

# Esclerosis Tuberosa



## DRA. LAIA SANS

Nefróloga adjunta del servicio de Nefrología del Hospital del Mar con especial dedicación a las enfermedades renales de origen genético.

## INTRODUCCIÓN

El Complejo de Esclerosis Tuberosa (CET) es un síndrome neurocutáneo con afectación multisistémica de causa genética. Se caracteriza por la aparición de tumores benignos en distintos órganos, principalmente en el cerebro, piel, corazón, riñones y pulmón. La enfermedad afecta a 1/ 6.000 – 10.000 recién nacidos vivos (1).

La enfermedad es debida a mutaciones en los genes *TSC1* (9q34) o *TSC2* (16p13) que codifican para las proteínas hamartina y tuberina respectivamente. La herencia es autosómica dominante (cada hijo de un paciente afecto tiene un riesgo del 50% de heredar la mutación) pero con una expresividad variable. El gen *TSC1* causa la enfermedad en un porcentaje menor de casos dando lugar a una afectación menos grave. Dos tercios de las mutaciones son esporádicas y 1/3 heredadas. El resultado de una mutación en *TSC1* o *TSC2* trae como consecuencia una sobreactivación del complejo mTOR, lo que conduce a la aparición de lesiones (hamartomas) en diferentes órganos del cuerpo.

## DIAGNÓSTICO Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico se realiza mediante estudio genético o en base a criterios clínicos según las recomendaciones del Consenso internacional de CET realizado en 2012.

Respecto al estudio genético, la identificación de una mutación patogénica en el gen *TSC1* o en el *TSC2* es suficien-

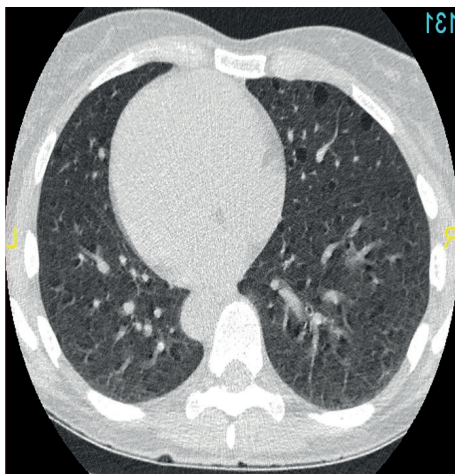
te para establecer un diagnóstico de CET. Es importante tener en cuenta que en un 10-25% de pacientes con CET no se puede identificar la mutación, por lo que la no identificación de una mutación no excluye el diagnóstico de CET.

En cuanto a los criterios clínicos, el diagnóstico de CET será:

- **Definitivo:** 2 criterios mayores\* o 1 criterio mayor con  $\geq 2$  criterios menores
- **Posible:** 1 criterio mayor o  $\geq 2$  criterios menores



**Figura 1.** Imagen de TAC abdominal con angiomiolipoma de 4,43 cm en el riñón derecho.



**Figura 2.** Imagen de TAC torácico con afectación característica de linfangioleiomiomatosis en una paciente con CETw

En la tabla 1 se recogen los criterios clínicos mayores y menores de la enfermedad

**TABLA 1. CRITERIOS CLÍNICOS  
CONSENSO INTERNACIONAL CET**

**CRITERIOS MAYORES:**

1. Máculas hipopigmentadas ( $\geq 3$  de al menos 5 mm de diámetro).
2. Angiofibromas ( $\geq 3$ ) o placas fibrosas cefálicas.
3. Fibromas ungueales ( $\geq 2$ ).
4. Placas de shagreen.
5. Hamartomas retinianos múltiples.
6. Displasias corticales (incluye túberes y líneas de sustancia blanca de migración radial).
7. Nódulos subependimarios.
8. Astrocitoma subependimario de células gigantes.
9. Rabdomioma cardíaco.
10. Linfangioleiomiomatosis.
11. Angiomiolipomas  $\geq 2$ .

**CRITERIOS MENORES:**

1. Lesiones en piel en confeti.
2. Piqueteado en el esmalte dentario  $\geq 3$ .
3. Fibromas intraorales  $\geq 2$ .
4. Manchas acroómicas retinianas.
5. Quistes renales múltiples.

\*Nota: La presencia de linfangioleiomiomatosis y angiomiolipomas conjuntamente se considera un solo criterio mayor.

En estos criterios clínicos diagnósticos quedan recogidas las principales manifestaciones de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad difieren en función de la edad del paciente. La sospecha clínica de la enfermedad en la etapa prenatal viene fundamentalmente ligada a la afectación cardíaca en forma de rabdomioma o a la presencia de lesiones en el parénquima cerebral sugestivas de CET. En el periodo postnatal la sospecha diagnóstica suele ir ligada al debut de una epilepsia (espasmos epilépticos en menores de 1 año o crisis focales) y a la afectación dermatológica. En cambio en adultos, la principal sintomatología que puede hacer sospechar el diagnóstico es el hallazgo casual en una prueba de imagen de angiomiolipomas sobre todo renales (pero también extrarenales) o bien por un sangrado de los mismos, el hallazgo de un patrón intersticial en la radiografía de tórax (o TAC con quistes pulmonares) asociado o no a disnea en el contexto de una lingangioliomiomatosis, las lesiones dermatológicas o también el debut de una epilepsia.

### SEGUIMIENTO ESTRUCTURADO

Ante las manifestaciones multisistémicas de la enfermedad, es especialmente importante asegurar un seguimiento protocolizado y estructurado de estos pacientes, con una búsqueda activa de nuevas manifestaciones de la enfermedad y una adecuada monitorización de las manifestaciones ya existentes. Para ello, en muchos centros se ha identificado la necesidad de crear unidades multidisciplinarias en las que participan los distintos

especialistas implicados en el cuidado de estos pacientes (cardiólogos, dermatólogos, genetistas, nefrólogos, neumólogos, neurólogos, neurocirujanos, oftalmólogos, psiquiatras, radiólogos, urólogos). El adecuado funcionamiento de estas unidades facilitará el seguimiento y la coordinación de las exploraciones complementarias a realizar, y permitirá unificar decisiones en cuanto a los tratamientos a instaurar. Además, para los pacientes será de gran ayuda el poder identificar en la estructura de estas unidades a un médico coordinador que podrá asumir el papel de médico referente.

En el momento del diagnóstico los pacientes deberán ser evaluados por cada uno de los especialistas responsables, lo que permitirá una valoración global de la afectación sistémica de la enfermedad. La periodicidad de los controles posteriores específicos, dependerá de la edad del paciente y de la afectación basal en el momento del diagnóstico.

### TRATAMIENTO

En los últimos años se han producido grandes avances terapéuticos gracias a un mayor conocimiento en los mecanismos implicados en la fisiopatología del CET. Esto ha provocado un cambio en el paradigma del tratamiento de estos pacientes. Históricamente, a estos pacientes se les ofrecía fundamentalmente tratamiento sintomático y de las complicaciones ligadas a la enfermedad. Pero la implicación de la vía de señalización mTOR en la patogenia de la enfermedad, y la disponibilidad de fármacos inhibidores de esta vía de señalización, ha permitido poder ofrecer

## Las manifestaciones clínicas de la enfermedad difieren en función de la edad del paciente

un tratamiento farmacológico previo a la aparición de síntomas ligados a las manifestaciones de la enfermedad. La realización de varios ensayos clínicos ha demostrado un efecto beneficioso con inhibidores de mTOR (everoliums) en pacientes con astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA) asintomáticos, en angiomiolipomas renales de gran tamaño con riesgo de sangrado, en epilepsia refractaria y en el contexto de una linfangioleiomiomatosis. El tratamiento sistémico con inhibidores de mTOR ha demostrado también mejoría en las manifestaciones cutáneas. Así, al arsenal terapéutico del que disponíamos hasta ahora (tratamiento farmacológico para la epilepsia, tratamiento quirúrgico para los SEGA sintomáticos en forma de hidrocefalia obstructiva, la embolización endovascular –más raramente cirugía– en los angiomiolipomas sangrantes...) se añade la disponibilidad del tratamiento con everolimus que juega un papel importante en la regresión de las manifestaciones multisistémicas del CET.

## CONCLUSIONES

El CET es una enfermedad multisistémica de causa genética y de herencia autosómica dominante. Afecta a distintos órganos como son el sistema nervioso central, la piel, los riñones, los pulmones, el corazón y los ojos principalmente. En los últimos años se han producido grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad, lo que ha permitido la introducción en el mercado de un nuevo tratamiento con beneficios clínicos claros en cuanto al control de los síntomas que puedan aparecer en relación a complicaciones ligadas a las distintas manifestaciones de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Northrup H., Koenig M.K., Pearson D.A., Au K.S. *Tuberous Sclerosis Complex*; 1993. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301399>. Accessed January 12, 2019.
2. Northrup H., Krueger D.A., 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):243-254. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
3. Krueger D.A., 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;49(4):255-265. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002.
4. Macaya A., Torra R. *Recommendations for the multidisciplinary management of tuberous sclerosis complex.* *Med Clin (Barc).* 2016;147(5). doi:10.1016/j.medcli.2016.04.004.
5. Franz D.N., Belousova E., Sparagana S., Bebin E.M., Frost M., Kuperman R. et al. *Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial.* *Lancet* 2013; 381 (9861): 125-32.
6. Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E., Zonnenberg B.A., Frost M., Belousova E. et al. *Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *Lancet* 2013; 381 (9869): 817-24.
7. French J.A., Lawson J.A., Yapici Z., Ikeda H., Polster T., Nabbout R. et al. *Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study.* *Lancet* 2016; 388 (10056): 2153-2163.