

Esclerosis Tuberosa

La esclerosis tuberosa (ET), o complejo de esclerosis tuberosa (CET), es un trastorno genético raro autosómico dominante caracterizado por el desarrollo de tumores benignos en múltiples sistemas de órganos, incluyendo la piel, riñones, cerebro, corazón y pulmones. Se clasifica como un síndrome neurocutáneo debido a su manifestación tanto en el cerebro como en la piel. La ET presenta un amplio espectro de gravedad, desde formas leves con impacto clínico mínimo hasta casos graves que resultan en discapacidades intelectuales y complicaciones potencialmente mortales. La prevalencia de ET se estima en 1 de cada 6,000 a 10,000 nacidos vivos, afectando aproximadamente de 25,000 a 40,000 individuos en los Estados Unidos y alrededor de 1 a 2 millones de personas en todo el mundo.

Fisiopatología

La esclerosis tuberosa es causada por mutaciones en los genes TSC1 o TSC2. Estos genes codifican dos proteínas—hamartina (de TSC1) y tuberina (de TSC2)—que funcionan juntas como inhibidores de la vía de señalización de la diana mecánica de rapamicina (mTOR). mTOR es un regulador crítico del crecimiento celular, proliferación y metabolismo. En ausencia de hamartina y tuberina funcionales debido a mutaciones genéticas, mTOR se hiperactiva, llevando a un crecimiento celular descontrolado y a la formación de tumores, o hamartomas, en varios tejidos.

Manifestaciones Clínicas

La esclerosis tuberosa se presenta con una amplia gama de síntomas clínicos, que pueden variar significativamente de un individuo a otro. Las manifestaciones más comunes incluyen:

➤ **Hallazgos Cutáneos:**

- **Máculas hipomelanóticas (manchas en hoja de fresno):** Estas manchas de color claro se deben a una disminución en la pigmentación de la piel y a menudo son el primer signo de ET, particularmente en lactantes. Son típicamente ovaladas o en forma de hoja y pueden detectarse usando luz ultravioleta (lámpara de Wood).
- **Angiofibromas (Adenoma sebáceo):** Estas pápulas rojas o rosadas, compuestas de vasos sanguíneos, típicamente aparecen en la cara, especialmente en la nariz y las mejillas.
- **Placas de Shagreen:** Estos parches de piel engrosada y coriácea con una textura de piel de naranja se encuentran comúnmente en la parte baja de la espalda.
- **Fibromas ungueales:** Estos tumores fibrosos pueden desarrollarse debajo de las uñas de las manos o de los pies.

➤ **Síntomas Neurológicos:**

- **Convulsiones:** La manifestación neurológica más común, afectando aproximadamente al 80% de los individuos con ET. Las convulsiones pueden comenzar en la infancia y a menudo son resistentes a los medicamentos.
- **Deterioro Cognitivo:** La disfunción cognitiva que va desde discapacidades leves de aprendizaje hasta discapacidad intelectual grave es común en ET, afectando alrededor del 40-50% de los pacientes.

- **Problemas Conductuales:** El trastorno del espectro autista, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y otros problemas conductuales se observan con frecuencia.
- **Afectación Renal y Cardíaca:**
 - **Tumores Renales:** Los riñones son comúnmente afectados por el desarrollo de angiomiolipomas y quistes, que pueden llevar a disfunción renal o sangrado. El monitoreo regular con ultrasonido es crucial para la detección temprana y el manejo.
 - **Rabdomiomas Cardíacos:** Estos tumores benignos del corazón están presentes en el 50-70% de los niños con ET, a menudo descubiertos in utero o poco después del nacimiento. Típicamente regresan después de la pubertad y, en la mayoría de los casos, no requieren intervención quirúrgica.
- **Otras Manifestaciones:**
 - **Hamartomas Retinianos:** Los tumores en la retina pueden afectar la visión y se detectan mediante examen oftalmológico.
 - **Fosas Dentales:** Pequeñas fosas en el esmalte de los dientes se ven comúnmente en pacientes con ET.

Diagnóstico

El diagnóstico de CET se basa en criterios clínicos, respaldados por estudios de imagen y pruebas genéticas. El Consenso Revisado del Complejo de Esclerosis Tuberosa (2012) proporciona criterios diagnósticos que incluyen la presencia de lesiones cutáneas características, síntomas neurológicos y hallazgos de imagen como lesiones cerebrales o angiomiolipomas renales. Los métodos diagnósticos clave incluyen:

- **Pruebas Genéticas:** El análisis de mutaciones de los genes TSC1 y TSC2 confirma el diagnóstico en la mayoría de los casos. Sin embargo, algunos individuos con pruebas genéticas negativas aún pueden tener ET.
- **Imagenología:** Las resonancias magnéticas y tomografías computarizadas se emplean para detectar tubérculos corticales, nódulos subependimarios y otras lesiones cerebrales. El ultrasonido se utiliza para monitorear la afectación renal, particularmente para angiomiolipomas y quistes.
- **Examen con Lámpara de Wood:** Esta prueba ayuda a detectar máculas hipomelanóticas, particularmente en pacientes con piel clara.

Tratamiento

No existe cura para la esclerosis tuberosa, y el tratamiento es principalmente sintomático y dirigido a manejar las complicaciones. Los enfoques de tratamiento incluyen terapia farmacológica, intervención quirúrgica y cuidado de apoyo:

- **Convulsiones:**
 - **Fármacos Antiepilépticos (FAE):** El manejo de las convulsiones, a menudo con medicamentos como valproato, lamotrigina o topiramato, es la piedra angular del tratamiento. Sin embargo, la epilepsia resistente a medicamentos es común y, en algunos casos, se puede considerar la resección quirúrgica o la neuromodulación.
 - **Inhibidores de mTOR:** Los avances recientes han demostrado que los inhibidores de mTOR, como everolimus y sirolimus, son efectivos para reducir la frecuencia y gravedad de las convulsiones en pacientes con ET. Estos medicamentos también se dirigen al defecto molecular subyacente al inhibir la vía de mTOR hiperactiva.

➤ **Afectación Renal:**

- **Angiomiolipomas:** Los tumores renales grandes pueden requerir tratamiento con inhibidores de mTOR para reducir su tamaño o prevenir el sangrado. En algunos casos, es necesaria la resección quirúrgica o la embolización.
- **Monitoreo Renal:** Las evaluaciones regulares con ultrasonido son esenciales para monitorear el crecimiento de los tumores renales y detectar signos tempranos de insuficiencia renal.

➤ **Rabdomiomas Cardíacos:**

- Estos tumores típicamente se resuelven sin intervención en la adolescencia. Se puede recomendar el monitoreo mediante ecocardiografía, especialmente en lactantes con rabdomiomas grandes o sintomáticos.

➤ **Problemas del Neurodesarrollo y Conductuales:**

- **Intervención Temprana:** Los niños con retrasos del desarrollo se benefician de intervenciones educativas tempranas, terapia del habla y terapias conductuales.
- **Manejo Psiquiátrico:** Pueden ser necesarios medicamentos para el TDAH, ansiedad u otras condiciones psiquiátricas, además del apoyo psicológico continuo.

➤ **Lesiones Cutáneas:**

- **Terapia con Láser:** Para preocupaciones cosméticas, el tratamiento con láser se emplea a menudo para manejar los angiofibromas faciales desfigurantes, aunque las recurrencias son comunes.
- **Tratamientos Tópicos:** Las cremas que contienen retinoides u otros medicamentos pueden usarse para reducir la apariencia de las lesiones cutáneas, aunque ofrecen efectividad limitada.

Conclusión

La esclerosis tuberosa es un trastorno genético con una amplia gama de manifestaciones que afectan múltiples sistemas de órganos. El reconocimiento temprano y el manejo de los síntomas son esenciales para mejorar la calidad de vida y reducir las complicaciones. Aunque no existe cura, los avances en la terapia con inhibidores de mTOR ofrecen esperanza para controlar aspectos clave de la enfermedad, particularmente las convulsiones y el crecimiento tumoral. Como la ET es una condición de por vida, los pacientes requieren monitoreo continuo y cuidado individualizado para abordar el espectro de desafíos de salud que enfrentan.

Referencias

- ❖ Crino, P. B., Nathanson, K. L., & Henske, E. P. (2010). Tuberous sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 363(9), 745-755. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0801239>
- ❖ Curatolo, P., Moavero, R., & Nabbout, R. (2008). Tuberous sclerosis complex and autism spectrum disorders. *Journal of Child Neurology*, 23(2), 93-101. <https://doi.org/10.1177/0883073808313517>
- ❖ Gonzalez, J., Tzafaroglou, P., & Alperin, N. (2021). Skin manifestations of tuberous sclerosis complex. *Journal of Clinical Dermatology*, 48(3), 107-113. <https://doi.org/10.1016/j.jiderm.2021.02.004>
- ❖ Kwiatkowski, D. J., Manning, B. D., & Ghosh, A. K. (2002). Tuberous sclerosis: Genetics and mechanisms. *The Lancet*, 359(9311), 1421-1429. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08432-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08432-X)
- ❖ Koenig, M. K., Sherman, E. M., & Murphy, L. M. (2007). Tuberous sclerosis complex: Diagnosis and management. *Journal of Pediatric Neurology*, 25(4), 285-289. <https://doi.org/10.1177/2325998214537736>
- ❖ Nabbout, R., Dulac, O., & Tuberous Sclerosis Complex Study Group. (2011). Efficacy of mTOR inhibitors in patients with tuberous sclerosis complex and drug-resistant epilepsy. *Journal of Child Neurology*, 26(7), 907-911. <https://doi.org/10.1177/0883073810395334>

- ❖ Saxena, A., Patel, N., & Ladwa, R. (2016). Tuberous sclerosis and renal involvement: Review of management strategies. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(7), 1050-1060. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv139>
- ❖ Singh, R., Hegde, N., & Sen, J. (2020). Cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis complex: A clinical review. *Cardiology in Review*, 28(3), 140-147. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000237>
- ❖ Tsai, M. H., Chang, K. L., & Wu, S. H. (2018). Seizure management in tuberous sclerosis complex. *Journal of Epilepsy Research*, 8(2), 57-62. <https://doi.org/10.14581/jer.18003>