

# Complejo de Esclerosis Tuberosa en Pediatría: Reporte de caso

## Tuberous Sclerosis Complex in Pediatrics: Case Report

Iliana Durón Tábor\* <https://orcid.org/0009-0002-6251-4026>, María de los Ángeles Olivares Gutiérrez\*\* <https://orcid.org/0009-0008-9069-2536>, Francisco Antonio Aguilar Pineda\* <https://orcid.org/0009-0001-0398-9980>  
Adriana Carlota Cantú Salinas\*\*, Adriana Nieto Sanjuanero\* <https://orcid.org/0000-0003-3466-9020>

DOI: <https://doi.org/10.5377/pediatrica.v13i2.23021>

### RESUMEN:

**Introducción:** El Complejo de Esclerosis Tuberosa (CET) es una enfermedad multisistémica caracterizada por la formación de tumores benignos en órganos como piel, cerebro, corazón, riñones y pulmones, con una prevalencia aproximada de 1 por cada 6,000 nacidos vivos. Las mutaciones en los genes **TSC1** y **TSC2**, que codifican las proteínas hamartina y tuberina, generan disfunción del complejo TSC1/TSC2, provocando la activación de mTOR y la aparición de lesiones tumorales características del CET. Clínicamente, los pacientes presentan manifestaciones neurológicas, dermatológicas y cardíacas, incluyendo epilepsia refractaria, discapacidades neurocognitivas y rabiomas, los cuales pueden detectarse incluso de forma prenatal. La incorporación de inhibidores de mTOR, como sirolimus y everolimus, junto con terapias anticonvulsivas tempranas, ha mejorado significativamente el manejo de la enfermedad.

**Caso Clínico:** recién nacido masculino con diagnóstico prenatal de rabioma cardíaco y múltiples tuberosidades cerebrales detectadas mediante ecocardiografía y resonancia magnética fetal. Se inició tratamiento prenatal con sirolimus. Al nacer a término, con antropometría adecuada y Apgar 9-10, los estudios postnatales confirmaron

las lesiones cardíacas y cerebrales. Se continuó el tratamiento con sirolimus, posteriormente reemplazado por everolimus y vigabatrina, debido a sangrado digestivo alto. Hasta la fecha, el paciente no ha presentado crisis epilépticas ni alteraciones en el neurodesarrollo, y la evaluación oftalmológica fue normal.

**Conclusión:** Este caso destaca la importancia de la identificación y manejo temprano del CET mediante un enfoque multidisciplinario que incluya genetistas, neonatólogos, neurólogos pediátricos y especialistas en terapias moleculares. La intervención temprana con inhibidores de mTOR y anticonvulsivos puede reducir la morbilidad neurológica y optimizar la calidad de vida. Se requieren estudios adicionales para evaluar la eficacia del tratamiento prenatal y neonatal en cohortes más amplias, así como la estandarización de estrategias terapéuticas personalizadas para pacientes con CET.

**PALABRAS CLAVE:** Esclerosis tuberosa, Rabioma cardíaco, Epilepsia, Inhibidores de mTOR, Neonatología.

### ABSTRACT

**Introduction:** Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is a multisystem disorder characterized by the formation of benign tumors in organs such as the skin, brain, heart, kidneys, and lungs, with an estimated prevalence of 1 in 6,000 live births. Mutations in the **TSC1** and **TSC2** genes, which encode the proteins hamartin and tuberin, disrupt the TSC1/TSC2 complex, leading to mTOR activation and the development of the characteristic TSC lesions. Clinically, patients may present with neurological, dermatological

#### Como citar:

Durón Tábor, I., Olivares Gutiérrez, M. de los Ángeles, Aguilar Pineda, F. A., Cantú Salinas, A. C., & Nieto Sanjuanero, A. Complejo de Esclerosis Tuberosa en Pediatría: Reporte de caso. *Acta Pediátrica Hondureña*, 13(2), 63–68.  
<https://doi.org/10.5377/pediatrica.v13i2.23021>

\*Especialidad de Neonatología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" Monterrey, Nuevo León, México.

\*\*Departamento de Neurología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondencia a: [ilianaduront@gmail.com](mailto:ilianaduront@gmail.com)

Recibido: 21/01/2025 Aprobado: 31/01/2025

and cardiac manifestations, including refractory epilepsy, neurocognitive disabilities, and rhabdomyomas, which can be detected prenatally. The introduction of mTOR inhibitors, such as sirolimus and everolimus, along with early anticonvulsant therapy, has significantly improved disease management.

**Case Report:** A male newborn was prenatally diagnosed with cardiac rhabdomyoma and multiple cerebral tubers detected by fetal echocardiography and MRI. Prenatal treatment with sirolimus was initiated. He was born at term with appropriate anthropometry and Apgar scores of 9-10. Postnatal imaging confirmed the cardiac and cerebral lesions. Treatment continued with sirolimus and was later replaced with everolimus and vigabatrin due to upper gastrointestinal bleeding. To date, the patient has not experienced seizures or neurodevelopmental abnormalities, and ophthalmologic evaluation was normal.

**Conclusion:** This case highlights the importance of early identification and management of TSC through a multidisciplinary approach involving geneticists, neonatologists, pediatric neurologists, and molecular therapy specialists. Early intervention with mTOR inhibitors and anticonvulsants may reduce neurological morbidity and optimize quality of life. Further studies are needed to evaluate the efficacy of prenatal and neonatal treatment in larger cohorts and to standardize personalized therapeutic strategies for patients with TSC.

**KEYWORDS:** Tuberous Sclerosis, Cardiac Rhabdomyoma, Epilepsy, mTOR Inhibitors, Neonatology.

## INTRODUCCIÓN

El Complejo de Esclerosis Tuberosa (CET) es una enfermedad multisistémica con un amplio espectro clínico, caracterizada por la presencia de tumores benignos que afectan diversos órganos, incluidos piel, cerebro, corazón, riñones y pulmones<sup>1</sup>, y con una prevalencia aproximada de 1 por cada 6,000 nacidos vivos<sup>2</sup>. Aunque la enfermedad fue descrita por primera

vez hace más de 150 años<sup>3</sup>, los avances recientes en la comprensión de su base genética y sus manifestaciones clínicas han permitido diagnósticos más precisos y tratamientos especializados. La mayoría de los casos se deben a mutaciones en los genes **TSC1** y **TSC2**,<sup>4</sup> que codifican las proteínas hamartina y tuberina, las cuales forman un complejo proteico esencial para el desarrollo y funcionamiento adecuado del sistema nervioso, cuyo papel principal es inhibir la cinasa mTOR<sup>5</sup>. Este complejo TSC1/TSC2 constituye una unidad funcional y estructural dentro de una vía de señalización de expresión ubicua que regula el control celular y que se encuentra altamente conservada evolutivamente, como han demostrado estudios en *Drosophila*. La inhibición de mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) por el complejo TSC1/TSC2 es crítica para regular procesos celulares clave, incluyendo la síntesis proteica, el crecimiento celular y la organización del citoesqueleto. Cuando cualquiera de estas dos proteínas está ausente o disfuncional, mTOR se activa de manera inapropiada, lo que conduce a la aparición de las lesiones tumorales características del CET.

Clínicamente, el CET tiene manifestaciones muy heterogéneas, que van desde manifestaciones neurológicas, dermatológicas e incluso, puede llegar a afectar el sistema circulatorio<sup>1</sup>. Las lesiones cerebrales, incluyendo tubérculos corticales y astrocitomas de células gigantes subependimarias, son las tumoraciones responsables de las manifestaciones como la epilepsia refractaria y discapacidades neurocognitivas que pueden presentar los pacientes con CET<sup>6</sup>. Las lesiones cardíacas, como el rhabdomioma, suelen detectarse en la etapa prenatal mediante ecocardiografía, lo que ofrece la oportunidad de realizar un seguimiento temprano<sup>7</sup>. Los pacientes que padecen de CET, pueden tener también manifestaciones dermatológicas, como máculas hipomelanóticas y angiofibromas faciales, son indicadores diagnósticos importantes y pueden estar

presentes desde la infancia<sup>8</sup>.

La incorporación de terapias dirigidas, particularmente los inhibidores de mTOR como sirolimus y everolimus, ha transformado el manejo del CET, destacándose por su capacidad para reducir el tamaño de los tumores y controlar la epilepsia mediante tratamientos farmacológicos específicos.<sup>9,10</sup> Estas estrategias terapéuticas han demostrado mejorar la calidad de vida de los pacientes, al tiempo que presentan retos persistentes en cuanto al manejo de complicaciones asociadas y a la implementación de terapias personalizadas, debido a la complejidad de la caracterización genética de los tumores y a la dificultad para identificar de manera precisa a los pacientes afectados por CET<sup>3</sup>.

El manejo del CET ha evolucionado de manera significativa en los últimos años<sup>3</sup>, respaldado por avances en la comprensión de las consecuencias celulares de las mutaciones en **TSC1** y **TSC2** y la sobreactivación de mTORC1 en neuronas y células gliales<sup>5</sup>. Actualmente, es posible identificar tempranamente a lactantes en riesgo de desarrollar epilepsia, autismo y retraso del desarrollo mediante biomarcadores funcionales confiables, como EEG y resonancia magnética<sup>7</sup>. La administración de vigabatrina ha demostrado ser efectiva en lactantes con CET que presentan anomalías en el EEG antes de la aparición de crisis epilépticas<sup>11</sup>. Asimismo, los inhibidores de mTOR, como sirolimus y everolimus, han ampliado significativamente el alcance terapéutico, proporcionando estrategias dirigidas para mitigar los síntomas y complicaciones asociadas con la enfermedad.

## CASO CLÍNICO

Se trata de un recién nacido masculino,

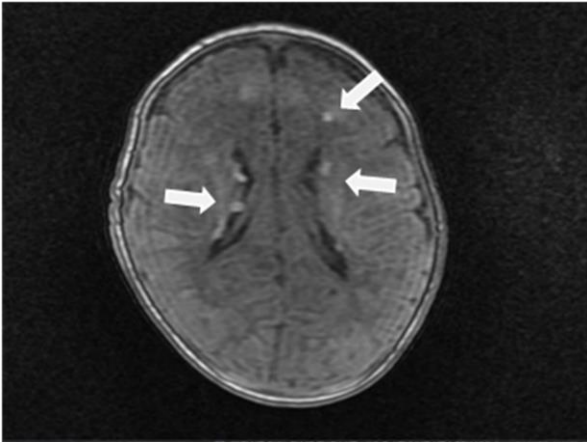
producto de un embarazo controlado con adecuado seguimiento prenatal. La madre, de 28 años, sin antecedentes médicos relevantes ni complicaciones obstétricas previas, recibió atención prenatal rutinaria y controles periódicos normales. En la semana 28.1 de gestación, la ecocardiografía prenatal detectó un rabiomioma cardíaco asociado a derrame pericárdico. La resonancia magnética fetal confirmó un rabiomioma intramural y múltiples tuberosidades cerebrales en las regiones frontal, temporal y occipital bilaterales. Ante estos hallazgos, se inició tratamiento prenatal con sirolimus.

El neonato nació a las 39 semanas de gestación, con Apgar de 9-10 y antropometría adecuada. Durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, el ecocardiograma postnatal confirmó un rabiomioma intramural interventricular, mientras que la resonancia magnética cerebral evidenció lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 y FLAIR en la sustancia blanca subcortical, además de nódulos subependimarios con realce tras contraste (Figura 1).

En el cuarto día de vida se reinició el tratamiento con sirolimus a 0.5 mg/m<sup>2</sup>/día, el cual fue suspendido temporalmente debido a un sangrado digestivo alto, probable efecto secundario del medicamento. Posteriormente, se indicó tratamiento con everolimus y vigabatrina a 0.2 mg/kg/día y 50 mg/kg/día respectivamente. (Figura 2).

Hasta la fecha, el paciente no ha presentado crisis epilépticas ni alteraciones significativas en el neurodesarrollo, y la evaluación oftalmológica resultó normal. Pendiente su cita de control con Cardiología Pediátrica.

El diagnóstico se estableció en base a criterios clínicos y no genéticos. Es importante detallar que, según las guías actuales, se considera **diagnóstico definitivo** la presencia de **dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores**, mientras que el **diagnóstico**



**Figura 1. Tuberosidades demostradas por resonancia magnética cerebral en secuencia T1 SPGR.** Se muestran áreas hiperintensas compatibles con tubérculos en múltiples localizaciones: en el surco caudotalámico bilateral, cuerpos de los ventrículos laterales, y los recesos temporales y occipitales de los ventrículos laterales. Destaca una imagen de mayor tamaño en el surco caudotalámico izquierdo. Estas lesiones son características del CET y corresponden a las alteraciones neuroestructurales típicas asociadas a esta condición, que incluyen la presencia de tubérculos corticales y subependimarios.

**posible** corresponde a **un criterio mayor o dos o más criterios menores.**

Los **criterios mayores** incluyen:

- Angiofibromas faciales ( $\geq 3$ ) o fibromas fibroepiteliales ungueales ( $\geq 2$ )
- Máculas hipomelanóticas ( $\geq 3$ )
- Placas fibrosas en cuero cabelludo
- Nódulos subependimarios
- Astrocitoma subependimario de células gigantes
- Tubérculos corticales
- Rbdomiomas cardíacos
- Angiomiolipomas renales ( $\geq 2$ )
- Linfangioleiomiomatosis pulmonar
- Lesiones gingivales y periodontales múltiples

Los **criterios menores** incluyen:

- Máculas hipomelanóticas únicas
- Placas fibrosas pequeñas
- Quistes renales simples
- Calcificaciones cerebrales
- Hamartomas retinianos
- Fibromas dentales
- Rbdomiomas cardíacos aislados
- Lesiones óseas múltiples

- Líneas ungueales longitudinales o micronódulos

En el paciente reportado, se documentaron criterios mayores como **rbdomioma cardíaco y múltiples tuberosidades cerebrales**, así como criterios menores adicionales según hallazgos dermatológicos y neurológicos, lo que permitió establecer un diagnóstico clínico definitivo de CET.

## DISCUSIÓN

Durante el manejo del CET de este paciente se destacó la importancia de intervenciones tempranas que pueden modificar el curso de la enfermedad. La identificación prenatal de un rbdomioma cardíaco y lesiones cerebrales tuberosas mediante ecocardiografía y resonancia magnética fetal facilitó el inicio temprano de tratamiento con sirolimus, un inhibidor de mTOR que ha demostrado eficacia en la reducción de tumores asociados al CET.<sup>10</sup>

En el postnatal inmediato, el uso de estudios de imagen como la resonancia magnética cerebral y el ecocardiograma confirmó los hallazgos prenatales, lo que orientó decisiones terapéuticas clave. La administración temprana de everolimus y vigabatrina permitió prevenir crisis epilépticas y potenciales alteraciones severas del desarrollo neurológico<sup>11</sup>. Aunque el paciente presentó complicaciones iniciales como sangrado digestivo alto, estas fueron manejadas eficazmente con la suspensión del medicamento, inhibidor de la bomba de protones, sucralfato y vigilancia hemodinámica estrecha, destacando la necesidad de un seguimiento intensivo y multidisciplinario en estos casos<sup>4</sup>.

La utilización de inhibidores de mTOR en la etapa prenatal y neonatal destaca un avance significativo en el manejo del CET, ya que estos agentes no solo contribuyen a la reducción de lesiones tumorales, sino que también parecen tener un impacto positivo en la prevención de complicaciones neurológicas a largo plazo. La ausencia de crisis epilépticas y el desarrollo neurocognitivo normal hasta la fecha en este paciente subrayan los beneficios potenciales de



**Figura 2.** EEG realizado a los 6 meses de vida. El EEG sin patrón de hipsarritmia

un enfoque proactivo y personalizado.

Sin embargo, el caso también pone de manifiesto la complejidad de manejar efectos secundarios asociados a estos tratamientos, como el sangrado digestivo observado durante la administración de sirolimus<sup>12</sup>. Esto resalta la necesidad de un monitoreo cercano y un manejo flexible de las estrategias terapéuticas, ajustándolas según la evolución clínica del paciente.

Este caso enfatiza la relevancia de un enfoque multidisciplinario que incluya genetistas, neonatólogos, neurólogos pediátricos y especialistas en terapia molecular para el manejo especializado del CET. Dicha colaboración permite un manejo integral que optimiza los resultados clínicos y mejora la calidad de vida de los pacientes con CET. Este enfoque debería ser estandarizado para otros casos similares, y futuros estudios podrían centrarse en validar estas intervenciones en cohortes amplias.

## CONCLUSIÓN

El diagnóstico y manejo temprano del Complejo de Esclerosis Tuberosa son esenciales para prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida. La detección prenatal de lesiones permite intervenciones tempranas, incluyendo terapias dirigidas, que reducen la morbilidad. Este caso subraya la importancia de un abordaje multidisciplinario y de un seguimiento estrecho,

así como la necesidad de más estudios que evalúen la eficacia de estas estrategias en cohortes amplias.

## CONFLICTO DE INTERES

No existe conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):243-254. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001
2. Islam MP. Tuberous Sclerosis Complex. *Semin Pediatr Neurol.* 2021;37:100875. doi:10.1016/j.spen.2021.100875
3. Uysal SP, Şahin M. Tuberous sclerosis: a review of the past, present, and future. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-2):1665-1676. doi:10.3906/sag-2002-133
4. Wataya-Kaneda M, Uemura M, Fujita K, et al. Tuberous sclerosis complex: Recent advances in manifestations and therapy. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* 2017;24(9):681-691. doi:10.1111/iju.13390

5. Karalis V, Wood D, Teaney NA, Sahin M. The role of TSC1 and TSC2 proteins in neuronal axons. *Mol Psychiatry*. 2024;29(4):1165-1178. doi:10.1038/s41380-023-02402-7
6. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol*. 2015;14(7):733-745. doi:10.1016/S1474-4422(15)00069-1
7. Touraine R, Hauet Q, Harzallah I, Baruteau AE. Tuberous Sclerosis Complex: Genetic counselling and perinatal follow-up. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2022;29(5S):5S3-5S7. doi:10.1016/S0929-693X(22)00283-4
8. Ebrahimi-Fakhari D, Meyer S, Vogt T, Pöhler C, Müller CSL. Dermatological manifestations of tuberous sclerosis complex (TSC). *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2017;15(7):695-700. doi:10.1111/ddg.13264
9. Franz DN, Krueger DA. mTOR inhibitor therapy as a disease modifying therapy for tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018;178(3):365-373. doi:10.1002/ajmg.c.31655
10. Luo C, Ye WR, Shi W, et al. Perfect match: mTOR inhibitors and tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):106. doi:10.1186/s13023-022-02266-0
11. Curatolo P, Specchio N, Aronica E. Advances in the genetics and neuropathology of tuberous sclerosis complex: edging closer to targeted therapy. *Lancet Neurol*. 2022;21(9):843-856. doi:10.1016/S1474-4422(22)00213-7
12. Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc*. 2003;35(3 Suppl):7S-14S. doi:10.1016/s0041-1345(03)00211-2