

Listas de contenidos disponibles en [ScienceDirect](#)

Neurología pediátrica

página de inicio de la revista: www.elsevier.com/locate/pnu

Artículo original

Actualización de los criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la Conferencia Internacional de Consenso sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012

Hope Northrup MD a, *, Darcy A. Krueger MD PhD ^b, en nombre de la Asociación Internacional de Esclerosis Tuberosa Grupo de Consenso Complejo

aDivisión de Genética Médica, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Texas en Houston, Houston, Texas bDivisión de Neurología, Departamento de Pediatría, Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati, Facultad de Medicina de la Universidad de Cincinnati, Cincinnati, Ohio

abstracto

ANTECEDENTES: El complejo de esclerosis tuberosa presenta una presentación clínica y hallazgos muy variables. Las manifestaciones de la enfermedad continúan desarrollándose a lo largo de la vida de la persona afectada. Un diagnóstico preciso es fundamental para la implementación de una vigilancia médica y un tratamiento adecuados. Si bien se han logrado avances significativos en los últimos 15 años en la comprensión y el tratamiento del complejo de esclerosis tuberosa, los criterios de diagnóstico clínico actuales no se han evaluado ni actualizado críticamente desde la última conferencia de consenso clínico en 1998. **MÉTODOS:** El Grupo de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012, compuesto por 79 especialistas de 14 países, se organizó en 12 subcomités, cada uno dirigido por un médico con amplia experiencia en el complejo de esclerosis tuberosa y la subespecialidad médica pertinente. Cada subcomité se centró en un área específica de la enfermedad con importantes implicaciones diagnósticas y se encargó de revisar la prevalencia y la especificidad de los hallazgos clínicos asociados a la enfermedad, así como su impacto en la sospecha y confirmación del diagnóstico del complejo de esclerosis tuberosa. **RESULTADOS:** Las características clínicas del complejo de esclerosis tuberosa siguen siendo el principal método de diagnóstico. Los cambios clave con respecto a los criterios de 1998 son la inclusión de los resultados de pruebas genéticas y la reducción de las clases diagnósticas de tres (posible, probable y definitivo) a dos (posible, definitivo). Se realizaron cambios menores adicionales en criterios específicos para mayor claridad y simplificación. **CONCLUSIONES:** Los Criterios Internacionales de Diagnóstico del Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012 proporcionan métodos actualizados, utilizando la mejor evidencia disponible, para establecer el diagnóstico del complejo de esclerosis tuberosa en las personas afectadas.

Palabras clave: criterios diagnósticos, características clínicas, esclerosis tuberosa

Pediatr Neurol 2013; 49: 243-254

2013 Elsevier Inc. Acceso abierto bajo [licencia CC BY-NC-ND](#).

Ver artículos relacionados en las páginas 223 y 255.

Introducción

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) fue descrito inicialmente hace aproximadamente 150 años por von Recklinghausen en 1862.¹ El CET es una enfermedad extremadamente variable que puede afectar prácticamente cualquier órgano del cuerpo. Los hallazgos más comunes son tumores benignos en la piel, el cerebro, los riñones, los pulmones y el corazón que provocan disfunción orgánica como lo normal.

Historial del artículo:

Recibido el 9 de julio de 2013; Aceptado el 1 de agosto de 2013

*Las comunicaciones deben dirigirse a: Dr. Northrup; División de Genética Médica; Departamento de Pediatría; Facultad de Medicina de la Universidad de Texas en Houston; MSB 3.144B; Houston, TX 77030.

Dirección de correo electrónico: hope.northrup@uth.tmc.edu

El parénquima es reemplazado por una variedad de tipos de células.² Las manifestaciones de la enfermedad en diferentes sistemas de órganos pueden variar ampliamente incluso entre individuos estrechamente relacionados y la naturaleza proteica de la condición puede hacer que el diagnóstico clínico sea desafiante. La TSC fue subdiagnosticada hasta la década de 1980, cuando se comenzó a reconocer a los individuos con manifestaciones menos graves de la enfermedad. Antes de la década de 1980, las tasas de incidencia de la TSC se estimaban entre 1/100.000 y 1/200.000.^{3,4} Estudios recientes estiman una frecuencia de 1/6000 a 1/10.000 nacidos vivos y una prevalencia poblacional de alrededor de 1 en 20.000.^{5,6} Aunque la TSC fue reconocida como una enfermedad genética hace más de 100 años,⁷ la etiología molecular subyacente no se desentrañaron hasta el descubrimiento de los dos genes causales, TSC1 y TSC2.^{8,9} La segunda Conferencia Internacional de Consenso sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa se celebró los días 13 y 14 de junio de 2012 en Washington, D.C. Setenta y nueve expertos (Apéndice) de 14

MESA.
Criterios diagnósticos actualizados para el complejo de esclerosis tuberosa 2012
A. Criterios de diagnóstico genético La identificación de una mutación patogénica TSC1 o TSC2 en el ADN de tejido normal es suficiente para realizar un diagnóstico definitivo de complejo de esclerosis tuberosa (TSC). Una mutación patogénica se define como una mutación que inactiva claramente la función de las proteínas TSC1 o TSC2 (p. ej., una indel fuera de marco o una mutación sin sentido), impide la síntesis de proteínas (p. ej., una gran delección genómica) o es una mutación sin sentido cuyo efecto sobre la función proteica se ha establecido mediante evaluación funcional (www.lovdl.nl/TSC1). www.lovdl.nl/TSC2, y Hoogeveen-Westerveld et al., 2012 y 2013). Otras variantes de TSC1 o TSC2, cuyo efecto funcional es menos preciso, no cumplen estos criterios y no son suficientes para establecer un diagnóstico definitivo de CET. Cabe destacar que entre el 10 % y el 25 % de los pacientes con CET no presentan ninguna mutación identificada mediante pruebas genéticas convencionales, y un resultado normal no descarta la CET ni influye en el uso de los criterios de diagnóstico clínico para diagnosticarla.
B. Criterios de diagnóstico clínico Características principales 1. Máculas hipomelanóticas (3, de al menos 5 mm de diámetro) 2. Angiofibromas (3) o placa cefálica fibrosa 3. Fibromas ungueales (2) 4. Mancha de piel de tiburón 5. Hamartomas retinianos múltiples 6. Displasias corticales* 7. Nódulos subependimarios 8. Astrocitoma subependimario de células gigantes 9. Rabiomioma cardíaco 10. Linfangioleiomiomatosis (LAM)y 11. Angiomiolipomas (2)y Características menores 1. Lesiones cutáneas tipo "confeti" 2. Fosas en el esmalte dental (>3) 3. Intraoral fibromas (2) 4. Parche acrómico retiniano 5. Quistes renales múltiples 6. Hamartomas no renales Diagnóstico definitivo: Dos características principales o una característica principal con 2 características menores Possible diagnóstico: una característica principal o dos características menores * Incluye tubérculos y líneas de migración radial de la sustancia blanca cerebral. y Una combinación de las dos características clínicas principales (LAM y angiomiolipomas) sin otras características no cumple los criterios para un diagnóstico definitivo.

países se reunieron para finalizar las recomendaciones de diagnóstico, vigilancia y manejo para pacientes con CET. Se proporciona por separado un informe resumido de las recomendaciones actuales y actualizadas de vigilancia y manejo para el manejo clínico estandarizado y óptimo de los pacientes con CET.¹⁰ Uno de los principales objetivos de la conferencia fue revisar los criterios de diagnóstico clínico publicados después de la primera Conferencia Internacional de Consenso sobre CET en 1998.¹¹ Desde 1998, se ha publicado un manuscrito adicional sobre los criterios de diagnóstico que fue diseñado para proporcionar más orientación a los profesionales al incluir imágenes de los hallazgos principales y secundarios.¹² En la reunión de 2012, el cambio más significativo recomendado a los criterios de diagnóstico fue la incorporación de pruebas genéticas. Aunque los genes TSC1 y TSC2 se descubrieron antes de la conferencia de 1998, las pruebas moleculares no estaban ampliamente disponibles en ese momento. Las pruebas moleculares de los genes TSC1 y TSC2 arrojan un resultado de mutación positivo para el 75-90% de los individuos afectados por TSC categorizados como "definitivos" según los Criterios de diagnóstico clínico de la Conferencia de Consenso de 1998.² El uso de pruebas moleculares en medicina se ha expandido enormemente desde la década de 1990 y se ha aceptado ampliamente como algo invaluable en el diagnóstico de enfermedades con una base genética.

Se abordó la utilización de pruebas genéticas para la esclerosis tuberosa junto con el perfeccionamiento de los criterios clínicos.

Criterios de diagnóstico genético

Existen pruebas exhaustivas y fiables para detectar mutaciones de TSC1 y TSC2 y se han identificado muchas mutaciones patógenas (www.lovdl.nl/TSC1, www.lovdl.nl)

TSC2). La recomendación del Panel de Genética fue hacer de la identificación de una mutación patogénica en TSC1 o TSC2 un criterio diagnóstico independiente, suficiente para el diagnóstico o predicción de TSC independientemente de los hallazgos clínicos (**Tabla** parte A). Esto facilitará el diagnóstico de TSC en algunos individuos, particularmente jóvenes, permitiendo la implementación más temprana de la vigilancia y el tratamiento con potencial para mejores resultados clínicos. Una mutación "patogénica" se definió como una mutación que claramente previene la síntesis de proteínas y/o inactiva la función de las proteínas TSC1 o TSC2 (p. ej., mutación sin sentido o mutaciones por desplazamiento del marco de lectura, grandes delecciones genómicas) o es una mutación sin sentido cuyo efecto sobre la función de la proteína se ha establecido mediante evaluación funcional.^{13,14} Las variantes genéticas de TSC1 y TSC2 cuyo efecto funcional es menos cierto no son definitivamente patogénicas y no se considerarían un criterio diagnóstico principal. Una fracción significativa (10-25%) de los pacientes con TSC no tienen mutación identificada mediante pruebas genéticas convencionales. Por lo tanto, un resultado normal no excluye TSC.

No obstante, si se conoce la mutación en un familiar afectado, la prueba de dicha mutación tiene un valor predictivo muy alto para los familiares. Los expertos reunidos en la Conferencia de Consenso coincidieron en la recomendación de que la identificación de una mutación patogénica en TSC1 o TSC2 sea un criterio diagnóstico independiente.

Criterios de diagnóstico clínico

Además del diagnóstico mediante análisis genético, en la conferencia también se revisaron los criterios de diagnóstico clínico utilizados para establecer el diagnóstico de CET. Se prestó especial atención.



FIGURA 1.

Tres máculas hipopigmentadas en la parte inferior de la espalda y la parte superior de los glúteos.

dado para evaluar la sensibilidad y especificidad de los hallazgos clínicos con respecto al diagnóstico de TSC. Los paneles fueron asignados a las siguientes áreas de enfoque para este proceso, y se hicieron intentos específicos para refinar y simplificar los criterios de diagnóstico clínico que incluyeron 11 características principales y nueve características secundarias de acuerdo con la Conferencia de 1998. Los paneles individuales se organizaron de la siguiente manera: (1) dermatología y odontología; (2) oftalmología; (3) estructura cerebral, tubérculos y tumores; (4) epilepsia; (5) trastornos neuropsiquiátricos asociados a TSC; (6) cardiología; (7) neumología; (8) nefrología; (9) endocrinología; (10) gastroenterología; y (11) integración de la atención. Las recomendaciones de cada panel se presentaron a todo el congreso para su discusión, modificación si fuera necesario y aprobación final. Los nuevos criterios clínicos de diagnóstico actualizados ahora incluyen 11 características principales y seis características secundarias (Tabla parte B).

Características dermatológicas y dentales

El panel de dermatología y odontología recomendó mantener los criterios mucocutáneos existentes y sugirió cambios menores en cuanto a su número, tamaño o nomenclatura. Las características principales (con los cambios en cursiva) incluyen: (1) máculas hipomelanóticas (3, de al menos 5 mm de diámetro), (2) angiofibromas (3) o placa céfalica fibrosa, (3) fibromas ungueales (2) y (4) placa de piel de tiburón. Las características menores revisadas incluyen: (1) lesiones cutáneas en "confeti",



FIGURA 2.

Angiofibromas faciales.

(2) fosas del esmalte dental (3) y (3) fibromas intraorales (2).

Casi el 100% de las personas con CET presentan hallazgos cutáneos o dentales de la enfermedad fácilmente detectables en la exploración física. Por lo tanto, es importante destacar estas características para facilitar la derivación de los pacientes con CET a atención médica.

Máculas hipomelanóticas

Las máculas hipomelanóticas son una característica significativa porque se observan en aproximadamente el 90% de los individuos con TSC, típicamente aparecen al nacer o en la infancia, y pueden ser un signo de presentación de TSC (Fig. 1).¹⁵⁻²¹ En el Consenso de 1998, se estipuló que un individuo debe tener tres o más máculas hipopigmentadas, porque una o dos lesiones son relativamente comunes en la población general.^{22,23} En los criterios actualizados, se recomendó que las máculas hipomelanóticas cumplieran con un requisito de tamaño de al menos 5 mm de diámetro para distinguir las máculas hipomelanóticas de las lesiones "confeti" más pequeñas y numerosas. Además, se sugirió que la poliosis, áreas circunscritas de hipomelanosis del cabello, se incluya en el recuento de máculas hipomelanóticas.

Angiofibromas o placa céfalica fibrosa

Los angiofibromas faciales se presentan en aproximadamente el 75% de los pacientes con CET (Fig. 2).^{15,16,18,21} con inicio típicamente entre los 2 y 5 años de edad.²⁴ Aunque la mayoría de los pacientes con CET tienen varios angiofibromas faciales, se han descrito casos más leves de CET con angiofibromas faciales limitados. Sin embargo, debido a que se pueden observar una o dos lesiones esporádicas aisladas en la población general,²⁵ ahora se recomienda la presencia de al menos tres lesiones de angiofibroma facial para cumplir con este criterio mayor para CET. También se han observado angiofibromas faciales múltiples en el síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) y la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1).^{26,27} En estas afecciones, la edad de inicio de los angiofibromas es posterior que en la CET. Por lo tanto, los angiofibromas faciales múltiples siguen siendo una característica principal para el diagnóstico cuando su inicio ocurre en la infancia. En el caso inusual de que los angiofibromas aparezcan en la edad adulta, deben considerarse una manifestación menor y el diagnóstico diferencial debe ampliarse para incluir la enfermedad de Hodgkin tipo B y la enfermedad neuromuscular tipo 1 (MEN1). Cuando los angiofibromas son escasos o de aparición tardía, puede ser necesaria una biopsia cutánea para confirmar el diagnóstico clínico.

La placa frontal se observa en aproximadamente el 25% de los pacientes con CET, y esta característica se asoció con los angiofibromas para los criterios diagnósticos en 1998 (Fig. 3A). El panel recomendó cambiar la terminología de placa frontal a placa céfalica fibrosa. Este término se creó para concienciar sobre el hecho de que estas placas fibrosas, aunque a menudo se localizan unilateralmente en la frente, pueden aparecer en otras partes de la cara o el cuero cabelludo (Fig. 3B). Las placas céfalicas fibrosas, histológicamente similares a los angiofibromas, podrían ser el hallazgo cutáneo más específico para la CET.

Fibromas ungueales

Los fibromas ungueales se mantuvieron como una característica principal (Fig. 4). La designación anterior como "no traumático" fue eliminada porque el recuerdo del trauma puede ser poco confiable y el trauma puede desempeñar un papel en la formación de fibromas ungueales de TSC.²⁸ Esta designación fue reemplazada por el requisito de que sean

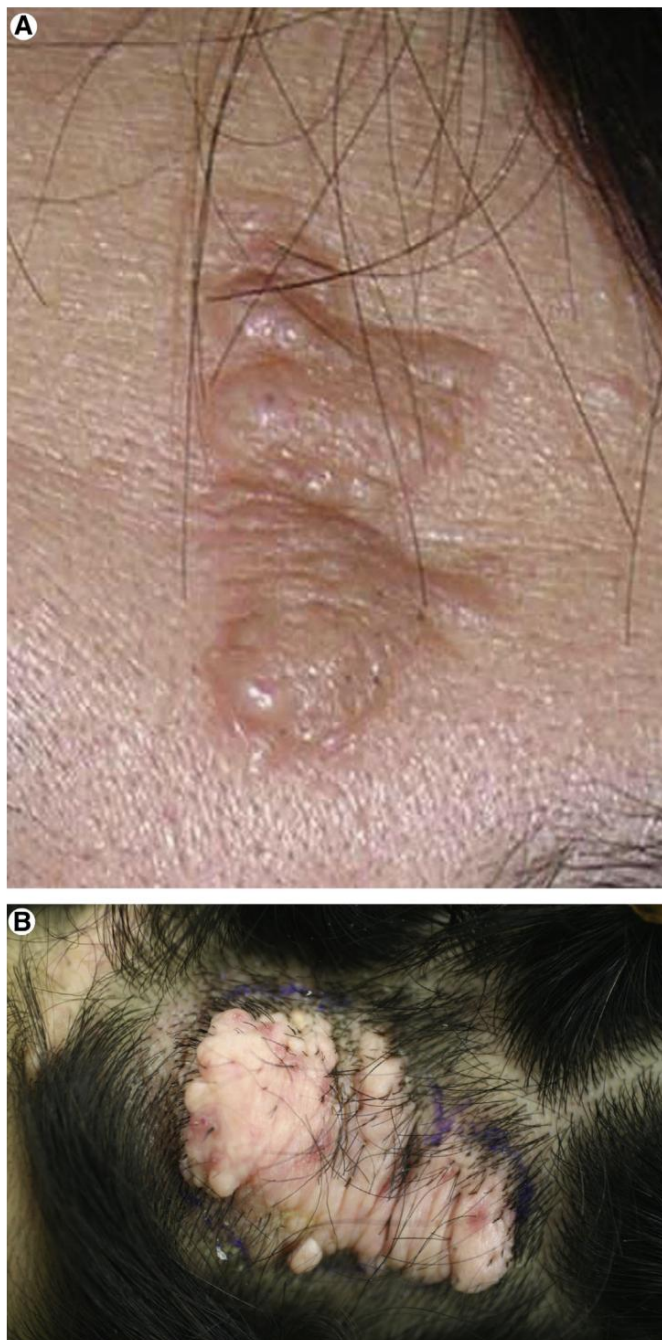


FIGURA 3.
(A) Placa fibrosa en la cara. (B) Placa fibrosa en el cuero cabelludo.

Múltiples (2) debido a que los fibromas ungueales que se presentan en la población general como respuesta a un traumatismo suelen ser solitarios.²⁹ La frase redundante «fibromas ungueales y periungueales» se sustituyó por «fibromas ungueales», utilizada para abarcar tanto los fibromas periungueales como los subungueales. Los fibromas ungueales son menos comunes que otros hallazgos cutáneos de la CET, con una frecuencia de alrededor del 20 % en general, pero de hasta el 80 % en **adultos** mayores.^{15,16,28} La mayor frecuencia en adultos se debe a su aparición más tardía, típicamente en la segunda década de la vida o después.^{18,21} Por lo tanto, su utilidad diagnóstica suele limitarse a adolescentes y adultos.²⁴



FIGURA 4.
Ungueal fibromas.

La presencia de

una placa de piel de tiburón se mantuvo como característica principal, pero el criterio se actualizó eliminando el término "nevo de tejido conectivo", ya que este término abarca diversas lesiones cutáneas con exceso de tejido conectivo dérmico que no se asocian necesariamente con la CET. Las placas de piel de tiburón suelen presentarse como placas grandes en la zona lumbar con una superficie irregular o de piel de naranja, y esta apariencia clínica es casi siempre específica de la CET (Fig. 5). Los collagenomas más pequeños en el tronco presentan los mismos cambios histológicos que las placas de piel de tiburón, pero son menos específicos de la CET, ya que también pueden presentarse como un hallazgo aislado o en otros síndromes genéticos, como la NEM1,²⁶ la BHD³⁰ y el síndrome de Cowden.³¹ Las placas de piel de tiburón se observan en aproximadamente el 50 % de las personas con CET y suelen aparecer en la primera década de **vida**.^{15,16,18,21}

Lesiones cutáneas tipo "confeti"

Las lesiones cutáneas tipo confeti son numerosas máculas hipopigmentadas de 1 a 3 mm diseminadas por regiones del cuerpo como brazos y piernas.³¹ Su frecuencia varía ampliamente en diferentes estudios, desde el 3 % en niños hasta aproximadamente el 58 % en **general**.^{15,24} A pesar de su frecuencia relativamente baja, las lesiones tipo confeti aún pueden ser útiles para el diagnóstico y se mantuvieron como una característica menor. Su utilidad en adultos está limitada por el hecho de que muchos adultos de la población general desarrollan lesiones de apariencia similar como consecuencia de la exposición solar crónica. En tales casos, el diagnóstico de lesiones tipo confeti puede respaldarse con antecedentes de aparición en



FIGURA 5.
Parche de piel de tiburón en el área dorsolumbar de la espalda.

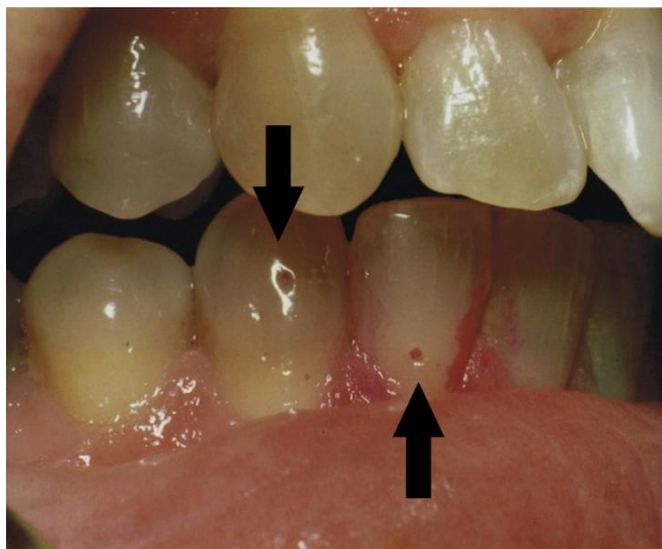


FIGURA 6.

Fosas dentales indicadas mediante flechas.

la primera década de vida o por afectación asimétrica de una región del cuerpo sobre otra.

Fosas en el esmalte

dental Las fosas en el esmalte dental, previamente incluidas como una característica menor listada como "múltiples fosas distribuidas aleatoriamente en el esmalte dental", se incluyeron nuevamente como una característica menor (Fig. 6). La designación se simplificó a fosas en el esmalte dental (3) para toda la dentición. Las fosas dentales son mucho más comunes en pacientes con CET que en la población general, y Mlynarczyk informó que el 100 % de los pacientes adultos con CET ($n = 50$) presentaban fosas, en comparación con el 7 % de 250 sujetos adultos de control.³² Debido a que son relativamente comunes en la población, se enumeran como una característica menor.

Fibromas intraorales.

Los fibromas gingivales se han asociado desde hace tiempo con la CET y se incluyeron como una característica menor en el documento de consenso de 1998 (Fig. 7). Se presentan en aproximadamente el 20-50 % de las personas con CET, con mayor frecuencia en adultos que en niños.^{15,21,33,34}



FIGURA 7.

Fibromas intraorales (gingivales y labiales indicados por flechas).

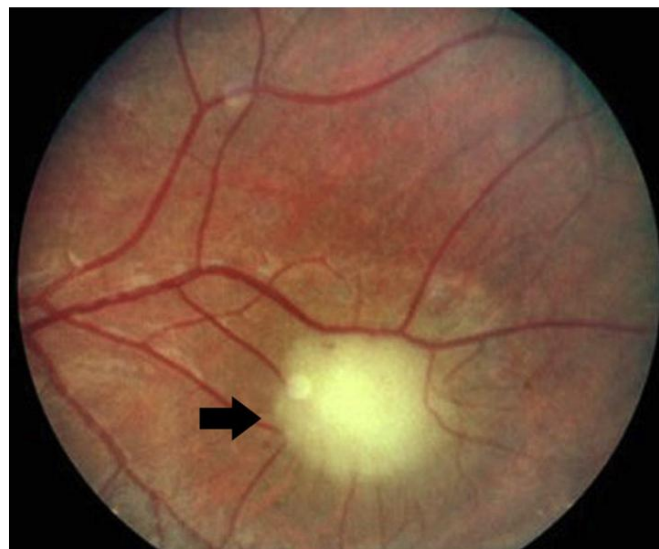


FIGURA 8.

Hamartoma retiniano indicado por flecha.

Los fibromas en el TSC también pueden observarse en la mucosa bucal o labial, e incluso en la lengua,³⁴ por lo que este criterio se modificó para incluir fibromas en otras localizaciones intraorales. Se añadió una condición para la presencia de dos o más fibromas intraorales, ya que los fibromas orales solitarios pueden presentarse en la población general, especialmente en la lengua o la mucosa bucal a lo largo de la línea de mordida debido a traumatismos repetidos.^{35,36}

Quistes

óseos. Los quistes óseos se incluyeron en los criterios de 1998 como una característica menor de la CET. Debido a la falta de especificidad de la CET y a que esta característica rara vez se identifica en ausencia de otras características clínicas de la CET, se decidió eliminar la palabra «quistes óseos» de los criterios de diagnóstico clínico.

Características oftalmológicas

Hamartomas retinianos múltiples

El hallazgo de más de un hamartoma retiniano se determinó como significativo y lo suficientemente específico como para retenerlo como una característica principal (Fig. 8). Estas lesiones tienen características histológicas similares a los tubérculos ubicados en los cerebros de los pacientes con CET. Se observan en el 30-50% de los pacientes con CET y no es inusual tener múltiples lesiones en el mismo paciente.^{37,38} Se desconoce la prevalencia de hamartomas retinianos en poblaciones sin CET, pero se han realizado informes de casos raros y una serie reciente de 3573 recién nacidos a término sanos identificó solo dos casos de hamartomas astrocíticos en esa población.³⁹ Afortunadamente, estas lesiones en la CET no suelen causar problemas de visión y son un buen marcador de la enfermedad, particularmente en niños pequeños que aún podrían no presentar muchas otras características.

Parche acrómico retiniano

En la conferencia de 1998 se determinó que la presencia de un parche acrómico en la retina constituye una característica menor (Fig. 9). Los expertos reunidos en la conferencia de 2012 coincidieron con la recomendación anterior. Las manchas acrómicas retinianas son básicamente áreas de hipopigmentación en la retina. Se ha observado que estas manchas se presentan en el 39 % de los casos de TSC.



FIGURA 9.
Parche acrómico retiniano indicado por flecha.

pacientes.38,40 La incidencia en la población general se estima en 1 en 20.000.41

Características del sistema nervioso central

Dado que los problemas médicos relacionados con el cerebro causan la mayor morbilidad y mortalidad en la CET, tres paneles de la Conferencia de Consenso de 2012 dedicaron sus esfuerzos a los hallazgos relacionados con el sistema nervioso central en la CET. Los paneles fueron: (3) Estructura cerebral, tubérculos y tumores; (4) Epilepsia; y (5) Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la CET. Los tres paneles coincidieron en que tres hallazgos neurológicos deberían clasificarse como características principales y que la característica menor de las líneas de migración radial de la sustancia blanca cerebral debería subsumirse en una de las características principales, como se revisa en las siguientes secciones. De este modo, se simplificaron los hallazgos relacionados con el sistema nervioso central.

Displasias corticales.

Las displasias corticales son anomalías congénitas causadas, al menos en parte, cuando un grupo de neuronas no migra al área apropiada del cerebro durante el desarrollo. Los tubérculos corticales observados en más del 90% de los pacientes con CET y el hallazgo patológico que da nombre al trastorno, son un tipo de displasia cortical focal. Las líneas de migración radial de la sustancia blanca cerebral surgen de un proceso patológico similar al de los tubérculos corticales y otras formas de displasia cortical, y en la CET no es inusual encontrar tubérculos y anomalías migratorias de la sustancia blanca juntas (Fig. 10A). Ambos tipos de displasia cortical en la CET se asocian comúnmente con epilepsia intratable y dificultades de aprendizaje en la CET. La superposición patológica y clínica entre el "tubérculo cortical" como característica principal y las "líneas de migración radial de la sustancia blanca cerebral" como característica menor en los criterios de diagnóstico de 1998 se consideró que ya no representaban procesos separados y se reemplazaron con una única característica principal en la nueva clasificación "displasia cortical". Sin embargo, se aprecia que se puede observar una sola área de displasia cortical focal o incluso dos en un individuo que no tiene TSC; por lo tanto, en los nuevos criterios de diagnóstico, múltiples áreas de displasia cortical focal cuentan solo como una característica principal y son necesarias características clínicas adicionales para establecer un diagnóstico definitivo de TSC.

Nódulos subependimarios y astrocitomas subependimarios de células gigantes

Los nódulos subependimarios (SEN) y el astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) seguirán representando dos características principales independientes (Fig. 10B). Ambas lesiones también se incluyeron en los Criterios de la Conferencia de Consenso de 1998 como características principales. Histológicamente, ambas lesiones son similares y ambas son relativamente específicas de la CET, aunque no exclusivas de este trastorno. Los nódulos subependimarios son crecimientos benignos que se desarrollan a lo largo de la pared del revestimiento endodimario de los ventrículos lateral y tercero. Se observan en el 80% de los pacientes con CET y, a menudo, se detectan prenatalmente o al nacer. 42 SEGA

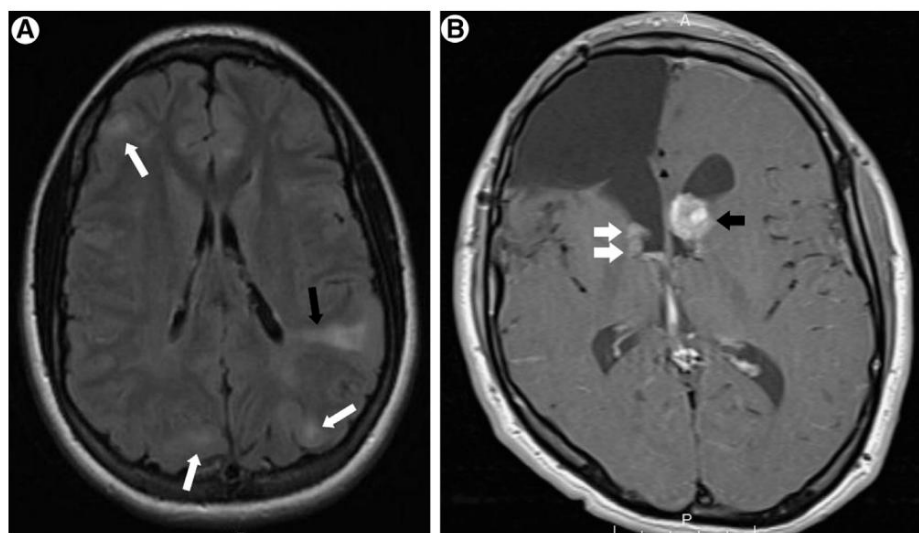


FIGURA 10.
(A) Resonancia magnética (RM) axial (T2 con recuperación de inversión atenuada por fluido) del cerebro, que muestra displasia cortical (los tubérculos y las líneas de migración radial se indican con flechas blancas y negras, respectivamente). (B) Resonancia magnética axial (T1 + contraste) del cerebro, que muestra nódulos subependimarios (izquierda, dos flechas blancas) y astrocitoma subependimario de células gigantes (derecha, flecha negra). Este paciente también se sometió previamente a una lobectomía frontal parcial por epilepsia.

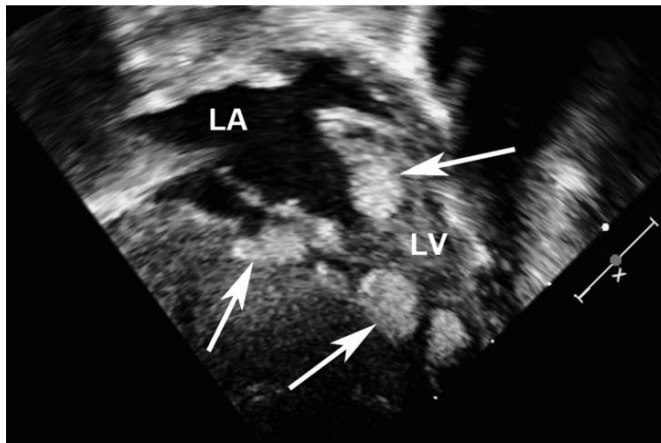


FIGURA 11.

Ecocardiograma que indica rabdomiomas cardíacos (flechas).

Tienen una incidencia del 5-15% en la CET y también pueden detectarse prenatalmente o al nacer, aunque es mucho más probable que surjan durante la infancia o la adolescencia, y sería inusual que se presenten después de los 20 años si no están ya presentes.⁴² Es ampliamente aceptado que los SEGAs suelen surgir de las NEE, especialmente cerca del foramen de Monro. Aunque son benignos y típicamente de crecimiento lento, pueden causar un compromiso neurológico grave, incluyendo hidrocefalia obstructiva. Tanto las NEE como los SEGAs pueden calcificarse progresivamente con el tiempo.⁴²

Características cardiovasculares

El panel de cardiología recomendó mantener el "rabdomioma cardíaco" como característica principal y determinó que no hay necesidad de especificar uno en lugar de más de uno.

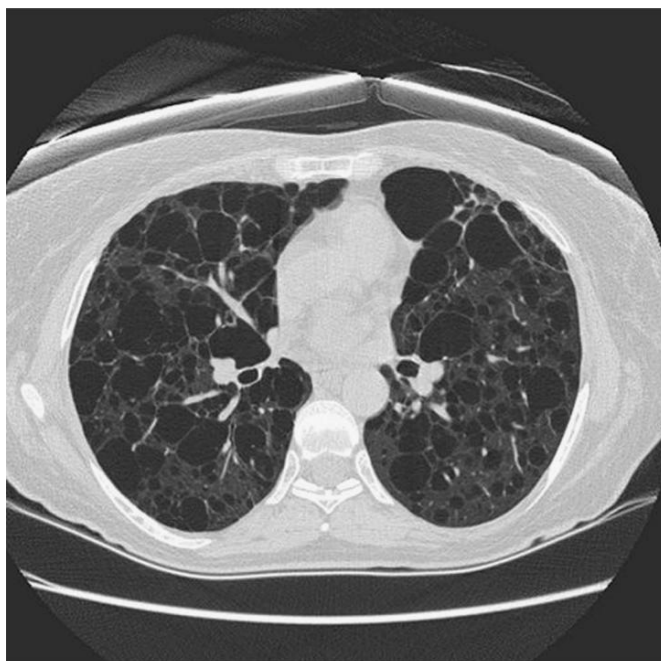


FIGURA 12.

Tomografía computarizada axial de tórax de alta resolución que muestra linfangioleiomiomatosis.

Rabdomioma cardíaco

Los rabdomiomas cardíacos son tumores benignos del corazón que rara vez se observan en individuos no afectados por TSC (Fig. 11). Estas lesiones generalmente no causan problemas médicos graves, pero son altamente específicas de TSC y a menudo la primera manifestación notada de la enfermedad, y por lo tanto siguen siendo una característica importante. Los tumores se localizan con mayor frecuencia en los ventrículos, donde pueden comprometer la función ventricular y en ocasiones interferir con la función valvular o resultar en una obstrucción del flujo de salida.⁴³ Estos tumores se observan con frecuencia en individuos afectados por TSC durante la vida fetal, pero después del nacimiento, a menudo regresan y en algunos individuos pueden ya no ser detectables por examen ecocardiográfico.^{44,45} Se asocian con arritmias cardíacas, incluyendo arritmia auricular y ventricular y el síndrome de Wolff-Parkinson-White.

La presencia prenatal de un rabdomioma cardíaco se asocia con un riesgo del 75-80% de CET, y la presencia de rabdomiomas múltiples conlleva un riesgo aún mayor.⁴⁶⁻⁴⁸ Además, en la era anterior a las pruebas genéticas, la incidencia de rabdomiomas cardíacos en personas sin CET era inferior al 0,1%. Dado que se observan con frecuencia en la vida fetal, a diferencia de otros hallazgos en la CET, son importantes para que el paciente reciba atención médica en etapas tempranas de la vida. En ese momento, es más probable que nuevas intervenciones mejoren el pronóstico.

Características pulmonares

El panel de neumología recomendó mantener el hallazgo de linfangioleiomiomatosis (LAM) como característica principal de los criterios clínicos para el diagnóstico de CET. Los demás expertos coincidieron con esta recomendación.

Linfangioleiomiomatosis

Histológicamente, la LAM se asocia con la expansión intersticial del pulmón con células musculares lisas de apariencia benigna que infiltran todas las estructuras pulmonares.^{49,50} Los pacientes suelen presentar disnea progresiva al esfuerzo y neumotórax recurrentes en la tercera a cuarta década de la vida. Los cambios quísticos del parénquima pulmonar consistentes con LAM se observan en el 30-40% de las pacientes mujeres con CET (Fig. 12), pero estudios recientes sugieren que la afectación pulmonar puede aumentar con la edad, de modo que hasta el 80% de las mujeres con CET se ven afectadas a los 40 años.⁵¹ También se observan cambios quísticos consistentes con LAM en alrededor del 10-12% de los hombres con CET, pero la LAM sintomática en hombres es muy rara.^{52,53} Es importante señalar que rara vez se realiza una biopsia de pulmón en pacientes con CET con cambios en el parénquima pulmonar, por lo que es posible que otros procesos además de la LAM puedan provocar enfermedad pulmonar quística en pacientes con CET. La LAM también se diagnostica en personas que no tienen CET, y se denomina LAM esporádica (S-LAM).⁴⁹ En estos pacientes, se cree que la LAM se produce a través de dos mutaciones somáticas en el gen TSC2, en lugar de a través de una mutación de la línea germinal y una mutación somática de "segundo golpe" que es típica de la CET.⁵⁴ El hecho de que aproximadamente un tercio de los pacientes con S-LAM tengan angiomiolipomas renales, otra característica importante en los criterios de diagnóstico de la CET, llevó al grupo de consenso de 1998 a la conclusión de que cuando estaban presentes tanto el angiomiolipoma como la LAM, debían estar presentes otras características de la CET para el diagnóstico de la CET (el estado según la Conferencia de Consenso actual se analiza en la siguiente sección).

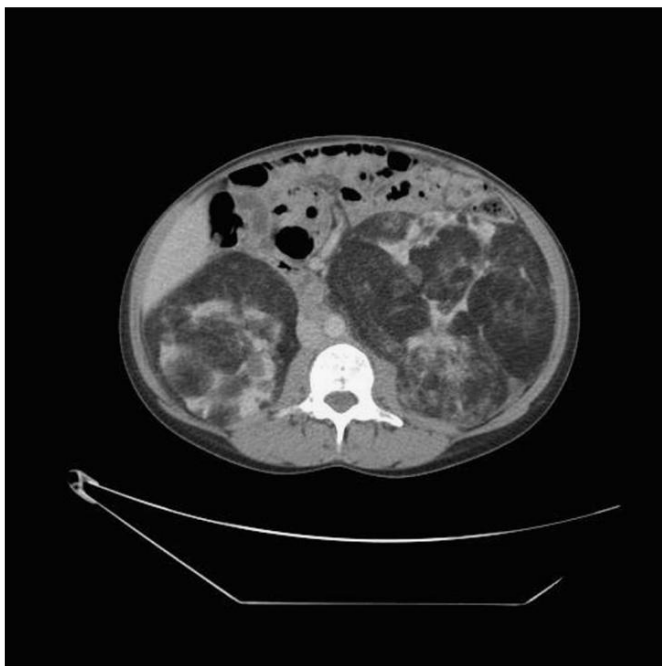


FIGURA 13.

Tomografía computarizada axial abdominal que ilustra múltiples angiomiolipomas renales bilaterales. Las áreas más oscuras representan tejido adiposo con angiomiolipomatosis.

Los miembros del panel de neumología coincidieron con el principio de que los criterios de diagnóstico de TSC deben diferenciar claramente S-LAM de TSC-LAM, y sugirieron el siguiente texto modificado: "Cuando tanto los angiomiolipomas como la LAM están presentes en un paciente con sospecha de TSC, juntos constituyen solo un criterio principal".

El diagnóstico de LAM según lo define el panel de neumología es: (1) examen patológico consistente con LAM, (2) característico según lo definen los criterios de la European Respiratory Society (ERS), tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TCAR) con profusión de quistes (>4) y sin condiciones comórbidas o exposiciones confusas en un paciente con al menos otro criterio mayor para TSC (distinto del angiomiolipoma), u otros dos criterios menores, O (3) TCAR característica o compatible (criterios ERS) en el entorno de ninguna condición comórbida o exposición confusa, más uno de los siguientes: linfangioleiomiomas abdominales o torácicos, derrame pleural quíloso o ascitis quíloso.⁴⁹ Otras manifestaciones de esclerosis tuberosa en el pulmón incluyen hiperplasia neumocítica micronodular multifocal (MMPH) y tumor de células claras del pulmón. En la MMPH, se encuentran múltiples nódulos pulmonares

compuestos por células alveolares benignas de tipo II dispersos por todo el pulmón. Estas lesiones se tiñen con citoqueratina y proteínas surfactantes A y B, pero no con HMB-45, actina de músculo liso alfa ni receptores hormonales.⁵⁵ La MMPH no tiene consecuencias pronósticas ni fisiológicas conocidas, aunque se han notificado al menos dos casos de insuficiencia respiratoria asociada a ella.^{55,56} Se desconoce la prevalencia precisa de la MMPH en pacientes con CET, pero puede alcanzar el 40-58 %.^{57,58} No hay restricción de género y la MMPH puede presentarse en presencia o ausencia de LAM en pacientes con CET.⁵⁸ La MMPH puede confundirse con adenomatosis atípica.

Hiperplasia, que es una lesión premaligna que no se asocia claramente con la CET. El tumor de células claras del pulmón (CCSTL) es un tumor mesenquimal poco común y típicamente benigno compuesto por células epitelioideas perivasculares distintivas histológica e inmunohistoquímicamente. Juntos, el LAM, el angiomiolipoma y el CCSTL constituyen los principales miembros de la familia PEComa de tumores pulmonares.⁵⁹ Los miembros del subcomité pulmonar no consideraron que la especificidad del MMPH y el CCSTL para la CET se haya establecido con suficiente claridad como para sugerir su inclusión como criterios diagnósticos.

Características renales

El panel de nefrología que asistió a la Conferencia de Consenso acordó eliminar la designación "renal" en la característica principal "angiomiolipomas renales" para utilizar ahora "angiomiolipomas 2" en los criterios de diagnóstico clínico.

Se han identificado angiomiolipomas en pacientes con CET en órganos distintos del riñón, incluido el hígado.⁶⁰ Como resultado, se añadió "angiomiolipomas (2)" a las características principales. El panel de nefrología recomendó no utilizar la abreviatura "AMLs" para los angiomiolipomas. Aunque esta abreviatura se ha utilizado comúnmente entre personas familiarizadas con la CET, en la mayoría de los contextos médicos se asocia más familiarmente con la leucemia mielocítica aguda y, por lo tanto, introduce confusión entre especialidades. El panel de nefrología también recomendó mantener "quistes renales múltiples" como una característica menor. Esta recomendación fue aceptada por los demás panelistas. Además, se acordó que una persona que tiene LAM y angiomiolipomas renales pero ninguna otra característica de CET no cumple los criterios para un diagnóstico definitivo debido a la información revisada previamente con respecto a S-LAM.

Las manifestaciones renales en la CET son una fuente importante de morbilidad y mortalidad. En la única publicación que evaluó la mortalidad asociada con la CET,⁶¹ los problemas renales en la CET fueron la segunda causa principal de muerte prematura, después de la discapacidad intelectual grave. Gracias a los avances en la atención médica, la mortalidad por enfermedad renal en la CET es mucho menos probable; sin embargo, sigue representando una carga médica significativa para los pacientes con CET.

Angiomiolipomas.

Los angiomiolipomas son tumores benignos compuestos de tejido vascular, músculo liso y adiposo (Fig. 13).⁶² Estos tumores benignos se observan con mayor frecuencia en pacientes con CET en el riñón, pero pueden presentarse en otros órganos. Para incluir los angiomiolipomas en otros órganos, se decidió eliminar «renal» y simplemente utilizar el término «angiomiolipomas (N 2)» como característica principal reconocida.

Los angiomiolipomas son una característica relativamente específica de la TSC. Se observaron angiomiolipomas que contienen grasa en el 80% de los pacientes con TSC, y las lesiones pobres en grasa también son comunes en pacientes con TSC, pero ocurren en menos del 0,1% de la población general.⁶³ Los angiomiolipomas en el riñón pueden causar problemas graves de sangrado debido a su naturaleza vascular y pueden llevar a la necesidad de diálisis e incluso trasplante renal.⁶⁴

Quistes renales múltiples

Los quistes renales múltiples no se observan comúnmente en la población general,⁶⁵ pero pueden verse en pacientes con CET que

tienen una mutación TSC1 o TSC2 o son parte de un síndrome de delección genética contigua que involucra los genes TSC2 y PKD1.⁶² Los genes TSC2 y PKD1 son inmediatamente adyacentes y se transcriben en direcciones opuestas en el cromosoma 16p13.3. Se han descrito delecciones que afectan ambos genes en un pequeño subgrupo de pacientes con CET que presentan el fenotipo de CET, así como un fenotipo de poliquistosis renal (PKD) agresiva.⁶⁶ La presencia de múltiples quistes renales simples en personas mayores de la población general está bien descrita, por lo que se decidió especificar los quistes renales múltiples y relegar esta característica a un estado secundario. En estudios transversales, el número de quistes en personas sanas varía con la edad, y se han derivado estándares para ayudar a diagnosticar enfermedades quísticas específicas.

Características endocrinas

Se han reportado hallazgos limitados de TSC en el sistema endocrino. Diversos tipos de hamartoma ocurren en el sistema endocrino.⁶⁷ Según informes tempranos, el angiomiolipoma suprarrenal puede estar presente en una cuarta parte de los pacientes con TSC, pero rara vez, o nunca, causa hemorragia.⁶⁸⁻⁷⁰ Se ha reportado adenoma papilar tiroideo en pacientes con TSC,^{71,72} pero no causó disfunción tiroidea. Hay informes de casos raros de otros angiomiolipomas o fibroadenomas en la glándula pituitaria, el páncreas o las gónadas.⁶⁷ Estos tumores se consideran como representativos de características menores bajo la designación de "hamartomas no renales". La recomendación fue hecha por el panel de endocrinología para mantener los hamartomas no renales como una característica menor para incluir estos hallazgos en el sistema endocrino de individuos afectados por TSC. Se especuló que los tumores neuroendocrinos podrían ser ligeramente más frecuentes en pacientes con CET.^{67,73} Sin embargo, los tumores neuroendocrinos no son hamartomas y no se consideran parte de los criterios de diagnóstico.

Características gastrointestinales

De igual manera, las manifestaciones gastrointestinales en pacientes con CET son bastante raras. Se reportan angiomiolipomas hepáticos en el 10-25% de los pacientes con CET,⁷⁴ y estas lesiones se incluyen en el grupo de características principales bajo el encabezado "Angiomiolipomas" (discutido previamente). Los pólipos rectales hamartomatosos se incluyeron como una característica menor en los Criterios Diagnósticos de 1998. Debido a la falta de especificidad para la CET y a que son otro tipo de "hamartoma no renal", se decidió eliminar la designación específica de "pólipos rectales hamartomatosos" de los criterios menores.

Expresiones de gratitud

La Conferencia Internacional de Consenso Clínico sobre Esclerosis Tuberosa de 2012 fue patrocinada y organizada por la Alianza para la Esclerosis Tuberosa. La conferencia contó con el apoyo de generosos patrocinadores que donaron fondos a la Alianza sin participar en la planificación, presencia en la conferencia ni influir en las recomendaciones resultantes: el Instituto Rothberg para Enfermedades Infantiles, Novartis Pharmaceuticals, Sandra y Brian O'Brien, y Questcor Pharmaceuticals.

Referencias

1. von Recklinghausen F. El vaso linfático y su relación con Tejido conectivo [alemán]. Berlin: A. Hirschwald; 1862.

2. Northrup H, Koenig M, Au K. Complejo de esclerosis tuberosa. GeneReviews. 2011; <http://www.genetests.org>.

3. Stevenson A, Fischer O. Frecuencia de epiloia en Irlanda del Norte. Br J Prev Soc Med. 1956;10:134-135.

4. Nevin N, Pearce W. Aspectos diagnósticos y genéticos de la tuberculosis esclerosis. J Med Genet. 1968;5:273-280.

5. O'Callaghan F, Shiell A, Osborne J, Martyn C. Prevalencia de esclerosis tuberosa estimada mediante análisis de captura-recaptura. Lancet. 1998;352: 318-319.

6. Sampson J, Scallill S, Stephenson J, Mann L, Connor J. Aspectos genéticos de la esclerosis tuberosa en el oeste de Escocia. J Med Genet. 1989;26: 28-31.

7. Kirpicznik J. Un caso de esclerosis tuberosa y cálculos renales múltiples concurrentes. Virchows Arch Pathol Anat. 1910; 202:358.

8. Consorcio Europeo de Esclerosis Tuberosa del Cromosoma 16. Identificación y caracterización del gen de la esclerosis tuberosa en el cromosoma 16. Cell. 1993;75:1305-1315. 9. van Sleightenhorst M, deHoogt R, Hermans C, et al. Identificación del gen de la esclerosis tuberosa TSC1 en el cromosoma 9q34. Science. 1997;277:805-808.

10. Krueger DA, Northrup H, Grupo de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa. Vigilancia y manejo del complejo de esclerosis tuberosa: Recomendaciones de la Conferencia de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012. Pediatr Neurol. 2013;49:255-265.

11. Roach E, Gomez M, Northrup H. Conferencia de consenso sobre el complejo de esclerosis tuberosa: criterios de diagnóstico clínico revisados. J Child Neurol. 1998;13:624-628.

12. Roach ES, Sparagana SP. Diagnóstico del complejo de esclerosis tuberosa. J Child Neurol. 2004;19:643-649.

13. Hoogveen-Westerveld M, Ekong R, Povey S, et al. Evaluación funcional de variantes de TSC2 identificadas en individuos con complejo de esclerosis tuberosa. Hum Mutat. 2013;34:167-175.

14. Hoogveen-Westerveld M, Ekong R, Povey S, et al. Evaluación funcional de variantes sin sentido de TSC1 identificadas en individuos con complejo de esclerosis tuberosa. Hum Mutat. 2012;33:476-479.

15. Au K, Williams A, Roach E, et al. Correlación genotipo/fenotipo en 325 personas remitidas para diagnóstico de esclerosis tuberosa en Estados Unidos. Genet Med. 2007;9:88-1000.

16. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, et al. El análisis mutacional en una cohorte de 224 pacientes con esclerosis tuberosa indica una mayor gravedad de la enfermedad multiorgánica por TSC2, en comparación con la enfermedad por TSC1. Am J Hum Genet. 2001;68:64-80.

17. Datta AN, Hahn CD, Sahin M. Presentación clínica y diagnóstico del complejo de esclerosis tuberosa en la infancia. J Child Neurol. 2008;23: 268-273.

18. Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Michalowicz R, Chmielik J. Lesiones cutáneas en niños con complejo de esclerosis tuberosa: prevalencia, evolución natural y relevancia diagnóstica. Int J Dermatol. 1998;37:911-917.

19. Staley BA, Vail EA, Thiele EA. Complejo de esclerosis tuberosa: desafíos diagnósticos, síntomas de presentación y signos comúnmente pasados por alto. Pediatría. 2011;127:e117-e125.

20. Yates JRW, MacLean C, Higgins JNP, et al. El estudio de esclerosis tuberosa 2000: presentación, evaluaciones iniciales e implicaciones para el diagnóstico y el tratamiento. Arch Dis Child. 2011;96:1020-1025.

21. Webb D, Clarke A, Fryer A, Osborne J. Características cutáneas de la esclerosis tuberosa: un estudio poblacional. Br J Dermatol. 1996;135:1-5.

22. Alper J, Holmes L. Incidencia e importancia de las marcas de nacimiento en una cohorte de 4641 recién nacidos. Pediatr Dermatol. 1983;1:58-68.

23. Vanderhooft S, Francis J, Pagon R, Smith L, Sybert V. Prevalencia de máculas hipopigmentadas en una población sana. J Pediatr. 1996; 129:355-361.

24. Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Utilidad de los criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa en pacientes pediátricos. J Child Neurol. 2000;15:652-659.

25. Bansal C, Stewart D, Li A, Cockerell C. Variantes histológicas de la pápula fibrosa. J Cutan Pathol. 2005;32:424-428.

26. Darling TN, Skarulis MC, Steinberg SM, Marx SJ, Spiegel AM, Turner M. Múltiples angiofibromas y collagenomas faciales en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1. Arch Dermatol. 1997;133:853-857.

27. Toro J, Glenn G, Duray P, et al. Mutaciones BHD, investigaciones genéticas clínicas y moleculares del síndrome de Birt-Hogg-Dubé: una nueva

- Serie de 50 familias y una revisión de informes publicados. *J Med Genet.* 2008;45:321-333.
28. Aldrich CS, Hong CH, Groves L, Olsen C, Moss J, Darling TN. Lesiones acrales en el complejo de esclerosis tuberosa: perspectivas sobre la patogénesis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:244-251.
 29. Zeller J, Friedmann D, Clerici T, Revuz J. Importancia de un fibroma periungueal único: informe de siete casos. *Arch Dermatol.* 1995;131: 1465-1466.
 30. Toro J, Glenn G, Duray P, et al. Síndrome de Birt-Hogg-Dubé: un nuevo marcador de neoplasia renal. *Arco Dermatol.* 1999;10:1195-1202.
 31. Darling T, Moss J, Mausner M. Manifestaciones dermatológicas del complejo de esclerosis tuberosa (CET). En: Kwiatkowski D, Whittemore V, Thiele E, eds. *Complejo de esclerosis tuberosa: Genes, características clínicas y terapéutica.* Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010.
 32. Mlynarczyk G. Picaduras en el esmalte: un síntoma común de la esclerosis tuberosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;71:63-67.
 33. Lygidakis N, Lindenbaum R. Fibromatosis oral en la esclerosis tuberosa. *Cirugía Oral, Medicina Oral, Patología Oral.* 1989;68:725-728.
 34. Sparling J, Hong C, Brahim J, Moss J, Darling T. Hallazgos orales en 58 adultos con complejo de esclerosis tuberosa. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56:786-790.
 35. Bataineh A, Al-Dwairi N. Estudio clinicopatológico de lesiones localizadas en tejidos orales. *J Contemp Dent Pract.* 2005;6:30-39.
 36. Ono Y, Takahashi H, Inagi K, Nakayama M, Okamoto M. Estudio clínico de lesiones benignas en la cavidad oral. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2002;547:79-84.
 37. Aronow M, Nakagawa J, Gupta A, Traboulsi E, Singh A. Complejo de esclerosis tuberosa: correlación genotipo/fenotipo de hallazgos retinianos. *Oftalmología.* 2012;199:1917-1923.
 38. Rowley S, O'Callaghan F, Osborne J. Manifestaciones oftálmicas de la esclerosis tuberosa: un estudio poblacional. *Br J Ophthalmol.* 2001; 85:420-423.
 39. Li L, Li N, Zhao J, et al. Hallazgos del examen ocular perinatal realizado en 3573 recién nacidos a término sanos. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:588-591.
 40. Franz D. Manifestaciones no neurológicas de la esclerosis tuberosa plex. *J Child Neurol.* 2004;19:690-698.
 41. Northrup H, Wheless J, Bertin T, Lewis R. Variabilidad en la expresión en la esclerosis tuberosa. *J Med Genet.* 1993;30:101-103.
 42. Crino P, Mehta R, Vinters H. Patogénesis de la CET en el cerebro. En: Kwiatkowski D, Whittemore V, Thiele E, eds. *Complejo de Esclerosis Tuberosa: Genes, Características Clínicas y Terapéutica.* Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010:285-309.
 43. Black M, Kadlez M, Smallhorn J, Freedom R. Rabdomiomas cardíacos y cardiopatía obstructiva izquierda: benignos desde el punto de vista histológico, pero no funcional. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:1388-1390.
 44. Freedom RM, Lee KJ, MacDonald C, Taylor G. Aspectos selectos de los tumores cardíacos en la infancia y la niñez. *Pediatr Cardiol.* 2000;21: 299-316.
 45. Tworetzky W, McElhinney DB, Margossian R, et al. Asociación entre tumores cardíacos y esclerosis tuberosa en el feto y el neonato. *Am J Cardiol.* 2003;92:487-489.
 46. Beghetti M, Gow R, Haney I, Mawson J, Williams W, Freedom R. Tumores cardíacos benignos primarios pediátricos: una revisión de 15 años. *Am Heart J.* 1997;134:1107-1114.
 47. Harding C, Pagon R. Incidencia de esclerosis tuberosa en pacientes con rabdomioma cardíaco. *Am J Med Genet.* 1990;37:443-446.
 48. Holley D, Martin G, Brenner J, et al. Diagnóstico y tratamiento de tumores cardíacos fetales: una experiencia multicéntrica y revisión de informes publicados. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:516-520.
 49. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. Guías de la Sociedad Respiratoria Europea para el diagnóstico y tratamiento de la linfangioleiomiomatosis. *Eur Respir J.* 2010;35:14-26.
 50. McCormack F, Henske E. Linfangioleiomiomatosis y enfermedad pulmonar en la CET. En: Kwiatkowski D, Whittemore V, Thiele E, eds. *Complejo de esclerosis tuberosa: genes, características clínicas y terapéutica.* Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010.
 51. Cudziło C, Szczesniak R, Brody A, et al. Detección de linfangioleiomiomatosis en mujeres con esclerosis tuberosa. *Chest.* 2013;144: 578-585.
 52. Adriaensens ME, Schaefer-Prokop CM, Duyndam DA, Zonnenberg BA, Prokop M. Evidencia radiológica de linfangioleiomiomatosis en
 - Pacientes masculinos y femeninos con complejo de esclerosis tuberosa. *Clin Radiol.* 2011;66:625-628.
 53. Muzykewicz D, Black M, Muse V, et al. Hiperplasia neumocítica micronodular multifocal: apariencia y seguimiento mediante tomografía computarizada en el complejo de esclerosis tuberosa. *J Comput Assist Tomogr.* 2012;36:518-522.
 54. Henske E, McCormack F. Linfangioleiomiomatosis: Lobo marino con piel de oveja. *J Clin Invest.* 2012;122:3807-3816.
 55. Kobashi Y, Sugiu T, Mouri K, Irei T, Nakata M, Oka M. Análisis clinicopatológico de la hiperplasia neumocítica micronodular multifocal asociada con esclerosis tuberosa en Japón. *Respirology.* 2008; 13:1076-1081.
 56. Cancellieri A, Poletti V, Corrin B. Insuficiencia respiratoria por hiperplasia micronodular de neumocitos tipo II. *Histopatología.* 2002;41: 263-265.
 57. Franz D, Brody A, Meyer C, et al. Análisis mutacional y radiográfico de enfermedad pulmonar compatible con linfangioleiomiomatosis e hiperplasia neumocítica micronodular en mujeres con esclerosis tuberosa. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164: 661-668.
 58. Muzykewicz DA, Sharma A, Muse V, Numis AL, Rajagopal J, Thiele EA. Mutaciones de TSC1 y TSC2 en pacientes con complejo de linfangio-leiomiomatosis y esclerosis tuberosa. *J Med Genet.* 2009; 46:465-468.
- [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] 59. Martignoni G, Pea M, Reghellin D, Zamboni G, Bonetti F. PEComas: pasado, presente y futuro. *Arco de Virchow.* 2008;452:119-132.
60. Fricke BL, Donnelly LF, Casper KA, Bissler JJ. Frecuencia y aspecto imagenológico de angiomiolipomas hepáticos en pacientes pediátricos y adultos con esclerosis tuberosa. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182: 1027-1030.
 61. Shepherd C, Gomez M, Lie J, Crowson C. Causas de muerte en pacientes con esclerosis tuberosa. *Mayo Clin Proc.* 1991;66:792-796.
 62. Bissler J, Henske E. Manifestaciones renales del complejo de esclerosis tuberosa. En: Kwiatkowski D, Whittemore V, Thiele E, eds. *Complejo de esclerosis tuberosa: Genes, características clínicas y terapéutica.* Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010.
 63. Kozłowska J, Okon K. Tumores renales en material postmortem. *Pol J. Patología.* 2008;59:21-25.
 64. Bissler J, Kingswood J. Angiomiolipomas renales. *Kidney Int.* 2004; 66:924-934.
 65. Pei Y. Genética práctica para el riñón poliquístico autosómico dominante enfermedad. *Nephron Clin Pract.* 2010;118:c19-c30.
 66. Brook-Carter P, Peral B, Ward C, et al. Deleción de los genes TSC2 y PKD1 asociada con la enfermedad renal poliquística infantil grave (síndrome de genes contiguos). *Nat Genet.* 1994;8: 328-332.
 67. O'Callaghan F, Osborne J. Manifestaciones endocrinas, gastrointestinales, hepáticas y linfáticas del complejo de esclerosis tuberosa. En: Kwiatkowski D, Whittemore V, Thiele E, eds. *Complejo de esclerosis tuberosa: Genes, características clínicas y terapéutica.* Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010:369-385.
 68. Compton W, Lester P, Kyaw M, Madsen J. El espectro angiográfico abdominal de la esclerosis tuberosa. *AJR Am J Roentgenol.* 1976; 126:807-813.
 69. Bruneton J, Drouillard J, Rabin A, Boedec R, Broussin J, Delorme G. Angiomiolipomas (hamartomas) renales. Estudio radiológico a propósito de dos casos. Revisión de la literatura. *J Can Assoc Radiol.* 1978; 29:252-261.
 70. Noldus J, Ancker U, Schafer H, Conrad S, Huland H. Angiomiolipoma gigante multilocular de riñón, glándula suprarrenal y ganglios linfáticos paraaórticos. Informe de caso de un niño de 9 años con esclerosis tuberosa. *Der Urologe Ausg A.* 1994;33:353-356.
 71. Perou M, Gray P. Hamartomas mesenquimales del riñón. *J Urol.* 1960;83:240-261.
 72. Verma B, Tailor M. Esclerosis tuberosa familiar: una revisión con informe de tres casos. *Indian Pediatr.* 1965;2:401-410.
 73. Dworakowska D, Grossman AB. ¿Son los tumores neuroendocrinos una característica de la esclerosis tuberosa? Una revisión sistemática. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16:45-58.
 74. Nakhleh RE. Angiomiolipoma hepático. *Pathol Case Rev.* 2009;14: 47-49.

Apéndice. Miembros del Consenso Internacional del TSC de 2012 Grupo

Copresidentes de la conferencia:	Dra. Hope Northrup (Houston, Texas)
Representantes de TS Alliance:	Darcy A. Krueger, MD, PhD (Cincinnati, Ohio)
Cátedra de genética:	Steven Roberds, doctor (Silver Spring, Maryland)
Comité de genética:	Katie Smith (Silver Spring, Maryland)
	Julian Sampson DM, FRCP, FMedSci (Cardiff, Gales, Reino Unido)
	Bruce Korf, MD, PhD (Birmingham, Alabama)
	David J. Kwiatkowski, MD PhD (Boston, Massachusetts)
	Dr. David Mowat (Sidney, Nueva Gales del Sur, Australia)
	Mark Nellist, PhD (Róterdam, Países Bajos)
	Dra. Hope Northrup (Houston, Texas)
	Dra. Sue Povey (Londres, Inglaterra, Reino Unido)
Presidente de los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la TSC:	Petrus de Vries MBChB, MRCPsych, PhD (Ciudad del Cabo, Sudáfrica)
Comité de trastornos neuropsiquiátricos asociados a la TSC:	Dra. Anna Byars (Cincinnati, Ohio)
	Dr. David Dunn (Indianápolis, Indiana)
	Kevin Ess, MD, PhD (Nashville, Tennessee)
	Dena Hook (Silver Spring, Maryland)
	Anna Jansen MD, PhD (Bruselas, Bélgica)
	Dr. Bryan King (Seattle, Washington)
	Mustafa Sahin, MD, PhD (Boston, Massachusetts)
	Vicky Whittemore, doctora (Bethesda, Maryland)
Silla para la epilepsia:	Dra. Elizabeth Thiele (Boston, Massachusetts)
Comité de epilepsia:	E. Martina Bebin MD, MPA (Birmingham, Alabama)
	Harry T. Chugani MD (Detroit, Michigan)
	Peter Crino MD, PhD (Filadelfia, Pensilvania)
	Dr. Paolo Curatolo (Roma, Italia)
	Dr. Greg Holmes (Lebanon, Nuevo Hampshire)
	Dra. Rima Nabbout (París, Francia)
	Finbar O'Callaghan MA, MB, MSc, PhD (Bristol, Inglaterra, Reino Unido)
	Dr. James Wheless (Memphis, Tennessee)
	Dra. Joyce Wu (Los Ángeles, California)
Cátedra de dermatología y odontología:	Dr. Thomas N. Darling (Bethesda, Maryland)
Comité de Dermatología y Odontología:	Edward W. Cowen, MD, MHSc (Bethesda, Maryland)
	Elizabeth Gosnell, doctora en medicina (Columbus, Ohio)
	Dra. Adelaide Hebert (Houston, Texas)
	Greg Mlynarczyk, DDS (Santa Rosa, California)
	Dr. Keyomaurs Soltani (Chicago, Illinois)
	Joyce Teng, Dra. en Medicina y Doctora (Palo Alto, California)
	Mari Wataya-Kaneda MD, PhD (Osaka, Japón)
	Dra. Patricia M. Witman (Columbus, Ohio)
Copresidente de Nefrología:	Chris Kingswood, MSc, FRCP (Brighton, Inglaterra, Reino Unido)
Copresidente de Nefrología:	Dr. John Bissler (Cincinnati, Ohio)
Comité de Nefrología:	Klemens Budde MD (Berlín, Alemania)
	John Hulbert, MD (Edina, Minnesota)
	Dra. Lisa Guay-Woodford (Washington DC)
	Julian Sampson DM, FRCP, FMedSci (Cardiff, Gales, Reino Unido)
	Dr. Matthias Sauter (Múnich, Alemania)
	Bernard Zonneberg MD, PhD (Utrecht, Países Bajos)
Estructura cerebral, tubérculos y tumores silla:	Sergiusz Józwiak MD, PhD (Varsovia, Polonia)
Comité de estructura cerebral, tubérculos y tumores:	Dra. Ute Bartels, MSc (Toronto, Ontario, Canadá)
	Moncef Berhouma MD (Lyon, Francia)
	Dr. David Neal Franz (Cincinnati, Ohio)
	Dra. Mary Kay Koenig (Houston, Texas)
	Darcy A. Krueger, MD, PhD (Cincinnati, Ohio)
	Dr. E. Steve Roach (Columbus, Ohio)
	Dr. Jonathan Roth (Tel Aviv, Israel)
	Henry Wang, MD, PhD (Rochester, Nueva York)
	Dr. Howard Weiner (Nueva York, Nueva York)
Cátedra de Neumología:	Dr. Francis X. McCormack (Cincinnati, Ohio)

Comité de neumología:	Dr. Khalid Almoosa (Houston, Texas) Dr. Alan Brody (Cincinnati, Ohio) Dr. Charles Burger (Jacksonville, Florida) Vincent Cottin MD (Lyon, Francia) Dra. Geraldine Finlay (Boston, Massachusetts) Jennifer Glass MS (Cincinnati, Ohio) Dra. Elizabeth Petri Henske (Boston, Massachusetts) Dr. Simon Johnson (Nottingham, Inglaterra, Reino Unido) Dr. Robert Kotloff (Filadelfia, Pensilvania) Dr. David Lynch (Denver, Colorado) Joel Moss, MD, PhD (Bethesda, Maryland) Karen Smith MLS (Bethesda, Maryland) Dr. Jay Rhu (Rochester, Minnesota) Ángelo Taveira Da Silva MD, PhD (Bethesda, Maryland)
Cátedra de cardiología:	Dra. Lisa R. Young (Nashville, Tennessee) Timothy Knillans MD (Cincinnati, OH)
Comité de cardiología:	Dr. Robert Hinton (Cincinnati, Ohio) Dr. Ashwin Prakash (Boston, Massachusetts) Dr. Robb Romp (Birmingham, Alabama)
Cátedra de Oftalmología:	Dr. Arun D. Singh (Cleveland, Ohio)
Cátedra de Gastroenterología:	Dr. Ashish DebRoy (Houston, Texas, EE. UU.)
Cátedra de Endocrinología:	Pei-Lung Chen MD, PhD (Taipei, Taiwán)
Cátedra de Integración de Cuidados:	Dr. Steven Sparagana (Dallas, Texas)
Comité de integración asistencial:	Dr. Michael D. Frost (St. Paul, Minnesota)
