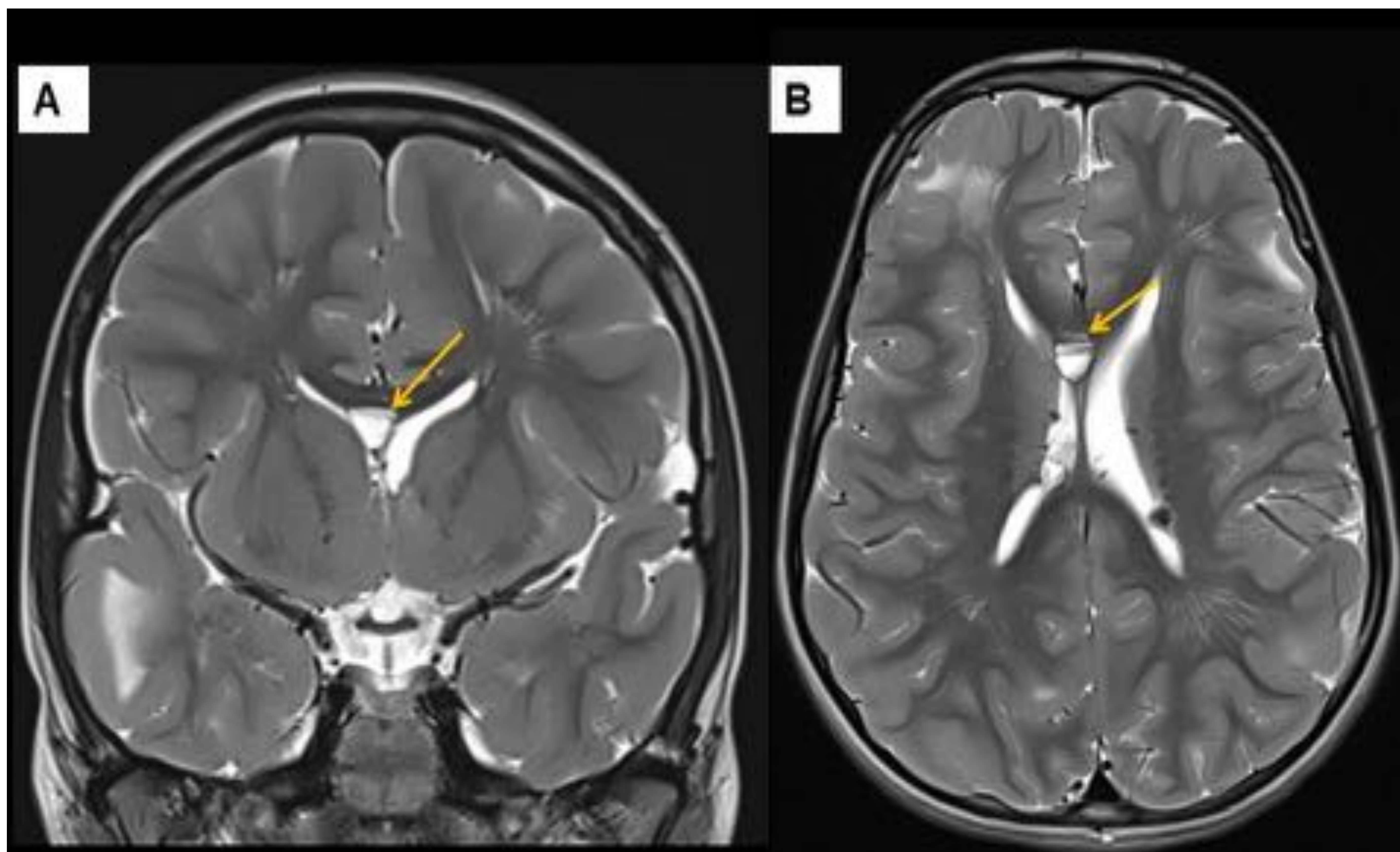


Fig. 15. Paciente 2. RM cerebral secuencias coronal T2 (A) y axial T2 (B) que muestra pequeña lesión quística en el septum pellucidum (flecha amarilla). También se observan algunos tubers corticales.

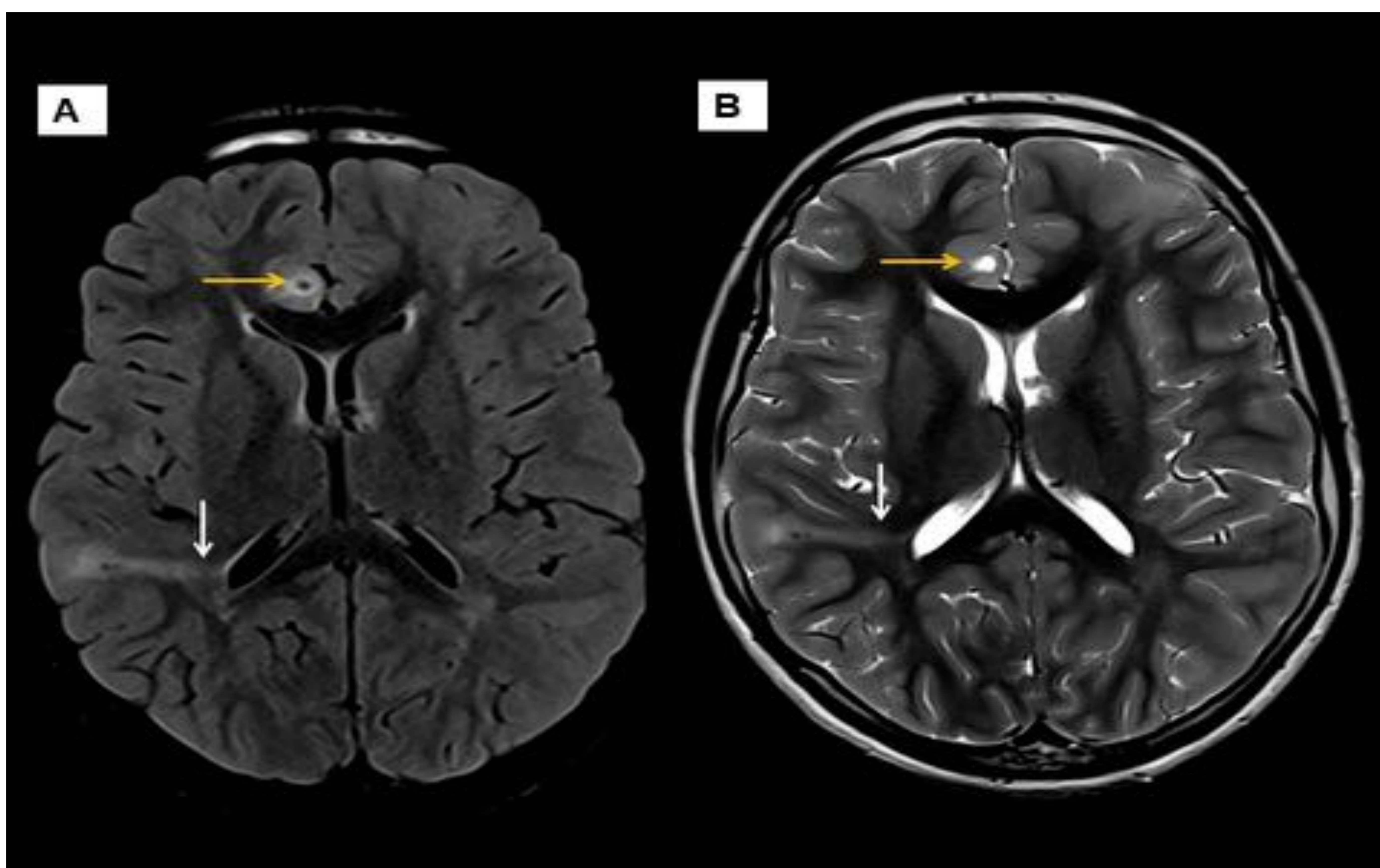


Fig. 16. Paciente 3. RM cerebral secuencias axial **FLAIR** (A) y axial **T2** (B) donde se observa una pequeña lesión bien delimitada de intensidad de señal similar al LCR en giro cingular derecho compatible con pequeña lesión quística en SB (flecha amarilla). También se observa una banda de migración radial (flecha blanca).

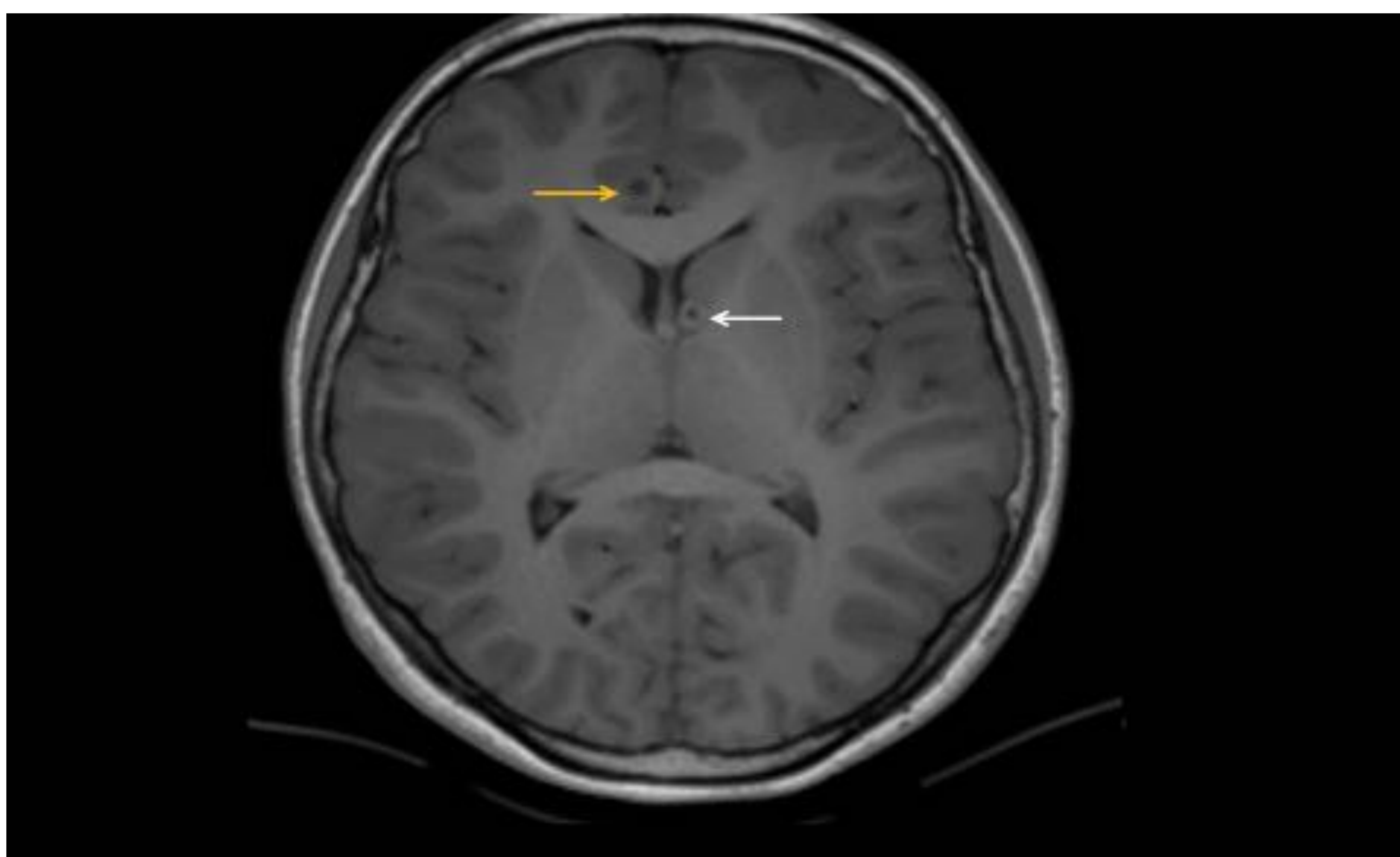


Fig. 17. Misma paciente . RM cerebral axial **T1 simple** donde se observa la lesión quística en SB del giro cingular derecho hipointensa (flecha amarilla) y nódulo subependimario en ventrículo lateral izquierdo (flecha blanca).

CONCLUSIONES

La esclerosis tuberosa muestra una gran variedad de manifestaciones clínicas neurológicas y radiológicas, cursando en muchas ocasiones de forma asintomática. El sistema nervioso central se ve afectado con gran frecuencia en estos pacientes, por lo que es importante saber reconocer los principales hallazgos neurorradiológicos de esta enfermedad. La RM es la técnica más sensible para un diagnóstico precoz, lo que nos permitirá pautar un tratamiento adecuado y realizar un seguimiento estrecho con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Narayanan V. Tuberous sclerosis complex: genetics to pathogenesis. *Pediatr Neurol* 2003;29:404-409.
2. Sampson JR, Maheshwar MM, Aspinwall R, et al. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *Am J Hum Genet* 1997;61:843-851.
3. Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet* 1999;64:1305-1315.
4. Shigeaki U, Takashi K, Yukio M, et al. Pictorial Review of Tuberous Sclerosis in Various Organs. *RadioGraphics* 2008, 10.1148/rg.e32
5. Evans JC, Curtis J. The radiological appearances of tuberous sclerosis. *Br J Radiol* 2000;73:91-98.
6. Braffman BH, Bilaniuk LT, Naidich TP, et al. MR imaging of tuberous sclerosis: pathogenesis of this phakomatosis, use of gadopentetate dimeglumine, and literature review. *Radiology* 1992;183:227-238.
7. Babak N, Noriki S. Neuroimaging of Tuberous Sclerosis: Spectrum Of Pathologic Findings and Frontiers in Imaging. *AJR* 2008; 190:W304–W309
8. Sonigo P, Elmaleh A, Fermont L, Delezoide AL, Mirlesse V, Brunelle F. Prenatal MRI diagnosis of fetal cerebral tuberous sclerosis. *Pediatr Radiol* 1996;26:1-4.
9. De Ribaupierre S, Dorfmüller G, Bulteau C, et al. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease: when should we operate?. *Neurosurgery* 60:83-90, 2007
10. Adamsbaum C, Merzoug V, Kalifa G: Imaging of CNS manifestations of tuberous sclerosis in children. *J Neuroradiol* 32:204–209, 2005.
11. Goh S ; Butler W; Thiele E. Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2004;63:1457–1461