



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez"
Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos"

TESIS

"Perfil clínico epidemiológico de los pacientes con esclerosis tuberosa atendidos en el Hospital Infantil de Morelia durante el periodo febrero 2014 a septiembre 2017"

Presenta:

Dra. Georgina Valencia Ceballos

**Para obtener el grado de
Especialidad en Pediatría**

Director de Tesis

Dr. Víctor Daniel Bárcenas Figueroa

Médico Especialista en Genética Médica y Genodermatología

Colaboradores:

Dr. José Luis Martínez Toledo
Maestro en Investigación en Salud Pública

Morelia, Michoacán, abril de 2018

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Director Médico Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos".

Jefe de enseñanza HIM

Dr. Eloy Pérez Rivera

Asesor de Tesis

Dr. José Luis Martínez Toledo

Director de Tesis:

Dr. Víctor Daniel Bárcenas Figueroa

Revisores.

Dra. Karen Paola Vargas Pérez

Dr. Ricardo Avalos Plata

Dedicatoria

A quienes me han visto crecer, quienes han apostado todo por mí incluso sin esperar algo a cambio, los que han velado mis noches más difíciles y que han estado en los momentos más felices, que sin ellos no sería lo que hoy soy, ni hubiera logrado lo que hasta ahora he hecho, a los que están y a los que se han ido dejando una enorme huella en mi corazón e incluso en mi alma que incluso su esencia aún persiste, y sobre todo, a Dios por haberme dado a estas personas tan maravillosas llamada familia, en especial a Rodo y Fer que me esperan en un lugar maravilloso.

Agradecimiento

Al Hospital Infantil de Morelia por haber sido mi casa durante estos tres años de residencia médica, a los doctores que fueron mis maestros de quienes aprendí y adquirí los medios para mi desarrollo profesional ya que su enseñanza fue siempre incondicional, de los niños porque con su fortaleza de espíritu a pensar de la debilidad de sus cuerpos, pude hacer frente a las adversidades y retos pues sus vidas fueron para mí, una fuerza continua de motivación. A mi asesor de tesis el Dr. Víctor Daniel Bárcenas Figueroa y al Dr. José Luis Martínez Toledo, ya que sin su apoyo no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

INDICE

1. RESUMEN.....	4
2. MARCO TEORICO	5
2.1 AFECCIONES OCULARES	6
2.2 TRASTORNOS NEUROLÓGICOS.....	7
2.3 LESIONES RENALES	9
2.4 LESIONES CARDIACAS	10
2.5 MANIFESTASIONES DERMATOLOGICAS.....	11
2.5 MANIFESTACIONES PULMONARES.....	13
2.6 OTRAS MANIFESTACIONES.....	14
3. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LA ESCLEROSIOS TUBEROSA	16
4. GENETICA Y PATOGENIA.....	17
5. FISIOPATOGENIA	18
6. CORRELACION GENOTIPO-FENOTIPO	18
7. ESTUDIOS DE IMAGEN.....	19
8. SEGUIMIENTO.....	19
9. TRATAMIENTO.....	20
10. PRONOSTICO.	21
11. ASESORAMIENTO GENETICO.....	21
12. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
13. JUSTIFICACION.....	23
14. HIPOTESIS	24
15. OBJETIVOS	24
15.1 General	24
15.2 Específicos	24

16. MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
16.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.	25
16.2 UNIVERSO DE TRABAJO.	25
16.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	25
16.4 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:.....	25
16.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	26
16.6 SELECCIÓN DE FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	27
16.7 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27
16.8 ASPECTOS ÉTICOS.....	27
16.9 CRONOGRAMA DE TRABAJO.....	28
17. RESULTADOS.....	29
18. DISCUSION.....	39
19. CONCLUSIONES.....	42
20. RECOMENDACIONES.....	42
21. ANEXO 1.....	43
22. ANEXO 2.....	45
23. ANEXO 3.....	46
24. BIBLIOGRAFIA.....	48

LISTADO DE CUADROS Y FIGURAS

PAGINA

1. Distribución de CET por sexo	29
2. Distribución de CET por edad en años.....	30
3. Medidas de tendencia central y dispersión de la edad en los niños estudiados.....	31
4. Municipio de residencia de los pacientes con CET.....	32
5. Manifestaciones clínicas del CET.....	33
6. Alteraciones de estudios auxiliares observados por ultrasonido.....	34
7. Lesiones neurológicas observadas mediante estudios de imagen (Tomografía de cráneo) en CET.....	35
8. Familiar afectado de CET.....	36
9. Tratamiento recibido por los pacientes con CET.....	37
10. Evolución de los pacientes con CET.....	38

Perfil clínico epidemiológico de pacientes con esclerosis tuberosa atendidos en el Hospital Infantil de Morelia durante el periodo febrero 2014 septiembre 2017.

1. RESUMEN

Objetivo. Estimar la incidencia de la esclerosis tuberosa en niños del hospital infantil de Morelia por edad, sexo y lugar de residencia, sus principales manifestaciones clínicas y alteraciones en estudios auxiliares, así como describir su tratamiento y evolución. **Material y métodos.** Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo sin riesgo en todos los pacientes con diagnóstico de complejo esclerosis tuberosa, a través de su expediente captando las variables de estudio mediante un formato de captación de datos, que fueron procesados mediante el programa IBM SPSS Statistics versión 23 y Excel. **Resultados.** Se estudiaron un total de 11 pacientes observándose una incidencia de 7.3 por cada 10000, de los cuales el 54.4% fueron niñas (6) y el 43.4% (5) niños, la edad al diagnóstico más frecuente fue a los 12 meses con una edad media de 18.7 meses. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las manchas hipocrómicas 100%, crisis convulsivas 100% y angiofibromas faciales 72.7% (8), las lesiones observadas por tomografía predominantes fueron los nódulos subependimarios en 100%, túberes subcorticales y corticales, y rhabdomiomas 35.4% (4), el tratamiento médico fue el más frecuentemente empleado siendo el valproato de magnesio el más utilizado en un 100%. En cuanto a antecedentes familiares sólo en un paciente se encontró familiar con datos clínicos positivos para CET (9.1%), la evolución predominante fue la mejoría en el 72.7% (8). **Conclusiones.** Los pacientes con CET estudiados presentaron resultados similares comparados a otros estudios realizados en otras partes del mundo. Observándose que la presencia de Manchas hipocrómicas, crisis convulsivas, angiofibromas faciales, nódulos subependimarios así como rhabdomiomas constituyen datos importantes para el diagnóstico y tratamiento temprano de dicha enfermedad. **Palabras clave.** CET en niños, Manifestaciones clínicas, Frecuencia, Tratamiento y Evolución.

Abstract:

Objective. To estimate the incidence of tuberous sclerosis in children of the Hospital Infantil de Morelia, by age, sex and place of residence, its main clinical manifestations and alterations in auxiliary studies, as well as to describe its treatment and evolution. **Material and methods.** A retrospective, observational, transversal and descriptive study was carried out without risk in all the patients with a diagnosis of tuberous sclerosis, through their file capturing the study variables through a data capture format, which were processed through the program IBM SPSS Statistics version 23 and Excel. Results a total of 11 patients were studied observing an incidence of 7.3 cases per 100000 of which 54.4% were girls (6) and 43.4% (5) children, the age at the most frequent diagnosis was at 12 months with a mean age 18.7 months. The most frequent clinical manifestations were 100% hypochromic spots, 100% seizures and 72.7% facial angiofibromas (8). The predominant tomography lesions were subependymal nodules in 100%, subcortical and cortical nodules, and 35.4% rhabdomyomas (4), the medical treatment was the most frequently used being the valproate of magnesium the most used in a 100%. Regarding family history, only one patient was found to be familiar with clinical data positive for TSC (9.1%), the predominant evolution was improvement in 72.7% (8). **Conclusions:** The patients with TSC studied presented similar results compared to other studies conducted in other parts of the world. It is observed that the presence of hypochromic spots, seizures, facial angiofibromas, subependymal nodules as well as rhabdomyomas are important data for the diagnosis and early treatment of said disease. **Keywords:** CET in children, clinical manifestations, frequency, treatment and evolution.

2. MARCO TEORICO

La esclerosis tuberosa es un raro desorden genético de herencia autosómica dominante, presenta una compleja presentación clínica, forma parte de los síndromes neurocutáneos, refiriéndose a los desórdenes que presentan de forma predominante manifestaciones en la piel y el sistema nervioso. ¹

La enfermedad puede hacerse evidente en cualquier momento de la vida, desde el nacimiento hasta la edad adulta. La forma de presentación más característica es en forma de crisis epilépticas, típicamente espasmos infantiles, durante el primer año de vida, asociadas con alteraciones cutáneas características. Del mismo modo los signos presentes son obvios en algunos casos, sin embargo, también pueden ser sutiles o solaparse con hallazgos comunes presentes en la población general. Actualmente se prefiere el término Complejo Esclerosis Tuberosa (CET) al de esclerosis tuberosa debido a la variabilidad en los fenotipos y a la existencia de más de un gen causante de la enfermedad ²⁻⁶

Cada año son diagnosticados pacientes de todas las edades. La incidencia de este desorden en recién nacidos es de aproximadamente 1 en cada 5,800 individuos. La causa de este síndrome es debido a mutaciones genéticas en TSC1 o TSC2. Con los estudios básicos de rutina se logra diagnosticar del 80 al 90% de los pacientes con criterios clínicos de esclerosis tuberosa, en el porcentaje restante se identifica un patrón determinado como mosaicismo.

La mutación en TSC1 y TSC2 da como resultado la sobreactivación de mTOR (diana de Rapamicina en las células de mamífero), el cual constituye un factor importante en la regulación del crecimiento celular dando como resultado la presencia de hamartomas en diferentes órganos. Un resultado normal no excluye la enfermedad. Las características clínicas de la esclerosis tuberosa continúan siendo el principal medio de diagnóstico de la enfermedad. ⁷

Entre las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad encontramos:

2.1 AFECCIONES OCULARES

1. Hamartomas astrocíticos de la retina: La incidencia en pacientes con CET es del 30 al 50%. La lesión típica tiene aspecto de “palomita de maíz” es fácilmente reconocible en la papila óptica, sin embargo, son más frecuentes las formas planas semitransparentes localizadas en la retina media y en el polo posterior. La mayoría de las lesiones permanecen estables y son asintomáticas. Es importante considerar que se han descrito casos de crecimiento y malignización con complicaciones oculares graves secundarias como desprendimiento de retina o glaucoma neovascular que requieran tratamiento oftalmológico, como la imagen publicada en la revista ELSEVIER ⁸. Se consideran un criterio mayor en caso de presentar 2 o más lesiones.
2. Manchas acrómicas retinianas: ocurren en el 40% de los pacientes y se consideran un criterio diagnóstico menor ⁹

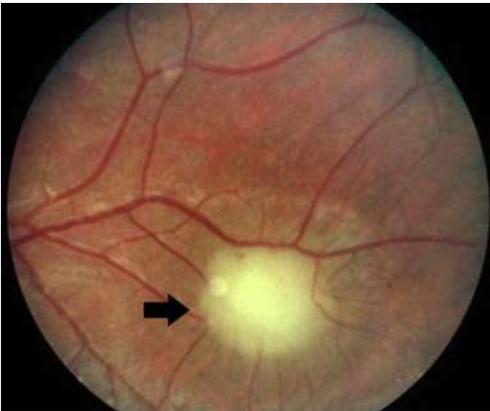


Ilustración 1 Hamartoma retiniano



2 PARCHE ACROMICO DE LA RETINA

2.2 TRASTORNOS NEUROLÓGICOS.

Más del 90% de los pacientes con CET presentará lesiones típicas en sistema nervioso central, los cuales son: nódulos subependimarios, túberes y líneas de migración radial en la sustancia blanca. Aproximadamente un 10 a 20% de las personas afectadas presentará un crecimiento progresivo de un nódulo subependimario hasta un tamaño superior de 10mm, dando lugar a un astrocitoma subependimario de células gigantes.

Las características de las lesiones típicas del CET en SNC son:

- Tubérculos corticales

Son displasias del córtex cerebral que suelen ser múltiples y localizarse en cualquier zona cortical y subcortical. Suelen ser una lesión que se mantiene estable a lo largo de la vida del paciente, aunque algunos suelen calcificarse o sufrir degeneración quística. En 25% de los casos pueden afectar al cerebelo calcificándose de forma más intensa y precoz que los anteriormente mencionados.¹⁰

Rara vez afectan el tronco cerebral o la médula espinal. Se les atribuye de forma clásica el origen de la epilepsia, sin embargo, en algunos casos no se ha demostrado su origen en dicha zona sino en el córtex perituberal. Los pacientes que presentan mayor número de túberes sufren un mayor grado de discapacidad intelectual. Muchos se asocian con alteraciones de la sustancia blanca subyacente denominadas líneas de migración radial y que comunican un nódulo subependimario por uno o varios túberes reflejando el tejido displásico desde su origen. La histología de estas lesiones la constituyen neuronas dismórficas desorganizadas y por unas células gigantes que parecen astrocitos pero que con métodos de inmunohistoquímica se tiñen como marcadores propios de la estirpe glial como la neurona.¹¹

- Nódulos subependimarios

Abomban las paredes de los ventrículos laterales. Pueden ser de forma individual o agruparse hasta formar conglomerados, suelen agruparse en la región del surco caudalotalámico, cerca del agujero de Monro. Generalmente crecen lentamente durante los primeros meses o años. En 10 a 20% crecen y se transforman en astrocitomas subependimarios de células gigantes, riesgo que disminuye a partir de los 20 años.¹²

- **Astrocitomas subependimarios de células gigantes. (SEGA)**
Es una lesión cerebral mayor a 10mm de diámetro, en la cual se presenta crecimiento entre dos pruebas de imagen. Presente hasta en 10 a 20% de los casos. La forma de presentación se da en la infancia con pico de incidencia en los últimos años de la infancia y la adolescencia, se localizan de forma habitual junto a la cabeza del núcleo caudado y provocan hidrocefalia por obstrucción del LCR a través del foramen de Monro en 10% de los pacientes. ¹³

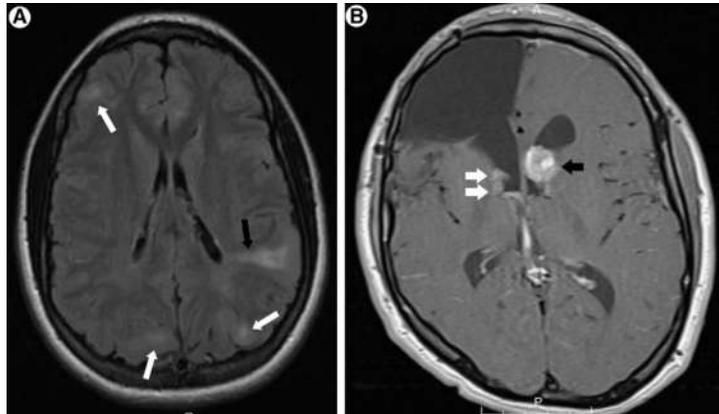


Ilustración 3 A. IRM cerebral axial (FLAIR) Displasia cortical (tuberos y líneas de migración, líneas blancas y negras respectivamente) B. MRI Axial (T1 contrastada) Nódulos subependimarios líneas izquierdas blancas y astrocitoma subependimario gigante flecha negra derecha

- **Quistes aracnoideos:**
Manifestación reconocida recientemente aparecen en 5% de los casos, suele ser asintomáticos. ¹⁴

El 70 a 90% de los pacientes con CET padecerá epilepsia, suele ser de difícil manejo y frecuentemente refractaria. En la mayoría de los casos, las crisis empezarán en el primer año de vida, en forma de espasmos infantiles. Las crisis más frecuentes son focales, pueden aparecer a cualquier edad, incluso en los adultos. Se han correlacionado con un mayor riesgo de discapacidad intelectual la edad temprana al diagnóstico, la presencia de espasmos infantiles, la existencia de varios tipos de crisis y la mala respuesta al tratamiento. Los espasmos infantiles, las descargas epileptiformes en lóbulos temporales y el inicio precoz se relacionan con el espectro autista. Se sugiere un tratamiento precoz para reducir las secuelas cognitivas. ¹⁵

Los pacientes con CET pueden presentar discapacidad intelectual entre 50 y 80% y muchos con nivel de inteligencia normal pueden presentar trastornos del aprendizaje, lenguaje y del sistema ejecutivo, el más frecuente TDAH. ¹⁶

Otros como el trastorno del espectro autista y otros como la depresión, alteraciones del comportamiento y autoagresión también son frecuentes. ¹⁷

La importancia de los trastornos neuropsiquiátricos como determinantes primordiales de la calidad de vida de los pacientes ha hecho que éste sea un aspecto central que controlar y se recomiendan evaluaciones cognitivas y de comportamiento periódicas en el seguimiento de estos enfermos. ¹⁸⁻¹⁹

2.3 LESIONES RENALES

Hasta un 70 a 80% de los pacientes desarrollaran lesiones renales, constituye la segunda causa de morbilidad en los pacientes afectos de ET, sin embargo, representan la principal causa de mortalidad.

1. Angiomiolipoma: es la lesión renal predominante. Se presenta a lo largo de la infancia hasta llegar a afectar el 80% de los niños mayores o adultos, la complicación más frecuente es la hemorragia, la cual es más frecuente cuando las dimensiones superan los 4cm de diámetro. Si alcanzan un gran tamaño pueden ocasionar problemas urológicos. Está constituido de vasos, musculo liso y grasa, no solo se encuentran en riñón, sino que pueden afectar cualquier órgano el más afectado es el hígado. En la siguiente figura tomada de la revista chilena de Nefrología se pueden observar dichas lesiones a nivel renal. ²⁰



Ilustración 4. TC contrastada en EV donde se aprecia en la reconstrucción MPR (imagen izquierda) reforzamiento heterogéneo de la masa con áreas hipodensas con atenuación grasa. En la reconstrucción VRT (derecha) se observa el patrón de vascularización hemangiomaso.

2. Quistes: son la segunda lesión renal en orden de frecuencia. Presentes en 17% de los pacientes en edad pediátrica y 47% de los adultos. Frecuentemente son múltiples y bilaterales. Se ha descrito su involución espontánea.
3. Enfermedad poliquística renal: presente en menos del 5% de los casos. Su causa es debida a deleciones del cromosoma 16 que afecta a los genes contiguos TSC2 causante de ET, y PKD1 causante de la enfermedad poliquística renal autosómica dominante. Las personas afectadas desarrollan una nefropatía mucho más grave y precoz que puede cursar con hipertensión arterial refractaria al tratamiento e insuficiencia renal progresiva.
4. Angiomiolipomas malignos (epitelioides): la malignización de Angiomiolipoma es demasiado rara, sin embargo, se presenta con mayor frecuencia en pacientes con ET. Carcinoma de células renales: la incidencia es igual que en la población general, (1-3%de todas las enfermedades malignas). La diferencia reside en que los pacientes con ET se presenta a una edad media de 28 años, 25 años antes de la población general. ²¹

2.4 LESIONES CARDIACAS

La manifestación típica es el rabdomioma tumor del miocardio, frecuentemente detectados en ultrasonidos prenatales, dichos tumores tienden a sufrir regresión después de cierto tiempo, sin embargo, pueden causar la muerte si son grandes y obstruyen el flujo de sangre o arritmias cardiacas del tipo de síndrome de Wolff Parkinson White. El 50% de los pacientes que presentan rabdomioma tienen esclerosis tuberosa, en quienes no tienen otros datos de esclerosis tuberosa el tumor ocurre esporádicamente por razones desconocidas. ²² En la siguiente imagen tomada de la revista EISEVIER puede observarse las lesiones características del rabdomioma cardiaco.

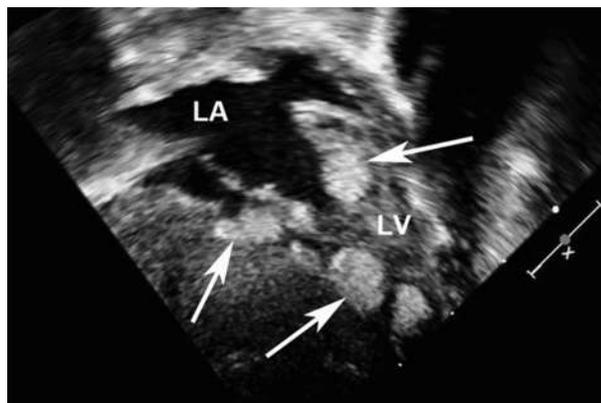


Ilustración 5 Rabdomiomas intracardiacos (flechas)

2.5 MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS.

Las manifestaciones dermatológicas más frecuentes son los angiofibromas faciales, presentándose predominantemente a los seis años. Se presentan de forma regular en la cara, especialmente en las mejillas y nariz, pero otras áreas pueden estar comprometidas, ocasionalmente son confundidos con acné, pero a diferencia del acné no afecta poros de la piel y carece de inflamación y comedones. Estas lesiones son pápulas pequeñas que pueden confluir. Pueden ser color carne si prevalecen los componentes fibrosos o rojos si predominan los elementos vasculares. Esta lesión se considera patognomónica de ET. Las lesiones que se enlistan en seguida son obtenidas de la revista ELSEVIER donde se enlistan los criterios clínicos para CET.



Ilustración 6 Angiofibromas faciales

Las maculas hipomelanóticas constituyen otras de las lesiones más frecuentes, se presentan en el 90% de los casos de pacientes con ET, estas suelen presentarse de forma congénita sin embargo pueden ser no obvias al nacimiento sobre todo en infantes de piel blanca. El tamaño de las lesiones puede variar de 1 a 2cm y clásicamente tiene forma de hoja ceniza, para su mejor visualización se emplea la lámpara de Wood en una habitación oscura. Las localizaciones habituales son principalmente tronco, glúteos y extremidades y rara vez en la cara.



Ilustración 7 Manchas hipomelanóticas

Parches de Shagreen o colagenomas son elevadas, firmes, color piel o rosas, amarillas o placas blanquecinas, las localizaciones típicas son: la frente y la región sacra, pero pueden aparecer en cualquier zona. Las lesiones parecen gruesas y rugosas, se describen en aproximadamente 20% de los individuos con ET. El comienzo de dichos parches inicia en la pubertad.



Ilustración 8 Parche Shagreen en región lumbar

Otras lesiones son los fibromas peri ungueales, también conocidas como tumor de Köner, se presentan en 20% de la población con ET. Se desarrollan más tarde en la infancia, pubertad y edad adulta. Las uñas de los pies suelen ser mayormente afectadas que las uñas de las manos en donde el crecimiento de los fibromas puede distorsionar las uñas, presentan líneas epidérmicas normales, lo cual ayuda a diferenciar de las verrugas. La presencia de los fibromas peri ungueales son considerados patognomónicos de ET sin embargo estos pueden presentarse en población sana. Otras lesiones son placas en la frente, lesiones en confeti, angiomiolipomas, menos frecuentes que las antes mencionadas. ²³



Ilustración 9 angiofibromas ungueales



Ilustración 10 placa fibrosa de la cara



Ilustración 11 placa fibrosa en cabeza



Ilustración 12 hoyuelos dentales marcados por flechas



Ilustración 13 FIBROMAS ORALES

2.5 MANIFESTACIONES PULMONARES

Linfangioleiomiomatosis (LAM): es la complicación pulmonar más frecuente. Como media aparece a los 33 años, aunque puede presentarse ya en la adolescencia. Es mucho más frecuente en mujeres (hasta al 80% de las pacientes presenta alteración en la TC pulmonar a los 40 años), aunque puede aparecer de forma muy rara en varones. Inicialmente suele manifestarse con disnea y tos, aunque también puede producir hemoptisis, cor pulmonale, dolor torácico, neumotórax o quilotórax. Puede evolucionar hacia la insuficiencia respiratoria en la tercera o cuarta década de la vida, haciendo necesario un trasplante pulmonar en algunos casos. El parénquima pulmonar normal queda sustituido por incontables quistes. Histológicamente se observa proliferación de células fusiformes de músculo liso densamente empaquetadas. La LAM también puede afectar a mujeres sin CET, lo que se conoce como LAM esporádica, cuyo origen consiste en 2 mutaciones somáticas en TSC2. ²⁴

Un tercio de pacientes con LAM esporádica tienen también angiomiolipomas renales. Las células de las lesiones renales presentan la misma mutación que las células de la lesión pulmonar mientras que el resto de células del organismo no la presentan, lo que han llevado a la hipótesis de un mecanismo de metastatización benigna como base fisiopatológica de la LAM ²⁵. Es importante saber que la LAM puede exacerbarse durante la gestación, por lo que se aconseja un control muy estrecho de la función pulmonar durante el embarazo e incluso puede desaconsejarse éste, por el mayor riesgo de complicaciones como insuficiencia pulmonar, neumotórax y mayor frecuencia de parto prematuro. ²⁶

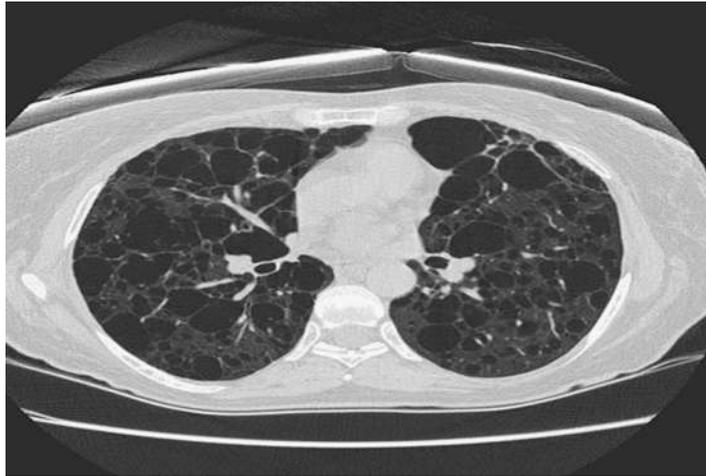


Ilustración 14 Linfangioleiomatosis

2.6 OTRAS MANIFESTACIONES

Manifestaciones dentales y orales:

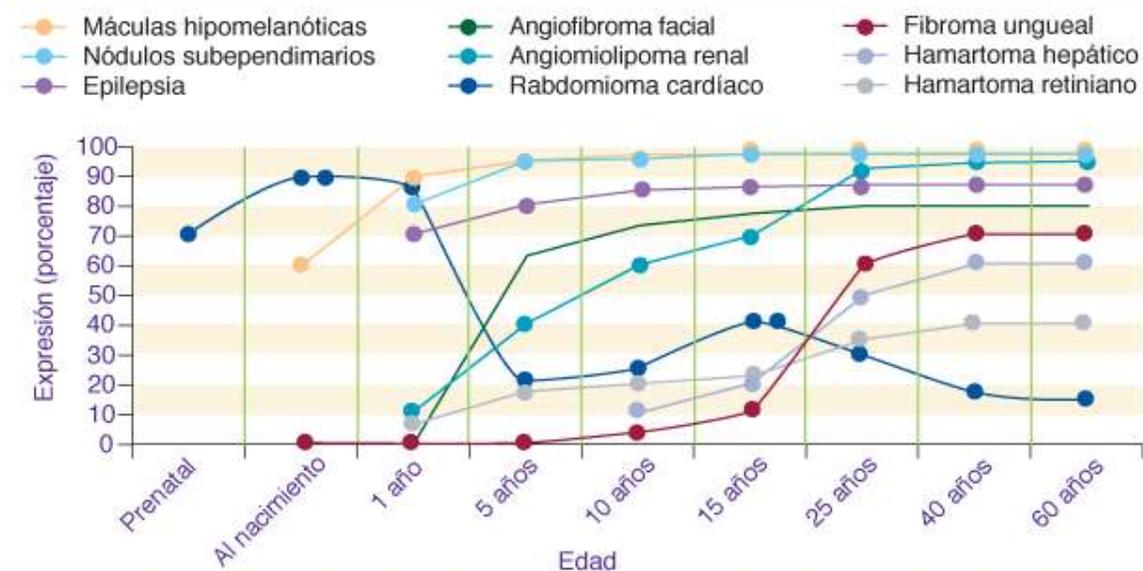
- Son frecuentes los defectos del esmalte dentario en forma de pequeños hoyuelos. La presencia de 3 o más se considera un criterio menor. La presencia de dos o más fibromas orales constituye un criterio diagnóstico menor. ²⁷
- Alteraciones del sistema endocrino:
Angiomiolipomas adrenales: ocurren en una cuarta parte de los pacientes, raramente producen datos clínicos o hemorragias.
Hamartomas de la pituitaria, páncreas, gónadas y tiroides, sin causar disfunción endocrina.
- Manifestaciones gastrointestinales: angiomiolipomas hepáticos en 10 a 25% de los pacientes. ²⁸

Tabla e imagen de edad de aparición de las lesiones de CET obtenido del Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos. ²⁸

Tabla 1. Edad de aparición de las lesiones en CET	
Angiofibromas faciales	Lactancia a edad adulta
Fibromas ungueales	Adolescencia a edad adulta
Placas de chagrín	Infancia
Máculas hipocrómicas	Lactancia a preadolescencia
Túberes corticales	Vida fetal
Nódulos subependimarios	Vida fetal
Astrocitoma subependimario de células gigantes	Infancia a adolescencia
Hamartoma retiniano	Lactancia
Rabdomiona cardiaco	Vida fetal
Angiomolipoma renal	Infancia a edad adulta
Linfangioleiomatosis	Adolescencia a edad adulta

28

Expresión de las manifestaciones clínicas según la edad



3. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LA ESCLEROSIOS TUBEROSA

Criterios diagnósticos genéticos

Identificar la mutación patogénica en TSC1 y TSC2 en ADN de tejido normal (generalmente linfocitos en sangre periférica), es suficiente para realizar el diagnóstico definitivo. Una mutación patogénica es aquella que claramente inactiva la función de las proteínas codificadas por TSC1 y TSC2 o que impide la síntesis proteica o mutaciones de cambio de sentido cuyo efecto en la función de la proteína se estableció mediante estudios funcionales. Un resultado normal no excluye el diagnóstico y no afecta el uso de criterios clínicos.³⁰

CRITERIOS CLINICOS OBTENIDOS DE LAS RECOMENDACIONES DEL CONSENSO INTERNACIONAL DE CET 2012.⁷

TABLA 2. CRITERIOS MAYORES	
1. Máculas hipocrómicas (3 o más, de al menos 5 mm de diámetro)	6. Displasias corticales*
2. Angiofibromas faciales (3 o más) o placa fibrosa cefálica	7. Nódulos subependimarios
3. Fibromas ungueales (2 o más)	8. Astrocitoma subependimario de células gigantes
4. Placa chagrín	9. Rabdomioma cardíaco
5. Hamartomas retinianos múltiples	10. Linfangioleiomiomatosis**
11. Angiomilipomas (2 o más)**	

* El término displasia cortical incluye a los túberes corticales y a las líneas de migración radial en sustancia blanca ** Cuando estos dos criterios están presentes contabilizan sólo como un criterio mayor y se requiere la presencia de otros factores de CET para el diagnóstico definitivo.

TABLA 3. CRITERIOS MENORES	
1. Lesiones cutáneas hipomelanóticas en "confeti" (<5mm)	2. Placa acrómica en retina
3. Hoyuelos múltiples en esmalte dentario (3 o más)	4. Quistes renales múltiples
5. Fibromas intraorales (2 o más)	6. Hamartoma no renal

Diagnóstico definitivo: dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores.

Diagnóstico posible: un criterio mayor o dos o más criterios menores⁷

4. GENETICA Y PATOGENIA

El complejo esclerosis tuberosa es causado por una mutación que inactiva uno de los alelos de TSC1 en 9q34 (66) o TSC2 en 16p13.3 (31). En dos tercios de los pacientes la mutación aparece de novo.³²

El otro tercio, hereda la mutación de uno de los progenitores. En ambos casos el paciente presentará una mutación germinal en un alelo de uno de los genes TSC, conservando el segundo alelo sano. A nivel celular, una mutación en el segundo alelo, fenómeno conocido como pérdida de heterocigosidad (LOH: loss-of-heterozygosity) o doble "hit", dará lugar a la aparición de los hamartomas característicos de la enfermedad. Las mutaciones ocurren con mucha mayor frecuencia en TSC2 que en TSC1. Solamente el 10-30% de las mutaciones se dan en TSC1. TSC1 es más frecuente en las formas familiares posiblemente debido a que la mayor gravedad de las mutaciones en TSC2 limita las posibilidades de tener descendencia³³. En el 15% de los individuos afectados de CET no se halla ninguna mutación. Estas personas suelen presentar una forma más leve de la enfermedad. La hipótesis más aceptada hasta el momento es que la mutación se encuentra en forma de mosaico y no puede detectarse en los estudios mutacionales clásicamente realizados en sangre.³⁴⁻³⁵

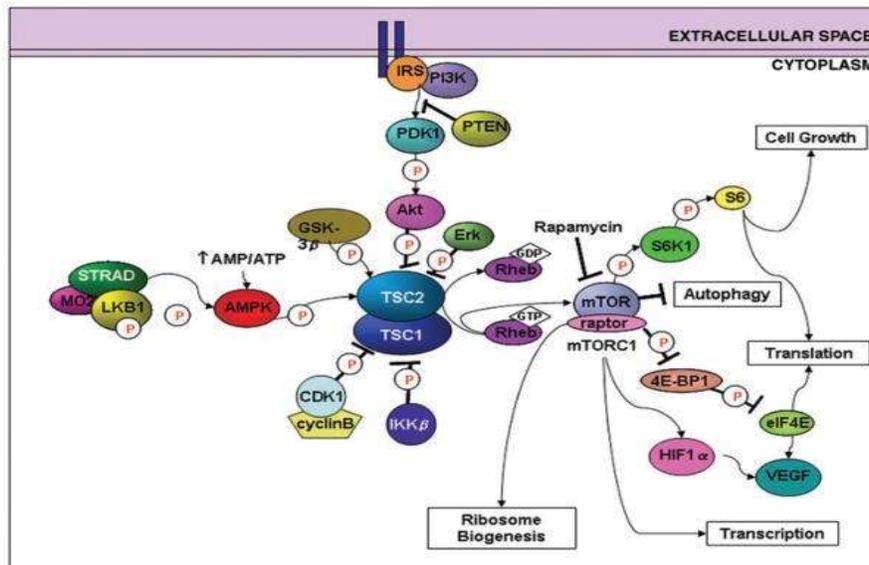
TABLA 4 COMPARACIÓN DE LOS GENES CAUSANTES DE CET		
	TSC1	TSC2
LOCALIZACION	9q34	16p13.3
TAMAÑO (kb)	55	45
NUMERO DE EXONES	23 (21 CODIFICANTES)	42 (41 CODIFICANTES)
PROTEINA	HAMARTINA	TUBERINA
TAMAÑO DE LA PROTEINA	1164 AA, 130 kDa	1807 AA, 198 kDa
TASA DE DETECCION DE MUTACIONES	12-19%	65-70%
DISTRIBUCION DE LAS MUTACIONES	A lo largo de todo el gen. Cierta agrupación, pero no puntos calientes definidos.	
TIPOS DE MUTACIONES	Mutaciones inactivas, casi todas nonsense. Frameshift & splice-site. Pocas mutaciones recurrentes.	Mutaciones inactivadoras de todo tipo incluyendo missense, deleciones inframe y grandes deleciones con reordenamientos que Incluyen al gen <i>PKD1</i> . Pocas mutaciones recurrentes.

5. FISIOPATOGENIA

Los genes afectados TSC1 y TSC2 codifican dos proteínas llamadas hamartina y tuberina que forman una unidad funcional y estructural, dichas proteínas son parte de una vía de señalización que regula el control celular. De igual manera el complejo TSC1 y TSC2 actúan inhibiendo a mTOR (mammalian Target Of Rapamycin), el cual es un regulador de múltiples actividades celulares, entre otras la síntesis proteica, el crecimiento celular o la organización del citoesqueleto. Cuando no existe cualquiera de las dos proteínas hamartina o tuberina, mTOR se activa provocando la aparición de las lesiones tumorales características del CET, tal como se observa en la siguiente figura obtenida de la revista del Instituto Nacional de Salud. El complejo codificado por *TSC1/TSC2* parece ser muy importante para el desarrollo embrionario del córtex cerebral y el control del crecimiento neural, justificando las graves alteraciones neurológicas que acompañan a la enfermedad.

36

FISIOPATOLOGÍA DEL CET.



6. CORRELACION GENOTIPO-FENOTIPO

Las manifestaciones clínicas de CET tienen una gran variabilidad incluso en la misma familia y entre individuos no pertenecientes a la misma familia, pero con la misma mutación. De forma general se puede afirmar que los pacientes con CET con mutación en TSC2 tienen un peor pronóstico que los que la poseen en TSC1, esto es debido a que TSC2 presenta mayor susceptibilidad a mutaciones debido a que es mucho más propenso a sufrir dobles "hits".³⁷ Se han descrito fenotipos leves en donde se ha identificado lesiones o mutaciones en la zona central del gen TSC2, dando como resultado menos afectación de la función intelectual de igual modo menor incidencia de espasmos infantiles.³⁸

7. ESTUDIOS DE IMAGEN

TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA

Distingue de forma adecuada los nódulos subependimarios debido a la calcificación, los túberes corticales son mejor visualizados en RM, especialmente en FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery). Las características de las lesiones del CET cambian de acuerdo con la edad: suele ser distinta en menores de 3 meses que en las edades mayores, en dichos pacientes es más fácil la visualización de las líneas de migración radial que los túberes corticales. Los nódulos subependimarios son hiperintensos en t1 e hipointensos en T2 que es inversamente a como posteriormente se observa. La tomografía es un método adecuado para realizar el diagnóstico de lesiones intracraneales, debe interpretarse por un médico capacitado en dicha área, actualmente se prefiere la realización de RMN.

39

8. SEGUIMIENTO

El manejo del paciente afecto de CET comienza por confirmar el diagnóstico, para ello será necesario buscar los signos que forman los criterios de diagnóstico mayores y menores y realizar el estudio molecular. El seguimiento de estos pacientes requiere centros multidisciplinarios con la participación de neurólogos, dermatólogos, oftalmólogos, genetistas, oncólogos, cardiólogos, neumólogos, nefrólogos, psiquiatras y radiólogos, entre otros. Durante la primera revisión del paciente con CET deberá realizarse valoración Genética exhaustiva de tal modo que pueda obtenerse una historia genética detallada de al menos 3 generaciones para detectar miembros adicionales con la enfermedad. El servicio de neurología deberá realizar capacitación a los padres sobre la presentación clínica de las crisis de tal forma que sepan identificarlas y se pueda iniciar tratamiento para poder impactar en la calidad de vida del paciente. Se recomienda EEG cada mes durante los primeros 6 meses de vida y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Realizar RM para descarte de las lesiones en sistema nervioso central. Se requiere de igual forma vigilancia de los trastornos neuropsiquiátricos en cualquier momento de la vida, presencia de retraso global del desarrollo, trastorno del espectro autista, auto agresividad y discapacidad intelectual.

Realizar ecocardiograma y electrocardiografía, así como RM abdominal para la valoración de lesiones cardiacas y renales respectivamente, valoración de función renal y tensión arterial. El neumólogo deberá valorar la función pulmonar basal y en quienes esté indicado TC pulmonar de alta resolución. El servicio de dermatología deberá realizar un examen detallado de la superficie cutánea incluyendo examen bajo lámpara de Wood, así como valoración de boca y dientes. Valoración por oftalmología para descartar Hamartomas.⁴⁰

GENETICA

Se debe brindar consejo genético a familiares que se encuentren en edad reproductiva.

NEUROLOGIA Y PSIQUIATRIA

Vigilancia del astrocitoma subependimario de células gigantes mediante la realización de resonancia magnética cada 1 a 3 años hasta los 25 años. Se instruirá a los familiares sobre signos de hipertensión intracraneal. En cuanto a la epilepsia se realizarán los EEGs para la toma de decisiones en cuanto al tratamiento.

CARDIOLOGIA

Deberá realizarse ecocardiografía cada 1 a 3 años en pacientes asintomáticos hasta la regresión de los rabiomiomas. ECG cada 3 a 5 años en pacientes asintomáticos durante toda la vida.

NEFROLOGIA

Deberá realizarse RM cada 1 a 3 años durante toda la vida, vigilancia de función renal anual, filtrado glomerular y vigilancia de tensión arterial.

NEUMOLOGIA

TC pulmonar a los 18 años en mujeres y cada 5 a 10 años si están asintomáticas y sin lesiones, cada 2 a 3 años sin presentar LAM, así como vigilancia de la función pulmonar.

DERMATOLOGIA Y OFTALMOLOGIA

Revisión anual.⁴¹

9. TRATAMIENTO.

Los inhibidores de mTOR como sirolimus (rapamicina) y everolimus forman parte del tratamiento de los pacientes con CET. (42). Su uso se encuentra reconocido para el tratamiento del astrocitoma subependimario y angiomioliopomas renales, de igual forma dichos fármacos son útiles en las otras manifestaciones del CET.⁴³

En cuanto al astrocitoma subependimario de células gigantes la resección quirúrgica está indicada para los tumores que sean sintomáticos de forma aguda y una derivación ventrículo peritoneal puede ser necesaria en caso de hidrocefalia, así como el uso de inhibidores de mTOR. Las lesiones renales generalmente no requieren un tratamiento especial, sin embargo, en casos de sangrado se realizará embolización percutánea seguida de corticoides y en caso de crecimiento importante o malignidad está indicada la extirpación de la lesión. En el caso de angiomioliopomas asintomáticos, pero con crecimiento > 3cm se iniciará inhibidor de mTOR como fármaco de primera línea.⁴⁴

10. PRONOSTICO.

Más de la mitad de los individuos afectados pueden tener una actividad intelectual normal. Niños que no desarrollan epilepsia en los primeros 5 años es poco probable que desarrollen alteraciones del aprendizaje ocurriendo lo contrario en el inicio temprano de dicha alteración, se ha observado que los hombres afectados con complejo esclerosis tuberosa presentan una incidencia mayor e inicio temprano de crisis convulsivas, incluyendo espasmos infantiles, así como mayor dificultad para lograr un adecuado control de las crisis convulsivas y un peor nivel cognitivo. Se considera que la esperanza de vida de los pacientes con CET es similar a la población general cuando se logra un adecuado seguimiento y control de las comorbilidades de dicha patología.⁴⁵

11. ASESORAMIENTO GENETICO

La forma de herencia del CET sigue un patrón mendeliano autosómico dominante, dando lugar a que los afectados posean un riesgo del 50% de transmitirlo a sus descendientes en igual proporción ya sean hombres o mujeres. Hasta 2/3 partes de los pacientes presentan la enfermedad como consecuencia de una mutación de novo. Una tercera parte de los pacientes afectados de CET tienen un progenitor también afectado, sin embargo, puede el progenitor no tener datos clínicos identificados para lo cual se requiere realización de estudio clínico detallado y estudio molecular, así como estudios de imagen. El riesgo de CET para los hermanos del afectado es de igual manera del 50% si alguno de los progenitores posee mutación identificada, sin embargo, en caso de no encontrarse dicha mutación el riesgo para los demás hijos es del 3%.⁴⁶

12. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- El complejo esclerosis tuberosa como ya ha sido mencionado consiste en una enfermedad genética con una amplia gama de manifestaciones clínicas, la comorbilidad asociada a este padecimiento es alto debido a las secuelas que ocasiona en diferentes ámbitos de la vida de los individuos que la padecen. El Hospital Infantil de Morelia atiende niños en áreas de subespecialidad como la neurología pediátrica y la genética, servicios que llevan el diagnóstico y control de los casos de esclerosis tuberosa, sin embargo, no se ha realizado un estudio en forma sistemática y con metodología científica que permita indagar la experiencia que ha tenido el hospital en la atención de los niños con este problema por lo que en este trabajo de investigación se pretende dar respuesta a las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es la incidencia de la esclerosis tuberosa en el hospital infantil de Morelia por edad, sexo y lugar de residencia??
2. ¿Cuáles son las principales manifestaciones clínicas y alteraciones en estudios auxiliares?
3. ¿Cuál fue el tratamiento recibido?
4. ¿Cuál fue la evolución clínica de los pacientes?

13. JUSTIFICACION

La esclerosis tuberosa representa una enfermedad con peculiaridades clínicas importantes entre las que destaca ser la más representativa de las enfermedades neurocutáneas que evolucionan con manchas hipocrómicas, siendo, además la segunda en frecuencia de las facomatosis la incidencia de este padecimiento es de aproximadamente 1 en cada 5,800 individuos (1), aunque existen leve discrepancia no significativa en algunos estudios en donde la reportan desde 1 en 6,000 a 1 en 10,000 nacidos vivos.²⁻⁵

Las causas de mortalidad de los pacientes dependen de la gravedad de los síntomas, la mayoría tendrá una esperanza de vida similar al resto de la población recibiendo los cuidados adecuados. La causa de la muerte más común es el estatus epiléptico, que presenta como resultado de tumores benignos en el cerebro o la bronconeumonía. Después de esto, la insuficiencia renal es la causa más común, resultando de los tumores que inhiben la función del riñón.

El diagnóstico precoz permite la identificación temprana de posibles complicaciones, así como el inicio de tratamiento en los pacientes que sean candidatos a recibirlo, y ser vigilados de forma estrecha por un número considerable de subespecialistas debido a las múltiples comorbilidades que presentan: alteraciones visuales, cardiológicas, renales, psicológicas, psiquiátricas, dermatológicas.

Esta investigación aportará información sobre la atención que el hospital ha brindado a los niños con esclerosis tuberosa lo que permitirá contar con elementos para promover diagnósticos y tratamientos oportunos que mejoren la calidad de la atención y nivel de vida de los pacientes.

Para realizar esta investigación se cuenta con los registros de los casos de esclerosis tuberosa y personal especializado en neurología y genética para el análisis de la información.

14. HIPOTESIS

La incidencia de la esclerosis tuberosa en el hospital Infantil de Morelia es similar a lo reportado por la literatura a nivel mundial, más frecuente a la edad preescolar, la principal manifestación clínica son las manchas hipocrómicas, y tienen buen control en el hospital.

15. OBJETIVOS

15.1 General

- Analizar el perfil clínico epidemiológico de los pacientes con esclerosis tuberosa atendidos en el Hospital Infantil de Morelia durante el periodo agosto 2014 septiembre 2017.

15.2 Específicos

5. Estimar la incidencia de la esclerosis tuberosa en el hospital infantil de Morelia por edad, sexo y lugar de residencia.
6. Identificar las principales manifestaciones clínicas y alteraciones en estudios auxiliares.
7. Determinar el tratamiento recibido.
8. Describir la evolución de los pacientes.

16. MATERIAL Y MÉTODOS

16.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio de tipo Retrospectivo, Observacional, transversal y Descriptivo sin riesgo para los pacientes estudiados.

16.2 UNIVERSO DE TRABAJO.

Se estudiaron a todos los niños con diagnóstico de Complejo esclerosis Tuberosa atendidos en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” durante el periodo marzo 2014 a septiembre 2017, obteniendo la información a través de los expedientes clínicos de los pacientes.

16.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- ✓ Niños con diagnóstico clínico de complejo esclerosis tuberosa
- ✓ Cualquier sexo
- ✓ Menores de 15 años
- ✓ Que se hayan diagnosticado en el periodo marzo 2014- septiembre 2017

16.4 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- ✓ Pacientes que no cumplan con los criterios anteriores

16.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	MEDICIÓN
Esclerosis tuberosa	desorden genético de herencia autosómica dominante, compleja presentación clínica, forma parte de los síndromes neurocutáneos	Cualitativa nominal	Cumplimiento de criterios clínicos para su diagnóstico
Incidencia	Frecuencia de casos nuevos atendidos en el hospital	Cuantitativa discontinua	Número de casos de esclerosis tuberosa de marzo 2014 a septiembre 2017 entre todos los pacientes atendidos en el servicio de medicina interna por 1000
Edad al diagnóstico	Edad en meses y años del paciente al momento del diagnóstico	Cuantitativa discontinua	Antes del año de edad
Lugar de residencia	Estar establecido en un área física específica	Cuantitativa nominal	
Manifestaciones clínicas	Datos objetivos, clínicamente fiables, y observadas en la exploración médica, es decir, en el examen físico del paciente.	Cualitativa discontinua	Presencia o ausencia
Tratamiento	Conjunto de medios de cualquier clase (higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos o físicos) cuya finalidad es la curación o el alivio (paliación) de la enfermedad o síntoma.	Cualitativa discontinua	Medico Quirúrgico
Evolución	Curso de la enfermedad durante la atención otorgada en el hospital	Cualitativa nominal.	MEJORIA REFERENCIA MUERTE COMPLICACION ALTA VOLUNTARIA

16.6 SELECCIÓN DE FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

La información se obtuvo directamente de los expedientes, recabando información sobre las variables de estudio a través de un formato de recolección de datos (anexo 1)

16.7 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos fueron incluidos en una hoja de cálculo del programa de cómputo Software IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics versión 23. Se evaluaron las variables epidemiológicas a través de medidas de tendencia central y de dispersión para describir las características de la población estudiada. La supervivencia se obtuvo con el método de Kaplan y Meyer. Los cuadros y figuras fueron elaborados en programa Excel.

16.8 ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto se realizó con pleno cumplimiento de las exigencias normativas y éticas que se establecen en investigación para la salud en su título quinto, capítulo único del artículo 100 de la Ley General de Salud [LGS, 1997]. Respeto el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki [Lolas;2003]. Requiere de la autorización de las comisiones institucionales participantes.

Este estudio no representó riesgo, por lo que NO requirió de consentimiento bajo información. Se brindó confidencialidad de los pacientes sujetos de estudio para la publicación de los resultados.

16.9 CRONOGRAMA DE TRABAJO

Actividad	Fecha					
	Febrero - mayo 2016	junio – agosto 2016	sep-dic. 2016	oct – feb. 2016	Marzo. - agosto 2017	marzo 2018
1)Diseño del Protocolo	X					
2)Autorización del Protocolo		X				
3)Ejecución			X	X		
4)Análisis de Resultados					X	
5)Informes de Avances				X		
6)Informe Final					X	
7) Presentación de Examen de Tesis						X

RECURSOS HUMANOS: conformado por

Investigador principal médico residente de pediatría del 3er año de la especialidad Georgina Valencia Ceballos, responsable del diseño, ejecución e informe final del proyecto.

Director de Tesis: Dr. Víctor Daniel Bárcenas Figueroa

Médico Especialista en Genética Médica y Genodermatología, quien brindó la asesoría en el conocimiento de la enfermedad desde el punto de vista genético y farmacológico.

Asesor Metodológico: M. C. José Luis Martínez Toledo.

RECURSOS MATERIALES: material de oficina, equipo de cómputo con recurso aportado por el investigador.

Presupuesto: gastos de oficina y equipo de cómputo a cuenta del investigador.

Plan de difusión y publicación de resultados. Los resultados se presentarán en memoria de tesis y en las jornadas próximas de residentes y ex residentes del hospital Infantil de Morelia, se verá la posibilidad de publicar en una revista médica.

17.RESULTADOS

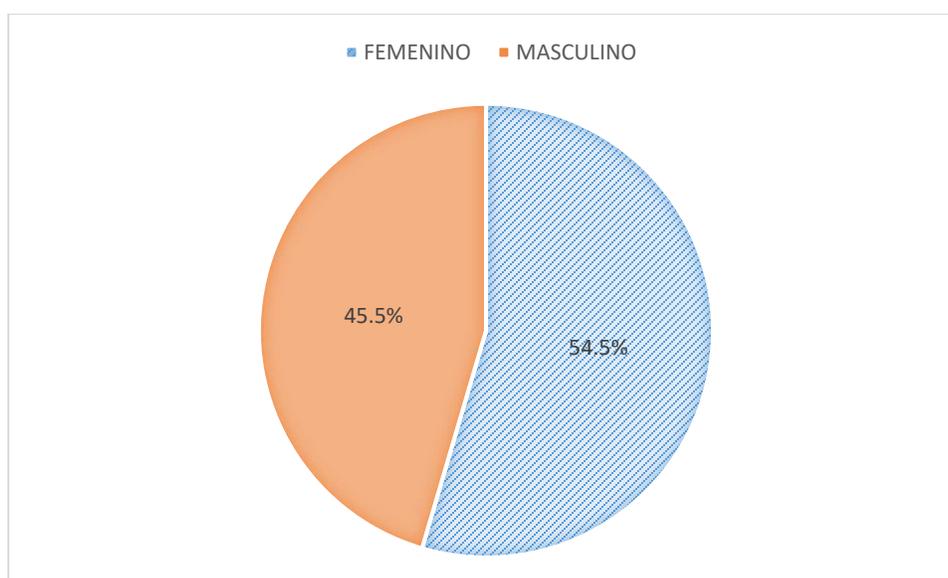
Se estudiaron un total de 11 pacientes con diagnóstico de complejo de esclerosis tuberosa perteneciente al servicio de dermatología y genética del Hospital Infantil de Morelia durante el periodo de febrero 2014 a septiembre 2017 encontrándose una 7.3 casos por 100000.

En cuanto al sexo de los pacientes estudiados se pudo observar una distribución de 54.4% en el sexo femenino y un 45.5% corresponden al sexo masculino, como se muestra en el cuadro y figura 1.

Cuadro 1. Distribución de Complejo Esclerosis Tuberosa por sexo.

GENERO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
FEMENINO	6	54.5%
MASCULINO	5	45.5%
TOTAL	11	100%

Figura 1. Distribución de Complejo Esclerosis Tuberosa por sexo.

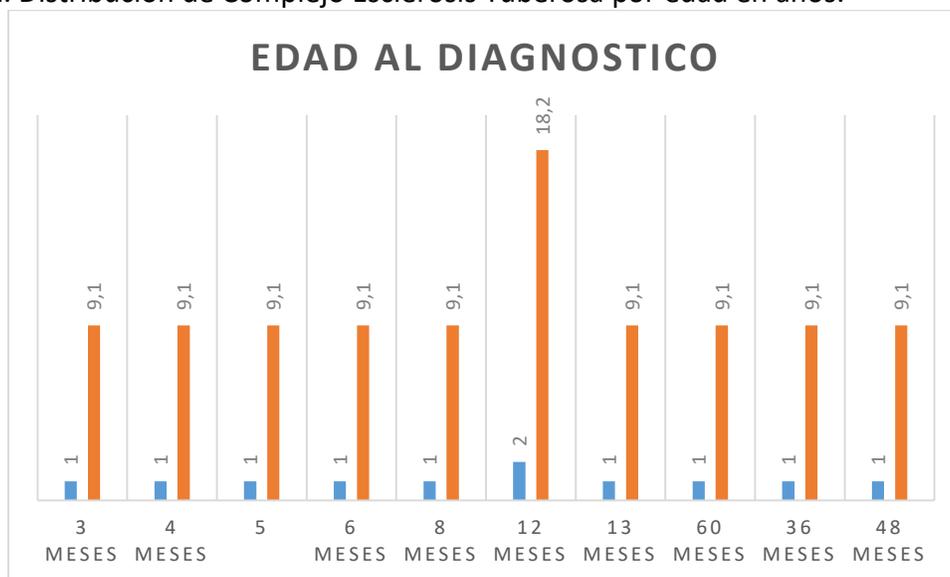


En cuanto a la distribución de los casos por edad, predominó la mayor frecuencia niños de 12 meses con el 18.2%, observándose un diagnóstico de CET antes del año de vida 63.6% de la población estudiada, lo cual se observa en la tabla y figura 2.

Cuadro 2. Distribución de Complejo Esclerosis Tuberosa por edad en años.

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
2 meses	1	9.1%
4 meses	1	9.1%
5 meses	1	9.1%
6 meses	1	9.1%
8 meses	1	9.1%
12 meses	2	18.2%
13 meses	1	9.1%
36 meses	1	9.1%
48 meses	1	9.1%
60 meses	1	9.1%
total	11	100%

Figura 2. Distribución de Complejo Esclerosis Tuberosa por edad en años.

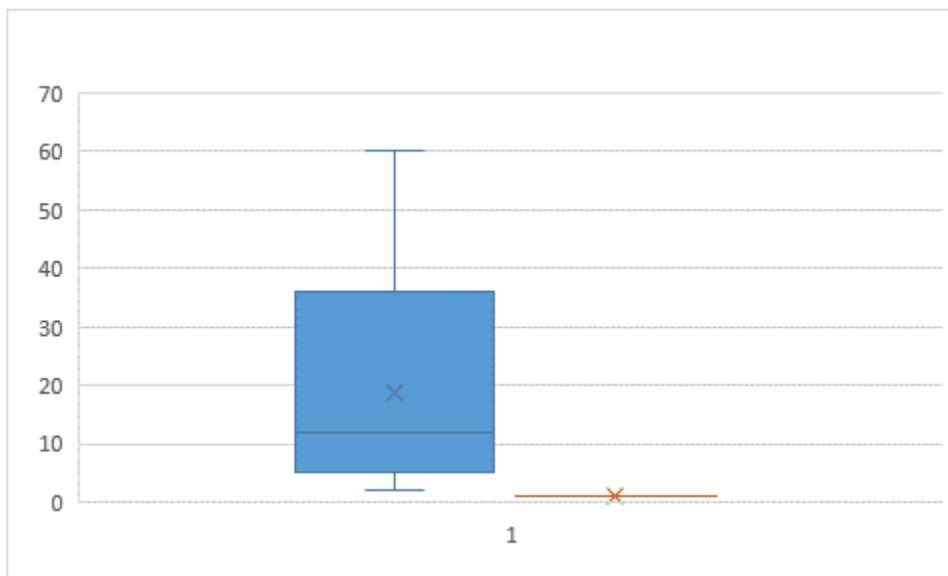


En relación con las medidas de tendencia central y dispersión de la edad al diagnóstico, la media fue de 18.72 meses años con desviación estándar de 6.14, encontrando como edad mínima 2 meses y máxima 5 años (60 meses), como se observa en la tabla y figura 3, obteniéndose una moda de 12 meses, varianza de 394 y rango de 58.

Cuadro 3. Medidas de tendencia central y dispersión de la edad al diagnóstico de los niños estudiados.

Medida	Valor
Media	18.72
Error estadístico de la media	6.14
Moda	12
Desviación estándar	19.85
Varianza	394
Rango	58
Mínimo	2
Máximo	60

Figura 3. Medidas de tendencia central y dispersión de la edad de los niños estudiados

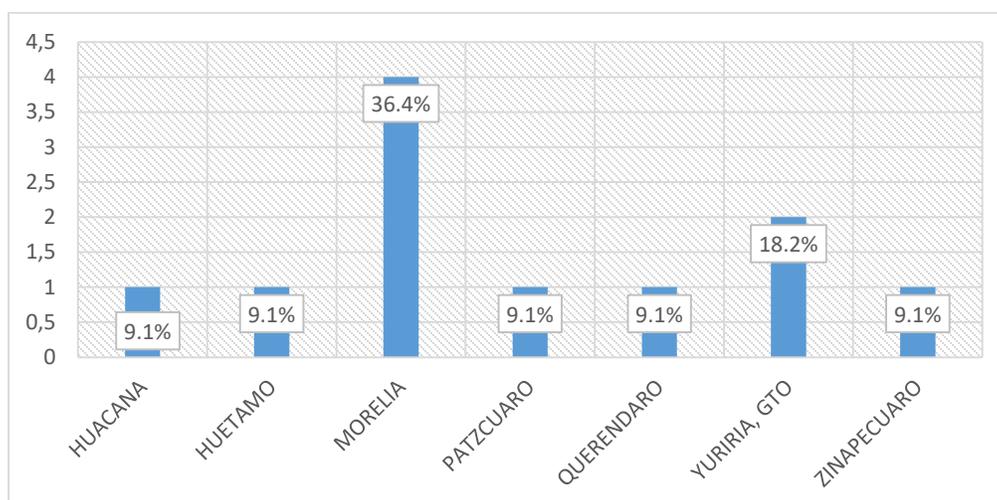


La frecuencia obtenida en base al lugar de residencia de los pacientes mostró un predominio de pacientes originarios de Morelia con un 36.4% (4 pacientes), en segundo lugar el 18.2% (2 pacientes) provienen del municipio de Yuriria del estado de Guanajuato, en el tercer lugar se encuentra un empate en los municipios de la Huacana, Pátzcuaro, Queréndaro , Huetamo y Zinapécuaro con un 9.1% cada uno (un paciente).

Cuadro 4. Municipio de residencia de los pacientes con CET.

MUNICIPIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MORELIA	4	36.4%
YURIRIA	2	18.2
HUACANA	1	9.1
PATZCUARO	1	9.1%
QUERENDARO	1	9.1%
HUETAMO	1	9.1%
ZINAPECUARO	1	9.1%

Figura 4. Municipio de residencia de los pacientes con CET.



MANIFESTACIONES CLINICAS

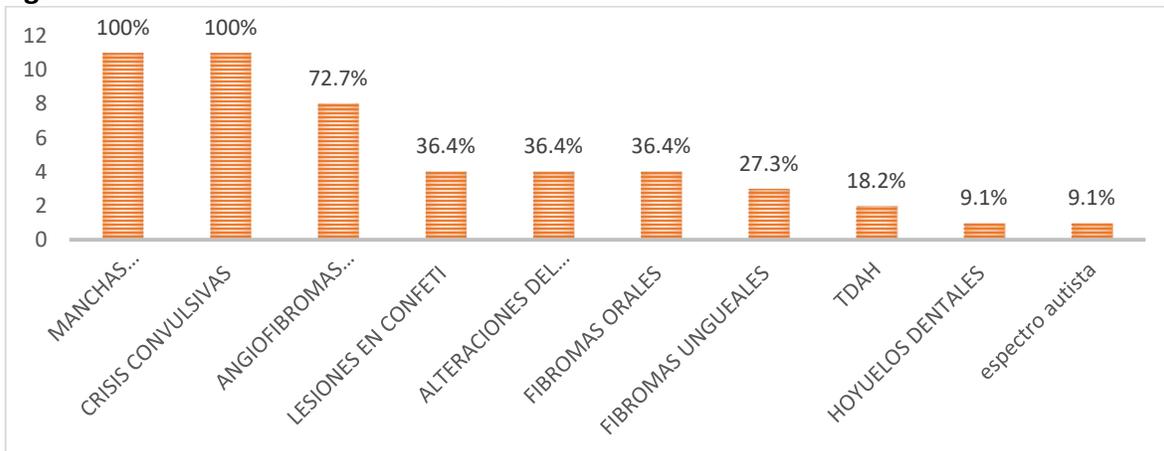
Dentro de las manifestaciones clínicas pudo observarse que el 100% de los pacientes presentaron crisis convulsivas y manchas hipocrómicas, 72.7% angiofibromas faciales, siendo estas tres las manifestaciones predominantes; una tercera parte presentó fibromas orales, alteraciones del lenguaje y lesiones en confeti correspondientes al 36.4%, el trastorno del espectro autista y los hoyuelos dentales fueron evidentes en el 9.1% de la población estudiada, lo cual puede observarse en la figura y tabla 5. La prevalencia de déficit de atención e hiperactividad en los niños con CET es en base a características clínicas que concuerdan con el cuestionario de conducta de Conners para padres (forma abreviada), así como la clasificación DSM -V –TR (anexo 2).

La presencia de espectro autista se estableció con los criterios numerados en el expediente que cumplen con los establecidos en el Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. (DSM V TR) (Anexo 3). 85

Cuadro 5. Manifestaciones clínicas del CET.

MANIFESTACIONES CLINICAS	NUMERO	PORCENTAJE
MANCHAS HIPOCROMICAS	11	100%
CRISIS CONVULSIVAS	11	100%
ANGIOFIBROMAS FACIALES	8	72.70%
LESIONES EN CONFETI	4	36.40%
ALTERACIONES DEL LENGUAJE Disfasia semántico pragmático Trastorno fonológico sintáctico	3 1	36.40%
FIBROMAS ORALES	4	36.40%
FIBROMAS UNGUEALES	3	27.30%
TDAH	2	18.20%
HOYUELOS DENTALES	1	9.10%
ESPECTRO AUTISTA	1	9.10%

Figura 5. Manifestaciones clínicas del CET



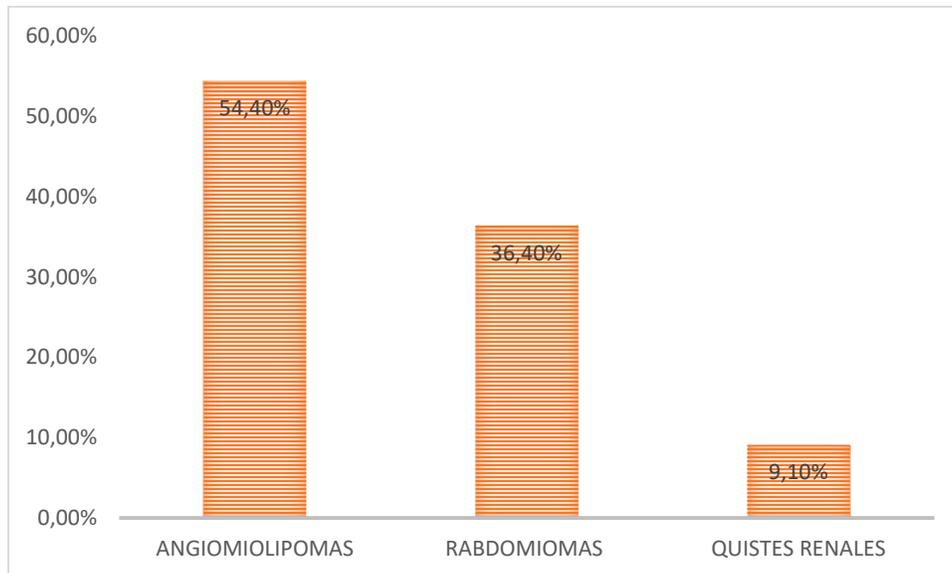
MANIFESTACIONES OBSERVADAS POR ESTUDIOS DE IMAGEN

Dentro de las alteraciones observadas por medio de ultrasonido renal y ecocardiograma pudo observarse que más de la mitad de los pacientes presentaron lesiones renales (angiomiolipomas) 54.4%, seguido de los rabdomiomas cardíacos en 36.4%, sólo 9.1% presentó quistes renales, tal como se observa en la figura y tabla 6.

Cuadro 6. Alteraciones de estudios auxiliares observados por USG

ALTERACION	NUMERO	PORCENTAJE
ANGIOMIOLIPOMAS	6	54.40%
RABDOMIOMAS CARDÍACOS	4	36.40%
QUISTES RENALES	1	9.10%

Figura 6. Alteraciones de estudios auxiliares observados por USG

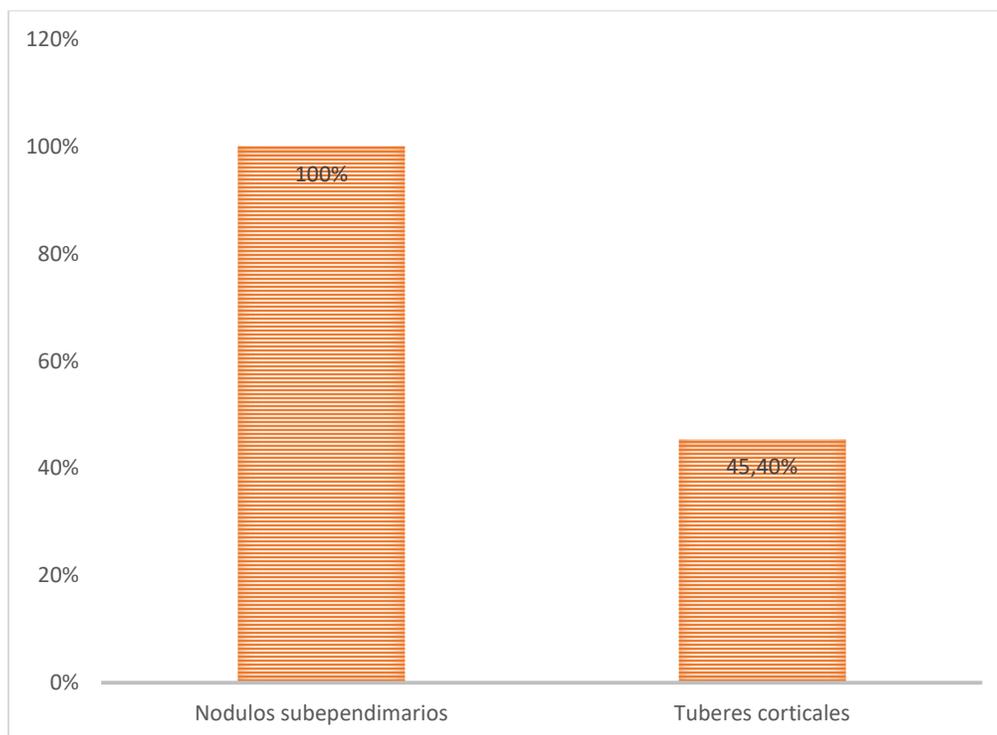


Las lesiones neurológicas observadas mediante estudios de imagen fueron los túberes corticales y subcorticales con un 45.5% y los nódulos subependimarios en el 100% de los pacientes, tal como se observa en la figura y tabla 7.

Cuadro 7. Lesiones neurológicas observadas mediante estudios de imagen TC en CET

LESIONES NEUROLOGICAS	NO.	PORCENTAJE
NODULOS SUBEPENDIMARIOS	11	100%
TUBERES CORTICALES Y SUBCORTICALES	5	45.40%

Figura 7. Lesiones neurológicas observadas mediante estudios de imagen TC en CET

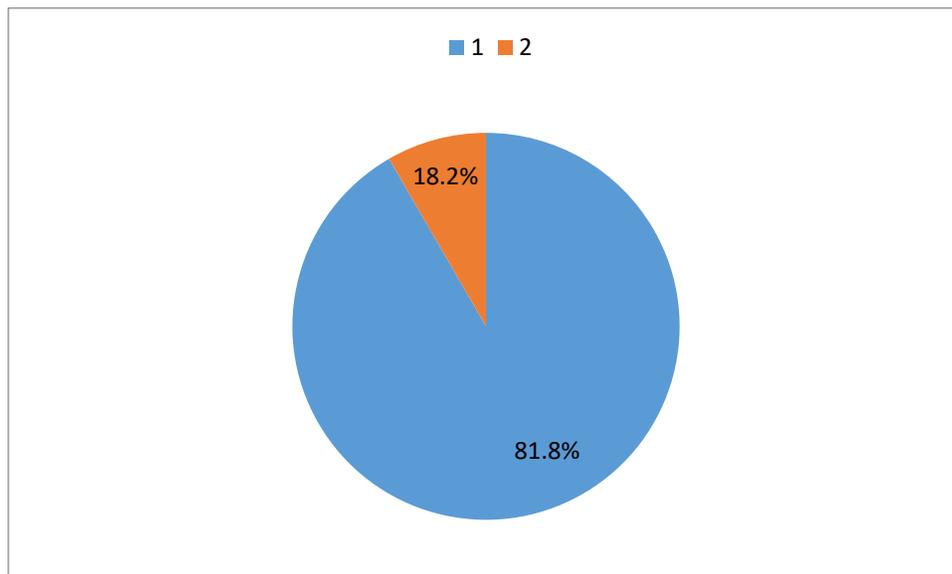


En cuanto a la variable correspondiente a la presencia de familiares del objeto de estudio afectados de CET se observó que 1 paciente (9.1%), refirió un familiar afectado (tía materna), el 90.9% de la población refirió no contar con parientes con características clínicas compatibles con la patología estudiada resultados que pueden observarse en la figura y tabla 8.

CUADRO 8. Familiar afectado de CET.

FAMILIAR AFECTADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	2	18.2%
NO	9	81.8%
TOTAL	11	100%

FIGURA 8. Familiar afectado con CET.

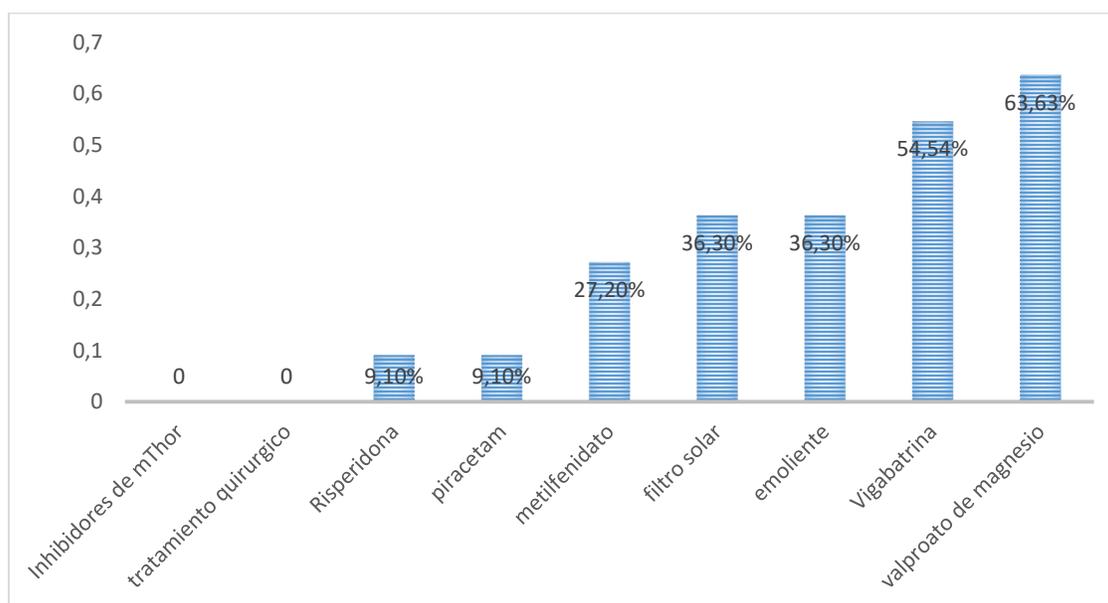


El tratamiento recibido por los pacientes consistió en manejo médico el cual consistió en anticomiales y tratamiento dermatológico, el anticomial más empleado fue el valproato de magnesio en un 63.3%, seguido de la vigabatrina en un 54.4%, en cuanto al tratamiento dermatológico se emplearon el filtro solar y el emoliente en un 36.3%. No hubo necesidad de manejo quirúrgico, ni se emplearon los inhibidores de mThor.

Cuadro 9. Tratamiento recibido por los pacientes con CET.

TRATAMIENTO RECIBIDO	NO.	PORCENTAJE
INHIBIDORES DE MTHOR	0	0
TRATAMIENTO QUIRURGICO	0	0
RISPERIDONA	1	9.10%
PIRACETAM	1	9.10%
METILFENIDATO	3	27.20%
FILTRO SOLAR	4	36.30%
EMOLIENTE	4	36.30%
VIGABATRINA	6	54.54%
VALPROATO DE MAGNESIO	7	63.63%

Figura 9. Tratamiento recibido por los pacientes con CET.

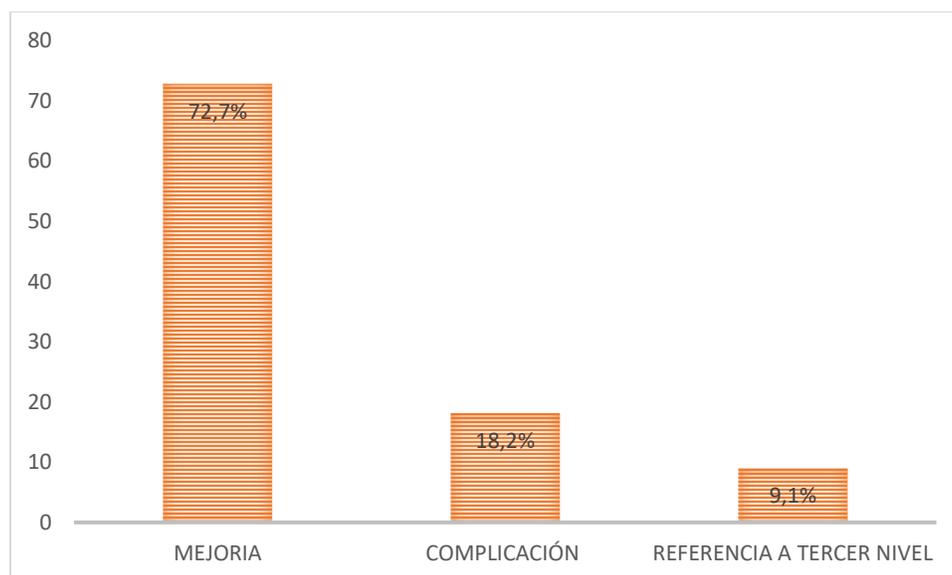


La evolución de los pacientes se observó que predominó la mejoría con un 72.7%, otra proporción menor presentó empeoramiento, correspondientes al 18.2% y solo un paciente fue referido a tercer nivel por problema cardiaco lo cual representa el 9.1% (ver tabla y figura 10)

CUADRO 10. Evolución de los pacientes con CET

EVOLUCION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MEJORIA	8	72.7
COMPLICACIÓN	2	18.2
REFERENCIA A TERCER NIVEL	1	9.1
TOTAL	11	100%

Figura 10. Evolución de los pacientes con CET



18. DISCUSION

El complejo esclerosis tuberosa constituye una enfermedad autosómica dominante la cual cuenta con una incidencia en reportes a nivel mundial de 1 en cada 6000 a 1 en 10000 recién nacidos tal como lo establece Wataya-Kaneda, Kingswood y Curatolo (46) (1) (2) la incidencia observada en nuestro estudio reportó 1 en 10000 en un periodo de 3 años, no encontrándose ningún estudio para comparar.

En cuanto al sexo, se observó una distribución con leve predominio femenino con un 54.5% y 45.5% en masculinos, diferencia no significativa que es similar a lo reportado con Fernández-Guarino ⁴⁷ mujeres 52.2% y hombres 47.8% respectivamente, siendo la distribución 1:1 así como Vignoli ⁴⁸ mujeres 57.1 % y hombres 42.9 %.

En nuestro estudio la edad media al diagnóstico fue de 18.72 meses, la edad más frecuente fue de 12 meses (moda), E. Kija ¹⁶ refiere una edad media de 10 años, la edad más frecuente al diagnóstico los 16. ⁴⁹

Los criterios clínicos para espectro autista estuvieron presentes en el 9.1% de acuerdo al DSM V TR, observándose una amplia diferencia con respecto a Gilbert ⁵⁰ quien refiere una incidencia de 60%, Vignoli 35% ⁴⁸ y Zaroft 55% ⁵¹, la incidencia más baja la reporta Wolkar ⁵² con 25% sin embargo no se encontraron estudios cuyo resultado fuera similar al nuestro, dicha diferencia puede deberse a que las muestras de dichos estudios son más numerosas.

Las crisis convulsivas se encontraron en el 100% de los pacientes, semejante a OlofWellin ⁵³ con un 70.7%, de igual forma concuerda con lo reportado con Kingswood y colaboradores ⁵⁴ de 83.5%.

Nuestro estudio reporta la presencia de manchas hipocrómicas en el 100%, frecuencia superior a la reportada del 82.7% por Tonekaboni ⁵⁵, lo que refleja que esta lesión debe ser orientadora en nuestro medio para CET. Coincidimos con Jacks (75%) ⁵⁶ y diferimos de Tonekaboni (32.1%) en cuanto al angiofibroma facial ya que obtuvimos 72.7%, lo cual fundamenta la importancia de realizar estudios regionales que permitan caracterizar manifestaciones clínicas específicas que orienten a un mejor diagnóstico y tratamiento oportuno. El parche chagrín lo encontramos en el 12.3% fue cercano al 18.2% de Monteagudo ⁵⁷ y muy por debajo del 80% de sergiusz. ⁵⁸

Los hoyuelos dentales se encontraron en un 9.1% y los ANGIOFIBROMAS ORALES 36.4%, muy diferente a lo reportado por Erol ⁵⁹ 69% y 97% respectivamente, por otro lado, Curtis ⁶⁰ reporta una incidencia de apenas 2.2% de angiofibromas orales siendo también diferente a lo obtenido en nuestro estudio. Encontramos la presencia de fibromas ungueales en el 27.3% de los pacientes, similar a Samia (20%), ⁶¹ Sergiuz (15.1%) ⁵⁸ y Sermet de 29%. ⁶²

Las lesiones renales más frecuentemente observadas fueron los angiomiolipomas con un 54.4% (6 pacientes), similar al 54% referido por Cockerell,⁶³ 60% de Metaute,⁶⁴ y diferente 44% de Kija¹⁶.

Los quistes renales se encontraron en el 9.1% de los pacientes muy diferente a lo reportado por Senfen Wang⁶⁵ quien describe hasta en un 92% de su población.

De igual forma lo reportado por Kija¹⁶ no concuerda con respecto a los rabdomiomas en donde ellos reportan un 20% y en nuestro estudio el 3% dicha diferencia probablemente se deba a estudiaron a un mayor número de pacientes.

Las manifestaciones pulmonares (linfangioleiomiomatosis) se encontraron ausentes en el 100% de los pacientes que estudiamos, lo cual es compatible con lo reportado por Bolton,⁶⁶ en donde obtiene que solo el 2% de su población presentó dicha alteración. Sin embargo Ansótei⁶⁷ refiere que hasta el 37% de su muestra la presentó, esta diferencia significativa se atribuye a que la edad media de su población era de 30 años, las manifestaciones clínicas que permiten la sospecha inician de los 20 a 30 años siendo nuestra población muy diferente.

Hilton⁶⁸ refiere la presencia de rabdomioma cardíaco en 50% de su población, nosotros obtuvimos un 36.4%, tampoco concuerda con lo establecido por Dres⁶⁸ quien informa un 12%.

Las dos lesiones neurológicas predominantes estuvieron constituidas por los nódulos subependimarios en el 100% y los túberes corticales y subcorticales en el 45.4%, el primero valor similar a lo reportado por Cooper (94%)⁶⁹ y Datta⁷⁰ (90%). Cooper⁷¹ refiere 90% de túberes corticales y Erol⁵⁹ (80%). Las variaciones de dichos valores se observan debido a que en dichos estudios se utilizaron además de tomografía computarizada, imágenes de resonancia magnética y estudios con inmunomarcaje, medidas con las que no contamos en nuestro medio.

ALTERACIONES DEL LENGUAJE y TDAH

El trastorno de déficit de atención e hiperactividad se observó en 18.2%, las alteraciones del lenguaje de 9.1%, Asano⁷² refiere hasta un 57% de los pacientes con CET presentan autismo y 60% TDAH.

Evolución y sobrevida.

En cuanto a la evolución de los pacientes, se observó que predominó la mejoría con un 72.7%, otra proporción menor presentó empeoramiento, correspondientes al 18.2% debido a que tuvieron que emplearse varios anticomiciales y solo un paciente fue referido a tercer nivel por problema cardiaco lo cual representa el 9.1%, en un estudio realizado por Sam ⁷³ en el cual se dio seguimiento por 15 años a pacientes con CET se encontró que el 6.3% de su población estudiada falleció a causa de alteraciones propias de CET y 0.7% por causas no relacionadas a CET, con una edad media de 45 años, observándose una sobrevida en la mayor parte de su población. En el grupo de 0 a 16 años no se registró ninguna muerte siendo igual a nuestro resultado, no existen en la literatura más estudios referentes a esto.

El tratamiento recibido por los pacientes consistió en manejo médico: anticomiciales y tratamiento dermatológico, el anticomicial más empleado fue el valproato de magnesio en un 63.3%, seguido de la vigabatrina en un 54.4%, siendo este punto similar a lo reportado por Welin ⁷⁴ en donde refiere que el 97.9% de su muestra recibió manejo a base de antiepilépticos siendo el más empleado el valproato de magnesio, en cuanto al tratamiento dermatológico se emplearon el filtro solar y el emoliente en un 36.3%, diferente al estudio realizado por Naussica ⁷⁵ en donde emplean láser y everolimus al 1% para lograr la regresión de las lesiones, sin embargo dichas medidas son difíciles de obtener en nuestro medio debido al tipo de población que se atiende.

19. CONCLUSIONES

- La esclerosis Tuberosa en el Hospital Infantil de Morelia se presenta en 1 de cada 10000 pacientes atendidos de primera vez en el servicio de consulta externa durante un periodo de tres años, es ligeramente mayor en el sexo femenino y el diagnóstico se realiza alrededor del primer año de vida.
- Las principales manifestaciones clínicas fueron las manchas hipocrómicas y las crisis convulsivas y los nódulos subependimarios fueron la principal alteración en los estudios de imagen, dichas alteraciones las presentaron todos los pacientes.
- El tratamiento médico más utilizado fue a base de valproato de magnesio (63.63%) seguido de vigabatrina (54.5%).
- La evolución es buena en la mayoría de los pacientes (72.7%) y la complicación se presenta en un 18%.

20. RECOMENDACIONES

- ✓ Establecer una línea de investigación sobre esta patología que incluya el seguimiento de estos pacientes de forma prospectiva.
- ✓ Promover la detección oportuna teniendo como eje orientador la presencia de manchas hipocrómicas, crisis convulsivas, angiofibromas faciales, datos clínicos.
- ✓ Gestionar recursos para realizar los diagnósticos moleculares que identifiquen tipos de genes y orientar mejor el tratamiento.



21. ANEXO 1
Hospital Infantil de Morelia
"Eva Sámano de López Mateos"



Hoja de Recolección de Datos

Nombre _____ Expediente: _____
Lugar de Origen: _____
Sexo: M / F Fecha de Nacimiento: _____ Edad: _____
Fecha de diagnostico
Edad al diagnostico
Manifestaciones clínicas:
-Espectro autista
-Hoyuelos dentales
-TDAH
-Fibromas ungueales
-Alteraciones del lenguaje
*Disfasia semántico-pragmática
*Trastorno fonológico-sintáctico
-Lesiones en confeti
-Angiofibromas faciales
-Crisis convulsivas
-Manchas hipocrómicas

Manifestaciones en estudios de imagen
USG
Angiomiolipomas
Rabdomioma cardiaco
Quistes renales
TC
-Túberes corticales
-Nódulos subependimarios
Evolución
-Mejoría
-Complicación
-Referencia
-Alta Voluntaria
-Muerte
Tratamiento
Inhibidores mTOR
Tratamiento quirúrgico
Piracetam
Metilfenidato
Filtro solar
Emoliente
Vigavatrina
Valproato de magnesio

22. ANEXO 2

Cuestionario de Conducta de CONNERS para PADRES Forma abreviada (C.C.I.; Parent`s Questionnaire, C. Keith Conners)

Nombre y Apellidos: _____ Edad: _____
Curso: _____ Centro: _____

Instrucciones: Por favor, responda a todas las preguntas. Al lado de cada ítem marque el grado de severidad que el problema tenga para usted.

	Nada	Poco	Bastante	Mucho
1. Es impulsivo/a, irritable				
2. Es llorón/a.				
3. Es más movido/a de lo normal				
4. No puede estarse quieto/a				
5. Es destructor/a (ropas, juguetes, otros objetos)				
6. No acaba las cosas que empieza				
7. Se distrae fácilmente, tiene escasa atención				
8. Cambia bruscamente sus estados de ánimo				
9. Sus esfuerzos se frustran fácilmente				
10. Suele molestar frecuentemente a otros/as niños/as				

GRACIAS POR SU COLABORACIÓN

TOTAL

Crterios de corrección:

Asigne puntos a cada respuesta del modo siguiente:

NADA = 0 PUNTOS // POCO = 1 PUNTO // BASTANTE = 2 PUNTOS // MUCHO = 3 PUNTOS

Para obtener el Índice de Déficit de Atención con Hiperactividad sume las puntuaciones obtenidas.

Puntuación:

Para los NIÑOS entre los 6 – 11 años: una puntuación >16 es sospecha de DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD.

Para las NIÑAS entre los 6 – 11 años: una puntuación >12 significa sospecha de DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD.

23. ANEXO 3

TRASTORNO DEL ESPECTRO DE AUTISMO. 299.00 (F84.0)

Traducción: Rubén Palomo Seldas

DSM 5. Criterios diagnósticos.

A. **Déficits persistentes en comunicación social e interacción social** a lo largo de múltiples contextos, según se manifiestan en los siguientes síntomas, actuales o pasados (los ejemplos son ilustrativos, no exhaustivos, ver texto):

1. **Déficits en reciprocidad socio-emocional;** rango de comportamientos que, por ejemplo, van desde mostrar acercamientos sociales inusuales y problemas para mantener el flujo de ida y vuelta normal de las conversaciones; a una disposición reducida por compartir intereses, emociones y afecto; a un fallo para iniciar la interacción social o responder a ella.

2. **Déficits en conductas comunicativas no verbales usadas en la interacción social;** rango de comportamientos que, por ejemplo, van desde mostrar dificultad para integrar conductas comunicativas verbales y no verbales; a anomalías en el contacto visual y el lenguaje corporal o déficits en la comprensión y uso de gestos; a una falta total de expresividad emocional o de comunicación no verbal.

3. **Déficits para desarrollar, mantener y comprender relaciones;** rango de comportamientos que van, por ejemplo, desde dificultades para ajustar el comportamiento para encajar en diferentes contextos sociales; a dificultades para compartir juegos de ficción o hacer amigos; hasta una ausencia aparente de interés en la gente.

Especificar la severidad actual:

La severidad se basa en la alteración social y comunicativa y en la presencia de patrones de comportamientos repetitivos y restringidos (ver Tabla).

B. **Patrones repetitivos y restringidos de conductas, actividades e intereses,** que se manifiestan en, al menos *dos* de los siguientes síntomas, actuales o pasados (los ejemplos son ilustrativos, no exhaustivos, ver texto):

1. **Movimientos motores, uso de objetos o habla estereotipados o repetitivos** (ejs., movimientos motores estereotipados simples, alinear objetos, dar vueltas a objetos, ecolalia, frases idiosincrásicas).

2. **Insistencia en la igualdad, adherencia inflexible a rutinas o patrones de comportamiento verbal y no verbal ritualizado** (ejs., malestar extremo ante pequeños cambios, dificultades con las transiciones, patrones de pensamiento rígidos, rituales para saludar, necesidad de seguir siempre el mismo camino o comer siempre lo mismo).

3. **Intereses altamente restringidos, obsesivos, que son anormales por su intensidad o su foco** (ejs., apego excesivo o preocupación excesiva con objetos inusuales, intereses excesivamente circunscritos o perseverantes).

4. **Hiper- o hipo-reactividad sensorial o interés inusual en aspectos sensoriales del entorno** (ej., indiferencia aparente al dolor/temperatura, respuesta adversa a sonidos o texturas específicas, oler o tocar objetos en exceso, fascinación por las luces u objetos que giran).

Especificar la severidad actual:

La severidad se basa en la alteración social y comunicativa y en la presencia de patrones de comportamientos repetitivos y restringidos (ver Tabla).

C. **Los síntomas deben estar presentes en el período de desarrollo temprano** (aunque pueden no manifestarse plenamente hasta que las demandas del entorno excedan las capacidades del niño, o pueden verse enmascaradas en momentos posteriores de la vida por habilidades aprendidas).

D. **Los síntomas causan alteraciones clínicamente significativas** a nivel social, ocupacional o en otras áreas importantes del funcionamiento actual.

E. **Estas alteraciones no se explican mejor por la presencia de una discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o un retraso global del desarrollo.** La discapacidad intelectual y el trastorno del espectro de autismo con frecuencia coocurren; para hacer un diagnóstico de comorbilidad de trastorno del espectro de autismo y discapacidad intelectual, la comunicación social debe estar por debajo de lo esperado en función del nivel general de desarrollo.

Nota: Los individuos con un diagnóstico DSM-IV bien establecido de trastorno autista, síndrome de Asperger o trastorno generalizado del desarrollo no especificado, deben recibir el diagnóstico de trastorno del espectro de autismo. Los individuos que tienen marcados déficits en comunicación social, pero cuyos síntomas no cumplen los criterios para el trastorno de espectro de autismo, deberán ser evaluados para el trastorno de comunicación social (pragmática).

Especificar sí:

Se acompaña o no de discapacidad intelectual.

Se acompaña o no de un trastorno del lenguaje.

Se asocia con una condición médica o genética o con un factor ambiental conocido (Nota de codificación: use un código adicional para identificar la condición médica o genética).

Se asocia con otro trastorno del neurodesarrollo, mental o del comportamiento (Nota de codificación: use otro(s) código(s) adicional(es) para identificar el trastorno del neurodesarrollo, mental o del comportamiento asociado).

Con catatonia (hacer referencia a los criterios de catatonia asociada con otro trastorno mental) (Nota de codificación: use el código adicional 293.89 [F06.1] catatonia asociada con trastorno del espectro de autismo para indicar la presencia de catatonia comorbida).

24. BIBLIOGRAFIA

1. kingswood et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) Journal of rare Diseases (2017) 12; 2.
2. Curatolo P, Seri S, Verdecchia M, Bombardieri R. Infantile spasms in Tuberous sclerosis complex. *Brain Dev.* 2015 Nov;23(7):502–7.
3. Yates JRW. Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet Ejhg.* 2016 Oct;14(10):1065– 73. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2006 Sep 28;355(13):1345–56.
4. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2013 Sep 28;355(13):1345–56.
5. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet.* 2014 Aug 23;372(9639):657–68.
6. Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol.* 2016 Jul;135(1):1–5.
7. Northrup H, Krueger D. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference, Houston Texas; 2012.
8. Shields JA, Eagle RC Jr, Shields CL, Marr BP. Aggressive retinal astrocytomas in 4 patients with tuberous sclerosis complex. *Arch Ophthalmol.* 2012 Jun;123(6):856–63.
9. Bruce R. Korf, E. Martina Bebin. *Neurocutaneous Disorders in Children*, Departments of *Genetics and Neurology and Pediatrics, University of Alabama at Birmingham, Birmingham Vol. 38 No. 3 MARCH 2017
10. Vaughn J, Hagiwara M, Katz J, Roth J, Devinsky O, Weiner H, et al. MRI Characterization and Longitudinal Study of Focal Cerebellar Lesions in a Young Tuberous Sclerosis Cohort. *Ajnr Am J Neuroradiol.* 2012 Sep 6
11. Joinson C, O’Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychol Med.* 2015 Feb;33(2):335–44
12. Bolton PF, Park RJ, Higgins JNP, Griffiths PD, Pickles A. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain J Neurol.* 2012 Jun;125(Pt 6):1247–55.12.
13. Weber AM, Egelhoff JC, McKellop JM, Franz DN. Autism and the cerebellum: evidence from tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord.* 2000 Dec;30(6):511–
14. Numis AL, Major P, Montenegro MA, Muzykewicz DA, Pulsifer MB, Thiele EA. Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2011 Mar 15;76(11):981–7.
15. Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, Halpern EF, Thiele EA. Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav Eb.* 2007 Dec;11(4):506–13.

16. Curatolo P, Napolioni V, Moavero R. Autism spectrum disorders in tuberous sclerosis: pathogenetic pathways and implications for treatment. *J Child Neurol.* 2010 Jul;25(7):873–80.
17. Kopp CMC, Muzykewicz DA, Staley BA, Thiele EA, Pulsifer MB. Behavior problems in children with tuberous sclerosis complex and parental stress. *Epilepsy Behav Eb.* 2008 Oct;13(3):505–10.
18. Shepherd CW, Houser OW, Gomez MR. MR findings in tuberous sclerosis complex and correlation with seizure development and mental impairment. *Ajnr Am J Neuroradiol.* 2012 Jan;16(1):149–55
19. De Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol.* 2015 Jan;52(1):25–35.
20. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol.* 2012 Oct;168(4 Pt 1):1315–25.
21. Yang B, Chen W-H, Li Q-Y, Xiang J-J, Xu R-J. Hepatic angiomyolipoma: dynamic computed tomography features and clinical correlation. *World J Gastroenterol Wjg.* 2012 Jul 21;15(27):3417–20
22. Monteiro, T. Garrido, C. Tuberous sclerosis: Clinical characteristics and their Relationship to genotype/phenotype, Portugal., *AEP.* 2014; 201-210.
23. Sybert, V. et al. Tuberous Sclerosis. In: Hall J, editor. *Genetic skin disorders.* 4a edición. Seattle, Washington: Oxford; 2012. 465-469.
24. Karbowniczek M, Astrinidis A, Balsara BR, Testa JR, Lium JH, Colby TV, et al. Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Apr 1;167(7):976–82.
25. Chorianopoulos D, Stratakos G. Lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *Lung.* 2008 Aug;186(4):197–207
26. Henske EP, McCormack FX. Lymphangiomyomatosis - a wolf in sheep's clothing. *J Clin Invest.* 2012 Nov 1;122(11):3807–16.
27. Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR. Pregnancy experiences among women with lymphangiomyomatosis. *Respir Med.* 2013 May;103(5):766–72.
28. Sampson JR, Attwood D, al Mughery AS, Reid JS. Pitted enamel hypoplasia in tuberous sclerosis. *Clin Genet.* 2012 Jul;42(1):50–2.
29. Boranot S, Sábado C, Vendrell T. CET. *Genetic skin disorders.* 2015 Feb;33(2):335–44
30. Kopp CMC, Muzykewicz DA, Staley BA, Thiele EA, Pulsifer MB. Behavior problems in children with tuberous sclerosis complex and parental stress. *Epilepsy Behav Eb.* 2014 Oct;13(3):505–10.
31. Kopp CMC, Muzykewicz DA, Staley BA, Thiele EA, Pulsifer MB. Behavior problems in children with tuberous sclerosis complex and parental stress. *Epilepsy Behav Eb.* 2014 Oct;13(3):505–10.
31. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell.* 2013 Dec 31;75(7):1305–15.

32. Sampson JR, Scahill SJ, Stephenson JB, Mann L, Connor JM. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J Med Genet.* 2013 Jan;26(1):28–31.
33. Napolioni V, Curatolo P. Genetics and molecular biology of tuberous sclerosis complex. *Curr Genomics.* 2012 Nov;9(7):475–87.
34. Kwiatkowska J, Wigowska-Sowinska J, Napierala D, Slomski R, Kwiatkowski DJ. Mosaicism in tuberous sclerosis as a potential cause of the failure of molecular diagnosis. *N Engl J Med.* 2013 Mar 4;340(9):703–7.
35. Kwiatkowski D. TSC1, TSC2, TSC3? Or mosaicism? *Eur J Hum Genet Ejhg.* 2013 Jun;13(6):695–6.
36. Kwiatkowski DJ, Manning BD. Tuberous sclerosis: a GAP at the crossroads of multiple signaling pathways. *Hum Mol Genet.* 2015 Oct 15;14 Spec No. 2:R251–258
37. Au KS, Williams AT, Roach ES, Batchelor L, Sparagana SP, Delgado MR, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2007 Feb;9(2):88–100.
38. Van Eeghen AM, Nellist M, van Eeghen EE, Thiele EA. Central TSC2 missense mutations are associated with a reduced risk of infantile spasms. *Epilepsy Res.* 2013 Jan;103(1):83–7.
39. Baron Y, Barkovich AJ. MR imaging of tuberous sclerosis in neonates and young infants. *Ajnr Am J Neuroradiol.* 2015 May;20(5):907–16.
40. Rovira À, Ruiz-Falcó ML, García-Esparza E, López-Laso E, Macaya A, Málaga I, et al. Recommendations for the radiological diagnosis and follow-up of neuropathological abnormalities associated with tuberous sclerosis complex. *J Neurooncol.* 2014 Jun;118(2):205–23.
41. Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, Elfferich P, Wouters C, Maat-Kievit A, et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex. *Eur J Hum Genet Ejhg.* 2012 Jun;13(6):731–41.
42. Tiberio D, Franz DN, Phillips JR. Regression of a cardiac rhabdomyoma in a patient receiving everolimus. *Pediatrics.* 2013 May;127(5):e1335–1337.
43. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2016 Jan 10;358(2):140–51.
44. Lee L, Sudentas P, Donohue B, Asrican K, Worku A, Walker V, et al. Efficacy of a rapamycin analog (CCI-779) and IFN-gamma in tuberous sclerosis mouse models. *Genes Chromosomes Cancer.* 2015 Mar;42(3):213–27.
45. Tyburczy ME, Chekaluk Y, Dies K, Sahin M, Glass J, Franz D, Camposano S, Thiele E, Kwiatkowski D. Molecular pathogenesis of tuberous sclerosis complex in patients with no mutation identified in TSC1 or TSC2. *Abstr Congr*
46. Mari Wataya-Kaneda, Motohide Uemura, Kazutoshi Fujita, Haruhiko Hirata, Keigo Osuga, Kuriko Kagitani-Shimono⁵ and Norio Nonomura, on behalf of the Tuberous Sclerosis Complex Board of Osaka University Hospital, Tuberous sclerosis complex:

- Recent advances in manifestations and therapy, *International Journal of Urology* (2017) 24, 681--691
47. Vignoli, A., La Briola, F., Peron, A., Turner, K., Vannicola, C., Sacconi, M., Canevini, M. P. (2015). Autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex: searching for risk markers. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10, 154. <http://doi.org/10.1186/s13023-015-0371-1>
 48. Kija E, B Schlegel, P Samia, M Wessels, M Wilmshurst, Tuberous sclerosis complex in the Western Cape, South Africa: The clinical presentation features. *Afr Med J* 2017;107(4):295-298. DOI:10.7196/SAMJ.2017.v107i4.12040
 49. Gillberg J, Gunilla A. Autistic behaviour and attention deficits in tuberous sclerosis: a population-based study Version of Record online: 12 NOV 2015.
 50. Zaroff M, Devinsky, O, Miles, D, William B. Barr Cognitive and Behavioral correlates of Tuberous Sclerosis Complex. *Child Neurol.* 2013;19(11):847-852.
 51. Volkmar, F, Wiesner, L, & Westphal, A. (2016). Healthcare issues for children on the autism spectrum. *Current Opinion in Psychiatry*, 19, 361-366.
 52. OlofWelin, K, Carlqvist, P, Anders, Svensson, et al. Epilepsy in tuberous sclerosis patients in Sweden – Healthcare utilization, treatment, morbidity, and mortality using national register data *Volume 53*, December 2017, Pages 4-9
 53. Kingswood C, Guillaume B, Belousova E, et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA) baseline data on 2093 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12;2.
 54. Tonekaboni, S., Tousi, P., Ebrahimi, A., et al. (2012). Clinical and Para clinical Manifestations of Tuberous Sclerosis: A Cross Sectional Study on 81 Pediatric Patients. *Iranian Journal of Child Neurology*, 6(3), 25–31.
 55. Jacks S, Witman P. Tuberous sclerosis complex: an update for dermatologists. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(5):563-570.
 56. Monteagudo B, De las Heras C, León E, et al. (2014). Placas de chagrín. *An Pediatr.* 66: 421-422.
 57. Sergiusz J, Schwartz, R. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Rev Cubana Pediatr* 2015; 71(3):160-7. *Esclerosis Tuberosa*
 58. Erol S, Şekerci S, et al. Tuberous sclerosis complex: Single center experience. *Turk Peditriars* 2015;50(1):51-60.
 59. Curtis J, Erik Hurst E, Michael Lee, Daniel J. Sheehan, *A true molluscum pendulum, International Journal of Dermatology*, 2013, 46, 8, 853
 60. Samia P, Donald KA, Schlegel B, Wilmshurst JM. Parental understanding of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2015;30(10):1281-1286. <https://doi.org/10.1177/0883073814558121>
 61. . Seibert D, Hong CH, Takeuchi F, et al. Recognition of tuberous sclerosis in adult women: Delayed presentation with life-threatening consequences. *Ann Intern Med* 2011;154(12):806-813. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-12-201106210-00008>
 62. Tuberous Sclerosis Complex in 29 Children: Clinical and Genetic Analysis and Facial Angiofibroma Responses to Topical Sirolimus **Senfen Wang, M.S.,*** † Yuanxiang Liu,

- M.S.,* Jinghai Wei, B.S.,‡ Jian Zhang, B.S.,‡ Zhaoyang Wang, M.S.,* and Zigang Xu , M.D.* *Pediatric Dermatology* Vol. 34 No. 5 572–577, 2017
63. Prevalence of Renal Angiomyolipomas and Spontaneous Bleeding Related to Angiomyolipomas in Tuberous Sclerosis Complex Patients in France and Norway-a Questionnaire Study. **Cockerell, I.**; Guenin, M.; Heimdal, K.; Bjørnvold, M.; Selmer, K.K.; Rouvière, O. Vol. 104 Nr. Página: 70 - 76 Fecha de publicación: 01/06/2017
 64. Esclerosis tuberosa con insuficiencia renal **M. Metaute, J. M. Casanova, M. Belart* y J. Montoliu***
Unitat de Dermatologia. Servei de Nefrologia*. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. departament de Medicina. Universitat de Lleida. NEFROLOGIA. Vol. XVI. Núm. 4. 2012
 65. Christopher Kingswood a,* , Patrick Bolton b , Pamela Crawford et al. The clinical profile of tuberous sclerosis complex (TSC) in the United Kingdom: A retrospective cohort study in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *European Journal of Paediatric Neurology* 20 (2016) 296 e308
 66. Dres. Brigid A. Staley, Emily A. Vail and Elizabeth A. Thiele *Pediatrics* 2011; 127; e117-e125
 67. Lymphangiomyomatosis Emilio Ansótegui Barrera^a, Nuria Mancheño Franch^b, Francisco Vera-Sempere^b, José Padilla Alarcón
 68. Hinton RB, Prakash A, Romp RL, Krueger DA, Knilans TK; International Tuberous Sclerosis Consensus Group. Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the International Tuberous Sclerosis Consensus Group. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001493. doi: 10.1161/JAHA.114.001493.
 69. Datta AN, Hahn CD, Sahin M. Clinical presentation and diagnosis of tuberous sclerosis complex in infancy. *J Child Neurol* 2008;23(3):268-273. <https://doi.org/10.1177/0883073807309250>
 70. Cooper et al. Early diagnosis of tuberous sclerosis may be possible in infants Publish date: November 3, 2017 *Pediatric News* 2017;140(6):e20164040 (doi: 10.1542/peds.2016-4040).
 71. E. Asano, MD; D.C. Chugani, PhD; O. Muzik, PhD; M. Behen, MA; J. Janisse, MA; R. Rothmel, PhD; T.J. Mangner, PhD; P.K. Chakraborty, PhD; and H.T. Chugani. Autism in tuberous sclerosis complex is related to both cortical and subcortical dysfunction. *NEUROLOGY* 2013;57:1269–1277
 72. Sam A, Lux A, Calder N, et al. Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. *Developmental medicine & child neurology.* Oct 2016.
 73. Wellin K, Carlqvist P, Svenson A, et al. Epilepsy in tuberous sclerosis patients in Sweden - Healthcare utilization, treatment, morbidity, and mortality using national register data.
 74. Naussicaa, M., Vergely L., Simon M, et al. Long-term treatment of cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex with topical 1% sirolimus cream: A prospective study of 25 patients.