

## Complejo esclerosis tuberosa: ¿se puede establecer una correlación fenotipo-genotipo?

### Tuberous sclerosis complex: is there evidence to establish a genotype-phenotype correlation?

Sr. Editor:

El complejo esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad genética autosómica dominante que afecta a 1/6.000 nacidos vivos<sup>1-3</sup>. Suele ocurrir de novo en dos tercios de los casos y se caracteriza por el desarrollo de hamartomas en cerebro, piel, riñones, ojos, corazón, pulmones e hígado<sup>1,2</sup>. Se asocia a menudo con trastornos de conducta, convulsiones y déficit cognitivo<sup>3,4</sup>. En el 75-85% de los pacientes con CET se halla una mutación en los genes TSC1 o TSC2, siendo éste último el más frecuente<sup>1,4</sup>.

Presentamos un análisis retrospectivo del fenotipo clínico y genotipo de los pacientes con diagnóstico clínico de CET desde 1983 hasta 2009 en nuestro centro.

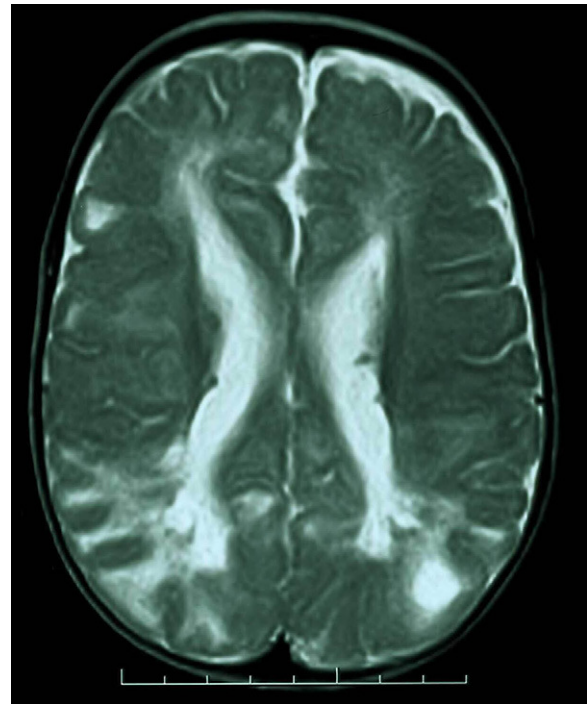
Se estudiaron 16 pacientes (tabla 1), de los que 10 (62,5%) eran de sexo femenino. La edad media de diagnóstico fue de 4,4 meses. El síntoma inicial más frecuente (68,7%) fue la epilepsia. La mayoría de los pacientes (60%) presentaron un nivel cognitivo normal y el 53,3% fueron diagnosticados de trastorno de conducta (3 conducta autista, 4 hiperactividad).

Signos cutáneos: máculas hipomelanóticas (15); angiofibromas o placa frontal (9). Alteraciones en la neuroimagen: nódulos subependimarios (12), tuberosidades corticales (11) y alteraciones de migración neuroblástica (4). La figura 1 es una imagen de RM de uno de los pacientes.

Los rabdomiomas cardíacos se diagnosticaron en 9 pacientes (56,3%), siendo la mayoría asintomáticos. Los angiomiolipomas renales aparecieron en 5 (35,7%).

Al igual que han reflejado diversos autores<sup>2-5</sup>, la mayoría de los pacientes (81,2%) presentaron epilepsia. Las crisis tienen un origen focal o multifocal, con correspondencia entre el foco electroencefalográfico y las lesiones hiperintensas en la RM, lo que demuestra la importancia de los túberes corticales como focos epileptógenos<sup>5</sup>. Se ha escrito mucho sobre la importancia del sistema inhibitor GABA-érgico en las crisis epilépticas de los pacientes con CET, confirmado por la particular eficacia terapéutica de la vigabatrina, inhibidor de la transaminasa GABA (50% de los niños con CET y espasmos infantiles responden a este fármaco<sup>6</sup>).

En nuestros pacientes, la epilepsia fue fácil de controlar en la mayoría de los casos, aunque casi la mitad presentaron síndrome de West en algún momento de su evolución, algo más que en otras series, en las que aparece en torno



**Figura 1** Resonancia magnética cerebral en T2 (proyección axial) en la que se aprecian túberes corticales y nódulos subependimarios.

al 25%<sup>4,5</sup>. Los fármacos más utilizados fueron vigabatrina y valproato.

En cuanto a la afectación cognitiva, existe una amplia variabilidad interindividual, alrededor del 45% presenta algún grado de deterioro y un 30% del total tiene un retraso mental grave<sup>7</sup>. De los pacientes con inteligencia normal, la mayoría presentarán algún grado de dificultad de aprendizaje, trastorno del lenguaje, de conducta o déficit atencional<sup>5,7</sup>. Un 40% de nuestros pacientes presentaron dificultades de aprendizaje y los casos de trastorno de conducta fueron frecuentes (53%), siendo diagnosticados 3 de ellos de trastorno del espectro autista.

Algunos trabajos recientes han relacionado la presencia de mutaciones en el gen TSC2 con un fenotipo más grave, mayor probabilidad de trastorno de conducta, epilepsia y retraso mental<sup>1,4,5</sup>. En nuestra pequeña serie, 4 de los 7 pacientes con mutación TSC2 identificada (57,1% del total de los TSC2) presentaban retraso mental y epilepsia. Aunque nuestra muestra no es representativa por diversos motivos (es pequeña, el estudio genético no se ha realizado a todos los pacientes, el seguimiento no ha sido sistemático en todos los casos), esta cifra es algo inferior de lo que cabría esperar. Estudios más amplios y sistemáticos podrían en el futuro comprobar esta afirmación en la población infantil española con CET.

**Tabla 1** Características fenotípicas y mutaciones identificadas en cada uno de los pacientes

Paciente	Sexo	Mutación	Edad diagnóstico	Retraso mental	Crisis inicio	Neuroimagen	Rabdomiomas	Patología renal
1	V	TSC1. R245X	6 meses	No	West (resuelto)	Tuberosidades; nódulos	No	No
2	M	TSC1. R245X	33 años	No	No	Normal	No	No
3	M	TSC 2. R1138 X	Nacimiento	No	Focal	Tuberosidades; nódulos	Sí	No
4	V	TSC2. C1286 del A	8 meses	Sí (leve)	Generalizada	Tuberosidades; nódulos	Sí	Angiomiolipoma
5	M	TSC2. E1337X	Prenatal	No	No	Normal	Sí	No
6	M	TSC2. c4346-4347 insG exón 33	16 días	No	No	Normal	Sí	No
7	V	TSC2. R1720W	18 meses	Sí (leve)	Focal	Tuberosidades; nódulos; trastorno migración neuroblástica	Sí	Angiomiolipoma
8	V	TSC2. 2092 ins CG	5 meses	Sí (grave)	West (después refractaria)	Tuberosidades; nódulos	Sí	Angiomiolipoma
9	V	TSC2. 3832 +1G>C en exón 30A	8 meses	Sí (leve)	West (resuelto)	Tuberosidades; nódulos	No	No
10	M	No	10 meses	No	Espasmos (después focal)	Nódulos	No	No
11	V	No	5 meses	No	West (después focal)	Tuberosidades; nódulos	Sí	No
12	V	No	3 meses	Sí (grave)	West (después refractaria)	Tuberosidades; nódulos	No	Angiomiolipoma
13	M	No	4 meses	Sí (leve)	West (después focal)	Tuberosidades; nódulos; trastorno migración neuroblástica	No	Angiomiolipoma
14	M	No	9 meses	Sí (leve)	Espasmos (resuelto)	Tuberosidades; nódulos; trastorno migración neuroblástica	Sí	No
15	M	No	Nacimiento	Sí (grave)	Focal (refractaria)	Tuberosidades hemimegalencefalia	Sí	No
16	M	No	7 meses	Sí (leve)	Focal	Nódulos	No	No

## Bibliografía

1. Camposano SE, Greenberg E, Kwiatkowski DJ, Thiele EA. Distinct clinical characteristics of tuberous sclerosis complex patients with no mutation identified. *Ann Hum Genet.* 2009;73:141–6.
2. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Jozwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:189–202.
3. Northrup H, Sing Au K. (Updated May 7, 2009) Tuberous sclerosis complex. En: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online) [consultado 28/9/2010]. Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2010. Disponible en: <http://www.genetests.org>.
4. Napolioni V, Moavero R, Curatolo P. Recent advances in neurobiology of tuberous sclerosis complex. *Brain Dev.* 2009;31:104–13.
5. Jansen FE, Van Huffelen AC, Bourez-Swart M, Van Nieuwenhuizen O. Consistent localization of interictal epileptiform activity on EEGs of patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* 2005;46:415–9.
6. Casas-Fernández C. Datos actuales sobre la vigabatrina. *Rev Neurol.* 2000;30 Suppl1:S115–120.
7. Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychol Med.* 2003;33:335–44.

S. Ibáñez Micó<sup>a,\*</sup>, R. Domingo Jiménez<sup>a</sup>, E. Guillén Navarro<sup>b</sup> y C. Casas Fernández<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Sección de Neuropediatría, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>b</sup> Unidad de Genética, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [salibmi@hotmail.com](mailto:salibmi@hotmail.com) (S. Ibáñez Micó)..

doi:10.1016/j.anpedi.2011.01.031

## Lipodistrofia congénita generalizada versus síndrome de Berardinelli-Seip

### Congenital generalized lipodystrophy versus Berardinelli-Seip syndrome

Sr. Editor:

En relación con el trabajo publicado recientemente por Cardona-Hernández et al<sup>1</sup> en su prestigiosa revista, me gustaría hacer los siguientes comentarios.

Los autores presentan dos casos de lipodistrofia congénita generalizada que identifican con el síndrome de Berardinelli-Seip. De la lectura de este estudio y la observación de las fotografías de los pacientes debo decir que no concuerdo con la consideración de síndrome de Berardinelli-Seip que hacen los autores, especialmente en lo que se refiere al segundo caso. Según mi opinión y la de otros<sup>2,3</sup>, esta denominación debe reservarse a pacientes con lipodistrofia congénita generalizada debida a mutaciones en los genes *BSCL2*, *AGPAT2*, *CAV1* o *PTRF*, tal como está indicado en OMIM. Estos trastornos comparten características clínicas (aspecto hercúleo y rasgos acromegaloides) que los diferencian de otros cuadros congénitos de lipodistrofia generalizada, así como mecanismos patogénéticos responsables de la ausencia de tejido adiposo (básicamente, una alteración en la formación de liposomas<sup>4</sup>) diferentes de los descritos en las lipodistrofias familiares debidas a mutaciones en *LMNA* (alteración de los factores de transcripción que regulan la adipogénesis<sup>5</sup>). En el caso del primer paciente se echa en falta una descripción de la facies, y además, según se puede observar en la iconografía, no presenta hipertrofia muscular. Además, entiendo que se debió completar el estudio genético secuenciando los genes *CAV1* y *PTRF*.

En el caso de la segunda paciente, en la que se identificó una mutación en *LMNA*, por otra parte ya descrita como indican los autores, hubiera sido deseable una descripción clínica más exhaustiva. De los cuatro casos ya descritos en

la literatura con esta mutación<sup>6–8</sup>, tres de ellos presentaron anomalías cardíacas. Creo que hubiera sido importante realizar un ecocardiograma en esta paciente. Hay que tener en cuenta que la asociación de mutaciones en *LMNA*, lipodistrofia y enfermedad valvular está bien documentada en la literatura<sup>9,10</sup>. La fotografía de esta segunda paciente no evidencia la presencia de hipertrofia muscular y, además, sugiere retrognatia (un rasgo de cuadros progeroides como la displasia mandíbulo-acral). Una descripción clínica más completa habría podido perfilar mejor el cuadro clínico.

Los pacientes, por tanto, portadores de este tipo de mutación en *LMNA*<sup>7</sup> no presentan un síndrome de Berardinelli-Seip, sino un síndrome progeroide atípico, aunque es cierto que en la primera descripción Csoka et al<sup>6</sup> lo denominan síndrome de Seip.

He observado que la mutación encontrada en el gen *LMNA* está erróneamente descrita. Se trata de c.29 C>T, Thr 10 Iso<sup>6–8</sup>, no, como se indica en el artículo, I10T. Tampoco se trata de una mutación sin sentido (como se señala en el trabajo), sino una mutación de sentido erróneo (*missense*), que, por supuesto, no da lugar a una proteína truncada sino a una sustitución del aminoácido treonina por el aminoácido isoleucina. No entiendo la razón de la afirmación de los autores de que esta mutación «afecta a los dominios N-terminal y C-terminal de las lamininas A y C». Una mutación en el exón 1 afectará al extremo amino terminal de la proteína. El dominio carboxi-terminal de la lamina A se sitúa en el exón 12 y en la lamina C en el exón 10 (debido al *splicing* alternativo que sufre esta proteína).

Las mutaciones en *LMNA* pueden dar lugar a distintas formas de lipodistrofias, unas parciales (enfermedad de Dunnigan, displasia mandíbulo-acral) y otras generalizadas (cuadros progeroides, progeria de Hutchinson-Gilford, aunque en este síndrome se conserva la grasa visceral y los ya referidos en las referencias 7, 8 y 10), pero son clínica y patogénicamente distintas del síndrome de Berardinelli-Seip. Otras mutaciones en el dominio «rod» de la lamina A/C también producen lipodistrofia generalizada con afectación sistémica<sup>10</sup>. Por tanto, se debe reservar el epónimo