

Imagen multimodal en el estudio de las manifestaciones retinianas asociadas a la esclerosis tuberosa. Reporte de casos y revisión en la literatura

Multimodal imaging in the study of retinal manifestations associated with tuberous sclerosis. Case report and literature review

DURÁN CARRASCO O¹, QUEZADA PERALTA G¹, FABELO HIDALGO I¹,
FERNÁNDEZ NÚÑEZ C¹, PÉREZ-LLOMBET QUINTANA N¹,
HERNÁNDEZ CARBALLO C^{1,2}, RODRÍGUEZ GIL R¹, GIL HERNÁNDEZ MA^{1,2,3}

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Bourneville o el complejo de la esclerosis tuberosa (CET), es una enfermedad multisistémica de herencia autosómica dominante. Las manifestaciones más frecuentes del CET se encuentran a nivel neurológico y cutáneo en los pacientes afectos de esta condición. A nivel oftalmológico los hallazgos se centran en el polo posterior. La presencia de hamartomas retinianos se observa en hasta un 50% de los pacientes con CET. El objetivo de este trabajo es el de exponer un estudio mediante imagen multimodal de las lesiones presentes en la retina de dos pacientes afectas de CET.

Caso Clínico: Exponemos los casos de dos mujeres de 32 años, ambas con manifestaciones sistémicas de CET tales como los clásicos angiofibromas cutáneos, múltiples hamartomas sub endimarios y angiomiolipomas renales. En la exploración oftalmológica observamos múltiples hamartomas de tipo 1 en ambos ojos en las dos pacientes y, además, identificamos en el borde temporal de la papila izquierda de la primera paciente un hamartoma de características mixtas, y, en el ojo derecho de la segunda paciente, apreciamos un hamartoma de tipo 2 con características de calcificación. Las mencionadas lesiones se han explorado mediante diversas técnicas de imagen.

Discusión: Los hamartomas retinianos en sus tres variantes clínicas son considerados criterios mayores de CET. Es por este motivo que el diagnóstico precoz y el seguimiento de estos hallazgos retinianos resultan imprescindibles. Técnicas como la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la autofluorescencia identifican patrones específicos para cada clase de hamartoma e incluso buscan correlacionarlos con manifestaciones clínicas sistémicas asociadas al CET. Por este motivo consideramos que la imagen multimodal es de utilidad en el manejo de los pacientes afectos de CET, así como en los casos expuestos.

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife. España.

¹ Licenciado en Medicina.

² Doctor en Medicina.

³ Jefe de Servicio.

Conclusión: La imagen multimodal puede ser de utilidad en el estudio y seguimiento de las lesiones retinianas asociadas a complejo de esclerosis tuberosa.

Palabras Clave: Esclerosis tuberosa, hamartoma, imagen multimodal.

ABSTRACT

Introduction: Bourneville's disease or tuberous sclerosis complex (TSC) is a multisystem disease with autosomal dominant inheritance. The most frequent clinical manifestations of TSC are neurological and cutaneous. At ophthalmological level, the findings focus on the posterior pole. The presence of retinal hamartomas is observed in up to 50% of patients with TSC. The objective of this work is to expose the study by multimodal imaging of the lesions present in the retina of two patients affected by TSC.

Clinical Case: We present the cases of two 32-year-old women, both with systemic manifestations of TSC such as the classic cutaneous angiofibromas, multiple subependymal hamartomas and renal angiomyolipomas. In the ophthalmological examination we were able to observe multiple type 1 hamartomas in both eyes in the two patients. In addition, we identified a hamartoma with mixed characteristics on the temporal edge of the left papilla of the first patient, and in the right eye of the second patient we observed a type 2 hamartoma with calcification characteristics. The aforementioned lesions were explored using various retinal imaging techniques.

Discussion: Retinal hamartomas are considered major criteria for TSC in their three clinical variants, which is why early diagnosis and follow-up of these retinal findings are essential. Techniques such as optical coherence tomography (OCT) and autofluorescence identify specific patterns for each class of hamartoma and even seek to correlate them with systemic clinical manifestations associated with TSC. For this reason, we consider that multimodal imaging is useful in the management of patients affected by TSC as well as in the exposed cases.

Conclusion: Multimodal imaging can be useful in the study and follow-up of retinal lesions associated with tuberous sclerosis complex.

Keywords: Tuberous sclerosis, hamartoma, multimodal imaging.

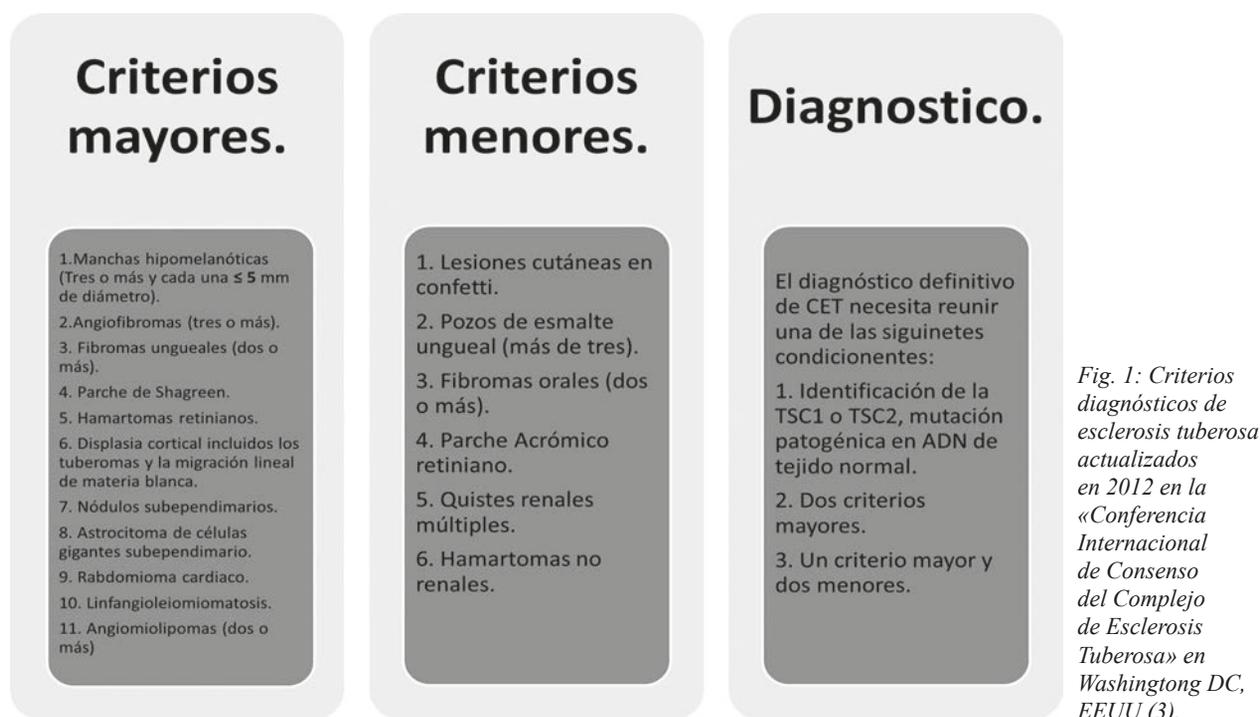
INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Bourneville o el complejo de la esclerosis tuberosa (CET), es una enfermedad multisistémica de herencia autosómica dominante asociada a mutaciones de los genes supresores de tumores TSC-1 y TSC-2 (1).

Las manifestaciones del CET habitualmente se centran en el sistema nervioso central (SNC) de los pacientes afectados, las anomalías estructurales tales como los hamartomas corticales y nódulos subependimarios se traducen en: crisis convulsivas, discapacidad intelectual y trastornos del comportamiento. La triada típica de *Vogt* consistente en: convulsiones, angiofibromas faciales y trastornos intelectuales, se presenta completa en una minoría de pacientes, sin embargo, alguno de sus componentes estará presente en más de la mitad de los casos (2). La extensión de las

lesiones tuberosas sobrepasa ampliamente el SNC pudiendo alcanzar estructuras cutáneas, cardíacas, renales y óseas entre otras, por este motivo se han desarrollado criterios diagnósticos para CET, cuya última revisión se realizó en 2012 en la «Conferencia Internacional de Consenso del Complejo de Esclerosis Tuberosa» en Washington DC, EEUU (fig. 1)(3).

A nivel oftalmológico los hallazgos se centran en el polo posterior. La presencia de *hamartomas* retinianos se observa en hasta un 50% de los pacientes con CET y por el contrario son extremadamente raros en la población general (4). se consideran como una característica principal de CET debido a su parecido con las lesiones propias del SNC y de gran utilidad para el diagnóstico por su aparición precoz durante la infancia. Otro hallazgo relacionado al CET es el *parche retinal acrómico*, estas áreas de hipopigmentación se observan en hasta un 39% de los



pacientes afectados de CET sin embargo son menos específicos de dicho cuadro, por lo que se considera un rasgo menor (5,6). Otros signos menos frecuentes pueden ser: angiofibromas palpebrales, colobomas, papiledema, despigmentación sectorial iridiana e incluso se ha visto un incremento en el desarrollo de cataratas en pacientes jóvenes afectados de CET a expensas de una fibrosis subcapsular anterior (7,8), sin embargo, en muchas ocasiones la valoración oftalmológica en este grupo de pacientes no se realiza de la forma más adecuada (9).

El objetivo de este trabajo es el de exponer el estudio mediante imagen multimodal y de campo amplio, de las lesiones presentes en la retina de dos pacientes afectas de CET, además de la revisión correspondiente en la literatura.

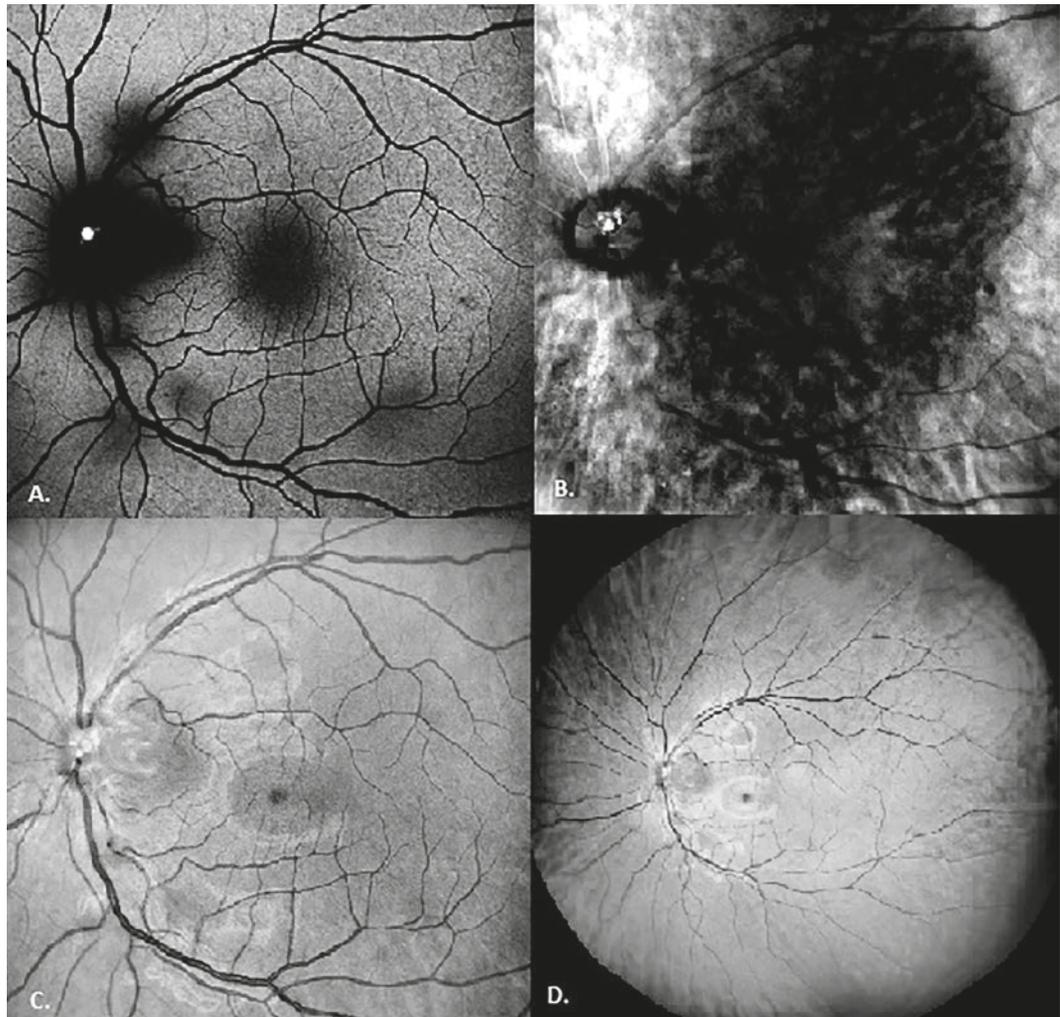
CASOS CLÍNICOS

Abordamos los casos de dos mujeres de 32 años, relacionadas entre ellas ya que son gemelas monocigóticas, en cuanto a sus antecedentes familiares la madre presenta rasgos no definitivos de CET y refieren una familiar en tercer grado con limitación intelectual, sin embargo, no realizamos estudio genético de las

pacientes para su diagnóstico. Ambas pacientes muestran manifestaciones sistémicas de CET como los clásicos angiofibromas faciales. La **primera paciente (A)**, presenta a nivel del SNC múltiples hamartomas subependimarios en los ventrículos laterales y tuberomas corticales dispersos; además, aunque asintomáticos se identificaron angiomiolipomas renales bilaterales mediante ecografía. En el caso de la **segunda paciente (B)**, la clínica neurológica ha sido precoz puesto que presenta crisis convulsivas focales con alteración de nivel de conciencia y automatismos, asociadas a limitación intelectual desde la infancia. En la resonancia magnética (RMN) cerebral se pueden evidenciar tuberomas corticales, hamartomas subependimarios y un astrocitoma de células gigantes que explican las manifestaciones descritas. La tomografía computarizada abdominal muestra lesiones concordantes con angiomiolipomas a nivel renal bilateral, hepático y en la cola del páncreas, esta última susceptible de resección quirúrgica en 2013.

En la exploración oftalmológica se aprecia en la paciente **A**: una mejor agudeza visual corregida (MAVC) de 1,0 en escala decimal en ambos ojos, en cuanto a la exploración palpebral nos encontramos con un angiofibroma solitario en el tercio nasal del

Fig. 2: Imagen retiniana multimodal del ojo izquierdo (OI) de la primera paciente. Imagen A: Autofluorescencia que muestra varias imágenes hipoautofluorescentes correspondientes a hamartomas de clase 1, y una lesión hiperautofluorescente rodeada de un halo hipoautofluorescente correspondiente a una lesión tipo 3 probablemente. Imagen B: Retromode de OI en el que se puede apreciar a nivel papilar lesiones de aspecto calcificado. Imagen C: Retinografía multicolor en la que se observan múltiples hamartomas de tipo 1 a lo largo del nacimiento de las arcadas temporales y una lesión de tipo 3 con compromiso papilar. Imagen D: Retinografía de campo amplio donde se pueden observar lesiones de tipo 1 por fuera de la arcada temporal superior no apreciables en las imágenes de tamaño convencional.



párpado superior izquierdo, la biomicroscopía del segmento anterior (BSA) es rigurosamente normal. En la exploración del fondo de ojo (FO) se pueden observar múltiples hamartomas de tipo 1 a lo largo de las arcadas temporales de ambos ojos y en el borde temporal de la papila izquierda apreciamos un hamartoma de características mixtas probablemente correspondiente al tipo 3 (fig. 2). La paciente **B** presenta una ambliopía leve de su ojo derecho (OD) (MAVC: 0,7 en escala decimal) y una MAVC de la unidad en su ojo izquierdo (OI); la BSA no presenta hallazgos relevantes. En el FO de ambos ojos se pueden identificar múltiples hamartomas de tipo 1, sin embargo, la lesión que llama la atención corresponde a un hamartoma de tipo 2 con características de calcificación ubicado en la arcada temporal superior

del ojo derecho, cuya presencia modifica el trayecto de los vasos adyacentes (fig. 3). Obtuvimos imágenes de retinografía multicolor, «retro-mode» y de campo amplio con el equipo *Mirante* (Nidek, Hiroshi, Japan). Adicionalmente utilizamos la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la autofluorescencia para estudiar las lesiones descritas con el mismo dispositivo. Por ahora no se han administrado medidas terapéuticas a nivel oftalmológico en ninguna de las pacientes, simplemente mantenemos controles de seguimiento cada 6 meses.

DISCUSIÓN

Mediante la funduscopia es posible diferenciar típicamente tres clases de hamarto-

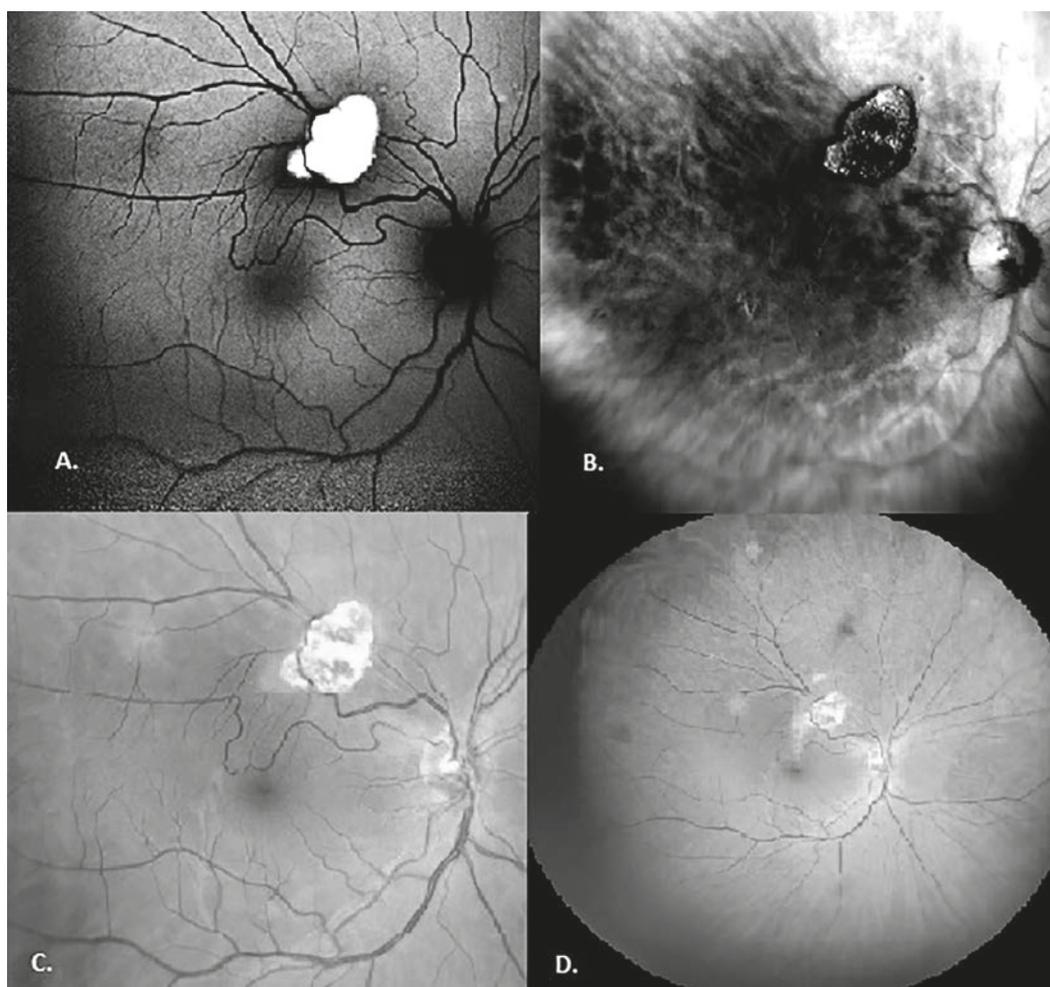


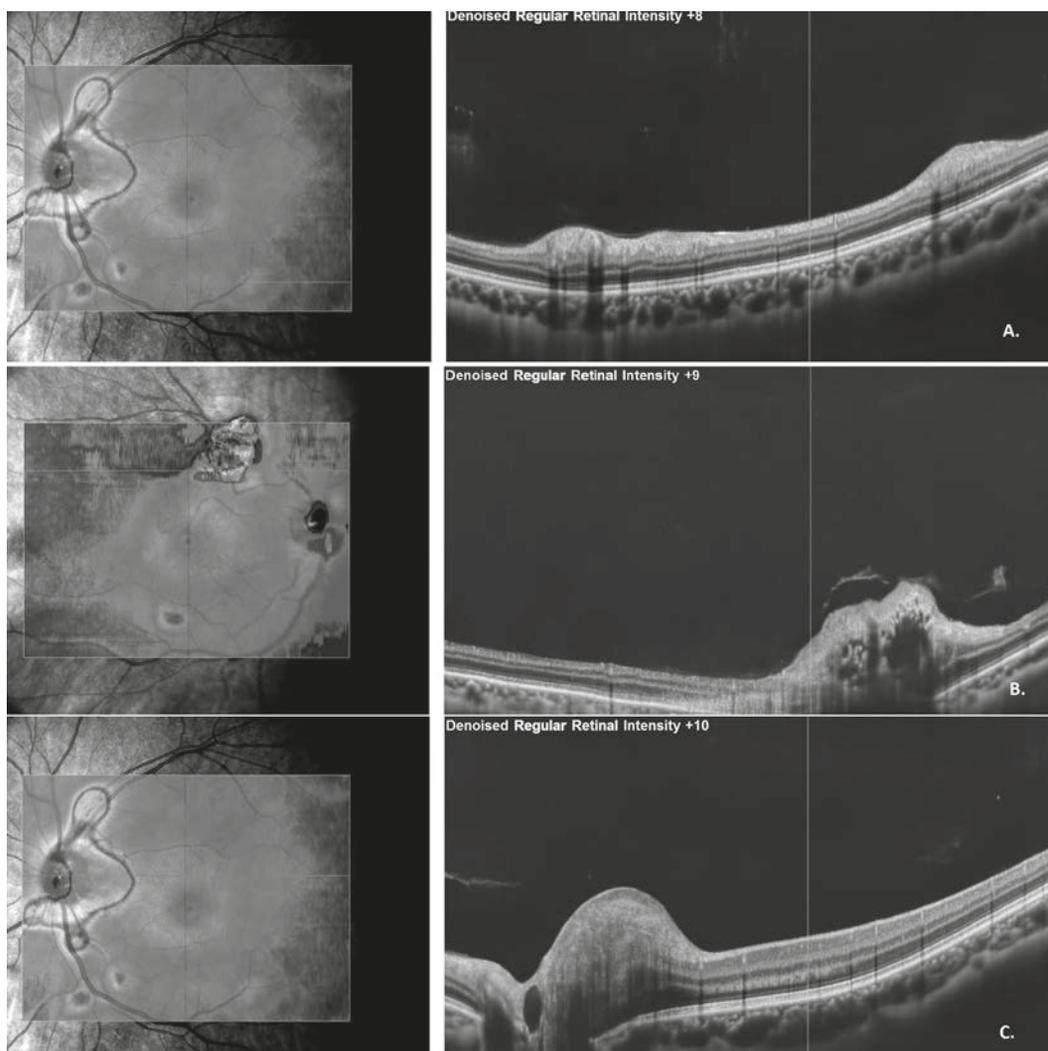
Fig. 3: Imagen retiniana multimodal del ojo derecho (OD) de la segunda paciente. Imagen A: Autofluorescencia (AF) que muestra una lesión hiperautofluorescente correspondiente a una lesión tipo 2 a nivel de la arcada temporal superior. Imagen B: Retinograma de OD en el que se puede apreciar la imagen previamente descrita con menos brillo que el observado en la AF. Imagen C: Retinografía multicolor en la que se observa un hamartoma de tipo 1 en la región temporal superior del polo posterior y un hamartoma calcificado aproximadamente a dos diámetros de papila desde el borde temporal del nervio, que muestra claramente como distorsiona la vascularización adyacente. Imagen D: Retinografía de campo amplio donde se puede observar un hamartoma por fuera de la arcada temporal superior no apreciable en las imágenes de tamaño convencional.

mas astrocíticos (HA). El hamartoma plano, liso y no calcificado. Un segundo tipo multinodular, opaco y calcificado, y finalmente, una tercera variante de transición que comparte características morfológicas de los dos primeros (10), todos ellos se pueden observar en los casos presentados.

Pichi y col (11), en su trabajo analizan mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) la estructura de los hamartomas astrocíticos en 89 pacientes, describiendo cuatro tipos de lesiones y distintos cuadros sistémicos asociados a cada una de ellas. En nuestras dos pacientes podemos encontrar lesiones **tipo 1** de aspecto plano, reluciente y grisáceo, el epitelio pigmentario de la retina (EPR) conservado y no se observan signos de tracción. El **tipo 2** de la clasificación consiste en alteraciones semejantes a las de tipo 1 pero más gruesas con hiperreflectividad de capas

internas y tracción retiniana incipiente. La calcificación en forma de mórula es observada clásicamente asociadas a lesiones de **tipo 3** habitualmente acompañada de sombra posterior debido a la alta reflectividad del tejido calcificado. Las lesiones de **tipo 4** muestran una forma de cúpula cuyo centro ópticamente vacío a modo de cavidad las vuelve inconfundibles. En la paciente **B** la lesión calcificada de tipo tres concuerda con la presencia de *astrocitomas subependimarios de células gigantes* descritos como hallazgo frecuente a nivel sistémico en este grupo de pacientes. La *linfangiomatosis pulmonar*, habitualmente encontrada en individuos que muestran astrocitomas de tipo 4 a nivel retiniano ventajosamente no está presente en ninguna de nuestras pacientes (11). Con excepción de las lesiones de tipo 2, todos los tipos mencionados pueden ser observados en la figura 4 co-

Fig. 4: Tomografía de coherencia óptica. Imagen A: lesiones de tipo 1 según Pichi y col (11). Imagen B: se puede apreciar una lesión de tipo 3 según el autor mencionado con un componente de calcificación importante y la sombra posterior subsecuente, además observamos la alteración del vítreo adyacente. Imagen C: en esta ilustración podemos observar el engrosamiento cupuliforme y la desestructuración de capas internas además de un centro de aspecto vacío característico de las lesiones de tipo 4 según Pichi (11).



rrespondientes al OI de la paciente A y al OD de la paciente B.

Con respecto a la exploración mediante autofluorescencia, en 2020 Zhang y col (12) encuentran hipoautofluorescencia en un 69,5% de los HA tipo 1, un patrón de aspecto manchado o moteado se describe en lesiones que mostraban disrupción de EPR y capas externas en la OCT. Manchas y placas hiperautofluorescentes son típicas de los HA tipo 2 y finalmente las lesiones tipo 3 combinan hiperautofluorescencia central con un borde hipoautofluorescente periférico. En el caso de nuestras pacientes observamos lesiones correspondientes a todos los patrones de autofluorescencia descritos por este grupo de autores (12,13); el primer patrón puede observarse en las autofluorescencias de ambos

pacientes, sin embargo, el patrón hiperautofluorescente intenso es evidente en la paciente B (fig. 3, imagen A), y finalmente un aspecto mixto se puede observar a nivel peripapilar en el OD de la paciente A (fig. 2, imagen A).

Otras pruebas diagnósticas como la ecografía ocular y la angiografía con fluoresceína pueden ser de utilidad en la valoración de las lesiones retinianas asociadas al CET (14,15). En el caso de nuestras pacientes no consideramos dichas pruebas relevantes para su estudio.

A pesar de que habitualmente el CET conlleva un buen pronóstico a nivel oftalmológico. Están descritas, manifestaciones con mayor influencia sobre la agudeza visual de este grupo de pacientes, como pueden ser: el edema macular y la neovascularización; dichas

complicaciones suelen tratarse mediante foto-coagulación con láser argón y fármacos anti-VEGF. Otras terapias como los inhibidores de la proteína mTOR se ha empleado en el manejo del CET, sin embargo, no han sido de utilidad en el ámbito oftalmológico (16-18). No hemos realizado ningún tipo de terapia a nivel ocular en ninguno de los dos casos presentados. Por ahora realizamos control de las pacientes cada 6 meses, aunque, la frecuencia de seguimiento no se ha estipulado con claridad, pensamos que de momento conviene individualizar según el caso.

CONCLUSIÓN

La imagen multimodal puede ser de utilidad en el estudio y seguimiento de las lesiones retinianas asociadas a complejo de esclerosis tuberosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alshoabi SA, Hamid AM, Alhazmi FH, et al. Características diagnósticas del complejo de esclerosis tuberosa: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Quant Imaging Med Surg.* 2022; 12(1): 846-861.
2. Umeoka S, Koyama T, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, Togashi K. Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs. *Radiographics.* 2008 Nov-Dec; 28(7): e32.
3. Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013 Oct; 49(4): 255-65.
4. Li LH, Li N, Zhao JY, Fei P, Zhang GM, Mao JB, Rychwalski PJ. Findings of perinatal ocular examination performed on 3573, healthy full-term newborns. *Br J Ophthalmol.* 2013 May; 97(5): 588-91.
5. 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): 243-54.
6. Aziria A, Chapron T, Martin G, Krystal S, Clement A, Caputo G. Tuberous sclerosis: Diagnosis on ocular fundus examination. *J Fr Ophtalmol.* 2021; 44(7): e399-e402.
7. Bacci GM, Polizzi S, Mari F, Conti V, Caputo R, Guerrini R. Atypical Ocular Coloboma in Tuberous Sclerosis-2: Report of Two Novel Cases. *J Neuroophthalmol.* 2021; 1; 41(3): e363-e365.
8. Geffrey AL, Geenen KR, Abati E, Greenstein SH, VanderVeen DK, Levy RL, Davidson SL, McGarrey MP, Thiele EA, Aronow ME. Juvenile cataract in association with tuberous sclerosis complex. *Ophthalmic Genet.* 2020; 41(4): 345-349.
9. Flotats-Bastardas M, Ebrahimi-Fakhari D, Gortner L, Poryo M, Zemlin M, Macaya-Ruiz A, Meyer S. Diagnosis and Treatment of Tuberous Sclerosis Manifestations in Children: A Multicenter Study. *Neuropediatrics.* 2018; 49(3): 193-199.
10. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population-based study. *Br J Ophthalmol.* 2001; 85(4): 420-423.
11. Pichi F, Massaro D, Serafino M, Carrai P, Giuliari GP, Shields CL, Veronese C, Ciardella AP, Nucci P. Retinal Astrocytic Hamartoma: Optical Coherence Tomography Classification and Correlation with Tuberous Sclerosis Complex. *Retina.* 2016; 36(6): 1199-208.
12. Zhang CX, Zhang ZQ, Xu KF, Long Q, Yang ZK, Dai RP, Du H, Li DH. [The fundus autofluorescence of retinal astrocytic hamartomas in tuberous sclerosis complex]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2020; 11; 56(3): 211-216.
13. Zhang C, Xu K, Long Q, Yang Z, Dai R, Du H, Li D, Zhang Z. Clinical features and optical coherence tomography findings of retinal astrocytic hamartomas in Chinese patients with tuberous sclerosis complex. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020; 258(4): 887-892.
14. Shields JA, Eagle RC, Jr, Shields CL, Marr BP. Aggressive retinal astrocytomas in 4 patients with tuberous sclerosis complex. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123: 856-63.
15. Fujimoto A, Okanishi T, Imai S, Fukunaga A, Nakamura H, Sato K, Obana A, Masui T, Arai Y, & Enoki H. Establishment of a Regional Interdisciplinary Medical System for Managing Patients with Tuberous Sclerosis Complex (TSC). *Scientific reports.* 2018; 8(1), 16747.
16. Hodgson N, Kinori M, Goldbaum MH, Robbins SL. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2017; 45(1): 81-86.
17. Rajasekaran NM, Horo S, Kuriakose T. Primary ocular presentation of tuberous sclerosis - A case report. *Indian J Ophthalmol.* 2019; 67(3): 433-435.
18. Hofbauer GF, Marcollo-Pini A, Corsenca A, Kistler AD, French LE, Wüthrich RP, Serra AL. The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in a patient with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol.* 2008; 159(2): 473-5.