

# Esclerosis tuberosa

## Tuberous sclerosis

Tatiana Paula Pire García<sup>1</sup>, Sabela Castañeda Pérez<sup>1</sup>, Lucía Ordieres-Ortega<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

<sup>3</sup> Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid.

### ABSTRACT

Tuberous sclerosis is a rare genetic syndrome characterized by the pathogenic mutation of the TSC1 or TSC2 genes, thus inducing an uncontrolled overactivation of the mTOR pathway and subsequent hamartoma formation. Clinical manifestations include neurological, dermatological, dental, cardiac, renal, ophthalmologic and pulmonary, although it can affect other systems.

A timely diagnosis is essential to promptly institute proper management measures and treat complications, thus improving the patient's prognosis.

In this manuscript, authors review the main clinical manifestations, current diagnostic criteria and present-day recommendations on diagnosis and follow-up in these patients.

**Keywords:** Tuberous sclerosis, TAND, SEGA, hamartomas, angiofibromas.

### RESUMEN

La esclerosis tuberosa es un síndrome genético infrecuente caracterizado por la mutación patogénica de los genes TSC1 o TSC2, que condiciona la activación descontrolada de la vía mTOR y la aparición subsecuente de hamartomas. Presenta una expresión clínica muy variable, siendo el diagnóstico genético y clínico. Puede producir afectación neurológica, dermatológica, dental, cardíaca, renal, ocular, pulmonar o a otros niveles.

Se trata de una patología probablemente infradiagnosticada, en la que el diagnóstico precoz es fundamental para el tratamiento precoz de las complicaciones, mejorando así el pronóstico de la enfermedad.

En este documento se revisan las principales manifestaciones que puede producir esta patología, así como los criterios diagnósticos actualizados y las recomendaciones de estudio al diagnóstico y durante el seguimiento de esta patología.

**Palabras clave:** Esclerosis tuberosa, TAND, SEGA, hamartomas, angiofibromas.

### INTRODUCCIÓN

La esclerosis tuberosa (ET) es un raro síndrome de origen genético caracterizado por la aparición de hamartomas, con una expresión clínica muy variable y afectación de múltiples órganos, incluyendo el sistema nervioso central, el corazón, la piel, los riñones, los pulmones y el hígado<sup>1</sup>. Descrita por primera vez en 1880 por Bourneville, en 1908 Vogt<sup>2</sup> define una triada diagnóstica que incluye epilepsia, déficit cognitivo y angiofibromas faciales. Sin embargo, ésta está presente en sólo el 30% de los pacientes.<sup>3</sup>

Se estima que afecta a uno de cada 20.000 individuos en todo el mundo<sup>4</sup>, con una incidencia de 1 por 6.000-10.000 nacidos vivos<sup>5</sup>. Sin embargo, su incidencia real es desconocida dado su infradiagnóstico<sup>6</sup>. Afecta a todas las razas y grupos étnicos, y su incidencia no varía con el sexo.<sup>7</sup>

La herencia es autosómica dominante, aunque hasta dos tercios de los pacientes presentan mutaciones esporádicas<sup>8</sup>. Los genes afectados son *TSC1*, localizado en cromosoma 9q34<sup>9</sup>, y *TSC2*, localizado en cromosoma 16p13<sup>10</sup>, ligados a la formación de hamartina y tuberina respectivamente. Estas proteínas, ampliamente distribuidas en los tejidos, forman un complejo intracelular que interviene en la vía mTOR, encargada de la regulación del crecimiento y la proliferación celulares. La inactivación de estos alelos produce una activación constitutiva de mTOR, llevando a la formación de hamartomas<sup>11</sup>. Las mutaciones *TSC2* son más frecuentes y se encuentran asociadas a casos esporádicos y variantes más severas de la enfermedad<sup>12,13</sup>. Actualmente el

diagnóstico es tanto genético como clínico<sup>14,15</sup>. Pese a los avances en las técnicas de diagnóstico genético, en hasta un 10-15% de los casos no se localiza la mutación causante de enfermedad.<sup>16</sup>

### CLÍNICA

La ET es un síndrome multisistémico con una presentación clínica y severidad variables. Aunque tiene penetrancia completa, existe una gran variedad de expresión fenotípica<sup>17</sup>, involucrando principalmente al sistema nervioso central, la piel y los riñones.<sup>4</sup>

#### Manifestaciones neurológicas

La afectación neurológica es muy variable, incluyendo desde epilepsia hasta trastornos del espectro autista, déficit cognitivo o trastornos del comportamiento.<sup>18</sup>

La epilepsia está presente hasta en el 90% de los pacientes<sup>19</sup>, principalmente como espasmos epilépticos y epilepsia focal. Los espasmos epilépticos son clusters simétricos y sincronos de flexoextensión del cuello, tronco y extremidades, que ocurren típicamente al despertar o en la inducción del sueño, y se asocian a un patrón electroencefalográfico de hipsarritmia<sup>20</sup>. Aunque pueden presentarse a cualquier edad, suelen aparecer en el primer año de vida<sup>21</sup>. La epilepsia de inicio precoz se asocia con un mayor riesgo de alteraciones del desarrollo, incluyendo trastornos del espectro autista y déficit cognitivo.<sup>22</sup>

Respecto a la afectación parenquimatosa, las anomalías estructurales incluyen típicamente túberes corticales, nódulos subependimarios y astrocitomas de células gigantes subependimarios (SEGA, por sus siglas en inglés: *subependymal giant cell astrocytoma*). Los túberes corticales, presentes en un 80% de los casos, son lesiones hamartomatosas en número variable, que suelen permanecer estables a lo largo de la vida. No se ha demostrado correlación entre el número de lesiones y la severidad de la afectación neurológica<sup>4</sup>. Los nódulos subependimarios aparecen en el 90% de los pacientes, desarrollándose en las paredes ventriculares. Los SEGA son tumoraciones benignas, de crecimiento lento, que aparecen en el 10-20% de los pacientes y tienden a la calcificación con el tiempo<sup>13,23</sup>. En el 90% de los casos son asintomáticos, pero ocasionalmente pueden producir clínica obstructiva.<sup>4,18,23</sup>

Los desórdenes neuropsiquiátricos asociados a ET, que se han englobado en el término TAND (del inglés *tuberous sclerosis complex associated neuropsychiatric disorders*), están descritos en un 90% de pacientes en edad infantil<sup>24</sup>. Se incluyen trastornos del espectro autista, trastornos por déficit de atención e hiperactividad, trastornos del comportamiento, alteraciones del sueño, trastornos de ansiedad y déficit intelectual; en grado variable<sup>1,4,13,18</sup>. La incidencia de autismo se estima en un 40%, por igual en ambos sexos; a diferencia de la población general, donde es cuatro veces más frecuente en varones.<sup>4</sup>

### Manifestaciones dermatológicas

Se encuentran en la práctica totalidad de los pacientes<sup>25</sup>. Las máculas hipomelanóticas, presentes en un 90%, son las más frecuentes. Son zonas hipopigmentadas típicamente en forma de hoja, de tamaño y número variables y distribución asimétrica, mayormente localizadas en tronco y glúteos<sup>26</sup>. Pueden estar presentes al nacimiento, o aparecer o incrementarse en número con el desarrollo<sup>8,18</sup>. La presencia de 3 o más lesiones obliga a descartar ET.<sup>26</sup>

Otra lesión característica en los pacientes con esclerosis tuberosa son las conocidas como lesiones en confeti, consistentes en máculas hipomelanóticas más numerosas y de menor tamaño, entre 1 y 3 mm, distribuidas de forma simétrica en extremidades<sup>18,26</sup>. Existe poca evidencia acerca de su incidencia, si bien parecen más frecuentes a partir de segunda década de la vida.<sup>27</sup>

Los angiofibromas faciales bilaterales, de aparición típica entre los 3-5 años de edad, están presentes en un 75% de los pacientes. Son nódulos hamartomatosos, localizados predominantemente en pliegues nasolabiales, mejillas y mentón.<sup>8,28</sup>

Hasta el 50% de los pacientes presenta placas chagrín o Shagreen, hamartomas sobreelevados, rugosos y con bordes irregulares<sup>8</sup>, localizados en región lumbosacra. Su frecuencia aumenta con la edad.<sup>29</sup>

La placa fibrosa de la frente, presente en un 25% de los casos, es una lesión elevada, de color marrónáceo-amarillento, de forma y tamaño variables, que aparece en la región frontal del cráneo, en ocasiones en el período neonatal.<sup>8</sup>

También son característicos los fibromas ungueales o tumores de Koenen, nódulos rojizos alrededor del lecho ungueal de los dedos<sup>13</sup>, que aparecen de forma tardía, alcanzando un 80% de frecuencia en adultos, predominantemente mujeres.<sup>13</sup>

### Afectación dental

Las anomalías dentales, que afectan al 90% de los pacientes, incluyen hipoplasia del esmalte dental y fibromas intraorales<sup>18</sup>, que son pequeños nódulos fibrosos más evidentes en encías.<sup>26</sup>

### Manifestaciones cardíacas

Al menos el 50% de los recién nacidos con ET presenta rabdomiomas cardíacos, que pueden detectarse mediante ecografía prenatal<sup>18</sup>. Estas lesiones se localizan con mayor frecuencia en los ventrículos y miden entre 3 y 25 mm. Habitualmente son asintomáticos y regresan espontáneamente durante los 3 primeros años de vida, pero según su tamaño, localización y número, pueden producir arritmias e hidrops no inmune y ser letales.<sup>30</sup>

### Manifestaciones renales

Las manifestaciones renales suponen la causa más frecuente de muerte en los pacientes con ET e incluyen quistes renales, angiomiolipomas y menos frecuentemente carcinoma de células renales.<sup>15,18</sup>

Los angiomiolipomas renales, presentes hasta en el 80% de los pacientes, son tumores benignos compuestos de tejido vascular y adiposo y músculo liso<sup>31</sup>. Generalmente son múltiples y bilaterales, de crecimiento lento y asintomáticos, aunque presentan riesgo de hemorragia e insuficiencia renal terminal, pudiendo requerir tratamiento renal sustitutivo<sup>31</sup>. Son más frecuentes en adultos, pero pueden estar presentes desde la infancia.<sup>13</sup>

Por otra parte, es frecuente la presencia de quistes renales múltiples, normalmente asintomáticos. La proximidad de los genes *TSC2* y *PKD1* (asociado a la poliquistosis renal) puede producir un fenotipo especialmente agresivo con enfermedad renal terminal en casos de deleciones que afecten a ambos.<sup>32</sup>

El cáncer de células renales se presenta en torno al 2-3% de los casos, en edades tempranas, de forma multicéntrica, y con formas histológicas diferentes.<sup>13,15</sup>

### Manifestaciones oculares

La afectación de la retina es frecuente, principalmente los hamartomas astrocíticos retinianos en el 50% de los pacientes a edades tempranas<sup>8</sup>. Son lesiones bilaterales y múltiples, localizadas en las arcadas vasculares del polo posterior o adyacentes al nervio óptico<sup>33</sup>. Si bien habitualmente son benignas, pueden comprometer la agudeza visual en caso de compresión del disco óptico.

Otras anomalías incluyen cambios pigmentarios retinianos, angiofibromas palpebrales, colobomas y despigmentación del iris.<sup>33</sup>

### Afectación pulmonar

La afectación pulmonar más característica es la linfangioleiomiomatosis o destrucción quística del parénquima pulmonar. Afecta típicamente a mujeres adultas, alcanzando un 35-80% de mujeres con ET a los 40 años. Clínicamente se presenta como disnea, tos, dolor torácico, neumotórax recurrente o derrame pleural quiloso<sup>13</sup>. Aunque un 10% de varones presentan quistes, es infrecuente que presenten síntomas.<sup>34</sup>

Otras manifestaciones incluyen la hiperplasia neumocítica micronodular multifocal, con proliferación de neumocitos tipo II en forma de

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de Esclerosis Tuberosa. Adaptado de Northrup H *et al.*<sup>1</sup>

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Máculas hipomelanóticas ( $\geq 3$ , de al menos 5 milímetros).	Lesiones en confeti.
Angiofibromas ( $\geq 3$ ) o placa fibrosa cefálica.	Hipoplasia o ausencia del esmalte dental ( $\geq 3$ ).
Fibromas ungueales ( $\geq 2$ ).	Fibromas intraorales ( $\geq 2$ ).
Placa chagrín o Shagreen	Parche acrómico retiniano.
Hamartomas retinianos múltiples ( $\geq 2$ ).	Quistes renales múltiples.
Múltiples túberes corticales y/o líneas de migración lineal.	Hamartomas no renales
Nódulos subependimarios.	
Tumor de células gigantes subependimario.	
Rabdomioma cardíaco.	
Linfangioleiomiomatosis.	
Angiomiolipomas ( $\geq 2$ ).	

nódulos dispersos, habitualmente asintomática<sup>34</sup>; y el tumor pulmonar de células claras, más infrecuente.

### Otras manifestaciones

Se pueden observar angiomiolipomas extrarrenales, afectando órganos como hígado, glándulas suprarrenales o páncreas<sup>18</sup>, normalmente asintomáticos<sup>13,15</sup>. También se han documentado anomalías óseas, incluyendo cambios escleróticos o quísticos y escoliosis.<sup>13,18</sup>

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Dado que no existen hallazgos patognomónicos de ET, el diagnóstico definitivo depende de hallazgos clínicos y radiológicos combinados con estudios genéticos<sup>13</sup>. El Grupo de Consenso Internacional de ET ha actualizado en la Conferencia Mundial de Complejo de ET de 2018 los criterios diagnósticos. El diagnóstico definitivo puede realizarse cuando se cumplen tanto dos criterios clínicos mayores como uno mayor junto con dos o más menores o la identificación de una mutación patogénica (*TSC1* o *TSC2*) independientemente de los criterios clínicos.<sup>1</sup>

La validación de los test genéticos como criterio definitivo independiente contribuye a un diagnóstico precoz y abordaje prematuro de las manifestaciones clínicas de ET en pacientes con diagnóstico genético y poca expresividad clínica al inicio del seguimiento médico.<sup>1</sup>

Sin embargo, los test genéticos no son criterio obligado para el diagnóstico, que en la mayoría de los casos se alcanza mediante criterios clínicos. Además, un test genético negativo no excluye el diagnóstico de ET, ya que, pese a que se han identificado en torno a 1800 mutaciones diferentes causantes, en un 10-25% de casos no se detecta ninguna.<sup>16,24</sup>

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS AL DIAGNÓSTICO

La evaluación diagnóstica del paciente con ET debe incluir una evaluación cognitiva inicial y del desarrollo, vigilancia estrecha de aparición de convulsiones, examen exhaustivo dermatológico y pruebas de imagen dirigidas.

### Test genético

Para el despistaje de ET en el resto de familiares es precisa una historia familiar exhaustiva de tres generaciones en busca de criterios diagnósticos.

Debe ofrecerse la realización de un test genético en caso de sospecha de ET que no se pueda confirmar clínicamente<sup>1</sup>. También debe ofrecerse a hijos con ET de padres que presentan nuevo deseo genésico. Se considera que si el resultado es negativo no es rentable realizar el estudio en los progenitores, ya que el nuevo hijo tendrá un riesgo del 2% de enfermedad.

### Evaluación neurológica

Se recomienda realización de resonancia magnética (RM) craneal sin contraste, independientemente de la edad. Si existe sospecha clínica de SEGA o se evidencia una lesión en crecimiento, puede ser necesario el uso de gadolinio.<sup>1</sup>

Como alternativa, pueden utilizarse ecografía transfontanelar en el neonato o tomografía computarizada (TC), aunque resultan menos sensibles.<sup>35</sup>

Para la evaluación de la epilepsia, al diagnóstico se debe obtener un electroencefalograma (EEG) basal, y si es necesario, video-EEG de al menos 24 horas.<sup>36</sup>

### Evaluación neurocognitiva

Los pacientes en edad pediátrica deben someterse a una evaluación neurocognitiva detallada que permita detectar un posible déficit intelectual, trastornos del espectro autista o trastornos de salud mental, con frecuencia infradiagnosticados. Se han desarrollado herramientas como *checklists* para la evaluación de TAND.<sup>37</sup>

### Evaluación pulmonar

Se recomienda una evaluación completa, incluyendo historia familiar de enfermedad pulmonar, exposición ocupacional y ambiental, hábito tabáquico, clínica de conectivopatías o aparición de sintomatología respiratoria, incluyendo disnea, dolor torácico, hemoptisis o neumotórax.<sup>1</sup>

La TC de tórax debe realizarse en toda mujer con ET en torno a los 18 años, incluso en ausencia de síntomas, así como en los varones sintomáticos<sup>13</sup>; si es posible, con protocolo de dosis ultrarreducida<sup>1</sup>. Si se detectan quistes en la TC, debe realizarse test de función pulmonar con espirometría pre y post-broncodilatación, estudio de capacidad de difusión de monóxido de carbono y test de 6 minutos de marcha.<sup>1</sup>

### Evaluación cardiológica

Se recomienda electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en el momento del diagnóstico<sup>38</sup>. En los pacientes menores de 2 años se debe realizar un ecocardiograma transtorácico (ETT) en busca de rhabdomiomas. En ausencia de síntomas, esta prueba no es necesaria en adultos.<sup>1</sup>

### Evaluación renal

Al momento del diagnóstico se deben determinar la presión arterial y la función renal<sup>1</sup>. Además, independientemente de la edad, se debe realizar una prueba de imagen abdominal, siendo de elección la RM<sup>13</sup>. Si no está disponible, se prefiere la realización de TC abdominal a la ecografía<sup>1</sup>. En caso de identificar lesiones renales, puede ser necesaria una biopsia.

### Evaluación dermatológica, dental y oftalmológica

Es mandatorio realizar un examen dermatológico completo, utilizando la lámpara de Wood para el estudio de las máculas hipomelanóticas, una evaluación oftalmológica con fondo de ojo, y una evaluación dental en el momento de la erupción dentaria o en los 12 primeros meses de vida.<sup>1</sup>

### Otras

En general no se recomienda evaluación rutinaria de otras características asociadas a la ET en ausencia de síntomas o datos de alarma.<sup>1</sup>

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DURANTE EL SEGUIMIENTO

Se recomienda seguimiento mediante un equipo multidisciplinar.<sup>18</sup>

### Test genéticos

Debe ofrecerse test genético a todos los individuos con ET a los que no se les haya realizado previamente, incluyendo panel de *TSC1* y *TSC2*. En caso de identificar una variante patogénica debe ofrecerse test genético, al menos, a los parientes de primer grado.<sup>1</sup>

### Evaluación neurológica

Se deben obtener pruebas de imagen craneal de control, preferiblemente RM, cada 1-3 años y hasta los 25, en pacientes asintomáticos, para valorar el desarrollo de astrocitoma gigante subependimario<sup>39</sup>. Puede ser necesario aumentar la frecuencia si presenta lesiones de crecimiento rápido o síntomas<sup>13,18</sup>. De forma general, solo se requerirán pruebas de control más allá de los 25 años en caso de evidencia de astrocitoma gigante subependimario. Sin embargo, la evidencia reciente avala el crecimiento o incluso aparición *de novo* en adultos de estas lesiones, por lo que hay que mantenerse vigilante.<sup>39</sup>

En la mayor parte de los casos la epilepsia se diagnostica una vez se hace evidente clínicamente<sup>10</sup>. Sin embargo, se debe realizar un EEG a todos los niños asintomáticos cada 6 semanas hasta cumplir los 12 meses, y posteriormente cada 3 meses hasta alcanzar los 24 me-

ses<sup>1,13</sup>. En casos de duda, puede ser necesario un video-EEG de 24 horas o más<sup>1,13</sup>. En pacientes ya diagnosticados de epilepsia se recomienda realizar EEG de control, cuya frecuencia queda determinada por la necesidad clínica.<sup>1</sup>

Además, cualquier adulto con epilepsia *de novo* o modificación de la semiología de las crisis previas debe someterse a despistaje de causas estructurales.<sup>1</sup>

### Evaluación neuropsiquiátrica

Se recomienda evaluación neuropsiquiátrica anual utilizando la *checklist* para TAND<sup>1,37</sup>. Por otra parte, un cambio brusco del comportamiento debe llevar a búsqueda de la aparición de potenciales causas estructurales (astrocitoma gigante subependimario, crisis epilépticas, enfermedad renal).<sup>40</sup>

### Evaluación pulmonar

En cada visita debe realizarse una anamnesis completa para valorar la aparición de clínica respiratoria como disnea.

Se debe realizar TC de tórax para despistaje de linfangioleiomiomatosis a toda mujer adulta con ET, cada 5-7 años hasta la menopausia, o en el momento de desarrollo de síntomas.

En pacientes con quistes pulmonares ya diagnosticados se deben obtener anualmente pruebas de función respiratoria y test de la marcha de 6 minutos, aunque puede requerirse mayor frecuencia en caso de diagnóstico reciente, evolución rápida, enfermedad avanzada o para valorar respuesta al tratamiento.

En caso de que no puedan completar las pruebas de función respiratoria, la realización de TC seriados puede ser el mejor método para monitorizar la función pulmonar<sup>1</sup>. Se debe instruir a las mujeres en el riesgo de neumotórax, que puede aumentar en el embarazo, y en la conveniencia de evitar terapia estrogénica.<sup>13</sup>

### Evaluación cardiológica

En todos los pacientes con ET se recomienda un ECG de 12 derivaciones de control cada 3 a 5 años, para monitorización de defectos de conducción<sup>1,18</sup>. Además, en pacientes asintomáticos con diagnóstico de rhabdomioma se debe realizar ETT de control cada 1-3 años, hasta confirmar su regresión.<sup>1</sup>

En caso de aparición de síntomas, presencia de factores de riesgo o alteraciones significativas en ETT o ECG, se pueden requerir reevaluaciones más frecuentes, incluyendo monitorización ambulatoria.<sup>1</sup>

### Evaluación renal

En todos los pacientes se debe monitorizar anualmente la presión arterial y determinar el filtrado glomerular.

Asimismo, se recomienda la obtención de una prueba de imagen abdominal cada 1-3 años, preferiblemente RM, para despistaje de enfermedad poliquística renal, angiomiolipomas o carcinoma<sup>1,13,18</sup>. En caso de hipertensión arterial *de novo*, deterioro de función renal, nuevos angiomiolipomas renales o crecimiento de los mismos, se debe aumentar la frecuencia de las pruebas de imagen a cada 6-12 meses<sup>1,13</sup>. Por el contrario, se pueden aceptar intervalos más largos en algunas situaciones específicas en las que el tumor es menor de 1 cm o con crecimiento mínimo a lo largo del tiempo.<sup>1</sup>

## Evaluación dermatológica, dental y oftalmológica

Deben realizarse de forma anual un examen dermatológico exhaustivo, una revisión dental valorando ortopantomografía y una evaluación oftalmológica. Si las lesiones cutáneas cambian rápidamente de tamaño o número, o producen problemas funcionales, dolor o sangrado, se recomienda vigilancia más estrecha.<sup>1,8</sup>

## TRATAMIENTO

El creciente conocimiento sobre la fisiopatología de la enfermedad y la implicación de la vía mTOR ha implicado a los inhibidores de mTOR como everolimus, sirolimus o rapamicina tópica para el tratamiento de esta enfermedad.<sup>41,42</sup>

Sin embargo, el tratamiento para muchas de las manifestaciones de la ET sigue siendo sintomático.<sup>18</sup>

## Neurológico

### Epilepsia

El tratamiento de primera línea de la epilepsia en la ET es la terapia anticonvulsiva. Más del 60% de los pacientes son resistentes a las terapias estándar, un 20% más que la población general<sup>20</sup>. De acuerdo a las recomendaciones europeas e internacionales, la vigabatrina es la primera línea de tratamiento en espasmos epilépticos y crisis parciales<sup>13,18</sup>. Si no se evidencia respuesta a las dos semanas de tratamiento se puede asociar hormona adenocorticotropa (ACTH) o prednisolona como segunda línea.<sup>43</sup>

El tratamiento preventivo con vigabatrina puede aportar un beneficio añadido para retrasar el desarrollo de epilepsia clínica en pacientes con alteraciones epileptiformes detectadas en EEG, pero no se recomienda universalmente dado que puede no mejorar los resultados sobre situación cognitiva o desarrollo frente a control precoz de epilepsia clínica.<sup>1</sup>

La evidencia reciente ha demostrado que el uso de inhibidores de mTOR de forma adyuvante con la medicación antiepiléptica logra reducir significativamente la frecuencia de convulsiones en pacientes con ET y epilepsia resistente a tratamiento<sup>17</sup>. Se precisa más evidencia para avalar su uso en monoterapia.

Otras terapias disponibles en caso de epilepsia refractaria incluyen la cirugía en casos graves y refractarios, o la estimulación del nervio vago en pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico.<sup>1,44</sup>

### TAND

Los TAND precisan una valoración y abordaje multidisciplinarios entre profesionales de salud, incluyendo psiquiatras y psicólogos experimentados, y el entorno educativo y social.

No existen actitudes terapéuticas específicas para ET<sup>1</sup>. Se deben aplicar las recomendaciones basadas en la evidencia disponibles para la población general en cada manifestación específica.<sup>13</sup>

### Astrocitoma gigante subependimario

La evidencia adquirida durante los últimos 10 años con los inhibidores de mTOR ha llevado a la aprobación de everolimus para el tratamiento de los astrocitomas gigantes subependimarios<sup>45</sup>. Está indica-

do como primera línea en casos asintomáticos en crecimiento o de gran tamaño, en sintomatología leve y pacientes no candidatos a cirugía. La respuesta es dosis-dependiente, y se recomienda el tratamiento a largo plazo, ya que su discontinuación lleva a un nuevo crecimiento de la lesión.<sup>13</sup>

Por el contrario, los pacientes sintomáticos deben recibir tratamiento quirúrgico<sup>1</sup>. Para tumores grandes puede ser necesario un *shunt* ventrículo-peritoneal temporal. La terapia neoadyuvante con inhibidores de mTOR puede ser útil.<sup>1</sup>

## Renal

### Angiomiolipomas renales

El everolimus constituye el tratamiento de primera línea para angiomiolipomas renales asintomáticos, mayores de 3 cm y en crecimiento<sup>1,4</sup>, habiendo demostrado reducir el tamaño, el riesgo de sangrado y la incidencia de nuevos angiomiolipomas<sup>7,13</sup>. Como efecto secundario de los inhibidores de mTOR puede aparecer proteinuria transitoria, que debe monitorizarse, y no suele ser una indicación de suspender el tratamiento.<sup>1</sup>

Sin embargo, en caso de hemorragia aguda, el tratamiento de primera línea debe consistir en la embolización de la lesión seguida de corticosteroides. Éste es también el tratamiento indicado en pacientes asintomáticos con contraindicación para inhibidores de mTOR<sup>1</sup>. En general, se intenta evitar la resección quirúrgica de los angiomiolipomas, dado el alto riesgo de complicaciones e insuficiencia renal terminal.<sup>1</sup>

El control de la hipertensión arterial es fundamental, siendo de primera línea los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que pueden utilizarse de forma concomitante con los inhibidores de mTOR.<sup>1</sup>

Finalmente, en casos necesarios, los pacientes con ET son candidatos a terapia renal sustitutiva.<sup>10,18</sup>

### Pulmonar

Para los pacientes con linfangioleiomiomatosis, se ha aprobado el uso de sirolimus en caso de enfermedad pulmonar moderada-severa o progresión rápida<sup>21</sup>. No existen estrategias probadas de prevención de la enfermedad, y los beneficios de terapia temprana se desconocen.<sup>13</sup>

En casos graves y seleccionados se puede valorar la inclusión en lista de candidatos a trasplante pulmonar.<sup>1,18</sup>

### Cardiaco

Dado que los rabdomiomas cardíacos suelen regresar de forma espontánea, generalmente no requieren tratamiento específico.<sup>2</sup>

En caso de alteraciones del ritmo, se debe aportar información sobre medicación y productos naturales que pueden aumentar el riesgo de arritmias.<sup>1</sup>

### Cutáneo

La rapamicina tópica se ha aprobado para las lesiones cutáneas que producen dismorfologías, disconfort o dolor o presentan riesgo de sangrado. Su eficacia se ha demostrado especialmente en angiofi-

bromas, con recomendación de inicio precoz en estos casos. Otra opción para casos complejos o no subsidiarios a tratamiento médico es la cirugía.<sup>46</sup>

La duración del tratamiento no está definida de forma clara, prefiriendo regímenes de larga duración<sup>46</sup>. Además, se recomienda protección solar adecuada.<sup>1</sup>

### Dental

Se recomiendan medidas preventivas como fluoruros. En caso de fibromas orales sintomáticos o deformantes se aconseja cirugía o curetaje.<sup>1</sup>

### Ocular

La mayor parte de los hamartomas retinianos no causan pérdida de visión, por lo que suele preferirse vigilancia estrecha. En caso de déficit visual pueden utilizarse terapia láser o fotodinámica, anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), esteroides intravítreos o cirugía.<sup>1</sup>

### PRECAUCIONES CON EL INICIO DE LA TERAPIA INHIBIDORA DE mTOR

Actualmente no existe un consenso sobre las recomendaciones de duración de la terapia con inhibidores de mTOR<sup>4</sup> y no se conocen efectos a largo plazo del tratamiento crónico.

Antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de mTOR se debe realizar un estudio básico con hemograma, perfil lipídico y metabólico, función renal y análisis de orina. Este estudio, junto con niveles de inhibidor de mTOR, se repetirá poco tiempo después de iniciar el tratamiento.<sup>1</sup>

Algunos efectos adversos incluyen estomatitis, alteraciones de la cicatrización, desórdenes metabólicos como diabetes e hiperlipemia, retraso del desarrollo sexual e infertilidad<sup>13</sup>. La mayoría de estos efectos adversos son moderados o leves, dosis-dependientes y muchos son reversibles al finalizar el tratamiento.<sup>13</sup>

### PRONÓSTICO

La esperanza de vida de los pacientes con ET se aproxima a la normalidad, si bien es cierto que puede observarse una elevada morbimortalidad en función del fenotipo clínico. Las principales causas de mortalidad se relacionan con problemas del sistema nervioso central, enfermedad renal y pulmonar.<sup>18</sup>

### CONCLUSIONES

La ET es un raro síndrome multisistémico que afecta fundamentalmente a los sistemas nervioso central, respiratorio, renal y cutáneo. Es un trastorno de herencia autosómico dominante, ligado a los genes *TSC1* y *TSC2*, implicados en la vía de señalización mTOR. La triada clásica incluye angiofibromas faciales bilaterales, epilepsia y déficit cognitivo. Actualmente se conoce la relevancia de los trastornos neuropsiquiátricos asociados a este síndrome, englobados dentro del término TAND.

El diagnóstico es tanto clínico como genético. El diagnóstico precoz es fundamental para permitir un adecuado seguimiento y tratamiento precoz de las complicaciones, mejorando el pronóstico de la enfermedad. Se deben componer equipos multidisciplinares entrenados para manejar sus distintas manifestaciones.

La introducción reciente de los inhibidores de mTOR ha supuesto un gran avance para el tratamiento de la ET.

La ET puede presentar una elevada morbilidad y mortalidad en función de la gravedad del fenotipo clínico, siendo en otros casos la esperanza de vida similar a la de la población general. Las principales causas de mortalidad implican el sistema nervioso central, alteración de la función renal y fallo respiratorio.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

#### FINANCIACIÓN

Las autoras de esta publicación no recibieron financiación.

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

## BIBLIOGRAFÍA

- Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol.* 2021;123:50-66.
- Vogt H. Zur Diagnostik der tuberosen sklerose. *Z Erforsch Behandl Jugeudl Schwachsinn.* 1908;2:1-16.
- Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol.* 1996;135(1):1-5.
- Hasbani DM, Crino PB. Tuberous sclerosis complex. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:813-22.
- Roach ES, Smith M, Huttenlocher P, Bhat M, Alcorn D, Hawley L. Diagnostic criteria: tuberous sclerosis complex. Report of the Diagnostic Criteria Committee of the National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurol.* 1992;7(2):221-4.
- Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;615:125-7.
- O'Callaghan, F. J., Shiell, A. W., Osborne, J. P. & Martyn, C. N. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet.* 1998.16;351(9114):1490.
- Islam MP. Tuberous Sclerosis Complex. *Semin Pediatr Neurol.* 2021;37:100875.
- Van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science.* 1997;277(5327):805-8.
- European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell.* 1993. 31;75(7):1305-15.
- Caban C, Khan N, Hasbani DM, Crino PB. Genetics of tuberous sclerosis complex: Implications for clinical practice. *Appl Clin Genet.* 2016;10:1-8.
- McEneaney LJ, Tee AR. Finding a cure for tuberous sclerosis complex: From genetics through to targeted drug therapies. *Adv Genet.* 2019;103:91-118.
- Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers.* 2016.26;2(1):16035.
- Roach ES, Smith M, Huttenlocher P, Bhat M, Alcorn D, Hawley L. Diagnostic criteria: tuberous sclerosis complex. Report of the Diagnostic Criteria Committee of the National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurol.* 1992;7(2):221-4.
- Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet.* 2008. 372;3(9639):657-68.
- Tyburczy ME, Dies KA, Glass J, et al. Mosaic and intronic mutations in TSC1/TSC2 explain the majority of TSC patients with no mutation identified by conventional testing. *PLoS Genet.* 2015;11(11):e1005637.
- Lyczkowski DA, Conant KD, Pulsifer MB, Jarrett DY, Grant PE, Kwiatkowski DJ, et al. Intrafamilial phenotypic variability in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2007;22(12):1348-55.
- Randle SC. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatr Ann.* 2017.1;46(4):166-71.
- Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* 2010;51(7):1236-41.
- Pellock JM, Hrachow R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report: Infantile Spasms. *Epilepsia.* 2010;51(10):2175-89.
- Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol.* 1999;14(2):71-4.
- Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol.* 2015; 14(7): 733-45.
- Roth J, Roach ES, Bartels U. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol.* 2013;49(6):439-44.
- Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):255-65.
- Jacks SK, Witman PM. Tuberous sclerosis complex: an update for dermatologists. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(5):563-70.
- Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Jóźwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(2):189-202.
- Jóźwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Michalowicz R, Chmielik J. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol.* 1998;37(12):911-7.
- Roach ES. Diagnosis and Management of Neurocutaneous syndromes. *Semin Neurol.* 1998; 8(1):83-96.
- Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol.* 1996;135(1):1-5.
- 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; 25;3(6):e001493.
- Kingswood JC, Bissler JJ, Budde K. Review of the Tuberous Sclerosis Renal Guidelines from the 2012 Consensus Conference: current data and future study. *Nephron.* 2016;134(2):51-8.
- Sampson JR, Maheshwar MM, Aspinwall R, Thompson P, Cheadle JP, Ravine D, et al. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *Am J Hum Genet.* 1997;61(4):843-51.
- Hodgson N, Kinori M, Goldbaum MH, Robbins SL. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2017;45(1):81-6.
- von Ranke FM, Zanetti G, e Silva JL, Araujo Neto CA, Godoy MC, Souza CA, et al. Tuberous Sclerosis Complex: State-of-the-Art Review with a Focus on Pulmonary Involvement. *Lung.* 2015;193(5):619-27.
- Kalantari BN, Salamon N. Neuroimaging of tuberous sclerosis: spectrum of pathologic findings and frontiers in imaging. *Am J Roentgenol.* 2008;190(5): W304-9.
- De Ridder J, Verhelle B, Vervisch J, Lemmens K, Kotulska K, Moavero R, et al. Early epileptiform EEG activity in infants with tuberous sclerosis complex predicts epilepsy and neurodevelopmental outcomes. *Epilepsia.* 2021;62(5):1208-19.
- de Vries PJ, Whittemore VH, Leclizio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol.* 2015;52(1):25-35.
- Hinton RB, Prakash A, Romp RL, Krueger DA, Knilans TK. 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).
- Jansen AC, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Clinical Characteristics of Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Tuberous Sclerosis Complex. *Front Neurol.* 2019.3;10:705.
- de Vries PJ, Wilde L, de Vries MC, Moavero R, Pearson DA, Curatolo P. A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178(3):309-20.
- Bissler JJ, Budde K, Sauter M, Franz DN, Zonnenberg BA, Frost MD, et al. Effect of everolimus on renal function in patients with tuberous sclerosis complex: evidence from EXIST-1 and EXIST-2. *Nephrol Dial Transplant.* 2019.1;34(6):1000-8.
- French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2016.29;388(10056):2153-63.
- O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(1):33-42.
- Park S, Lee EJ, Eom S, Kang HC, Lee JS, Kim HD. Ketogenic diet for the management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex in children. *J Epilepsy Res.* 2017;7(1):45-9.
- Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013.12;381(9861):125-32.
- Koenig MK, Bell CS, Hebert AA, Roberson J, Samuels JA, Slopis JM, et al. TREATMENT Trial Collaborators. Efficacy and Safety of Topical Rapamycin in Patients With Facial Angiofibromas Secondary to Tuberous Sclerosis Complex: The TREATMENT Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2018.1;154(7):773-80.