



Artículo disponible en:
www.sietediasmedicos.com

Evaluación y acreditación en:
www.aulamayo.com

Cada tema está acreditado por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries-Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con **0,2 créditos**



TEMA 4 ENFERMEDADES RARAS

Esclerosis tuberosa

X. Herranz Pérez, Ll. Sánchez Sitjes

Capio Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vallés (Barcelona).

Universitat Internacional de Catalunya

Objetivos de aprendizaje

- ▶ Saber diagnosticar la esclerosis tuberosa.
- ▶ Identificar los riesgos de transmisión a la descendencia.
- ▶ Conocer los aspectos básicos del tratamiento.
- ▶ Discernir cómo debe realizarse el seguimiento de la enfermedad.

Generalidades

La esclerosis tuberosa es una enfermedad hereditaria caracterizada por unas lesiones tumorales llamadas «hamartomas» y localizadas en el cerebro, la piel, los ojos, el corazón, los pulmones y los riñones. Tiene un patrón hereditario autosómico dominante y está causado por mutaciones inactivantes tanto en el gen *TSC-1* como en el *TSC-2*. El producto de estos genes son las proteínas hamartina y tuberina, que forman un dímero que inhibe la enzima mTOR (*mammalian target of rapamycin*), una molécula implicada en la síntesis proteica y el crecimiento celular.

Se desconoce la prevalencia exacta de la enfermedad; se estima que se sitúa entre 1/6.000 y 1/20.000, según las series.

El término «complejo de esclerosis tuberosa» se utiliza para enfatizar la variabilidad de los rasgos clínicos.

Bases genéticas y moleculares

La enfermedad se debe a una mutación de la línea germinal y somática. Su patrón de herencia es autosómico dominante y aproximadamente dos tercios de los casos son debidos a nuevas mutaciones. Existe una amplia va-

riabilidad en la expresión clínica, pero no se han documentado casos de no penetrancia (pacientes con mutaciones sin expresividad clínica). La esclerosis tuberosa está causada por mutaciones inactivantes en el gen *TSC-1*, localizado en el cromosoma 9, y el *TSC-2*, localizado en el cromosoma 16. El primero codifica la proteína hamartina y el segundo la proteína tuberina. La unión de factores extracelulares de crecimiento (incluida la insulina) a los receptores de membrana desencadena una serie de pasos hasta la fosforilación de la tuberina. La fosforilación reduce la acción inhibitoria que el complejo hamartina-tuberina ejerce sobre una pequeña enzima, la GTPasa Rheb del complejo enzimático mTOR; éste, a través de un complejo de metabolismo intermedio, es un promotor de la síntesis proteica y el crecimiento celular. A diferencia de los factores de crecimiento, la hipoxia o el bajo nivel energético celular impiden la fosforilación de la tuberina y, por tanto, permiten el efecto inhibitorio del complejo sobre el mTOR, lo que disminuye la síntesis proteica. Es decir, el complejo hamartina-tuberina es un regulador negativo del crecimiento celular. Por tanto, su defecto facilita la proliferación celular descontrolada y la aparición de tumores (figura 1).

ENFERMEDADES RARAS

Xavier Herranz Pérez

Servicio de Medicina Interna.
Hospital General de Catalunya.
Sant Cugat del Vallés (Barcelona)

Hiperamoniemia

Enfermedad de Fabry

Enfermedad de Niemann-Pick C

Esclerosis tuberosa

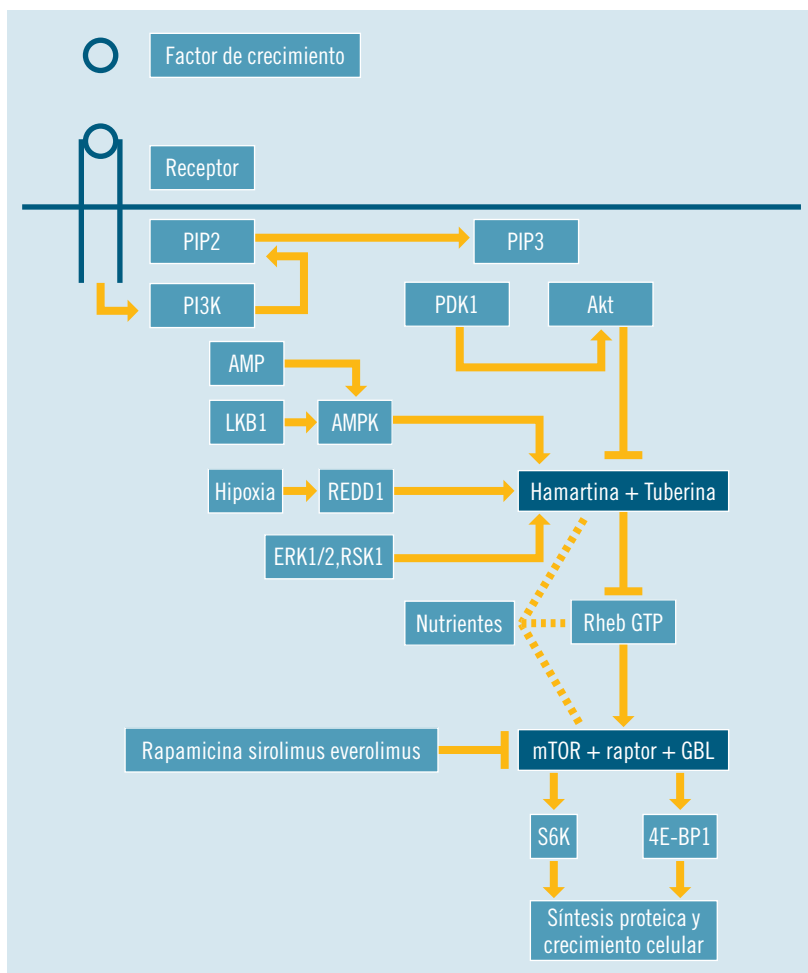


Figura 1. Esquema de la vía mTOR

Como su propio nombre indica, el complejo mTOR es inhibido por el fármaco inmunosupresor rapamicina. En modelos murinos de esclerosis tuberosa, la rapamicina y sus análogos inhiben el crecimiento de hamartomas. Varios estudios sugieren que los casos esporádicos por mutaciones del gen *TSC-2* presentan con mayor frecuencia retraso mental, epilepsia grave y tumores renales; por tanto, se trata de un fenotipo globalmente más agresivo. En cambio, en los pacientes con historia familiar, es este patrón el que marca el pronóstico, en lugar del *locus* mutado. Una minoría de casos con fenotipo más leve pueden deberse a mosaicismos somáticos (no todas las células del organismo presentan la mutación, puesto que ésta se ha producido en el desa-

rollo embrionario o incluso más adelante en una sola línea celular).

Manifestaciones clínicas

Convulsiones

La afectación sistémica conlleva un amplio elenco de manifestaciones clínicas; la presentación más habitual es en forma de convulsiones en la infancia, particularmente espasmos infantiles. Otras formas de epilepsia pueden ser las crisis parciales y generalizadas, las crisis atónicas (*drop-attacks*) y la epilepsia mioclónica. Hasta el 80% de los niños con esclerosis tuberosa son epilépticos. La tasa de retraso mental en niños con la enfermedad alcanza el 40%, y la mayoría de las veces el retraso es grave (coeficiente intelectual inferior a 21). Hay una estrecha asociación

entre retraso mental y epilepsia; padecer epilepsia antes de los 12 meses de vida es un factor de riesgo muy importante. Los trastornos conductuales son muy comunes en los pacientes con esclerosis tuberosa, sobre todo los trastornos del espectro autista y el déficit de atención-hiperactividad.

Lesiones cerebrales

Las lesiones más comunes son los tuberomas en el córtex cerebral y los nódulos subependimarios que se localizan en los ventrículos laterales. Histológicamente, los tuberomas son áreas de córtex desorganizado sin la arquitectura normal laminada. Un dato constante es la presencia de grandes células semejantes a astrocitos pero que presentan marcadores moleculares tanto de glía como de neurona.

Los nódulos subependimarios constituyen una mezcla de estroma vascular con células similares a las descritas en los tuberomas. Los individuos con retraso mental tienden a tener más tuberomas que los de inteligencia normal; los trastornos del espectro autista se asocian a tuberomas en el lóbulo temporal. Los nódulos subependimarios habitualmente permanecen estables a lo largo del tiempo, e incluso pueden calcificarse, pero también tienen potencial de desarrollar un astrocitoma gigante subependimario, que causa hidrocefalia obstructiva hasta en un 10% de los pacientes.

Lesiones cutáneas

Son características las máculas hipopigmentadas en el tronco y las piernas; están presentes en el nacimiento o aparecen en la primera infancia, y se pueden evidenciar más fácilmente utilizando luz ultravioleta (lámpara de Wood). Lesiones similares en el cuero cabelludo se asocian con mechones de pelo hipopigmentado (poliosis).

La mayoría de los pacientes a los 5 años de edad ya han desarrollado angiofibromas en la cara, en forma de múltiples pápulas de color carne o rojizo, típicamente en la nariz, los surcos nasolabiales, las mejillas y la barbilla. Los

Tabla 1. Criterios diagnósticos de esclerosis tuberosa (año 2000)

Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> • Angiofibromas faciales o placa frontal • Fibromas ungueales o periungueales no traumáticos • Manchas hipomelanóticas (tres o más) • Placas cutáneas rugosas como cuero sin curtir (<i>peau de chagrin</i>) • Hamartomas retinianos nodulares múltiples • Túberes corticales • Nódulos subependimarios • Astrocitoma subependimario de células gigantes • Rabdomioma cardíaco, único o múltiple • Linfangiomatosis pulmonar* • Angiomiolipoma renal* 	<ul style="list-style-type: none"> • Piqueteado múltiple (<i>pits</i>) en el esmalte dentario • Pólipos rectales hamartomatosos (confirmación histológica) • Quistes óseos (confirmación radiográfica) • Tractos migratorios en la sustancia blanca cerebral** • Fibromas gingivales • Hamartoma no renal (confirmación histológica) • Placa acrómica en la retina • Lesiones cutáneas «en confeti» • Quistes renales múltiples (confirmación histológica)

*Cuando estos dos criterios están presentes, se requiere la presencia de otros factores del complejo de esclerosis tuberosa para hacer un diagnóstico definitivo. **Cuando se dan de forma conjunta displasia cortical cerebral y tractos migratorios cerebrales en la sustancia blanca, deberán contabilizarse como un solo criterio más que como dos criterios separados.

Diagnóstico. Definitivo: dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores. Probable: un criterio mayor y uno menor. Posible: un criterio mayor o dos o más criterios menores.

parches de Shagreen, nevos sobreelavados de tejido conjuntivo de color marrón oscuro o carne, se desarrollan en la parte baja de la espalda. Los fibromas ungueales y gingivales son frecuentes en adultos jóvenes con esclerosis tuberosa. Algunos adultos desarrollan hipopigmentaciones «en confeti» en los miembros.

Lesiones oculares

Pueden presentarse hamartomas astrocíticos retinianos en la mitad de los pacientes.

Manifestaciones viscerales

Los rabdomiomas cardíacos son habituales en los neonatos, pero tienden a la regresión y apenas se observan en la edad adulta. Suelen ser asintomáticos y su interés radica en el diagnóstico prenatal.

Los angiomiolipomas renales (tumores compuestos por vasos sanguíneos, músculo liso y grasa) suelen ser asintomáticos pero conllevan riesgo de hemorragia. También pueden localizarse en el hígado, pero no tienen implicaciones clínicas porque no provocan hemorragias.

Los pacientes con esclerosis tuberosa tienen un mayor riesgo de sufrir tumores renales (estimado en el 3%). Los quistes renales son frecuentes y generalmente asintomáticos. Existe una asociación entre esclerosis tuberosa y riñón poliquístico, debido a que el gen *TSC-2* es contiguo al *PKD1*; esta asociación implica progresión a enfermedad renal terminal.

En el pulmón se observa una linfangioleiomiomatosis, con el resultado de un reemplazo de tejido sano por numerosos quistes con proliferación difusa de músculo liso. Es excepcional en varones.

En el ovario se observa una mayor incidencia de hamartomas. También se ha descrito una mayor incidencia de hipotiroidismo.

Diagnóstico

El diagnóstico de esclerosis tuberosa se basa en los datos clínicos y radiográficos y se determina mediante los criterios recogidos en la tabla 1. Debe ponerse énfasis en los criterios mayores, puesto que la presencia de dos de ellos permite establecer un diagnóstico

definitivo. Los criterios menores son mucho menos específicos, por lo que hay que ser cauto al utilizarlos. En caso de que no se cumplan los criterios pero la sospecha sea alta, la historia familiar es un factor fundamental, y puede justificar la realización de un estudio genético para completar el estudio del paciente y su familia.

Consejo genético

Como ya se ha comentado, el complejo de esclerosis tuberosa se transmite de forma autosómica dominante, de modo que el riesgo de transmisión de padres afectados a sus hijos es del 50%, independientemente del sexo de los hijos. En la práctica, dos de cada tres casos se observan en pacientes sin antecedentes familiares debidos a una neomutación. Sin embargo, no se puede afirmar que los padres padezcan la alteración sin un exhaustivo examen clínico para detectar formas paucisintomáticas, con el consiguiente riesgo de transmisión a otros descendientes. Cuando se detecta un caso es conveniente realizar el estudio genético y, una vez determinada la mutación, estudiar a los progenitores. Si ningún padre está ad (incluso tras estudio genético), el riesgo de tener otro hijo afectado se estima en un 1-2% debido al fenómeno de mosaicismo germinal. Los hermanos de un paciente afectado con algún progenitor también afectado tienen un 50% de probabilidades de presentar la mutación. Los hermanos no afectados no tienen riesgo de transmitir la enfermedad a su descendencia.

Diagnóstico prenatal

Se puede realizar diagnóstico prenatal tras un consejo genético. En caso de conocerse la mutación familiar, puede realizarse un estudio genético sobre muestras de biopsia coriónica o de líquido amniótico. Siempre debe recordarse que las manifestaciones clínicas varían de una persona a otra incluso si presentan la misma mutación. Si la mutación no se conoce, el diagnóstico prenatal se puede realizar, con menor fiabilidad, mediante ecografía cardíaca fetal (rabdomiomas) y resonancia

Tabla 2. Exploraciones complementarias según consenso clínico		
Órganos afectados o sintomatología clínica	Prueba	Indicación
Lesiones intracraneales	TC o RMN	Confirmación del diagnóstico En caso de sospecha de astrocitomas subependimarios Frecuencia: cada 1-3 años en los niños y más espaciada en los adultos
Epilepsia	Electroencefalograma	Evaluación de las convulsiones
Desarrollo y comportamiento	Evaluaciones adaptadas a la edad	En el momento del diagnóstico Repetición de las pruebas en los niños con impedimentos, en edad preescolar y en los momentos de transición
Piel	Examen, incluida la inspección con lámpara de Wood	Evaluación diagnóstica inicial
Ojos	Fondo de ojo	Confirmación del diagnóstico
Corazón	Ecocardiograma	Confirmación del diagnóstico en niños Síntomas sugestivos de rabdomioma
	Electroencefalograma	En el momento del diagnóstico, como estudio básico Arritmia Antes de una intervención quirúrgica
Pulmones	TC torácica	En las mujeres adultas asintomáticas, como única investigación En las mujeres con linfangioleiomiomatosis sintomática, cada 6-12 meses
	Pruebas funcionales pulmonares	En las mujeres con linfangioleiomiomatosis sintomática, cada 6-12 meses
Riñones	Ecografía renal	En todos los niños recién diagnosticados En los niños mayores y los adultos, cada 1-3 años
	Pruebas funcionales renales	En niños con enfermedad poliquística renal En los adultos con afectación renal importante

RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

magnética (RM) cerebral a partir de la semana trigésima de gestación. En ocasiones se observan en una ecografía prenatal rabdomiomas cardiacos; en tal caso, se debe realizar una RM cerebral y practicar amniocentesis para la secuenciación de los genes *TSC1* y *TSC2*.

Estudio genético

Si no es posible identificar la mutación clave, existen otras técnicas para determinar grandes deleciones o duplicaciones. En alrededor del 70-75% de los casos la mutación responsable corresponde a una mutación exónica o intrónica o a una inserción o deleción de estos genes. El 5% de las veces se

debe a una deleción de gran tamaño (más raramente una duplicación) con la que se eliminan diversos exones del gen. Actualmente, en un 20% de los casos la mutación no puede ser detectada en los dos genes estudiados. El estudio molecular de pacientes y familiares, afectados o no, aporta un mayor conocimiento sobre la enfermedad, por lo que es recomendable practicarlo. La secuenciación de los 23 exones del gen *TSC1* y de los 41 exones del gen *TSC2* se efectúa mediante la técnica de cromatografía líquida. La anomalía se detecta mucho más en el segundo gen (70%) que en el primero (30%). Cuando en una familia existen diversos casos y no es

posible determinarla mediante esta técnica, está indicado practicar un estudio de microsátélites. Con el avance en el conocimiento del material genético y su regulación, especialmente por los intrones, en los próximos años se avanzará en el diagnóstico y conocimiento del complejo de esclerosis tuberosa.

Tratamiento

Por el momento, la esclerosis tuberosa no tiene un tratamiento etiológico. Es importante llevar a cabo un seguimiento estrecho e instaurar un tratamiento precoz de las manifestaciones clínicas. Las convulsiones se tratan con antiepilépticos, fundamentalmen-

te con vigabatrina; en pacientes con resistencia a la terapia con múltiples fármacos, se puede indicar un tratamiento quirúrgico, como en los casos de astrocitomas gigantes subependimarios, aunque la Food and Drug Administration de Estados Unidos ya ha aprobado la indicación de inhibidores de la vía mTOR. En pacientes con angiomiolipomas sintomáticos mayores de 3,5 cm, está indicada la quimioembolización selectiva. El tratamiento de la linfangioleiomiomatosis en el paciente con esclerosis tuberosa es similar al que recibe el paciente sin ésta; en casos graves pueden estar indicados los progestágenos, la ooforectomía o el trasplante pulmonar. Se ha constatado que las pacientes sin esclerosis tuberosa con linfangioleiomiomatosis pueden tener angiomiolipomas y sus células patológicas presentan alteraciones en los genes *TSC1* o *TSC2*, de manera que se pueden considerar mutaciones somáticas o formas parciales del complejo de esclerosis tuberosa. Al igual que sucede con los angiomiolipomas, existen diferentes estudios que demuestran la eficacia de los inhibidores de la vía mTOR, pero todavía no existe una indicación formal. Los angiofibromas cutáneos se tratan habitualmente con láser de CO₂, pero en la actualidad también se está recurriendo a la aplicación de pomadas con inhibidores de la vía mTOR; aunque los resultados clínicos son buenos, de momento el uso de estas pomadas no se ha extendido debido a su alto coste.

RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

- La esclerosis tuberosa afecta fundamentalmente al sistema nervioso central, la piel y los riñones. Existen formas paucisintomáticas que tardan en diagnosticarse.
- No existe una clara correlación ente el fenotipo y el genotipo. Se trata de un trastorno autosómico dominante, por lo que la probabilidad de transmitirlo es del 50%. Se debe ofrecer consejo genético a las familias con un miembro afectado.
- Con un tratamiento adecuado de las complicaciones, la supervivencia es similar a la de la población general.

Seguimiento

La tomografía computarizada (TC) craneal en niños y adolescentes asintomáticos se ha de realizar con una periodicidad de 1 a 3 años, mientras que en los adultos se espacia a cada 5 años. De existir nódulos subependimarios, la frecuencia con que se realice esta prueba dependerá de la velocidad de crecimiento. Ello no excluye que, en caso de aparición de nuevos síntomas, deba practicarse antes, en especial en pacientes con nódulos ya conocidos.

El electroencefalograma se indicará en los pacientes con convulsiones o retraso mental. En pacientes sin lesiones renales previas, se realiza una TC o una ecografía cada 1-3 años. En caso de angiomiolipomas menores de 3,5 cm, está indicado practicar una ecografía cada 6 meses. En los pacientes con múltiples tumores detectados por ecografía, debe realizarse seguimiento mediante TC o RM.

El ecocardiograma y el electrocardiograma son las técnicas de elección para el seguimiento cardiológico. Debe efectuarse un ecocardiograma en caso de síntomas cardiacos o detección previa de un rabdomioma. Se ha descrito una mayor incidencia de arritmias en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa.

A partir de los 18 años está indicado practicar una TC de alta resolución en toda mujer con complejo de esclerosis tuberosa. En caso de afectación pulmonar conocida, se recomienda efectuar pruebas funcionales cada 6-12 meses y una TC de alta resolución con una periodicidad de 1-3 años.

En pacientes adultos asintomáticos no es necesario efectuar un control oftalmológico periódico, pero en caso de alteraciones visuales es necesario tener en cuenta la presencia de lesiones específicas de la enfermedad (tabla 2). ■