



ESCLEROSIS TUBEROSA

**IV REUNIÓN DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL ROCÍO
Sevilla 13 de junio de 2014**



Araceli Cánovas Fernández.
S. de M.Interna E. Minoritarias
H. Universitario de Cruces
Barakaldo-Bizkaia

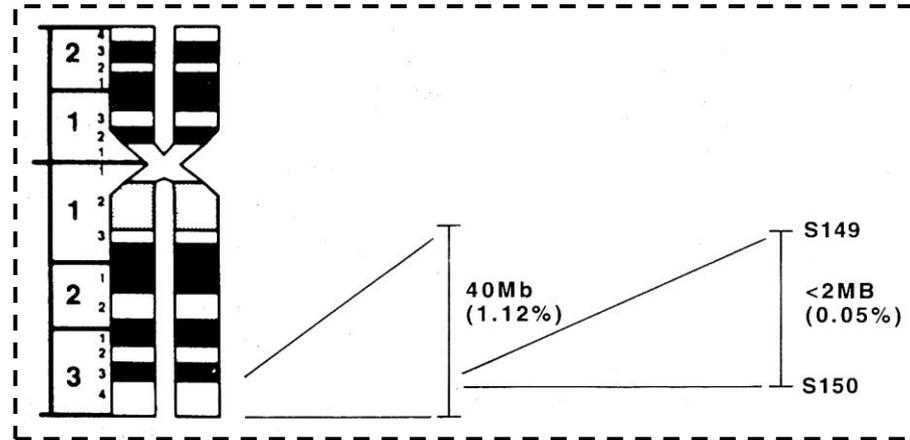
ESCLEROSIS TUBEROSA

- **Enfermedad neuro-cutánea** heredada (autosómica dominante) con formación de hamartomas benignos en múltiples órganos y sistemas
- Las lesiones **neurológicas** son características y causa de morbilidad importante
- Le siguen en importancia las **renales, cutáneas y pulmonares** (estas casi siempre en mujeres)
- Incidencia: 1/10.000 nacidos vivos

GENÉTICA

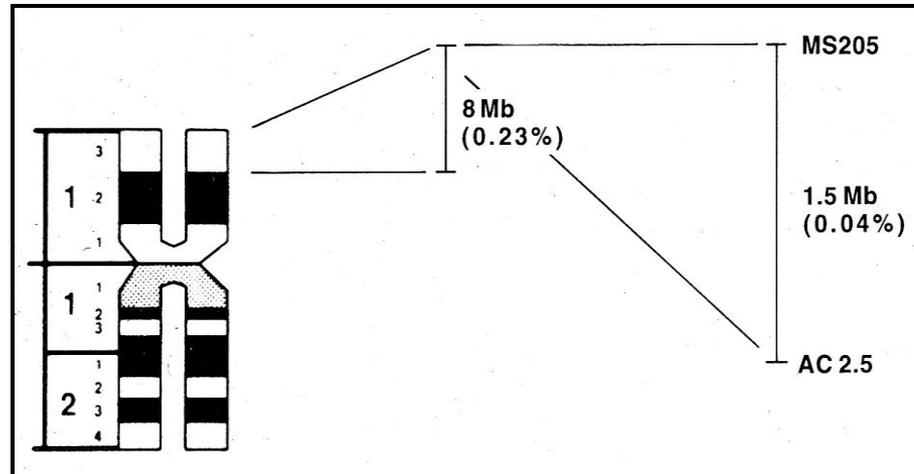
- Autosómica dominante con penetrancia completa
- Mutación en los genes **TSC1 (hamartina)** o **TSC2 (tuberina)** que constituyen el complejo TSC
- El complejo **TSC actúa como un inhibidor** para el desarrollo de tumores a través de la vía m-TOR
- Las mutaciones condicionan **pérdida de función**
- La expresión fenotípica es variable
- Existe una tercera subpoblación de pacientes de ET en los que no se puede identificar **ninguna mutación genética**

MUTACIÓN TSC1
HAMARTINA : 10-20%



Cromosoma 9q34

MUTACIÓN TSC2
TUBERINA 80-90%



Cromosoma 16p13

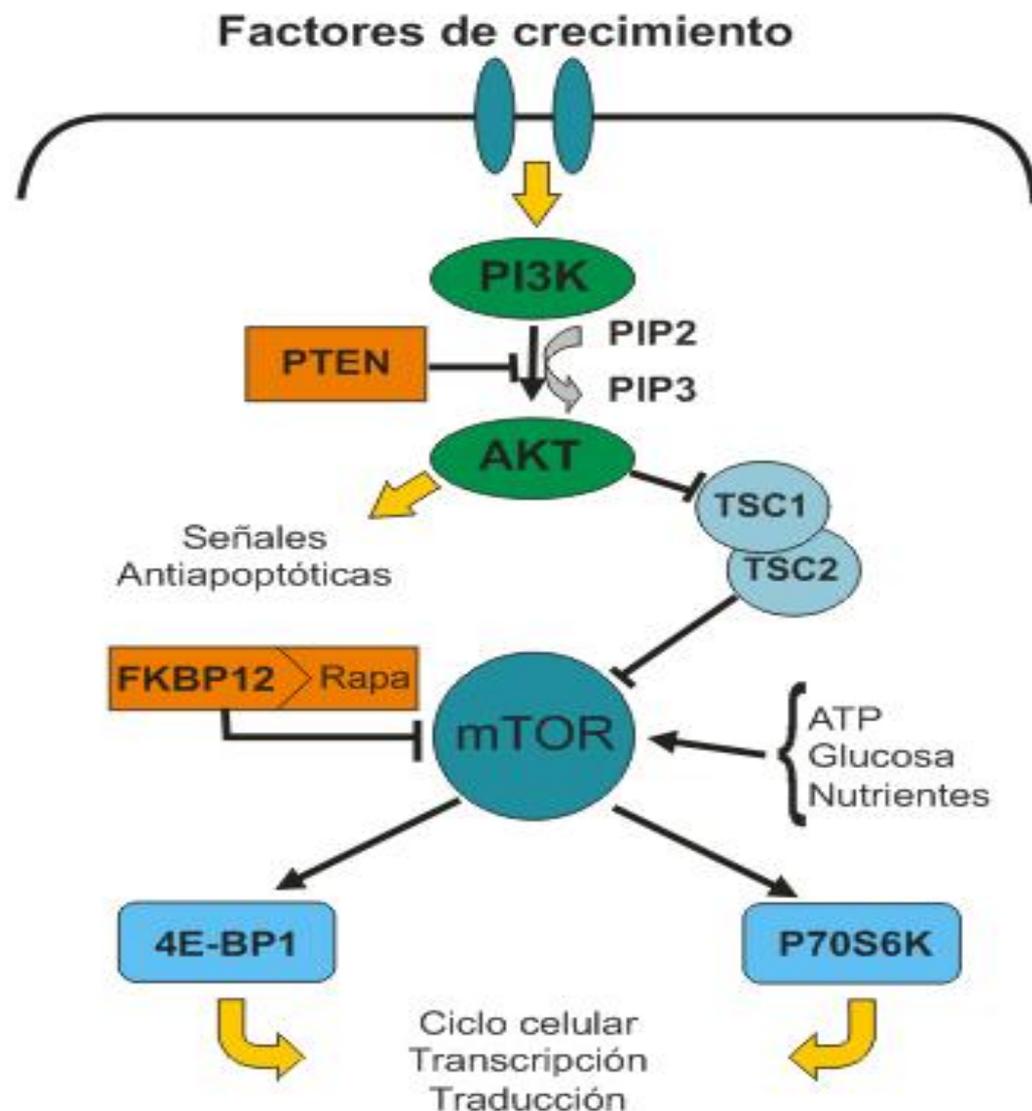


Figura 1. Vía de transducción de señales de mTOR (PI3K, fosfatidil-inositol 3-cinasa; PTEN, homólogo de fosfatasa y tensina en delección en el cromosoma 10; TSC, complejo de la esclerosis tuberosa; mTOR, blanco de la rapamicina en los mamíferos; FKBP12, proteína fijadora de FK506 12; 4E-BP1, proteína fijadora de e1F4E 1; p70S6K, proteína p70 S6 cinasa)

E.T. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cerebro

- Tubérculos corticales y líneas de migración de sustancia blanca: displasia cortical
- Nódulos subependimarios (SEN)
- Astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA)

Riñones

- Angiomiolipomas renales (ML)
- Enfermedad renal poliquística
- Carcinoma de células renales

Piel

- Manchas en hojas de fresno
- Angiofibromas faciales
- Nevus del tejido conjuntivo
- Fibromas ungueales

Cardiopulmonar

Rabdomiomas cardíacos

Otros

Pulmón

Ojo

LESIONECUTÁNEAS EN LA E. T.

Las lesiones dermatológicas y los angiofibromas faciales se producen en el **90%** y el **75%** de los pacientes

Normalmente **las máculas hipomelánicas** aparecen durante la lactancia o las primeras etapas de la infancia

Los **angiofibromas faciales** se pueden producir a cualquier edad pero lo suelen hacer al final de la infancia o inicio de la adolescencia



Fibromas ungueales: 15-52%



Angiofibromas faciales: 70-80%



Manchas hipomelanóticas: 87-100%



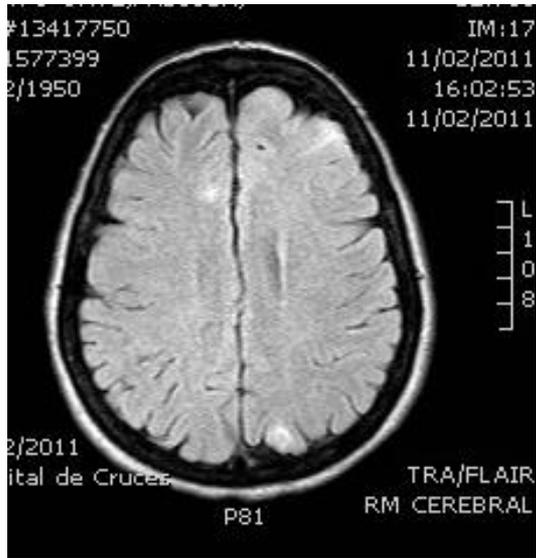
Nevus conjuntivo: 20-50%



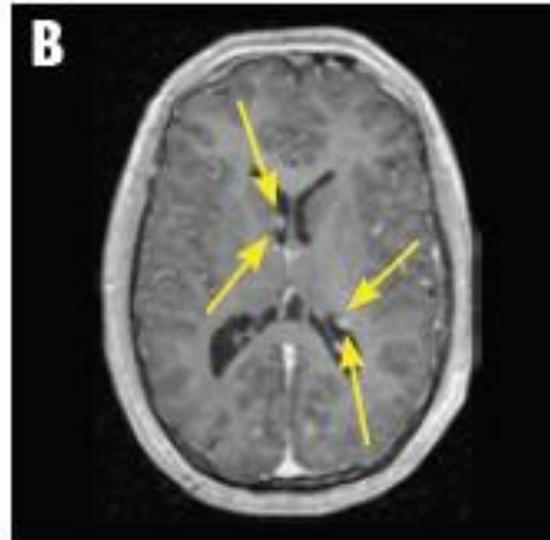
Parche de Shagreen

LESIONES CEREBRALES

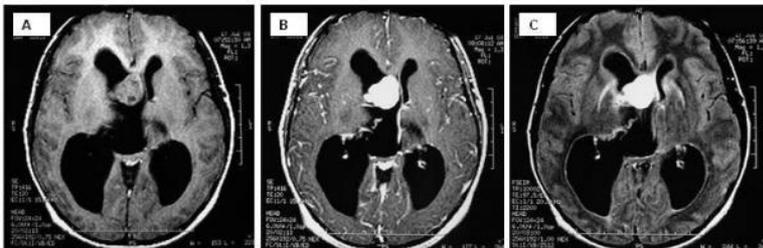
- Tumores cerebrales:
 - **Nódulos subependimarios**, que se forman en las paredes de los ventrículos
 - **Astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGAS)**, que, en última instancia, pueden crecer lo suficiente como para bloquear el flujo del líquido cefalorraquídeo
- Displasia cortical:
 - Tubérculos corticales**: acumulaciones de neuronas dismórficas, astrocitos grandes y células gigantes en la corteza
 - Líneas de migración de la sustancia blanca (LMSB)**
- Epilepsia. se produce en hasta el 96% de los pacientes con ET
 - Con la excepción de la ausencia de convulsiones (antes denominado *petit mal*), en los pacientes con ET se producen todos los tipos de convulsiones
 - **Los focos epilépticos** en pacientes con ET se suelen localizar junto a los **tubérculos corticales**
 - Muchos casos de epilepsia **no responden a los FAE**. El 15% de los casos requiere intervenciones quirúrgicas
- Trastornos neuro-psiquiátricos
 - Entre el 40 y el 80% dificultades de aprendizaje, desde formas leves hasta el **retraso mental**
 - Aproximadamente el **25%** , trastornos de **autismo** y de la **hiperactividad**



Tubers corticales: mujer 63 años



Nódulos subependimarios

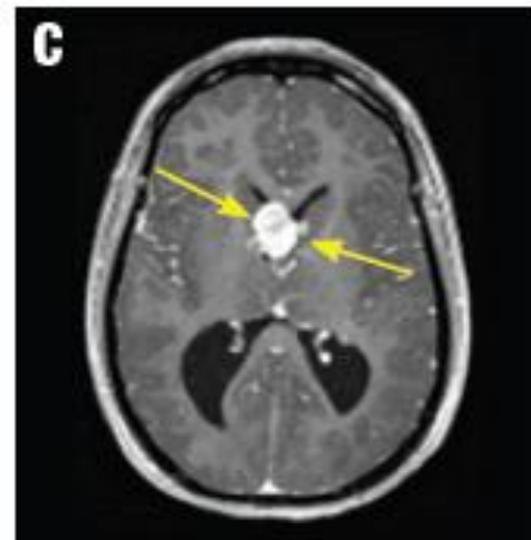


Astrocitoma subependimario de células gigantes.

A: Secuencia T1.

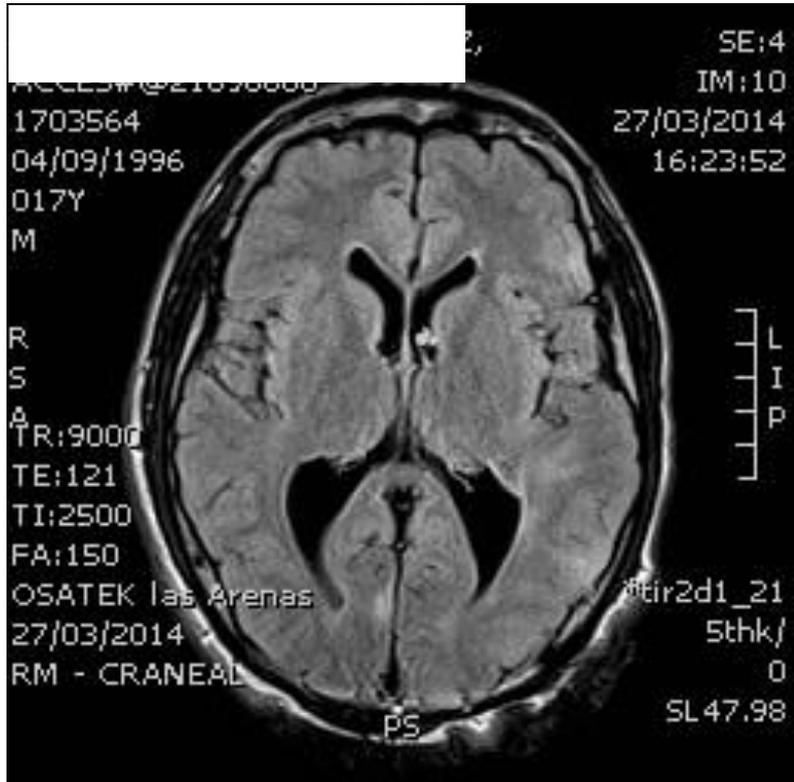
B: Secuencia T1 con contraste.

C: Secuencia FLAIR.

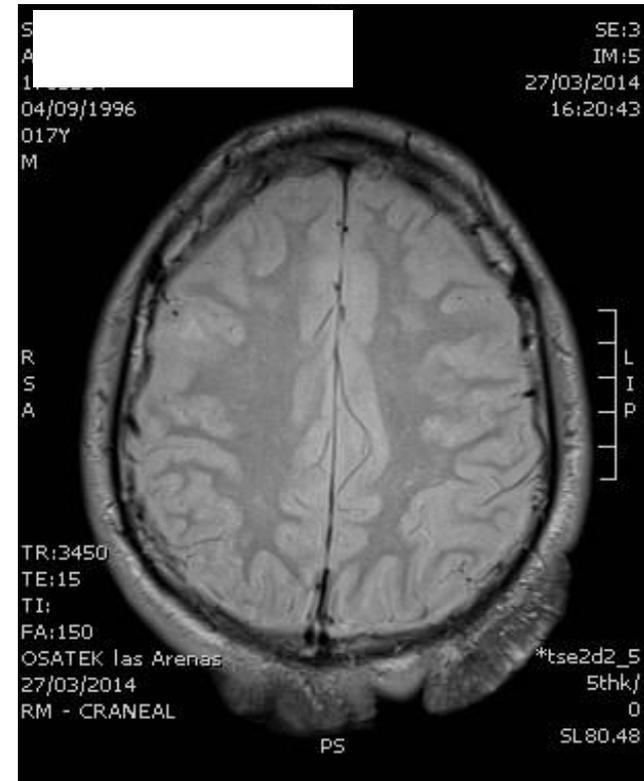


Astrocitoma subependimario de c. gigantes

E.T. PACIENTE VARON DE 18 A (TSC2) CON EPILEPSIA Y RETRASO MENTAL



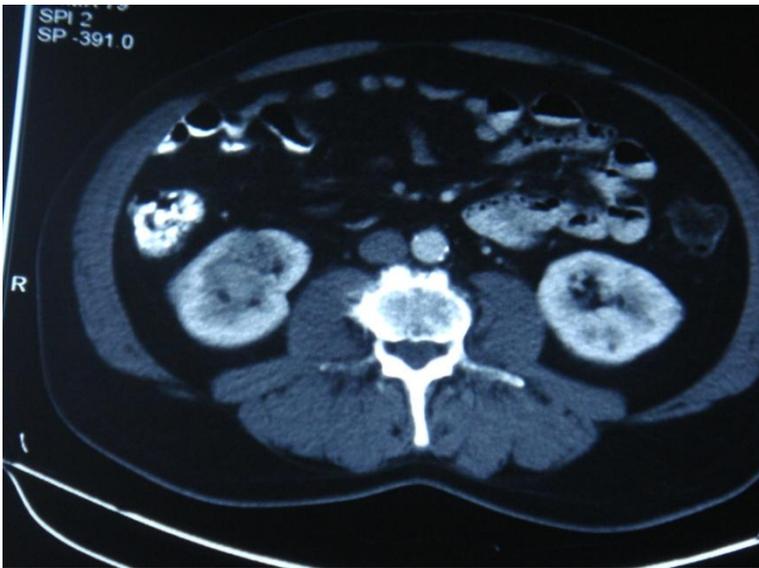
Astrocitoma subependimario



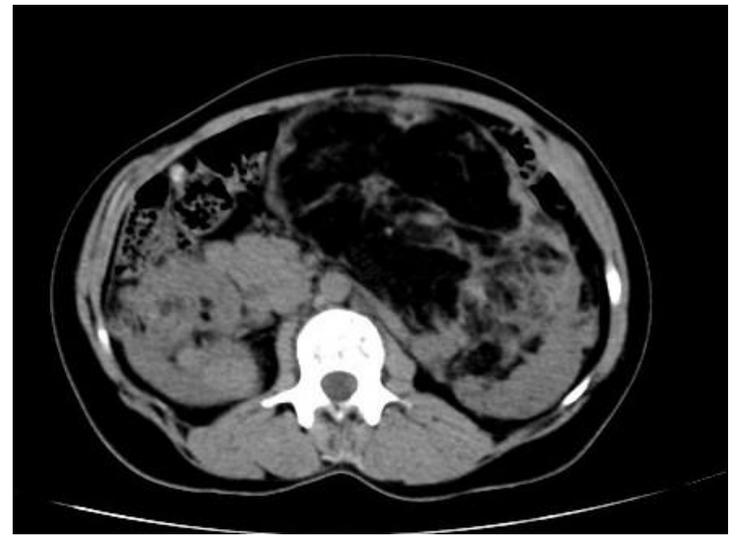
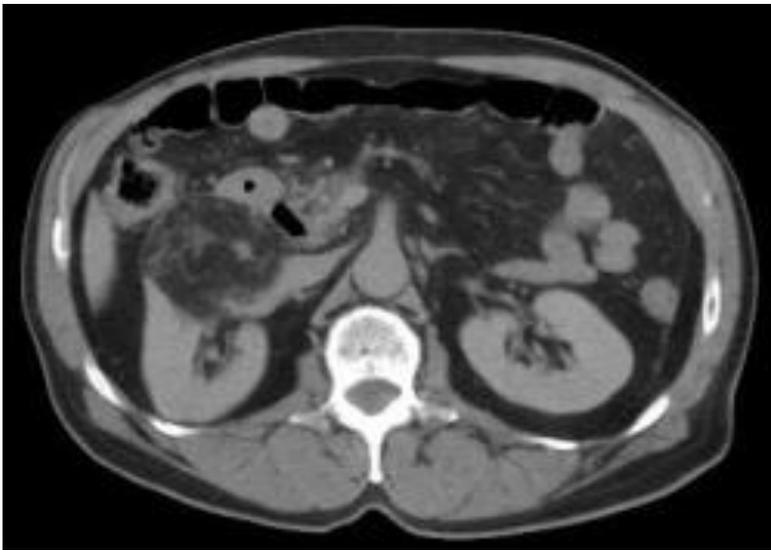
Angiofibroma de cuero cabelludo
parieto-occipital izdo

AFECTACIÓN RENAL

- Tercera característica clínica más frecuente de la ET
- **ANGIOMIOLIPOMA:** En el 80% de los pacientes
 - Compuestos de grasa, vasos y elementos de músculo liso
 - Pueden ser bilaterales.
- Normalmente se detectan después de los 3 años de edad; en algunos casos, durante la lactancia
- La prevalencia aumenta con la edad
- Complicaciones:
 - Hemorragia retroperitoneal o rotura de los vasos sanguíneos (aneurismas) que alimentan la lesión
 - Dolor lateral, náuseas, vómitos y hematuria
 - Destrucción del tejido renal adyacente
 - Obstrucción urinaria



Varón con ET de 50 a con AML de 4,5cm



Imágenes de AML en ET

AFECTACIÓN RENAL : OTRAS MANIFESTACIONES

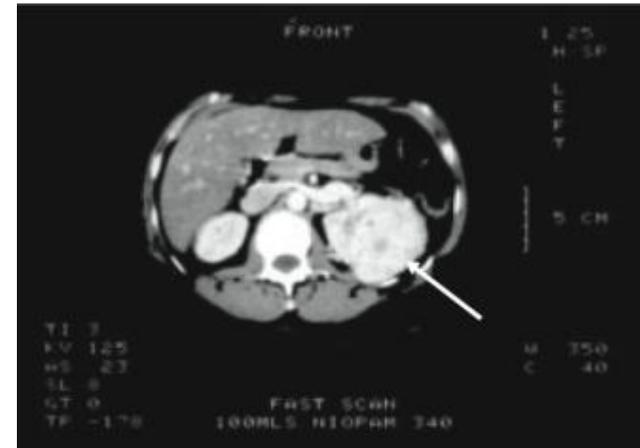
Enfermedad renal poliquística: fenotipo grave de **quistes renales** que se pueden desarrollar en pacientes con ET

- Trastorno de inicio tardío. A.D.
- Se caracteriza por el desarrollo progresivo de quistes y el aumento de tamaño de ambos riñones



Carcinomas de células renales: es más probable que se desarrollen en pacientes con ET (incidencia 5% mas que en aquéllos sin ET)

- Se pueden desarrollar bilateralmente
- Normalmente son asintomáticos
- Pueden producir hipertensión o insuficiencia renal



CARDIOVASCULAR

- Rabdomiomas cardiacos (benignos)
- Ventriculares. RN y 1º infancia. A veces diagnóstico intraútero
- Suelen ser asintomáticos y desaparecer espontáneamente
- Pueden producir obstrucción al flujo, arritmias o soplos



Figura 2. Rabdomioma del tabique interventricular.

PULMON

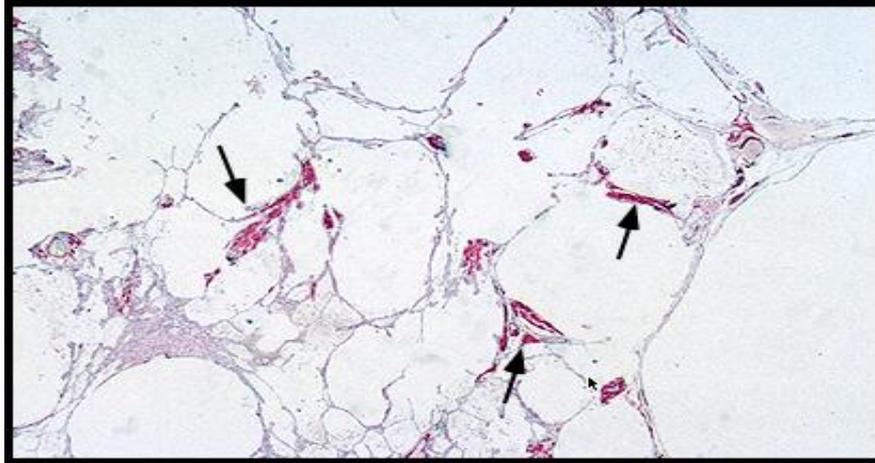
Linfangiomiomatosis: **LAM**

- Proliferación intersticial de músculo liso que infiltra todas las estructuras pulmonares: destrucción quística del parénquima pulmonar
- PFR: alteración mixta: atrapamiento aéreo y alteración de la difusión
- Disnea con el ejercicio y neumotórax recurrente
- En adultos, predominio en mujeres pre-menopáusicas. Empeora con el embarazo
- La mayor parte por mutación en **TSC-2**

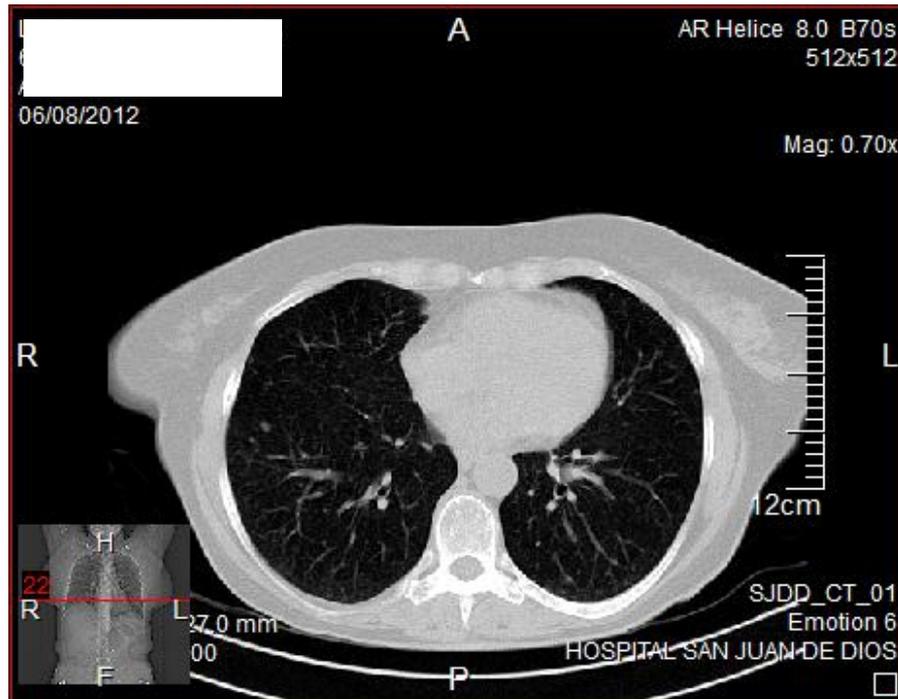
OTRAS: (no están incluidos en los criterios diagnósticos)

- **HPMM:** Hiperplasia multifocal micronodular de pneumocitos tipo II (40% sin predominio de sexo) no suele afectar a la función pulmonar
- **Tumor pulmonar de células claras** (benigno)

AFECTACIÓN PULMONAR



Hiperplasia de músculo liso a nivel intersticial



Patrón micronodular bilateral: mujer de 61 a con ET TSC-1

A. OCULAR

- Hamartomas retinianos
- Despigmentación corioretiniana
- Angiofibromas en párpados
- Estrabismo no paralítico

A. UTERINA

- Leiomiomas intra-útero, multifocales

TUMORES MALIGNOS

- Mayor riesgo en riñones, cerebro y tejidos blandos
- Los más frecuentes:
 - Degeneración maligna de los astrocitomas subependimarios de células gigantes
 - Carcinoma de células renales (1-2% en adultos)
 - Rabdomyosarcomas

CRITERIOS ACTUALIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA E.T.

INTERNATIONAL TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX CONSENSUS CONFERENCE

Pediatric Neurology 2013; 49: 243-254

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Angiofibromas = o > 3 o placa fibrosa cefálica	Lesiones en el esmalte dental > 3
Fibroma ungueal o periungueal = o > 2	Quistes renales múltiples
Máculas hipopigmentadas = o > 3	Fibromas intraorales
Angiomiolipoma renales = o > 2	Hamartoma no renal
Placa de Shagren	Placas retinalesacrómicas
Hamartomas retinianos múltiples	Lesiones cutáneas en confetti
Displasias corticales: tuberculos corticales y líneas de m. de la sustancia blanca	
Nódulo subependimario	
Astrocitoma subependimario de células gigantes	
Rabdomiomas cardíacos, único o múltiples	
Linfangioleiomiomatosis (LAM)	

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA ESCLEROSIS TUBEROSA

Diagnóstico definitivo: 2 criterios mayores o un criterio mayor y 2 o mas criterios menores

Diagnóstico posible: 1 criterio mayor o 2 o mas criterios menores

DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Mutación en los genes TSC1 o TCS2

Si se cumplen los criterios diagnósticos estarán mutados en el 60-89%;
EN UN 15-25% NO SE ENCUENTRA MUTACIÓN

Aunque es una enfermedad A.D. solo una minoría tiene Hª familiar; el resto, mutaciones “de novo” o mosaicismo en los padres (asintomáticos o solo levemente afectados)

TRATAMIENTO.

SNC

Epilepsia

Difícil de tratar (hasta un 60% tiene crisis intratables)

Cirugía si es resistente a fármacos. Estimulación del n. vago, dieta cetogénica

Espamos infantiles : vigabatrina en primera línea; si no responden, ACTH

Tumores cerebrales : **SEGAS**

Indicación quirúrgica: hidrocéfalo, hipertensión intracraneal, crecimiento del tumor, déficit focales, convulsiones refractarias.

Si está contraindicada la cirugía, EVEROLIMUS

Problemas cognitivos y de conducta

Autismo, hiperactividad

Autolesiones

Retraso mental

Control por psicólogo, psiquiatra y colegios especiales

ENFERMEDAD RENAL

Angiomiolipomas :

Intervención si: hemorragias, dolor o sospecha de malignidad o incremento del tamaño = o >3 cm.

Hemorragia: Embolización y corticoides. Nefrectomía parcial (evitar la total en lo posible). EVEROLIMUS aprobado para esta indicación (alternativa) sobre todo si también hay afectación extrarrenal.

ENFERMEDAD PULMONAR

En casos de alteración funcional respiratoria moderado-severo los expertos del Grupo de consenso de ET recomiendan EVEROLIMUS (fuera de ficha técnica). En casos indicados, trasplante pulmonar.

VIGILANCIA DE LOS PACIENTES

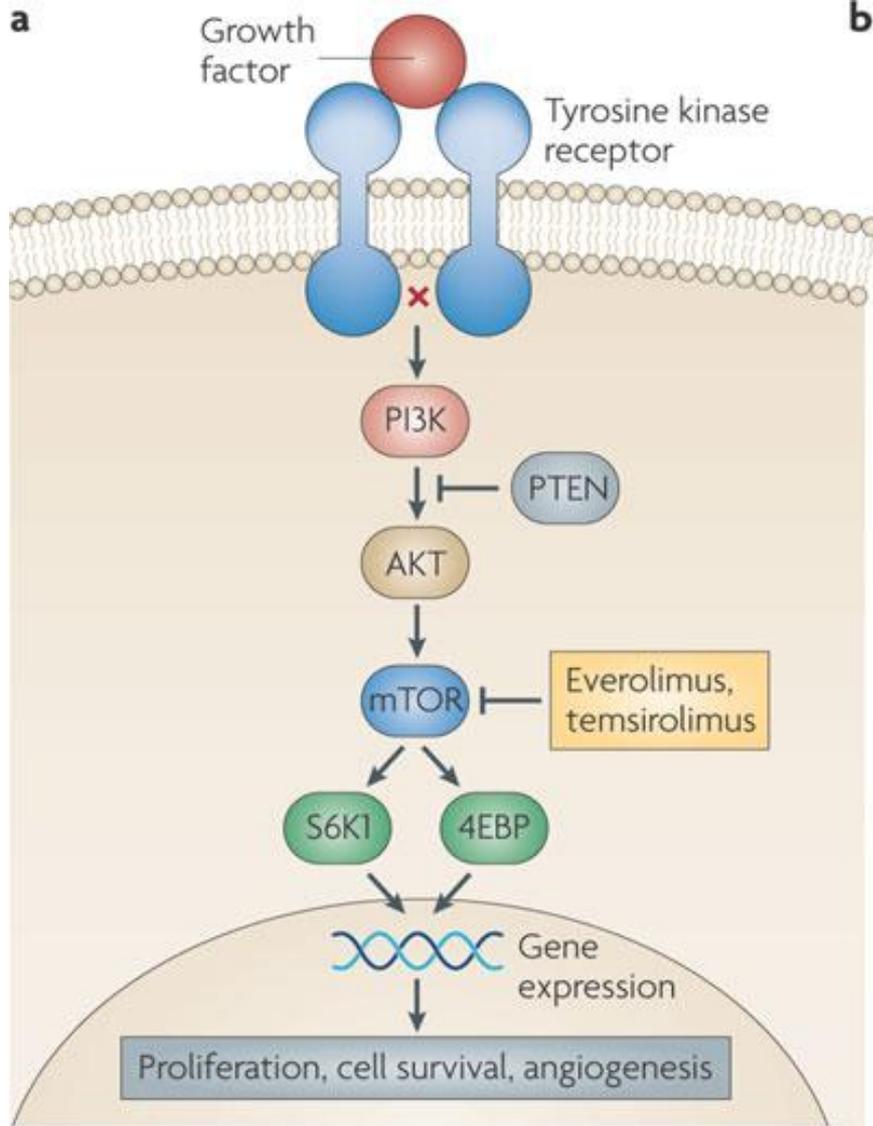
(Pediatric Neurology 2013; 49: 255-265)

- Niños: TAC o RMN cerebral cada 1-3 años. Si no hay SEGAS hasta los 25 a.
- Si astrocitoma de c. gigantes: RMN sin contraste cada 6 meses. Si estable, espaciar
- En > 21 años no suelen darse lesiones neurológicas nuevas pero sí el crecimiento de los diagnosticados antes (control).
- ECO renal cada 1-3 años. Analítica al menos anual
- Adultos con angiomiolipomas renales: ECO renal anual. Control clínico y analítico cada 6-12 meses
- LAM : En pacientes de riesgo: mujeres de > de 18 a: TACAR; si no hay LAM repetir a los 5-10 a. Si hay LAM: PFR anuales y repetir TACAR si empeoran. Evitar estrógenos.
- Rabdomiomas: controles de ECO hasta resolución
- Piel: lesiones que desfiguran o dan síntomas: laser , cirugía, inhibidores de la m-TOR tópicos

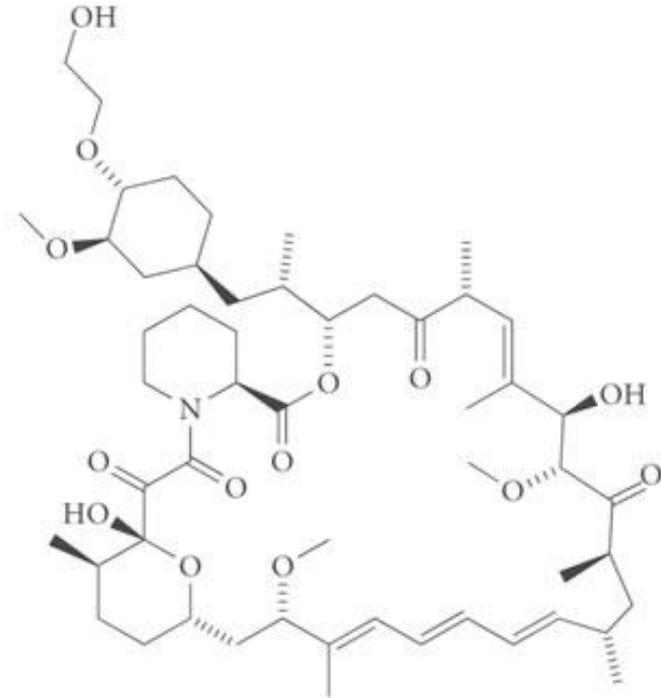
CAUSAS DE MUERTE

- Enfermedad neurológica, status epiléptico
- Enfermedad renal (carcinoma, hemorragias en angiomiolipomas renales, insuficiencia renal)
- Enfermedad pulmonar

TRATAMIENTO DE LA ET CON EVEROLIMUS



b



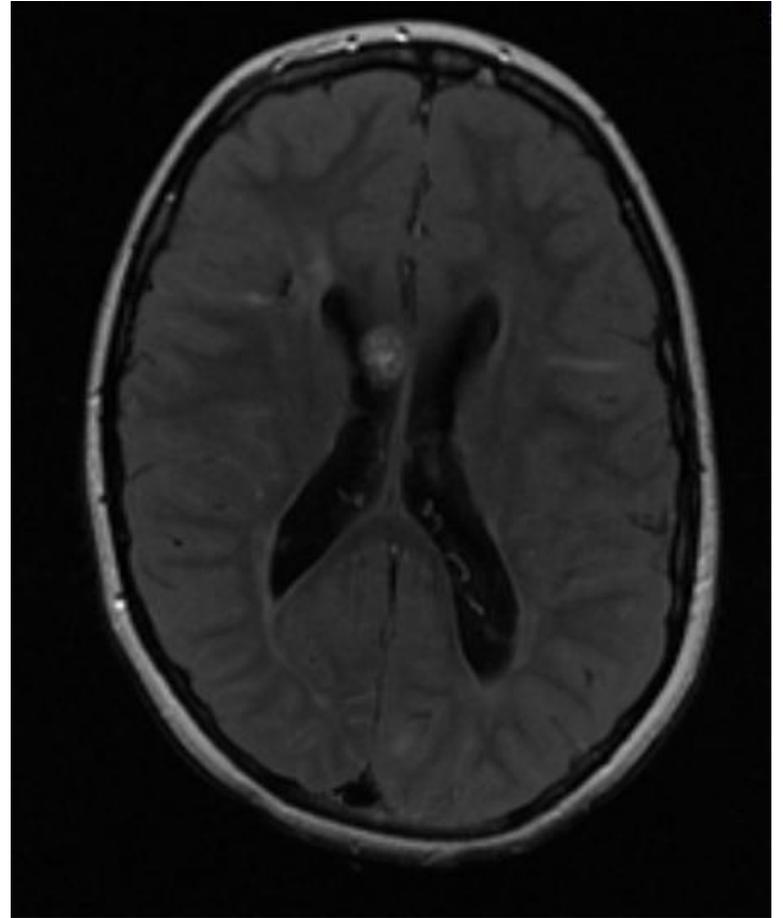
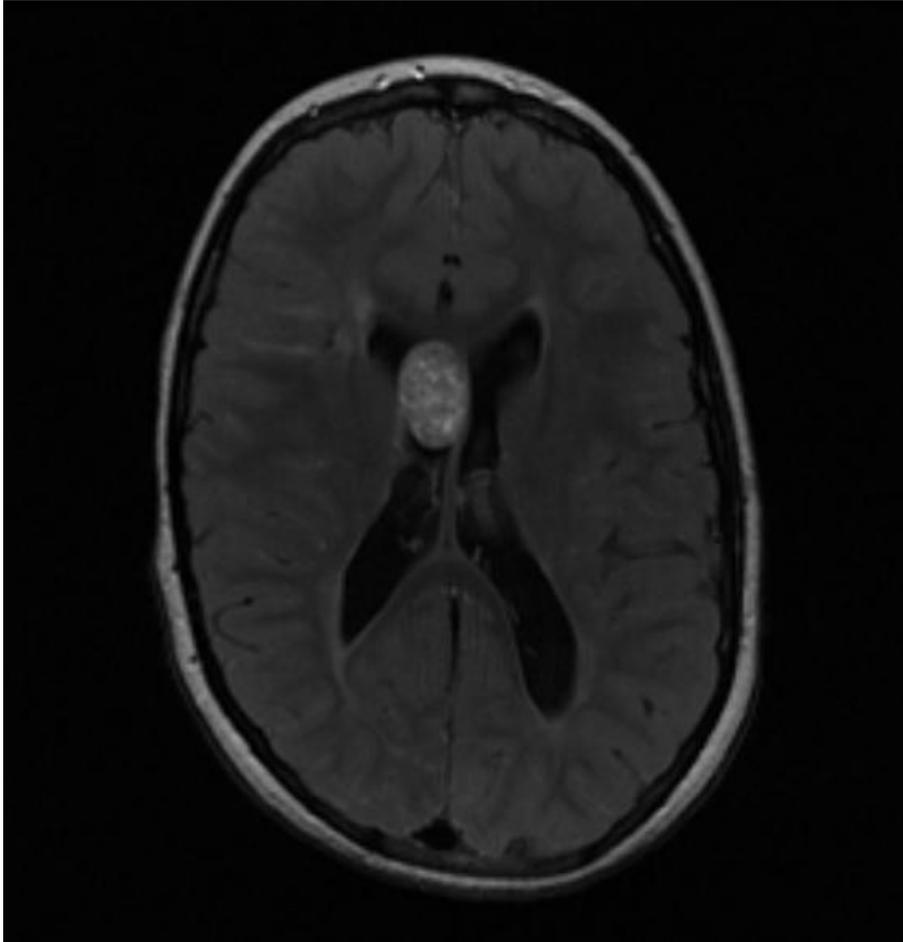
Everolimus

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-dihydroxy-12-((1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl)-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-4-aza-tricyclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone; C₅₃H₈₃NO₁₄; M_r = 958.2

EVEROLIMUS EN ET: ESTUDIOS PIVOTALES

- Franz DN, Belousova E, Sparagana S 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; 381:116**
- Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E et al. Everolimus for **angiomyolipoma** associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet 2013; 381: 817-24**

ESTUDIO EXIT-1: REPUESTA DE ACG A LOS 3 MESES DE TRATAMIENTO CON EVEROLIMUS



TRATAMIENTO CON EVEROLIMUS DE LA ET

- ❑ Everolimus reduce el tamaño de los **astrocitomas células gigantes** de la E.T. y tiene la indicación en tumores no resecables.
- ❑ En los **angiomiolipomas renales** la indicación es en asintomáticos o con síntoma crónicos con AML en crecimiento y tamaño superior a 3-4cm
- ❑ Everolimus también mejora otras afectaciones de la E.T. como la **pulmonar y la cutánea** aunque aún no se ha comprobado en ensayos clínicos controlados
- ❑ Cuestiones pendientes:
 - La duración óptima del tratamiento
 - La dosis del mantenimiento
 - Su extensión al tratamiento de otras manifestaciones como la pulmonar o la cutánea y a la epilepsia intratable

CONCLUSIONES

- La ET como otras enfermedades neuro-cutáneas precisa para su correcta atención a un **equipo multidisciplinar**.
- Los **internistas** parecen los especialistas adecuados para coordinar este equipo , en colaboración con neurólogos, urólogos y dermatólogos.
- Los inhibidores de la m-TOR que actúan a nivel sistémico como **everolimus** son activos en la ET a nivel renal y cerebral.
- Los estudios prospectivos actualmente en marcha con **everolimus** ayudarán a establecer su eficacia clínica en otras manifestaciones de la enfermedad y su perfil de seguridad a largo plazo.



Y ...MUCHAS GRACIAS
POR VUESTRA ATENCIÓN