

Esclerosis Tuberosa

1. INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Tuberosa (ET) es una enfermedad rara de origen genético consistente en el crecimiento de tumores benignos (hamartomas), y malformaciones en uno o varios órganos: piel, cerebro, riñones, corazón, ojos, pulmones, dientes, etc.

La afectación es muy variable, desde únicamente pequeñas alteraciones cutáneas hasta retraso mental importante y problemas en múltiples órganos. (este fenómeno se denomina “expresividad variable”).

2. ETIOPATOGENIA

El origen de la enfermedad radica en la alteración de unos genes (TSC1 o TSC2) que contienen información para la creación de unas proteínas que controlan el crecimiento adecuado de las células.

Normalmente, la división de las células está controlada de una manera estricta. Se crean nuevas células para reemplazar las viejas o para desempeñar nuevas funciones. Las células que están dañadas o que ya no se necesitan mueren para dar paso a las células de reemplazo sanas. Si se altera el equilibrio de división y muerte celular, se puede formar un tumor.

Estos genes, al ser anómalos, no regulan el desarrollo correcto de las células y, por tanto, existe tendencia a la aparición de células aumentadas de tamaño (tumores benignos) que no cumplen bien su función para constituir un órgano maduro y sano.

Es como si se perdiera el control del director de una orquesta y cada músico tocara su instrumento sin tener en cuenta los demás.

La ET se hereda de forma autosómica dominante, es decir, si uno de los progenitores presenta la alteración genética, cada hijo tiene el 50% de posibilidades de heredar la enfermedad. Esto no significa que la mitad de la descendencia la

herede y la otra no, sino que cada hijo, de manera independiente, puede heredarla con un 50% de probabilidad.

A pesar de ser una enfermedad hereditaria, aproximadamente el 60% de los casos son esporádicos, es decir, de aparición espontánea, sin que ninguno de los progenitores tengan la enfermedad. Esto se debe a que aparecen nuevos errores (mutaciones) en los genes de las células germinales que formarán el nuevo embrión (óvulo o espermatozoide).

Actualmente hay disponibilidad de pruebas de ADN para cualquiera de los dos genes (TSC1 o TSC2) que pueden causar esta enfermedad.

Si uno de los progenitores presenta la alteración genética, cada hijo tiene el 50% de posibilidades de heredar la enfermedad.

3. CLÍNICA

Esta enfermedad es una de un grupo de enfermedades llamadas síndromes neurocutáneos puesto que las principales alteraciones abarcan la piel y el cerebro pero también pueden existir alteraciones en otros órganos (riñón, corazón, pulmón etc).

Las lesiones cutáneas principales son :

- Áreas de piel que son blancas (debido a falta de pigmento) y que tienen aspecto ya sea de hoja de fresno o confetti
- Parches rojos en la cara que contienen muchos vasos sanguíneos (adenoma sebáceo)
- Parches de piel elevados con una textura de cáscara de naranja (manchas con textura de papel de lija), con frecuencia en la espalda

La lesión cerebral más importante es la presencia de tumores en la corteza cerebral (tubers corticales) que originan:

- Retrasos en el desarrollo
- Retraso mental
- Crisis epilépticas

Las alteraciones que se producen en el riñón se deben a la formación de lesiones con

grasa, músculo liso y vasos sanguíneos tortuosos que tienen mucho riesgo de sangrar (angiomiolipomas) o bien de comprimir el tejido renal sano; asimismo en el pulmón pueden existir unas lesiones (linfangioleiomiomatosis) que presionan el tejido pulmonar sano y que pueden ocasionar falta de oxigenación (insuficiencia respiratoria).

Los síntomas de la esclerosis tuberosa varían de una persona a otra. Algunas personas tienen inteligencia normal y no presentan convulsiones ni crisis epilépticas; mientras que otras tienen discapacidades intelectuales o crisis epilépticas difíciles de controlar.

4. PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO

Desafortunadamente, no existe cura para la esclerosis tuberosa y debido a que la enfermedad puede diferir de una persona a otra, el tratamiento se basa en los síntomas que esta enfermedad provoca.

Recientemente numerosas investigaciones han permitido realizar ensayos clínicos con tratamientos farmacológicos (inhibidores de m-TOR como la Rapamicina o el Everólimus) basados en frenar el

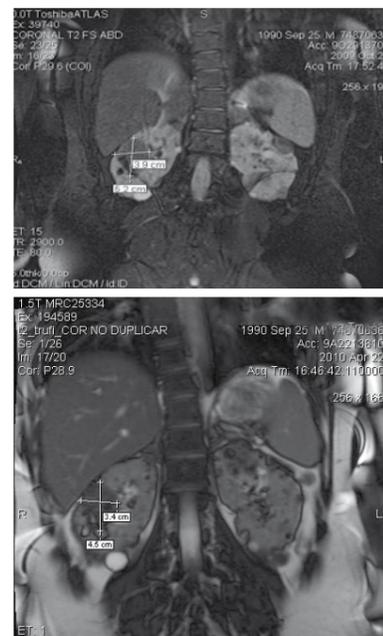


Figura 1. Diagnóstico genético prenatal de una familia con poliquistosis renal autosómica recesiva. El análisis indirecto permitió identificar los haplotipos de riesgo materno y paterno ligados a la enfermedad. En esta familia ambos haplotipos de riesgo son idénticos (representados por la barra negra) lo que indica que podría existir consanguinidad entre los padres. El análisis directo permitió identificar una mutación nonsense [cambio de aminoácido leucina (Leu=TAA) a codón stop (TGA)] en el gen PKHD1.

control desmesurado de las células, lo que permitiría estabilizar las lesiones existentes y en algunos casos que éstas se volvieran más pequeñas.

Es como si se lograra coordinar al director de orquesta y que cada músico tocara su instrumento en sintonía con los demás.

Se abre de este modo una perspectiva de futuro para abarcar el tratamiento de la enfermedad más allá de los síntomas que origina puesto que éste actuaría en todos los órganos alterados.

Las principales alteraciones abarcan la piel y el cerebro pero también pueden existir alteraciones en otros órganos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Crino PB, Nathanson KL, Petri Henske E. The tuberous sclerosis complex, 2006; NEJM 355: 1345-1356.
2. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR et al. Efficacy and safety of Sirolimus for angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex and linfangioleiomyomatosis. ASN, San Diego, Nov 2006.
3. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. N Eng J Med, 2008; 358: 140-151.



Figura 2. Disminución del volumen de un angiomiolipoma renal tras 2 años de tratamiento con inhibidores de mTOR.