



Complejo de esclerosis tuberosa

Sinónimo: Enfermedad de Bourneville

Hope Northrup, MD, FACMG,¹ Mary Kay Koenig, MD,² Deborah A Pearson, PhD,³ y Kit Sing Au, PhD¹

Creado: 13 de julio de 1999; Actualizado: 1 de agosto de 2024.

Resumen

Características clínicas

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) implica anomalías de la piel (máculas hipomelanóticas, lesiones cutáneas en confeti, angiofibromas faciales, placas de piel de tiburón, placas cefálicas fibrosas, fibromas ungueales); cerebro (nódulos subependimarios, tubérculos corticales y astrocitomas subependimarios de células gigantes [SEGA], convulsiones, trastorno neuropsiquiátrico asociado a CET [TAND]); riñones (angiomoliopomas renales benignos, quistes epiteliales, oncocitoma, carcinoma de células renales); corazón (rabdomiomas, arritmias); y pulmones (linfangioleiomiomatosis [LAM], hiperplasia neumocítica micronodular multifocal). Los problemas relacionados con el sistema nervioso central (incluido el TAND) son la principal causa de morbilidad, mientras que la enfermedad renal es la principal causa de mortalidad.

Diagnóstico/pruebas

El diagnóstico clínico de CET se puede establecer en un probando con base en criterios de diagnóstico clínico (presencia de dos características clínicas principales o una característica clínica principal y dos o más características secundarias). El diagnóstico molecular se puede establecer en un probando con una variante patogénica heterocigótica en CET1 o CET2, identificada mediante pruebas genéticas moleculares.

Gestión

Terapias dirigidas: Tratamiento con un inhibidor de mTOR para SEGA agrandados, epilepsia intratable, angiomoliopomas renales de >4 cm, angiomoliopomas renales de rápido crecimiento de >3 cm y LAM. Inhibidores tópicos de mTOR para angiofibromas faciales.

Afiliaciones de los autores: 1 División de Genética Médica, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina McGovern en el Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston (UTHealth); Children's Memorial Hermann Hospital, Houston, Texas; Correo electrónico: hope.northrup@uth.tmc.edu; Correo electrónico: kit-sing.au@uth.tmc.edu. 2 División de Neurología Infantil y Adolescente, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina McGovern en el Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston (UTHealth); Children's Memorial Hermann Hospital, Houston, Texas; Correo electrónico: mary.k.koenig@uth.tmc.edu. 3 Departamento de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, División de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Facultad de Medicina McGovern en el Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston (UTHealth), Houston, Texas; Correo electrónico: deborah.a.pearson@uth.tmc.edu.

Derechos de autor © 1993-2025, Universidad de Washington, Seattle. GeneReviews es una marca registrada de la Universidad de Washington, Seattle. Todos los derechos reservados.

Tratamiento de las manifestaciones: Neurocirugía para el agrandamiento de las SEGA que causa síntomas neurológicos potencialmente mortales. Los tratamientos para las convulsiones incluyen vigabatrina, otros anticonvulsivos, terapia dietética y cirugía para la epilepsia. Derivación a un especialista en neurodesarrollo o a un psiquiatra para TAND; análisis conductual aplicado para el trastorno del espectro autista; consideración de medicación para personas con trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Tratamiento de quistes renales según nefrólogos y cirujanos especialistas. Las opciones de tratamiento secundario para angiomiolipomas renales de >4 cm o angiomiolipomas renales de rápido crecimiento de >3 cm incluyen embolización selectiva seguida de corticosteroides, resección con conservación renal o terapia ablativa. Embolización seguida de corticosteroides para angiomiolipomas renales con hemorragia aguda. Tratamiento del hamartoma astrocítico retiniano según oftalmólogo; tratamiento de angiomiolipomas extrarrenales según cirujano u oncólogo; tratamiento de tumores neuroendocrinos según endocrinólogo, cirujano u oncólogo.

Vigilancia: Examen dermatológico anual detallado. Resonancia magnética cerebral cada uno a tres años en individuos asintomáticos con CET menores de 25 años para monitorear la nueva aparición de SEGA; aquellos con SEGA asintomáticos en la infancia deben continuar con imágenes periódicas en la edad adulta; para aquellos con SEGA grandes o en crecimiento o agrandamiento ventricular que causa SEGA, resonancias magnéticas cerebrales más frecuentes según se considere clínicamente apropiado. Evaluación con un neurólogo para manifestaciones de convulsiones en cada visita; EEG en bebés asintomáticos cada seis semanas hasta los 12 meses de edad, cada tres meses hasta los 24 meses de edad, y en individuos con actividad convulsiva conocida o sospechada según esté clínicamente indicado; video-EEG prolongado en aquellos con sospecha de convulsiones y EEG de rutina normal. Detección de TAND al menos anualmente con evaluación formal integral para TAND en puntos clave del desarrollo. Resonancia magnética abdominal para evaluar la aparición o progresión de angiomiolipoma y enfermedad renal quística cada uno a tres años; evaluar la función renal (tasa de filtración glomerular y presión arterial) al menos anualmente. Ecocardiograma cada uno a tres años en lactantes y niños asintomáticos con rabdomiomas cardíacos hasta que se documente la regresión; ecocardiograma en aquellos con rabdomiomas cardíacos sintomáticos, según lo indique el cardiólogo. Cribado clínico de síntomas de LAM (disnea de esfuerzo y dificultad para respirar) en cada visita en mujeres mayores de 18 años y hombres y mujeres con síntomas respiratorios; TC de alta resolución cada cinco a siete años en mujeres asintomáticas sin quistes pulmonares, comenzando después de los 18 años y continuando hasta la menopausia; para aquellos con enfermedad pulmonar quística relacionada con LAM en la TC, los intervalos de seguimiento se determinan de forma individual. Evaluación oftalmológica anual; pruebas de visión para aquellos en terapia con vigabatrina. Vigilancia de tumores neuroendocrinos, según lo indique el endocrinólogo. Examen dental detallado cada seis meses con radiografías panorámicas a los siete años.

Agentes/circunstancias a evitar: fumar; uso de estrógenos; nefrectomía.

Evaluación de familiares en riesgo: Es adecuado evaluar a los familiares en riesgo mayores y menores aparentemente asintomáticos (incluidos los niños) de un individuo afectado a fin de identificar lo antes posible a aquellos que se beneficiarían de la vigilancia y el tratamiento temprano.

Manejo del embarazo: lo ideal es que la discusión sobre los riesgos y beneficios de usar un determinado medicamento anticonvulsivo durante el embarazo tenga lugar antes de la concepción.

Asesoramiento genético

La esclerosis tuberosa (CET) se hereda de forma autosómica dominante. Aproximadamente un tercio de las personas diagnosticadas con CET tienen un progenitor afectado; dos tercios de las personas con CET presentan el trastorno como resultado de una variante patogénica de novo. Cada hijo de una persona con CET tiene un 50 % de probabilidades de heredar la variante patogénica relacionada con la CET. Si se ha identificado la variante patogénica relacionada con la TSC en un miembro de la familia afectado, es posible realizar pruebas predictivas para los miembros de la familia asintomáticos en riesgo y pruebas genéticas prenatales/preimplantacionales.

Diagnóstico

Se han publicado criterios de diagnóstico clínico consensuados para el complejo de esclerosis tuberosa (TSC) [Northrup et al 2021] ([texto completo](#)).

Hallazgos sugestivos

Se debe sospechar TSC en individuos con una característica clínica principal o dos o más características menores.

Características principales

- Máculas hipomelanóticas (≥ 3 máculas de al menos 5 mm de diámetro)
- Angiofibromas (≥ 3) o placa cefálica fibrosa
- Parche de piel de tiburón
- Ungual fibromas (≥ 2)
- Nódulos subependimarios (SEN) (≥ 2)
- Múltiples tubérculos corticales y/o líneas de migración radial
- Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA)
- Angiomiolipomas renales (≥ 2) (Ver Diagnóstico clínico, * Nota).
- Rabdomioma cardíaco
- Linfangioleiomiomatosis (LAM) (Ver Diagnóstico clínico, * Nota).
- Hamartomas nodulares retinianos múltiples

Características menores

- Lesiones cutáneas en "confeti" (numerosas máculas hipopigmentadas de 1 a 3 mm diseminadas por regiones del cuerpo como brazos y piernas)
- Lesiones óseas escleróticas
- Fosas en el esmalte dental (> 3)
- Intraoral fibromas (≥ 2)
- Quistes renales múltiples (≥ 2)
- Hamartomas extrarrenales
- Parche acrómico retiniano

Establecimiento del diagnóstico

El diagnóstico clínico de TSC se puede establecer en un probando con base en criterios de diagnóstico clínico [Northrup et al., 2021]. El diagnóstico molecular se puede establecer en un probando con una variante patogénica heterocigótica en TSC1 o TSC2, identificada mediante pruebas genéticas moleculares.

Diagnóstico clínico

Se puede establecer un diagnóstico clínico definitivo de TSC en un probando con dos características principales (ver * Nota) o una característica principal con dos o más características menores (ver Hallazgos sugestivos).

*

Nota: La combinación de LAM y angiomiolipomas renales sin características adicionales no cumple los criterios de diagnóstico clínico para un diagnóstico definitivo.

Diagnóstico molecular

El diagnóstico molecular de TSC se establece en un probando con una variante patogénica heterocigótica (o probablemente patogénica) en TSC1 o TSC2 identificada mediante pruebas genéticas moleculares (ver Tabla 1).

Nota: (1) Las manifestaciones clínicas de la CET se desarrollan con el tiempo; por lo tanto, la identificación de una variante patogénica de TSC1 o TSC2 es suficiente para establecer el diagnóstico [Northrup et al., 2021]. (2) Según las directrices de interpretación de variantes del ACMG/AMP, los términos «variante patogénica» y «variante patogénica probable» son sinónimos en el ámbito clínico, lo que significa que ambos se consideran diagnósticos y pueden utilizarse para la toma de decisiones clínicas [Richards et al., 2015]. Se entiende que la referencia a «variantes patogénicas» en este GeneReview incluye las variantes patogénicas probables. (3) La identificación de una variante heterocigótica de significado incierto (VUS) de TSC1 o TSC2 no establece ni descarta el diagnóstico.

Los enfoques de pruebas genéticas moleculares pueden incluir pruebas genéticas concurrentes o el uso de un panel multigénico:

- Pruebas genéticas concurrentes. Realice análisis de secuencias y análisis de delección/duplicación dirigidos a genes. TSC1 y TSC2.

Nota: Si no se identifica una variante patogénica, se debe considerar la posibilidad de mosaicismo somático para una variante patogénica [Peron et al., 2018; Klonowska et al., 2023]. Se justifican las pruebas de ADN de otros tejidos (p. ej., tumores, saliva, piel o folículos pilosos) cuando se sospecha mosaicismo somático y las pruebas genéticas moleculares de rutina no han identificado una variante patogénica. Se requiere una secuenciación de alta cobertura para identificar variantes en mosaico con baja frecuencia alélica. Si se sospecha que una variante de uso variable (VUS) afecta el empalme, se debe considerar la secuenciación del ARNm. Para obtener más información sobre el mosaicismo somático como causa de CET, haga clic [aquí](#). (pdf).

- Se puede considerar un panel multigénico que incluya TSC1, TSC2 y otros genes de interés (ver Diagnóstico diferencial) para identificar la causa genética cuando el diagnóstico de TSC es menos seguro con el fin de limitar la identificación de variantes de significado incierto y variantes patogénicas en genes que no explican el fenotipo subyacente. Nota: (1) Los genes incluidos en el panel y la sensibilidad diagnóstica de las pruebas utilizadas para cada gen varían según el laboratorio y es probable que cambien con el tiempo. (2) Algunos paneles multigénicos pueden incluir genes no asociados con la afección discutida en este GeneReview. (3) En algunos laboratorios, las opciones de panel pueden incluir un panel diseñado a medida por el laboratorio y/o un análisis de exoma personalizado centrado en el fenotipo que incluye genes especificados por el clínico. (4) Los métodos utilizados en un panel pueden incluir análisis de secuencia, análisis de delección/duplicación y/u otras pruebas no basadas en secuenciación. Para este trastorno se recomienda un panel multigénico que también incluya análisis de delección/duplicación (ver Tabla 1).

Para obtener una introducción a los paneles multigénicos, haga clic [aquí](#). Puede encontrar información más detallada para los médicos que solicitan pruebas genéticas [aquí](#).

Tabla 1. Pruebas genéticas moleculares utilizadas en el complejo de esclerosis tuberosa

Gen 1, 2	Proporción de TSC Atribuido a patógenos Variantes en el gen	Método	Proporción de variantes patógenas 3 identificadas por método	
			Casos familiares	Casos simplex 4
TSC1	~25% 5	Análisis de secuencias 6, 7	~9,8%	~15,5%
		Eliminación dirigida a genes/ análisis de duplicación 8	~0,1%	~0,5%
TSC2	~70% 5	Análisis de secuencia 6	13,8%	~53%
		Eliminación dirigida a genes/ análisis de duplicación 8	~0,2% 9	~2% 9

Tabla 1. continuación de la página anterior.

Gen 1, 2	Proporción de TSC Atribuido a patógenos Variantes en el gen	Método	Proporción de variantes patógenas 3 identificadas por método	
			Casos familiares	Casos simplex 4
Desconocido	~5% 10, 11	ESO		

- TSC = complejo de esclerosis tuberosa
- Los genes se enumeran en orden alfabético.
 - Véase la Tabla A. Genes y bases de datos para el locus cromosómico y la proteína.
 - Consulte Genética molecular para obtener información sobre las variantes detectadas en estos genes.
 - Caso simplex = ocurrencia única en una familia
 - De los más de 10 000 individuos con TSC en quienes se han identificado variantes patogénicas, ~26 % de los probandos tenían una variante patogénica en TSC1 y ~74 % tenían una variante patogénica en TSC2 [Sancak et al 2005, Au et al 2007, Tyburczy et al 2015, Peron et al 2018] (ver Tabla A, bases de datos de TSC).
 - El análisis de secuencias detecta variantes benignas, probablemente benignas, de significado incierto, probablemente patógenas o patógenas. Las variantes pueden incluir mutaciones sin sentido, mutaciones sin sentido y variantes en sitios de empalme, así como pequeñas deleciones/inserciones intragénicas; por lo general, no se detectan deleciones/ duplicaciones de exones ni de genes completos. Para conocer los aspectos a considerar en la interpretación de los resultados del análisis de secuencias, haga clic [aquí](#).
 - Las variantes patógenas de TSC1 son principalmente pequeñas deleciones e inserciones y variantes sin sentido patógenas detectadas mediante análisis de secuencia.
 - El análisis de deleciones/duplicaciones dirigido a genes detecta deleciones o duplicaciones intragénicas. Los métodos utilizados pueden incluir diversas técnicas, como la PCR cuantitativa, la PCR de largo alcance, la amplificación de sondas dependiente de ligación múltiple (MLPA) y un microarreglo dirigido a genes diseñado para detectar deleciones o duplicaciones de un solo exón.
 - Las variantes patogénicas de TSC2 incluyen una cantidad significativa de deleciones y reordenamientos grandes (de exones y de genes completos) que no se pueden detectar mediante el análisis de secuencia de exones y, por lo tanto, requieren un análisis de delección/duplicación dirigido al gen para su detección.
 - Sancak et al [2005], Au et al [2007], Kwiatkowski [2010], Peron et al [2018] (Ver Tabla A, bases de datos de LOVD TSC).
 - Al inferir de la tasa de detección del 5% para mosaicismo somático [Kozlowski et al 2007, Qin et al 2010] entre el 15% de individuos con CET que no tienen una variante patogénica identificada en pruebas genéticas moleculares de TSC1 o TSC2, los autores concluyen que al menos el 1% de las personas con CET tienen mosaicismo somático para una variante patogénica TSC1 o TSC2 [H Northrup, MK Koenig, DA Pearson y KS Au, observación personal].

Características clínicas

Descripción clínica

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) afecta principalmente a la piel, el cerebro, los riñones, el corazón y los pulmones (véase la Tabla 2), aunque cualquier sistema orgánico puede verse afectado. Los problemas relacionados con el sistema nervioso central (SNC) (incluido el trastorno neuropsiquiátrico asociado a la CET [TAND]) son la principal causa de morbilidad, mientras que la enfermedad renal es la principal causa de mortalidad [Amin et al., 2017; Canevini et al., 2018; de Vries et al., 2018; Lu et al., 2018]. El CET presenta variabilidad interfamiliar e intrafamiliar.

Tabla 2. Complejo de esclerosis tuberosa: frecuencia de características seleccionadas

Característica	% de personas con comentario destacado	
lesiones cutáneas	~100%	Máculas hipomelanóticas, lesiones cutáneas en "confeti", angiofibromas faciales, placas de piel de tiburón, placas cefálicas fibrosas, fibromas ungueales

Tabla 2. continuación de la página anterior.

Característica		% de personas con comentario destacado	
Manifestaciones del SNC	Nódulos subependimarios	~80% 1	
	Tubérculos corticales	~80%	
	Astrocitoma subependimario de células gigantes	25% 1	
	convulsiones	~80%	
	Trastorno neuropsiquiátrico asociado a TSC >90%		Dificultades conductuales, psiquiátricas, intelectuales, académicas, neuropsicológicas y psicosociales
lesiones renales	Angiomiolipoma renal benigno	70%	
	quistes epiteliales	20%-30%	
	carcinoma de células renales	<3%	
Rabdomiomas cardíacos		47%-67%	
Linfangioleiomiomatosis		Hasta el 80% de las mujeres	
lesiones de retina		30%-50%	

SNC = sistema nervioso central; CET = complejo de esclerosis tuberosa

1. Kochare et al [2014], Kingswood et al [2017]

Piel

La piel se ve afectada en prácticamente el 100% de las personas con CET. Las lesiones cutáneas incluyen máculas hipomelanóticas (aproximadamente el 90% de las personas), lesiones cutáneas en "confeti" (su frecuencia varía considerablemente, desde el 3% en niños hasta ≤58% en el total), angiofibromas faciales (aproximadamente el 75%), placas de piel de tiburón (aproximadamente el 50%), placas cefálicas fibrosas y fibromas ungueales (aproximadamente el 20% en el total, pero ≤80% en adultos mayores afectados). Entre las lesiones cutáneas, los angiofibromas faciales son los que causan mayor desfiguración. Ninguna de estas lesiones cutáneas provoca problemas médicos graves [Teng et al., 2014; Nguyen et al., 2014].

Sistema nervioso central (SNC)

Las lesiones cerebrales de la CET, incluyendo los nódulos subependimarios (SEN) y los tubérculos corticales, se presentan en aproximadamente el 80 % de los individuos afectados, y los astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA) se desarrollan en hasta el 25 % de todos los individuos con CET [Kochare et al., 2014; Kingswood et al., 2017]. Las personas con SEGA que presenten deterioro agudo debido a hidrocefalia obstructiva deben someterse a tratamiento quirúrgico urgente para su SEGA.

Las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas con un equipo quirúrgico experimentado pueden reducir la morbilidad y la mortalidad. En el caso de tumores grandes, puede ser necesario el tratamiento de la hidrocefalia mediante derivación de líquido cefalorraquídeo (LCR), como un drenaje ventricular temporal o una derivación ventriculoperitoneal. El tratamiento con inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) es la principal terapia recomendada para los SEGA en crecimiento o grandes, aquellos que causan síntomas leves a moderados, como la ventriculomegalia asintomática, las personas que no son candidatas a cirugía y quienes prefieren el tratamiento médico a la cirugía. El ensayo clínico EXIST-1 reveló que el tratamiento con everolimus resultó en una reducción >30% del volumen de SEGA en el 65%-79% de los pacientes. Este efecto se mantuvo hasta tres años [Krueger et al., 2013a]. Un pronóstico óptimo se asocia con la detección y el tratamiento tempranos.

convulsiones

Más del 80% de las personas con CET presentan convulsiones, y la mayoría presenta características de convulsiones focales o de inicio parcial. Hasta el 75% de las personas afectadas desarrollan convulsiones antes de los dos años; se debe capacitar a los cuidadores para que reconozcan las convulsiones, especialmente cuando no están presentes en el momento del diagnóstico. Dos tercios de las personas con CET presentan epilepsia farmacorresistente. Los retrasos en el desarrollo, el trastorno del espectro autista y los trastornos psiquiátricos muestran una fuerte asociación con la epilepsia de inicio temprano y farmacorresistente.

El reconocimiento y control tempranos de las convulsiones se correlacionan estrechamente con una mejora en el desarrollo y los resultados neurológicos en bebés con CET. La actividad epileptiforme en el EEG puede predecir el desarrollo de epilepsia; el tratamiento preventivo con vigabatrina, antes del inicio de las convulsiones clínicas, puede prevenir los espasmos infantiles o retrasar su aparición. Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento preventivo con vigabatrina mejore los resultados neurológicos o del desarrollo en comparación con la detección y control tempranos de las convulsiones clínicas por sí solo.

Trastorno neuropsiquiátrico asociado a la TSC (TAND)

TAND se refiere a las manifestaciones funcionales y clínicas interrelacionadas de disfunción cerebral comunes en personas con CET, incluyendo dificultades conductuales, psiquiátricas, intelectuales, académicas, neuropsicológicas y psicosociales [de Vries 2010a]. Estudios recientes han proporcionado grupos de TAND más precisos que incluyen problemas en las áreas de escolaridad, neuropsicología, trastornos del espectro autista, comportamiento desregulado, comportamiento hiperactivo/impulsivo, estado de ánimo/ansiedad y alimentación/sueño [de Vries et al 2020b, de Vries et al 2021]. Aunque más del 90 % de los niños y adultos con CET experimentarán uno o más TAND a lo largo de su vida, solo el 20 % recibe evaluación e intervención para ellos [Krueger 2013, de Vries et al 2015, Alperin et al 2021, de Vries et al 2021, Marcinkowska et al 2022]. La presencia de TAND se ha asociado estrechamente con el pronóstico clínico y la calidad de vida [Krueger 2013]. Si no se aborda, la TAND contribuye significativamente a un pronóstico desfavorable [Lennert et al 2013, Rentz et al 2015].

Trastorno del espectro autista (TEA). Las personas con TSC presentan un alto riesgo de TEA, con una prevalencia estimada del 16 % al 61 % [Gillberg et al., 1994; Bolton et al., 2002; Wong, 2006; de Vries et al., 2007; Chung et al., 2011; Numis et al., 2011; Spurling Jeste et al., 2014; Kingswood et al., 2017; Zwaigenbaum et al., 2021]. Los signos de TEA en personas con TSC aparecen a partir de los nueve meses de edad [McDonald et al., 2017]. La clasificación del TEA a los 12 meses predijo su confirmación a los dos años de edad mediante la Escala de Observación Diagnóstica del Autismo, Segunda Edición (ADOS-2) [Capal et al., 2017b]. Los comportamientos específicos que más probablemente distinguen a un bebé con TSC que desarrollará TEA son la calidad de las propuestas sociales, las expresiones faciales y los intereses y comportamientos repetitivos anormales [Capal et al., 2021]. Las personas con TSC que presentan SEGA tienen casi el doble de probabilidades de padecer TEA [Kothare et al., 2014], y se ha descubierto que el tratamiento con everolimus reduce el tamaño de SEGA, las convulsiones y las características del TEA [Hwang et al., 2016, Kilincaslan et al., 2017]. Se han observado deterioros neurofuncionales estrechamente asociados con el TEA, incluyendo vías lingüísticas deterioradas [Lewis et al., 2013] y procesamiento facial atípico [Spurling Jeste et al., 2014, Scherrer et al., 2020], en personas con TSC. Además, los tubérculos que afectan al giro fusiforme (implicado en la información visual de alto orden, incluyendo el procesamiento facial) proporcionan un riesgo 3,7 veces mayor de desarrollar TEA [Cohen et al 2023]. Los niños con TSC y TEA tienen un mayor riesgo de deterioro cognitivo global que los niños con TSC que no tienen TEA [Jeste et al 2008]; los niños con TSC y TEA también tienen un mayor riesgo de tener discapacidad intelectual que los niños con TEA idiopático [Mitchell et al 2022]. Se ha encontrado que el perfil de TEA en niños pequeños con TSC tiene una "convergencia completa" con los niños pequeños con TEA no sindrómico [Jeste et al 2016]. Los niños con TSC tienen un mayor riesgo de TEA que las mujeres [de Vries et al 2020a]. En niños con TSC, el TEA se ha asociado con una mayor tasa de trastornos del sueño en comparación con los niños con TSC que no tienen TEA [Moavero et al 2022]. Sin embargo, los problemas de sueño son más frecuentes en la población con CET en general que en la población pediátrica general [Zambrelli et al., 2021]. También se ha observado que niveles más altos de manifestaciones de TEA en niños con CET se asocian con mayores niveles de angustia familiar [Uematsu et al., 2020].

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es otra afección común (y potencialmente gravemente debilitante) estrechamente asociada con la CET. Se estima que la prevalencia del TDAH en personas con CET oscila entre el 21 % y el 52 % [Gillberg et al., 1994; Prather y de Vries, 2004; Muzykewicz et al., 2007; Kopp et al., 2008; Chung et al., 2011; Kingswood et al., 2017; Ding et al., 2021]. También se han observado déficits de atención (en particular, en la ejecución de dos tareas), flexibilidad cognitiva y memoria en estudios neuropsicológicos de niños y adultos con CET [Ridler et al., 2007; de Vries et al., 2009; Tierney et al., 2011; Curatolo et al., 2015; de Vries et al., 2015].

Deterioro cognitivo y del aprendizaje. Las personas con TSC tienen un alto riesgo de tener discapacidad intelectual, con tasas de prevalencia estimadas entre el 44% y el 64% [Joinson et al 2003, Goh et al 2005, van Eeghen et al 2012a]. Aproximadamente el 36%-58% de los niños con TSC tienen dificultades académicas graves (p. ej., discapacidades de aprendizaje) que requieren intervención [de Vries 2010b, Curatolo et al 2015, Kingswood et al 2017]. Incluso los niños pequeños con TSC presentan preocupaciones TAND, así como retrasos en el lenguaje [McDonald et al 2024]; los retrasos en el lenguaje a los 12 meses de edad se asocian con un mayor riesgo de un diagnóstico de TEA a los 36 meses de edad [Schoenberger et al 2020]. No se han encontrado diferencias significativas de edad o sexo para las preocupaciones académicas o los déficits neuropsicológicos [de Vries et al 2020a].

El riesgo de deterioro cognitivo y del aprendizaje aumenta significativamente si no se controla la actividad convulsiva. Diversas investigaciones han demostrado que un historial de espasmos infantiles o un control deficiente de las convulsiones en general se asocia con una menor capacidad intelectual [Joinson et al., 2003; Goh et al., 2005; Bolton et al., 2015; Capal et al., 2017a; Wu et al., 2019; Gupta et al., 2020]. En una muestra pequeña (n=6), se encontró una relación drástica entre la actividad convulsiva y el deterioro intelectual [Humphrey et al., 2014]; el coeficiente intelectual (CI) estimado disminuyó de 92 (antes de los espasmos infantiles) a 73 (si la duración de los espasmos infantiles era <1 mes) y a 62 (si la duración de los espasmos infantiles era >1 mes). Estudios más amplios también han descubierto que la epilepsia relacionada con la TSC está asociada con un mayor riesgo de discapacidad intelectual, y que el riesgo de discapacidad intelectual grave está asociado con la aparición de la epilepsia antes de los dos años de edad [Gupta et al 2020, Marcinkowska et al 2022].

Las conductas disruptivas y los problemas emocionales constituyen otro conjunto de afecciones debilitantes asociadas con la CET. Se ha observado agresión en muchas personas con CET (13%-58%) [de Vries et al., 2007; Kopp et al., 2008; Staley et al., 2008; Chung et al., 2011; Eden et al., 2014; Kingswood et al., 2017; Wilde et al., 2017], así como conductas autolesivas (27%-41%) [de Vries et al., 2007; Eden et al., 2014; Wilde et al., 2017]. Incluso después de controlar la discapacidad intelectual, la CET relacionada con TSC2 se asoció con una mayor tasa de conductas autolesivas [de Vries et al., 2020a].

Las personas con TSC también tienen un alto riesgo de sufrir ansiedad (9%-48%) [de Vries et al 2007, Muzykewicz et al 2007, Kopp et al 2008, Chung et al 2011, Kingswood et al 2017] y depresión (6%-43%) [de Vries et al 2015, Kingswood et al 2017].

Dado que las preocupaciones neuropsiquiátricas son más frecuentes en personas con CET y que muchos niños y adultos con CET presentan múltiples preocupaciones neuropsiquiátricas [Toldo et al., 2019; Ding et al., 2021; Marcinkowska et al., 2022], se han desarrollado recomendaciones de consenso internacional para el diagnóstico y tratamiento de la TAND [de Vries et al., 2023]. Las recomendaciones específicas incluyen el seguimiento de por vida para detectar la aparición de la TAND, con pruebas de detección al menos una vez al año y la derivación para el seguimiento adecuado. Los componentes clave de un plan de intervención para la TAND incluyen reconocer el impacto de los problemas de salud física y el importante papel de los cuidadores y las familias.

Riñones

La enfermedad renal es la principal causa de muerte precoz (50 %) en personas con CET [Amin et al., 2017]. Se estima que el 80 % de los niños con CET presentan una lesión renal identificable a una edad media de 10,5 años [Ewalt et al., 1998].

En el TSC se producen cinco lesiones renales diferentes: angiomiolipoma renal benigno (AML; 70% de los individuos afectados); quistes epiteliales (20%-30%) [Sancak et al 2005, Au et al 2007]; oncocitoma (hamartoma adenomatoso benigno) (<1%); AML malignos (<1%); y carcinoma de células renales (RCC; <3%) [Patel et al 2005].

Las leucemias mieloide agudas (LMA) renales benignas se componen de vasos sanguíneos anormales, láminas de músculo liso y tejido adiposo maduro. En niños, las LMA renales benignas tienden a aumentar de tamaño o número con el tiempo. Pueden causar hemorragias potencialmente mortales y reemplazar el parénquima renal, lo que deriva en enfermedad renal terminal (ERT).

Los quistes renales presentan un revestimiento epitelial de células eosinofílicas hipertróficas e hiperplásicas. Algunos individuos afectados presentan características tanto de CET causadas por la delección de TSC2 como de [enfermedad renal poliquística autosómica dominante](#). (PQRAD) causada por la delección de PKD1. En estos individuos, el agrandamiento progresivo de los quistes puede comprimir

parénquima funcional y conducir a enfermedad renal crónica terminal (ESKD) [Martignoni et al 2002]. Las personas con el síndrome de delección del gen contiguo TSC2/PKD1 también corren el riesgo de desarrollar complicaciones de la PQRAD, que incluyen lesiones quísticas en otros órganos (p. ej., el hígado) y aneurismas de Berry.

Las leucemias mieloide agudas (LMA) y el carcinoma de células renales (CCR) malignos pueden ser mortales. Aunque poco frecuentes, estos dos tumores son mucho más comunes en personas con CET que en la población general [Pea et al., 1998]. Se estima que entre el 2 % y el 5 % de las personas con CET desarrollarán CCR. La edad típica de diagnóstico de CCR en personas con CET es de 28 a 30 años, mucho antes que la edad de diagnóstico de CCR esporádico [Crino et al., 2006; Borkowska et al., 2011]. Nota: Las técnicas de imagen habituales pueden no distinguir entre las LMA renales con bajo contenido de grasa y el CCR. Se recomienda la tinción inmunológica para el anticuerpo HMB-45 en las LMA y la citoqueratina en el CCR para distinguir estos tumores.

Corazón

Los rabdomiomas cardíacos están presentes en aproximadamente el 50 % de las personas con CET [Kocabaş et al., 2013; Ebrahimi-Fakhari et al., 2018]. Se ha documentado que estos tumores remiten con el tiempo y finalmente desaparecen. Los rabdomiomas cardíacos suelen alcanzar su mayor tamaño durante el período neonatal. Si no se produce obstrucción del flujo cardíaco al nacer, es poco probable que la persona presente problemas de salud derivados de estos tumores posteriormente, con la excepción de algunas personas que desarrollan arritmias. Se postula que las arritmias cardíacas se deben a los restos de células persistentes que quedan tras la regresión de los rabdomiomas. Los rabdomiomas cardíacos con obstrucción del flujo de salida [Chen et al 2021, Nespoli et al 2021, Tsuchihashi et al 2021] y arritmias cardíacas [Öztunç et al 2015, Ninic et al 2017, Silva-Sánchez et al 2021] se han tratado con éxito con inhibidores de mTOR.

Pulmón

La linfangioleiomiomatosis (LAM) del pulmón afecta principalmente a las mujeres y se ha estimado que se presenta en aproximadamente el 30% al 40% de las mujeres con CET; sin embargo, un estudio sugirió que el diagnóstico de LAM depende de la edad y se presenta en hasta el 80% de las mujeres con CET a los 40 años [Henske et al 2016]. Hallazgos quísticos
Se observan LAM compatibles con TSC en el 10%-12% de los varones con TSC [Northrup et al 2013]. La LAM no relacionada con TSC es rara.

La edad media de diagnóstico de LAM en personas con CET es de 28 años. Las personas con LAM asociada a CET pueden presentar disnea o hemoptisis [Taveira-DaSilva et al., 2015]. Las radiografías de tórax revelan una disnea difusa.

El patrón reticular y el examen por TC muestran cambios intersticiales difusos con infiltrados y cambios quísticos.

Las personas con LAM pueden presentar neumotórax y quilotórax. Solo entre el 5 % y el 10 % de las mujeres con LAM relacionada con CET desarrollan insuficiencia respiratoria [Henske et al., 2016].

La hiperplasia neumocítica micronodular multifocal (HPMM) se caracteriza por proliferaciones nodulares múltiples de neumocitos tipo II. Si bien no se conocen las consecuencias pronósticas ni fisiológicas de la HPMM, se han descrito al menos dos casos de insuficiencia respiratoria asociada a la HPMM [Cancellieri et al., 2002; Kobashi et al., 2008]. Se desconoce la prevalencia precisa de la HPMM en personas con CET, pero podría alcanzar el 40-58 % [Franz et al., 2001; Muzykewicz et al., 2009]. Hombres y mujeres tienen la misma probabilidad de presentar HPMM, y puede presentarse con o sin LAM. La HPMM puede confundirse con la hiperplasia adenomatosa atípica, una lesión premaligna que no se asocia claramente con la CET.

Ojos

Las lesiones retinianas de la CET incluyen hamartomas (lesiones elevadas en morera o lesiones en placa), observados en el 34 % de los individuos con CET [Öhnell et al., 2024]. Estas lesiones son relativamente poco frecuentes en la población general; una serie de casos de 3573 recién nacidos a término sanos identificó solo dos lactantes con hamartomas retinianos [Li et al., 2013].

Se han observado parches acróxicos (similares a las lesiones cutáneas hipopigmentadas) en el 34 % de las personas con CET, mientras que la incidencia en la población general es de 1:20 000 [Öhnell et al 2024].

Extrarenal AMLs

Se han reportado leucemia mieloide aguda (LMA) extrarrenal, incluyendo hepática y pancreática. Se reportan LMA hepáticas en el 10-15 % de las personas con CET y se observan con mayor frecuencia en personas que también presentan LMA renal [Black et al., 2012; Jóźwiak et al., 2018].

Tumores neuroendocrinos (TNE)

Se han identificado cada vez más NET pancreáticos funcionales y no funcionales en personas con CET debido a la vigilancia recomendada mediante resonancia magnética abdominal en estas personas [Krueger et al., 2013b]. Los NET pancreáticos funcionales más comunes reportados en personas con CET son insulinomas, pero también se han descrito gastrinomas, glucagonomas, ACTHomas y GHomas. También hay un número creciente de reportes de NET no funcionales, siendo los NET pancreáticos los más comunes [Mowrey et al., 2021; Evans et al., 2022]. Los NET pancreáticos relacionados con CET se presentan más tempranamente; no hay evidencia clara de que sean más agresivos que los NET pancreáticos esporádicos [Arya et al., 2023]. Se han descrito NET pancreáticos no funcionales malignos y recurrentes en asociación con CET [Mowrey et al., 2021; Sauter et al., 2021]. Se ha observado que los NET pancreáticos se asocian con mayor frecuencia a variantes patogénicas de TSC2 [Mowrey et al., 2021]. Con base en los datos actuales, se recomienda la vigilancia y el tratamiento estándar para los NET pancreáticos no funcionales asociados a TSC [Arya et al., 2023].

Lesiones óseas escleróticas

Las lesiones óseas escleróticas son comunes en personas con CET. En un estudio, 51/70 (73%) niños con CET que se sometieron a imágenes abdominales presentaron lesiones óseas escleróticas. Estas lesiones se detectaron con mucha mayor frecuencia después de que las imágenes de vigilancia del abdomen y los pulmones se convirtieran en el tratamiento estándar para personas con CET. Las lesiones óseas escleróticas en la CET se observan comúnmente en los elementos vertebrales posteriores y aumentan de tamaño y número con el tiempo [Boronat et al., 2016]. Aunque las lesiones óseas escleróticas se incluyen en los criterios diagnósticos de la CET, no causan ningún problema médico [Boronat y Barber, 2018; Northrup et al., 2021].

Manifestaciones orales y dentales

Se observan múltiples hallazgos dentales en personas con CET; los dos más comunes son las picaduras dentales y los fibromas intraorales. Las picaduras dentales (pequeñas depresiones en el esmalte dental) aumentan la susceptibilidad a la formación de caries. Los fibromas intraorales suelen observarse en las superficies gingivales.

Por lo general, ocurren después de un traumatismo oral o como efecto secundario de algunos medicamentos anticonvulsivos [Teng et al 2014].

Correlaciones fenotípicas por gen

Las variantes patogénicas de TSC2 se asocian con un fenotipo más grave que las variantes patogénicas de TSC1. Un mayor porcentaje de individuos con características más graves de CET presenta una variante patogénica de novo de TSC2 que una variante patogénica de novo de TSC1 [Au et al., 2007]. Los individuos que representan casos simples (es decir, una sola ocurrencia en una familia) tienen mayor probabilidad de presentar una variante patogénica de TSC2, mientras que aquellos con CET familiar presentan una proporción casi igual de variantes patogénicas de TSC1 y TSC2 [Peron et al., 2018].

Las personas con una variante patogénica TSC2 tienen un mayor riesgo de:

- Aumento del número de leucemia mieloide aguda renal (>4) (P = 0,044) [Luo et al 2022], angiomiolipoma renal (P = 0,006) [Ng et al 2022] y neoplasia maligna renal [Yang et al 2014];
- Retrasos significativos en el desarrollo a los 24 meses de edad [Farach et al 2019], discapacidad intelectual (P <0,001) [Ng et al 2022], coeficiente intelectual bajo [Numis et al 2011], TEA y espasmos infantiles [Numis et al 2011];
- Rabdomiomas cardíacos (P = 0,004) [Ng et al 2022];
- Angiofibromas faciales (P=0,026) [Ng et al 2022].

Correlaciones genotipo-fenotipo

TSC2

- Las hembras con variantes patógenas en el extremo carboxiterminal de la tuberina, el producto del gen TSC2 , pueden tener una mayor incidencia y/o gravedad de LAM [Strizheva et al 2001].
- Algunas variantes sin sentido patógenas de TSC2 , incluidas, entre otras, p.Arg622Trp, p.Arg905Gln, p.Ser1036Pro, p.Arg1200Trp, p.Gln1503Pro, p.Gly1579Ser, p.Arg1713His y c.4255_4256delCA (véase la Tabla 8) se asocian con una enfermedad más leve [Khare et al., 2001; O'Connor et al., 2003; Mayer et al., 2004; Jansen et al., 2006; Wentink et al., 2012; Farach et al., 2017; Fox et al., 2017; Farach et al., 2023]. Muchas de las variantes patogénicas asociadas con una enfermedad más leve se han identificado en personas con antecedentes familiares de CET.
- La enfermedad quística renal puede ser más grave en individuos con pequeñas variantes patogénicas de TSC2 (inserciones de uno o pocos pares de bases, delecciones y variantes de un solo nucleótido).

Penetrancia

La penetrancia del TSC parece ser del 100%. Se han reportado casos raros de aparente falta de penetrancia; sin embargo, estudios moleculares revelaron la presencia de dos variantes patogénicas diferentes en la familia y mosaicismo gonadal en otras [Connor et al., 1986; Webb y Osborne, 1991; Rose et al., 1999].

Nomenclatura

Los términos utilizados en el pasado para describir hallazgos en TSC que ahora están obsoletos o son inadecuados, pero que aún no se han eliminado de la literatura médica, incluyen los siguientes:

- Adenoma sebáceo. Anteriormente se usaba para describir lesiones faciales que ahora se caracterizan mejor como faciales. angiofibromas porque las lesiones no tienen elementos "sebáceos"
- Miomas. Se sustituyeron por los términos más precisos "rabdomiomas cardíacos" y "tubérculos corticales".
- Manchas blancas en hoja de fresno. Anteriormente se usaba para describir las máculas hipopigmentadas; ahora se desaconseja su uso porque pueden tener cualquier forma o tamaño. Las máculas hipopigmentadas de cierto tamaño y forma no son indicativas de CET.
- Epiloia. Se utiliza para describir a personas con CET y epilepsia.

Predominio

La incidencia de TSC puede ser de hasta 1:5.800 nacidos vivos [Osborne et al 1991], pero generalmente se estima entre 1:6.000 y 1:10.000 nacidos vivos [Northrup et al 2021].

Trastornos genéticamente relacionados (alélicos)

No se conocen otros fenotipos además de los analizados en este GeneReview que estén asociados con variantes patogénicas de la línea germinal en TSC1 o TSC2.

Síndrome de delección génica contigua TSC2/PKD1 . Se ha descrito un síndrome de delección génica contigua en el que PKD1 y el gen TSC2 adyacente se ven alterados por delección [Consugar et al., 2008]. En individuos con este síndrome, el fenotipo del complejo de esclerosis tuberosa (TSC) y la [enfermedad renal poliquística autosómica dominante](#) grave. Generalmente es evidente en el útero o se diagnostica en la infancia.

Los tumores esporádicos (incluidos los SEGA, las LMA renales, los rabdomiomas cardíacos, los LAM pulmonares, los tumores de células epitelioides perivasculares, los carcinomas uroteliales y los carcinomas hepatocelulares) que se presentan como tumores únicos en ausencia de otros hallazgos de CET pueden contener una variante somática en TSC1 o TSC2 que no está presente en la línea germinal. En estas circunstancias, la predisposición a estos tumores no es hereditaria. Un estudio sobre tumores únicos aislados...

Se encontró que 10/12 de los AML hepáticos tenían una variante patogénica TSC2 somática de baja frecuencia de alelos [Giannikou et al 2023].

Diagnóstico diferencial

Muchas de las características del complejo de esclerosis tuberosa (ET) no son específicas y pueden observarse como hallazgos aislados o como una característica de otra afección.

Hallazgos en la piel

- Se han observado máculas hipopigmentadas en el 0,8% de los recién nacidos en algunos estudios y en la mayoría Los individuos no tienen relevancia médica [Alper y Holmes, 1983]. Un estudio de Vanderhooft et al. [1996] determinó que es mucho más probable observar tres o más máculas hipopigmentadas en un individuo con diagnóstico de CET. Otras afecciones con máculas hipopigmentadas como parte del fenotipo incluyen vitiligo, nevo despigmentado, nevo anémico, piebaldismo y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Los hallazgos asociados generalmente permiten diferenciar estas afecciones de la CET.

- Angiofibromas. Un solo angiofibroma facial o incluso dos no son diagnósticos de TSC (ver Clínica). Diagnóstico). En el examen físico, acné vulgar, acné rosácea o tricoepitelioma múltiple (ver Síndrome cutáneo CYLD , [Tabla 3](#)) pueden confundirse con angiofibromas, pero la biopsia los distingue fácilmente.

La placa de piel de tiburón de la CET es bastante específica en cuanto a su ubicación y apariencia. Debe distinguirse del "nevo de tejido conectivo", que abarca diversas lesiones cutáneas con exceso de tejido conectivo dérmico que no necesariamente se asocian con la CET.

- Los fibromas ungueales pueden ser resultado de un traumatismo, pero generalmente los fibromas ungueales traumáticos son lesiones únicas y Su presencia puede explicarse (p. ej., por una forma particular de sostener un palo de golf). Los fibromas ungueales deben distinguirse de los quistes de inclusión epitelial, la verruga vulgar y la fibromatosis digital infantil.

Los quistes renales simples son comunes en la población general, se observan en el 25% de los individuos mayores de 40 años y en el 50% de los individuos mayores de 50 años, pero son poco comunes en individuos menores de 30 años (ver [StatPearls](#)).

Los angiomiolipomas renales (AML) son tumores poco frecuentes que pueden presentarse en personas sin otras manifestaciones clínicas de CET. Los AML esporádicos pueden presentar pérdida de heterocigosidad para TSC2, lo que lleva a la conclusión de que se producen como resultado de la pérdida de la función de TSC2 en personas sin CET (véase Trastornos Genéticamente Relacionados, Tumores Esporádicos).

Linfangioleiomiomatosis (LAM). Algunas mujeres con LAM también presentan leucemia mieloide aguda (LMA) renal benigna, pero sin otras características de CET. Estas mujeres no transmiten la CET ni la LAM a sus hijos. Las mujeres con LAM y LMA renal benigna que no presentan otras características de CET no cumplen los criterios diagnósticos de CET [Northrup et al., 2021].

Rabdomiomas cardíacos. Se estima que entre el 90 % y el 95 % de los bebés con diagnóstico prenatal de dos o más rabdomiomas cardíacos presentarán CET. La presencia de múltiples rabdomiomas cardíacos puede ser un hallazgo esporádico aislado, pero esto es poco frecuente (véase Trastornos Genéticamente Relacionados, Tumores Esporádicos).

Genes de interés en el diagnóstico diferencial del complejo de esclerosis tuberosa

Tabla 3. Genes de interés en el diagnóstico diferencial del complejo de esclerosis tuberosa

Sistema	Trastorno genético	Modo de herencia	Características del trastorno	Características distintivas	
			Superposición con TSC		
Piel	Síndrome cutáneo CYLD CYLD ANUNCIO		Múltiples pápulas faciales (incluidos cilindromas, espiradenomas y triquepiteliomas)	Angiofibromas faciales en la esclerosis tuberosa	
Riñones	ALG5 ALG9 ADNJB11 GANAB IFT140 PKD1 1 PKD2	Enfermedad renal poliquística autosómica dominante	Quistes renales AD	Leucemia mieloide aguda (LMA) renal, leucemia mieloide aguda (LAM), rabdomiomas cardíacos y manifestaciones cutáneas y cerebrales en la esclerosis tuberosa	
	CDC73	Trastornos relacionados con CDC73	Quistes renales AD	Leucemia mieloide aguda renal en la esclerosis tuberosa	
Pulmones	DICER1	predisposición tumoral DICER1	ANUNCIO	Quistes pulmonares y/o neumotórax	LAM en TSC
	FLCN	Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHDS)	ANUNCIO	Quistes pulmonares y/o neumotórax	• Lesiones cutáneas características en BHDS, incluidos fibrofoli culomas, Acrocordones, pápulas orales, collagenomas cutáneos y quistes epidérmicos. Se han reportado angiofibromas faciales en personas con síndrome de Down, pero son más comunes en personas con esclerosis tuber
Central nervioso sistema	Deficiencia de FLNA	FLNA	SG	Heterotopia nodular periventricular (puede diagnosticarse erróneamente inicialmente como TSC)	SEN y tubérculos corticales en TSC
	PDGFB PDGFRB SLC20A2 XPR1	Calcificación cerebral familiar primaria (PFBC)		calcificaciones intracerebrales de la enfermedad de Alzheimer	Las calcificaciones alrededor de los ventrículos son SEN calcificadas en la TSC.
	TREX1	Vasculopatía retiniana con leucoencefalopatía cerebral y manifestaciones sistémicas	ANUNCIO	• Trastorno multisistémico que afecta el cerebro, los riñones y los ojos. • Síntomas neurológicos focales • Convulsiones • Lesiones masivas en el cerebro imágenes	Lesiones oculares distintivas (hamartomas y parches acrómicos) y hallazgos cerebrales (SEN y tubérculos corticales) en TSC

AD = autosómica dominante; AML = angiomiolipomas; LAM = linfangioleiomiomatosis; MOI = modo de herencia; SEN = nódulos subependimarios; TSC = complejo de esclerosis tuberosa; XL = ligado al cromosoma X

1. Véase también Trastornos genéticamente relacionados, síndrome de delección del gen contiguo TSC2/PKD1 .

Gestión

Se han publicado recomendaciones consensuadas sobre el manejo clínico y la vigilancia para personas con complejo de esclerosis tuberosa (CET) [Northrup et al 2021] (texto completo).

Evaluaciones posteriores al diagnóstico inicial

Para establecer la extensión de la enfermedad y las necesidades de un individuo diagnosticado con CET, la Conferencia Internacional de Consenso sobre Esclerosis Tuberosa recomienda las evaluaciones resumidas en la Tabla 4 (si no se realizaron como parte de la evaluación que condujo al diagnóstico) [Northrup et al 2021] ([texto completo](#)).

Tabla 4. Complejo de esclerosis tuberosa: evaluaciones recomendadas después del diagnóstico inicial

Sistema/Preocupación	Evaluación	Comentario
Piel	Examen dermatológico detallado	
sistema nervioso central	Resonancia magnética cerebral para tubérculos, SEN, defectos migratorios y SEGA	
	• Evaluación neurológica para manifestaciones de convulsiones • EEG basal mientras está despierto y dormido • Durante la infancia, educar a los padres para que reconozcan los espasmos infantiles así como otros tipos de convulsiones incluso si no se ha producido ninguno en el momento del diagnóstico.	• Los espasmos infantiles son una emergencia neurológica en bebés con TSC que requiere evaluación inmediata. tratamiento. • Si el EEG basal es anormal o si hay TAND: EEG en video de 24 horas para evaluar la actividad convulsiva subclínica • El reconocimiento y tratamiento tempranos de la epilepsia en la infancia se asocian con mejores resultados neurológicos a largo plazo.
	• Educación y capacitación para padres y cuidadores sobre las manifestaciones de TAND (por ejemplo, TEA, TDAH, trastornos del lenguaje y de ansiedad) • Evaluación integral de todas las manifestaciones utilizando la lista de verificación TAND 1	• Para garantizar que las familias estén monitoreando las manifestaciones emergentes de TAND 1 • Manifestaciones de TAND no abordadas Contribuir significativamente a malos resultados.
Riñón	Presión arterial	
	Creatinina sérica	Para determinar la TFG y evaluar la función renal
	Resonancia magnética abdominal	Para evaluar leucemia mieloide aguda (LMA) renal y quistes renales
Cardiología	Ecocardiograma	En aquellos desde el nacimiento hasta los 18 años de edad; especialmente si la edad es <3 años para evaluar rabdomiomas cardíacos
	ECG a todas las edades	Para evaluar defectos de conducción subyacentes
Pulmonar	TC de tórax basal	En todas las mujeres y en los hombres con síntomas pulmonares mayores de 18 años
	Prueba de función pulmonar basal y prueba de caminata de 6 minutos	En aquellos con evidencia de enfermedad pulmonar quística con LAM en la tomografía computarizada de tórax de detección y en personas con síntomas respiratorios
	En adultos, preguntar sobre la exposición al tabaco, signos de fuga de quilo y otras manifestaciones pulmonares (por ejemplo, disnea, tos y neumotórax espontáneo).	
Oftalmología	Evaluación oftalmológica completa	Incluye fondo de ojo dilatado para evaluar lesiones retinianas y defectos del campo visual.
Dientes	Inspección clínica dental detallada	

Tabla 4. continuación de la página anterior.

Sistema/Preocupación	Evaluación	Comentario
Asesoramiento genético	Por profesionales de la genética 2	Obtener un pedigrí e informar a las personas afectadas y sus familias sobre la naturaleza, el modo de intervención y las implicaciones de la TSC para facilitar la toma de decisiones médicas y personales.

TDAH = trastorno por déficit de atención e hiperactividad; LMA = angiomiolipomas; TEA = trastorno del espectro autista; c/w = consistente con; TFG = tasa de filtración glomerular; LAM = linfangioleiomiomatosis; MOI = modo de herencia; PFT = prueba de función pulmonar; SEGA = astrocitomas subependimarios de células gigantes; SEN = nódulos subependimarios; TAND = trastorno neuropsiquiátrico asociado a CET; CET = complejo de esclerosis tuberosa

1. Un cuestionario de detección simple disponible sin costo para abordar la brecha significativa entre la necesidad clínica asociada con TAND y aquellos que reciben intervención para estas necesidades [de Vries et al 2015, Leclezio & de Vries 2015]
2. Genetista médico, consejero genético certificado, enfermero genético avanzado certificado

Tratamiento de las manifestaciones

Terapias dirigidas

En GeneReviews, una terapia dirigida es aquella que aborda el mecanismo subyacente específico de la causa de la enfermedad (independientemente de si la terapia es significativamente eficaz para una o más manifestaciones de la condición genética); de lo contrario no se consideraría sin el conocimiento de la causa genética subyacente de la condición; o podría conducir a una cura. —ED

Tabla 5. Complejo de esclerosis tuberosa: Terapias dirigidas

Clase de tratamiento	Mecanismo de acción	Medicamentos específicos	Comentario
Inhibidor de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR)	Bloquea la unión de la proteína accesoria raptor (proteína asociada a la regulación de mTOR) a mTOR	Rapamicina y rapálogos (sirolimus y everolimus)	Los inhibidores de mTOR reemplazan la función dentro de la célula que normalmente proporciona el múltiplo hamartina/tuberina.

Cuidados de apoyo

Se recomiendan cuidados de apoyo para mejorar la calidad de vida, maximizar la función y reducir las complicaciones. Esto Lo ideal es que implique una atención multidisciplinaria por parte de especialistas en los campos pertinentes (véase la Tabla 6).

Tabla 6. Complejo de esclerosis tuberosa: tratamiento de las manifestaciones

Manifestación/Inquietud	Tratamiento	Consideraciones/Otros
Angiofibromas faciales	Inhibidor tópico de mTOR	Los inhibidores de mTOR orales recetados para indicaciones de la FDA (por ejemplo, SEGA, AML) pueden ↓ la presencia/tamaño de los angiofibromas faciales; los inhibidores de mTOR tópicos se pueden usar solos o en combinación con inhibidores de mTOR orales para tratar los angiofibromas faciales.
MANTAS	• Inhibidor de mTOR (ver Tabla 5). • Resección por neurocirujano si el tamaño de SEGA causa síntomas neurológicos potencialmente mortales	El tratamiento con inhibidores de mTOR es la terapia recomendada para SEGA en crecimiento o grandes, para aquellos con síntomas leves a moderados, incluida la ventriculomegalia asintomática, y para aquellos que no son candidatos quirúrgicos o que prefieren el tratamiento médico a la cirugía.

Tabla 6. continuación de la página anterior.

Manifestación/ Inquietud	Tratamiento	Consideraciones/Otros
convulsiones	Los tratamientos incluyen: • Vigabatrina • ASM estándar • Inhibidores de mTOR para la epilepsia intratable (ver Tabla 5). • Terapia dietética • Cirugía de epilepsia Nota: Se recomienda vigabatrina como primera línea. Tratamiento de los espasmos infantiles relacionados con la CET. Si no se observa disminución de los espasmos infantiles en 2 semanas, se puede añadir ACTH o prednisona como terapia de segunda línea.	• Si se desarrollan ondas agudas o de múltiples puntas en EEG presintomático, se debe considerar el tratamiento con vigabatrina para prevenir espasmos infantiles y retrasar la aparición de convulsiones focales. • El control temprano de las convulsiones se correlaciona con mejores resultados neurológicos y de desarrollo. • Excepto en el caso de espasmos y convulsiones infantiles. El tratamiento generalmente debe ser similar al de otras epilepsias. Everolimus y una formulación específica de cannabidiol se han evaluado en ensayos clínicos controlados aleatorizados para tratar las convulsiones relacionadas con la CET y han demostrado ser eficaces. Sin embargo, no existen datos comparativos de eficacia que permitan recomendar un ASM, everolimus o cannabidiol específico por encima de otro. • Hasta dos tercios de las convulsiones en personas con CET pueden ser resistentes a la terapia con múltiples fármacos con ASM e inhibidores de mTOR; se debe considerar la cirugía de epilepsia para personas con epilepsia refractaria y CET.
Corte	• Derivar a un especialista en neurodesarrollo y/o psiquiatría según las características. • Terapia ABA para el TEA • Considere tomar medicamentos para el TDAH.	
quistes renales	Tratamiento por nefrólogos y especialistas quirúrgicos	
Leucemia mieloide aguda renal	LMA asintomática, en crecimiento y >4 cm o en crecimiento rápido y >3 cm: inhibidor de mTOR (ver Tabla 5).	Evitar la nefrectomía debido a la alta incidencia de complicaciones y ↑ riesgo de insuficiencia renal futura. insuficiencia renal terminal y el mal pronóstico que resulta de la enfermedad renal crónica.
	Tratamiento de segunda línea para la leucemia mieloide aguda asintomática: embolización selectiva seguida de corticosteroides, resección con conservación del riñón o terapia ablativa para lesiones exofíticas.	
	LMA con hemorragia aguda: embolización seguida de corticosteroides	
Rabdomiomas cardíacos	• Considere el uso de un inhibidor de mTOR (ver Tabla 5) si la obstrucción del flujo de salida es grave. • El tratamiento alternativo es la cirugía a corazón abierto.	
JUSTICIA	Inhibidor de mTOR (Ver Tabla 5.)	Se han publicado directrices oficiales para el diagnóstico y el tratamiento de LAM. 1
Hamartomas astrocíticos retinianos	• Tratamiento por oftalmólogo • Vigilar los signos de crecimiento rápido o efectos en la visión.	
LMA extrarrenal	• Considere el uso de un inhibidor de mTOR si hay un crecimiento rápido o problemas locales con compresión para evitar potencialmente la cirugía. • Cirugía si está indicada	

Tabla 6. continuación de la página anterior.

Manifestación/ Inquietud	Tratamiento	Consideraciones/Otros
NET	Tratamiento por endocrinólogo, cirujano y/o oncólogo	

ABA = análisis conductual aplicado; ACTH = hormona adrenocorticotrópica; TDAH = trastorno por déficit de atención e hiperactividad; LMA = angiomiolipoma; TEA = trastorno del espectro autista; ASM = medicación anticonvulsiva; LAM = linfangioleiomiomatosis; NET = tumores neuroendocrinos; SEGA = astrocitomas subependimarios de células gigantes; TAND = trastorno neuropsiquiátrico asociado a TSC

1. McCormack y otros [2016], Gupta y otros [2017]

Vigilancia

Para monitorear las manifestaciones existentes, la respuesta del individuo a los cuidados de apoyo y la aparición de nuevas manifestaciones, se recomiendan las evaluaciones resumidas en la Tabla 7 (adaptado de Northrup et al [2021], [Tabla 3](#)).

Tabla 7. Complejo de esclerosis tuberosa: vigilancia recomendada

Sistema/Preocupación	Evaluación	Frecuencia
Piel	Examen clínico dermatológico detallado	Anualmente
MANTAS	Resonancia magnética cerebral	En personas sin SEGA: cada 1-3 años hasta los 25 años en personas asintomáticas (sin síntomas relacionados con el SNC) para monitorear la aparición de nuevos SEGA.
		En aquellos con SEGA asintomáticos conocidos: - Continuar tomando imágenes periódicamente durante la edad adulta para monitorear el crecimiento de SEGA. - Para SEGA grandes o en crecimiento que causan ventricular agrandamiento sin síntomas, se debe realizar una resonancia magnética del cerebro con mayor frecuencia; se debe educar a estas personas y a sus familias sobre la posibilidad de que aparezcan nuevos síntomas.
convulsiones	Evaluación con neurólogo para manifestaciones clínicas de convulsiones.	En cada visita
	EEG	- En lactantes asintomáticos: cada 6 semanas hasta los 12 meses de edad; cada 3 meses hasta los 24 meses - En aquellos con convulsiones conocidas o sospechadas: según indicación clínica. - Si se sospechan espasmos infantiles o convulsiones focales pero no se pueden confirmar clínicamente o con un EEG de rutina, se debe realizar un EEG en video prolongado que incluya el sueño.
Corte	Detección de TAND mediante herramientas de detección validadas (por ejemplo, lista de verificación de TAND)	Al menos una vez al año o con mayor frecuencia según sea necesario
	Evaluación formal integral para Corte	En la infancia (de 0 a 3 años), preescolar (de 3 a 6 años), presecundaria (de 6 a 9 años), adolescencia (de 12 a 16 años), adultez temprana (de 18 a 25 años) y según sea necesario posteriormente.
	Derivación para evaluación adicional cuando se identifiquen inquietudes durante la evaluación	Según sea necesario

Tabla 7. continuación de la página anterior.

Sistema/Preocupación	Evaluación	Frecuencia
Leucemia mieloide aguda y quistes renales / Extrarenal AMLs	Resonancia magnética abdominal para evaluar la aparición o progresión de leucemia mieloide aguda y enfermedad quística renal.	Cada 1-3 años
	Evaluación de la función renal (incluida la determinación de la TFG) y de la presión arterial. presión	Al menos anualmente
Cardíaco	Ecocardiograma	• Cada 1-3 años en bebés y niños asintomáticos con rabdomiomas cardíacos hasta que comience la regresión de las lesiones • Frecuencia por cardiólogo en aquellos con rabdomiomas cardíacos sintomáticos
	Evaluación diagnóstica adicional (por ejemplo, ECG) por cardiólogo	En aquellos con rabdomiomas cardíacos sintomáticos
Pulmonar	• Detección clínica (historial específico) de síntomas de LAM (por ejemplo, disnea de esfuerzo y dificultad para respirar) • Asesoramiento sobre el riesgo de LAM asociado con el tabaquismo y el uso de estrógenos.	En cada visita en todas las mujeres mayores de 18 años y en hombres y mujeres con síntomas respiratorios
	TC de pulmón de alta resolución	• Cada 5-7 años durante la menopausia en mujeres asintomáticas. Personas en riesgo de LAM que no presentan evidencia de quistes pulmonares en la TC de alta resolución inicial. • En el caso de personas con enfermedad pulmonar quística compatible con LAM en la TC, las imágenes de seguimiento deben determinarse de forma individual (por ejemplo, presencia de síntomas, capacidad para realizar pruebas de función pulmonar confiables, uso preexistente de inhibidor de mTOR, respuesta al tratamiento y desarrollo de otras complicaciones pulmonares).
Oftalmología	Evaluación oftalmológica	Anualmente
	Prueba de la visión	Para aquellos que reciben terapia con vigabatrina: dentro de las 4 semanas de iniciada la terapia, a intervalos de 3 meses mientras reciben tratamiento y de 3 a 6 meses después de suspender el tratamiento debido al riesgo de daño al campo visual periférico. restricción (ver información de prescripción de Sabril®).
NET	Por endocrinólogo	Por endocrinólogo
Dental	Examen dental detallado	Cada 6 meses
	radiografías panorámicas	A los 7 años, si no se ha realizado previamente

LMA = angiomiolipoma; SNC = sistema nervioso central; TFG = tasa de filtración glomerular; LAM = linfangioleiomiomatosis; NET = tumores neuroendocrinos; PFT = pruebas de función pulmonar; SEGA = astrocitomas subependimarios de células gigantes; TAND = trastorno neuropsiquiátrico asociado a TSC; TSC = complejo de esclerosis tuberosa

1. Un EEG anormal con frecuencia precede a la aparición de convulsiones clínicas.

Agentes/Circunstancias a evitar

Evite lo siguiente:

- Fumar
- Uso de estrógenos en mujeres adolescentes y adultas
- Nefrectomía (ver Tabla 6, LMA renal).

Evaluación de familiares en riesgo

Es conveniente evaluar a los familiares mayores y menores en riesgo aparentemente asintomáticos (incluidos los niños) de una persona afectada para identificar lo antes posible a quienes se beneficiarían de la vigilancia y el tratamiento temprano. Las evaluaciones pueden incluir:

- Prueba genética molecular si se conoce la variante patogénica en la familia;
- Si no se conoce la variante patogénica en la familia, se recomienda examen físico y estudios de imagen (piel examen, examen de retina, imágenes cerebrales y examen de resonancia magnética renal) para evaluar las características clínicas de la CET (ver Diagnóstico clínico).

Consulte Asesoramiento genético para obtener información sobre cuestiones relacionadas con las pruebas a familiares en riesgo con fines de asesoramiento genético.

Manejo del embarazo

En general, las mujeres con epilepsia o un trastorno convulsivo de cualquier causa tienen un mayor riesgo de mortalidad durante el embarazo que las mujeres embarazadas sin un trastorno convulsivo; el uso de medicamentos anticonvulsivos (ASM) durante el embarazo reduce este riesgo. Sin embargo, la exposición a ASM puede aumentar el riesgo de un resultado fetal adverso (dependiendo del fármaco utilizado, la dosis y la etapa del embarazo en la que se toma la medicación). No obstante, el riesgo de un resultado adverso para el feto por la exposición a ASM suele ser menor que el asociado con la exposición a un trastorno convulsivo materno no tratado. Por lo tanto, generalmente se recomienda el uso de ASM para tratar un trastorno convulsivo materno durante el embarazo. La discusión de los riesgos y beneficios del uso de un ASM determinado durante el embarazo debería tener lugar idealmente antes de la concepción. Podría ser posible la transición a un medicamento de menor riesgo antes del embarazo [Sarma et al 2016].

Ver [Madre-Bebé](#) para obtener más información sobre el uso de medicamentos durante el embarazo.

Terapias bajo investigación

Muchos ensayos clínicos están evaluando el efecto de la terapia farmacológica sobre las manifestaciones de la esclerosis tuberosa (consulte [ClinicalTrials.gov](#)) . en el [Registro de Ensayos Clínicos de EE. UU.](#) y [la UE](#) en Europa).

Asesoramiento genético

El asesoramiento genético es el proceso de proporcionar a las personas y familias información sobre la naturaleza, los modos de herencia y las implicaciones de los trastornos genéticos para ayudarles a tomar decisiones médicas y personales informadas.

La siguiente sección trata sobre la evaluación del riesgo genético y el uso de los antecedentes familiares y las pruebas genéticas para aclarar el estado genético de los miembros de la familia; no pretende abordar todas las cuestiones personales, culturales o éticas que puedan surgir ni sustituir la consulta con un profesional en genética. —ED.

Modo de herencia

El complejo de esclerosis tuberosa (ETC) se hereda de forma autosómica dominante.

Riesgo para los miembros de la familia

Padres de un probando

- Aproximadamente un tercio de las personas diagnosticadas con esclerosis tuberosa tienen un padre afectado.
- Dos tercios de las personas con TSC tienen el trastorno como resultado de un patógeno de novo TSC1 o TSC2.
Variante. Los individuos que representan casos simples (es decir, una sola ocurrencia en una familia) tienen más probabilidades de tener una variante patogénica TSC2 que una variante patogénica TSC1 [Au et al 2007].

- Si el probando parece ser el único miembro de la familia afectado, se recomiendan evaluaciones para los padres del probando.

El probando incluye:

Prueba genética molecular si se ha identificado la variante patogénica relacionada con la TSC en el probando;

Examen de piel, examen de retina, imágenes cerebrales y resonancia magnética renal si no se ha identificado la variante patogénica relacionada con la CET en el probando. La evaluación de los padres puede determinar que uno de ellos está afectado, pero que no ha sido diagnosticado previamente debido a una presentación fenotípica más leve.

- Si se ha establecido un diagnóstico molecular en el probando, la variante patogénica identificada en el

El probando no está identificado en ninguno de los padres, y las pruebas de identidad parentales han confirmado la maternidad y paternidad biológicas, se deben considerar las siguientes posibilidades:

El probando tiene una variante patogénica de novo .

El probando heredó una variante patógena de un progenitor con gonadal (o somático y gonadal)

mosaicismos.* Se ha informado de mosaicismo gonadal parental en varias familias [Rose et al 1999, Ye et al 2022]. Nota:

Es posible que las pruebas de ADN leucocitario parental no detecten todos los casos de mosaicismo somático ni una variante patógena presente únicamente en las células germinales (gonadales).

* Un padre con mosaicismo somático y gonadal para una variante patogénica relacionada con TSC puede verse leve o mínimamente afectado [Ye et al 2022].

Los antecedentes familiares de algunas personas diagnosticadas con CET pueden parecer negativos debido a la falta de reconocimiento del trastorno en familiares o al fallecimiento prematuro de uno de los padres antes de que se manifestaran los síntomas. Por lo tanto, no se puede confirmar un historial familiar aparentemente negativo a menos que una evaluación clínica adecuada o (si se ha establecido un diagnóstico molecular en el probando) pruebas genéticas moleculares demuestren que ninguno de los padres es heterocigoto para la variante patogénica identificada en el probando.

Hermanos de un probando. El riesgo para los hermanos del probando depende del estado clínico/genético de sus padres:

- Si un padre está afectado y/o se sabe que tiene una variante patogénica TSC1 o TSC2 , el riesgo para los hermanos de La herencia de la variante patógena es del 50%.

Aunque se cree que la penetrancia de la TSC es del 100% (ver Penetrancia), la variabilidad clínica es

Se observó entre los familiares afectados. Las mujeres heterocigotas tienden a presentar características neurológicas más leves que los hombres heterocigotos [Sancak et al., 2005; Au et al., 2007] y tasas más bajas de impulsividad, hiperactividad, trastorno del espectro autista y trastorno por déficit de atención e hiperactividad [de Vries et al., 2020a].

- Si el probando representa un caso simple y tiene una variante patogénica relacionada con TSC conocida que no se puede detectar en el ADN leucocitario de ninguno de los padres, el riesgo de recurrencia para los hermanos es bajo (~1%-2%) pero mayor que el de la población general debido a la posibilidad de mosaicismo gonadal parental [Rose et al 1999, Ye et al 2022].
- Si se sabe que la variante patogénica relacionada con TSC identificada en el probando ocurrió como un evento poscigótico (es decir, el probando tiene mosaicismo somático para la variante patogénica) (ver Establecer el diagnóstico), se presume que ninguno de los padres tiene la variante patogénica y que el riesgo para los hermanos del probando no aumenta respecto del de la población general.
- Si el probando representa un caso simple y los padres no están afectados clínicamente (según el examen de la piel) examen, examen de retina, imágenes cerebrales e imágenes renales) pero se desconoce su estado genético, el riesgo para los hermanos de un probando parece ser bajo, pero mayor que el de la población general debido a la posibilidad de mosaicismo gonadal parental [Rose et al 1999, Ye et al 2022].

Descendencia de un probando. Cada hijo de un individuo con CET tiene un 50 % de probabilidades de heredar la variante patogénica relacionada con la CET.

Otros familiares. El riesgo para otros familiares depende del estado de los padres del probando: si uno de ellos está afectado o se sabe que tiene la variante patogénica familiar, sus familiares podrían estar en riesgo.

Cuestiones relacionadas con el asesoramiento genético

Consulte Gestión, Evaluación de familiares en riesgo para obtener información sobre la evaluación de familiares en riesgo con el propósito de diagnóstico y tratamiento tempranos.

Pruebas predictivas (es decir, pruebas a individuos asintomáticos en riesgo)

- Las pruebas predictivas para familiares asintomáticos en riesgo requieren la identificación previa del TSC1 o Variante patogénica TSC2 en la familia.
- Se recomienda realizar pruebas predictivas a los miembros de la familia en riesgo (incluidos los niños) para orientar Manejo médico [Touraine et al., 2022]. Se debe prestar especial atención a la educación de los niños y sus padres antes de las pruebas genéticas. Se debe establecer un plan para la comunicación de los resultados a los padres y a sus hijos.
- Las posibles consecuencias de dichas pruebas (incluidos, entre otros, los cambios socioeconómicos y la necesidad de seguimiento a largo plazo y mecanismos de evaluación para las personas con un resultado positivo en la prueba), así como las capacidades y limitaciones de las pruebas predictivas, deben analizarse en el contexto del asesoramiento genético formal antes de la prueba.

Planificación familiar

- El momento óptimo para la determinación del riesgo genético y la discusión de la disponibilidad de atención prenatal/ La prueba genética preimplantacional se realiza antes del embarazo.
- Es apropiado ofrecer asesoramiento genético (incluyendo el análisis de los posibles riesgos para la descendencia y las opciones reproductivas) a los adultos jóvenes afectados o en riesgo.

Bancos de ADN. Dado que es probable que la metodología de las pruebas y nuestra comprensión de los genes, los mecanismos patogénicos y las enfermedades mejoren en el futuro, se debe considerar el almacenamiento de ADN de probandos en quienes no se ha confirmado un diagnóstico molecular (es decir, se desconoce el mecanismo patogénico causal). Para más información, véase Huang et al. [2022].

Pruebas prenatales y pruebas genéticas preimplantacionales

Embarazos de alto riesgo

- Pruebas genéticas moleculares. Si se ha identificado la variante patogénica relacionada con la CET en una familia afectada. Es posible realizar pruebas genéticas prenatales y preimplantacionales para la TSC.
 - Estudios de imagen fetal. En el caso de familias en las que no se ha identificado una variante patogénica relacionada con la CET, Es posible realizar una ecografía de alta resolución para detectar tumores; sin embargo, se desconoce su sensibilidad. La resonancia magnética fetal puede ser útil para evaluar la CET en fetos con un riesgo del 50 %.
- Nota: Los tumores cardíacos generalmente no se detectan hasta el tercer trimestre.

Embarazos de bajo riesgo. Cuando se identifican lesiones cardíacas compatibles con rabdomioma en la ecografía fetal, el riesgo de que un feto sin antecedentes familiares de CET presente CET es del 90 % al 95 % [Northrup et al., 2013].

Pueden existir diferencias de perspectiva entre los profesionales médicos y dentro de las familias con respecto al uso de pruebas genéticas prenatales y preimplantacionales. Si bien la mayoría de los profesionales de la salud consideran el uso de pruebas genéticas prenatales y preimplantacionales una decisión personal, conversar sobre estos temas puede ser útil.

Recursos

El personal de GeneReviews ha seleccionado las siguientes organizaciones y registros de apoyo específicos para cada enfermedad o para grupos de apoyo para el beneficio de las personas con este trastorno y sus familias. GeneReviews no se responsabiliza de la información proporcionada por otras organizaciones. Para obtener información sobre los criterios de selección, haga clic [aquí](#).

- Portal del hogar médico
[Complejo de esclerosis tuberosa \(TSC\)](#)
- MedlinePlus
[esclerosis tuberosa](#)
- Genes y enfermedades del NCBI
[esclerosis tuberosa](#)
- Alianza del complejo de esclerosis tuberosa (TSC)
Teléfono: 800-225-6872; 301-562-9890 (Llamada gratuita)
Correo electrónico: info@tsalliance.org
tsalliance.org
- Sociedad Americana de Epilepsia
aesnet.org
- Fundación para la Epilepsia
Teléfono: 800-332-1000; 866-748-8008
epilepsia.com
- La Fundación LAM
Teléfono: 513-777-6889; 877-287-3526
Correo electrónico: info@thelamfoundation.org
thelamfoundation.org

Genética molecular

La información contenida en las tablas de Genética Molecular y OMIM puede diferir de la que aparece en otras partes de GeneReview: las tablas pueden contener información más reciente. —ED.

Tabla A. Complejo de esclerosis tuberosa: genes y bases de datos

Gene	Locus cromosómico	Proteína	Específico del locus Bases de datos	HGMD	ClinVar
TSC1	9q34.13	Poco entusiasta	Base de datos de esclerosis tuberosa (TSC1)	TSC1	TSC1
TSC2	16p13.3	Tuberina	Base de datos de esclerosis tuberosa (TSC2)	TSC2	TSC2

Los datos se compilan de las siguientes referencias estándar: gen de [HGNC](#); locus cromosómico de [OMIM](#); proteína de [UniProt](#).
Para obtener una descripción de las bases de datos (Locus Specific, HGMD, ClinVar) a las que se proporcionan enlaces, haga clic [aquí](#).

Tabla B. Entradas de OMIM para el complejo de esclerosis tuberosa ([Ver todas en OMIM](#))

191092	SUBUNIDAD 2 DEL COMPLEJO TSC; TSC2
191100	ESCLEROSIS TUBEROSA 1; TSC1
605284	SUBUNIDAD 1 DEL COMPLEJO TSC; TSC1

Tabla B. continuación de la página anterior.

613254 ESCLEROSIS TUBEROSA 2; TSC2

Patogénesis molecular

La hamartina (proteína codificada por TSC1) y la tuberina (proteína codificada por TSC2) forman heterodímeros que actúan regulando negativamente el crecimiento celular en respuesta a la vía de señalización de la insulina. Cuando no se produce hamartina ni tuberina, el crecimiento celular se activa constantemente, lo que resulta en un sobrecrecimiento celular. Este sobrecrecimiento celular provoca la producción de tumores benignos (hamartomas y hamartias). Esto explica el origen de los tumores en personas con complejo de esclerosis tuberosa (CET). La patogénesis molecular también explica por qué los inhibidores de mTOR actúan para estabilizar o reducir el tamaño de los tumores en personas con CET.

Además, debido a que la tuberina y la hamartina están sujetas a la regulación de múltiples vías de señalización celular, se espera que las variantes patogénicas somáticas y los factores ambientales que afectan a estas vías modifiquen la gravedad de la enfermedad en individuos con solo una copia de línea germinal normal de TSC1 o TSC2.

Una variante patogénica se define como una variante que inactiva claramente la función de la hamartina o la tuberina (es decir, indel fuera de marco o variante sin sentido), impide la síntesis de proteínas (es decir, gran delección genómica) o cuyo efecto sobre la función de la proteína se ha establecido mediante evaluación funcional (ver [Base de datos LOVD – TSC1](#), [Base de datos LOVD – TSC2](#), Hoogeveen-Westerveld et al [2012] y Hoogeveen-Westerveld et al [2013]). Otras variantes de TSC1 o TSC2 cuyos efectos sobre la función son menos seguros no cumplen con los criterios para el diagnóstico de CET.

Mecanismo de causalidad de la enfermedad. Pérdida de función.

Tabla 8. Variantes patogénicas referenciadas en este GeneReview por gen

Gene	Secuencias de referencia	Cambio de nucleótidos del ADN	Proteína predicha Cambiar	Comentario
TSC2	NM_000548.5 NP_000539.2	c.1864C>T	p.Arg622Trp	Ver Correlaciones genotipo-fenotipo.
		c.2714G>A	p.Arg905Gln	
		c.3106T>C	p.Ser1036Pro	
		c.3598C>T	p.Arg1200Trp	
		c.4508A>C	p.Gln1503Pro	
		c.4735G>A	p.Gly1579Ser	
		c.5138G>A	p.Arg1713His	
		c.4255_4256delCA	Véase la nota 1.	

Las variantes que aparecen en la tabla fueron proporcionadas por los autores. El personal de GeneReviews no ha verificado de forma independiente la clasificación de variantes.

GeneReviews sigue las convenciones de nomenclatura estándar de la Sociedad de Variación del Genoma Humano ([varnomen.hgvs.org](#)). Ver [referencia rápida](#) para una explicación de la nomenclatura.

1. Este cambio de nucleótido de ADN da como resultado la creación de un sitio donante de empalme críptico que da lugar a la delección en marco p.Gln1419_Ser1449del en lugar de la variante sin sentido prevista p.Gly1419ValfsTer104 [Farach et al 2023].

Notas del capítulo

Historial de revisiones

- 1 de agosto de 2024 (sw) Actualización completa publicada en vivo
- 12 de julio de 2018 (sw) Actualización completa publicada en vivo
- 3 de septiembre de 2015 (yo) Actualización completa publicada en vivo
- 23 de noviembre de 2011 (yo) Actualización completa publicada en vivo

- 7 de mayo de 2009 (yo) Actualización completa publicada en vivo
- 5 de diciembre de 2005 (yo) Actualización completa publicada en vivo
- 29 de agosto de 2003 (yo) Actualización completa publicada en vivo
- 18 de abril de 2001 (yo) Actualización completa publicada en vivo
- 13 de julio de 1999 (pb) Reseña publicada en vivo
- 5 de febrero de 1999 (hn) Presentación original

Referencias

Directrices publicadas / Declaraciones de consenso

Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, Strange C, Wilson KC, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Johnson SR, Cottin V, Sahn SA, Ryu JH, Seyama K, Inoue Y, Downey GP, Han MK, Colby TV, Wikenheiser-Brokamp KA, Meyer CA, Smith K, Moss J, McCormack FX; Asamblea de la ATS sobre problemas clínicos.

Diagnóstico y tratamiento de la linfangioleiomiomatosis: tomografía computarizada de tórax de alta resolución, biopsia pulmonar transbronquial y tratamiento de la enfermedad pleural. Sociedad Torácica Americana oficial/

Guía de práctica clínica de la Sociedad Respiratoria Japonesa. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196:1337-48.

[\[PubMed\]](#)

McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, Steagall WK, Johnson SR, Sahn SA, Ryu JH, Strange C, Seyama K, Sullivan EJ, Kotloff RM, Downey GP, Chapman JT, Han MK, D'Armiento JM, Inoue Y, Henske EP, Bissler JJ, Colby TV, Kinder BW, Wikenheiser-Brokamp KA, Brown KK, Cordier JF, Meyer C, Cottin V, Brozek JL, Smith K, Wilson KC, Moss J; Comité de Linfangioleiomiomatosis de la ATS/JRS. Directrices oficiales de práctica clínica de la American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society: diagnóstico y tratamiento de la linfangioleiomiomatosis. Am J Respir Crit Care Med.

2016;194:748-61. [\[PubMed\]](#)

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, 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 de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa. Criterios diagnósticos internacionales actualizados para el complejo de esclerosis tuberosa y recomendaciones para su vigilancia y manejo. Pediatr Neurol.

2021;123:50-66. [\[PubMed\]](#)

Literatura citada

Alper JC, Holmes LB. Incidencia e importancia de las marcas de nacimiento en una cohorte de 4641 recién nacidos. Pediatr Dermatol. 1983;1:58–68. PubMed PMID: 6679890.

Alperin S, Krueger DA, Franz DN, Agricola KD, Stires G, Horn PS, Capal JK. Tasas y perfil de síntomas.

Agrupamiento en trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND). J Neurodev Disord.

2021;13:60. PubMed PMID: 34903167.

Amin S, Lux A, Calder N, Laugharne M, Osborne J, O'callaghan F. Causas de mortalidad en personas con complejo de esclerosis tuberosa. Dev Med Child Neurol. 2017;59:612-7. PubMed PMID: 27935023.

Arya S, Ventin M, Nebbia M, Fernandez-Del Castillo C, Lionetto G, Qadan M, Lillemoe KD, Deshpande V, Catalano OA, Thiele EA, Ferrone CR. Resultados a largo plazo de los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionales asociados al complejo de esclerosis tuberosa: ¿deberíamos ser más conservadores? Ann Surg Oncol. 2023;30:7748-55. PubMed PMID: 37648887.

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. Genotipo/fenotipo

correlación en 325 personas remitidas para diagnóstico de complejo de esclerosis tuberosa en los Estados Unidos.

Genet Med. 2007;9:88–100. PubMed PMID: 17304050.

Black ME, Hedgire SS, Camposano S, Paul E, Harisinghani M, Thiele EA. Manifestaciones hepáticas del complejo de esclerosis tuberosa: análisis genotípico y fenotípico. Clin Genet. 2012;82:552-7. PubMed PMID: 22251200.

Bolton PF, Clifford M, Tye C, Maclean C, Humphrey A, le Maréchal K, Higgins JN, Neville BG, Rijdsdijk F, Yates JR, et al. Capacidades intelectuales en el complejo de esclerosis tuberosa: factores de riesgo y correlatos del Estudio de Esclerosis Tuberosa 2000. Psychol Med. 2015;45:2321-31. PubMed PMID: 25827976.

Bolton PF, Park RJ, Higgins JN, Griffiths PD, Pickles A. Determinantes neuroepilépticos de los trastornos del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa. Brain. 2002;125:1247–55. PubMed PMID: 12023313.

Borkowska J, Schwartz RA, Kotulska K, Jozwiak S. Complejo de esclerosis tuberosa: tumores y tumorigénesis. Int J Dermatol. 2011;50:13–20. PubMed PMID: 21182496.

Boronat S, Barber I. Manifestaciones menos comunes en la esclerosis tuberosa. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2018;178:348-54. PubMed PMID: 30156054.

Boronat S, Barber I, Pargaonkar V, Chang J, Thiele EA. Lesiones óseas escleróticas en la resonancia magnética abdominal en niños con complejo de esclerosis tuberosa. Pediatr Radiol. 2016;46:689-94. PubMed PMID: 26965910.

Cancellieri A, Poletti V, Corrin B. Insuficiencia respiratoria debida a hiperplasia de neumocitos micronodular tipo II. Histopatología. 2002;41:263–5. PubMed PMID: 12207789.

Canevini MP, Kotulska-Jozwiak K, Curatolo P, La Briola F, Peron A, Słowińska M, Strzelecka J, Vignoli A, Jóźwiak S. Conceptos actuales sobre el manejo de la epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2018;178:299-308. PubMed PMID: 30255982.

Capal JK, Bernardino-Cuesta B, Horn PS, Murray D, Byars AW, Bing NM, Kent B, Pearson DA, Sahin M, Krueger DA; Grupo de Estudio TACERN. Influencia de las convulsiones en el desarrollo temprano del complejo de esclerosis tuberosa. Epilepsy Behav. 2017a;70:245-52. PubMed PMID: 28457992.

Capal JK, Horn PS, Murray DS, Byars AW, Bing NM, Kent B, Bucher LA, Williams ME, O'Kelley S, Pearson DA, Sahin M, Krueger DA; Grupo de Estudio TACERN. Utilidad de la Escala de Observación del Autismo en lactantes para la identificación temprana del autismo en el complejo de esclerosis tuberosa. Pediatr Neurol. 2017b;75:80-6. PubMed PMID: 28844798.

Capal JK, Williams ME, Pearson DA, Kissinger R, Horn PS, Murray D, Currans K, Kent B, Bebin M, Northrup H, Wu JY, Sahin M, Krueger DA; Grupo de Estudio TACERN. Perfil del trastorno del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa: resultados de un estudio longitudinal, prospectivo y multicéntrico. Ann Neurol. 2021;90:874-86. PMID de PubMed: 34668231.

Chen XQ, Wang YY, Zhang MN, Lu Q, Pang LY, Liu LY, Li YF, Zou LP. El sirolimus puede aumentar la tasa de desaparición de los rabdomiomas cardíacos asociados con la esclerosis tuberosa: un estudio prospectivo de cohorte y una serie de casos autocontrolados. J Pediatr. 2021;233:150-5.e4 PubMed PMID: 33631166.

Chung TK, Lynch ER, Fiser CJ, Nelson DA, Agricola K, Tudor C, Franz DN, Krueger DA. Psiquiátrico Comorbilidad y respuesta al tratamiento en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. Ann Clin Psychiatry. 2011;23:263–9. PubMed PMID: 22073383.

Cohen AL, Kroeck MR, Wall J, McManus P, Ovchinnikova A, Sahin M, Krueger DA, Bebin EM, Northrup H, Wu JY, Warfield SK, Peters JM, Fox MD; Grupo de Estudio de la Red del Centro de Excelencia en Autismo del Complejo de Esclerosis Tuberosa. Los tubérculos que afectan el área fusiforme de la cara se asocian con el diagnóstico de autismo. Ann Neurol. 2023;93:577-90. PubMed PMID: 36394118.

Connor JM, Stephenson JB, Hadley MD. No penetrancia en la esclerosis tuberosa. Lancet. 1986;2:1275. PubMed.

- Consugar MB, Wong WC, Lundquist PA, Rossetti S, Kubly VJ, Walker DL, Rangel LJ, Aspinwall R, Niaudet WP, Ozen S, David A, Velinov M, Bergstralh EJ, Bae KT, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, Sampson JR, Dawson BD, Harris PC, et al. Caracterización de grandes reordenamientos en la enfermedad renal poliquística autosómica dominante y el síndrome de genes contiguos PKD1/TSC2. *Kidney Int.* 2008;74:1468–79. PubMed PMID: 18818683.
- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. El complejo de esclerosis tuberosa. *N Engl J Med.* 2006;355:1345–56. PMID de PubMed: 17005952.
- Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Aspectos neurológicos y neuropsiquiátricos del complejo de esclerosis tuberosa. *Lancet Neurol.* 2015;14:733–45. PubMed PMID: 26067126.
- De Vries PJ. Aspectos neuroevolutivos, psiquiátricos y cognitivos del complejo de esclerosis tuberosa. En: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, eds. *Complejo de Esclerosis Tuberosa: Genes, Características Clínicas y Terapéutica.* Weinheim, Alemania: Wiley-Blackwell; 2010a:229267.
- de Vries PJ. Tratamientos dirigidos a trastornos cognitivos y del neurodesarrollo en el complejo de esclerosis tuberosa. *Neuroterapéutica.* 2010b;7:275–82. PubMed PMID: 20643380.
- de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, D'Amato L, Beaure d'Augères G, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nabbout R, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Kingswood JC, Jansen AC; Investigadores de TOSCA. Trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND): nuevos hallazgos sobre edad, sexo y genotipo en relación con el fenotipo intelectual. *Front Neurol.* 2020a;11:603. PubMed PMID: 32733359.
- de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, D'Amato L, Beure d'Augères G, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nabbout R, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Kingswood JC, Jansen AC; Consorcio TOSCA e Investigadores TOSCA. Grupos naturales de trastornos neuropsiquiátricos (TAND) asociados al complejo de esclerosis tuberosa (CET): nuevos hallazgos del proyecto de investigación TOSCA TAND. *Trastorno de J Neurodev.* 2020b;12:24. PMID de PubMed: 32873244.
- de Vries PJ, Gardiner J, Bolton PF. Déficits de atención neuropsicológicos en el complejo de esclerosis tuberosa (TSC). *Am J Med Genet A.* 2009;149A:387–95. PubMed PMID: 19215038.
- de Vries PJ, Heunis TM, Vanclooster S, Chambers N, Bissell S, Byars AW, Flinn J, Gipson TT, van Eeghen AM, Waltereit R, Capal JK, Cukier S, Davis PE, Smith C, Kingswood JC, Schoeters E, Srivastava S, Takei-MJ, Kunerger AJ, Kruemm, Kruemm DA, Sahin M, De Waele L, Jansen AC. Recomendaciones de consenso internacional para la identificación y tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND). *Trastorno de J Neurodev.* 2023;15:32. PMID de PubMed: 37710171.
- de Vries PJ, Hunt A, Bolton PF. Psicopatologías de niños y adolescentes con complejo de esclerosis tuberosa (CET): una encuesta postal a familias del Reino Unido. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2007;16:16–24. PubMed PMID: 17268883.
- de Vries PJ, Leclezio L, Gardner-Lubbe S, Krueger D, Sahin M, Sparagana S, De Waele L, Jansen A. El análisis de datos multivariados identifica grupos naturales de trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND). *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:447. PubMed PMID: 34689816.
- de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, Hook D, King BH, Sahin M, Jansen A. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND) y la lista de verificación TAND. *Pediatr Neurol.* 2015;52:25–35. PubMed PMID: 25532776.
- de Vries PJ, Wilde L, de Vries MC, Moavero R, Pearson DA, Curatolo P. Actualización clínica sobre los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND). *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178:309-20. PubMed PMID: 30117265.

- Ding Y, Wang J, Zhou H, Li T, Zhou S, Wang Y. Evaluación de los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa mediante la herramienta MINI-KID: un estudio pediátrico de casos y controles. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:181. PMID de PubMed: 33865427.
- Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, Graf N, von Kries R, Heinrich B, Ebrahimi-Fakhari D, Flotats-Bastardas M, Gortner L, Zemlin M, Meyer S. Incidencia de esclerosis tuberosa y edad al primer diagnóstico: nuevos datos y tendencias emergentes de un estudio nacional prospectivo de vigilancia. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:117. PMID de PubMed: 30016967.
- Eden KE, de Vries PJ, Moss J, Richards C, Oliver C. Autolesión y agresión en el complejo de esclerosis tuberosa: comparación del síndrome cruzado y marcadores de riesgo asociados. *J Neurodev Disord.* 2014;6:10. PubMed PMID: 24822087.
- Evans LM, Geenen KR, O'Shea A, Hedgire SS, Ferrone CR, Thiele EA. Complejo de esclerosis tuberosa asociado Tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionales: manejo y resultados quirúrgicos. *Am J Med Genet A.* 2022;188:2666-71. PubMed PMID: 35612824.
- Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES. Crecimiento de lesiones renales en niños con complejo de esclerosis tuberosa. *J Urol.* 1998;160:141-5. PubMed PMID: 9628635.
- Farach LS, Gibson WT, Sparagana SP, Nellist M, Stumpel CT, Hietala M, Friedman E, Pearson DA, Creighton SP, Wagemans A, Segel R, Ben-Shalom E, Au KS, Northrup H. Variante TSC2 c.1864C>T asociada con casos leves del complejo de esclerosis tuberosa. *Am J Med Genet A.* 2017;173:771-5. PubMed PMID: 28211972.
- Farach LS, Northrup H, Nellist M, van Unen L, Hillman P, Klonowska K, Ekong R, Crino PB, Au KS. El fenotipo leve de TSC y la falta de penetrancia asociados con una variante de cambio de marco de lectura en TSC2 sugieren precaución al evaluar la patogenicidad de las variantes de cambio de marco de lectura. *Gene.* 2023;877:147566. PubMed PMID: 37311496.
- Farach LS, Pearson DA, Woodhouse JP, Schraw JM, Sahin M, Krueger DA, Wu JY, Bebin EM, Lupo PJ, Au KS, Northrup H; Grupo de Estudio TACERN. Genotipos y fenotipo del complejo de esclerosis tuberosa. *Pediatr Neurol.* 2019;96:58-63. PubMed PMID: 31005478.
- Fox J, Ben-Shachar S, Uliel S, Svirsky R, Saitsu H, Matsumoto N, Fattal-Valevski A. Gen familiar raro TSC2 Mutación asociada con la presentación atípica del fenotipo del complejo de esclerosis tuberosa. *Am J Med Genet A.* 2017;173:744-8. PubMed PMID: 28127866.
- Franz DN, Brody A, Meyer C, Leonard J, Chuck G, Dabora S, Sethuraman G, Colby TV, Kwiatkowski DJ, McCormack FX. Análisis mutacional y radiográfico de enfermedad pulmonar compatible con linfangioleiomiomatosis e hiperplasia micronodular de neumocitos en mujeres con esclerosis tuberosa. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:661-8. PubMed PMID: 11520734.
- Giannikou K, Klonowska K, Tsuji J, Wu S, Zhu Z, Probst CK, Kao KZ, Wu CL, Rodig S, Marino-Enriquez A, Zen Y, Schaefer IM, Kwiatkowski DJ. La inactivación de TSC2, la baja carga mutacional y la alta infiltración de macrófagos caracterizan los angiomiolipomas hepáticos. *Histopatología.* 2023;83:569-81. PubMed PMID: 37679051.
- Gillberg IC, Gillberg C, Ahlsén G. Conducta autista y déficit de atención en la esclerosis tuberosa: un estudio poblacional. Estudio basado en la evidencia. *Dev Med Child Neurol.* 1994;36:50-6. PubMed PMID: 8132114.
- Goh S, Kwiatkowski DJ, Dorer DJ, Thiele EA. Espasmos infantiles y resultados intelectuales en niños con Complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología.* 2005;65:235-8. PubMed PMID: 16043792.
- Gupta A, de Bruyn G, Tousseyn S, Krishnan B, Lagae L, Agarwal N; Consorcio de bases de datos de historia natural de TSC. Epilepsia y comorbilidades del neurodesarrollo en el complejo de esclerosis tuberosa: un estudio de la historia natural. *Pediatr Neurol.* 2020;106:10-16. PubMed PMID: 32139167.
- Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, Strange C, Wilson KC, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Johnson SR, Cottin V, Sahn SA, Ryu JH, Seyama K, Inoue Y, Downey GP, Han MK, Colby TV, Wikenheiser-Brokamp KA, Meyer CA, Smith K, Moss J, McCormack FX; Asamblea de la ATS sobre Problemas Clínicos. Linfangioleiomiomatosis

Diagnóstico y tratamiento: tomografía computarizada de tórax de alta resolución, biopsia pulmonar transbronquial y tratamiento de la enfermedad pleural. Guía de práctica clínica oficial de la Sociedad Torácica Americana/Sociedad Respiratoria Japonesa. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1337–48. PubMed PMID: 29140122.

Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Complejo de esclerosis tuberosa. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16035. PubMed PMID: 27226234.

Hoogeveen-Westerveld M, Ekong R, Povey S, Karbassi I, Batish SD, den Dunnen JT, van Eeghen A, Thiele E, Mayer K, Dies K, Wen L, Thompson C, Sparagana SP, Davies P, Aalfs C, van den Ouweland A, Halley D, Nellist M. identificado en individuos con complejo de esclerosis tuberosa. *Hum mutat*. 2012;33:476–9. PMID de PubMed: 22161988.

Hoogeveen-Westerveld M, Ekong R, Povey S, Mayer K, Lannoy N, Elmslie F, Bebin M, Dies K, Thompson C, Sparagana SP, Davies P, van Eeghen AM, Thiele EA, van den Ouweland A, Halley D, Nellist M. Evaluación funcional de las variantes de TSC2 identificadas en el complejo de individuos con esclerosis tuberosa. *Hum mutat*. 2013;34:167–75. PubMed PMID: 22903760.

Huang SJ, Amendola LM, Stern DL. Variación entre los formularios de consentimiento para la conservación de ADN: puntos a considerar para los médicos. Banco en. *J Community Genet*. 2022;13:389-97. PubMed PMID: 35834113.

Humphrey A, MacLean C, Ploubidis GB, Granader Y, Clifford M, Haslop M, Neville BG, Yates JR, Bolton PF, et al. Desarrollo intelectual antes y después de la aparición de espasmos infantiles: un estudio longitudinal prospectivo controlado en esclerosis tuberosa. *Epilepsia*. 2014;55:108–16. PubMed PMID: 24417555.

Hwang SK, Lee JH, Yang J, Lim CS, Lee JA, Lee YS, Lee K, Kaang BK. Everolimus mejora los síntomas neuropsiquiátricos en un paciente con esclerosis tuberosa portador de una nueva mutación TSC2. *Mol Brain*. 2016;9:56. PMID de PubMed: 27216612.

Jansen AC, Sancak O, D'Agostino MD, Badhwar A, Roberts P, Gobbi G, Wilkinson R, Melanson D, Tampieri D, Koenekoop R, Gans M, Maat-Kievit A, Goedbloed M, van den Ouweland AM, Nellist M, Pandolfo M, McQueen M, Sims Thai, Dube, FEA, Dube, FEA Kwiatkowski DJ, Halley DJ, Andermann E.

El fenotipo de esclerosis tuberosa inusualmente leve se asocia con la mutación R905Q de TSC2. *Ann Neurol*. 2006;60:528–39. PubMed PMID: 17120248.

Jeste SS, Sahin M, Bolton P, Ploubidis GB, Humphrey A. Caracterización del autismo en niños pequeños con Complejo de esclerosis tuberosa. *J Child Neurol*. 2008;23:520–5. PubMed PMID: 18160549.

Jeste SS, Varcin KJ, Hellemann GS, Gulsrud AC, Bhatt R, Kasari C, Wu JY, Sahin M, Nelson CA. Síntoma Perfiles del trastorno del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología*. 2016;87:766–72. PubMed PMID: 27440144.

Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF. Dificultad de aprendizaje y epilepsia en una muestra epidemiológica de individuos con complejo de esclerosis tuberosa. *Psychol Med*. 2003;33:335–44. PMID de PubMed: 12622312.

Jóźwiak S, Sadowski K, Borkowska J, Domańska-Pakiela D, Chmielewski D, Jurkiewicz E, Jaworski M, Urbańska M, Ogrodnik M, Słowińska M, Kotulska K. Angiomiolipomas hepáticos en el complejo de esclerosis tuberosa: su incidencia y curso. *Pediatría Neurol*. 2018;78:20-6. PMID de PubMed: 29249553.

Khare L, Strizheva GD, Bailey JN, Au KS, Northrup H, Smith M, Smalley SL, Henske EP. Una nueva mutación sin sentido en la región de homología de la proteína activadora de GTPasa de TSC2 en dos grandes familias con complejo de esclerosis tuberosa. *J Med Genet*. 2001;38:347–9. PubMed PMID: 11403047.

Kilincaslan A, Kok BE, Tekturk P, Yalcinkaya C, Ozkara C, Yapici Z. Efectos beneficiosos del everolimus sobre los síntomas del autismo y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad en un grupo de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27:383–8. PubMed PMID: 27797585.

Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, de Vries PJ, Feucht M, Fladrowski C, Gislimberti G, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Nabbout

- R, O'Callaghan F, Benedik MP, Qin J, Marques R, Sander V, Sauter M, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonneberg B, Jansen AC. Registro de Esclerosis Tuberculosa para Aumentar la Concienciación sobre la Enfermedad (TOSCA): datos basales de 2093 pacientes. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:2. PubMed PMID: 28057044.
- Klonowska K, Giannikou K, Grevelink JM, Boeszoermenyi B, Thorner AR, Herbert ZT, Afrin A, Treichel AM, Hamieh L, Kotulska K, Jozwiak S, Moss J, Darling TN, Kwiatkowski DJ. Análisis genético y fenotípico exhaustivo de 95 individuos con complejo de esclerosis tuberosa en mosaico. *Am J Hum Genet.* 2023;110:979-88. PubMed PMID: 37141891.
- Kobashi Y, Sugui T, Irei T, Nakata M, Oka M. Análisis clínico-patológico de micronodulares multifocales Hiperplasia de neumocitos asociada a esclerosis tuberosa en Japón. *Respirología.* 2008;13:1076–81. PubMed PMID: 18699800.
- Kocabaş A, Ekici F, Cetin II, Emir S, Demir HA, Arı ME, Değerliyurt A, Güven A. Rabdomiomas cardíacos Asociado con CET en 11 niños: presentación y evolución. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013;30:71-9. PubMed PMID: 23151153.
- Kochare SV, Singh K, Hochman T, Chalifoux JR, Staley BA, Weiner HL, Menzer K, Devinsky KM. Genotipo/ Fenotipo en el complejo de esclerosis tuberosa: asociaciones con manifestaciones clínicas y radiológicas. 2014;55:1020-4.
- Kopp CM, Muzykewicz DA, Staley BA, Thiele EA, Pulsifer MB. Problemas de conducta en niños con complejo de esclerosis tuberosa y estrés parental. *Epilepsy Behav.* 2008;13:505–10. PubMed PMID: 18602868.
- Kothare SV, Singh K, Chalifoux JR, Staley BA, Weiner HL, Menzer K, Devinsky O. Gravedad de las manifestaciones en el complejo de esclerosis tuberosa en relación con el genotipo. *Epilepsia.* 2014;55:1025–9. PubMed PMID: 24917535.
- Kozlowski P, Roberts P, Dabora S, Franz D, Bissler J, Northrup H, Au KS, Lazarus R, Domanska-Pakiela D, Kotulska K, Jozwiak S, Kwiatkowski DJ. Identificación de 54 grandes deleciones/duplicaciones en TSC1 y TSC2 mediante MLPA y correlaciones genotipo-fenotipo. *Hum Genet.* 2007;121:389–400. PubMed PMID: 17287951.
- Krueger DA. Manejo de las manifestaciones de enfermedades relacionadas con el SNC en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. Opciones de tratamiento actuales *Neurol.* 2013;15:618–33. PubMed PMID: 23852707.
- Krueger DA, Care MM, Agricola K, Tudor C, Mays M, Franz DN. Seguridad y eficacia a largo plazo del everolimus en el astrocitoma suependimario de células gigantes. *Neurología.* 2013a;80:574-80. PubMed PMID: 23325902.
- 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 Internacional de Consenso sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012. *Pediatr Neurol.* 2013b;49:255-65. PubMed PMID: 24053983.
- Kwiatkowski DJ. Genética del complejo de esclerosis tuberosa. En: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, eds. *Complejo de Esclerosis Tuberosa: Genes, Características Clínicas y Terapéutica.* Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010:29-57.
- Leclezio L, de Vries PJ. Avances en el tratamiento del complejo de esclerosis tuberosa. *Curr Opin Psychiatry.* 2015;28:113–20. PubMed PMID: 25602245.
- Lennert B, Farrelly E, Sacco P, Pira G, Frost M. Utilización de recursos en niños con complejo de esclerosis tuberosa y convulsiones asociadas: un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas. *J Child Neurol.* 2013;28:461–9. PubMed PMID: 22772159.
- Lewis WW, Sahin M, Scherrer B, Peters JM, Suárez RO, Vogel-Farley VK, Jeste SS, Gregas MC, Prabhu SP, Nelson CA 3rd, Warfield SK. Deterioro de las vías del lenguaje en pacientes con esclerosis tuberosa y trastornos del espectro autista. *Cereb Cortex.* 2013;23:1526–32. PubMed PMID: 22661408.
- Li LH, Li N, Zhao JY, Fei P, Zhang GM, Mao JB, Rychwalski PJ. Hallazgos del examen ocular perinatal realizado en 3573 recién nacidos a término sanos. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:588–91. PubMed PMID: 23426739.

- Lu DS, Karas PJ, Krueger DA, Weiner HL. Manifestaciones del sistema nervioso central del complejo de esclerosis tuberosa. *Soy J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178:291-8. PMID de PubMed: 30230171.
- Luo C, Zhang Y, Zhang YS, Zhang MX, Ning J, Chen MF, Li Y, Qi L, Zu XB, Li YL, Cai Y. Fenotipos renales
Correlación con genotipos en individuos no emparentados con esclerosis tuberosa en China. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17:288. PubMed PMID: 35870981.
- Marcinkowska AB, Jóźwiak S, Tarasewicz A, Dębska-Ślizień A, Szurowska E. Complejo de esclerosis tuberosa
Necesidades y dificultades de los pacientes: resultados del análisis del cuestionario TAND en la población adulta polaca. *J Clin Med.* 2022;11:6536. PubMed PMID: 36362764.
- Martignoni G, Bonetti F, Pea M, Tardanico R, Brunelli M, Eble JN. Enfermedad renal en adultos con síndrome de genes contiguos TSC2/
PKD1. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:198–205. PubMed PMID: 11812941.
- Mayer K, Goedbloed M, van Zijl K, Nellist M, Rott HD. Caracterización de una nueva mutación sin sentido en TSC2 en el dominio relacionado
con GAP, asociada con manifestaciones clínicas mínimas de esclerosis tuberosa. *J Med Genet.* 2004;41:e64. PubMed PMID: 15121792.
- McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, Steagall WK, Johnson SR, Sahn SA, Ryu
JH, Strange C, Seyama K, Sullivan EJ, Kotloff RM, Downey GP, Chapman JT, Han MK, D'Armiento JM, Inoue Y,
Henske EP, Bissler JJ, Colby TV, Kinder BW, Wikenheiser-Brokamp KA, Brown KK, Cordier JF, Meyer C, Cottin V, Brozek
JL, Smith K, Wilson KC, Moss J; Comité de Linfangioleiomiomatosis de la ATS/JRS. Directrices oficiales de práctica
clínica de la American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society: diagnóstico y tratamiento de la
linfangioleiomiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.*
2016;194:748–61. PubMed PMID: 27628078.
- McDonald NM, Jacobs S, Hyde C, Kasari C, Jeste SS. Medición de problemas de desarrollo y comportamiento en niños pequeños
con complejo de esclerosis tuberosa. *Pediatr Neurol.* 2024;155:62-7. PubMed PMID: 38603983.
- McDonald NM, Varcin KJ, Bhatt R, Wu JY, Sahin M, Nelson CA, Jeste SS. Síntomas tempranos de autismo en bebés con
complejo de esclerosis tuberosa. *Autism Research.* 2017;10:1981–1990. PubMed PMID: 28801991.
- Mitchell RA, Mitchell M, Williams K. El fenotipo del trastorno del espectro autista en niños con síndrome tuberoso.
Complejo esclerótico: revisión sistemática y metaanálisis. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64:1214-29. PubMed PMID: 35724267.
- Moavero R, Voci A, La Briola F, Matricardi S, Toldo I, Mancardi MM, Negrín S, Messana T, Mazzone L,
Valeriani M, Curatolo P, Bruni O. Trastornos del sueño y trastornos neuropsiquiátricos en una muestra pediátrica de pacientes con
esclerosis tuberosa compleja: un estudio basado en cuestionarios. *Sleep Med.* 2022;89:65-70. PubMed PMID: 34915263.
- Mowrey K, Northrup H, Rougeau P, Hashmi SS, Krueger DA, Ebrahimi-Fakhari D, Towbin AJ, Trout AT, Capal JK, Franz DN, Rodriguez-Buritica
D. Frecuencia, progresión y tratamiento actual: informe de 16 nuevos casos de tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionales
en el complejo de esclerosis tuberosa y comparación con informes previos. *Front Neurol.* 2021;12:627672. PubMed PMID: 33897589.
- Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, Halpern EF, Thiele EA. Comorbilidades psiquiátricas en una clínica.
Población de 241 pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsy Behav.* 2007;11:506–13. PMID de PubMed:
17936687.
- Muzykewicz DA, Sharma A, Muse V, Numis AL, Rajagopal J, Thiele EA. Mutaciones de TSC1 y TSC2 en pacientes con complejo de
linfangioleiomiomatosis y esclerosis tuberosa. *J Med Genet.* 2009;46:465–8. PubMed PMID: 19419980.
- Nespoli LF, Albani E, Corti C, Spaccini L, Alfei E, Daniele I, Zuccotti GV, Lista G, Calcaterra V, Mannarino S.
Eficacia del tratamiento con everolimus a dosis bajas para rabdomiomas cardíacos en esclerosis tuberosa neonatal: reporte de caso y
revisión bibliográfica. *Pediatr Rep.* 2021;13:104-12 PubMed PMID: 33804320.

- Ng SY, Luk HM, Hau EW, Cheng SS, Yu KP, Ho S, Mok MT, Lo IF. Correlación genotipo/fenotipo en 123 pacientes chinos con complejo de esclerosis tuberosa. *Eur J Med Genet.* 2022;65:104573. PMID de PubMed: 35918040.
- Nguyen QD, DarConte MD, Hebert AA. Manifestaciones cutáneas del complejo de esclerosis tuberosa. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178:321-5. PubMed PMID: 30246432.
- Ninic S, Kalaba M, Jovicic B, Vukomanovic V, Prijic S, Vucetic B, Kravljanc R, Vujic A, Kosutic J. Uso exitoso de sirolimus para la taquicardia ectópica auricular refractaria en un niño con rabdomioma cardíaco. *Ann Nongressive Electrocardiol.* 2017;22:e12435. PubMed PMID: 28217909.
- 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, Knillans 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 de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa. Criterios diagnósticos internacionales actualizados para el complejo de esclerosis tuberosa y recomendaciones para su vigilancia y manejo. *Pediatr Neurol.* 2021;123:50–66. PubMed PMID: 34399110.
- Northrup H, Krueger DA; Grupo de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa. Esclerosis tuberosa Actualización de los criterios diagnósticos complejos: recomendaciones de la Conferencia Internacional de Consenso sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012. *Pediatr Neurol.* 2013;49:243–54. PubMed PMID: 24053982.
- Numis AL, Major P, Montenegro MA, Muzykewicz DA, Pulsifer MB, Thiele EA. Identificación de factores de riesgo para trastornos del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología.* 2011;76:981–7. PubMed PMID: 21403110.
- O'Connor SE, Kwiatkowski DJ, Roberts PS, Wollmann RL, Huttenlocher PR. Una familia con convulsiones y características leves de esclerosis tuberosa y una nueva mutación en TSC2. *Neurología.* 2003;61:409–12. PubMed PMID: 12913212.
- Öhnell HM, Kjellström U, Eklund E, Pearsson K, Bekassy Z, Gränse L. Manifestaciones oftálmicas en niños con complejo de esclerosis tuberosa. *Acta Oftalmol.* 2024;102:421-7. PMID de PubMed: 37991117.
- Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiología de la esclerosis tuberosa. *Ann NY Acad Sci.* 1991;615:125–7. PubMed
- Número de identificación personal: 2039137.
- Öztunç F, Atik SU, Günes AO. Tratamiento con everolimus de un recién nacido con rabdomioma que causa arritmia grave. *Cardiol Young.* 2015;25:1411-4. PubMed PMID: 26339757.
- Patel U, Simpson E, Kingswood JC, Saggarr-Malik AK. Complejo de esclerosis tuberosa: el análisis de las tasas de crecimiento facilita la diferenciación entre el carcinoma de células renales y el angiomiolipoma atípico o con mínima grasa. *Clin Radiol.* 2005;60:665–73. PubMed PMID: 16038693.
- Pea M, Bonetti F, Martignoni G, Henske EP, Manfrin E, Colato C, Bernstein J. Los carcinomas de células renales aparentes en la esclerosis tuberosa son heterogéneos: la identificación del angiomiolipoma epiteliode maligno. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:180–7. PubMed PMID: 9500218.
- Peron A, Au KS, Northrup H. Genética, genómica y correlaciones genotipo-fenotipo del CET: perspectivas para la práctica clínica. *Am J Med Genet C, Semin Med Genet.* 2018;178:281-90. PubMed PMID: 30255984.
- Prather P, de Vries PJ. Aspectos conductuales y cognitivos del complejo de esclerosis tuberosa. *J Child Neurol.* 2004;19:666–74. PubMed PMID: 15563012.
- Qin W, Kozlowski P, Taillon BE, Bouffard P, Holmes AJ, Janne P, Camposano S, Thiele E, Franz D, Kwiatkowski DJ. La secuenciación ultraprofunda detecta una baja tasa de mutaciones en mosaico en el complejo de esclerosis tuberosa. *Hum Genet.* 2010;127:573–82. PubMed PMID: 20165957.
- Rentz AM, Skalicky AM, Liu Z, Wheless JW, Dunn DW, Frost MD, Nakagawa J, Magestro M, Prestifilippo J. Complejo de esclerosis tuberosa: un estudio sobre el uso de recursos sanitarios y la carga sanitaria. *Pediatr Neurol.* 2015;52:435–41. PubMed PMID: 25771998.

- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; Comité de Garantía de Calidad del Laboratorio del ACMG. Estándares y directrices para la interpretación de variantes de secuencia: una recomendación conjunta de consenso del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica y la Asociación de Patología Molecular. *Genet Med*. 2015;17:405-24. PMID de PubMed: 25741868.
- Ridler K, Suckling J, Higgins NJ, de Vries PJ, Stephenson CM, Bolton PF, Bullmore ET. Neuroanatómico Correlatos de los déficits de memoria en el complejo de esclerosis tuberosa. *Cereb Cortex*. 2007;17:261–71. PubMed PMID: 16603714.
- Rose VM, Au KS, Pollom G, Roach ES, Prashner HR, Northrup H. Mosaicismo germinal en la esclerosis tuberosa: ¿cuán común es? *Am J Hum Genet*. 1999;64:986–92. PubMed PMID: 10090883.
- Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, Elfferich P, Wouters C, Maat-Kievit A, Zonnenberg B, Verhoef S, Halley D, van den Ouweland A. Análisis mutacional de los genes TSC1 y TSC2 en un entorno de diagnóstico: genotipo. Correlaciones fenotípicas y comparación de técnicas diagnósticas de ADN en el complejo de esclerosis tuberosa. *Eur J Hum Genet*. 2005;13:731–41. PubMed PMID: 15798777.
- Sarma AK, Khandker N, Kurczewski L, Brophy GM. Manejo médico de las crisis epilépticas: desafíos y soluciones. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:467–85. PubMed PMID: 26966367.
- Sauter M, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, D'Amato L, d'Augères GB, de Vries PJ, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nabbout R, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen A, Kingswood JC; Investigadores de TOSCA. Manifestaciones raras y neoplasias malignas en el complejo de esclerosis tuberosa: hallazgos del Registro de esclerosis tuberosa para aumentar la conciencia sobre la enfermedad (TOSCA). *Orphanet J enfermedades raras*. 2021;16:3 PubMed PMID: 34229737.
- Scherrer B, Prohl AK, Taquet M, Kapur K, Peters JM, Tomas-Fernandez X, Davis PE, M Bebin E, Krueger DA, Northrup H, Y Wu J, Sahin M, Warfield SK. La huella de conectividad del giro fusiforme refleja el riesgo de desarrollar autismo en bebés con complejo de esclerosis tuberosa. *Cereb Cortex*. 2020;30:2199-214. PMID de PubMed: 31812987.
- Schoenberger A, Capal JK, Ondracek A, Horn PS, Murray D, Byars AW, Pearson DA, Williams ME, Bebin M, Northrup H, Wu JY, Sahin M, Krueger DA. Predictores del lenguaje del trastorno del espectro autista en niños pequeños con complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsy Behav*. 2020;103:106844. PubMed PMID: 31864941.
- Silva-Sánchez MP, Alvarado-Socarras JL, Castro-Monsalve J, Meneses KM, Santiago J, Prada CE. Everolimus para arritmias graves en rabdomiomas cardíacos relacionados con el complejo de esclerosis tuberosa. *Am J Med Genet A*. 2021;185:1525-31 PubMed PMID: 33590972.
- Spurling Jeste S, Wu JY, Senturk D, Varcin K, Ko J, McCarthy B, Shimizu C, Dies K, Vogel-Farley V, Sahin M, Nelson CA 3.º. Trayectorias tempranas del desarrollo asociadas con TEA en bebés con complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología*. 2014;83:160–8. PubMed PMID: 24920850.
- Staley BA, Montenegro MA, Major P, Muzykewicz DA, Halpern EF, Kopp CM, Newberry P, Thiele EA. Ser-Comportamiento lesivo y complejo de esclerosis tuberosa: frecuencia y posibles asociaciones en una población de 257 pacientes. *Epilepsy Behav*. 2008;13:650–3. PubMed PMID: 18703161.
- Strizheva GD, Carsillo T, Kruger WD, Sullivan EJ, Ryu JH, Henske EP. Espectro de mutaciones en TSC1 y TSC2 en mujeres con esclerosis tuberosa y linfangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:253–8. PubMed PMID: 11208653.
- Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams P, Yao J, Stylianou M, Moss J. Gravedad y pronóstico de la enfermedad pulmonar quística en mujeres con complejo de esclerosis tuberosa. *Eur Respir J*. 2015;45:171-80 PubMed PMID: 25537563.

- Teng JM, Cowen EW, Wataya-Kaneda M, Gosnell ES, Witman PM, Hebert AA, Mlynarczyk G, Soltani K, Darling TN. Aspectos dermatológicos y odontológicos de las Declaraciones de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012. *JAMA Dermatol.* 2014;150:1095-101. PubMed PMID: 25029267.
- Tierney KM, McCartney DL, Serfontein JR, de Vries PJ. Habilidades de atención neuropsicológica y conductas relacionadas en adultos con complejo de esclerosis tuberosa. *Behav Genet.* 2011;41:437-44. PubMed PMID: 21191642.
- Toldo I, Brasson V, Miscioscia M, Pelizza MF, Manara R, Sartori S, Mantegazza G, Vecchi M, Nosadini M, Gatta M. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa: un estudio de cohorte pediátrico. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61:168-73. PubMed PMID: 30298907.
- Touraine R, Hauet Q, Harzallah I, Baruteau AE. Complejo de esclerosis tuberosa: asesoramiento genético y tratamiento perinatal. seguimiento. *Arch Pediatr.* 2022;29:5S3-5S7.
- Tsuchihashi T, Tsuno Y, Kakimoto N, Riko M, Kumagai T. Uso de everolimus para rabdomiomas cardíacos en un Lactante con muy bajo peso al nacer. *Pediatr Int.* 2021;63:726-7 PubMed PMID: 34038023.
- Tyburczy ME, Dies KA, Glass J, Camposano S, Chekaluk Y, Thorner AR, Lin L, Krueger D, Franz DN, Thiele EA, Sahin M, Kwiatkowski DJ. Las mutaciones en mosaico e intrónicas en TSC1/TSC2 explican la mayoría de los casos de pacientes con CET sin mutación identificada mediante pruebas convencionales. *PLoS Genet.* 2015;11:e1005637. PubMed PMID: 26540169.
- Uematsu M, Numata-Uematsu Y, Aihara Y, Kobayashi T, Fujikawa M, Togashi N, Shiihara T, Ohashi K, Hattori A, Saitoh S, Kure S. Problemas de conducta y angustia familiar en el complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsy Behav.* 2020;111:107321. PubMed PMID: 32698109.
- van Eeghen AM, Black ME, Pulsifer MB, Kwiatkowski DJ, Thiele EA. Genotipo y fenotipo cognitivo de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Eur J Hum Genet.* 2012a;20:510-5. PubMed PMID: 22189265.
- Vanderhooft SL, Francis JS, Pagon RA, Smith LT, Sybert VP. Prevalencia de máculas hipopigmentadas en un paciente sano. población. *J Pediatr.* 1996;129:355-61. PubMed PMID: 8804323.
- Webb DW, Osborne JP. No penetrancia en la esclerosis tuberosa. *J Med Genet.* 1991;28:417-9. PubMed PMID: 1870099.
- Wentink M, Nellist M, Hoogeveen-Westerveld M, Zonnenberg B, van der Kolk D, van Essen T, Park SM, Woods G, Cohn-Hokke P, Brussel W, Smeets E, Brooks A, Halley D, van den Ouweland A, Maat-Kievit A. Caracterización funcional de la mutación sin sentido TSC2 c.3598C>T (p.R1200W) que cosegrega con el complejo de esclerosis tuberosa en familias con afectación leve. *Clin Genet.* 2012;81:453-61. PubMed PMID: 21332470.
- Wilde L, Eden K, de Vries P, Moss J, Welham A, Oliver C. Autolesión y agresión en adultos con complejo de esclerosis tuberosa: frecuencia, características personales asociadas e implicaciones para la evaluación. *Res Dev Disabil.* 2017;64:119-30. PubMed PMID: 28411579.
- Wong V. Estudio de la relación entre el complejo de esclerosis tuberosa y el trastorno autista. *J Child Neurol.* 2006;21:199-204. PubMed PMID: 16901420.
- Wu JY, Goyal M, Peters JM, Krueger D, Sahin M, Northrup H, Au KS, O'Kelley S, Williams M, Pearson DA, Hanson E, Byars AW, Krefting J, Beasley M, Cutter G, Limdi N, Bebin EM. Las puntas electroencefalográficas del cuero cabelludo predicen la epilepsia inminente en bebés con TSC: un estudio observacional longitudinal. *Epilepsia.* 2019;60:2428-36. PubMed PMID: 31691264.
- Yang P, Cornejo KM, Sadow PM, Cheng L, Wang M, Xiao Y, Jiang Z, Oliva E, Jozwiak S, Nussbaum RL, Feldman AS, Paul E, Thiele EA, Yu JJ, Henske EP, Kwiatkowski DJ, Young RH, Wu CL. Carcinoma de células renales en el complejo de esclerosis tuberosa. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:895-909. PMID de PubMed: 24832166.
- Ye Z, Lin S, Zhao X, Bennett MF, Brown NJ, Wallis M, Gao X, Sun L, Wu J, Vedururu R, Witkowski T, Gardiner F, Stutterd C, Duan J, Mullen SA, McGillivray G, Bodek S, Valente G, Reagan M, Yao Y, Li L, Chen L, Boys A,

Adikari TN, Cao D, Hu Z, Beshay V, Zhang VW, Berkovic SF, Scheffer IE, Liao J, Hildebrand MS. Mosaicismo en el complejo de esclerosis tuberosa: reduciendo el umbral para la notificación clínica. *Hum Mutat.* 2022;43:1956-69. PMID de PubMed: 36030538.

Zambrelli E, Turner K, Peron A, Leidi A, La Briola F, Vignoli A, Canevini MP. Sueño y comportamiento en niños y adolescentes con complejo de esclerosis tuberosa. *Am J Med Genet A.* 2021;185:1421-9. PubMed PMID: 33650172.

Zwaigenbaum L, Bryson SE, Brian J, Smith IM, Sacrey L, Armstrong V, Roberts W, Szatmari P, Garon N, Vaillancourt T, Roncadin C. Evaluación de los síntomas de autismo de los 6 a los 18 meses de edad mediante la Escala de Observación del Autismo para Lactantes en una cohorte prospectiva de alto riesgo. *Child Dev.* 2021;92:1187-98. PubMed PMID: 33368222.

Licencia

Los capítulos de GeneReviews® son propiedad de la Universidad de Washington. Se autoriza la reproducción, distribución y traducción de copias de su contenido únicamente con fines de investigación no comerciales, siempre que (i) se cite la fuente (<http://www.genereviews.org/>) y los derechos de autor (© 1993-2025 University of Washington) se incluyan con cada copia; (ii) se proporciona un enlace al material original siempre que el material se publica en otro lugar de la Web; y (iii) los reproductores, distribuidores y/o traductores cumplen con el [Aviso de derechos de autor y la exención de responsabilidad de uso de GeneReviews®](#). No se permiten modificaciones adicionales. Para mayor claridad, se permite el uso de extractos de capítulos de GeneReviews en informes de laboratorio y notas clínicas.

Para obtener más información, consulte el [Aviso de derechos de autor y la exención de responsabilidad de uso de GeneReviews®](#).

Para preguntas sobre permisos o si se permite un uso específico, comuníquese con: admasst@uw.edu.