

# Una introducción al complejo de esclerosis tuberosa (CET)



Este cuadernillo pretende dar información básica acerca del complejo de esclerosis tuberosa (CET). No tiene el propósito de brindar asesoría médica o de otro tipo. Se advierte a los lectores que no tomen ninguna decisión médica o de otro tipo en base a la información de este cuadernillo sin consultar primero a su médico. La Alianza de Esclerosis Tuberosa (TSC Alliance) no promueve ni recomienda ningún tratamiento, terapia, institución o plan médico de salud.

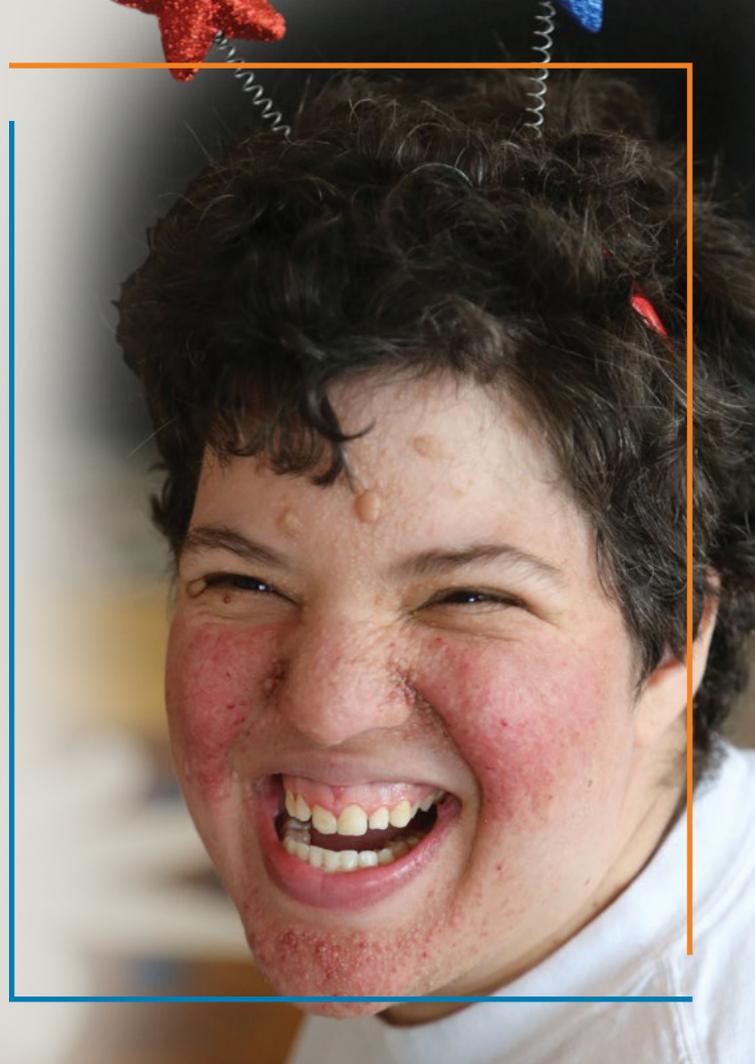
## Introducción

El complejo de esclerosis tuberosa (CET o TSC por sus siglas en inglés) es un trastorno genético que puede afectar a múltiples órganos o sistemas. El cuidado para un individuo con CET puede requerir una vigilancia constante en el manejo de la enfermedad. Esto puede involucrar a médicos especialistas, especialistas vinculados al cuidado de la salud, y a especialistas en cuidado psicológico y educativo. Como tal, es importante que los individuos con CET, sus familias y/o cuidadores se instruyan respecto a la enfermedad y que faciliten la comunicación entre quienes proporcionan el cuidado de la salud y otros profesionales con los que interactúan.

Este cuadernillo explica las manifestaciones clínicas del CET y sus múltiples características, proporciona una idea general de las pruebas médicas necesarias, así como su propósito y ayuda a los individuos a lidiar con el diagnóstico. Afortunadamente, existe una relación colaborativa entre los miembros de la comunidad CET y la Alianza de Esclerosis Tuberosa (TSC Alliance) que ayuda a proporcionar orientación, apoyo, servicios y crear contactos en la red para mejorar las vidas de aquellos afectados por el CET.

# Contenido

- 4 ¿Qué es el CET?
- 5 ¿Cómo se diagnostica el CET?
- 6 Características clínicas del CET
- 14 Genética del CET
- 18 Información y apoyo
- 22 Preguntas más frecuentes
- 24 Criterios diagnósticos
- 26 CET vigilancia y recomendaciones del manejo
- 35 Glosario
- 38 Referencias



## ¿Qué es el CET?

**E**l complejo de esclerosis tuberosa (CET o TSC por sus siglas en inglés) es un padecimiento genético que afecta a muchos órganos y causa tumores que no son cancerosos en la piel, riñón, cerebro, corazón, ojos, pulmones o cavidad oral y otros órganos. Los individuos con CET pueden ser diagnosticados inicialmente debido a la implicación de cualquiera o todos los órganos anteriormente mencionados, dependiendo con frecuencia de la edad en la que una persona es diagnosticada. La gravedad del CET puede variar de leve a grave, incluso dentro de la misma familia en la que más de una persona tiene CET.

El diagnóstico de CET y la evaluación de una persona en riesgo de presentar CET implica exámenes cuidadosos de piel, corazón, ojos, cerebro, pulmones y riñones, así como pruebas genéticas. Es importante conocer las manifestaciones del padecimiento y seguir las recomendaciones de tamizaje y evaluación del CET.

Se ha estimado que el CET afecta a 1 de 6,000 nacidos vivos. En todo el mundo se estima que hay 1 millón de personas con CET, con una cantidad aproximada de 50,000 en los Estados Unidos de América. El CET no muestra preferencia por ningún sexo y se presenta en todos los grupos étnicos y raciales.

Los individuos pueden recibir el diagnóstico de CET a cualquier edad dependiendo de las manifestaciones que presenten. El diagnóstico del CET puede presentarse

después del desarrollo de angiofibromas faciales en un adolescente, debido a la presencia de tumores cardíacos (rabdomiomas cardíacos) en un recién nacido o a la aparición de problemas renales en un adulto. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el diagnóstico del CET se presenta después del comienzo de convulsiones.



## ¿Cómo se diagnostica el CET?

**E**l diagnóstico clínico del CET se basa en un examen físico cuidadoso combinado con estudios de imagen. Los estudios específicos que se realizan dependen de la edad del individuo del que se sospecha padece CET. Se pueden utilizar tanto la tomografía computarizada (TC o CT por sus siglas en inglés) como las imágenes de resonancia magnética (IRM o MRI por sus siglas en inglés) para obtener imágenes del cerebro para buscar túberes corticales (calcificaciones) y otros tipos de alteraciones cerebrales. Una tomografía computarizada de alta resolución (HRCT por sus siglas en inglés) de los pulmones, o un IRM del hígado, páncreas y riñones puede mostrar tumores y/o quistes en estos órganos. Los médicos deben examinar cuidadosamente la piel para buscar una variedad de características cutáneas, tales como fibromas encontrados en las uñas de manos y pies y hendiduras dentales y/o fibromas en encías que se descubren en un examen bucal. Una lámpara de Wood o luz ultravioleta puede ser útil para localizar las manchas hipocrómicas (áreas de la piel que son más claras que la piel normal que las rodea), que pueden ser difíciles de ver en niños e individuos con piel blanca o clara. Se deben examinar los ojos para ver si existen anomalías de la retina. También se debe examinar el corazón utilizando un ecocardiograma (ultrasonido del corazón) y EKG (electrocardiograma, o ECG) para detectar rabdomiomas del corazón.



El grupo de consenso internacional del CET (International TSC Consensus Group en inglés) actualizó los criterios de diagnóstico en el 2012 y publicó las recomendaciones para pruebas de vigilancia y seguimiento para el CET en el 2021. Las pruebas genéticas para el CET pueden utilizarse para diagnosticar y/o confirmar un diagnóstico clínico si se encuentra en un individuo una mutación que cause la enfermedad. No existe una característica clínica única para diagnosticar en forma absoluta el padecimiento. Además, muchas características del CET, tales como convulsiones y discapacidad intelectual, se observan en individuos que no tienen CET. Por lo tanto, se necesita una constelación de características para el diagnóstico clínico, habiendo ciertas características que contribuyen en mayor grado al diagnóstico, y un número creciente de características que hacen más probable la sospecha clínica de CET.

# Características clínicas del CET



## Cerebro y función neurológica

Se pueden observar varios tipos de anomalías cerebrales en individuos con CET, incluyendo túberes corticales, nódulos subependimarios y astrocitoma subependimario de células gigantes, (SEGA por sus siglas en inglés). Algunos individuos presentarán todos estos cambios, mientras que otros no presentarán ninguno. Sin embargo, la gran mayoría de personas con CET, presentarán una de estas anomalías.

### ■ Túberes corticales

Los túberes corticales (calcificaciones) se visualizan mejor obteniendo imágenes de resonancia magnética (IRM) del cerebro. El túber cortical, por el cual se nombró originalmente el CET, es un área desorganizada del cerebro que contiene células anormales. Algunos individuos con CET tienen varios túberes mientras que otros no tienen ninguno. Es más difícil observarlos en el cerebro de un bebé que en un cerebro más maduro, pero incluso es posible obtener imágenes de los túberes en un recién nacido. Los túberes y/o el área del cerebro que los rodea juegan un papel en el desarrollo de las convulsiones en individuos con CET. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que también

### Sistema nervioso central

- ▶ Nódulos subependimarios
- ▶ Túberes corticales o sub-corticales
- ▶ Astrocitoma de células gigantes subependimario

- ▶ Convulsiones
- ▶ Retraso del desarrollo o discapacidad intelectual
- ▶ Trastornos neuropsiquiátricos asociados con CET

### Ojos

- ▶ Hematomas retinales

### Pulmones

- ▶ Linfangioleiomiomatosis

### Riñones

- ▶ Angiomiolipomas
- ▶ Quistes renales

### Corazón

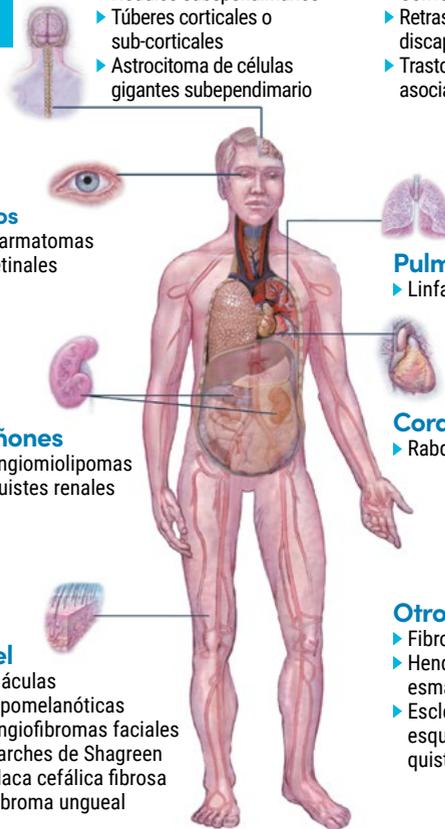
- ▶ Rbdomiomas cardiacos

### Piel

- ▶ Máculas hipomelanóticas
- ▶ Angiofibromas faciales
- ▶ Parches de Shagreen
- ▶ Placa céfalica fibrosa
- ▶ Fibroma ungüeal

### Otros

- ▶ Fibromas en encías
- ▶ Hendiduras de esmalte dental
- ▶ Esclerosis esquelética o quistes localizados



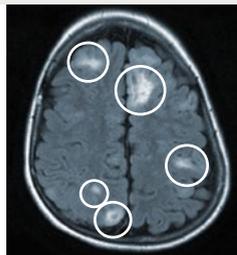
pueden existir muchas células anormales dispersas por todo el cerebro de un individuo con CET, y el papel de estas células en el desarrollo de las convulsiones no está claro.

### Nódulos subependimarios

Los nódulos subependimarios (SEN por sus siglas en inglés) son pequeñas acumulaciones de células que se localizan en las paredes de los ventrículos cerebrales (los espacios en el cerebro que contienen el líquido cefalorraquídeo (LCR o CSF por sus siglas en inglés)). Los nódulos con frecuencia acumulan calcio, y de esta forma son identificados fácilmente en las imágenes de resonancia magnética (IRM) del cerebro.

### Astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA)

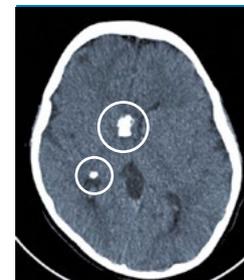
Este tipo de tumor cerebral no canceroso se desarrolla en aproximadamente en 5% al 15% de los individuos con CET y puede ser detectado durante el embarazo o al nacimiento. Por lo general, el crecimiento del SEGA es más común durante la infancia, la adolescencia y en adultos jóvenes, y la probabilidad de su crecimiento disminuye a mediados de la segunda década de la vida. Un estudio de resonancia magnética se debe realizar en el momento del diagnóstico del CET para obtener una imagen de referencia inicial, y luego



Túberes corticales múltiples en la IRM

cada 1 a 3 años hasta la edad de 25 años. La frecuencia de imágenes de seguimiento debe ser determinada por el médico basándose en diversos factores clínicos, tales como los síntomas descritos anteriormente. Del mismo modo, una imagen de seguimiento se debe realizar con más frecuencia que una vez al año si un SEGA ha aumentado de tamaño entre estudios de imágenes consecutivos.

Si un SEGA crece lo suficientemente grande, puede bloquear el flujo del LCR dentro de los ventrículos del cerebro causando hidrocefalia. Con esta condición, se acumula presión en el cerebro resultando en síntomas que pueden incluir vómitos, náuseas, dolor de cabeza y cambios en el apetito, comportamiento y estado de ánimo. Si esto ocurriera, es posible que sea necesario extirpar el tumor. Debido a que el SEGA es un tumor benigno (no es canceroso), jamás se debe usar radiación para el tratamiento de este tipo de tumor cerebral. El Everolimus o Afinitor es un medicamento oral inhibidor del mTOR, que se toma para disminuir el tamaño del tumor. En los Estados Unidos de América, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) aprobó este fármaco en el 2010 para tratar los SEGA. Los efectos secundarios comunes asociados con este fármaco incluyen estomatitis (llagas bucales) e infecciones del tracto respiratorio superior. Cuando se suspende el tratamiento se ha reportado la recurrencia del crecimiento del tumor. Es importante hablar con el



Tumores en imagen de TC con contraste

médico acerca de los riesgos y beneficios de la cirugía en comparación con la terapia con el inhibidor del mTOR.

## ■ Alteraciones neurológicas

La epilepsia, la discapacidad intelectual (leve a grave), y los problemas psiquiátricos y del comportamiento son las manifestaciones neurológicas más comunes en el CET. Los individuos con formas más leves de CET por lo general tienen pocas o ninguna alteración neurológica, aunque pueden tener una discapacidad del aprendizaje leve y/o manifestaciones en la salud mental.

## ■ Epilepsia/trastornos convulsivos

Las convulsiones siguen siendo una de las características neurológicas más comunes del CET, presentándose en un 85% de los individuos. Algunos bebés serán diagnosticados con CET después de haber comenzado a presentar un tipo de convulsión llamado espasmos infantiles. Niños mayores y adultos pueden desarrollar una gran variedad de convulsiones incluyendo convulsiones generalizadas y focales. Más del 50% de los individuos con CET que padecen epilepsia no responden a los medicamentos antiepilépticos estándar y presentan epilepsia intratable.

Se pueden utilizar técnicas para identificar el área específica en la que comienzan las convulsiones (llamado foco convulsivo) y esto mejora la técnica neuroquirúrgica para extirpar esa área específica del cerebro. Aun cuando no todos los individuos con CET que se someten a cirugía

cerebral para epilepsia se encuentran libres de convulsiones, muchos casos resultan en una mejoría significativa en la frecuencia y/o gravedad de las convulsiones. En los Estados Unidos de América, la vigabatrina (Sabril Vigadrone) y la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés, Acthar Gel) se aprobaron para tratar las convulsiones relacionadas al CET. Si usted vive en otro país, pregúntele a su médico principal, neurólogo o al médico de la persona afectada si estos fármacos están disponibles.

## ■ Discapacidad intelectual

Aproximadamente, entre el 45% y el 60% de los individuos con CET tienen discapacidad intelectual, sin embargo, el grado de discapacidad intelectual varía entre muy leve a grave. Algunos niños parecen desarrollarse normalmente hasta el inicio de las convulsiones, cuando su progreso se hace más lento o incluso pierden habilidades ya adquiridas. Tienen mayor probabilidad de presentar una discapacidad intelectual los individuos cuyas crisis convulsivas continúan sin ser controladas incluso después del tratamiento (convulsiones intratables).

Aun cuando la mayoría de personas con CET que sufren de discapacidad intelectual también padecen epilepsia, muchos de ellos que convulsiones no tienen necesariamente tendrán discapacidad intelectual de importancia. Algunos individuos con CET pueden tener problemas del aprendizaje leve, los cuales se deben considerar al realizarse intervenciones tempranas, programas escolares o elecciones de carrera.

## Trastornos neuropsiquiátricos asociados con CET (TAND)

El CET se asocia con una amplia gama de manifestaciones cognitivas, de comportamiento y psiquiátricas. TAND es una nueva terminología propuesta para describir las manifestaciones clínicas y funcionales interrelacionadas de alteración cerebral en el CET, incluyendo las conductas agresivas, trastornos del espectro autista (TEA o ASD por sus siglas en inglés), discapacidad intelectual, trastornos psiquiátricos, déficits neuropsicológicos, así como dificultades escolares y laborales.

El CET es la enfermedad genética más comúnmente asociada con TEA. La sospecha de problemas del lenguaje y comunicación, así como dificultades en la interacción social recíproca, los patrones inusuales de comportamiento y el juego debe dar lugar a una evaluación cuidadosa del desarrollo tan pronto se notan.

Las guías clínicas del CET establecidas en el 2021 bajo consenso recomiendan que todos los individuos sean evaluados para TAND cuando se hace el diagnóstico y

posteriormente al menos una vez al año. Evaluaciones más detalladas deben seguir a partir de la valoración inicial. Cada individuo con CET también debe tener una evaluación formal exhaustiva en los intervalos claves de las etapas del desarrollo (es decir, la infancia, niñez, pre-escolar, primeros años de escuela, en la secundaria, adolescencia, y edad adulta).

## Trastornos neuropsiquiátricos relacionados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND por sus siglas en inglés)

### A nivel del COMPORTAMIENTO

- Agresión
- Berrinches
- Ansiedad
- Estado de ánimo deprimido
- Auto lastimarse
- Falta de atención
- Hiperactividad
- Impulsividad
- Retraso en el lenguaje
- Contacto visual deficiente
- Comportamiento repetitivo
- Problemas del sueño

### A nivel PSIQUIÁTRICO

- Trastorno del espectro autista
- Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
- Ansiedad
- Trastorno depresivo

### A nivel INTELECTUAL

- Discapacidad intelectual
- Diferencias en el perfil intelectual

### A nivel ACADÉMICO

- Lectura
- Escritura
- Ortografía
- Matemáticas

### A nivel PSICOSOCIAL

- Autoestima
- Confianza en sí mismo
- Estrés en los padres
- Dificultad en las relaciones

### A nivel NEUROPSICOLÓGICO

- Mantener la atención
- Realizar al mismo tiempo dos tareas
- Cambios en la atención
- Recuperación o recuerdo en la memoria
- Memoria de trabajo espacial
- Flexibilidad cognitiva



Las lesiones cutáneas que resultan del CET incluyen las siguientes:

**Las manchas hipocrómicas** son áreas planas de la piel que se ven más claras que la piel que las rodea. Pueden ser de cualquier tamaño o forma o pueden tener la clásica forma oval (ash leaf en inglés). Las células cutáneas en esta área de la piel contienen menos pigmento, por lo que se ven más claras que la piel que las rodea.



La placa de shagreen (**nevos de tejido conectivo**) es una región en la piel que tiene el mismo color que la piel que la rodea, pero puede estar áspera y con apariencia de pequeñas piedrecillas como la cáscara de una naranja. Las placas de shagreen se encuentran por lo general en la nuca y en la parte baja de la espalda, pero también pueden aparecer en otras partes del cuerpo.



Los **fibromas ungueales** son pequeños crecimientos fibrosos que se forman alrededor de las uñas de las manos y pies, que generalmente aparecen hasta la edad adulta. Para eliminar estas lesiones se realiza una extirpación quirúrgica o ablación por láser.



Los **angiofibromas faciales**, son tumores benignos que tienden a aparecer en las mejillas, nariz y mentón (barbilla). Al principio son pequeñas manchas o abultamientos rojizos que pueden aumentar de tamaño con la edad. Generalmente aparecen a partir de los 4 o 5 años de edad y es muy poco frecuente que estén presentes al nacimiento. Algunos individuos con CET nunca desarrollarán esta manifestación. Hay varios métodos quirúrgicos utilizados para tratarlos, incluyendo el uso del láser. Existe evidencia que los tratamientos médicos también pueden ser eficaces. Muchos estudios han demostrado que el tratamiento de los angiofibromas con rapamicina tópica puede ser prometedor.



Una **placa cefálica fibrosa** es similar al angiofibroma pero aparece en la frente y en el cuero cabelludo. Estas placas de color carne pueden ser suaves, comprimibles, pastosas o una lesión rígida. En el examen inicial, un médico utilizará una lámpara de Wood (luz ultravioleta) para visualizar mejor las manchas hipocrómicas especialmente en bebés y personas de piel muy clara. La piel debe ser cuidadosamente examinada para buscar también otras manifestaciones del CET. El individuo debe ser monitoreado cuidadosamente por un dermatólogo familiarizado con el CET.



## El riñón

Los angiomiolipomas renales son tumores no cancerosos, y son el tipo más común de lesiones en el riñón relacionados con el CET. En pacientes con CET, los angiomiolipomas se presentan en un 70-80% de adultos y niños mayores. En muchos individuos estos tumores comienzan a crecer en la infancia, pero generalmente crecen muy lentamente y no ocasionan problemas hasta llegar a la primera etapa de la edad adulta. A los individuos con CET se les deben realizar imágenes renales

al momento del diagnóstico y posteriormente de uno a tres años de frecuencia durante toda su vida. Las IRMs constituyen la mejor técnica de imágenes para observar si hay involucreo renal. Los angiomiolipomas mayores de 4cms. tienen mayor probabilidad de provocar síntomas, tal como hematuria (sangre en la orina), debido a que frecuentemente tienen vasos sanguíneos anormales.

En la actualidad, el tratamiento preventivo estándar son los inhibidores del mTOR para evitar el crecimiento de los angiomiolipomas, al igual que prevenir el sangrado y otros problemas. Esto se debe al éxito de los ensayos clínicos con inhibidores de mTOR y a la alta tasa de recurrencia y recidiva hemorrágica después de la embolización. Sin embargo, la embolización selectiva sigue siendo la segunda alternativa viable de tratamiento y la primera elección para angiomiolipomas que están sangrando activamente. Cuando sea posible, se debe preferir la embolización selectiva a la intervención quirúrgica. A pesar de que a veces la cirugía es necesaria para extirpar angiomiolipomas, se debe evitar una nefrectomía (extirpación de riñón).

La presión arterial debe monitorearse en cada visita al médico ya que puede ser el primer signo de una mayor alteración renal. Otros signos que deben observarse son sangre en la orina y quejas de dolor abdominal o lateral (el lado del cuerpo entre la pelvis, cadera y la última costilla). Los análisis de sangre y orina para monitorear la función renal no son suficientes para pacientes de CET ya que puede existir alteración importante por los angiomiolipomas, aunque los análisis sigan presentando resultados normales.

Los quistes renales son otro hallazgo frecuente en individuos con CET. Muchos individuos tienen quistes únicos en uno o ambos riñones. Al menos que ocupen una gran parte del riñón, los quistes por lo general no requieren tratamiento.

Un porcentaje relativamente bajo de individuos con CET también presentan enfermedad renal poliquística (PKD por sus siglas en inglés). El gen TSC2 se localiza junto a uno de los genes para PKD en el cromosoma 16, por lo que algunas veces grandes deleciones (pérdida de material) en este cromosoma resultan en la deleción parcial tanto del gen TSC2 como del gen PKD. Un individuo con ambos genes afectados tendrá ambas enfermedades. La PKD se caracteriza por riñones poliquísticos, o riñones que presentan múltiples quistes. Estos quistes crecen y se multiplican con el tiempo, provocando también que aumente la masa renal. Por último, el riñón enfermo deja de funcionar y provoca insuficiencia renal de etapa terminal donde los únicos tratamientos son la diálisis y el trasplante de riñón.



Cerca del 50% de los individuos con CET tiene uno o los dos ojos afectados, aunque la pérdida de la visión es poco común. Si los individuos no tienen una buena evaluación ocular en la que se detecten hamartomas o áreas despigmentadas de la retina, entonces la pérdida visual puede ser mayor.

Los hamartomas en la retina son benignos y por lo general no cambian con el tiempo. Aunque raramente se han documentado situaciones en la que el tumor cambia con el tiempo. Es posible que estos cambios pasen inadvertidos si los individuos con CET no tienen evaluaciones oculares seguidas.

Alrededor del 25% de los individuos con CET que presentan alteraciones oculares tienen áreas despigmentadas en la retina. La significancia de estos hallazgos no se conoce, pero pueden ser importantes en el diagnóstico de individuos con CET que no tienen otros síntomas. Estas áreas despigmentadas de la retina podrían tener el mismo origen que aquellas en la piel (manchas hipocrómicas), pero hasta el momento se desconoce.



La alteración pulmonar es mucho más común en las mujeres con CET que en los hombres. En promedio, el inicio de esta alteración se presenta en la edad reproductiva, aunque en ocasiones puede presentarse en adolescentes, así como en mujeres postmenopáusicas. Esto sugiere que la alteración pulmonar en el CET puede estar relacionada con el estrógeno. Sin embargo, si se ha reportado esta alteración pulmonar en hombres, pero en un porcentaje bajo. Muchas mujeres con alteración pulmonar debida al CET tienen linfangioleiomiomatosis (LAM por sus siglas en inglés), una enfermedad cística degenerativa de los

pulmones. Los primeros síntomas de la alteración pulmonar en un individuo con CET son: falta de aire después de ejercitarse levemente, tos, o neumotórax espontáneo (presencia de aire en la cavidad pleural provocando que el pulmón se colapse). Algunas veces esta alteración pulmonar puede evolucionar en falla pulmonar y algunos individuos requerirán un trasplante pulmonar.

Estudios recientes demuestran que, a los 40 años de edad, alrededor del 80% de las mujeres con CET tienen quistes en el pulmón, pero no todas tendrán síntomas de LAM. Se recomienda que las mujeres con CET se sometan a un examen de imagen de tomografía computarizada de alta resolución (HRCT) de tórax (no rayos-x normales) en algún momento alrededor de los 18 años de edad o al momento de diagnóstico del CET en mujeres adultas. Una HRCT pulmonar es mejor que los rayos-x normales debido a que los signos tempranos de la alteración pulmonar pueden no verse en las radiografías. Debe evitarse fumar cigarros y tomar medicamentos con estrógeno. En intervalos regulares, se deben repetir las imágenes HRCT, pruebas de función pulmonar y una prueba de caminata de 6 minutos. El individuo debe ser monitoreado cuidadosamente por un neumólogo familiarizado con el CET y LAM.



## Los dientes y la cavidad bucal

En la boca de individuos con CET pueden encontrarse fibromas en las encías y hendiduras dentales. Los

fibromas no son comunes en individuos con CET, pero si aparecen son un crecimiento excesivo de las encías y pueden ser bastante extensos. Las hendiduras dentales se observan en alrededor del 7% de la población general y del 90% de los individuos con CET. Estas hendiduras se observan tanto en las superficies frontales como posteriores de los dientes, que son áreas que, por lo general, no presentan caries. Las hendiduras dentales pueden observarse utilizando un tinte revelador de placa dental. El examen dental no es invasivo y generalmente lo puede realizar un higienista dental u otro proveedor del cuidado de la salud. Un aspecto importante del cuidado preventivo para individuos con CET es la higiene dental meticulosa, que incluye el cepillado regular y el uso de hilo dental.



## Otros órganos y sistemas

Se han observado quistes y angiomiolipomas parecidos a aquellos que se encuentran en los riñones en otros órganos como la glándula suprarrenal, el hígado, los pulmones, los ovarios y el páncreas. Estas lesiones por lo general son asintomáticas y no requieren tratamiento. Se recomienda biopsia de la lesión únicamente si es una lesión sospechosa, es decir la lesión es inusualmente grande, está creciendo, causa síntomas o muestra otras características sospechosas. Si es necesario en caso de ser sintomáticas, el especialista adecuado deberá tratarlas y extirparlas.



## Genética del CET

Los genes son las instrucciones bioquímicas que se encuentran en el interior de la célula, algo parecido a los programas internos de las computadoras. Los seres humanos tienen 22 pares de cromosomas, así como un par de cromosomas sexuales. Las mujeres tienen dos cromosomas X y los hombres tienen un cromosoma X y uno Y. Nuestros genes vienen en pares, una copia se hereda de la madre y la otra del padre. Todas las personas tienen variaciones en sus genes – algunas de éstas provocan enfermedades, otras aumentan el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades, y algunas otras no ocasionan problema alguno. Algunas de estas variaciones han sido transmitidas por uno de los padres, y algunas otras variaciones son únicas de cada ser humano.

El CET es causado por un cambio o variación (llamado mutación cuando ocasiona una enfermedad) ya sea en el gen TSC1 que se ubica en el cromosoma 9 o en el gen TSC2 en el cromosoma 16. El CET es un defecto genético con una herencia autosómico dominante. Esto significa que un individuo con CET tiene una mutación en una de las dos copias de cualquiera de los genes TSC y esto provoca la enfermedad. Muchos defectos genéticos como el CET pueden ser esporádicos, significando que el trastorno no había ocurrido antes en la familia. Dichas ocurrencias esporádicas son el resultado de una nueva mutación genética y representan aproximadamente dos tercios de todos

los casos de CET. El tercio restante de los casos son el resultado de una mutación en el gen TSC que se transmitió (heredó) de la madre o del padre al hijo/a.

Los individuos con CET tienen el 50% de probabilidad de transmitir su padecimiento a cada uno de sus hijos. Si ninguno de los padres está afectado, la probabilidad de tener otro hijo afectado con CET es de aproximadamente del 1% al 2%. Algunas veces la capacidad de diferenciar entre una ocurrencia hereditaria y la esporádica depende de una evaluación minuciosa de los miembros de la familia del individuo con CET. Esto puede implicar una evaluación de los padres, así como de algunos o de todos los hermanos.

No se conoce ningún caso de un individuo que haya tenido variaciones en ambos genes que cause enfermedad, también se sabe que el CET no brinca generaciones. Es posible que un miembro de la familia padezca un caso tan leve de CET que pareciera no estar afectado. Por el momento, la gravedad o riesgo de rasgos CET específicos no se puede predecir al conocer la mutación genética del individuo.

El entendimiento de la(s) función(es) de los genes TSC ha progresado significativamente y por lo tanto se ha traducido en estudios clínicos para investigar medicamentos y su capacidad para detener el crecimiento tumoral, y para impactar los rasgos neurológicos del CET, incluyendo convulsiones y cognición. Los genes CET funcionan juntos como un complejo en la vía de señalización específica en las células que regulan el crecimiento celular. Las investigaciones actuales, tanto básicas como clínicas, están avanzando rápidamente, con la esperanza que algún día se puedan prevenir los síntomas y manifestaciones del CET.

## Pruebas genéticas del CET

Las pruebas genéticas permiten al individuo con CET, a los miembros de su familia y a los proveedores del cuidado de la salud saber exactamente cual mutación, ya sea en el gen TSC1 o TSC2, causó el CET. Esta información puede ser útil debido a varias razones. En algunos casos, la identificación de una mutación en TSC1 o TSC2 facilita un diagnóstico genético definitivo de CET en un individuo que aún no ha desarrollado suficientes síntomas para establecer un diagnóstico clínico. En aproximadamente 15% de los individuos con CET no se identifica una mutación ya sea en TSC1 o TSC2. Aun cuando un resultado sea negativo en una prueba de ADN no se puede descartar el diagnóstico del CET, pero un resultado positivo confirma el diagnóstico. En otros casos, un individuo puede presentar un diagnóstico definitivo de CET, y es probable que los miembros de la familia deseen conocer su propio estatus genético sin someterse a evaluaciones clínicas extensas. Habiendo identificado la mutación de TSC en un individuo con un



diagnóstico definitivo de CET, los otros miembros de la familia pueden fácilmente someterse a pruebas genéticas para determinar si también están afectados. Además, la

disponibilidad de resultados de mutaciones de ADN hace posible la toma de decisiones reproductivas.

A pesar de que el conocimiento sobre las mutaciones TSC ha avanzado, no es posible predecir la gravedad de los síntomas en una persona recién diagnosticada con CET. Una persona puede tener CET y tener muy pocos síntomas o muy leves, mientras que otro miembro de la familia puede tener más síntomas o que estos sean más severos. Se



crea, sin embargo, que la mayoría de las personas con una mutación TSC tendrán ciertos signos o síntomas que un médico familiarizado con el diagnóstico del CET puede determinar cuando los examine cuidadosamente. La distinción entre el CET esporádico y el CET familiar (o heredado) es importante, ya que afecta el riesgo de que otras personas de la familia estén afectadas. Por lo tanto, los familiares inmediatos de una persona recién diagnosticada con CET deben ser cuidadosamente examinados.

Otro factor que complica la genética del CET es el mosaicismismo germinal. El mosaicismismo germinal ocurre cuando una persona tiene mutaciones en las células de su línea germinal (células de los óvulos o los espermatozoides), pero no en las células de otras partes del cuerpo. Aunque es muy poco frecuente, los individuos con mosaicismismo germinal pueden no tener ningún síntoma clínico de CET y tener uno o más hijos afectados.

Dada la complicada naturaleza de la genética del CET, todas las familias con un pariente que padezca CET deben ser referidas con un consejero genético o genetista para hablar sobre su riesgo genético específico de tener CET o de tener un niño con CET.

Existen laboratorios comerciales en los Estados Unidos de América que ofrecen pruebas genéticas clínicas para el diagnóstico del CET cuando un médico las ordena. El estudio de paneles y los precios varían, por lo que es importante que su médico seleccione el laboratorio que ofrece la prueba genética adecuada para usted y que será cubierta por su seguro de salud o que le ofrecerá el costo más bajo a pagar si la prueba no es cubierta por su seguro.

## Asesoramiento genético

Los consejeros genéticos son personas con entrenamiento tanto en genética como en proporcionar asesoramiento y trabajan como parte del equipo del cuidado de la salud. Los consejeros genéticos ofrecen a los individuos con CET y a sus familias información sobre la naturaleza genética de su padecimiento y el riesgo de que otros miembros de la familia también tengan CET. También apoyan a parejas en la toma de decisiones respecto a tener hijos. La meta del asesoramiento genético es asegurarse que la familia entienda las implicaciones genéticas del diagnóstico y ayudar a los individuos con CET y a sus familias a tomar decisiones médicas y personales con conocimiento.

Para encontrar un consejero genético cerca de usted, póngase en contacto con:

- Un centro o clínica de excelencia de CET en [tscalliance.org-tsc-clinics](http://tscalliance.org-tsc-clinics)
- La sociedad nacional de consejeros genéticos o The National Society of Genetic Counselors en inglés en [www.nsgc.org](http://www.nsgc.org)
- El departamento de salud pública de su estado donde puede preguntar sobre los servicios genéticos



## Información y apoyo

Cuando usted o un miembro de su familia reciben el diagnóstico de CET, es probable que sea la primera vez que escuchan el nombre de este trastorno genético. Si usted es padre, puede preguntarse, “¿hice algo que provocara esto?” o “¿fui yo quién le transmitió esta enfermedad a mi niño?” Puede tener temores en un futuro. Es común que existan estos sentimientos en los padres mientras aprenden a lidiar con el diagnóstico.

Si a usted lo diagnostican con CET siendo un adulto, es posible que se pregunte qué impacto tendrá esto en su vida y en la vida de su familia, cómo afectará su salud y dónde puede encontrar información y apoyo.

Los individuos con CET y sus familias aprenden sobre la enfermedad y la forma en que afectará sus vidas de diferentes formas. Algunos individuos quieren tener en sus manos toda la información que puedan obtener para conocer todos los posibles aspectos que tendrán que enfrentar en un futuro. Otros prefieren ir paso a paso y únicamente conocer la información necesaria para aspectos inmediatos. No existe una forma que sea la correcta, y cada quien debe hacerlo a su paso y a su manera.

Debido a que el CET es tan variable, no es posible predecir la forma en la que afectará a una persona. Algunas veces es difícil lidiar con la incertidumbre y esto puede provocar gran estrés en las personas y en sus familias. El apoyo de sus familiares y amigos, al igual que

una comunicación abierta y honesta le darán la fuerza a la familia entera para que el individuo con CET reciba el apoyo que necesita. También puede ser útil para todos los involucrados, participar en un grupo de apoyo del CET.

## Acerca de TSC Alliance (Alianza de Esclerosis Tuberosa - CET)

La TSC Alliance es una organización sin fines de lucro reconocida internacionalmente que hace todo lo necesario para mejorar la vida de las personas con complejo de esclerosis tuberosa. Somos una fuente de esperanza y conexión para todos los afectados por CET. Impulsamos la investigación, aumentamos la calidad y el acceso de la atención y abogamos con y para las personas afectadas por la enfermedad. A través de nuestra colaboración y asociaciones, hemos avanzado en los tratamientos aprobados por la FDA y hemos creado sistemas de apoyo en todo el mundo para que nadie con CET tenga que navegar solo.

### La comunidad CET es nuestro aliado más fuerte

Con el poder de las familias y el apoyo de donantes, voluntarios, investigadores, educadores, socios de la industria farmacéutica y más, podemos crear un futuro en el que todas las personas con CET puedan desarrollar todo su potencial, sin importar cuán complejas sean las travesías para llegar allí.

Utilizamos un enfoque integral para mejorar la calidad de vida de las personas con CET, impulsando investigaciones prometedoras y asegurándonos de que, día a día, las personas reciban un diagnóstico temprano y la atención de la más alta calidad disponible. También tenemos voz en la política sobre el acceso a la atención médica y la financiación federal para la investigación del CET.

## ■ Investigación

Nos aseguramos de que los investigadores de CET tengan los datos y los fondos que necesitan para descubrir avances.

- **Financiamos investigadores** que trabajan en estudios relacionados con CET. A menudo, apoyamos proyectos de investigación enfocados que permiten a los investigadores desarrollar datos preliminares que conducirán a otros financiamientos de organizaciones más grandes. También invertimos en investigadores que inician su carrera para fomentar su interés en CET. Este enfoque sostiene su trabajo a largo plazo y mantiene el impulso al fomentar un grupo diverso de investigadores dedicados a nuestra misión compartida.
- Nos aseguramos de que los investigadores de CET tengan los datos y las conexiones que necesitan para



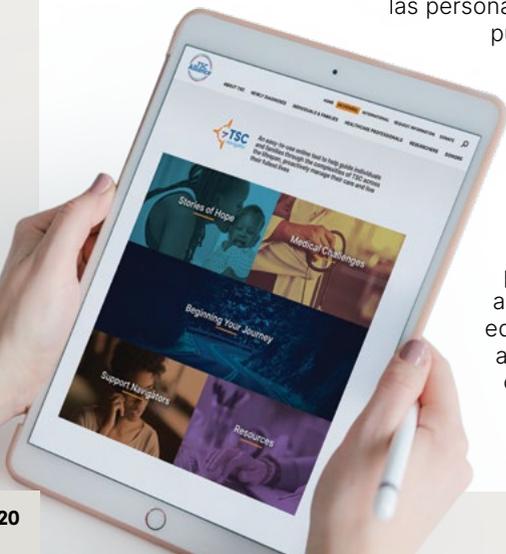
progresar. Nuestra **base de datos de la historia natural** nos ayuda a lograr este objetivo. Al igual, se recopila información clínica de personas con CET y se conecta a nuestro **banco de muestras biológicas**. Los investigadores usan esta vasta colección de datos para responder preguntas y encontrar patrones en el curso de la enfermedad a lo largo de la vida y su variabilidad de persona a persona.

- La TSC Alliance impulsa la investigación colaborativa a través de nuestro **Consortio Preclínico**, reuniendo a la industria y la academia. Disponemos de recursos para apoyar pruebas preclínicas para desarrollar fármacos menos riesgosos para individuos con CET y que nuevos tratamientos se prueben en ensayos clínicos más rápidamente.

## ■ Calidad y acceso a la atención

Mejoramos el acceso a una atención de alta calidad para las personas con CET.

- La TSC Alliance reconoce una red de **Clínicas CET** en todo el país y el mundo donde las personas y las familias pueden encontrar atención integral. Algunas clínicas califican como Centros de Excelencia de CET por su excelente atención clínica para niños y adultos, recursos educativos, asociaciones comunitarias e iniciativas de investigación.



- Trabajando con equipos de expertos de CET en todo el mundo y apoyándolos, desempeñamos un papel vital en la definición de lo que constituye una **atención de calidad**. Identificamos y compartimos las mejores prácticas para el diagnóstico, la vigilancia y el tratamiento con las clínicas CET y otros proveedores de atención médica para que puedan usarlas dentro de sus comunidades y garantizar que las personas con CET obtengan la mejor atención posible.
- Nadie con CET está solo en su viaje con la TSC Alliance. Somos **un centro de información sobre la atención y el tratamiento de CET**, que ofrece recursos y apoyo para individuos, familias, profesionales de la salud y educadores para garantizar una atención de calidad a partir del diagnóstico y en adelante.
- Trabajamos para garantizar que los sistemas escolares entiendan y se adapten a las necesidades de aprendizaje de los estudiantes con CET. Nuestro **programa de mentores para educadores** brinda apoyo personalizado a cualquier profesional que trabaje en educación, desde el prekínder hasta la universidad, para que puedan reconocer cómo el CET afecta el aprendizaje y crear excelentes experiencias educativas para sus estudiantes. También brindamos orientación sobre el desarrollo de programas de Educación Individualizados (IEP por sus siglas en inglés) y muchos otros recursos para ayudar a las familias a navegar los programas de educación especial.
- Nuestra herramienta **TSC Navigator** en nuestra página web es fácil de usar y guía a las personas y familias a través de las complejidades de CET a lo

largo de la vida. También les ayuda a administrar proactivamente su atención y vivir su vida al máximo. Independientemente de la edad, el TSC Navigator también ayuda a las personas con CET y a sus cuidadores a enfrentar situaciones complejas, superar problemas de acceso y superar los obstáculos con el seguro médico. Visite [tscalliance.org/TSCnavigator](http://tscalliance.org/TSCnavigator).

- Ayudamos a los adultos que viven con CET en una variedad de formas, desde ofrecerles apoyo a ellos y a sus familias mientras hacen la transición de la atención pediátrica a la de adultos, hasta compartir recursos para ayudarlos a avanzar en su educación después de la escuela secundaria. También ofrecemos programas educativos, recursos y foros abiertos para adultos independientes con CET, así como para cuidadores de adultos dependientes o semi-dependientes.

## ■ Fortalecer y apoyar a la comunidad

La TSC Alliance apoya con y en nombre de nuestra comunidad para garantizar que todas las personas que viven con CET tengan lo que necesitan para vivir su vida al máximo.

- **Abogamos por la financiación estatal y federal** de la investigación y la atención clínica de CET, y brindamos a la comunidad de CET las herramientas para hacer lo mismo. Juntas, nuestras voces son una fuerza poderosa para acelerar los descubrimientos.
- **Magnificamos las voces de la comunidad CET** para asegurarnos de que las experiencias vividas

desempeñen un papel importante en la priorización de la investigación y la garantía de nuevos tratamientos.

- Cuanta más gente sepa sobre el CET, más rápido se podrá diagnosticar y tratar. A través de campañas, apoyo y nuestra poderosa comunidad de individuos y familias, **creamos conciencia sobre la enfermedad** entre los profesionales de la salud, las organizaciones sin fines de lucro, los socios gubernamentales y el público en general.
- Nuestra red nacional de **“Community Alliances”** apoya a las personas y familias afectadas por el CET a nivel local. Cada sucursal está dirigida por voluntarios cariñosos y acogedores (padres, abuelos, adultos y amigos) que organizan reuniones educativas, crean conciencia y recaudan fondos, fomentan las conexiones locales y sirven como recurso en sus comunidades.
- Nuestra red de **Alianzas Globales** apoya a las comunidades CET en todo el mundo. Voluntarios dedicados trabajan en cada Alianza Global, y nos asociamos con ellos para crear e implementar planes para ayudar a satisfacer mejor las necesidades de las personas que navegan por CET fuera de los Estados Unidos de América.

## ■ Si necesita apoyo, conexiones, o desea obtener más información

- Visite [tscalliance.org](http://tscalliance.org)
- Llame al (800) 225-6872
- Escribanos a nuestro correo electrónico [info@tscalliance.org](mailto:info@tscalliance.org)

# Preguntas frecuentes

## ¿Cuál es la expectativa de vida de una persona con CET?

Con una atención médica cada vez mejor y el reconocimiento de las posibles consecuencias graves de muchas de las manifestaciones del CET, la mayoría de las personas con CET vivirán una vida normal. Sin embargo, las complicaciones en algunos órganos, como los riñones, los pulmones y el cerebro, pueden provocar graves dificultades e incluso la muerte si no se tratan o se tratan de forma inadecuada. También se ha informado muerte súbita inesperada debido a epilepsia (SUDEP) en CET, al igual que muerte debida a rabiomomas cardíacos no tratados en bebés con CET. Para reducir estos peligros, es importante que las personas con CET sigan las pautas de detección recomendadas para identificar posibles complicaciones y que se les haga un seguimiento estrecho durante toda su vida.

## ¿Mi hijo con CET está en riesgo de sufrir una discapacidad del desarrollo?

R. Los niños con CET tienen un riesgo superior al promedio de retraso en el desarrollo, trastorno del espectro autista o trastorno generalizado del desarrollo y deben ser evaluados lo antes posible por profesionales de la salud capacitados. La intervención temprana puede ser

la clave para el desarrollo óptimo de los niños con CET. Aproximadamente el 40 % de las personas con CET necesitarán apoyo a lo largo de su vida, pero muchas seguirán llevando una vida independiente.

## Si una persona con CET que está levemente afectada tiene un hijo, ¿el niño también estará levemente afectado?

Las personas con casos leves de CET pueden tener un hijo más gravemente afectado. De hecho, algunas personas se ven tan levemente afectadas que pueden no ser diagnosticadas hasta que su hijo más gravemente afectado reciba un diagnóstico de CET o hasta que problemas médicos adicionales lleven a un diagnóstico.

## ¿Los tumores son cancerosos?

Los tumores resultantes del CET son benignos o no cancerosos, pero aun así pueden causar problemas. Los tumores que crecen en el cerebro pueden bloquear el flujo de líquido cefalorraquídeo (LCR) en los ventrículos del cerebro. Esto puede provocar cambios de comportamiento, náuseas, dolores de cabeza u otros síntomas. En el corazón, los tumores suelen ser más grandes al nacer y luego disminuyen de tamaño a medida que el individuo envejece. Estos tumores cardíacos (rabiomomas cardíacos) pueden causar problemas al nacer si bloquean el flujo de sangre o causan arritmias. Los tumores en los ojos no son comunes, pero pueden presentar problemas si bloquean

demasiado la retina. En algunas mujeres con CET, los quistes o las células tumorales en el pulmón pueden causar daño al pulmón, lo que provoca dificultad para respirar y, a veces, colapso pulmonar. Los angiomiolipomas renales ocurren en aproximadamente el 80% de las personas con CET y pueden crecer tanto que alteran la función renal o se rompen y causan una hemorragia significativa.

### **Ya que no hay cura, ¿qué se puede hacer?**

El diagnóstico y la intervención temprana pueden ayudar a disminuir los retrasos en el desarrollo de las personas con CET. El tratamiento agresivo de todos los síntomas de CET, incluyendo el crecimiento tumoral, las convulsiones y los desafíos o retos cognitivos, brindará la mejor calidad de vida posible a las personas con CET. La cirugía puede ayudar a preservar la función de los órganos afectados. Los avances en la tecnología están ayudando a identificar y eliminar las porciones exactas del cerebro que estimulan las convulsiones. Los avances significativos en la comprensión de las funciones de los genes CET están brindando nuevas y mejores opciones terapéuticas. Cada día nos acercamos a mejores tratamientos y a una cura para el CET.



# Criterios diagnósticos

Criterios mayores	Criterios menores
Manchas hipocrómicas ( $\geq 3$ ; al menos 5mm de diámetro)	Lesiones cutáneas en "Confetti"
Angiofibroma ( $\geq 3$ ) o placa fibrosa cefálica	Hendiduras dentales ( $\geq 3$ )
Fibromas ungueales ( $\geq 2$ )	Fibromas en la boca ( $\geq 2$ )
Placa de Shagreen	Parche retinal acrómico
Múltiples hamartomas en retina	Múltiple quiste renales
Múltiples túberes corticales y/o líneas de migración radial*	Hamartomas no renales
Nódulo subependimario ( $\geq 2$ )	Lesiones óseas escleróticas
Astrocitoma subependimario de células gigantes	
Rabdomiomas cardiacos	
Linfangiomiomatosis (LAM)**	
Angiomiolipomas ( $\geq 2$ )**	

\* Incluye túberes y líneas de migración radial de materia blanca cerebral.

\*\* La combinación de LAM y angiomiolipomas (2 criterios mayores) sin otras características no cumple los criterios para un diagnóstico definitivo.

**CET definitivo:** 2 criterios mayores o 1 criterio mayor con 2 criterios menores.

**CET posible:** ya sea 1 criterio mayor o > 2 criterios menores.

**Diagnóstico genético:**

Una variante patogénica\* en TSC1 o TSC2 es diagnóstica de CET. La mayoría de las variantes que causan CET son variantes que cambian la secuencia del gen que impiden claramente la producción de proteínas TSC1 o TSC2. Algunas variantes compatibles con la producción de proteínas (p. ej., algunos cambios de sentido erróneo) están bien establecidas como causantes de enfermedades. Otros tipos de variantes deben considerarse con precaución.



# CET vigilancia y recomendaciones del manejo<sup>1</sup>

	Para CET de diagnóstico reciente o sospecha de CET	Para individuos ya con el diagnóstico de CET
 <b>GENÉTICA</b>	Obtener antecedentes familiares de tres generaciones para evaluar otros familiares en riesgo de CET.	Ofrecer pruebas genéticas y asesoramiento genético a la familia si no se había realizado previamente.
	Ofrecer pruebas genéticas para el asesoramiento familiar o cuando el diagnóstico de CET esté en duda, pero no pueda confirmarse clínicamente.	
 <b>CEREBRO</b>	Obtener imágenes de resonancia magnética (MRI) del cerebro para evaluar la presencia de túberes corticales, nódulos subependimarios (SEN), defectos migratorios y astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA).	Obtener imágenes de resonancia magnética (IRM) del cerebro cada 1 a 3 años en pacientes con CET asintomáticos menores de 25 años para controlar la aparición de nuevos astrocitomas subependimario de células gigantes (SEGA). Los pacientes con SEGA grande o en crecimiento, o con SEGA que causa agrandamiento ventricular pero aún así son asintomáticos, deben someterse a resonancias magnéticas con mayor frecuencia, y se debe educar a los pacientes y sus familias sobre posibles síntomas nuevos. Los pacientes con SEGA asintomático en la infancia deben seguir siendo examinados periódicamente como adultos para asegurarse de que no haya crecimiento.

**Para CET de diagnóstico reciente o sospecha de CET**

**Para individuos ya con el diagnóstico de CET**

Durante la infancia, educar a los padres y cuidadores para que reconozcan los espasmos infantiles y las convulsiones focales, incluso si no se han producido en el momento del diagnóstico.

Se debe realizar una resección quirúrgica para SEGA sintomática con cuadros agudos. También puede ser necesaria la derivación del líquido ceforraquídeo. La resección quirúrgica o el tratamiento médico con inhibidores de la rapamicina (mTORi) pueden utilizarse para SEGA asintomáticos en crecimiento. Para tumores grandes, si la condición clínica lo permite, el tratamiento neoadyuvante con mTORi puede facilitar la cirugía. Las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas pueden aumentar la seguridad quirúrgica en ciertos pacientes. En la toma de decisiones, al determinar la mejor opción de tratamiento, se debe incluir en la discusión los riesgos de las complicaciones, los efectos adversos, el costo, la duración del tratamiento y el impacto potencial en las comorbilidades asociadas con el CET.

Obtener un electroencefalograma (EEG) de rutina mientras está despierto y dormido. Si es anormal, especialmente si también hay características de trastornos neuropsiquiátricos asociados con CET (TAND), de seguimiento con un video EEG de 8 a 24 horas para evaluar la actividad de las convulsiones.

Obtener un electroencefalograma (EEG) de rutina en bebés asintomáticos con CET cada 6 semanas hasta el año de edad y después cada 3 meses hasta los 2 años de edad. Frecuentemente un EEG anormal se presenta antes del inicio de las convulsiones.

Obtener un EEG de rutina en personas que ya se conoce que tienen convulsiones o cuando se sospechan. La frecuencia del EEG de rutina debe determinarse según la necesidad clínica, y no definir intervalos específicos. El video EEG prolongado, de 24 horas o más, es apropiado cuando la ocurrencia de una convulsión no está clara o cuando hay sueño inexplicable, cambios de comportamiento u otra alteración en la función cognitiva o neurológica.



**Para CET de diagnóstico reciente o sospecha de CET**

**Para individuos ya con el diagnóstico de CET**

		<p>Se recomienda la vigabatrina como terapia de primera elección para los espasmos infantiles. Si no hay mejoría clínica después de dos semanas de tratamiento con vigabatrina con dosis adecuadas, se puede usar la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la ACTH sintética o la prednisona.</p>
		<p>Para otro tipo de convulsiones que se presentan en CET generalmente se deben utilizar los medicamentos anticonvulsivos (ASM, por sus siglas en inglés) que se usan en otros tipos de epilepsias. Everolimus y una formulación específica de cannabidiol están aprobadas por las autoridades reguladoras para el tratamiento de convulsiones asociadas con CET. No existen datos que comparen la efectividad entre los ASM, el everolimus, el cannabidiol o las terapias dietéticas entre subgrupos específicos de pacientes, como para recomendar alguno.</p>
		<p>Se debe considerar la cirugía para pacientes con CET y epilepsia refractaria a medicamentos (que no responde) en centros de cirugía con experiencia en CET y epilepsia. Debe tenerse atención especial en los niños de edades más tempranas que presentan regresión neurológica y es mejor si se realiza en centros de cirugía con experiencia en CET y epilepsia.</p>
	<p>Realizar una evaluación integral de TAND en todos los niveles de posibles manifestaciones de TAND.</p>	<p>Realizar una evaluación anual de TAND, utilizando herramientas de evaluación validadas, como la lista de verificación de TAND. Según las necesidades clínicas, las pruebas de detección se pueden realizar con mayor frecuencia. Si en la prueba de detección se detecta algo anormal proceda a más evaluaciones por parte de los profesionales apropiados para diagnosticar y tratar las manifestaciones relevantes de TAND.</p>

Para CET de diagnóstico reciente o sospecha de CET	Para individuos ya con el diagnóstico de CET
<p>Acudir si es necesario a los profesionales adecuados para iniciar intervenciones basadas en evidencia de acuerdo al perfil TAND de necesidades que se identificó con anterioridad</p>	<p>Realizar una evaluación formal integral para TAND en todos los niveles de TAND en puntos clave de desarrollo: infancia (0 a 3 años), preescolar (3 a 6 años), antes de la secundaria (6 a 9 años), adolescencia (12 a 16 años), edad adulta temprana (18 a 25 años), y después según sea necesario.</p>
<p>Brindar educación y capacitación a los padres/cuidadores sobre el TAND para asegurarse que las familias sepan como identificar o qué buscar en las manifestaciones emergentes del TAND (p. ej., trastorno del espectro autista, trastornos del lenguaje, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos de ansiedad).</p>	<p>Derivar a los profesionales adecuados para el manejo/intervención de las manifestaciones TAND relevantes. Las intervenciones deben personalizarse según el perfil TAND de cada individuo y basarse la evidencia existente para las manifestaciones individuales (p. ej., trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de ansiedad).</p>
<p>Brindar apoyo psicológico y social a las familias en torno al diagnóstico, y aceptación del diagnóstico de CET y TAND, y asegurarse que se implementen estrategias para apoyar el bienestar de los cuidadores.</p>	<p>El objetivo es la identificación temprana de las manifestaciones de TAND y la intervención temprana.</p>
	<p>Muchas personas con CET tienen dificultades académicas/escolares. Por lo tanto, siempre considere la necesidad de un programa educativo individual (IEP/IEDP).</p>

	Para CET de diagnóstico reciente o sospecha de CET	Para individuos ya con el diagnóstico de CET
 <b>TAND</b>		Un cambio repentino e inesperado en el comportamiento obliga a una evaluación física para buscar posibles causas médicas (p. ej., SEGA, convulsiones, enfermedad renal, medicamentos).
		Proporcione apoyo psicológico y social a las familias y los cuidadores. Asegurarse que se implementen estrategias para apoyar el bienestar de los cuidadores. Continuar brindando educación y capacitación para padres/cuidadores sobre TAND para garantizar que las familias sepan qué buscar en las manifestaciones emergentes de TAND a lo largo de la vida.
 <b>RIÑÓN (RENAL)</b>	Obtener una resonancia magnética del abdomen para evaluar la presencia de angiomiolipomas y quistes renales.	Obtener una resonancia magnética del abdomen cada 1 a 3 años para evaluar la progresión del angiomiolipoma y la enfermedad quística renal durante la vida del paciente.
	Detectar si hay hipertensión obteniendo una presión arterial precisa.	Evaluar la función renal, incluida la determinación de la tasa de filtración glomerular y la presión arterial, al menos una vez al año.
	Evaluar la función renal mediante la determinación de la tasa de filtración glomerular (TFG).	La embolización seguida de corticosteroides es el tratamiento de elección para el angiomiolipoma que se presenta con hemorragia aguda. Debe evitarse la nefrectomía. Para el angiomiolipoma en crecimiento asintomático que mide más de 3 cm de diámetro, el tratamiento de elección recomendado es un inhibidor de mTOR. La embolización selectiva o la resección con preservación renal son tratamientos aceptables como segunda opción para el angiomiolipoma asintomático.



Para CET de diagnóstico reciente o sospecha de CET	Para individuos ya con el diagnóstico de CET
<p>Preguntar sobre la exposición al tabaco, las manifestaciones de la enfermedad del tejido conectivo, los signos de fuga de quilo (chyle leak) y las manifestaciones pulmonares de disnea, tos y neumotórax espontáneo en todos los pacientes adultos con CET.</p>	<p>Preguntar, en cada visita a la clínica, sobre la exposición o el uso del tabaco, las exposiciones ocupacionales, los síntomas de la enfermedad del tejido conectivo (CTD), la fuga de quilo (chyle leak) y las manifestaciones pulmonares como disnea, tos y neumotórax espontáneo en todos los adultos.</p>
<p>Realizar una tomografía de tórax de referencia en todas las mujeres y hombres sintomáticos de 18 años y mayores</p>	<p>Obtener una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) para detectar la presencia de LAM cada 5 años hasta en mujeres adultas con una tomografía computarizada de detección negativa que permanecen asintomáticas. Se prefieren los protocolos de TC de dosis baja.</p>
<p>Realizar PFT de referencia y 6MWT en pacientes que en la tomografía de tórax hay evidencia de enfermedad pulmonar quística compatible con LAM.</p>	<p>Obtener una TCAR en los pacientes con evidencia de enfermedad quística pulmonar compatible con LAM por tomografía de 1 a 3 años después de la detección y, a partir de entonces, al menos cada 5 años, según las circunstancias individuales. Se prefieren los protocolos de TC de dosis baja.</p>
	<p>Realizar rutinariamente un control de PFT en serie al menos una vez al año en pacientes con evidencia de LAM en HRCT y con mayor frecuencia en pacientes que están progresando rápidamente o que están siendo monitoreados para la respuesta a la terapia.</p>
	<p>Usar inhibidores de mTOR para el tratamiento de LAM en pacientes con función pulmonar anormal (<math>FEV1 &lt; 70\%</math> del valor teórico), evidencia fisiológica de carga de enfermedad sustancial (DLCO anormal [<math>&lt; 80\%</math> o menos del límite inferior normal [cuando esté disponible], atrapamiento de aire (<math>RV &gt; 120\%</math>), desaturación de oxígeno en reposo o inducida por el ejercicio), descenso rápido (tasa de descenso del <math>FEV1 &gt; 90</math> ml/año) y derrames quilosos problemáticos.</p>

	Para CET de diagnóstico reciente o sospecha de CET	Para individuos ya con el diagnóstico de CET
 LUNG (PULMONARY)		Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo de embarazo y el uso de estrógenos exógenos. Evitar el uso rutinario de terapia hormonal o doxiciclina para el tratamiento de LAM. Aconsejar a los pacientes contra la exposición al humo del tabaco.
		Probar broncodilatadores inhalados en pacientes con síntomas de sibilancias, disnea, opresión torácica o defecto obstructivo en la espirometría, y continuar su uso en pacientes que obtengan un beneficio sintomático.
		Considerar la medición de los niveles anuales de VEGF-D en pacientes que no pueden realizar PFT confiables para monitorear de forma adecuada la supresión farmacodinámica de la vía mTOR.
 PIEL	Realizar una inspección/examen clínico dermatológico detallado.	Realizar exámenes anuales de la piel para niños con CET. La frecuencia de la evaluación dermatológica en adultos depende de la manifestación cutánea. En general, se recomienda vigilancia estrecha e intervención para las lesiones cutáneas relacionadas con CET que cambian rápidamente de tamaño y/o número, causan interferencia funcional, dolor o sangrado, o inhiben las interacciones sociales.
		Proporcionar educación continua sobre protección solar.
		Recomendar el tratamiento tópico con inhibidores de mTOR para lesiones planas o mínimamente elevadas. Monitorear si hay mejoría en las lesiones de la piel durante varios meses; si las lesiones no mejoran, o si está indicada una intervención más temprana, considerar el uso de abordajes quirúrgicos. Para lesiones protuberantes, considere abordajes quirúrgicos (p. ej., escisión, láser).

	Para CET de diagnóstico reciente o sospecha de CET	Para individuos ya con el diagnóstico de CET
 <b>DIENTES</b>	Realizar una inspección/examen dental clínico detallado.	Realizar una inspección/examen dental clínico detallado como mínimo cada 6 meses. Tome una radiografía panorámica para evaluar el desarrollo dental o si se presenta asimetría, hinchazón asintomática o erupción dental retrasada o anormal.
		Las hendiduras en el esmalte pueden tratarse con medidas preventivas como el primer abordaje (selladores, flúor). Se pueden usar restauraciones si fallan las medidas preventivas, o si hay síntomas, caries o hay una preocupación estética.
		Los fibromas orales sintomáticos o deformantes y las lesiones óseas de la mandíbula deben tratarse con escisión quirúrgica o curetaje cuando estén presentes.
 <b>HEART</b>	Cuando se identifiquen rabdomiomas cardíacos mediante ecografía prenatal, considerar la ecocardiografía fetal al nacimiento para detectar individuos con alto riesgo de insuficiencia cardíaca	Obtener un ecocardiograma cada 1 a 3 años en pacientes pediátricos asintomáticos hasta que se documente la regresión de los rabdomiomas cardíacos. Es posible que se requiera una evaluación diagnóstica más frecuente o avanzada para los pacientes sintomáticos.
	Obtener un ecocardiograma en pacientes pediátricos, especialmente si son menores de tres años.	Obtener un electrocardiograma cada 3 a 5 años en pacientes asintomáticos de todas las edades para monitorear defectos de conducción. Es posible que se requiera una evaluación diagnóstica más frecuente o avanzada, como monitoreo ambulatorio para pacientes sintomáticos.
	Obtener un electrocardiograma para evaluar los defectos de conducción subyacentes a cualquier edad.	

**Para CET de diagnóstico reciente o sospecha de CET**

**Para individuos ya con el diagnóstico de CET**

 ojo	Realizar una evaluación oftalmológica completa, incluida la fundoscopia dilatada, para evaluar los hallazgos en la retina (hamartoma astrocítico y parche acrómico) y los déficits del campo visual.	Realizar una evaluación oftalmológica al diagnóstico para aquellos con o sin síntomas visuales y después anualmente. En los casos raros de lesiones agresivas o que causan pérdida de visión debido a que su ubicación afecta la fovea o el nervio óptico pueden requerir intervención. Los inhibidores de mTOR se han utilizado con cierto éxito para tratar hamartoma astrocíticos retinianos problemáticos.
		Para los pacientes que reciben vigabatrina, existen preocupaciones específicas relacionadas con la pérdida del campo visual que parece estar correlacionada con la dosis total acumulada. Los médicos responsables de monitorear a los niños con vigabatrina pueden ofrecer exámenes de fondo de ojo en serie para detectar cambios en la retina.
 OTROS		Se han identificado tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionales y no funcionales inesperados (PNETS) durante la vigilancia de MRI abdominal en individuos con CET. Para el seguimiento y más evaluaciones deben canalizarse a endocrinología.

1 Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, Frost MD, Fuchs Z, Gosnell ES, Gupta N, Jansen AC, Jóźwiak S, Kingswood JC, Knilians TK, McCormack FX, Ponders A, Roberds SL, Rodriguez-Buritica DF, Roth J, Sampson JR, Sparagana S, Thiele EA, Weiner HL, Wheless JW, Towbin AJ, Krueger DA; Grupo Internacional de Consenso del Complejo de Esclerosis Tuberosa. (2021). Criterios Diagnósticos y Recomendaciones de Vigilancia y Manejo del Complejo Internacional de Esclerosis Tuberosa actualizados. *Pediatr Neurol.* Octubre; 123:50-66.

# Glosario

## **Ablación laser**

Este procedimiento utiliza un pulso de luz de alta energía, que produce calor para eliminar el tejido.

## **Angiofibroma facial**

Tumor benigno de la cara compuesto principalmente de vasos sanguíneos y tejido fibroso. Los angiofibromas aparecen inicialmente como protuberancias rosadas o rojas y pueden tener una distribución en forma de mariposa alrededor de la nariz, las mejillas y el mentón.

## **Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA)**

Un tumor benigno que se encuentra en el cerebro de las personas con CET. Los SEGA generalmente crecen cerca o en los ventrículos y pueden causar hidrocefalia (aumento de la presión en el cerebro) si bloquean el flujo de líquido cefalorraquídeo (LCR).

## **Cáncer**

El cáncer se desarrolla cuando las células en una parte del cuerpo

comienzan a crecer sin control. Aunque hay muchos tipos de cáncer, todos comienzan debido al crecimiento descontrolado de células anormales.

## **Cannabidiol**

El cannabidiol, o CBD, es una sustancia natural en la planta de la marihuana. Una forma altamente purificada de cannabidiol ha sido aprobada en los Estados Unidos de América para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el CET y se comercializa con la marca Epidiolex®.

## **Consejero genético**

Un profesional de la salud capacitado para brindar información sobre el riesgo genético y el diagnóstico. Los asesores genéticos ayudan a las personas con enfermedades genéticas y a sus familias a tomar decisiones médicas y personales basadas en su información genética.

## **Convulsiones**

En el funcionamiento normal del cerebro, diminutas cargas eléctricas pasan de las células nerviosas del cerebro al resto del cuerpo. Una convulsión ocurre cuando el patrón normal es interrumpido por

descargas repentinas e inusualmente intensas de energía eléctrica que pueden causar sensaciones, emociones, comportamientos o convulsiones extrañas, espasmos musculares y pérdida del conocimiento. Estas descargas inusuales se llaman convulsiones.

## **Dermatólogo**

Un proveedor de atención médica que se especializa en trastornos de la piel.

## **Desorden del espectro autista**

El autismo es un trastorno cerebral complejo que inhibe la capacidad de una persona para comunicarse y desarrollar relaciones sociales y, a menudo, se acompaña de desafíos conductuales extremos.

## **Ecocardiograma**

Una prueba no invasiva que usa ondas de sonido de alta frecuencia (ultrasonido) para producir una imagen del corazón.

## **Electroencefalografía estéreo (SEEG)**

Este es un procedimiento mínimamente invasivo en el que se aplican cables

con contactos directamente a la superficie del cerebro para registrar la actividad y ayudar al médico a determinar si se debe realizar una cirugía de epilepsia.

### **EKG (electrocardiograma o ECG)**

Registro no invasivo de la actividad eléctrica del corazón que muestra si hay impulsos y/o ritmos eléctricos cardíacos anormales.

### **Enfermedad renal poliquística (PKD)**

El término poliquístico significa “quistes múltiples”. En efecto, PKD denota múltiples quistes en cada riñón. Estos quistes crecen y se multiplican con el tiempo, lo que también hace que aumente la masa del riñón. En última instancia, el riñón enfermo deja de funcionar y causa una enfermedad renal terminal para la cual la diálisis y el trasplante son las únicas formas de tratamiento. PKD viene en dos formas. La poliquistosis renal autosómica dominante (ADPKD, por sus siglas en inglés) es la más común y afecta a 1 de cada 400 a 1 de cada 500 adultos. La enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ARPKD, por sus siglas en inglés) es mucho menos

común y afecta a 1 de cada 10 000 a una edad mucho más temprana, incluidos recién nacidos, bebés y niños.

### **Epilepsia**

Cuando una persona ha tenido dos o más convulsiones que no han sido provocadas por eventos específicos como trauma, infección, fiebre o cambio químico, se considera que tiene epilepsia.

### **Espasmos infantiles o epilépticos**

Un tipo grave de convulsión que generalmente ocurre entre los 2 meses y los 2 años de edad, aunque la mayoría de los niños que desarrollan este tipo de convulsiones tienen alrededor de 6 meses. El inicio rara vez puede ser más tarde cuando se conoce como espasmos epilépticos. Se identifica por sacudidas repentinas causadas por contracciones musculares, flexión del cuerpo y cuello y rigidez de las extremidades. Cada una de estas convulsiones dura muy poco tiempo, pero puede ocurrir en grupos largos o cortos. Si no se tratan, los espasmos infantiles pueden tener un efecto devastador en el desarrollo intelectual de un niño.

### **Fibromas ungueales**

Tumores fibrosos benignos que se encuentran en las áreas alrededor de las uñas de las manos y los pies.

### **Hamartoma**

Un tumor benigno en un órgano compuesto por elementos de tejido que normalmente se encuentran en ese sitio pero que están creciendo en una masa desorganizada.

### **Inhibidor de mTOR**

Medicamento que inhibe la actividad de una proteína conocida como mTOR (blanco de la rapamicina). Los ejemplos incluyen sirolimus, también conocido como rapamicina o Rapamune®, y everolimus, también conocido como RAD001 o Afinitor.

### **Imágenes por resonancia magnética (IRM)**

Un sistema no invasivo que produce imágenes de tejidos cerebrales usando ondas de radio y campos magnéticos fuertes. La resonancia magnética puede detectar tumores, túberes y otras anomalías de los tejidos blandos.

### **Intervención temprana**

Un programa administrado por el estado y exigido por el gobierno federal que proporciona intervenciones para niños de 0 a 3 años que tienen o corren el riesgo de tener retrasos en el desarrollo. Los programas suelen incluir diversas terapias (física, ocupacional, del habla, etc.).

### **Lámpara de Wood**

Una luz ultravioleta utilizada para detectar manchas hipocrómicas en CET y para diagnosticar otras enfermedades de la piel y el cuero cabelludo.

### **Linfangioleiomiomatosis (LAM)**

LAM es una enfermedad pulmonar causada por mutaciones en los genes TSC que pueden ocurrir en individuos con CET, principalmente mujeres, o en casos esporádicos. La destrucción quística del pulmón conduce a la pérdida de la función pulmonar en LAM.

### **Manchas hipocrómicas**

Anomalía de la piel que presenta menos color o pigmento de lo normal. En el CET, la hipopigmentación aparece en forma de manchas hipocrómicas en cualquier parte del

cuerpo. Estos puntos son benignos y no representan una amenaza física.

### **Metástasis**

La diseminación del cáncer desde su sitio primario a otros lugares del cuerpo (p. ej., cerebro, hígado).

### **Monitoreo de vídeo EEG**

Este procedimiento es cuando una cámara de video registra lo que la persona está haciendo durante una convulsión al mismo tiempo que el electroencefalograma (EEG) registra la actividad cerebral.

### **Neurocirugía**

Cualquier cirugía que involucre el cerebro, los nervios o la columna vertebral. La neurocirugía del cerebro se puede realizar en un intento de controlar las convulsiones, extirpar un tumor cerebral o aliviar la presión de la hidrocefalia.

### **Neurólogo**

Un proveedor de atención médica que se especializa en la función y los trastornos del sistema nervioso.

### **Nódulo subependimario**

Un nódulo no canceroso (colección de

células) ubicado a lo largo del borde de los ventrículos del cerebro. Los nódulos subependimarios pueden convertirse en SEGA y algunos nódulos subependimarios se calcifican (se llenan de un depósito de calcio).

### **Patógeno**

Causante de enfermedades.

### **Placa de shagreen**

Placas anormales de piel que se asemejan a una cáscara de naranja, generalmente se encuentran en la parte inferior de la espalda o en la parte posterior del cuello. Las placas de shagreen también pueden estar presentes en otras partes del cuerpo.

### **Quiste**

Saco cerrado que contiene líquido o material semisólido, que se desarrolla de manera anormal en una cavidad o estructura del cuerpo. Los quistes pueden afectar la función del tejido circundante.

### **Rabdomioma cardíaco**

Tumor benigno compuesto de tejido muscular que se presenta en el corazón.

**Retraso en el desarrollo**

Retraso en el desarrollo cognitivo y/o físico normal de un niño.

**TAND**

Trastornos neuropsiquiátricos asociados al CET (TAND, por sus siglas en inglés), que incluyen conductas agresivas, trastornos del espectro autista, discapacidades intelectuales, trastornos psiquiátricos, problemas neuropsicológicos y dificultades escolares y laborales que a menudo expresan las personas con TSC.

**TC (tomografía computarizada)**

Una técnica para crear imágenes de las estructuras internas del cuerpo. Las tomografías computarizadas son formadas a partir de imágenes computarizadas de muchos rayos X de alta precisión.

**Trastorno genético**

Una enfermedad o condición causada por un gen defectuoso o ausente o un cromosoma anormal.

**Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)**

El TDAH generalmente se considera un trastorno del neurodesarrollo, en gran parte

de naturaleza neurológica. El trastorno se caracteriza por un patrón persistente de falta de atención y/o hiperactividad-impulsividad. La ciencia reconoce tres subtipos de TDAH (desatento, hiperactivo-impulsivo y combinado).

**Túberes**

Un área del cerebro que contiene una colección desorganizada de células anormales; generalmente se encuentran en las capas externas del cerebro llamadas corteza, pero se pueden encontrar en áreas más profundas del cerebro.

**Tumor**

Tumor se usa principalmente para denotar un crecimiento anormal de tejido. Este crecimiento puede ser maligno o benigno.

**Tumores benignos**

Crecimientos no cancerosos. La mayoría de las formas de tumores benignos no hacen metástasis (se propagan y crecen en un foco distante en tejidos normales en otras partes del cuerpo).

**Tumor maligno**

Un tumor canceroso.

# Referencias

Au KS, Williams AT, Roach ES, Batchelor L, Sparagana SP, Delgado MR, Wheless JW, Baumgartner JE, Roa BB, Wilson CM, Smith-Knuppel TK, Cheung MY, Whittemore VH, King TM, Northrup H (2007) Correlación genotipo fenotípico en 325 individuos referidos para un diagnóstico de complejo de esclerosis tuberosa en los Estados Unidos. *Genet Med* 9(2):88-100.

\*de Vries PJ, Whittemore VH, Leclézio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, Hook D, King BH, Sahin M, Jansen A (2015) Trastornos neuropsiquiátricos asociados con la esclerosis tuberosa (TAND) y la lista de verificación TAND. *Ped Neurol* 52:25-35.

de Vries PJ, Wilde L, de Vries MC, Moavero R, Pearson DA,

Curatalo P. (2018). Una actualización clínica sobre los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND). *Soy J Med Genet C Semin Med Genet. Sep*; 178(3):309-320.

Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. (2017). Clasificación operativa de tipos de convulsiones por la Liga Internacional contra la Epilepsia: documento de posición de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE. *Epilepsia abr*; 58(4):522-530.

Koenig MK, Bell CS, Hebert AA, Roberson J, Samuels JA, Slopis JM, Tate P, Northrup H y TREATMENT Trial Collaborators; Eficacia y seguridad de la rapamicina tópica en pacientes con angiofibromas faciales secundarios al complejo de esclerosis tuberosa: un ensayo clínico aleatorizado TREATMENT (2018). *JAMA Dermatol. 1 de julio*; 154(7):773-780.

\*Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, Frost MD, Fuchs Z, Gosnell ES, Gupta N, Jansen AC, Józwiak S, Kingswood JC, Knilans TK, McCormack FX, Pounders A, Roberds SL, Rodriguez-Buritica DF, Roth J, Sampson JR, Sparagana S, Thiele EA, Weiner HL, Wheless JW, Towbin AJ, Krueger DA; Grupo Internacional de Consenso del Complejo de Esclerosis Tuberosa. (2021). Criterios Diagnósticos y Recomendaciones de Vigilancia y Manejo del Complejo Internacional de Esclerosis Tuberosa actualizados. *Pediatr Neurol. Octubre*; 123:50-66

\*Roth J, Roach ES, Bartels U, Jozwiak S, Koenig MK, Weiner HL, Franz DN, Wang HZ (2013). Astrocitoma subependimario de células gigantes: diagnóstico, detección y tratamiento.

Recomendaciones de la Conferencia Internacional de Consenso sobre Esclerosis Tuberosa 2012. *Pediatric Neurol 49:439-444.*

\*Teng J, Cowen EW, Wataya-Kaneda M, Gosnell ES, Witman PM, Hebert AA, Mlynarczyk G, Soltani K, Darling TN (2014) Aspectos dermatológicos y dentales de las declaraciones de consenso del complejo internacional de esclerosis tuberosa de 2012. *JAMA Dermatol 150(10):1095-1101.*

\*Estos artículos se pueden conseguir en [tscalliance.org/medpubs](https://tscalliance.org/medpubs).

---

Estos materiales están disponibles gracias a nuestro patrocinador nacional, UCB, Inc. Esta información fue revisada y traducida por Nora Urraca, MD, PhD; Vanessa Vázquez; y Zacil-Ha Vilchis Zapata, MD.



**Esperanza sin importar lo complejo™**

**8737 Colesville Road, Suite 400  
Silver Spring, MD 20910 USA  
(800) 225-6872 | (301) 562-9890  
info@tscalliance.org**

**tscalliance.org | @tscalliance**

©2022 TSC Alliance. Todos los derechos reservados.