



Importancia del uso de la genómica en el diagnóstico precoz de la esclerosis tuberosa, reporte de caso

The importance of the use of genomics in early diagnosis of tuberous sclerosis: case report

Adriana Sarit Lambrano A,^{1,3}* Lina Johanna Moreno G,^{1,2,3,4}

1. Programa de especialización en Pediatría, Universidad libre, Seccional Cali, Colombia.
2. Programa Enfermedades Huérfanas, Clínica Nueva de Cali. Cali, Colombia.
3. Grupo de Investigación en Pediatría GRINPED COL 0142019
4. Línea de investigación neuro genética y enfermedades metabólicas.

Recibido: Abril 10 de 2022

Aceptado: Junio 20 de 2022

*Correspondencia del autor: Adriana Sarit Lambrano

E-mail: adrianasarit@hotmail.com

<https://doi.org/10.47499/revistaaccb.v1i34.260>

Resumen

Introducción: La esclerosis tuberosa es un trastorno raro con manifestaciones clínicas multisistémicas que puede comprometer órganos vitales como riñón pulmón y corazón por lo que requiere un diagnóstico precoz para brindar un tratamiento oportuno y dirigido mejorando el pronóstico y disminuyendo la morbimortalidad atribuida a esta patología. **Objetivo:** Establecer la importancia del uso de la genómica y la correlación fenotipo-genotipo para el diagnóstico, tratamiento, seguimiento, pronóstico, asesoramiento genético de la esclerosis tuberosa. **Materiales y métodos:** Reporte de caso de paciente 15 años con angiofibromas corporales, hamartoma retiniano, angiomiolipoma derecho y alteraciones de estudios de neuroimagen sin convulsiones ni trastornos neuroconductuales, se sospecho clínicamente de esclerosis tuberosa con confirmación genética al tener una variante patogénica en estado de heterocigosis en el gen TSC2. **Resultados:** Se encontró una delección heterocigota patogénica que cambia una citosina en la posición 2.539 del ADNc del gen TSC2 (c.2539delC), que lleva a un codón de parada prematuro en el aminoácido 893 (p. Leu847Cysfs*47) en una proteína de 1.807 aminoácidos con significado clínico patogénico. **Conclusiones:** El complejo esclerosis tuberosa constituye una enfermedad huérfana para Colombia dada la baja prevalencia poblacional, con una alta carga en morbilidad y mortalidad debido al compromiso multisistémico. Su confirmación se realiza mediante métodos moleculares – genómicos que permiten establecer correlación fenotipo-genotipo dada la variabilidad en las variantes reportadas en este gen y los diferentes grados de expresión fenotípicos en los individuos, lo cual nos orienta a buscar signos y síntomas de compromiso de órganos o sistemas posiblemente afectados acercándonos a una medicina personalizada y de precisión.

Palabras clave: Esclerosis tuberosa, correlación fenotipo-genotipo, diagnóstico precoz, genómica, medicina de precisión

Abstract

Introduction: Tuberous sclerosis is a rare disorder with multisystemic clinical manifestations that can compromise vital organs such as the kidney, lung and heart, which requires early diagnosis to provide timely and targeted treatment, improving the prognosis and reducing the morbidity and mortality attributed to these pathologies. **Objective:** To establish the importance of the use of genomics and the phenotype-genotype correlation for the diagnosis, treatment, follow-up, prognosis, genetic counseling of tuberous sclerosis. **Materials and methods :** Case report of a 15 year old patient with body angiofibromas, retinal hamartoma, right angiomyolipoma and alterations in neuroimaging studies without seizures or neurobehavioral disorders, clinically suspected of tuberous sclerosis with genetic confirmation by having a pathogenic variant in heterozygosity in the TSC2 gene. **Results:** A pathogenic heterozygous deletion was found in which a cytosine is changed at position 2539 of the TSC2 gene cDNA (c.2539delC), leading to a premature stop codon at amino acid 893 (p.Leu847Cysfs*47) into a protein of 1,807 amino acids with pathogenic clinical significance. **Conclusions:** Tuberous sclerosis complex is an orphan disease for Colombia given the low population prevalence, with a high burden of morbidity and mortality due to multisystem involvement. Its confirmation is performed by molecular-genomic methods that allow establishing phenotype-genotype correlation given the variability in the variants reported in this gene and the different degree of phenotypic expression in individuals, which guides us to look for signs and symptoms of involvement of organs or systems possibly affected, approaching a personalized and precision medicine.

Keywords: Tuberous sclerosis, genomics, early diagnosis, phenotype-genotype correlation, precision medicine

Introducción

Las genodermatosis engloban un grupo de trastornos genéticos raros caracterizados por compromiso cutáneo y extracutáneo (1). En este grupo de enfermedades se encuentra la esclerosis tuberosa (MIM TSC1 191100; MIM TSC2 191092) patología autosómica dominante con expresividad clínica variable que incluye alteraciones cutáneas acompañado de tumores benignos denominados hamartomas, que se localizan en cerebro, corazón, retina, pulmón, hígado y riñones, además se asocian con signos y síntomas neurológicos como convulsiones y trastornos neuropsiquiátrico como autismo, discapacidad intelectual y alteración del comportamiento (2), tiene una incidencia de 1 por cada 6.000 nacidos vivos y una alta carga morbimortalidad.

En Colombia son consideradas enfermedades huérfanas dado su condición de ser crónica, debilitante y progresiva, con una prevalencia de menos de 1 por 5000 habitantes. Para el período epidemiológico VI del 2022 fueron notificados 6.657 casos de enfermedades huérfanas-raras en Colombia de los cuales 11 casos correspondían a esclerosis tuberosa representando el 0.17% del total de casos(3).

Es una condición de causa genética, presentando una

variante patogénica identificable en los genes TSC1 o TSC2, en donde se codifican los genes supresores tumorales; su diagnóstico se basa en criterios clínicos, pero dado que su edad de presentación es variable, puede tener compromiso multisistémico y deterioro progresivo. Su diagnóstico precoz se convierte en muchas ocasiones en un reto, no obstante, con las nuevas herramientas tecnológicas y ciencias ómicas para el diagnóstico de enfermedades genéticas, nos permite identificar posibles variantes patogénicas y probablemente patogénicas asociados a enfermedades complejas al fin de tener un diagnóstico precoz y específico, brindar un tratamiento dirigido, pronóstico y asesoramiento genético incluyendo el riesgo de heredabilidad.

Caso clínico

Paciente masculino de 15 años sin antecedentes personales ni familiares, sin discapacidad intelectual, sin convulsiones, ni trastorno conductual; presenta al examen físico angiofibromas corporales generalizados y hamartomas retinianos, con resonancia magnética cerebral que reporta tubers corticales y nódulos subependimarios en la pared de los ventrículos laterales, tomografía de tórax normal, ecografía renal con nefrocalcinosis y ecografía abdominal total con angiomiolipoma renal derecho; dada la importancia de confirmar la sospecha

clínica de esclerosis tuberosa se solicita panel de genes asociados a dicha patología por metodología de secuenciación de nueva generación.

Aspectos éticos

Protección de personas: Los autores declaran que la elaboración del reporte de caso se realizó según las normas éticas de establecidas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y a nivel nacional teniendo en cuenta la resolución 008430 de octubre 4 de 1993 del ministerio de salud de Colombia donde se categoriza esta investigación como de riesgo mínimo, ya que presenta un riesgo muy bajo de daño físico al participante al tratarse de un reporte de caso retrospectivo.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos personales de pacientes y se obtuvo el respectivo consentimiento informado para la publicación del reporte de caso.

Resultados:

Se realiza Secuenciación de nueva generación (NGS) más análisis de variantes en número de copias (CNV) para genes relacionados con esclerosis tuberosa: IFNG, TSC1, TSC2. Se encontró delección heterocigota patológica de una citosina en la posición 2.539 del ADNc del gen TSC2 (c.2539delC), que lleva a un codón de parada prematuro en el aminoácido 893 (p. Leu847Cysfs*47) en una proteína de 1.807 aminoácidos con significado clínico patogénico. Esta variante produce probablemente un transcrito de ARNm degradado por el sistema NMD (*nonsense mediated decay*) o una proteína no funcional, por lo que se espera un efecto deletéreo sobre la proteína. Esta variante se encuentra reportada en bases de datos internacionales asociadas a esclerosis tuberosa como ClinVar y en *The Human Gene Mutation Database*.

Las variantes patogénicas heterocigotas en el gen TSC2 están asociadas con complejo esclerosis tuberosa 2 de herencia autosómica dominante. Esta variante patogénica representa la mayoría de casos de esclerosis tuberosa, y está relacionada con una presentación más severa de la enfermedad, con inicio más temprano de las convulsiones, un índice cognitivo más bajo, aparición de más nódulos subependimarios y angiomiolipomas renales(4).

El paciente no presentaba alteraciones cognitivas ni convulsiones, tenía compromiso cutáneo con angiofi-

bromas corporales, compromiso renal con angiomiolipoma derecho, hamartoma retiniano y compromiso neurológico con tubers corticales y nódulos subependimarios.

Dado que el paciente presenta esta variante patogénica heterocigota en el gen TSC2 causante del complejo esclerosis tuberosa 2 de autosómica dominante, existe un 50% de probabilidad de que cada uno de sus hijos hereden esta variante.

Discusión

La Esclerosis tuberosa, Identificada por primera vez por Friedrich Daniel von Recklinghausen en 1862(5), es una patología autosómica dominante con expresividad clínica variable, es de causa genética, presentando una variante patogénica identificable en los genes TSC1 y TSC2, también se ha demostrado que el Interferon-gamma (IFNG) participa como mediador en la aparición de angiomiolipomas renales en paciente afectación del gen TSC2 en modelos animales (6). En el caso del paciente se realizó panel de genes asociado a dicha patología, se incluyó los genes TSC1, TSC2 e IFNG por metodología de secuenciación de nueva generación.

El gen TSC2 se encuentra en el cromosoma 16p13 y codifica la proteína tuberina y el gen TSC1 se encuentra en el cromosoma 9q34 y codifica la proteína hamartina(5). Ambas se expresan en el tejido normal y participa en la vía de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR). Esta vía funciona para regular el metabolismo, la proliferación y la diferenciación celular. El complejo de genes TSC1-TSC2 participa en su inhibición(2), pero cuando se produce una desregulación de esta vía de señalización debido a las variantes patogénicas en estos dos genes provoca que haya un crecimiento excesivo del tejido, cuyo resultado son la aparición de hamartomas en múltiples órganos, provocando manifestaciones clínicas características de esta enfermedad (7).

En cuanto al interferón-gamma es un péptido homodimérico secretado por los linfocitos T y las células natural killer y que tiene papel importante en la regulación coordinada de la expresión de la respuesta inmunitaria, a través de la estimulación o represión de genes claves, también actúa como mediador útil de la regresión tumorales renales en modelos animales que presentan variante patogénica del gen TSC2, además se ha reconocido que el alelo 2 del gen IFNG está altamente expresado en humanos por lo tanto se ha asociado con

altos niveles de producción de IFN-gamma (6). En un estudio realizado en pacientes con esclerosis tuberosa que tenían una variante patogénica en el gen TSC2 encontraron una asociación entre el alelo 2 de IFN-gamma y la ausencia de angiomiolipomas renales, en este incluyeron 127 pacientes mayores de 5 años, los angiomiolipomas estaban presentes en 95 paciente y ausentes en 32 paciente. En el grupo que presentaba los angiomiolipomas la frecuencia del alelo 2 fue del 56 % y en el grupo sin angiomiolipomas la frecuencia del alelo 2 fue significativamente mayor, con un 78 % por lo que el estudio sugiere que el alelo 2 de IFN- γ puede ser un modificador genético que reduce el desarrollo o el crecimiento de angiomiolipomas renales en paciente con esclerosis tuberosa con variante patogénica del gen TSC2(6).

Variantes patogénicas del TSC1 representan aproximadamente el 20-25% de los casos y se asocia con un fenotipo clínico generalmente más leve, a diferencia de variantes patogénicas del TSC2 que representan el 70% de los casos y se asocian con una mayor gravedad de la enfermedad; estos paciente presentan un inicio más temprano de las convulsiones, un índice cognitivo más bajo, más nódulos subependimarios y angiomiolipomas renales (4).

Esta patología tiene manifestaciones clínicas variables y se desarrolla principalmente en la infancia, por lo regular antes de los 10 años, sin embargo, también puede presentarse en la vida adulta con falla renal, alteraciones pulmonares o dermatológicas(8). Los principales hallazgos clínicos descritos en orden de frecuencia son: lesiones dérmicas con más del 90%, lesiones cerebrales 90%, anomalías renales 70-90%, hamartomas retinianos 50%, y rabdomiomas en aproximadamente 40-60% de los pacientes. Las complicaciones neurológicas y renales son las que causan gran morbilidad y mortalidad en esta enfermedad(9).

En el paciente las manifestaciones clínicas aparecieron en la adolescencia, mostrando compromiso cutáneo con angiofibromas corporales, compromiso renal con angiomiolipoma derecho, hamartoma retiniano y compromiso neurológico con tubers corticales y nódulos subependimarios.

Se considera que las manifestaciones cutáneas están presentes desde el nacimiento, se caracterizan por múltiples o únicas máculas hipocrómicas similar "en hoja de fresno", y se localizan en tronco y extremidades(9).

Alrededor 75% de las personas afectadas presentan angiofibromas, su comienzo habitual es entre los 2 a 5 años de edad y por lo general se presentan de forma múltiple(8), miden aproximadamente 5mm se localizan típicamente en la cara, mejillas, mentón, y en etapas posteriores se puede encontrar una placa longitudinal de apariencia naranja-parduzca firme, de localización lumbosacra denominada parches shagreen.

Las manifestaciones neurológicas incluyen epilepsia, discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista y problemas de conducta. La epilepsia es la manifestación más frecuente, encontrándose principalmente en menores de un año y se caracteriza por ser de tipo espasmos epilépticos(5) y convulsiones focales, de los cuales cerca del 86% de los pacientes presentan epilepsia de difícil manejo con deterioro progresivo y compromiso cognitivo. En la neuroimagen es típico observar displasia cortical, debido a tubérculos corticales que se presentan en el 80% de los casos que pueden ser múltiples y persisten a lo largo del tiempo o posteriormente calcificarse. Otro hallazgo característico de la neuroimagen son los nódulos subependimarios que suelen ser únicos o agruparse ubicándose en la región del surco caudotalámico, ventrículos laterales, cerca del agujero de Monro(10). Además cerca del 10 al 20% de los nódulos subependimarios crecen y se transforman en astrocitoma subependimarios de células gigantes, que se ubican en el núcleo caudado y en algunos casos producen hidrocefalia, siendo los adolescente la población de mayor riesgo(9).

Las afecciones renales son consideradas la segunda causa de mortalidad en estos pacientes se manifiestan con angiomiolipomas, en menor frecuencia con quistes renales, oncocitomas y carcinomas(10). Los Angiomiolipoma son tumores benignos formados por tejido graso, vasos sanguíneos y tejido vascular que aparece a lo largo de la infancia; su complicación más habitual es la hemorragia cuando su tamaño supera los 4 cm diámetro, clínicamente se pueden presentar con dolor abdominal, hematuria o hemorragia retroperitoneal. La enfermedad poliquística se presenta en menos de 5% de los casos y puede progresar a falla renal e hipertensión arterial y menos del 3 % de los casos puede desarrollar carcinoma de células renales.

Los rabdomiomas cardiacos son los tumores cardiacos más frecuentes en la infancia, suelen localizarse en los ventrículos y ser asintomáticos, sin embargo, cuando son grandes pueden obstruir los tractos de salida de los

ventrículos y causar falla cardíaca, también se han descrito arritmias como síndrome de Wolff – Parkinson – White.

Tardíamente se puede presentar Linfangioleiomiomatosis que es la complicación pulmonar más frecuente; predomina en las mujeres y se caracteriza por la presencia de células musculares atípicas peribronquiales, perivasculares y perilinfáticas en el tejido pulmonar y clínicamente por presentar disnea, neumotórax, hemoptisis, tos, *cor pulmonale*, dolor torácico y, eventualmente, falla respiratoria(11).

Las lesiones retinianas son comunes, siendo los hamartomas astrocitos los más frecuentes, se pueden presentar en el 50% de los casos. La lesión típica con aspecto de “palomita de maíz” es fácilmente reconocible en la papila óptica, pero son más frecuentes las formas planas semitransparentes localizadas en la retina media y en el polo posterior. La mayoría de las lesiones pueden permanecer asintomáticas, pero hay casos de crecimiento y malignización con complicaciones oculares graves como desprendimiento de retina o glaucoma neovascular que requieren intervención, otras manifestaciones clínicas son las manchas acromicas retinianas, que ocurren en el 40% de los casos.

Su diagnóstico se basa en criterios clínicos, pero dado que la edad de presentación clínica es variable, requiere un diagnóstico oportuno y temprano para realizar un abordaje terapéutico integral. Las nuevas herramientas tecnológicas y ciencias ómicas para el diagnóstico de enfermedades genéticas, permiten identificar posibles variantes patogénicas y probablemente patogénicas asociadas a enfermedades complejas con el fin de brindar un tratamiento dirigido, pronóstico y asesoramiento genético incluyendo el riesgo de heredabilidad.

Las pruebas genéticas para diagnóstico precoz de esclerosis tuberosa son importantes, dado que nos confirma la sospecha diagnóstica en caso de tener dudas con los criterios clínicos, especialmente en niños pequeños que no presentan suficientes criterios compatibles; permiten además realizar el diagnóstico genético prenatal y pregestacional y así brindar asesoramiento genético en un padre afectado conocido con una variante familiar causal (4).

Dentro de estas nuevas herramientas genéticas encontramos la secuenciación de nueva generación (NGS) y estudio de paneles de genes; diseñados para secuenciar

un número determinado y específico de genes relacionado con una enfermedad o grupo de enfermedades, se realiza por medio de aislamiento, enriquecimiento y secuenciación de regiones específicas del genoma y con esto lograr la identificación de las variantes patogénicas(12). Son útiles para diagnosticar trastornos con heterogeneidad genética y clínica(13) indicado en paciente que presenta un fenotipo clínico característico de determinada enfermedad y que este pueda estar explicado por variantes de secuencia en un número limitado de genes(12); Tiene una profundidad de secuenciación mayor, es de menor costo, el análisis de los resultados es más sencillo, muchas veces se prefiere en comparación la secuenciación del exoma o del genoma dado que maximizan la cobertura de objetivos y evitan hallazgos secundarios y los resultados se demoran menor tiempo, por lo que se constituye en muchas ocasiones en el examen de preferencia para realizar un diagnóstico adecuado y con esto brindar una intervención oportuna para reducir la morbimortalidad y mejorar el pronóstico.

Conclusión

El complejo esclerosis tuberosa es una Genodermatosis con manifestaciones y compromiso multisistémico; el caso reportado presentaba una variante heterocigota en el gen TSC2 que está asociada con el complejo esclerosis tuberosa 2 de herencia autosómica dominante presentando manifestaciones clínicas cutáneas, renales, retiniana y neurológicas.

En Colombia es considerada una enfermedad huérfana y los pacientes que la presentan se encuentran protegidos por la ley y son reconocidos como de especial interés nacional en salud estableciendo normas que garanticen el acceso a los servicios de salud, a tratamientos y rehabilitación oportuna y adecuada.

El complejo esclerosis tuberosa implica anomalías en la piel, cerebro, riñón, corazón y pulmones; las manifestaciones clínicas pueden presentarse en la infancia o en la adultez con una carga de morbilidad alta, siendo el compromiso cutáneo la manifestación más frecuente, pero el compromiso neurológico y renal la principal causa de morbilidad y mortalidad. De allí la importancia de realizar un diagnóstico precoz y así realizar una intervención oportuna y específica, prevenir complicaciones que pueden generar mayor carga de morbimortalidad, además se relaciona con una mejor calidad de vida. Establecer la correlación fenotipo-genotipo y la búsqueda de posibles órganos o sistemas afectados en los individuos acerca a una medicina personalizada y

de precisión.

Agradecimiento

A la Clínica Nueva de Cali por su colaboración en el desarrollo del trabajo, al paciente y su familia por firmar el consentimiento y asentimiento informado para uso de datos con fines académicos.

Al Grupo de Investigación en Pediatría GRINPED COL 0142019, su línea Neurogenética y Enfermedades Metabólicas (NEUROMET).

Declaración de conflicto de intereses y financiación:

Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses y la investigación encuentra financiada por recursos propios de los autores.

Referencias

1. Aşkın Ö, Engin B, Gencebay G, Tüzün Y. A multistep approach to the diagnosis of rare genodermatoses. *Clin Dermatol.* 2020;38(4):399-407.
2. Curatolo P, Moavero R, Roberto D, Graziola F. Genotype/Phenotype Correlations in Tuberous Sclerosis Complex. *Semin Pediatr Neurol.* 2015;22(4):259-73.
3. Instituto Nacional de Salud. Informe de eventos - Enfermedad huerfanas - raras. 2022;(Periodo epidemiológico VI):1-6.
4. Marom D. Genetics of tuberous sclerosis complex : an update. *Child's Nerv Syst.* 2020;38(10):2489-96.
5. Randle SC. Tuberous sclerosis complex: A review. *Pediatr Ann.* 2017;46(4):e166-71.
6. Dabora SL, Roberts P, Nieto A, Perez R, Jozwiak S, Franz D, et al. Association between a high-expressing interferon- γ allele and a lower frequency of kidney angiomyolipomas in TSC2 patients. *Am J Hum Genet.* 2002;71(4):750-8.
7. Salido-Vallejo R, Garnacho-Saucedo G, Vélez A. Bases moleculares y aplicaciones farmacológicas de la vía de mTOR en dermatología. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(5):379-90.
8. Núñez Eduardo, bonilla Yaniana valera D. Actualización de métodos diagnósticos en el Complejo de Esclerosis Tuberosa. *Rev Mex Neurocienc.* 2016;17(4):86-95.
9. Karine L, Portocarrero L. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria*. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2018;93(3):323-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186972>
10. Cerdas, Dr. Marco Tulio Gómez DJAVM. Esclerosis Tuberosa. *Rev Medica Sinerg.* 2019;4(3):321-6.
11. Islam MP, Roach ES. Tuberous sclerosis complex. 1.a ed. Vol. 132, *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier B.V.; 2015. 97-109 p.
12. Martínez de LaPiscina I, Pérez de Nanclares Leal G. Nuevas tecnologías aplicadas en la detección de alteraciones genéticas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2018;9(1):40-6.
13. Bean LJH, Funke B, Carlston CM, Gannon JL, Kantarci S, Krock BL, et al. Diagnostic gene sequencing panels: from design to report—a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2020;22(3):453-61.