

La Esclerosis Tuberosa



U.S. DEPARTMENT OF HEALTH
AND HUMAN SERVICES
Public Health Service
National Institutes of Health



La Esclerosis Tuberosa

¿Qué es la esclerosis tuberosa?

La esclerosis tuberosa—también llamada complejo de esclerosis tuberosa (CET o TSC, por su sigla en inglés)¹ es una enfermedad genética multi-sistémica poco común que causa tumores benignos en el cerebro y en otros órganos vitales tales como los riñones, el corazón, los ojos, los pulmones y la piel. Afecta comúnmente al sistema nervioso central y es el resultado de una combinación de síntomas, entre los que se encuentran convulsiones, retrasos en el desarrollo, problemas de conducta, anomalías de la piel y enfermedades renales.

El trastorno afecta a entre 25 mil a 40 mil individuos en los Estados Unidos y cerca de 1 a 2 millones de individuos en todo el mundo, y se estima que está presente en uno de cada 6 mil recién nacidos. El CET ocurre en todas las razas y grupos étnicos y en ambos sexos.

El nombre esclerosis tuberosa proviene de los crecimientos en el cerebro tipo tubérculo, es decir, en forma de raíz, que se calcifican con la edad y se vuelven duros o escleróticos. Este trastorno fue conocido alguna vez como epiloia

¹ La esclerosis tuberosa se conoce comúnmente como complejo esclerótico tuberoso (CET) en la literatura médica a fin de diferenciarla del Síndrome de Tourette, un trastorno neurológico no relacionado.

o enfermedad de Bourneville y fue identificado por un médico francés hace más de 100 años.

El CET puede presentarse en el nacimiento, pero las muestras del trastorno pueden ser sutiles y los síntomas completos pueden tomar un cierto tiempo para desarrollarse. Por lo tanto, el CET con frecuencia es desconocido y puede pasar desapercibido por años.

¿Qué causa el CET?

El CET es causado por defectos o mutaciones en dos genes, TSC1 y TSC2. Solamente uno de los genes necesita ser afectado para que ocurra el CET. El gen TSC1, descubierto en 1997, se encuentra en el cromosoma 9 y produce una proteína llamada hamartina. El gen TSC2, descubierto en 1993, se encuentra en el cromosoma 16 y produce la proteína llamada tuberina. Los científicos creen que estas proteínas actúan como supresores del crecimiento del tumor, agentes que regulan los procesos de proliferación y diferenciación celular, en los cuales las células nerviosas se dividen para formar las nuevas generaciones de células y adquirir características individuales.

¿Es hereditario el CET?

Aunque algunos individuos pueden heredar el trastorno de un padre que padezca de CET, la mayoría de los casos ocurren por mutaciones espontáneas. En estas situaciones, ninguno de los dos padres tiene el trastorno o el gen o los genes defectuosos. En cambio, el gen defectuoso ocurre primero en el individuo afectado.

En otros casos, el CET es un trastorno dominante autosómico, lo que significa que la enfermedad ocurre a consecuencia de un gen dominante. En esos casos donde se pasa de un padre al niño, sólo uno de los padres necesita tener el gen para producir la enfermedad en el niño. Si un padre posee el gen del CET, cada descendiente tiene 50 por ciento de probabilidad de desarrollar el trastorno. Los niños que heredan el CET pueden no tener los mismos síntomas que el padre que se lo transmitió y presentar una forma más suave o más severa del trastorno.

Algunos individuos adquieren el CET a través de un proceso llamado mosaicismo gonadal. Esto significa que los padres de estos pacientes no presentan defectos evidentes en los dos genes que causan el trastorno. Sin embargo, los padres pueden tener un niño que padezca de CET porque una parte de una de las células reproductoras de uno de los padres (el espermatozoides o los óvulos) puede contener la mutación genética sin que las otras células del cuerpo estén involucradas. En casos de mosaicismo gonadal, la prueba genética de una muestra de la sangre podría no revelar el potencial de transmisión de la enfermedad a los descendientes.

¿Cuáles son los signos y los síntomas del CET?

El CET puede afectar cualquiera o todos los sistemas del cuerpo, causando una variedad de signos y de síntomas. Las muestras del trastorno varían dependiendo de cuáles sistemas y órganos están involucrados. El curso natural del CET varía de individuo en individuo, con síntomas que pueden ser entre muy

leves hasta sumamente graves. Además de los tumores benignos que ocurren con frecuencia en el CET, otros síntomas comunes incluyen las convulsiones, el retraso mental, problemas de conducta y anormalidades de la piel. Los tumores pueden crecer en cualquier órgano, pero ocurren más comúnmente en el cerebro, los riñones, el corazón, los pulmones y la piel. Los tumores malignos son poco frecuentes en el CET. Los que ocurren afectan sobre todo a los riñones.

Los problemas renales tales como quistes y angiomiolipomas ocurren entre aproximadamente un 40 a 80 por ciento de los individuos que padecen de CET y ocurre generalmente entre las edades de 20 y 30 años. Los quistes son generalmente pequeños, aparecen en números limitados y no causan ningún problema serio. Aproximadamente el 2 por ciento de los individuos que padecen de CET desarrollan una gran cantidad de quistes en un patrón similar al de la enfermedad renal poliquística² durante la niñez. En estos casos, la función renal se ve afectada y pueden ocurrir fallas renales serias. En casos raros, los quistes pueden sangrar, conllevando a la pérdida de la sangre y anemia.

Angiomiolipomas, que son crecimientos benignos formados por tejido graso y células musculares, son las lesiones renales más comunes del CET. Estos crecimientos, que no son raros ni ocurren únicamente en el CET, se encuentran en aproximadamente una de cada 300 personas que no padecen el CET.

² La enfermedad renal poliquística es un trastorno genético caracterizado por la aparición de numerosos quistes llenos de líquido en los riñones.

Los angiomiolipomas causados por el CET se encuentran generalmente en ambos riñones y en la mayoría de los casos no producen ningún síntoma. Sin embargo, a veces su crecimiento puede ser tal que causan dolores o fallas renales. Los angiomiolipomas también pueden generar sangrado, causando dolores y debilidad en el paciente. Si el sangramiento severo no cesa naturalmente, puede haber una pérdida significativa de sangre, dando por resultado una anemia profunda y un descenso peligroso en el nivel de presión arterial que requeriría atención médica urgente.

Otros problemas renales poco frecuentes incluyen el carcinoma de células renales, que se genera a partir de un angiomiolipoma y los oncocitomas, tumores benignos que afectan únicamente a los individuos que padecen de CET.

Tres tipos de tumores cerebrales se asocian al CET: los tubérculos corticales, por los cuales recibe el nombre la enfermedad, generalmente se forman en la superficie del cerebro, pero pueden también aparecer en las áreas profundas del cerebro; los nódulos subependimales, que se forman en las paredes de los ventrículos, es decir, en las cavidades del cerebro que están llenas de fluido; y astrocitomas de células gigantes, un tipo de tumor que puede crecer y bloquear el flujo de líquidos dentro del cerebro, causando una acumulación del líquido y presión y produciendo dolores de cabeza y visión nublada.

Los tumores llamados rabdomiomas cardíacos se encuentran a veces en el corazón de los

bebés y de niños jóvenes que padecen de CET. Si los tumores son grandes o hay tumores múltiples, pueden bloquear la circulación y causar la muerte. Sin embargo, si no causan problemas en el nacimiento, que es cuando los tumores son más grandes en la mayoría de los casos, generalmente no crecen y probablemente no afectan al individuo posteriormente.

Los tumores benignos llamados facomas se encuentran a veces en los ojos de las personas que padecen de CET, apareciendo como manchas blancas en la retina. Generalmente no causan la pérdida u otros problemas de la visión, pero pueden ser utilizados para ayudar a diagnosticar la enfermedad.

Tumores y quistes adicionales se pueden encontrar en otras áreas del cuerpo, incluyendo el hígado, el pulmón y el páncreas. Quistes óseos, pólipos rectales, fibromas en las encías y hendiduras dentales también pueden ocurrir.

Una amplia variedad de anomalías de la piel pueden ocurrir en individuos que padecen de CET. La mayoría no causan ningún problema pero facilitan el diagnóstico. Algunos casos pueden causar desfiguración y necesitan tratamiento. Las anomalías más comunes de la piel incluyen:

- Las máculas hipomelánicas ("manchas tipo hojas cenizas"), que son manchas blancas o más claras de la piel que pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo y son causadas por una carencia de pigmento de la piel o melamina, la sustancia que le da color a la piel.
- Manchas o puntos rojizos llamados angiofibromas faciales (también llamados

adenomas sebáceos), que aparecen en la cara (y a veces se parecen al acné) y están conformados por vasos sanguíneos y tejido fibroso.

- Áreas levantadas y descoloradas en la frente llamadas placas de la frente, que son comunes y típicas del CET y pueden ayudar a los médicos a diagnosticar el trastorno.
- Áreas donde la piel es gruesa y grumosa, como mechones en forma de césped, se encuentran generalmente en la parte baja de la espalda o en la nuca.
- Tumores carnosos pequeños llamados fibromas unguales o subunguales que crecen alrededor y debajo de las uñas de los dedos del pie o de la mano. Si se agrandan o causan sangramiento, podría ser necesaria una operación para removerlos.
- Otras características de la piel que no son únicas a los individuos que padecen de CET, incluyendo *molluscum fibrosum* o granos de la piel, que ocurren típicamente en la parte posterior del cuello y los hombros, marcas café con leche (café au lait) o marcas marrones planas y poliosis, un mechón de pelo blanco que puede aparecer en el cuero cabelludo o en los párpados.

El CET puede causar convulsiones y grados variables de incapacidad mental. Pueden ocurrir convulsiones de todos los tipos, incluyendo espasmos infantiles; convulsiones tónico-clónicas (también conocidas como convulsiones de alta severidad); o convulsiones tónicas, acinéticas, de ausencia atípica, mioclónicas, parciales complejas o generalizadas.

Aproximadamente entre la mitad y dos tercios de los individuos que padecen de CET sufren de incapacidades mentales que varían desde dificultades de aprendizaje leves hasta retraso mental severo. Los problemas de conducta, incluyendo agresión, rabia repentina, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno obsesivo-compulsivo, y conductas repetitivas, destructivas o autodañinas pueden ocurrir en niños que padecen de CET. Algunos individuos que padecen de CET también pueden presentar un trastorno en el desarrollo conocido como autismo.

¿Cómo se diagnostica el CET?

En la mayoría de los casos la primera pista para reconocer el CET es la presencia de convulsiones o retrasos en el desarrollo. En otros casos, la primera muestra puede ser manchas blanquecinas en la piel (máculas hipomelanóticas).

El diagnóstico del trastorno se basa en un examen clínico cuidadoso junto con una tomografía computarizada (CT, por su sigla en inglés) o una resonancia magnética (MRI, por su sigla en inglés), los cuales pueden mostrar los tubérculos en el cerebro. El ultrasonido del corazón, el hígado y los riñones puede mostrar tumores en esos órganos. Los médicos deben examinar cuidadosamente la piel para descartar una amplia variedad de características en la piel tales como fibromas ungueales en las uñas de los pies y las manos, los dientes y las encías para detectar hendiduras dentales o los fibromas de las encías y las pupilas dilatadas en los ojos. Se puede utilizar una

lámpara de Wood o luz ultravioleta para localizar las máculas hipomelánóticas que son a veces difíciles de detectar en bebés y en personas que tienen la piel pálida o clara.

En niños pequeños puede haber sospecha de CET si el niño presenta rabdomiomas cardíacos o convulsiones (espasmos infantiles) al nacer. Al examinar cuidadosamente la piel y el cerebro, puede ser posible diagnosticar el CET en un bebé muy pequeño. Sin embargo, la mayoría de los diagnósticos no se realizan sino mucho después, cuando se presentan las primeras convulsiones y aparecen otros síntomas tales como los angiofibromas faciales.

¿Cómo se trata el CET?

No hay cura para el CET, aunque existe tratamiento para un número de síntomas. Las drogas antiepilépticas se pueden utilizar para controlar las convulsiones y se pueden prescribir medicamentos para los problemas de conducta. Los programas de intervención, incluyendo enseñanza especializada y terapia ocupacional, pueden beneficiar a individuos con necesidades especiales y problemas de desarrollo. La cirugía, incluyendo la dermabrasión y el tratamiento con rayos láser pueden ser útiles en el tratamiento de las lesiones de la piel. Debido a que el CET es una condición de por vida, los pacientes necesitan ser supervisados regularmente por un médico para cerciorarse de que están recibiendo los mejores tratamientos posibles. Debido a la gran variedad de síntomas del CET, se recomienda buscar el cuidado de un médico con amplia experiencia en el trastorno.

¿Cuál es el pronóstico?

El pronóstico para los individuos que padecen de CET depende de la severidad de los síntomas, que van desde anomalías leves de la piel a diversos grados de incapacidades de aprendizaje y epilepsia hasta el retraso mental grave, convulsiones incontrolables y fallas renales. Los pacientes con síntomas leves generalmente tienen vidas largas y productivas, mientras que los individuos con casos más severos pueden tener serios impedimentos.

En casos raros, las convulsiones, infecciones o tumores en órganos vitales pueden causar complicaciones en algunos órganos tales como los riñones y el cerebro que pueden conducir a dificultades graves e incluso a la muerte. Sin embargo, con asistencia médica apropiada, la mayoría de los individuos que sufren de este trastorno pueden aspirar a tener una esperanza de vida normal.

¿Qué investigación se está realizando?

Dentro del gobierno federal, el patrocinador principal de la investigación sobre el CET es el Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS). El NINDS, que forma parte de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH), es responsable de apoyar y de conducir la investigación sobre el cerebro y el sistema nervioso central. NINDS conduce la investigación en sus laboratorios en el NIH y también apoya estudios de investigación a través de patrocinios a las instituciones médicas importantes en todo el país. El Instituto

Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (National Heart, Lung, and Blood Institute) y el Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute) son también componentes del NIH, prestan apoyo y conducen investigaciones sobre el CET.

Los científicos que estudian el CET buscan aumentar nuestra comprensión sobre el trastorno al aprender más sobre los genes TSC1 y TSC2 que pueden causar el trastorno y la función de las proteínas producidas por estos genes, la tuberina y la hamartina. Los científicos esperan que el conocimiento aportado por la investigación actual mejore las pruebas genéticas del CET y genere nuevas alternativas de tratamiento, métodos de prevención, y, en última instancia, la cura de este trastorno.

En un estudio, los investigadores definieron las mutaciones en los genes TSC1 y TSC2 en un grupo grande (más de 300) personas que padecen de CET, a fin de encontrar correlaciones entre los tipos de mutaciones y las características clínicas del trastorno. También se están estudiando los mecanismos de la ocurrencia de las mutaciones y los efectos de otros genes en la gravedad de los cuadros clínicos. Estos mismos científicos también están trabajando con ratones para modelar el CET, lo que proporcionará una oportunidad única de examinar cómo se desarrolla la enfermedad, descubrir los tipos críticos de la célula que se afectan con el CET y proveer la posibilidad de realizar una intervención terapéutica.

Otro estudio se enfoca en dos trastornos cerebrales importantes, el autismo y la epilepsia, que ocurre en niños que padecen de CET. La información obtenida en este estudio podría

conducir a una mejor comprensión de los tres trastornos, así como la implementación de nuevos tratamientos y drogas. Otros científicos están intentando determinar qué causa los tumores de la piel en individuos que padecen de CET y en encontrar la base molecular de estos tumores. Los resultados de este estudio podrían ser sumamente útiles para ayudar a obtener nueva información sobre la genética del CET.

¿Dónde puedo obtener más información?

Las organizaciones privadas, voluntarias que ofrecen información y servicios a las personas afectadas por el CET incluyen:

Alianza para la Esclerosis Tuberosa (Tuberous Sclerosis Alliance)

801 Roeder Road
Suite 750
Silver Spring, MD 20910
(301) 562-9890
(800) 225-NTSA (6872)
www.tsalliance.org

Fundación contra la Epilepsia (Epilepsy Foundation)

4351 Garden City Drive
Suite 406
Landover, MD 20785-2267
(301) 459-3700
(800) EFA-1000 (332-1000)
www.epilepsyfoundation.org

**Organización Nacional de Trastornos Poco
Comunes (National Organization for Rare
Disorders [NORD])**

55 Kenosia Avenue

P.O. Box 1968

Danbury, CT 06813-1968

(203) 744-0100

(800) 999-6673 (voicemail only)

www.rarediseases.org

Para obtener mayor información sobre los programas de investigación del NINDS, contacte a la Unidad de Recursos Neurológicos y Red de Información del Instituto (BRAIN, por su sigla en inglés) en

BRAIN

P.O. Box 5801

Bethesda, MD 20824

(301) 496-5751

(800) 352-9424

www.ninds.nih.gov



Prepared by:
Office of Communications and Public Liaison
National Institute of Neurological
Disorders and Stroke

National Institutes of Health
Department of Health and Human Services
Bethesda, Maryland 20892-2540