

# Gemelos monocigóticos con esclerosis tuberosa que presentan manifestaciones discordantes

Alonso Miramontes Jorge<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La esclerosis tuberosa es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por hamartomas en muchos órganos. Dos tercios de los casos son esporádicos y representan mutaciones. La mutación de TSC afecta al gen supresor-tumoral ya sea de TSC1 y TSC2. **Materiales y métodos:** Un par de gemelos masculinos tuvieron un seguimiento desde los seis meses hasta los 18 años de edad. El gemelo A, con túberes corticales cerebrales extensos, está severamente afectado mentalmente y con criterios de autismo, síndrome de West y Lennox Gastaut. El otro gemelo B con túberes corticales extensos similares, pero de diferente localización, no está mentalmente retardado y no tuvo criterios de autismo. Los gemelos tienen algunas similitudes y hallazgos clínicos notoriamente diferentes los cuales pueden explicar la hipótesis de Knudson determinante en la variabilidad en ET. Se realizó análisis genético e IRM. **Resultados:** Mutación para TSC2 fue encontrado en ambos. Los túberes encontrados en el gemelo A en ambos lóbulos temporales no fueron hallados en el gemelo B. **Conclusiones:** La localización en los lóbulos temporales tiene un valor predictivo del desarrollo asociado con la severidad de las crisis convulsivas y el deterioro intelectual.

**Palabras claves:** mutación TSC2, túberes, localización, gemelos monocigóticos, severidad discordante.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(6): 558-561

## Monozygotic twins with tuberous sclerosis presenting discordant manifestation

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Tuberous sclerosis is an autosomal dominant disorder characterized by hamartomas in many organs. Two thirds of cases are sporadic and are thought to represent mutations. TSC is caused by mutations affecting either of the presumed tumor-suppressor genes, TSC1 and TSC2. **Material and methods:** A pair of monozygotic male twins were followed between six months and 18 years age. Twin A, with extensive brain cortical tubers, was severely mentally retarded and met criteria for autism, West, and Lennox Gastaut syndromes. The other twin B with de same extensive cortical tubers but with different locations, was not mentally retarded and did not meet criteria for autism. The twins have some similar and some notoriously different clinical features which could be explained by the Knudson hypotesis in determining phenotypic variability in TS. Genetic analysis and MRI were performed. **Results:** Mutation in the TSC2 was found in both. Tubers were found in twin A in both temporal lobes but were not found in twin B. **Conclusions:** Tuber locations in temporal lobes have a predictor of developmental outcome associated with the severity of seizures and intellectual impairments. Second hit somatic mutations are random epigenic events in which the number, size and location of tubers in identical twins could differ. Cortical tubers also show variations in their propensity to act as the focus for epileptic discharges.

**Key words:** TSC2 mutation, tuber location, monozygotic twins, discordant severity.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(6): 558-561

## INTRODUCCIÓN

A través de reportes previos se ha tratado de correlacionar el significado clínico de la presencia

de túberes corticales en relación con una predicativa en cuanto a la presencia de autismo, retardo mental y espasmos infantiles y en quienes se ha demostrado un desorden genético autosómico dominante en TSC1 y TSC 2. Existen pocos reportes donde se trata de analizar dicha correlación clínica con estudios de neuroimagen y análisis genético en pacientes gemelos monocigóticos.

El complejo de esclerosis tuberosa es una enfermedad caracterizada por la presencia de hamartomas en varios órganos y sistemas incluyendo el nervioso central.

La variabilidad en la severidad de las manifestaciones clínicas en esta enfermedad han tratado de

1. Especialista en Neurología Clínica. Neurólogo adscrito a Pensiones Civiles del estado de Chihuahua. Profesor de Neurología en la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.

## Correspondencia:

Dr. Jorge Alonso Miramontes

Departamento de Neurología, Escuela de Medicina. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua. Av. Hermanos Escobar 3101, Col. La playa 32310, Cd. Juárez, Chih.

Correo electrónico: jalonso757@prodigy.net.mx

relacionarlas con la presencia de lesiones en el sistema nervioso central en tamaño y localización específica, ya que la discordancia no puede explicarse completamente en gemelos genéticamente idénticos, donde se esperaría que las manifestaciones clínicas fueran igualmente idénticas.

Aproximadamente 80% de los pacientes tienen una mutación en el gen TSC2 en el cromosoma 16p13, el resto de los casos tiene mutaciones en el gen TSC1 en el cromosoma 9q34. De estos pacientes, 90% desarrollan epilepsia y de 40 a 60% de los pacientes con esclerosis tuberosa presentan retraso mental. Se ha estimado que 25% de los casos presenta autismo.

Con base en reportes previos en pacientes no gemelares, donde se correlaciona la presencia de autismo en sujetos con esclerosis tuberosa a lesiones del lóbulo temporal medial entre sujetos que no presentan dicha localización y con el desarrollo de síndrome de West que conlleva a crisis convulsivas de difícil control y deterioro intelectual.

En este caso gemelar tratamos de demostrar mediante estudio de imagen y análisis genético las posibles causas de la discordancia de la sintomatología en gemelos monocigóticos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó la historia clínica de dos hermanos monocigóticos llevándose a cabo una relación entre la expresión clínica de cada uno y su relación con estudios de neuroimagen en cuanto a localización y tamaño de las lesiones, así como estudios de electroencefalografía y focos epileptógenos y relación con espasmos mioclónicos.

Se realizaron estudios genéticos en ambos gemelos para determinar mutación de los genes TSC1 y TSC2. En los padres no se ha podido determinar mosaicismo.

El curso del embarazo fue normal a término a través de cesárea programada sin problemas perinatales. El gemelo A o primero, su desarrollo fue aparentemente normal hasta los seis meses en que desarrolla crisis o espasmos infantiles refractarios a los anticomisiales llegando a la polifarmacia y aplicación de ACTH. Posteriormente desarrolla crisis mixtas de difícil control que consisten en ausencias atípicas y astático-mioclónicas con ulterior retraso en el desarrollo neurológico, con ausencia de comunicación prelingüística e interacción social, conducta hiperactiva, lenguaje ecológico a los ocho años de edad y catalogado como autismo. Se realizaron pruebas neuropsicológicas del desarrollo de Denver y escala de maduración social de Vineland. El gemelo B su desarrollo psicomotor fue normal, presentó crisis convulsivas parciales motoras controladas con carbamazepina y actualmen-

te asintomático; es estudiante de primer semestre de psicología, aprobando sus exámenes de conocimiento y pruebas psicológicas de admisión. Actualmente no lleva ningún tratamiento

## RESULTADOS

En el gemelo mayormente afectado gemelo A (Figura 1), el cual cursa con retraso mental profundo, crisis convulsivas de difícil control con polifarmacia y quien en su niñez se demostró espasmos infantiles y autismo, EEG con hipsarritmia (Figura 2) catalogado con síndrome de West y posteriormente un EEG con patrón de brote supresión con punta-onda lenta de 2Hz (Figura 3) como síndrome de Lennox Gastaut, demostró lesiones en MRI (Figura 4) corticales en lóbulos frontales, parietal y temporal con dos túberes corticales en cada uno de los lóbulos temporales (Tabla 1). Actualmente crisis de difícil control mixtas con ausencias atípicas y astático mioclónicas.

El tamaño de las lesiones no marcó una diferencia en ambos casos.

En el gemelo B (Figura 5) en su niñez temprana presentó crisis parciales simples controladas adecuadamente con carbamazepina, dado de alta a los tres años. Con un desarrollo mental normal. En la IRM presentó túberes corticales frontal y parietal, destacando la ausencia de lesiones en los lóbulos temporales en comparación con el gemelo A.

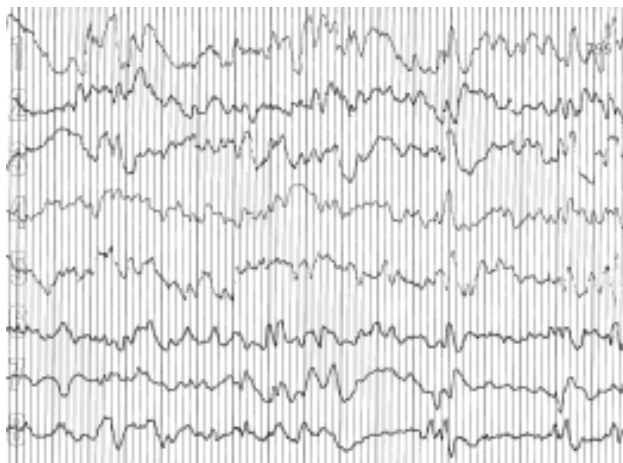
En ambos gemelos se demostró el mismo patrón genético TSC2.

## DISCUSIÓN

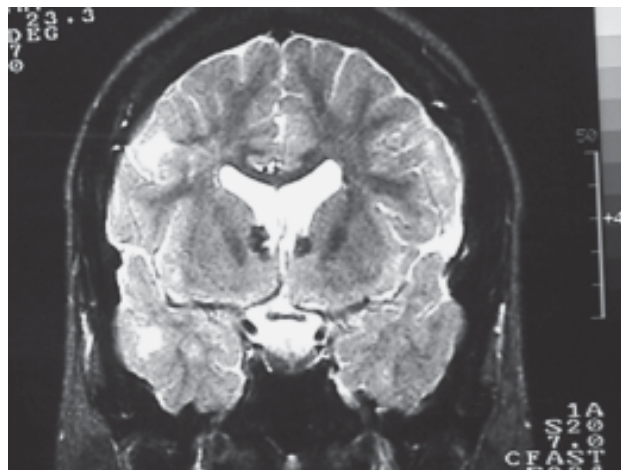
El complejo de esclerosis tuberosa desarrollado en forma diferente en ambos gemelos no puede ser atribuido únicamente a la mutación genética, o factores perinatales que pudieran haber intervenido



**Figura 1.** Gemelo A que muestra adenoma sebáceo.



**Figura 2.** Trazo de EEG hipsarrítmico; trazo desordenado con puntas de patrón cambiante.



**Figura 4.** Secuencia en T2 con lesión medial por túbulo del lóbulo temporal y parietal de gemelo A.



**Figura 3.** Patrón punta onda 2 Hz a la edad de 12 años.



**Figura 5.** Gemelo B síndrome neurocutáneo.

**Tabla 1**  
**Distribución por lóbulos cerebrales de las lesiones corticales**

Lóbulos	Frontal d	Parietal Iz	Parietal d	Temporal Iz	Temporal d
Gemelo A	0	1	1	1	1
Gemelo B	1	1	1	0	0

de forma independiente, ya que por un lado no hay evidencia de mosaicismo ni problemas perinatales graves para explicar la discordancia. Las lesiones corticales y los nódulos corticales de diferente localización se pueden explicar a través de un trastorno de migración diferente durante la embriogénesis que da anomalías de diferenciación y división donde probablemente juegan un papel importante factores intrauterinos. La hipótesis de un segundo impacto de Knudson que pro-

pone dos impactos necesarios para alterar los dos alelos del gen supresor tumor, donde el primer impacto es hereditario y presente en todas las células. Este primer impacto no tiene efecto debido a su segundo alelo compensador para esta pérdida tumoral. El problema sucede cuando el segundo alelo es impactado por una segunda mutación y se pierda la función de supresión tumoral. La presencia o no de este segundo impacto es un evento casual y podría explicar la discor-

dancia en su expresión clínica aun en gemelos monocigóticos.

Esto, asimismo, explicaría la diferencia en la localización por un trastorno de migración dispar; y que la presencia de lesiones corticales mediales en ambos lóbulos temporales, daría como resultado descargas epileptógenas, desarrollo de síndrome de West y posterior evolución a síndrome de Lennox Gastaut como un mayor deterioro de la capacidad intelectual, ya que el gemelo B, menos afectado, mostró lesiones parietales y frontales, pero no así los lóbulos temporales. Esto difiere de algunos otros reportes donde se le da un mayor poder predictivo solamente al tamaño y número de las lesiones; sin embargo, en nuestro caso más que esta carga lesional, fue la localización que hace la diferencia.

Estos datos confirman que los túberes corticales son epileptogénicos y que su expresión está influida por la maduración cortical regional.

## CONCLUSIÓN

Factores independientes de la mutación TSC2 participan en las diferentes expresiones clínicas.

El gen de supresión tumoral en su secuencia de segundo impacto juega el papel "casual" preponderante. La localización de lesiones en el lóbulo temporal son determinantes en el desarrollo y severidad de las descargas epilépticas, así como de la presencia de autismo más que la cantidad y tamaño de éstas.

La presencia de espasmos infantiles es el factor de mayor riesgo para desarrollar autismo y retardo mental.

## REFERENCIAS

1. Gomez MR, Kruntz NL, Westmoreland BF. Tuberous sclerosis, early onset of seizures, and mental subnormality: a study of discordant homocygous twins. *Neurology* 1982; 32: 604-11.
2. Sepp T, Yates JRW, Green AJ. Loss of heterozygosity in tuberous sclerosis hamartomas. *J Med Genet* 1996; 33: 962-4.
3. Bolton P, Park R, Griffiths P, Higgins NP. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain* 2002; 125: 1247-55.
4. Goodman M, Iam S, Engel A, et al. Cortical tuber count: a biological marker indicated neurologic severity of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 1997; 12: 85-90.
5. Ayala Humprey, Nicholais J, Higgins P, Yates JRW, Bolton PF. Monocytotic twins with tuberous sclerosis discordant for the severity of developmental deficits. *Neurology* 2004; 62: 795-8.
6. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 820-3.
7. Northrup H, Wheless JW, Bertin TK, Lewis RA. Variability of expression in sclerosis. *J Med Genet* 1993; 30: 41-3.
8. Hamano S, Tanaka M, Imai M, Nara T, Maekawa K. Topography, size and number of cortical tubers in tuberous sclerosis with West syndrome. *No to Hattatsu* 1998; 30(2): 152-8.
9. Topographic comparative study of magnetic resonance imaging and electroencephalography in 34 children with tuberous sclerosis. *Epilepsia* 1990; 31(6): 747-55.
10. Doherty C, Goh S, Young Poussaint T, Erdag N, Thiele EA. Prognostic significance of tuber count and location in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2005; 20(10): 837-41.

