

MANIFESTACIONES RADIOLOGÍCAS DE LA ESCLEROSIS TUBEROSA

Laura Sesé Lacámara¹, Miguel Costa Lorente¹,
Leticia Moreno Caballero¹, Raquel Navas
Campo¹, Enrique Álvarez Arranz¹, María José
Gimeno Peribáñez¹

¹Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa,
Zaragoza.

lauraseslac@gmail.com

OBJETIVO DOCENTE

- Describir los hallazgos radiológicos fundamentales para diagnosticar la esclerosis tuberosa.
- Exponer las diferentes técnicas de imagen disponibles ante la sospecha de este síndrome.

REVISIÓN DEL TEMA

El Complejo Esclerosis Tuberosa (CET), también conocido como enfermedad de Bourneville, es un síndrome neurocutáneo de herencia **autosómico dominante**, causado por una mutación en los **genes TSC1** (cr. 9q34) o **TSC2** (cr 16p13.3). Las mutaciones espontáneas constituyen, aproximadamente, dos tercios de los casos. Puede diagnosticarse a cualquier edad, siendo más frecuente en niños.

Estas mutaciones conducen a la disfunción de la hamartina y tuberina, ocasionando un trastorno de la diferenciación y proliferación celular que se caracteriza por la formación de **lesiones hamartomatosas** en el cerebro, la piel, el corazón, el riñón y otros órganos.

La **epilepsia** (en ocasiones intratable), el **retraso mental** y los **angiofibromas** constituyen los signos clásicos de este síndrome; sin embargo, esta triada clínica (triada de Vogt), sólo aparece en un pequeño porcentaje de los casos (30-40%).

El diagnóstico se define por una serie de criterios clínicos mayores y menores, establecidos en 1998 y revisados en la segunda Conferencia Internacional de Consenso del CET en 2012:

CRITERIOS MAYORES

- Angiofibromas faciales (>3) o pacas fibrosas
- ≥ 3 Máculas hipopigmentadas
- Túbers corticales o líneas de migración radial de sustancia blanca
- Nódulos subependimarios
- Hamartomas retinianos múltiples
- Linfangioleiomiomatosis
- ≥ 2 angiomiolipomas
- Rabdomiomas cardiacos
- Placas de Shagreen
- ≥ 2 Fibromas ungueales o periungueales
- Astrocitoma subependimario de células gigantes

CRITERIOS MENORES

- Piqueteado del esmalte dental
- Hamartomas no renales
- Quistes renales múltiples
- Fibromas gingivales
- Lesiones cutáneas en “confeti”
- Manchasacrómicas retinales

Dx. DEFINITIVO

2 criterios mayores
1 criterio mayor + 2 criterios menores.

* Criterio independiente: Mutación patológica de TSC1 o TSC2

Dx. PROBABLE

1 criterio mayor y 1 criterio menor

Dx. POSIBLE

1 criterio mayor
2 o más criterios menores sin criterios mayores.

Las pruebas de imagen son de gran importancia en el diagnóstico. La presencia de túbers corticales o nódulos subependimarios, anomalías de la sustancia blanca, rabdomiomas cardíacos o angiomiolipomas renales permite sospechar la existencia de ET en sin signos clínicos, o confirmar el diagnóstico en aquellos que presenten síntomas característicos.

En la actualidad la TC Y LA RM CEREBRALES, el ECOCARDIOGRAMA y la ECOGRAFÍA RENAL son las técnicas de imagen más utilizadas, proporcionando una alta especificidad diagnóstica ante la sospecha clínica de esta entidad.

La frecuencia sugerida por la Conferencia de Consenso incluye:

- RM CEREBRAL

- Cada 1-3 años hasta los 25 años.

- RM ABDOMINAL

- Cada 1-3 años frente a ecografía.

- ECOCARDIOGRAMA

- Cada **1-3 años** en pacientes **asintomáticos** hasta que se documente la **regresión** de los rabdomiomas.

- TC DE TÓRAX DE ALTA RESOLUCIÓN

- Cada **5-10 años** en mujeres **asintomáticas** **≥18** años.
- Cada **2-3 años** en pacientes con **quistes pulmonares**.

1. MANIFESTACIONES CEREBRALES

○ DISPLASIA CORTICAL.

La prueba de imagen más indicada es la Resonancia Magnética; rara vez son detectables mediante Tomografía Computarizada. Se incluyen:

- TUBÉRCULOS CORTICALES Y SUBCORTICALES

- Reflejan una desorganización laminar cortical con presencia de neuronas dismórficas y astrocitos de gran tamaño.
- Hasta en un **90%** de los pacientes con CET
- Correlación directa entre el número de tubérculos corticales y la presencia de síntomas como epilepsia, retraso del desarrollo...

Áreas de alteración de la intensidad a nivel cortical, con mayor frecuencia en **lóbulos frontales**.

- T1: **Iso - Hipointensos** a la sustancia blanca
- T2 y FLAIR: **Hiperintensos** con límites difusos.

*En lactantes, debido al déficit de mielinización, se observa un patrón de intensidad de señal opuesto.

- Solo un 10% realzan tras administrar contraste

Algunos autores diferencian dos tipos de tubérculos corticales:

- Gyral core (centro del giro): lesión localizada en el centro de una circunvolución que se encuentra expandida, con corteza de dimensiones normales.
- Surcal island (isla de surcos): lesión de sustancia blanca subcortical que compromete dos circunvoluciones contiguas.

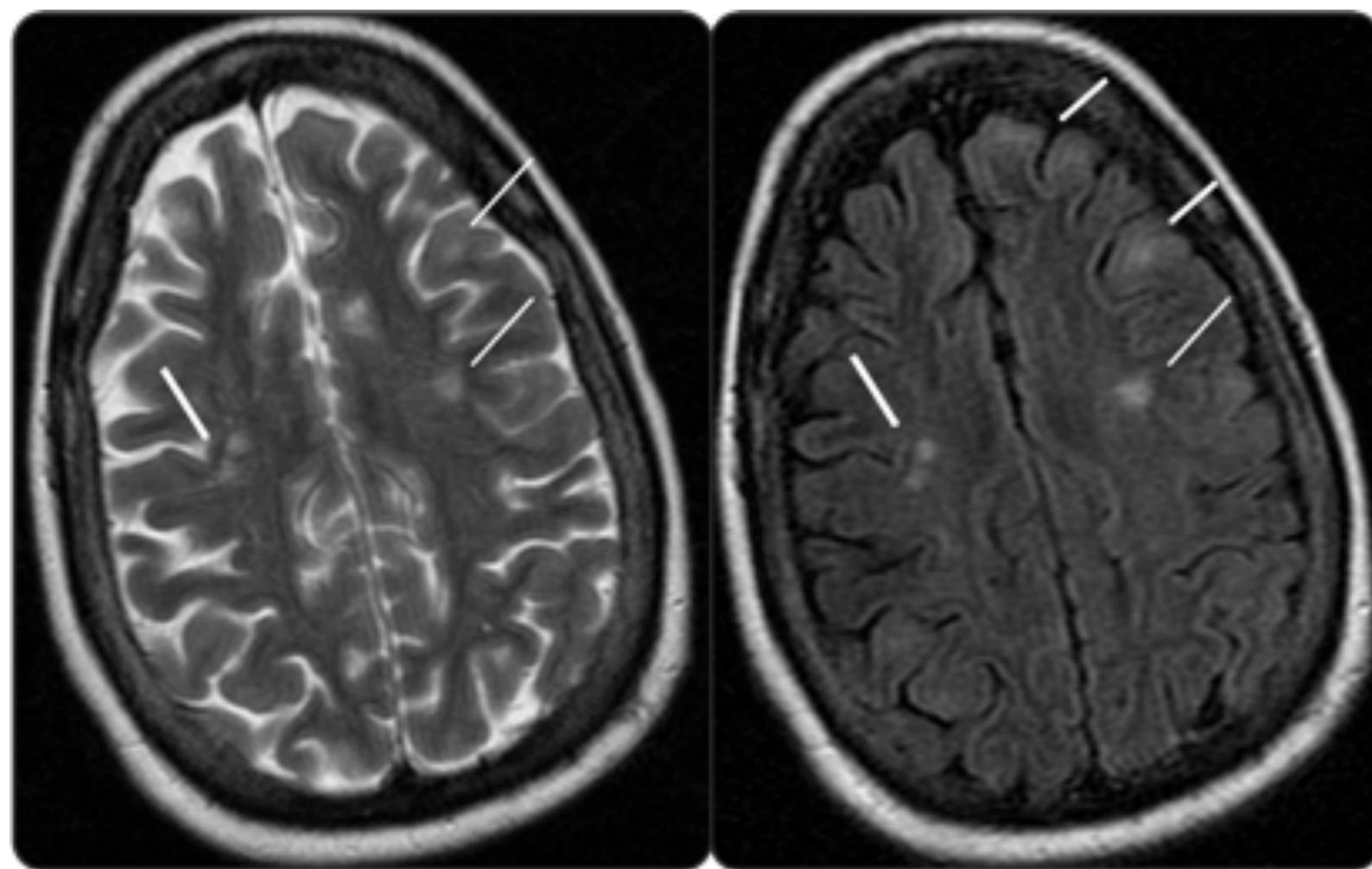


Figura 1: RM axial. a. T2. b. FLAIR. Tubers cortico-subcorticales. Áreas focales cortico-subcorticales de alteración en la intensidad de señal a nivel frontal bilateral, que se muestran hiperintensas en T2 y FLAIR; compatibles con tubers (Flechas).

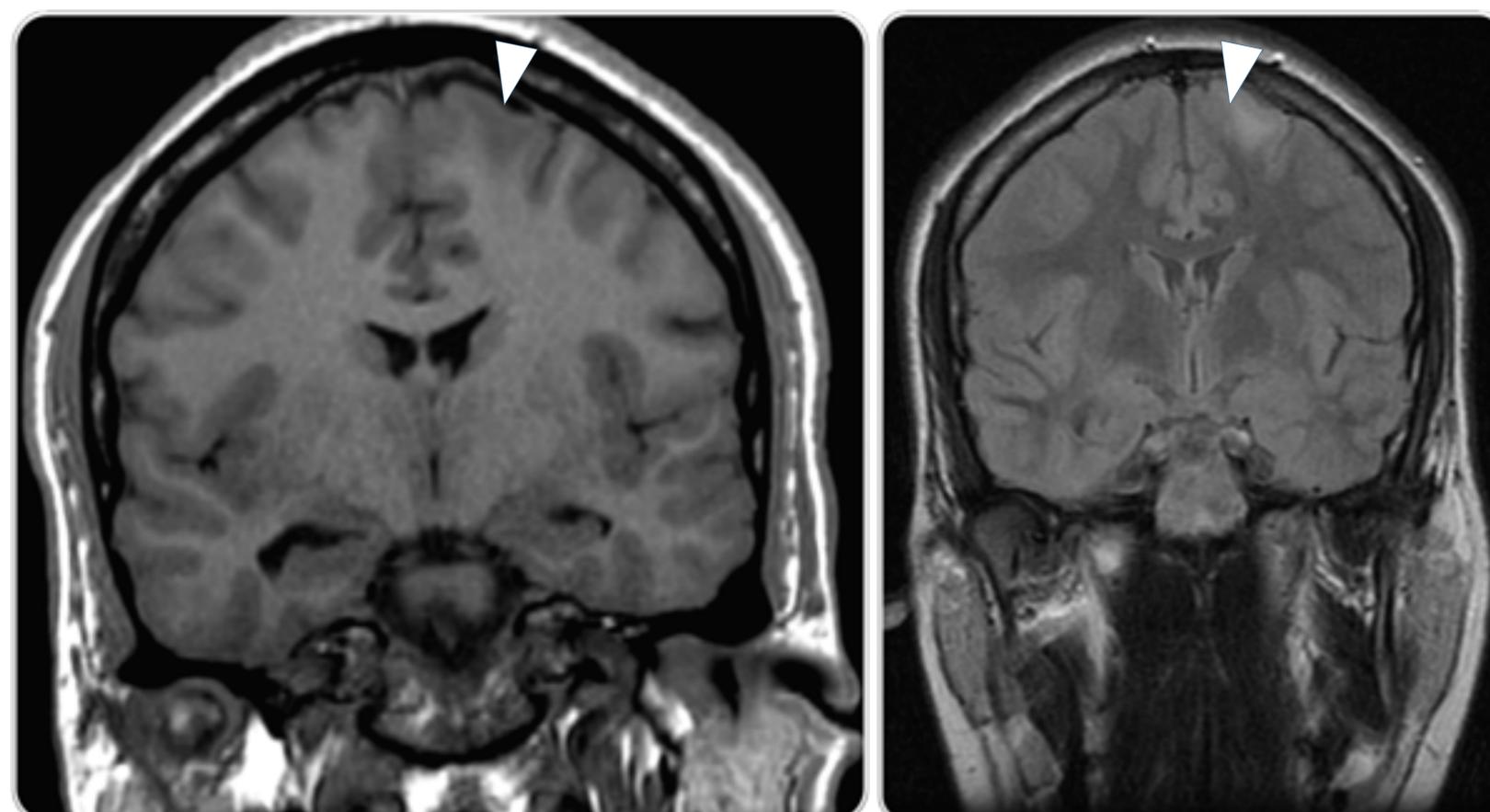


Figura 2: RM coronal. a. T1. b. FLAIR. Gyral core. Lesión hipointensa en T1 e hiperintensa en FLAIR, localizada en el centro de una circunvolución expandida a nivel frontal izquierdo, denominada gyral core (punta de flecha).

- LÍNEAS DE MIGRACIÓN RADIAL DE LA SUSTANCIA BLANCA

- En un **15-27%** de los pacientes con CET
- Reflejan un trastorno de la migración de células neuronales y gliales durante el desarrollo.

Finas bandas que se extienden desde la región periventricular hasta la corteza.

Con mayor frecuencia en **lóbulos frontales** de forma **bilateral**.

- T1: **Iso**intensas a la sustancia blanca
- T2 y FLAIR: **Hiper**intensos

Rara vez realzan con la administración de contraste.

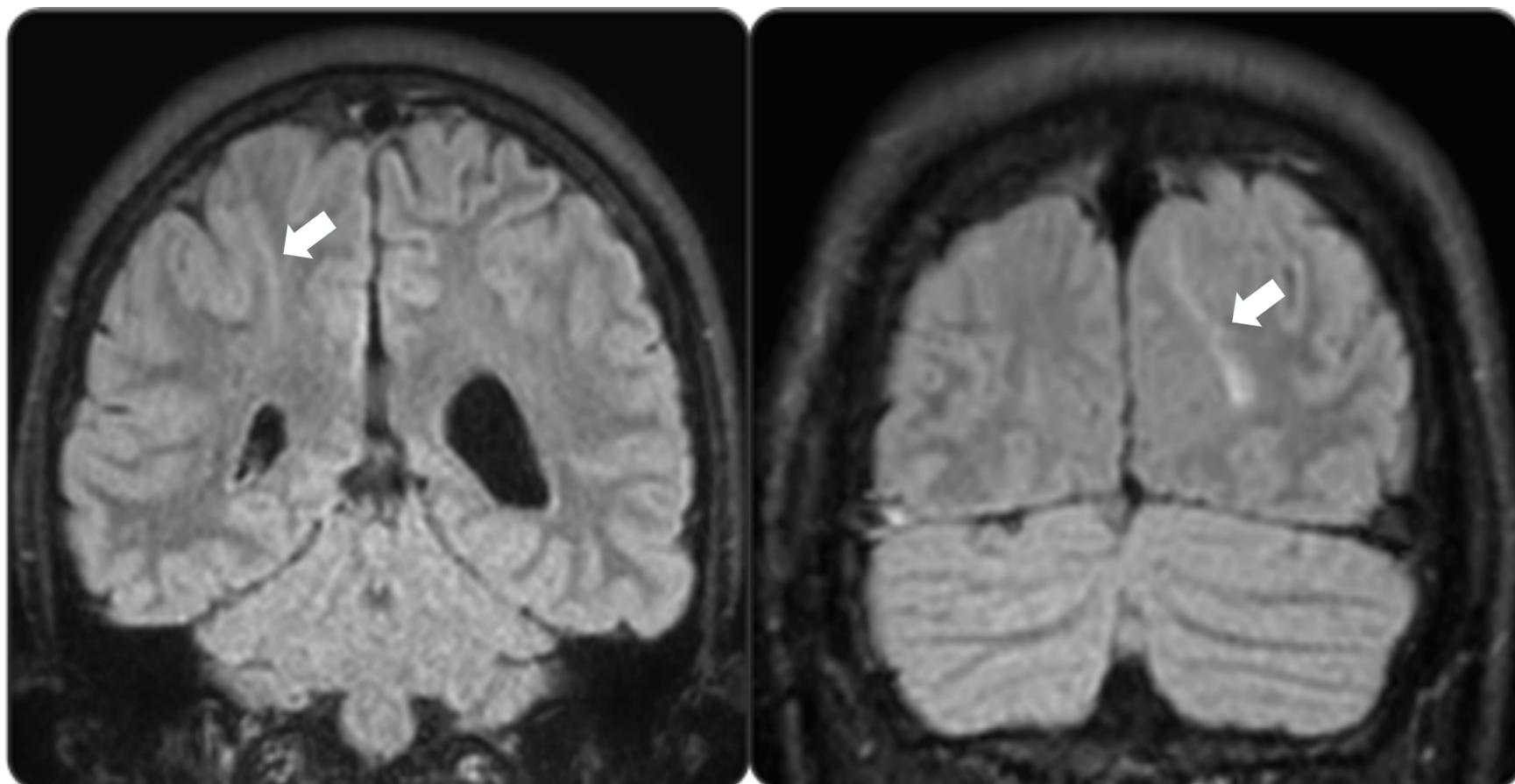


Figura 3. RM FLAIR coronal. Líneas de migración radial de la sustancia blanca. Línea hiperintensa que se extiende desde la sustancia blanca periventricular hasta la corteza parietal derecha (imagen a) y occipital izquierda (imagen b).

○ NÓDULOS SUBEPENDIMARIOS Y ASTROCITOMA DE CÉLULAS GIGANTES

Lesiones histológicamente similares, formadas por células gigantes que presentan características de astrocitos y neuronas.

No está demostrado que se relacionen con los síntomas neurológicos.

- NÓDULOS SUBEPENDIMARIOS

- En más del **80%** de los pacientes con CET, a menudo como diagnóstico prenatal o en recién nacidos.
- Naturaleza benigna.

Múltiples focos pequeños (<10 mm) a lo largo de la pared del tercer ventrículo y los ventrículos laterales.

- **Bilaterales** en el 95% de los casos.
- Tienden a **calcificarse** con la edad; por ello, pueden ser diagnosticados mediante TC sin contraste.
- Pueden causar **hidrocefalia obstructiva** por proximidad al foramen de Monro.
- Resonancia Magnética:

En recién nacidos:

- T1: **Hiperintensos** respecto a la sustancia blanca.
- T2 y FLAIR: **Intensidad heterogénea**

Tras la mielinización de la sustancia blanca:

- T1 y T2: **Isointensos** a esta

- ASTROCITOMA SUBPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES

- Diagnosticados en el **5-15 %** de los pacientes con CET, con mayor frecuencia en la infancia o la adolescencia.
- Se desarrollan a partir de los nódulos subependimarios, especialmente de los más cercanos al foramen de Monro.
- Por su tamaño y localización pueden causar hidrocefalia obstructiva.

- En TC y RM son similares a los nódulos subependimarios; las principales diferencias con estos son:

- **Mayor tamaño** (>1 cm) – El control evolutivo permite diferenciarlos, los astrocitomas crecen y los nódulos subependimarios no.
- Mayor **intensidad** (heterogéneos).
- **Realzan con contraste**,.
- Presentan **menor** grado de **calcificación**.

- A diferencia de otros astrocitomas cerebrales, se caracterizan por una mínima cantidad o **inexistencia de edema** cerebral y **escasa invasión** local y a distancia.

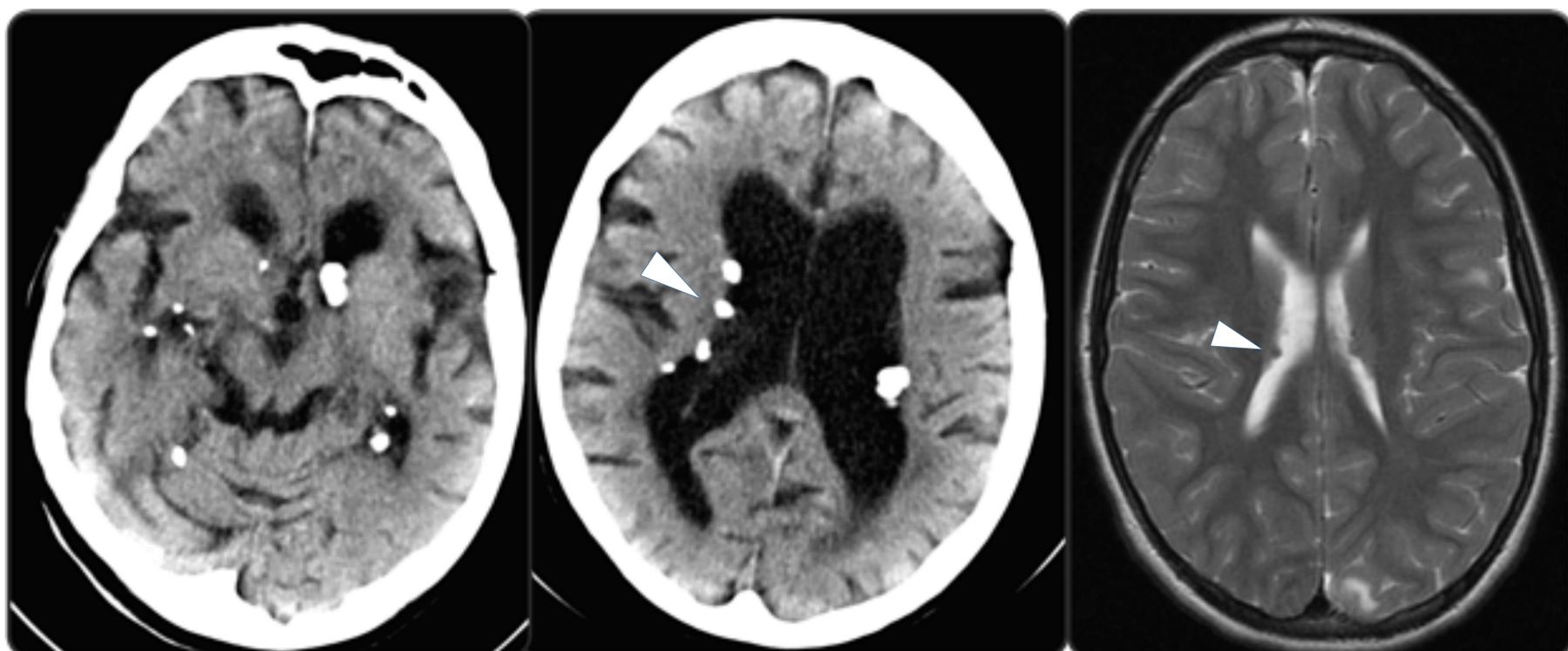


Figura 4: a y b. Tomografía Computarizada axial sin contraste. Nódulos subependimarios. Múltiples lesiones hiperdensas con contenido cálcico localizadas a nivel subependimario y en espacio subaracnoideo, en muy probable relación con hamartomas. Aumento de calibre del sistema ventricular. c. RM axial ponderada en T2. Nódulos subependimarios. Lesión nodular en la pared del ventrículo lateral derecho isointensa a la sustancia blanca.

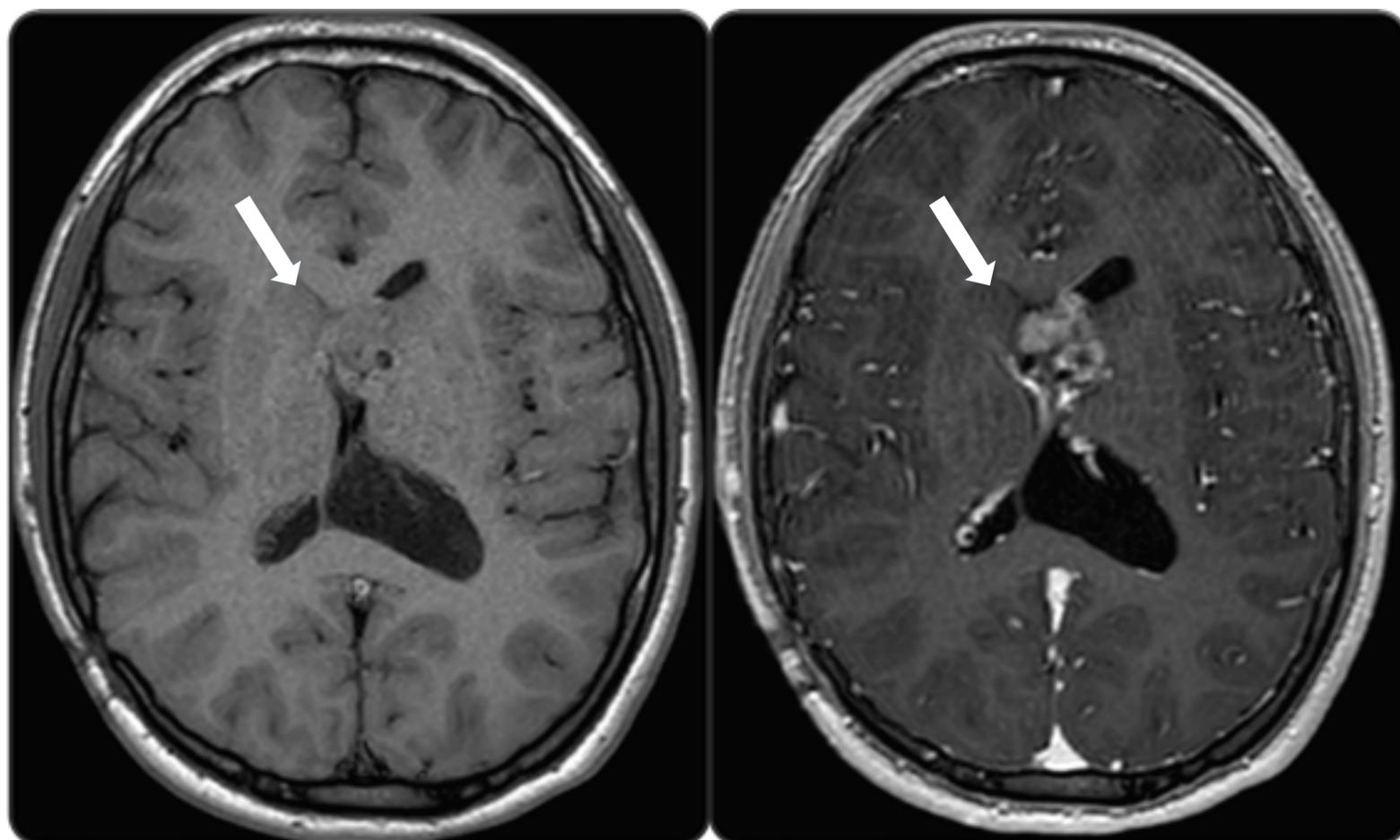


Figura 5: Resonancia Magnética axial. a. T1 y b. T1 con gadolinio. Astrocitoma subependimario de células gigantes. A nivel de agujero de Monro se aprecia un proceso expansivo polilobulado que realza tras la administración de contraste.

2. MANIFESTACIONES RENALES

○ ANGIOMIOLIPOMA RENAL (AML)

En la Conferencia de Consenso de 2012 se decidió sustituir el criterio diagnóstico “angiomiolipomas renales” por “≥2 angiomiolipomas”, puesto que se han identificado estas lesiones en otros órganos como el hígado, con las mismas características radiológicas.

Los AML son **tumores mesenquimales** benignos compuestos por **tejido adiposo, músculo liso** y **vasos** sanguíneos.

Aunque suelen ser **asintomáticos** pueden causar síntomas como dolor abdominal, hematuria, anemia, hipertensión... Debido a su naturaleza vascular, aquellos con tamaño > 4cm y aneurismas intratumorales >5mm presentan riesgo de **ruptura** y **hemorragia**.

A diferencia de los angiomiolipomas esporádicos, se diagnostican en edades más tempranas siendo, con mayor frecuencia, **múltiples** y **bilaterales**.

ECOGRAFÍA

Lesiones **homogéneas hiperecogénicas** localizadas en la **corteza** renal.

- Valoración con Doppler: **flujo central**, que no se extiende a zona periférica (a diferencia del CCR) y es útil para valorar la presencia de **aneurismas intralesionales**.
- La hemorragia se visualiza como una colección hipoecogénica adyacente a la masa ecogénica.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

- Masa bien definida con densidad predominantemente **grasa**, entre **-15 y -30 UH**; un valor **-10 UH** es patognomónico de angiomiolipoma.
- Por su contenido vascular, tras la administración de contraste intravenoso, presentan **realce homogéneo** que **persiste en fase excretora**; a diferencia del CCR, que muestra realce periférico no persistente.
- De ELECCIÓN en contexto agudo de hemorragia renal espontánea:
 - Colección que no realza con medio de contraste, adyacente a una masa renal con características de AML.

RESONANCIA MAGNÉTICA

Muestra, en todas sus secuencias, una señal similar a la grasa:

- Eco del espín, T1 y T2: **Alta** intensidad
- Con saturación grasa: **Baja** intensidad

Las secuencias en difusión permiten diferenciar el AML del CCR: los AML presentan señal homogénea frente a la heterogenicidad de los CCR.

Un 4,5% de los angiomiolipomas contienen pequeñas cantidades de grasa, lo que origina un problema para su diagnóstico puesto que no se pueden diferenciar del carcinoma de células renales.

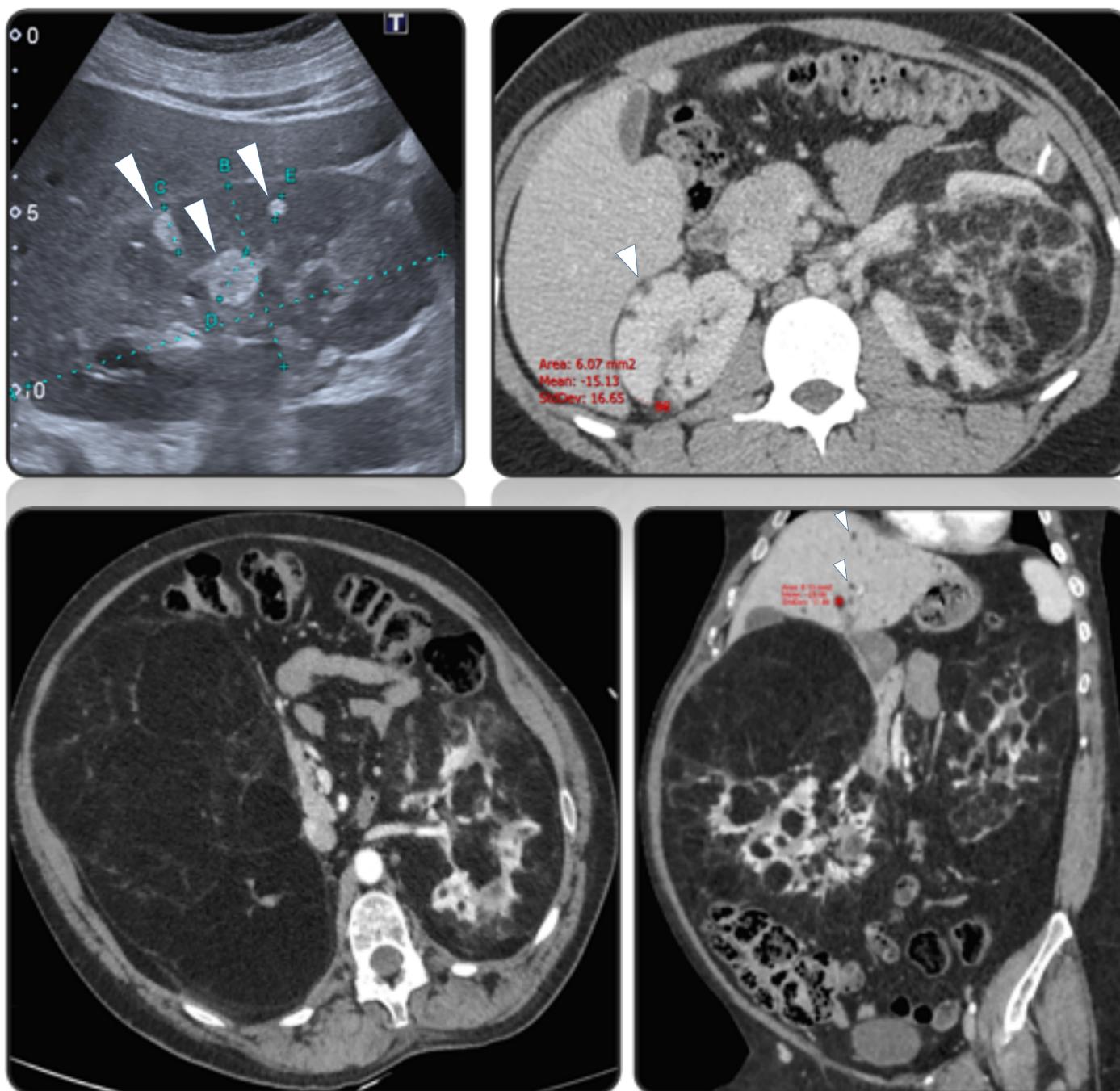


Figura 6. Angiomiolipomas. a. US corte longitudinal. Imágenes nodulares hiperecogénicas, homogéneas, de predominio cortical. **b. TC axial con contraste; fase corticomedular.** Voluminosa masa renal izquierda con densidad heterogénea, y atenuación predominantemente grasa (-18 UH). Múltiples nódulos subcentimétricos contralaterales, de características similares al anteriormente descrito. Todos ellos sugestivos de angiomiolipomas. **c y d. TC axial y coronal con contraste; fase corticomedular.** No se identifica el parénquima renal por infiltración por AML de ambas fosas renales, que se extiende caudalmente hasta la bifurcación de las ilíacas. LOES intrahepáticas subcentimétricas sugestivas de angiomiolipomas hepáticos (puntas de flecha).

○ QUISTES RENALES MÚLTIPLES

Se diagnostican en el 18-53% de los pacientes con CET, dada la proximidad del **gen TSC2** al **PKD1** también localizado en el cromosoma 16p13, que codifica para la **enfermedad poliquística autosómica dominante**. Suelen ser asintomáticos pero pueden causar HTA e insuficiencia renal si aumentan de tamaño.

3. AFECTACIÓN PULMONAR

Ocurre en la segunda o tercera década, con disnea, neumotórax o quilotórax. A menudo se diagnostica erróneamente como enfisema, particularmente en aquellos con antecedentes de tabaquismo.

○ LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS (LAM)

Enfermedad pulmonar rara secundaria a la proliferación de **células similares** a las del **músculo liso** en el **intersticio pulmonar**, que conduce a la **destrucción quística** y disminución progresiva de la función pulmonar.

Afecta con mayor frecuencia a mujeres, en la segunda o tercera década de la vida, y se manifiesta clínicamente mediante disnea, tos, neumotórax recurrente o quilotórax.

*La LAM y los angiomiolipomas renales, sin otros criterios diagnósticos, no cumplen criterios para diagnóstico definitivo de CET. Hasta el 60% de las mujeres con LAM esporádico (y no TSC) pueden tener un LMA renal u otro.

RADIOGRAFÍA SIMPLE DE TÓRAX

- Puede ser normal al inicio.
- **Patrón intersticial reticular o reticulonodular fino, simétrico y difuso, con volumen pulmonar conservado.**
- Presencia de neumotórax.
- Pueden visualizarse **líneas B de Kerley** por la presencia de edema intersticial secundario a obstrucción linfática.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es la prueba de imagen recomendada para el diagnóstico de LAM.

- Presencia de **>4 quistes** de **paredes finas** que oscilan entre 2 y 5 mm de diámetro (pueden llegar a medir hasta 30 mm).

Por lo general son **redondeados** y se localizan predominantemente en las **zonas superiores** del pulmón en un patrón **simétrico** y **difuso**.

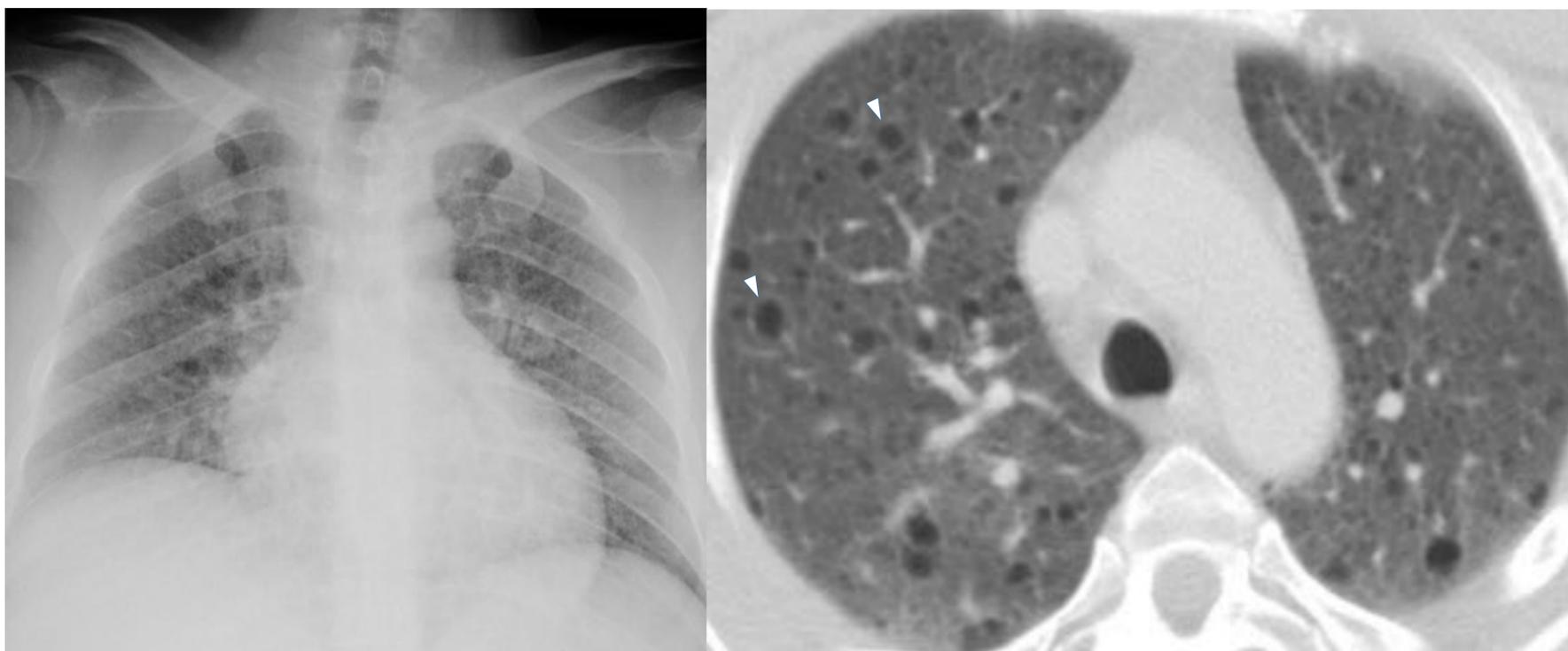


Figura 7. Linfangioleiomiomatosis. a. Rx AP de tórax. Infiltrado reticular fino simétrico y difuso. **b. TC axial con contraste.** Lesiones redondeadas, bien definidas y circunscritas, de paredes finas con disposición simétrica y difusa. El volumen pulmonar se encuentra conservado.

○ HIPERPLASIA NEUMOCÍTICA MICRONODULAR MULTIFOCAL

Proliferación de múltiples nódulos pulmonares, compuestos por neumocitos tipo II, que se encuentran dispersos por todo el pulmón.

4. AFECTACIÓN CARDIACA

○ RABDOMIOMA CARDIACO

Tumor benigno de músculo estriado, formado por células derivadas de los mioblastos embrionarios, denominadas “células araña” (células claras con hebras citoplasmáticas que se extienden del núcleo a la membrana plasmática).

Se observan con mayor frecuencia en la **vida fetal** y la **primera infancia**. La incidencia de CET en pacientes con diagnóstico prenatal de rabdomioma cardiaco es del 60-80%. No suelen causar síntomas pero, en ocasiones, pueden causar arritmias, disfunción ventricular o valvular y obstrucción al flujo de salida. Hasta el 70% regresan en la infancia pero, si causan síntomas, deben resecarse.

En ECOGRAFÍA se visualizan como **masas hiperecogénicas**, bien definidas, localizadas con mayor frecuencia **en el tabique ventricular**.

Pueden ser múltiples en el 60% de los casos.

Si la ecografía no es concluyente, la RM es la prueba más indicada:

- Secuencias ponderadas en T1: **Isointensas** al **miocardio**.
- Secuencias ponderadas en T2: **Hiperintensas**

5. AFECTACIÓN ÓSEA

En los criterios de 1998 se incluían los quistes óseos como criterio menor de CET. La Conferencia de Consenso de 2012 decidió eliminar este criterio diagnóstico debido a su poca especificidad para el diagnóstico de CET y porque, rara vez, se diagnostican en ausencia de otras manifestaciones clínicas características.

CONCLUSIONES

Un alto porcentaje de pacientes con Esclerosis Tuberosa presenta escasa sintomatología clínica; por ello, es fundamental que el radiólogo conozca los principales hallazgos radiológicos asociados, permitiendo al clínico implementar la vigilancia y el tratamiento adecuado de los pacientes afectados.

REFERENCIAS

- Peron A, Northrup H. Tuberous sclerosis complex. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2018;178(3):274-277.
- 5. Randle S. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. Pediatric Annals. 2017;46(4):e166-e171.
- Northrup H, Krueger D, Northrup H, Krueger D, Roberds S, Smith K et al. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatric Neurology. 2013;49(4):243-254.
- Manoukian S, Kowal D. Comprehensive Imaging Manifestations of Tuberous Sclerosis. American Journal of Roentgenology. 2015;204(5):933-943.
- Umeoka S, Koyama T, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, Togashi K. Pictorial Review of Tuberous Sclerosis in Various Organs. RadioGraphics. 2008;28(7):e32.
- Medscape.com. (2018). Latest Medical News, Clinical Trials, Guidelines - Today on Medscape. [online] Available at: <https://www.medscape.com/> [Accessed Mar. 2020].
- Murad Gutiérrez V, Aponte Barrios W, Romero Enciso J. Angiomiolipoma renal: nuevas perspectivas. Urología Colombiana. 2016;25(1):16-24.