

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Estudio clínico, genético y de calidad de vida de una cohorte  
de pacientes adultos con esclerosis tuberosa**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Elena Cristina De Sautu De Borbón**

**Directores**

**Montserrat Morales Conejo**  
**Carlos Lumbreras Bermejo**  
**Juan Manuel Guerra Vales**

**Madrid**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

Estudio clínico, genético y de calidad de vida de una  
cohorte de pacientes adultos con esclerosis tuberosa

---

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADO POR:

Elena Cristina De Sautu De Borbón

DIRECTORES

Montserrat Morales Conejo  
Carlos Lumbreras Bermejo  
Juan Manuel Guerra Vales

Madrid 2021

## Agradecimientos

Me gustaría expresar mi agradecimiento a aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización de este trabajo.

A mis hijos, David y Sofía, que me dan la fuerza para seguir luchando cada día.

A mi marido David, por su constante apoyo a lo largo de este camino.

A mis padres y hermanos por vuestro cariño, apoyo, y estar siempre ahí.

A mis Directores de Tesis por la confianza depositada en mí y en este trabajo. En especial a Montse que es un ejemplo a seguir tanto en el ámbito profesional como personal.

# Índice

Agradecimientos.....	2
Índice.....	3
Índice de tablas.....	4
Índice de figuras.....	5
Resumen.....	6
Abreviaturas.....	10
1. Introducción.....	13
1.1 Historia de la enfermedad.....	14
1.2 Epidemiología.....	15
1.3 Genética molecular.....	16
1.4 Funciones del TSC1 y TSC2 y patogenia de la enfermedad.....	18
1.5 Manifestaciones clínicas.....	21
1.6 Causas de muerte en Esclerosis tuberosa.....	32
1.7 Estudios de calidad de vida.....	33
1.8 Criterios diagnósticos.....	34
1.9 Seguimiento de los pacientes.....	35
1.10 Papel de los Inhibidores de mTOR en el tratamiento de la ET.....	39
2. Justificación.....	47
3. Hipótesis y objetivos.....	50
4. Material y métodos.....	52
5. Resultados.....	59
5.1 Características clínicas .....	64
5.2 Características genéticas .....	74
5.3 Descripción de los pacientes en tratamiento con imTOR.....	77
5.4 Análisis de la calidad de vida.....	80
6. Discusión.....	85
7. Conclusiones.....	106
8. Bibliografía.....	108
9. Anexos.....	117
Anexo A. Dictamen del comité de ética .....	118
Anexo B. Consentimiento informado .....	119
Anexo C. Diccionario de datos .....	122
Anexo D. Cuestionario calidad de vida.....	127
Anexo E. Publicación del artículo .....	131

## Índice de Tablas

Tabla 1. Pruebas necesarias para el diagnóstico.....	36
Tabla 2. Pruebas en el seguimiento.....	37
Tabla 3. Datos demográficos.....	61
Tabla 4. Manifestaciones clínicas.....	64
Tabla 5. Manifestaciones clínicas en función de la edad al diagnóstico.....	66
Tabla 6. Manifestaciones clínicas en función del sexo.....	67
Tabla 7. Características de los pacientes con crisis.....	69
Tabla 8. Grado de discapacidad intelectual en relación con las crisis epilépticas.....	70
Tabla 9. Estabilidad de las lesiones renales en función del tratamiento.....	71
Tabla 10. Manifestaciones dermatológicas.....	73
Tabla 11. Manifestaciones clínicas en función de la genética.....	75
Tabla 12. Manifestaciones clínicas en función del gen mutado.....	76
Tabla 13. Tipos de angiomiolipomas en los pacientes según el tratamiento.....	78
Tabla 14. Características de los pacientes con crisis que reciben tratamiento.....	78
Tabla 15. Estadísticos descriptivos de las escalas del SF-36.....	80
Tabla 16. Estadísticos descriptivos de los índices sumarios físico y mental.....	81
Tabla 17. Componente sumario físico y mental en función de las manifestaciones clínicas.....	82
Tabla 18. Componente sumario físico y mental en función del tratamiento con imTOR .....	83
Tabla 19. Comparación de la calidad de vida con la media española y con los mayores de 60 años.....	84
Tabla 20. Comparación de uso de imTOR con el TOSCA.....	101
Tabla 21. Comparación de resultados en relación con la calidad de vida.....	104

## Índice de figuras

Figura 1. Estructura de la Hamartina (TSC1) y Tuberina (TSC2).....	16
Figura 2. Complejo proteico TSC.....	19
Figura 3. Patogenia de la enfermedad.....	20
Figura 4. Astrocitoma subependimario de células gigantes.....	24
Figura 5. Angiomiolipomas renales.....	26
Figura 6. Manifestaciones cutáneas.....	29
Figura 7. Rabdomioma cardiaco.....	30
Figura 8. Hamartoma retiniano.....	31
Figura 9. LAM.....	32
Figura 10. Mecanismo de acción de sirolimus.....	40
Figura 11. Edad de los pacientes.....	60
Figura 12. Criterios mayores.....	62
Figura 13. Criterios menores.....	62
Figura 14. Número de especialistas que realizan el seguimiento del paciente.....	63
Figura 15. Tratamiento con imTOR.....	77

# RESUMEN

## **Estudio clínico, genético y de calidad de vida de una cohorte de paciente adultos con esclerosis tuberosa.**

**Antecedentes y objetivo:** La esclerosis tuberosa (ET) es una enfermedad cuyas manifestaciones han sido extensamente descritas en la edad infantil, pero es menos conocida su presentación en la edad adulta. Este estudio describe una cohorte de pacientes adultos con ET y recoge sus características clínicas, genéticas, manejo terapéutico y calidad de vida. Se realiza un estudio comparativo entre las características de los pacientes diagnosticados en la infancia y en la edad adulta.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y transversal. Se recogió una amplia cohorte de pacientes adultos ( $\geq 16$  años) seguidos en la consulta de Enfermedades Minoritarias del Adulto del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, desde su apertura en 2013 hasta 2019.

**Resultados:** Se incluyeron 57 pacientes con diagnóstico de ET de los cuales más del 50% habían sido diagnosticados en la edad adulta. La edad media de los pacientes era de 42 años (20 – 86). La principal afectación fue a nivel neurológico (97%) seguido de la afectación dermatológica (80.7%) y renal (73.7%). La mutación en el gen TSC2 fue la alteración genética más frecuente (47.7%). Entre los pacientes diagnosticados en edad adulta se encontró una menor afectación neurológica, con menor frecuencia de crisis epilépticas (30,8% vs 60.79% de los pacientes diagnosticados en la infancia) y de astrocitoma (3.8% vs 53.6%), menor discapacidad intelectual (11.5% vs 71.4%) y menor expresividad de la enfermedad. El 42% de los pacientes adultos se encontraban en tratamiento con un inhibidor de la vía mTOR, siendo la presencia de AML la principal indicación. En el análisis de calidad de vida la media de los índices sumarios fue menor a los valores de la población española media (47,42 (DE  $\pm 9.82$ ) en la escala física y 45,61 (DE  $\pm 7.99$ ) en la mental). Índices estandarizados que aportan una interpretación directa

de las puntuaciones en relación con la población general española que tiene una media de 50 y una DE  $\pm 10$ .

**Conclusiones:** Más del 50% de los pacientes fueron diagnosticados en edad adulta presentando una menor afectación neurológica, menor discapacidad y una enfermedad más leve. El 42% precisó tratamiento con inhibidores de mTOR, sobre todo por la presencia de angiomiolipomas renales. Su calidad de vida está disminuida en comparación con la población general.

### **Clinical, genetic and quality-of-life study of a cohort of adult patients with tuberous sclerosis.**

**Background and objective:** Tuberous sclerosis (TS) is a condition whose manifestations in childhood have been extensively described, but whose presentation in adults is less well known. This study describes the clinical and genetic characteristics, therapeutic management and quality of life of a cohort of adult patients with TS. A comparative study of the characteristics of patients diagnosed in childhood and adulthood is also carried out.

**Material and methods:** This observational, retrospective, cross-sectional study included a large cohort of adult patients ( $\geq 16$  years old) followed for 5 years in a specific rare diseases unit.

**Results:** Fifty-seven patients with a diagnosis of tuberous sclerosis were included, more than 50% of whom were diagnosed as adults. The mean age of the patients was 42 years (20–86). The central nervous system was the main area affected (97%), followed by the skin (80.7%) and kidneys (73%). The most frequent genetic alteration was a mutation in the TSC2 gene (47.7%). Among patients diagnosed in adulthood, there was less neurological involvement, with less frequency of epileptic seizures (30.8% vs

60.79% of patients diagnosed in childhood) and astrocytomas (3.8% vs 53.6%), less intellectual disability (11.5% vs 71.4%) and less expressiveness of the condition. 42% of patients were treated with mTOR pathway inhibitors, and presence of an angiomyolipoma was the main indication. In a quality-of-life analysis, the means of the summary indices were below the scores of the average Spanish population: (47.42 (SD  $\pm$ 9.82) on the physical health scale, 45.61 (SD $\pm$  7.99) on the mental health scale) versus 50 (SD  $\pm$ 10) for the general population.

**Conclusions:** Up to 50% of adult patients with TS were diagnosed in adulthood, and the condition is less severe with less frequent epileptic seizures and intellectual disability. 42% require treatment with mTOR inhibitors, in most cases due to the presence of AMLs. The quality of life of adult patients with TS is diminished compared to the general population.

# ABREVIATURAS

## Abreviaturas

<b>4E-BP1</b>	Eukariotic translation initiation factor 4E binding protein 1
<b>AML</b>	Angiomiolipoma
<b>CET</b>	Complejo esclerosis tuberosa
<b>CBD</b>	Cannabidiol
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>EEG</b>	Electroencefalograma
<b>EMA</b>	Agencia europea del medicamento
<b>ET</b>	Esclerosis tuberosa
<b>FDA</b>	US Food and Drug Administration
<b>FEV1</b>	Volumen espirado máximo en el primer segundo
<b>FG</b>	Filtrado glomerular
<b>FVC</b>	Capacidad vital forzada
<b>imTOR</b>	Inhibidor del receptor de rapamicina en los mamíferos
<b>LAM</b>	Linfangioleiomiomatosis
<b>LCR</b>	Líquido cefaloraquídeo
<b>mTOR</b>	Receptor de rapamicina en los mamíferos
<b>mTORC1</b>	Complejo 1 del receptor de la rapamicina de los mamíferos
<b>Rheb</b>	Ras homolog enriched in brain
<b>RM</b>	Resonancia magnética
<b>SEGA</b>	Astrocitoma subependimario de células gigantes
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>TA</b>	Tensión arterial
<b>TAND</b>	TSC- associated neuropsychiatric disorders
<b>TC</b>	Tomografía computerizada
<b>TDAH</b>	Trastorno de déficit de atención e hiperactividad
<b>TSC</b>	Tuberous sclerosis complex
<b>USFDA</b>	Unites States Food and Drug Administration

# I. INTRODUCCIÓN

# 1. Introducción

La esclerosis tuberosa (ET) o complejo esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno neurocutáneo que se hereda con carácter autosómico dominante, elevada penetrancia y expresividad variable, caracterizado por la formación de tumores benignos (hamartomas) en múltiples órganos (cerebro, piel, riñones, retina, corazón y pulmones).

## 1.1 Historia de la Enfermedad

El complejo esclerosis Tuberosa (CET) o enfermedad de Bourneville se denomina así en honor a Désiré Magloire Bourneville, psiquiatra francés y fundador de numerosas revistas médicas, entre ellas *Archives de Neurologie* (1880) dónde en 1881 publica su artículo “*Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales*”. En él propone esta denominación a los grandes islotes de esclerosis que encontró en la región cortical de dos pacientes que murieron de epilepsia, uno de ellos también con una masa renal.

Sin embargo; no fue hasta el siglo XX cuando se identificó el complejo esclerosis tuberosa como tal y se asociaron las lesiones a nivel cerebral, renal, cardíaco y dermatológico<sup>1</sup>.

## 1.2 Epidemiología

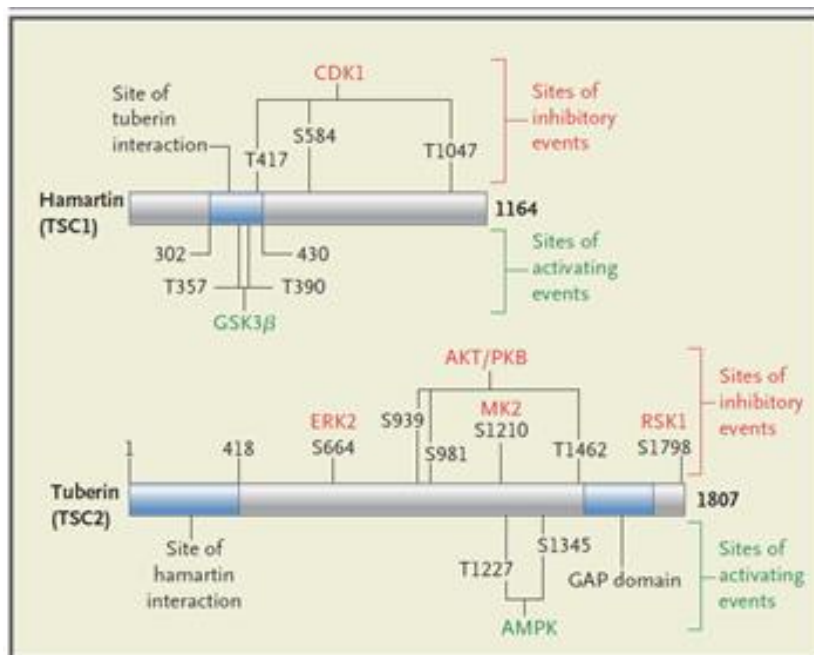
Determinar la prevalencia exacta de la enfermedad ha sido complicado a lo largo del tiempo. Clásicamente se hablaba de una prevalencia de 6.8-12.4/100000<sup>2</sup>. La dificultad se encontraba en la localización de los casos a través de múltiples fuentes e intentar evitar los duplicados<sup>2</sup>. A pesar de esto se estimaba que más de la mitad de los casos permanecían indetectados; refiriendo prevalencias de 1/11300 al estimar estas pérdidas, siendo la prevalencia previa de 1/34000 en la población general y de 1/15476 en menores de 5 años, con una incidencia al nacimiento de 1/5800<sup>3</sup>.

Un estudio reciente realizado en Taiwan estima una incidencia de esclerosis tuberosa (ET) de 0.153/100000 personas-año y una prevalencia de 1.58/100000 personas-año<sup>4</sup>. Otros estudios recientes en Alemania hablan de una tasa de incidencia anual estimada de 1/27312 nacidos vivos y de 1:11180-22360 corregido por el infradiagnóstico<sup>5, 6</sup>.

### 1.3 Genética Molecular

La ET es un síndrome neurocutáneo que se hereda con carácter autosómico dominante con penetrancia muy elevada pero expresividad muy variable<sup>7</sup>. Dos tercios de los pacientes presentan mutaciones de novo. Se han identificado hasta el momento dos genes (*TSC1* y *TSC2*) cuya mutación es causa de ET, ya que se comportan como genes supresores de tumores.

El gen *TSC1* se encuentra situado en el cromosoma 9q34 que codifica la proteína hamartina y está constituido por 23 exones. El gen *TSC2* situado en el cromosoma 16p13.3 codifica la proteína tuberina y está constituido por 41 exones (figura 1). Ambas proteínas (hamartina y tuberina) forman un complejo que limita la actividad del receptor de la rapamicina en los mamíferos (mTOR), un importante regulador de la proliferación y crecimiento celular.



**Figura 1:** Estructura de la hamartina TSC1 y Tuberina TSC2. Imagen tomada de: Crino, P.B., K.L. Nathanson, and E.P. Henske, *The tuberous sclerosis complex. N Engl J Med*, 2006. 355(13): p. 1345-56<sup>8</sup>

En el grupo de pacientes en los que se encuentra una mutación genética, el 70% tienen mutaciones en *TSC2* y 10-30% en *TSC1*<sup>8</sup>, siendo el fenotipo asociado a mutaciones *TSC2* más grave<sup>9,10</sup>. Además en los casos esporádicos es incluso mayor el porcentaje de mutaciones *TSC2*.

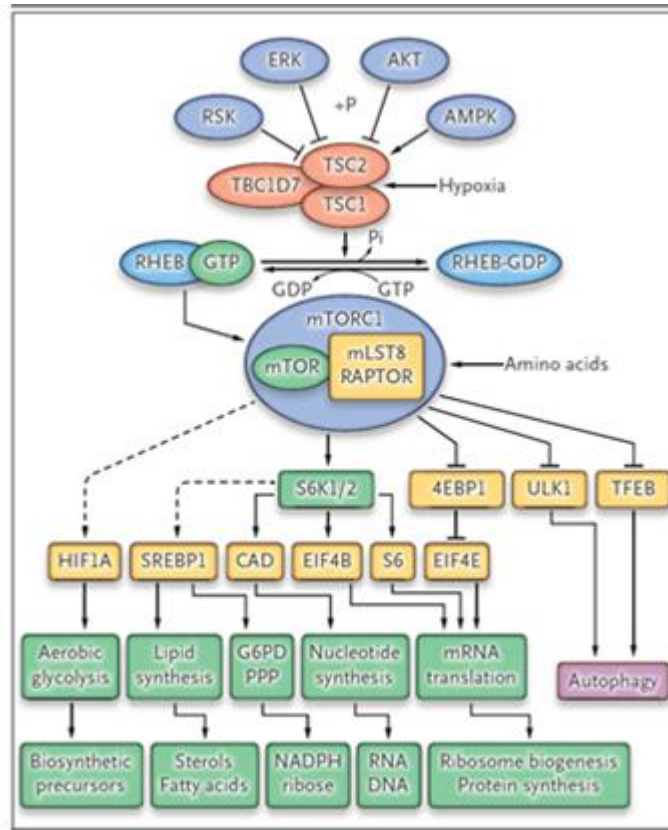
La identificación de mutaciones patogénicas en *TSC1* o *TSC2* nos permite hacer el diagnóstico definitivo de ET. Existen más de 200 mutaciones de *TSC1* y alrededor de 700 para *TSC2*. Una mutación se define como patogénica cuando claramente inactiva la función de las proteínas *TSC1* o *TSC2* (out-of-frame o nonsense), previene la síntesis proteica (gran deleción) o es una mutación missense cuyo efecto en la función proteica ha sido establecido por estudios funcionales. Otras variantes en los genes *TSC1* o *TSC2* cuyo efecto funcional es más incierto, no son suficientes para hacer el diagnóstico de CET. Las mutaciones más comunes son inserciones o deleciones. A pesar de que no existen regiones específicas de los genes en las que ocurren con mayor frecuencia las mutaciones, si se han observado en muchos pacientes un missense a nivel de Arg611 (exon 16), Pro1675Leu (exón 38) y deleción de 18-bp en el exón 40 del gen *TSC2*<sup>8</sup>.

A pesar de los test genéticos específicos no se identifica mutación entre un 15% y un 20% de los casos de CET. Un resultado normal no excluye el CET ni tiene efecto en el uso de los criterios clínicos para diagnosticar la enfermedad<sup>11</sup>. Los pacientes en los que no se encuentra mutación generalmente tienen menor expresión clínica, menor retraso mental, crisis y lesiones cutáneas. En pacientes con menor expresividad fenotípica y en aquellos en los que no se detecta la mutación hay que tener en cuenta el mosaicismo somático descrito en algunos pacientes con mutaciones en *TSC1* y *TSC2*<sup>8,12-15</sup>. En estos pacientes habría que plantear el estudio dirigido a los tejidos afectados para la obtención de un diagnóstico molecular.

Se debe considerar la detección genética de mutaciones patógenas en los casos sospechosos que no cumplan con los criterios clínicos establecidos. En los casos con diagnóstico clínico definido, el estudio genético es útil para la planificación familiar y también ofrece información sobre el pronóstico, ya que las mutaciones en *TSC2* suelen asociarse a fenotipos más graves. En la práctica, el estudio genético debe considerarse al menos en todos los casos pediátricos, y en los adultos en edad reproductiva.

## **1.4 Funciones del TSC1 y TSC2 y Patogenia de la enfermedad**

Como hemos comentado previamente el gen *TSC1* codifica la proteína hamartina (TSC1) y *TSC2* la proteína tuberina (TSC2). Ambas proteínas forman el complejo proteico TSC (figura 2). Estas proteínas se encuentran coexpresadas en células de numerosos órganos como el riñón, pulmón, cerebro y páncreas. El complejo que forman ambas proteínas se encarga entre otras funciones, de la regulación del crecimiento celular a través de la inhibición del receptor de la rapamicina en los mamíferos (mTORC1). Esta regulación se realiza a través de la GTPasa Rheb (Ras homolog enriched in brain) que une funcionalmente TSC1/TSC2 a mTORC1 (complejo 1 del receptor de la rapamicina de los mamíferos)<sup>16</sup>. El complejo TSC1/TSC2 estimula la conversión de Rheb-GTP a GDP, inactivando la señal de Rheb y secundariamente anulando su efecto estimulador sobre mTORC1. Las mutaciones sobre TSC1 o TSC2 llevan a un incremento de señal de Rheb-GTP y activación de mTORC1. La mTORC1 es una proteína quinasa serina/treonina que controla la proliferación y crecimiento celular a través de la regulación de la biosíntesis ribosomal y la transcripción de proteínas.



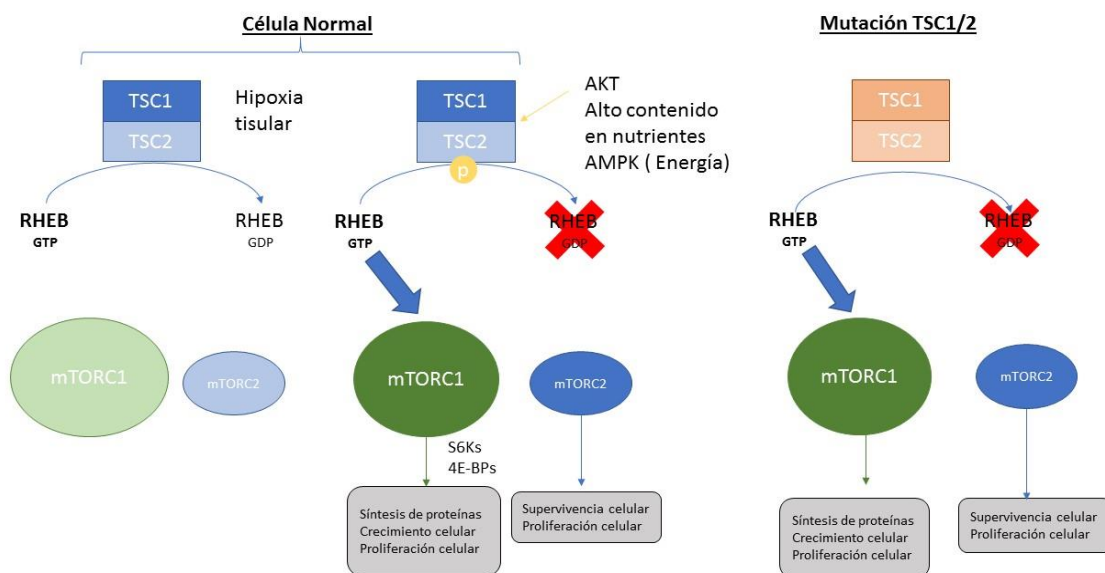
**Figura 2.** Complejo proteico TSC. Imagen extraída de: Kwiatkowski DJ, Manning BD. Molecular basis of giant cells in tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2014 Aug 21;371(8):778-80. doi: 10.1056/NEJMcibr1406613<sup>17</sup>

Cuando es activo mTORC1 fosforila 4E-BP1 (eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1) y S6K1 (S6 kinase 1) que estimulan la síntesis proteica y regula adaptaciones metabólicas para el crecimiento celular. Además, estimula la síntesis de ribosomas, el metabolismo de la glucosa, síntesis de nucleótidos, biogénesis mitocondrial y lisosomal, la producción de aminoácidos y lleva a una disminución de la apoptosis celular.

En las células normales la fosforilación e inactivación de la TSC2 por la proteína quinasa B (AKT) conlleva a la activación de mTOR, también activado por otros moduladores como nutrientes, factores de crecimiento y hormonas (figura 3)<sup>8</sup>. En las células mutadas, sin embargo; existe una activación persistente y descontrolada de

mTORC1 con el consecuente crecimiento celular que conduce a anomalías y a la formación de lesiones hamartomatosas.

Existen dos complejos mTORC1 y mTORC2 compuestos por diferentes proteínas con diferente regulación y controlan diferentes procesos celulares. Mientras que mTORC1 sensa factores de crecimiento, nutrientes o señales de estrés de cara a regular la proliferación y crecimiento celular; mTORC2 se relaciona con la supervivencia celular y la progresión del ciclo, siendo insensible a los nutrientes o energía celular. mTORC1 y mTORC2 también se difieren en la sensibilidad a la rapamicina que se une a la proteína FKBP12 para inhibir la fosforilación y activación de mTOR principalmente mTORC1<sup>18</sup>.



**Figura 3.** Patogenia de la enfermedad

## 1.5 Manifestaciones clínicas

### Neurológicas

Las alteraciones neurológicas son la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con ET. El sistema nervioso central (SNC) se afecta en más de un 80% de los pacientes con esta enfermedad, con la presencia de lesiones como los tuberos corticales y subcorticales, los nódulos subependimarios, astrocitomas de células gigantes y líneas de migración radial en la sustancia blanca; que pueden asociarse con epilepsia o trastornos neuropsiquiátricos<sup>19</sup>.

### *Crisis epilépticas*

Entre el 70-85% de los pacientes con ET tienen historia previa de crisis epilépticas que suelen manifestarse a lo largo del primer año de vida. Las características de las crisis son variables, pueden ser de cualquier tipo (tónica, atónica, tónico-clónica,...) y es frecuente que los pacientes padezcan más de un tipo de crisis. Aproximadamente 2/3 de los pacientes desarrollan epilepsia refractaria.

El inicio precoz de las crisis, los espasmos infantiles, el tiempo hasta el inicio del tratamiento y control de las crisis son factores que incrementan el riesgo y la gravedad de problemas cognitivos-conductuales.

La terapia de primera línea recomendada para los espasmos infantiles en pacientes con ET es la vigabatrina. El tratamiento antiepiléptico de otros tipos de crisis en la ET, en general, debe seguir las recomendaciones generales para el tratamiento de la epilepsia en pacientes sin ET<sup>19-22</sup>. La dieta cetogénica y la cirugía de la epilepsia deben ser considerados para los pacientes con CET y epilepsia refractaria, especialmente en los niños pequeños que experimentan regresión neurológica.

La dieta cetogénica consiste en una dieta rica en grasas y muy baja en carbohidratos, lo que supone un incremento de la cetoacidosis. Es un modelo bioquímico

de ayuno que induce a los órganos a utilizar los cuerpos cetónicos como la fuente para reemplazar la glucosa. Este tipo de dieta se describe para el tratamiento de la epilepsia refractaria desde 1921 pero no es hasta la década de los 90 cuando empieza a haber un mayor número de estudios que la avalan en el tratamiento de la epilepsia que no se controla con fármacos. El mecanismo de acción aún está en estudio, pero parece afectar a la función mitocondrial, efectos de los cuerpos cetónicos en el funcionamiento neuronal y los neurotransmisores, efectos antiepilépticos de los ácidos grasos e incluso a través de un efecto inhibitorio de mTOR<sup>23-25</sup>.

La cirugía de la epilepsia debe considerarse en aquellos pacientes con una zona epileptógena identificada, teniendo mejor pronóstico aquellos con edades de inicio de la epilepsia más tempranas, con afectación focal en el electroencefalograma (EEG) y cuando el EEG y la resonancia magnética (RM) son concordantes<sup>20</sup>.

En muchos casos la región donde se origina la crisis coincide con la localización de un tuber, por eso han sido considerados como el principal origen de los focos epileptogénicos y se intentan reseca quirúrgicamente en los casos refractarios. Sin embargo, los hallazgos de modelos animales libres de tubérculos sugieren que la disregulación de mTOR por sí sola parece ser suficiente para causar epileptogénesis<sup>8,19-22,26</sup>.

### *Lesiones cerebrales*

**Tuberes corticales:** ocurren en el 80% de los pacientes<sup>27</sup>. Son hamartomas neurogliales localizados preferentemente en el lóbulo frontal. Representan malformaciones focales del desarrollo cortical caracterizadas histológicamente por la pérdida de la arquitectura cortical hexalaminar, la presencia de neuronas dismórficas, células gigantes, cambios citomegálicos y un número excesivo de astrocitos<sup>19</sup>.

En los estudios de imagen con resonancia magnética, los tuberes se describen como hipointensos en T1 e hiperintensos en T2/flair, pudiéndolos dividir en 3 tipos radiográficos distintos. Del mismo modo se dividen en 3 tipos histopatológicos basados en la densidad de células gigantes y neuronas dismórficas, así como la presencia de calcificaciones<sup>20</sup>.

Son lesiones estáticas que persisten a lo largo de toda la vida pero no tienen riesgo de malignizar<sup>8</sup>.

**Nódulos subependimarios:** ocurren en el 78-80% de los individuos con ET<sup>19,27</sup>. Generalmente surgen en el revestimiento ependimario a lo largo de la pared del ventrículo lateral y tercer ventrículo, con afinidad por el foramen de Monro<sup>8,19</sup>. Suelen ser hiperintensos en T1 y con intensidad variable en T2<sup>20</sup>.

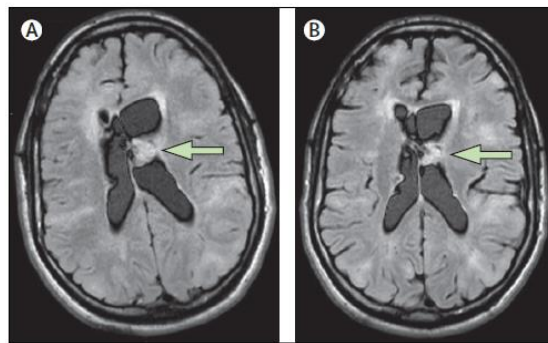
Tienen un mayor riesgo de transformarse en astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA) sobre todo los cercanos al agujero de Monro, los que no están totalmente calcificados, los de tamaño superior a 5 mm y los que se realzan con gadolinio en la RM.

**Astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA):** Están presentes en el 15-25% de las personas con esclerosis tuberosa<sup>19,27</sup> (figura 4).

Los SEGA pueden estar ya presentes al nacimiento o desarrollarse antes de cumplir 20-25 años. Si se alcanzan los 25 años sin evidencia de SEGA en los controles de RM es muy improbable que surjan después. Sin embargo, los SEGA detectados en la infancia pueden seguir creciendo cuando el paciente es adulto y requieren vigilancia radiológica periódica de por vida<sup>28,29</sup>.

Son tumores benignos, de crecimiento lento, muy heterogéneos, compuestos por diferentes líneas celulares (células gigantes, astrocitos proliferativos, etc...). No son

puramente astrocíticos. A pesar de su benignidad histológica, su ubicación y tendencia a crecer pueden conducir a una hidrocefalia obstructiva, hipertensión intracraneal e incluso la muerte. De ahí la necesidad en ocasiones de tratamiento e intervención quirúrgica<sup>8,19</sup>. Los pacientes con SEGA que presentan síntomas agudos deben ser sometidos a resección quirúrgica y puede ser necesario realizar una derivación del LCR. Los pacientes asintomáticos pero con SEGA en que se comprueba crecimiento pueden ser tratados con resección quirúrgica, o médicamente con inhibidores de mTOR.



**Figura 4.** Astrocitomas subependimarios de células gigantes. Imagen extraída de: Curatolo, P., R. Moavero, and P.J. de Vries, Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol*, 2015. 14(7): p. 733-45<sup>19</sup>

**Líneas de migración radial:** se producen por una migración neuroglial alterada. Son histopatológicamente indistinguibles de los tuberos y, de hecho, con frecuencia representan una extensión proximal de éstos.

#### *Alteraciones cognitivas, psiquiátricas y del neurodesarrollo*

Previo a la Conferencia Consenso Internacional de 2012 existían múltiples terminologías para definir las alteraciones psiquiátricas, intelectuales, alteraciones del comportamiento y los aspectos psicosociales, así como su evaluación en los pacientes con CET. A partir de dicha conferencia, se decidió acuñar el acrónimo TAND (TSC-associated neuropsychiatric disorders) para agrupar estas alteraciones y se desarrolló una

lista de verificación (“Checklist”) para su evaluación en la práctica clínica<sup>30,31</sup>. Casi el 90% de los pacientes con CET tendrán algún trastorno neuropsiquiátrico a lo largo de la vida.

Aproximadamente el 55 % de los niños con CET tiene un cociente intelectual dentro del rango normal, mientras que el 30 % tienen retraso mental de moderado a grave.

Dentro de los TAND se incluye la discapacidad intelectual, alteraciones del comportamiento (agresividad, rabietas, problemas del sueño), trastornos psiquiátricos (trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ansiedad o depresión), problemas de aprendizaje (lecto-escritura, matemáticas), problemas neuropsicológicos (atencionales, ejecutivos, visoespaciales, de memoria o del lenguaje), y psicosociales (impacto psicológico, autoestima, capacidad de superación).

El checklist no es un cuestionario ni una escala en el que se sumen unos puntos para definir o no enfermedad, sino que ayuda a dirigir la conversación con la familia, detectar puntos conflictivos e identificar trastornos sobre los que es posible actuar terapéuticamente. El objetivo es proporcionar un enfoque sistemático de la enfermedad de cara a su detección y posible tratamiento<sup>31</sup>.

## Renales

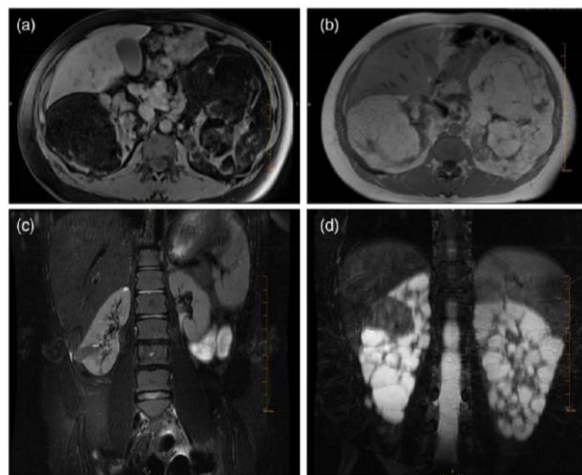
Las manifestaciones renales son una causa importante de morbi-mortalidad. Las lesiones renales en la ET consisten en angiomiolipomas, quistes renales, oncocitomas y carcinoma de células renales.

La frecuencia de afectación renal en el CET se incrementa con la edad. Por ejemplo, la frecuencia de detección de los angiomiolipomas aumenta progresivamente de un 8.8% en menores de 2 años a un 78.9% en los mayores de 40<sup>32</sup>. La mayoría de las lesiones son asintomáticas antes de la adolescencia pero en algunos casos puede existir hipertensión

arterial y compromiso de la función renal.

El 40% de los pacientes con ET tienen un deterioro prematuro de la función renal. A pesar de este deterioro, el riesgo de enfermedad renal terminal y la necesidad de terapias de reemplazo es pequeño, alrededor del 4%. Las causas de este deterioro de función renal incluyen las hemorragias, pérdida del parénquima tras embolizaciones en el tratamiento de los sangrados o cirugía para extirpación de las lesiones tumorales, hipertensión o reemplazo de las células normales por quistes y angiomiolipomas<sup>32</sup>.

Los angiomiolipomas son la lesión renal más prevalente (figura 5), ocurren en el 80%<sup>33</sup> de los pacientes y suelen ser múltiples y bilaterales. Son tumores benignos compuestos por tejido vascular, músculo liso y tejido adiposo. Promueven su propia vascularización secretando citoquinas vasoactivas. Los vasos sanguíneos formados crecen con el angiomiolipoma pero presentan escasa adventicia provocando aneurismas que pueden romperse y causar hemorragias retroperitoneales (síndrome de Wunderlich), siendo ésta una de las causas principales de muerte en adultos con ET<sup>34,35</sup>. Aunque son fáciles de diagnosticar por su contenido alto en grasa, existe un 15-30% de ellos pobres en grasa que plantean problemas de diagnóstico diferencial con otros tumores (oncocitomas o carcinomas renales).



**Figura 5.** Angiomiolipomas renales. Imagen extraída de: Bissler, J.J. and J. Christopher Kingswood, Renal manifestation of tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2018. 178(3): p. 338-347<sup>32</sup>

Los quistes renales aparecen en el 50% de los pacientes<sup>32</sup>. Las lesiones varían desde microquistes, no detectables por imagen, a múltiples quistes grandes. La presencia de quistes también puede estar, en algunos casos, en relación con el “síndrome de delección de genes contiguos TSC2/PKD1”; el gen TSC2, se encuentra adyacente al gen de la poliquistosis renal autosómica dominante PKD1, por lo que una delección de gran tamaño puede afectar a ambos genes produciendo este síndrome que se caracteriza por la presencia de quistes renales congénitos o de aparición muy precoz, en pacientes con esclerosis tuberosa.

La frecuencia del carcinoma de células renales es excepcional afectando menos del 1.1% de los pacientes con ET en las últimas series<sup>32</sup>.

## **Dermatológicas**

Las manifestaciones dermatológicas y orales constituyen un marcador diagnóstico fundamental en la ET (figura 6)<sup>36</sup>.

### **1. Máculas hipomelanóticas o acrómicas.**

Es el signo cutáneo más común ya que se encuentran hasta en el 90% de los pacientes. Suelen aparecer en el 1º año de vida. Predominan en tronco y nalgas y es muy característica la morfología lanceolada o en hoja de fresno. A veces solo son visibles con luz de Wood, especialmente en edad adulta. No precisan tratamiento salvo protección solar.

### **2. Lesiones cutáneas en confeti.**

Son pequeñas máculas acrómicas (1-3 mm) que aparecen en número elevado y agrupadas en extremidades. Suelen aparecer en la 2ª década de la vida o en la época adulta.

### **3. Angiofibromas faciales.**

Se encuentran en el 75% de los pacientes. Suelen aparecer entre los 2 y 5 años, crecen en número y tamaño durante la adolescencia y se estabilizan en la edad adulta. Se inician como pequeñas pápulas rojizas en mejillas, barbilla y surcos nasolabiales adoptando una distribución en alas de mariposa.

### **4. Placa de Shagreen.**

Se observa en el 50% de los niños con ET, aparece en la primera década de vida y la localización preferida es la región lumbosacra. Son placas planas de forma irregular, ligeramente sobreelevadas, rugosas al tacto de coloración amarillenta o marrón que recuerdan a la piel de naranja.

### **5. Placa fibrosa cefálica.**

Son placas de diferentes tamaños y formas que aparecen en el cuero cabelludo, cara y especialmente en la frente. Aparecen en cualquier edad, incluso al nacimiento.

### **6. Fibromas ungueales o periungueales (tumores de Koenen).**

Aparecen alrededor de la pubertad o durante la vida adulta y crecen en número y tamaño con la edad. Se desarrollan en región peri y subungueal, con más frecuencia en los dedos de los pies. Son muy característicos, pero solo ocurren en el 20% de los pacientes.

### **7. Fibromas intraorales.**

Son nódulos fibrosos localizados en encías sobre todo del maxilar superior y con menos frecuencia en mucosa bucal, labial o lengua.

### **8. Esmalte dental.**

El punteado en el esmalte dental es muy frecuente sobre todo en la edad adulta. Afecta especialmente a superficie labial de caninos e incisivos. Puede existir también hipoplasia del esmalte dental y quistes óseos en maxilares.



**Figura 6.** Manifestaciones cutáneas. a,b: Fibromas ungueales; c: mácula hipomelanótica; d placa de shagreen; e,f: angiofibromas faciales

Imagen extraída de: Ebrahimi-Fakhari, D., et al., Dermatological manifestations of tuberous sclerosis complex (TSC). *J Dtsch Dermatol Ges*, 2017. 15(7): p. 695-700<sup>36</sup>

## Cardiacas

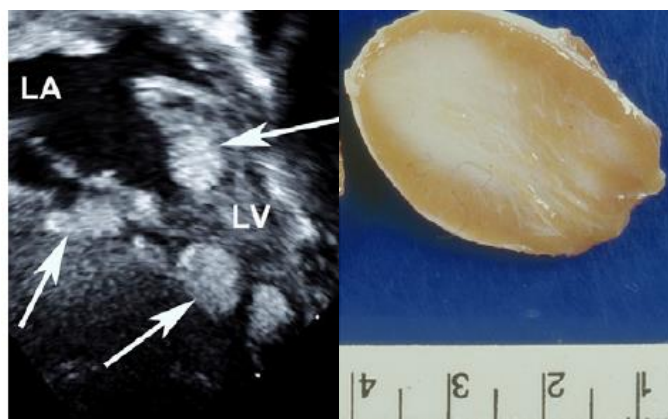
Las dos manifestaciones cardíacas fundamentales de la ET son los rabdomiomas (figura 7) y las arritmias.

Se estima que el 50% de los pacientes con ET tienen rabdomiomas y que el 70-90% de los pacientes con rabdomiomas tienen ET<sup>37</sup>.

Los rabdomiomas suelen aparecer en torno a la semana 20 de gestación y crecen a lo largo de la segunda mitad de esta. La detección en la ecografía obstétrica es frecuentemente la primera manifestación de la enfermedad y permite sospechar el diagnóstico antes del nacimiento. La gran mayoría de los pacientes con rabdomiomas permanecen asintomáticos pero un 2-5 % presentan insuficiencia cardíaca en el momento del nacimiento o en los primeros años de vida que se maneja médicamente y

excepcionalmente, requiere cirugía<sup>37</sup>. Los rabiomiomas regresan espontáneamente en la gran mayoría de los casos en los primeros años de vida.

Las arritmias aparecen en torno a un 5% de los pacientes, pueden ser tanto bradiarritmias como taquiarritmias. El mecanismo de la arritmia suele estar relacionado con la localización de los rabiomiomas.



**Figura 7.** Rabiomiomas cardiaco: visión por ecografía y macroscopicamente. Imagen extraída de: Hinton, R.B., et al., Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the International Tuberous Sclerosis Consensus Group. *J Am Heart Assoc*, 2014. 3(6): p. e001493<sup>37</sup>

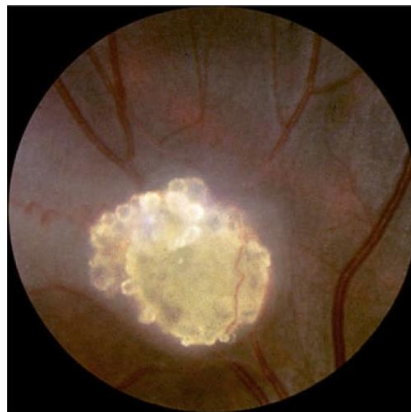
## Oftalmológicas

Los hamartomas retinianos (figura 11) son la principal manifestación oftalmológica y aparecen en el 50% de los pacientes, afectando de forma bilateral en torno al 30%. Suelen ser lesiones estables, pero en algunos casos pueden progresar. No suelen dar síntomas salvo que afecten a la mácula o al nervio óptico<sup>38</sup>.

La presencia de parches acróxicos constituye un criterio diagnóstico menor y se trata de áreas hipopigmentadas en la retina. Se describen en el 39% de los pacientes con ET<sup>9</sup>.

Otro tipo de lesiones que pueden aparecer son lesiones sectoriales hipopigmentadas del iris y del cuerpo ciliar, así como colobomas del iris y la coroides.

También se han descrito hamartomas del iris y epitelio ciliar<sup>9,38</sup>. No existe relación entre el tipo de lesión y la edad.



**Figura 8.** Hamartoma retiniano. Imagen extraída de: Hodgson, N., et al., Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a review. Clin Exp Ophthalmol, 2017. 45(1): p. 81-86<sup>38</sup>

## Pulmonares

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es la principal complicación y la más grave seguida de la hiperplasia micronodular neumocítica multifocal a nivel pulmonar. La prevalencia general de LAM en ET es del 1-3%, sin embargo, en las mujeres con ET puede llegar al 35%. Son manifestaciones que aparecen en la vida adulta con una edad media de aparición a los 35 años<sup>16,39</sup>.

La LAM se caracteriza por la proliferación anormal de células musculares lisas y cambios quísticos (figura 9). Las células LAM existen dentro de nódulos microscópicos que contienen otros tipos de células incluyendo vasos linfáticos y linfocitos. La hipótesis fundamental para la formación de quistes es que las células LAM producen y secretan proteasas u otras enzimas que degradan el parénquima pulmonar circundante<sup>40</sup>. Solo es sintomático en el 1% de las pacientes que lo padecen, manifestándose como disnea, neumotórax, hemoptisis o quilotórax. El curso clínico es lento. Las principales complicaciones son los neumotórax y el derrame pleural quiloso. El neumotórax es la primera presentación de la enfermedad en el 39-53% de los pacientes y ocurre hasta en el

60-80% de los pacientes<sup>39</sup>. La LAM tiende a progresar más rápidamente en mujeres premenopausicas y empeora durante el embarazo<sup>16,41</sup>.

La hiperplasia micronodular neumocítica multifocal es la segunda manifestación pulmonar más frecuente. Se caracteriza por una proliferación nodular multicéntrica y bien delimitada de neumocitos de tipo II a lo largo de los septos alveolares. Es estable y asintomática<sup>39</sup>.



**Figura 9.** LAM. Imagen extraída de: von Ranke, F.M., et al., Tuberous Sclerosis Complex: State-of-the-Art Review with a Focus on Pulmonary Involvement. *Lung*, 2015. 193(5): p. 619-27<sup>39</sup>

## Otras

Existen manifestaciones más inusuales entre las que se incluyen arteriopatías (aneurismas intracraneales o de aorta), quistes aracnoidales, linfedema, cordomas, angiomiolipomas hepáticos, linfangioleiomiomas uterinos, pólipos rectales, tumores neuroendocrinos y quistes óseos<sup>42</sup>.

## 1.6 Causas de muerte en ET

Las complicaciones renales son la causa más frecuente de muerte precoz en pacientes con ET. Los estudios realizados para valorar las causas de muerte son escasos, pero también indican que la muerte repentina inesperada en la epilepsia es una causa frecuente de mortalidad. En estos estudios la edad media de muerte era 33 años<sup>34,35</sup>.

## 1.7 Estudios de calidad de vida

La calidad de vida es un componente importante a la hora de valorar una enfermedad y la eficacia del tratamiento, sobre todo en enfermedades crónicas. En los últimos años se ha generalizado su análisis en la esfera de la investigación clínica rigurosa. Según la OMS la calidad de vida es “la percepción de un individuo de su situación clínica, puesto en su contexto de su cultura y sistema de valores, en relación a sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones.”

En la esclerosis tuberosa los primeros estudios que empiezan a valorar la calidad de vida de los pacientes se remontan a 2011 cuando la analizan en pacientes con epilepsia sometidos a intervención quirúrgica<sup>43</sup>. En este estudio observaron una mejoría de la calidad de vida tras la intervención quirúrgica y el descenso de las crisis a pesar de la carga y el deterioro que puede suponer una intervención quirúrgica.

Más adelante, en torno al 2019, se han realizado estudios ya más centrados en la calidad de vida<sup>44</sup> en los que se observa un deterioro de la calidad de vida en los dominios psicosociales y físicos en los adultos y niños con ET independientemente de la presencia de epilepsia o discapacidad intelectual con un deterioro progresivo de la calidad de vida conforme aumentan las crisis epilépticas y la severidad de la epilepsia.

El efecto en la calidad de vida de los cuidadores de los pacientes con ET también es significativo con una disminución de los dominios tanto físico como mental<sup>45</sup>. A menudo sienten una falta de apoyo psicosocial que acaban encontrando en las organizaciones de pacientes en vez de en la red sanitaria<sup>46</sup>. Además, la transición de la atención médica pediátrica a la de adultos puede suponer un deterioro de la calidad de vida debido a una menor existencia de equipos multidisciplinares y a la pérdida de la atención integrada.

## 1.8 Criterios diagnósticos

**A: Criterios diagnósticos genéticos:** La identificación de mutaciones patogénicas tanto de TSC1 como TSC2 en DNA de tejido sano es suficiente para establecer un diagnóstico definitivo del Complejo Esclerosis Tuberosa (CET).

Se define una mutación como patogénica a aquella que claramente inactiva la función de las proteínas, evita la síntesis de las proteínas o es una mutación missense cuyo efecto en su función ha sido establecido.

### **B: Criterios clínicos:**

#### - **Mayores:**

- Maculas hipomelanóticas ( $\geq 3$ , al menos 5mm de diámetro)
- Angiofibromas ( $\geq 3$ ) o placa fibrosa cefálica
- Fibromas ungueales ( $\geq 2$ )
- Placa de Shagreen
- Hamartomas retinianos múltiples
- Displasia cortical\*
- Nódulos subependimarios
- Astrocitoma subependimal de células gigantes
- Rbdomioma cardíaco
- Linfangioleiomiomatosis (LAM) \*\*
- Angiomiolipomas ( $\geq 2$ )\*\*

#### - **Menores**

- Lesiones cutáneas en confeti
- Pits dentales ( $>3$ )
- Fibromas intraorales
- Placas acromicas retinianas
- Quistes renales múltiples
- Hamartomas extrarrenales

\*Incluye tubers y líneas de migración radial en la sustancia blanca cerebral

\*\*La LAM y los angiomiolipomas aislados, sin otras alteraciones no cumple criterios

Diagnóstico definitivo: 2 criterios mayores o 1 criterio mayor +  $\geq 2$  menores

Diagnóstico posible: 1 criterio mayor o  $\geq 2$  menores<sup>9</sup>

## 1.9 Seguimiento de los pacientes

La esclerosis tuberosa es una enfermedad crónica que afecta de forma diferente a cada paciente con afectación de varios órganos. Y como tal requiere de la realización de un seguimiento estructurado para toda la vida, idealmente en una estructura multidisciplinar que facilite la detección y seguimiento de los pacientes con la menor duplicidad u omisión de pruebas y visitas. Existen manifestaciones que pueden pasar desapercibidas por lo que tanto las pruebas iniciales como las de seguimiento deben realizarse de cara a evitar futuras complicaciones.

### Pruebas iniciales

En la Tabla 1 se hace referencia a las pruebas complementarias recomendadas al diagnóstico de la enfermedad; haciendo más hincapié a aquellas más necesarias en la edad adulta. Tal y como se indica en el Consenso internacional de esclerosis tuberosa <sup>47</sup>, el objetivo de los estudios diagnósticos iniciales es confirmar el diagnóstico y determinar la extensión de la enfermedad. Del mismo modo, sirven de referencia para la toma de decisiones terapéuticas.

Tabla 1: Pruebas necesarias al diagnóstico

Órgano	Prueba diagnóstica	RECOMENDACIONES
<b>Cerebral</b>	RM cerebral (Cualquier edad)	Evaluar la presencia de tuberes, NSE, alteraciones migracionales y SEGA (Categoría 1) Si no se puede realizar RM se podría hacer TAC o Ecografía transfontanelar (recién nacidos) aunque los resultados deben considerarse subóptimos (Categoría 1)
	EEG basal (Niños)	Aunque no tenga crisis epilépticas (Categoría 2A) Educación familiar para el reconocimiento de las crisis
	Video EEG de 24 h	Si EEG anormal y particularmente si hay alteraciones neuropsiquiátricas (Categoría 3)
	Valoración neurocognitiva	Evaluación de TAND desde el diagnóstico (Categoría 1)
<b>Renal</b>	RM abdominal (cualquier edad)	Evaluar la presencia de AML y quistes renales (Categoría 1)
	Screening TA	(Categoría 1)
	Medir FG	Evaluar la función renal (Categoría 1)
<b>Pulmonar</b>  (Mujeres > 18 años / Hombres sintomáticos)	Test de función pulmonar basal	(Categoría 2 A).
	Test de la marcha de los 6 minutos	
	TAC de tórax de alta resolución	
<b>Piel</b>	Examen dermatológico y dental	Detallado y completo (Categoría 2 A)
<b>Cardiaco</b>	Ecocardiograma	Pacientes pediátricos, especialmente menores de 3 años (Categoría 2A)
	ECG	En todas las edades: evaluar defectos de la conducción (Categoría 2 A)
<b>Ocular</b>	Examen oftalmológico	Incluyendo fondo de ojo (con dilatación) (Categoría 1)
<b>Genética</b>	Estudio genético molecular	Obtener información sobre tres generaciones de la familia para detectar otros miembros de la familia con riesgo de CET (Categoría 1). Estudio genético en pacientes con sospecha de CET pero sin confirmación clínica o para realizar el consejo genético familiar. (Categoría 1)

RM: resonancia cerebral, EEG: electroencefalograma, NSE: nódulo subependimario, SEGA: astrocitoma subependimario de células gigantes, TAND: Enfermedades neuropsiquiátricas asociadas a la esclerosis tuberosa, AML: angiomiolipoma, TA: tensión arterial, FG: filtrado glomerular, TAC: tomografía axial computerizada, ECG: electrocardiograma, CET: complejo esclerosis tuberosa.<sup>47,48</sup>

## Pruebas en el seguimiento

En la tabla 2 se hace referencia a las pruebas complementarias recomendadas para el seguimiento de la enfermedad. Indicando la frecuencia con que sería conveniente realizarlas.

Tabla 2: Pruebas en el seguimiento

Órgano	Prueba complementaria	RECOMENDACIONES
<b>Cerebral</b>	RM cerebral	Cada 1-3 años, en pacientes asintomáticos menores de 25 años (Categoría 1) En pacientes con SEGA grande o en crecimiento, pero asintomáticos realizar RM con más frecuencia (Categoría 1) Niños con SEGA asintomático en la infancia deben seguir controlándose con RM periódica de adultos (Categoría 1) Individuos sin SEGA a los 25 años no necesitan seguimiento por imagen. Los pacientes con SEGA que presenten síntomas requieren una monitorización más estrecha en función de los síntomas (Categoría 2A)
	EEG	En pacientes sin crisis, tras EEG basal no necesitaríamos más controles. Se debería pedir si aparecen crisis, o si se desarrolla deterioro cognitivo. (Categoría 2A). En pacientes con crisis, la frecuencia del EEG dependerá de la frecuencia y severidad de estas. (Categoría 2A).
	Valoración problemas neuropsiquiátricos	Anualmente hasta los 25 años, posteriormente si hay alteraciones (Categoría 2 A).
<b>Renal</b>	RM abdominal	Cada 1-3 años de por vida (Categoría 1) o con más frecuencia si hay lesiones (Categoría 1). En caso de no poder realizar RM se realizará TAC o ecografía abdominal (Categoría 1).
	Medir TA	Anualmente (Categoría 1).
	Medir FG	Anualmente (Categoría 1).
<b>Pulmonar</b>	Evaluación clínica	En cada visita
	Test de función pulmonar	Anualmente en pacientes con quistes pulmonares detectados con TAC
	TAC de tórax de alta resolución	Cada 5-10 años en pacientes asintomáticos con riesgo de LAM y sin quistes pulmonares en TAC torácico basal (Categoría 1) En aquellas que si presenten lesiones, se recomendará repetir pruebas funcionales anuales y TAC de alta resolución (TACAR) cada 2-3 años, para valorar posibilidad de inicio de tratamiento. (Categoría 1).
	Examen dermatológico	Anual (Categoría 1)

<b>Piel</b>		Actuación temprana sobre lesiones sintomáticas (sangrado o dolor) o relevantes estéticamente (Categoría 3).
	Examen oral	Cada 6 meses-1 año
<b>Cardiaco</b>	Ecocardiograma	Tras ecocardiograma basal, si no hay alteraciones no precisará de nuevos ecocardiogramas. (Categoría 1).
	ECG	Anual en pacientes asintomáticos para monitorizar defectos de conducción (Categoría 1).
<b>Ocular</b>	Examen oftalmológico	Si no hay lesiones no precisaría más controles, a no ser que desarrollara algún tipo de síntoma visual. En pacientes que si presentan lesiones se recomienda seguimiento anual. Atención especial en aquellos pacientes en tratamiento con vigabatrina (Categoría 2B).
<b>Otros</b>		No hay suficiente evidencia que soporte la realización de otras pruebas de rutina para despistaje de endocrinopatía, alteraciones gastrointestinales y búsqueda de otras lesiones hamartomatosas a no ser que se presenten síntomas específicos. (Categoría 3).
<b>Genética</b>	Estudio genético molecular	Ofrecer pruebas genéticas y asesoramiento familiar, si no se realizó previamente, en individuos en edad reproductiva o que están considerando tener hijos (Categoría 1).

RM: resonancia cerebral, EEG: electroencefalograma, SEGA: astrocitoma subependimario de células gigantes, TA: tensión arterial, FG: filtrado glomerular, TAC: tomografía axial computerizada, LAM: linfangioleiomiomatosis, ECG: electrocardiograma<sup>47,48</sup>

## Consejo genético

La Esclerosis tuberosa presenta un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia prácticamente completa y expresividad variable.

El estudio genético es útil para la confirmación precoz del diagnóstico, la prevención de complicaciones y el asesoramiento genético preciso.

En caso de que un progenitor con la enfermedad tenga una mutación patógena identificada hay un riesgo de recurrencia del 50%, sin poder predecir el grado de afectación en un feto portador. Si el progenitor enfermo no tiene mutación identificada el riesgo es incierto, pero por la posibilidad de mosaicismo somático podría alcanzar el 50%, pero no sería posible ofrecer diagnóstico genético preimplantación o prenatal. Si los progenitores no padecen la enfermedad y no son portadores de la mutación identificada

en un hijo afectado, existe un cierto riesgo de recurrencia por mosaicismo gonadal (2-3%).

Las recomendaciones propuestas por los expertos:

- Ofrecer asesoramiento genético a todas las familias con CET, independientemente de la indicación o no del estudio genético y/o del resultado del mismo.

- Indicar estudio genético ante sospecha diagnóstica sin criterios de CET definitivos, especialmente en niños y en adultos en edad reproductiva para ofrecer asesoramiento genético preciso y considerar distintas opciones reproductivas además de ampliar asesoramiento genético a otros miembros de la familia si fuese preciso<sup>48</sup>.

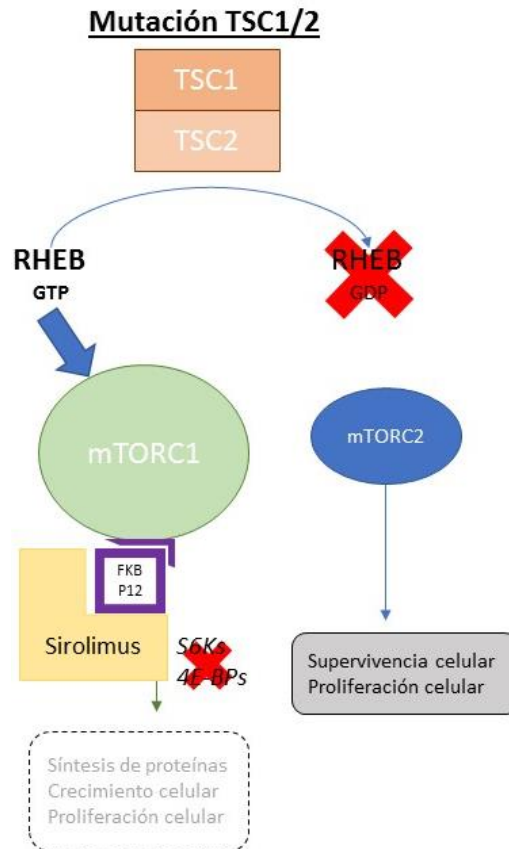
## **1.10 Papel de los Inhibidores de mTOR en el tratamiento de la ET**

La Rapamicina, también conocida como sirolimus es un macrólido aislado en bacterias del género *Streptomyces*. Se describió inicialmente como antibiótico y antifúngico y posteriormente se descubrieron sus propiedades inmunosupresoras citostáticas y antiproliferativas<sup>18,49</sup>.

El mecanismo de acción del sirolimus y sus análogos (everolimus, temsirolimus y ridaforolimus) es similar mediante la formación de un complejo con la proteína FKBP12 que inhibirá el mTOR. Este complejo evita la fosforilización por mTOR de dos sustratos posteriores: S6K1 (una proteína ribosómica) y 4E-PB1 (un represor de la transcripción del ARN mensajero, normalmente inactivado por mTOR) (figura 13).

Sirolimus se administra vía oral, tiene una alta unión a proteínas (92%), una biodisponibilidad vía oral baja (15%), gran volumen de distribución, metabolismo

hepático y eliminación vía fecal. Su relativa hidrofobicidad permite que se absorba a nivel cutáneo lo que permite la realización de preparados tópicos.



**Figura 10.** Mecanismo de acción de sirolimus

Everolimus también tiene administración vía oral en dosis única diaria, un gran volumen de distribución y metabolismo hepático. Sin embargo, se absorbe mejor, tiene una mayor biodisponibilidad oral (20%) y menor unión a proteínas (75%). Es el único aprobado para el tratamiento de la Esclerosis tuberosa. Las dosis iniciales son 7.5-10 mg con la posibilidad de medir niveles plasmáticos que se consideran en rango entre 5-15 ng/ml.

Temsirolimus es un profármaco con una formulación semanal intravenosa lo que mejora la biodisponibilidad<sup>18</sup>.

Los estudios EXIST<sup>50-53</sup> indican que la tolerabilidad del everolimus en la esclerosis tuberosa es similar a la de otras indicaciones. La mayoría de efectos adversos tienen un grado de severidad de 1 o 2 y los abandonos de tratamiento debido a eventos adversos es bajo.

Dentro de los efectos adversos descritos se encuentran las infecciones de vía respiratoria superior, estomatitis, sinusitis, otitis media, convulsiones, diarrea, pirosis, vómitos, astenia, cefalea, dislipemia, anemia, artralgias, leucopenia y amenorrea<sup>18,54</sup>.

Tras el inicio de tratamiento con everolimus es importante monitorizar el hemograma, la función renal, hepática, perfil lipídico y tensión arterial. Además de los niveles del fármaco.

En caso de aparición de efectos adversos será necesario valorar la disminución de la dosis o la interrupción temporal del tratamiento sobre todo en las reacciones grado 2-3, podría no ser necesario en las de grado 1. Una vez valorada la necesidad de disminuir la dosis ésta tendrá que ser un 50% menor que la dosis previa. Los criterios de finalización del tratamiento incluirían: efectos adversos graves, deterioro progresivo de la función renal <30 ml/min o incremento de la proteinuria en > 3g/L a pesar del ajuste de dosis, falta de respuesta (ej: ausencia de estabilización de los AML tras 6 meses con la dosis máxima tolerada)<sup>54</sup>.

La graduación del evento adverso se realiza siguiendo los Criterios de terminología común del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos.

## Indicaciones de tratamiento

Según el consenso Internacional de 2012<sup>47</sup> las indicaciones de tratamiento con inhibidores de mTOR (imTOR) serían las siguientes en función del órgano afecto:

- Cerebro: La principal indicación es el **SEGA asintomático en crecimiento**. Hay que tener en cuenta los riesgos y beneficios del tratamiento ya que un paciente con una

lesión única resecable totalmente y sin otra comorbilidad podría beneficiarse de cirugía mientras que los pacientes con comorbilidades o lesiones múltiples, infiltrantes que no conseguirían una resección completa podrían beneficiarse de un inhibidor de mTOR.

- Riñón: **Angiomiolipoma creciente asintomático de más de 3cm de diámetro.**

- Pulmón: **Pacientes con LAM con enfermedad moderada-severa o rápidamente progresiva**

- Piel: No existe mucha evidencia al respecto, podrían ser beneficiosos los inhibidores tópicos

Tras la publicación del consenso de 2012 surgieron nuevos estudios que impulsaron a la actualización en las recomendaciones y nuevas opciones de tratamiento con los inhibidores de imTOR<sup>51,55</sup>. Dando lugar en 2017 a una nueva reunión para actualizar las recomendaciones en el manejo de la epilepsia, con lo que desde esta fecha se aprobó el uso de imTOR (everolimus) en<sup>22</sup>:

- Epilepsia refractaria a tratamiento

### *imTOR en SEGA*

Los SEGA habitualmente se desarrollan durante la infancia y adolescencia con una prevalencia en torno al 20% en los pacientes con ET. A pesar de que tienen un crecimiento lento pueden causar complicaciones que amenacen la vida como hipertensión intracraneal o hidrocefalia. Hasta hace poco la cirugía era la única opción de tratamiento, sin embargo, también se asocia con una significativa morbilidad, es frecuente la resección incompleta e incluso algunas lesiones no son susceptibles de intervención.

En el ensayo abierto realizado por Krueger *et al.*<sup>56</sup> everolimus demostró una reducción significativa en el tamaño de los SEGA asociados a la ET. Además la eficacia y seguridad de este fármaco sobre esta indicación se confirmó con el ensayo EXIST-1<sup>50</sup>.

Basados en estos resultados el everolimus fue aprobado por la USFDA (United States Food and Drug Administration) y la EMA (Agencia europea del medicamento) en el tratamiento de esta entidad.

Posteriormente estudios como el EFFECTS<sup>57</sup> y el EMINENTS<sup>58</sup> aportan un refuerzo adicional sobre la eficacia y utilización del everolimus en pacientes con SEGA asociado a ET. En el último de ellos se valora como efectiva la utilización de una terapia de mantenimiento con una dosis reducida (3 veces por semana) tras completar la terapia estándar de cara a evitar el recrecimiento y disminuir los efectos adversos.

### *imTOR en Epilepsia*

La epilepsia en los pacientes con ET es muy frecuente, alrededor del 80 -85% de los pacientes la presentan y es habitual que se inicie en el primer año de vida. Hasta en un tercio de estos pacientes la epilepsia es refractaria a la medicación convencional. Inicialmente en los estudios en los que se usó everolimus para tratamiento del SEGA se apreció un descenso de las crisis diarias y un aumento de los periodos libres de crisis<sup>55,56</sup>. Por ello se han realizado estudios para evaluar los beneficios y la seguridad del everolimus en el tratamiento de la epilepsia como el de Krueger *et al.*<sup>55</sup> o el EXIST-3<sup>51</sup>. En el primero se valora el porcentaje de pacientes con un  $\geq 50\%$  de reducción de la frecuencia de crisis con resultados de un 75-93% de pacientes con reducción de la frecuencia de crisis y se concluye que el control de las crisis se mantiene durante 4 años en la mayoría de los pacientes con epilepsia refractaria tras tratamiento con everolimus. En el segundo comparan la eficacia y seguridad de dos dosis distintas de everolimus frente a placebo como terapia adyuvante en el tratamiento de la epilepsia refractaria en ET y de nuevo se objetiva que el uso de everolimus disminuye de forma significativa la frecuencia de crisis en ambos grupos de tratamiento siendo mayor la respuesta en aquellos con mayor dosis con perfil de seguridad aceptable.

Everolimus puede ser una opción terapéutica segura para la epilepsia refractaria en la ET y está aprobado para esta indicación desde 2017.

### *imTOR en angiomiolipoma*

El crecimiento de los angiomiolipomas (AML) predispone a complicaciones severas como aneurismas, hemorragias retroperitoneales o enfermedad renal crónica que pueden llevar al paciente a requerir diálisis, trasplante o incluso a la muerte. Dentro de los ensayos realizados y en las indicaciones de tratamiento se establece un límite de 3 cm de diámetro para el inicio de tratamiento oral con un inhibidor de mTOR. El objetivo primario de estos estudios era valorar la proporción de pacientes con reducción de volumen de al menos un 50%. En el ensayo EXIST-2<sup>52</sup> se comprueba una respuesta significativa con una reducción de los AML en el 42% de los pacientes tratados con everolimus versus 0% en los tratados con placebo con un índice de seguridad aceptable. Posteriormente en la actualización a los cuatro años del estudio EXIST-2<sup>53</sup> valoran los efectos a largo plazo de este tratamiento observando que las reducciones de volumen, clínicamente relevantes, persistieron a lo largo del tiempo con una reducción importante en los primeros 3 meses de tratamiento y una reducción continua pero menos marcada más adelante y con un índice bajo de progresión. Durante estos 4 años las complicaciones relacionadas con el AML fueron poco frecuentes, sin observarse hemorragias asociadas a los AMLs. El tratamiento con everolimus se mantuvo efectivo y seguro durante estos 4 años por lo que la evaluación general de riesgo/beneficio respalda el uso de everolimus como tratamiento para el AML asociado a la ET.

Recientemente se ha realizado un estudio Japonés<sup>59</sup> que valora los efectos y la posible utilidad del tratamiento intermitente con everolimus para los AML, lo que podría suponer un mantenimiento del efecto del fármaco con disminución de los efectos adversos ya que en los estudios realizados se ha visto que el medicamento frena el crecimiento,

pero no cura la enfermedad. En este estudio a aquellos pacientes que se mantienen estables tras el inicio de tratamiento se les interrumpe y continúan en observación; aquellos que presentan un recrecimiento son los que reinician el tratamiento, con nueva mejoría y estabilización. Así establecen que estos pacientes podrían ser subsidiarios de repetir el tratamiento de forma intermitente en el futuro y evitar los efectos adversos de una terapia mantenida.

### *imTOR en LAM*

El uso de imTOR en LAM está indicado en pacientes con afectación moderada-severa o rápida progresión. Siempre individualizando cada caso dado el riesgo/beneficio que puede suponer la inmunosupresión en una enfermedad de progresión lenta. Los estudios que han analizado los beneficios del uso de sirolimus en LAM indican que el tratamiento con este fármaco estabiliza la FEV1, mejora la FVC, disminuye los síntomas y mejora la calidad de vida. Sin embargo, no existen cambios en la capacidad de ejercicio ni en la difusión. Esta estabilización de la función pulmonar podría disminuir la necesidad del trasplante pulmonar<sup>52,60,61</sup>.

### *imTOR tópico*

La afectación cutánea de esta enfermedad puede causar lesiones estigmatizantes o desfigurantes lo que lleva a un impacto en la calidad de vida de los pacientes.

El uso de crema tópica de sirolimus al 1% produce respuestas positivas en el tratamiento de angiofibromas faciales, placas cefálicas y maculas hipomelanóticas con una buena tolerancia al fármaco.

Desde 2010 ha habido varios estudios sobre la efectividad del tratamiento tópico en los angiofibromas faciales; sin embargo, hay menos información en cuanto al resto de lesiones cutáneas. Recientemente se han realizado estudios como el de Nausicaa Malissen *et al.*<sup>61</sup> que valora el efecto a largo plazo (18 meses) del uso de sirolimus tópico al 1% en

las lesiones cutáneas referidas previamente (angiofibromas faciales, placas cefálicas, parches de Shagreen, fibromas ungueales y maculas hipomelanóticas) confirmando que la aplicación diaria a largo plazo de esta crema puede ser útil y bien tolerada a largo plazo para el tratamiento de los angiofibromas teniendo un menor efecto en el resto de lesiones. El tratamiento de mantenimiento de 3 veces por semana no ha demostrado prevenir la reaparición de las lesiones.

Aunque el tratamiento con imTOR oral también disminuye las lesiones cutáneas al valorar el riesgo/beneficio de la terapia, no se encuentra indicada únicamente para esta afectación.

## **II. JUSTIFICACIÓN**

## 2. Justificación

La Esclerosis Tuberosa (ET) es una enfermedad genética poco prevalente en la población, que forma parte de las comúnmente denominadas “Enfermedades raras”. Estas enfermedades se caracterizan además de por su baja prevalencia, por su progresión, alta invalidez y alto nivel de complejidad.

Como otras enfermedades raras los síntomas suelen iniciarse en la edad pediátrica pero también puede aparecer en edad adulta. La edad tiene un papel importante como predictor de lesión en distintos órganos. De modo que, los rabdomiomas cardiacos suelen desarrollarse durante la infancia, tendiendo a involucionar con el paso de los años. Las crisis epilépticas, las alteraciones del neurodesarrollo, así como el astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) también se producen preferentemente durante la infancia y adolescencia, tendiendo a la estabilización durante la edad adulta. Las lesiones cutáneas, entre las que destacan los angiofibromas faciales y los fibromas periungueales, se forman habitualmente durante la adolescencia y suelen ser persistentes tras su aparición. Por último, los angiomiolipomas renales y la linfangioleiomiomatosis, tienen un papel preponderante durante la edad adulta.

Estas diferencias epidemiológicas en torno a la edad, en especial en lo referente a las alteraciones neurocognitivas, determinan que durante la infancia exista un mayor éxito diagnóstico, conciencia de enfermedad y control terapéutico. Sin embargo, en la edad adulta, existe un elevado porcentaje de casos infradiagnosticados e infratratados, con las subsiguientes consecuencias en la morbimortalidad de las personas que padecen esta enfermedad. Existe una ausencia de información acerca de la situación

en la que se encuentran estos pacientes cuando llegan a la edad adulta y de los adultos diagnosticados más allá de la edad pediátrica.

Por ello este trabajo se enfoca hacia el colectivo de pacientes con ET en edad adulta, a fin de estudiar en profundidad sus características e historia natural para adquirir el enfoque necesario de cara a mejorar los procesos diagnósticos que lleven a instaurar un tratamiento precoz que permita evitar las consecuencias y complicaciones que se derivarían de un diagnóstico y tratamientos subóptimos. Para ello es importante tanto el diagnóstico de los procesos nosológicos en pacientes adultos como el seguimiento y la transición desde los servicios pediátricos de aquellos diagnosticados en la infancia que llegan a la edad adulta.

Resulta de especial relevancia dadas las características de la enfermedad, buscar actuaciones encaminadas a la mejora de la calidad de vida de los pacientes mediante la centralización de su asistencia, evitando en la medida de lo posible, la dispersión de los pacientes hacia numerosos centros, especialistas, pruebas y terapias, dado su impacto negativo no solo en términos de dicha calidad de vida, sino también en la esfera familiar y social, así como en gasto sanitario.

Para lograr dichos objetivos y forjar unos buenos cimientos de un plan de mejora en la calidad de vida de estos pacientes, resulta imperativa la colaboración entre los distintos especialistas implicados, llevar un seguimiento centralizado y aumentar los conocimientos y competencias de los profesionales.

### **III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **3. Hipótesis y objetivos**

#### **Hipótesis:**

La esclerosis tuberosa de presentación en el adulto es diferente a la de la infancia.

#### **Objetivos:**

##### **PRIMARIO:**

- Evaluar las características clínicas y formas de presentación en el paciente con diagnóstico en la infancia y en el adulto.

##### **SECUNDARIOS:**

1. Evaluar las características genéticas de los pacientes adultos con ET.
2. Estimar la eficacia y seguridad del tratamiento con inhibidores de mTOR en pacientes adultos.
3. Evaluar la calidad de vida de los pacientes adultos con esclerosis tuberosa en comparación con la población sin esta patología.

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

## 4. Material y métodos

### Diseño y participantes del estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y transversal. Se recogieron todos los pacientes mayores de 16 años seguidos en la consulta de Enfermedades Minoritarias del Adulto del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid con diagnóstico o alta sospecha de ET, desde su apertura en el año 2013 hasta Enero de 2019.

Criterios de inclusión:

- Cumplir los criterios genéticos y/o clínicos según las recomendaciones de la Conferencia Consenso Internacional de 2012 del Complejo Esclerosis Tuberosa.

Criterios de exclusión:

- Ausencia de diagnóstico definitivo.

Para la recogida de las variables se diseñó una base de datos “ad hoc” con el programa Excel para Windows. Los datos se recogieron a través de la historia clínica electrónica, las visitas de seguimiento y cuestionarios realizados a los pacientes. El seguimiento de los pacientes se hizo según la práctica clínica habitual y no se modificó para la realización del presente estudio.

Los pacientes fueron valorados anualmente si su enfermedad permanecía estable y cada 4-6 meses si se encontraban en tratamiento con inhibidor de mTOR o requerían vigilancia por progresión de alguna manifestación clínica.

Todos los pacientes fueron valorados siempre por un especialista en Medicina Interna experto en Enfermedades Minoritarias del adulto y por otros especialistas en función de las necesidades del paciente.

## Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre, de acuerdo a la legislación vigente, y se ha llevado a cabo con respeto a los principios enunciados en la Declaración del Helsinki y a las normas de buena práctica clínica. (Anexo A)

El tratamiento de los datos se ha realizado con respecto a lo dispuesto en la Ley orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Los datos fueron codificados de cara a pseudoanonimizar la base de datos que fue custodiada por la investigadora principal y se almacenaron con acceso restringido en el Hospital.

El consentimiento se entregó y en su caso se firmó durante una de las visitas programadas. (Anexo B)

## Material

- Consulta de Enfermedades Minoritarias
- Historia clínica electrónica
- Cuestionario de calidad de vida

## VARIABLES

Las variables que se utilizaron fueron: Datos de filiación del paciente, incluido el sexo, la fecha de nacimiento, la edad al diagnóstico, la existencia de familiares afectos y el tipo de afectación que presentaban.

Información sobre los criterios diagnósticos cumplidos: estudio genético, número de criterios mayores y menores.

Manifestaciones clínicas que presentaba: a nivel neurológico la presencia de crisis epilépticas; dentro de las cuales se intenta identificar la edad de inicio, si están controladas o no, el tipo de crisis que presentaban, el electroencefalograma inicial, el número de fármacos antiepilépticos necesarios para su control, otros tratamientos necesarios y el último electroencefalograma de seguimiento. En cuanto a las lesiones cerebrales se incluyó la realización de resonancia magnética para el estudio y la fecha de la última realizada, las lesiones típicas de la enfermedad encontradas y en caso de SEGA el tamaño y la necesidad o no de cirugía. Además, se indicó la situación neuropsiquiátrica de los pacientes. Dentro de la afectación renal se describió la presencia y cuantía de quistes y angiomiolipomas, con el tamaño de estos y el tratamiento que necesitaron, la función renal y la afectación sobre la tensión arterial. En pulmón se destacó la afectación por linfangioleiomiomatosis, presencia de neumotórax y la última prueba de función respiratoria realizada. También se analizó la afectación dermatológica en cuanto al tipo de lesiones, la afectación cardíaca con el estudio por electrocardiograma, la fecha del último y el ecocardiograma, el compromiso oftalmológico y la presencia de otras posibles manifestaciones menos frecuentes

En cuanto a tratamientos, además de identificar terapias específicas para la afectación neurológica y renal se recogieron los datos sobre la utilización de inhibidores de mTOR: La fecha de inicio, indicación para la que se prescribe, tipo de fármaco, dosis y últimos niveles en sangre, aparición de efectos secundarios y la necesidad o no de suspensión del fármaco (ver diccionario de datos en el anexo C).

## Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas. Las variables continuas se presentaron con la media (desviación estándar) para los datos con distribución normal y mediana cuando no seguían una distribución normal; las categóricas como frecuencias (n) o porcentajes (%). Se realizaron tablas de contingencia 2 x 2 o n x 2 para estudiar las distribuciones de frecuencias.

La comparación de variables cualitativas se llevó a cabo mediante el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Las inferencias para variables continuas se estimaron aplicando el test de la t de Student como primer análisis.

Para la evaluación de la calidad de vida se empleó el cuestionario SF-36. Las puntuaciones de las ocho escalas del cuestionario SF-36 y las dos medidas sumario física y mental fueron calculados según el manual del propio cuestionario (Versión española de SF-36v2™ Health Survey © 1996, 2000 adaptada por J. Alonso y cols 2003). Se imputaron los valores perdidos en cada uno de los ítems siempre que se hubiera contestado a un 50% del total de ítems que conforman la escala. Se estudió la correlación entre las ocho escalas del cuestionario, y con las dos medidas sumario a través de la correlación de Pearson. Las comparaciones de las puntuaciones entre los diferentes grupos se llevaron a cabo a través de la t de Student (dos grupos) o ANOVA (más de dos grupos).

Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS versión 21.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Se consideraron estadísticamente significativos los valores de  $p < 0.05$ .

## Cuestionario de Salud SF-36

El cuestionario de Salud SF-36 (anexo D) está constituido por 35 ítems puntuables, divididos en 8 dimensiones o escalas:

- Función física (PF): valora el grado en que la salud limita las actividades físicas
- Rol físico (RP): Grado en que la salud física interfiere en el trabajo y actividades diarias
- Dolor corporal (BP): Intensidad del dolor y su efecto en el trabajo habitual
- Salud general (GH): Valoración personal de la salud actual y perspectivas de futuro
- Vitalidad (VT): Sentimiento de energía y vitalidad
- Función social (SF): Grado en el que los problemas de salud física o emocional interfieren en la vida social
- Rol emocional (RE): Grado en el que los problemas emocionales interfieren en el trabajo o actividades diarias
- Salud mental (MH): Salud mental general
- Evolución declarada de salud (HT): Valoración de salud actual comparada con la de un año atrás.

Tras la recogida de los datos se necesita recodificar los valores de los ítems, calcular las puntuaciones de las escalas crudas y posteriormente transformar las puntuaciones de las escalas crudas en una escala de 0-100. Las escalas son puntuadas de forma que una puntuación alta indica una mejor función y en la escala de dolor una puntuación alta indica estar libre de dolor.

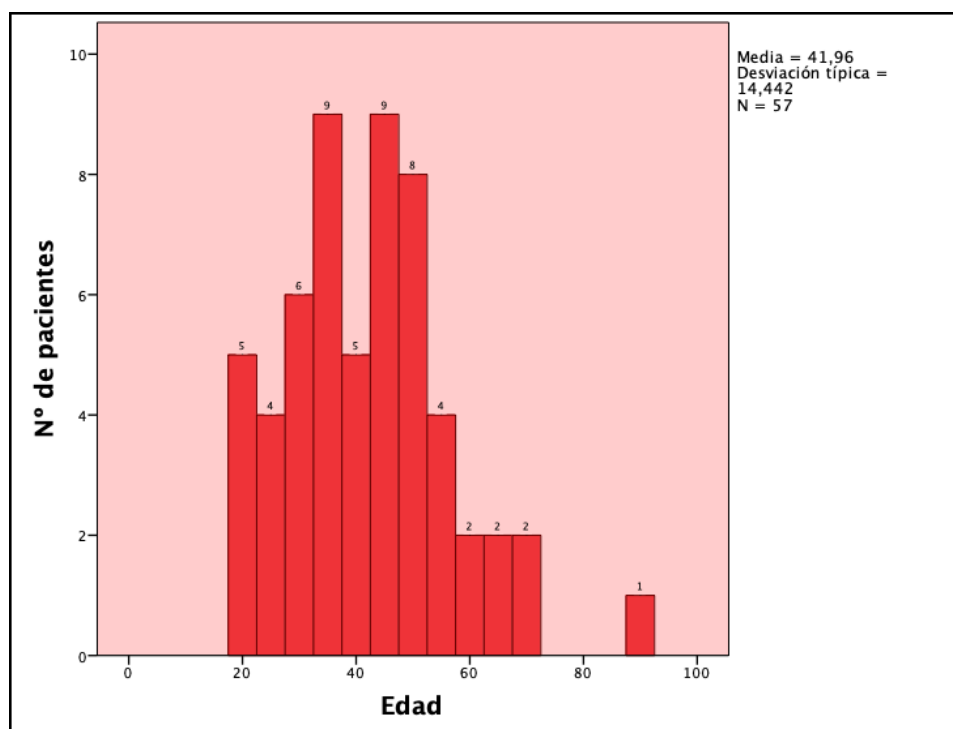
Además, se realiza una estandarización de cada una de las escalas del SF-36 utilizando las medias y desviaciones estándar de la población española y posteriormente una agregación de las escalas para la obtención de los índices sumario físico y mental.

Estos índices están estandarizados y aportan una interpretación directa de las puntuaciones en relación con la población general española que tiene una media de 50 y una DE  $\pm 10$ .

## **V. RESULTADOS**

## 5. Resultados

Hasta enero de 2019 se evaluaron en total 61 pacientes de los que se excluyeron 4 por no cumplir criterios definitivos. La cohorte final estudiada está formada por 57 pacientes (27 hombres (47.4%) y 30 mujeres (52.6%)) con una edad media de 42 años (20-86) (figura 11). Fueron diagnosticados en la infancia (con menos de 16 años) 28 pacientes (49.12%) y 26 (45.6%) en la edad adulta; hubo 3 pacientes de los que no se consiguió esta información al no recordar la fecha exacta de diagnóstico o haber perdido el seguimiento. Las características demográficas de la población estudiada se describen en la tabla 3.

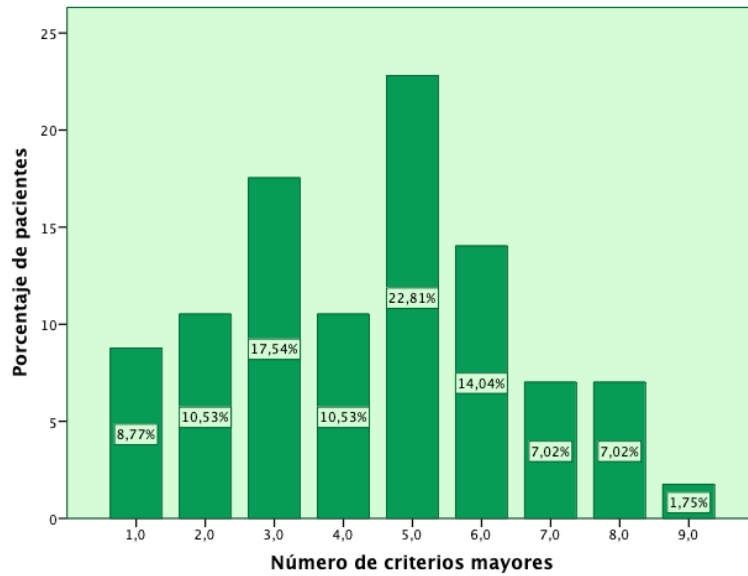


**Figura 11** Edad de los pacientes

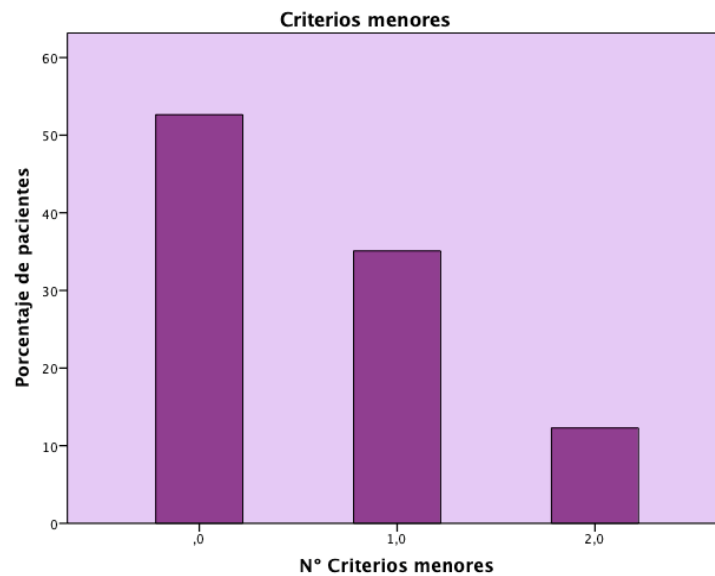
**Tabla 3 Datos demográficos**

Datos demográficos (N=57)	
Edad al diagnóstico, n (%)	
Adulto	26 (45.6%)
Infancia	28 (49.12%)
Sexo, n (%)	
Mujer	30 (52.6%)
Hombre	27 (47.4%)
Edad media	41.96 (DE ± 14.4)
Motivo derivación	
Consulta multidisciplinar	40 (70.2%)
Familiar afecto	13 (22.8%)
Transición al adulto	4 (7%)
Afectación familiar	22 (38.59%)
Estudio genético, n (%)	44 (77.2%)
Sin mutación	4 (9%)
TSC1	11 (25%)
TSC2	21 (47.8%)
Mutación de significado incierto	8 (18.2%)

Dentro de los criterios diagnósticos clínicos de esclerosis tuberosa la mitad de los pacientes (50,8%) cumplía entre 3 y 5 criterios mayores, llegando a un 15,8% los pacientes que cumplían más de 7 criterios. En cuanto a los criterios menores el 52.6% no presentaba ninguno, el 35.1% presentaba uno y el 12.3% dos (figuras 12 y 13). Aquellos diagnosticados en la infancia tenían un mayor número de criterios diagnósticos mayores ( $5.82 \pm 1.517$ ) que los que habían recibido el diagnóstico en la edad adulta ( $3.08 \pm 1.623$ ) con una significación estadística de  $p < 0.0001$ . La mayoría de los pacientes diagnosticados en la infancia lo fue en relación con la aparición de crisis epilépticas.



**Figura 12** Criterios mayores



**Figura 13** Criterios menores

El motivo de derivación a la consulta de Medicina Interna fue por tratarse de una consulta multidisciplinar en 40 pacientes (70.2%), por transición al adulto desde la consulta de pediatría en 4 pacientes (7%) y por tener un familiar afecto en 13 pacientes (22.8%). De estos últimos se realizaron 5 diagnósticos a familiares en las consultas de

seguimiento de los pacientes; el paciente acudió a la consulta acompañado del familiar y en la consulta el facultativo observó lesiones características en el familiar que no habían sido diagnosticadas previamente e inició el estudio. Dos de los pacientes murieron durante el seguimiento uno de ellos por progresión de un tumor neuroendocrino y el otro tras un golpe de calor.

El 73,8% de los pacientes estaba siendo seguido por 1-3 especialistas, siendo los más frecuentes Medicina Interna, Urología y Neurología, y el 5.3 % estaba en seguimiento por más de 5 especialistas (figura 14).



**Figura 14** Número de especialistas que realizan el seguimiento de los pacientes

Todos los pacientes tenían una visita anual en la unidad y eran valorados por el mismo especialista en Medicina Interna. En caso de estar en tratamiento con imTOR la visita era cada 4-6 meses. El especialista de epilepsia en casos de epilepsia refractaria era el mismo en todos los casos, dos especialistas de Urología, uno de Dermatología y dos de Nefrología. Los AML eran valorados por el especialista en Urología y en casos de afectación de la función renal también eran valorados por Nefrología. Se procuraba que en cada visita coincidiesen las revisiones de varios especialistas.

El 80% de los pacientes acudieron a la consulta con sus familias, principalmente por razones de dependencia.

## 5.1 Características clínicas

Las manifestaciones clínicas predominantes en nuestra cohorte se describen en la tabla 4. La principal afectación fue a nivel neurológico con un 97% de los pacientes afectados seguido de la afectación dermatológica en el 80.7% de los pacientes y renal en el 73.7%.

**Tabla 4 Manifestaciones clínicas**

Manifestaciones clínicas	
Neurológica	
Displasia cortical	49 (86%)
Crisis epilépticas	38 (66.6%)
Nódulo subependimario	32 (56.1%)
SEGA	17 (29.8%)
Renal	
Angiomiolipoma renal	35 (61.4%)
Quistes renales múltiples	25 (43.8%)
Pulmonar	
Linfangioleiomiomatosis	16 (28.1%)
Cardiovascular	
Rabdomioma cardíaco	16 (28.1%)
Dermatológica	
Angiofibroma facial	40 (70.2%)
Maculas hipomelanóticas	25 (43.9%)
Fibromas periungueales	25 (43.9%)
Oftalmológicas	
Hamartoma de retina	10 (17.5%)
Otros	
Lesiones óseas	26 (45.6%)
Angiomas hepáticos	16 (28.1%)

SEGA: Astrocitoma subependimario de células gigantes

La presentación clínica al diagnóstico fue la epilepsia en el 85.7% de los pacientes diagnosticados en la infancia y en los pacientes diagnosticados en edad adulta el 50% fue

en relación con afectación renal y cutánea y el otro 50% por despistaje al tener un familiar afecto.

Los pacientes diagnosticados en la infancia presentaban con mayor frecuencia mutaciones en el gen TSC2 (43%) frente a un 14% que presentaban mutación en TSC1. En los diagnosticados en edad adulta el 27% tenía la mutación en TSC1 y el 53,8% en TSC2, siendo el 42,8% de estos últimos, mutaciones de significado incierto.

Los pacientes con diagnóstico en la infancia tuvieron una mayor afectación neurológica a todos los niveles tanto en forma de crisis, como la presencia de nódulos subependimarios y astrocitoma, no encontrándose esta diferencia en la displasia cortical (Tabla 5). También se encontró una mayor discapacidad en los pacientes diagnosticados en la infancia, la cual era prácticamente inexistente en los diagnosticados en la edad adulta.

La afectación renal era también más frecuente y grave en los pacientes diagnosticados en la infancia, con mayor presencia de angiomiolipomas múltiples.

Se observaron también diferencias en la afectación dermatológica y cardíaca, siendo los diagnosticados en la infancia los más afectados. Sin embargo; no se encontraron diferencias a nivel pulmonar, ni oftalmológico.

**Tabla 5 Manifestaciones clínicas en función de la edad al diagnóstico**

		<b>Edad al diagnóstico</b>		
		Infancia (N=28)	Adulto (N=26)	p-valor
Crisis	No	17.9% (5)	53.8% (14)	<b>0.038</b>
	Sí controladas, sin crisis en 1 año	60.7% (17)	30.8% (8)	
	Si controladas, crisis en el último año	10.7% (3)	3.8% (1)	
	No controladas	10.7% (3)	11.5% (3)	
TAND	No	28.6% (8)	88.5% (23)	<b>&lt;0.0001</b>
	Leve	39.3% (11)	7.7% (2)	
	Moderado	17.9% (5)	0% (0)	
	Grave	14.3% (4)	3.8% (1)	
Displasia Cortical	No	17.9% (5)	11.5% (3)	0.514
	Si	82.1% (23)	88.5% (23)	
Nódulo subependimario	No	25% (7)	65.4% (17)	<b>0.003</b>
	Si	75% (21)	34.6% (9)	
Astrocitoma	No	46.4% (13)	96.2% (25)	<b>&lt;0.0001</b>
	Si	53,6% (15)	3.8% (1)	
AML	No	10.7% (3)	69.2% (18)	<b>&lt;0.0001</b>
	Único	0% (0)	7.7% (2)	
	Varios	10.7% (3)	7.7% (2)	
	Múltiples >3	78.6% (22)	15.4% (4)	
LAM	No	67.9% (19)	73.1% (19)	0.676
	Leve	21.4% (6)	15.4% (4)	
	Moderado	7.1% (2)	11.5% (3)	
	Severo	3.6% (1)	0% (0)	
Dermatología	No	7.1% (2)	30.8% (8)	<b>0.026</b>
	Si	92.9% (26)	69.2% (18)	
Rabdomioma	No	57.1% (16)	84.6% (22)	<b>0.027</b>
	Si	42.8% (12)	15.4% (4)	
Hamartoma retiniano	No	71.4% (20)	92.3% (24)	0.048
	Si	28.6% (8)	7.7% (2)	
imTOR	No	32.1% (9)	84.6% (22)	<b>&lt;0.0001</b>
	Si	67.9% (19)	15.4% (4)	

TAND: Enfermedades neuropsiquiátricas asociadas a la esclerosis tuberosa, AML: angiomiolipoma, LAM: linfangioleiomiomatosis, imTOR: inhibidor del receptor de rapamicina en los mamíferos.

\* Son 54 de los 57 por ausencia de la información en 3 pacientes

No hubo diferencias en cuanto a las manifestaciones clínicas en función del sexo, salvo en la LAM, que afectó exclusivamente a mujeres y el rabdomioma cardiaco que resultó significativamente más frecuente en los hombres (Tabla 6).

Tabla 6 Manifestaciones clínicas en función del sexo

		Sexo		
		Hombre (N=27)	Mujer (N=30)	p-valor
Crisis	No	25.9% (7)	40% (12)	0.135
	Sí controladas, sin crisis en 1 año	40,7% (11)	50% (15)	
	Si controladas, crisis en el último año	11.1% (3)	6.7% (2)	
	No controladas	22.2% (6)	3.3% (1)	
TAND	No	37% (10)	70% (21)	0.094
	Leve	33.3% (9)	16.7% (5)	
	Moderado	11.1% (3)	6.7% (2)	
	Grave	18.5% (5)	6.7% (2)	
Displasia Cortical	No	14.8% (4)	13.3% (4)	0.872
	Si	85,2% (23)	86,7% (26)	
Nódulo subependimario	No	37% (10)	50% (15)	0.325
	Si	63% (27)	50% (15)	
Astrocitoma	No	59.3% (16)	80% (24)	0.087
	Si	40.7% (11)	20% (6)	
AML	No	40,7% (11)	36.7% (11)	0.534
	Único	0% (0)	6.7% (2)	
	Varios	11.1% (3)	6.7% (2)	
	Múltiples >3	48.1% (13)	50% (15)	
LAM	No	100% (27)	46.7% (14)	<b>&lt;0.0001</b>
	Leve	0% (0)	33.3% (10)	
	Moderado	0% (0)	16.7% (5)	
	Severo	0% (0)	3.3% (1)	
Dermatología	No	18.5% (5)	20% (6)	0.887
	Si	81.5% (22)	80% (24)	
Rabdomioma	No	51.9% (14)	90% (27)	<b>0.001</b>
	Si	48.1% (13)	10% (3)	
Hamartoma retiniano	No	77.8% (21)	86.7% (26)	0.378
	Si	22.2% (6)	13.3% (4)	

TAND: Enfermedades neuropsiquiátricas asociadas a la esclerosis tuberosa, AML: angiomiolipoma, LAM: linfangioleiomiomatosis.

## Manifestaciones neurológicas

El 94.7% de los pacientes presentaban algún tipo de manifestación neurológica. Los tuberos corticales y los nódulos subependimarios fueron las manifestaciones neurológicas más frecuentes con una prevalencia del 86% y 56.1% respectivamente. Un 29.8% de los pacientes (17) estaban diagnosticados de SEGA. De los pacientes con SEGA, ocho habían sido intervenidos quirúrgicamente.

El 89.5% de los pacientes tenía realizada una resonancia magnética craneal. En el 49.1% (28 pacientes) las lesiones se mantenían estables en pruebas de seguimiento y en el resto no se disponían pruebas para comparar evolución. En relación con el seguimiento de los SEGA es necesaria la realización de una RM al diagnóstico; posteriormente; en caso de no presentar lesiones no estarían indicadas prueba de seguimiento salvo cambios en la sintomatología ya que es raro su desarrollo en edad adulta. En caso de presentar lesiones, a partir de los 25 años la probabilidad de crecimiento es muy baja, pero si estaría indicado el seguimiento con RM de control. En nuestro caso todos los pacientes con SEGA se mantuvieron estables.

El 66.6% de los pacientes habían presentado en algún momento de su evolución crisis epilépticas (Tabla 7). Veintiséis de ellos (68,4%) las tenían controladas y no habían presentado nuevas crisis en el último año. En el 13,2% las crisis estaban estables, pero sí habían tenido alguna crisis en el último año y en un 18,4% de los pacientes las crisis no eran controladas.

Respecto al tipo de crisis, el 36.8% de los pacientes con epilepsia presentaban crisis tónico-clónicas generalizadas y el 21,1% crisis de ausencia, en los demás no se consiguió esta información.

La media de fármacos antiepilépticos prescritos a los pacientes con epilepsia fue de 1,82 (DE  $\pm$  1.27) con un rango entre 0 y 5. El 31.6% tenía un fármaco y otro 36.1%

dos; siendo solo cinco pacientes los que tenían 4 o 5 fármacos prescritos. Otros tratamientos para el control de la epilepsia utilizados habían sido la estimulación del vago en dos pacientes, cirugía de la epilepsia en otros dos pacientes y un inhibidor de mTOR en tres pacientes. Dos pacientes intentaron dieta cetogénica en la infancia y al menos 3 habían intentado tratamiento con CBD (cannabidiol) con escaso seguimiento a largo plazo dado que no tenían asegurado el conseguir su adquisición al no encontrarse comercializado en España.

**Tabla 7 Características de los pacientes con crisis**

<b>Crisis epilépticas</b>	<b>N=38</b>
<b>Edad de inicio</b>	
Infancia	30 (78.9%)
Adulto	3 (7.9%)
No disponible	5 (13.2%)
<b>Control de las crisis</b>	
Controladas sin crisis en último año	26 (68.4%)
Controladas con crisis en último año	5 (13.2%)
No controladas	7 (18.4%)
F AE (media de fármacos utilizados)	1.82 (DE ± 1.27)
<b>Otros tratamientos</b>	
Estimulador del vago	2 (5.3%)
Cirugía de la epilepsia	2 (5.3%)
Everolimus	3 (7.8%)

F AE: fármaco antiepileptico

En cuanto a las alteraciones cognitivas 31 pacientes (54,4%) no presentaban discapacidad intelectual, en el 24.6% presentaban una discapacidad leve, en el 8.8% moderada y en el 12.3% de los pacientes la discapacidad se clasificó como grave. Se observó con un resultado estadísticamente significativo  $p < 0.0001$  que los pacientes con peor control de las crisis eran aquellos con mayor discapacidad intelectual (Tabla 8).

**Tabla 8 Grado de discapacidad intelectual en relación con las crisis epilépticas**

TAND						
Crisis	No	Leve	Moderado	Grave	p-valor	
No	54.8% (17)	14.3% (2)	0% (0)	0% (0)	<0.0001	
Sí controladas, sin crisis en 1 año	35.5% (11)	64.3% (9)	100% (5)	14.3% (1)		
Si controladas, crisis en el último año	6.5% (2)	7.1% (1)	0% (0)	28.6% (2)		
No controladas	3.2% (1)	14.3% (2)	0% (0)	57.1% (4)		

TAND: Enfermedades neuropsiquiátricas asociadas a la esclerosis tuberosa

### Manifestaciones renales

El 73.7% de los pacientes tenía algún tipo de afectación renal. Se objetivaron quistes en el 43.8% de los pacientes y angiomiolipomas en 35 pacientes (61.4%). El 59.2% de los hombres tenían angiomiolipomas, siendo el 63.4% en las mujeres. El 24.5% de los pacientes tenían hipertensión arterial y el 12.28% presentaban deterioro de la función renal. Dentro de los pacientes con angiomiolipomas en dos de ellos el AML era único, en cinco eran varios (2-3) y en veintiocho eran múltiples (>3). En catorce pacientes el tamaño del AML era < 3 cm, en cuatro era entre 3 y 5 cm, en otros cuatro era entre 5-8 cm y en trece eran de más de 8 cm. En el 94.28% de los pacientes con AML la afectación era bilateral. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron el deterioro de función renal en siete pacientes, sangrado en dos pacientes y hematuria en otro paciente.

El tratamiento más frecuente en los pacientes con AML fue el uso de imTOR en el 57.14% de los pacientes, además como otros tratamientos recibidos a lo largo de toda la historia de enfermedad de los pacientes, en cinco se tuvo que llevar a cabo una nefrectomía y en seis una embolización. Estas intervenciones se realizaron previo al seguimiento en nuestra consulta y el inicio de uso de los inhibidores de imTOR salvo en un paciente en el que se realizó la nefrectomía previo al trasplante renal para dejar espacio al injerto. Cuatro pacientes requirieron trasplante renal por insuficiencia renal terminal.

En el seguimiento de los pacientes con afectación renal la prueba de imagen más utilizada fue la ecografía seguida de la TC, realizándose en el 56% de los pacientes en un periodo menor de 2 años. Se encontró estabilidad de la lesión en 20 pacientes (57,14% de los pacientes con AML), crecimiento en cinco (14,28%) y disminución en seis (17,14%) de los pacientes (Tabla 9). Clasificando a los pacientes en los que reciben imTOR o no, se observó que de los pacientes que habían estado en tratamiento 12 se mantenían estables, 3 estaban en crecimiento (se había suspendido el tratamiento por diferentes motivos) y 5 en disminución, resultando estadísticamente significativo con  $p = 0.003$ .

**Tabla 9 Estabilidad de las lesiones renales en función del tratamiento**

		imTOR		
		No (N=33)	Si (N=24)	p-valor
Estabilidad Renal	Estable	24.2% (8)	50% (12)	0.003
	En crecimiento	6.1% (2)	12.5% (3)	
	En disminución	3% (1)	20.8% (5)	
	No procede	54.5% (18)	8.3% (2)	
	No disponible	12.1% (4)	8.3% (2)	

imTOR: inhibidor del receptor de rapamicina en los mamíferos.

## Manifestaciones pulmonares

La linfangioleiomiomatosis estaba diagnosticada en 16 pacientes (28.1%), todos ellos mujeres. La mayoría de los pacientes se encontraban asintomáticos. La principal manifestación clínica pulmonar fue el neumotórax en cinco pacientes (31.25%). De los pacientes afectados de LAM a diez (62.5%) se les clasificó como leve, a cinco (31.25%) como moderado y a uno (6.25%) como grave. El 29.8% del total de los pacientes tenían realizadas pruebas de función respiratoria, siendo esta proporción del 68.8% en aquellos con afectación pulmonar. En la mayoría de casos en los que no se realizó fue por falta de colaboración del paciente en relación con su discapacidad.

Se observó un patrón obstructivo en 2 pacientes (12.5%) y restrictivo en 3 (18.7%).

Esta afectación suponía una limitación de la vida diaria en una única paciente.

De los pacientes afectos con LAM el 87.5% también presentaban AML renales, el 31.3% asociada SEGA. Este 31.3% presentaba las 3 afecciones SEGA, AML renal y LAM.

### **Manifestaciones cardiovasculares**

La afectación cardíaca se detectó en 16 pacientes (28.07%) en forma de rabdomioma cardíaco. En el seguimiento de estos pacientes se realizó un electrocardiograma en el 80.7%, siendo el último de hace menos de 2 años en el 78.3%. El 100% de los electrocardiogramas fueron normales. En ningún paciente se describieron arritmias ni alteraciones cardíacas secundarias. Además, el 84.2% de los pacientes tenían ecocardiograma realizado, el 58.33% hacia menos de 2 años. Los rabdomiomas encontrados fueron calcificaciones residuales de pequeño tamaño.

El 81.5% de los pacientes con rabdomiomas cardíacos había sido diagnosticado en la infancia, aunque no se pudo recoger si el diagnóstico había sido en ecografías de control pretérmino o no.

### **Manifestaciones dermatológicas**

El 80.7% de los pacientes (46) presentaban lesiones dermatológicas. La manifestación dermatológica más frecuente fueron los angiofibromas faciales con el 70.2% de los pacientes afectos (Tabla 10). Un 29.82% de los pacientes se encontraba en seguimiento por dermatología. El 28.26% de los pacientes con lesiones había requerido tratamiento dermatológico ya sea mediante laser (7 pacientes, 15.21%), curetaje (4 pacientes, 8.69%) o imTOR tópico (5 pacientes, 10.87%).

Además, se describieron máculas hipomelanóticas en el 43.9% de los pacientes, placas cefálicas en el 1.8%, placas de shagreen en el 22.8%, lesiones en confeti en el

10.5%, fibromas ungueales en el 43.9%, fibromas intraorales en el 8.8% y lesiones del esmalte dental en el 3.5%.

**Tabla 10 Manifestaciones dermatológicas**

Manifestaciones dermatológicas	
Angiofibroma facial	40 (70.2%)
Maculas hipomelanóticas	25 (43.9%)
Fibromas periungueales	25 (43.9%)
Placa de shagreen	13 (22.8%)
Lesiones en confetti	6 (10.5%)
Fibroma intraoral	5 (8.8%)
Lesiones del esmalte dental	2 (3.5%)
Placa cefálica	1 (1.8%)

### **Manifestaciones oftalmológicas**

Los hamartomas retinianos, la afectación oftalmológica más frecuente, estaban descritos en 10 (17.5%) de los pacientes; sin embargo; había 31 (54.4%) pacientes que no habían sido valorados nunca por el oftalmólogo. En ninguno de los pacientes se describen parches acrómicos. La visión no estaba comprometida en ninguno de los pacientes.

### **Otras manifestaciones**

Se describieron lesiones óseas escleróticas en 26 (45.6%) de los pacientes. Hamartomas hepáticos en 16 (28.1%) pacientes; siendo un 68.8% mujeres y hamartomas intestinales en un paciente. Todos ellos asintomáticos, tratándose de hallazgos descritos en las pruebas de imagen de seguimiento.

Se diagnosticaron tumores pancreáticos neuroendocrinos en cuatro (7%) pacientes durante los TC realizados para seguimiento de las lesiones renales. En uno de los pacientes al diagnóstico ya tenía enfermedad metastásica. Se trataba de un paciente en

seguimiento por epilepsia sin evaluación del resto de la enfermedad. En los otros las lesiones estaban estables con menos de 2 cm.

## **5.2 Características genéticas de los pacientes**

Un 77.2% de los pacientes tenía realizado el estudio genético que comprendía la secuenciación completa de las zonas exónicas e intrónicas de los genes TSC1 y TSC2 y realización de MLPA. De estos, 11 (25%) tenían una mutación en el gen TSC1, 21 (47.7%) en el gen TSC2, 8 presentaban una mutación de significado incierto y en 4 de ellos (9%) no se detectaron variantes que se pudieran considerar potencialmente patogénicas.

En relación con las manifestaciones clínicas, los pacientes con afectación genética conocida tuvieron una mayor frecuencia de afectación renal con mayor número de AML (Tabla 11). Sin embargo; no se vieron diferencias en la frecuencia de afectación neurológica en forma de crisis o alteración neuropsicológica (TAND), afectación pulmonar, dermatológica, cardíaca y oftalmológica.

Tabla 11 Manifestaciones clínicas en función de la genética

		Genética		
		No (N=18)	SI (N=39)	p-valor
Crisis	No	33.3% (6)	33.3% (13)	0.742
	Sí controladas, sin crisis en 1 año	50% (9)	43.6% (17)	
	Si controladas, crisis en el último año	11.1% (2)	7.7% (3)	
	No controladas	5.6% (1)	15.4% (6)	
TAND	No	55.6% (10)	53.8% (21)	0.741
	Leve	16.7% (3)	28.8% (11)	
	Moderado	11.1% (2)	7.7% (2)	
	Grave	16.7% (3)	10.3% (4)	
Displasia Cortical	No	22.2% (4)	10.3% (4)	0.227
	Si	77.8% (14)	89.7% (35)	
Nódulo subependimario	No	38.9% (7)	46.2% (18)	0.607
	Si	61.1% (11)	53.8% (21)	
Astrocitoma	No	61.1% (11)	74.4% (29)	0.310
	Si	38.9% (7)	25.6% (10)	
AML	No	11.1% (2)	51.3% (20)	<b>0.037</b>
	Único	5.6% (1)	2.6% (1)	
	Varios	11.1% (2)	7.7% (3)	
	Múltiples >3	72.2% (13)	38.5% (15)	
LAM	No	50% (9)	82.1% (32)	0.061
	Leve	27.8% (5)	12.8% (5)	
	Moderado	16.7% (3)	5.1% (2)	
	Severo	5.6% (1)	0% (0)	
Dermatología	No	22.2% (4)	17.9% (7)	0.704
	Si	77.8% (14)	82.1% (32)	
Rabdomioma	No	83.3% (15)	66.7% (26)	0.193
	Si	16.7% (3)	33.3% (13)	
Hamartoma retiniano	No	88.9% (16)	79.5% (31)	0.386
	Si	11.1% (2)	20.5% (8)	

TAND: Enfermedades neuropsiquiátricas asociadas a la esclerosis tuberosa, AML: angiomiolipoma, LAM: linfangioleiomiomatosis.

Examinando las manifestaciones de los pacientes según si presentaron mutaciones en el gen TSC1 o TSC2 (Tabla 12), solo se vieron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de mayor número de AML en aquellos pacientes con la mutación en el gen TSC2. Además, encontramos que solo requirieron tratamiento con inhibidor de mTOR pacientes que presentaban mutaciones en el gen TSC2.

Tabla 12 Manifestaciones clínicas en función del gen mutado

		TSC1 (N=11)	TSC2 (N=21)	p-valor
Crisis	No	36.4% (4)	23.8% (5)	0.357
	Sí controladas, sin crisis en 1 año	27.3% (3)	57.1% (12)	
	Si controladas, crisis en el último año	9.1% (1)	9.5% (2)	
	No controladas	27.3% (3)	9.5% (2)	
TAND	No	54.5% (6)	47.6% (10)	0.619
	Leve	36.4% (4)	28.6% (6)	
	Moderado	0% (0)	14.3% (3)	
	Grave	9.1% (1)	9.5% (2)	
Displasia Cortical	No	9.1% (1)	9.5% (2)	0.968
	Si	90.9% (10)	90.5% (19)	
Nódulo subependimario	No	54.5% (6)	33.3% (7)	0.246
	Si	45.5% (5)	66.7% (14)	
Astrocitoma	No	90.9% (10)	66.7% (14)	0.133
	Si	9.1% (1)	33.3% (7)	
AML	No	81.8% (9)	28.6% (6)	<b>0.029</b>
	Único	0% (0)	4.8% (1)	
	Varios	9.1% (1)	9.5% (2)	
	Múltiples >3	9.1% (1)	57.1% (12)	
LAM	No	81.8% (9)	76.2% (16)	0.703
	Leve	9.1% (1)	19% (4)	
	Moderado	9.1% (1)	4.8% (1)	
	Severo	0% (0)	0% (0)	
Dermatología	No	0% (0)	19% (4)	0.122
	Si	100% (11)	81% (17)	
Rabdomioma	No	81.8% (9)	71.4% (15)	0.519
	Si	18.2% (2)	28.6% (6)	
Hamartoma retiniano	No	90.9% (10)	71.4% (15)	0.205
	Si	9.1% (1)	28.6% (6)	
imTOR	No	100% (11)	52,4% (11)	<b>0.006</b>
	Si	0% (0)	47.6% (10)	

TAND: Enfermedades neuropsiquiátricas asociadas a la esclerosis tuberosa, AML: angiomiolipoma, LAM: linfangioleiomiomatosis, imTOR: inhibidor del receptor de rapamicina en los mamíferos.

### 5.3 Descripción de los pacientes en tratamiento con inhibidor de mTOR

El tratamiento con inhibidores de mTOR estaba prescrito en 24 pacientes (42.1%). La indicación para su inicio había sido la epilepsia en tres pacientes (5.3%), SEGA en uno (1.8%) y AML en veinte (35.1%) (Figura 15). La necesidad de tratamiento con un inhibidor de mTOR recayó principalmente en los pacientes diagnosticados en la infancia, de los que el 71% requirió este tratamiento, siendo el 83% de los tratados. Sin embargo, de los pacientes diagnosticados en edad adulta solo 4 precisaron de este tratamiento por la presencia de AML renales.

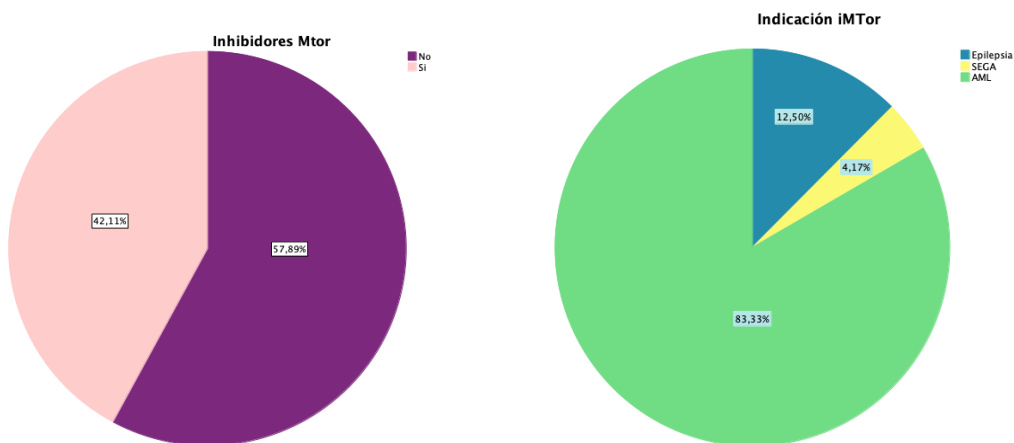


Figura 15 Tratamiento con imTOR

El paciente en tratamiento por SEGA se mantuvo estable a lo largo de los 5 años de tratamiento, con estabilidad tanto de la lesión cerebral (sin necesidad de cirugía) como de las crisis epilépticas y los AML renales que también presentaban.

De los pacientes con indicación de tratamiento por AML en 14 (70%) las lesiones continuaron estables a lo largo del tiempo (10 pacientes) o mejoraron de tamaño (4 pacientes) (Tabla 13).

**Tabla 13 Tipos de angiomiolipomas en los pacientes según el tratamiento**

		imTOR		
		No (N=33)	Si (N=24)	p-valor
AML	No	66.7% (22)	0% (0)	<0.0001
	Único	6.1% (2)	0% (0)	
	Varios	9.1% (3)	8.3% (2)	
	Múltiples >3	18.2% (6)	91.7% (22)	

AML: angiomiolipoma, imTOR: inhibidor del receptor de rapamicina en los mamíferos.

Dos de los tres pacientes con indicación por crisis epilépticas fueron controlados, manteniéndose 6 y 8 años de tratamiento. En el tercero se suspendió por falta de efecto (Tabla 14).

La media de duración de tratamiento fue de 5 años, con cuatro pacientes con más de 8 años de tratamiento.

**Tabla 14 Características de los pacientes con crisis que reciben tratamiento**

		Indicación imTOR				
		No	Epilepsia	SEGA	AML	p-valor
Crisis	No	39.4% (13)	0% (0)	0% (0)	30% (6)	0.525
	Sí controladas, sin crisis en 1 año	33.3% (11)	66.7% (2)	100% (1)	60% (12)	
	Si controladas, crisis en el último año	12.1% (4)	0% (0)	0% (0)	5% (1)	
	No controladas	15.2% (5)	33.3% (1)	0% (0)	5% (1)	

SEGA: astrocitoma subependimario de células gigantes, AML: angiomiolipoma, imTOR: inhibidor del receptor de rapamicina en los mamíferos.

En el 75% de los casos se utilizó everolimus y en un 16% se alternaron sirolimus y everolimus. Los pacientes que se encontraban con sirolimus se pasaron a everolimus tras su comercialización, sólo un paciente pasó de everolimus a sirolimus por efectos

secundarios. La media de tiempo de tratamiento de los pacientes ha sido 4.83 años (DE  $\pm$  2.407).

La dosis de everolimus se calculó según niveles, manteniendo niveles entre 4 y 8 ng/ml. En aquellos con enfermedad más grave y de reciente diagnóstico se procuraban niveles más altos y niveles más cercanos a 4 ng/ml en pacientes estables, de más tiempo de evolución. Siempre dependiendo de la aparición de efectos secundarios.

El fármaco tuvo que ser suspendido a lo largo del tratamiento en siete pacientes (29.1%) por efectos secundarios, previo a cirugía en cuatro (16.6%) y por falta de efecto en uno (4.16%), reintroduciéndose posteriormente en nueve de estos pacientes con buena tolerancia. En cuanto a efectos secundarios, se objetivaron en 16 (66.6%) pacientes. Lo más frecuente fueron las estomatitis (9 pacientes) que pudieron ser controladas con medicación en todos los casos menos en uno que precisó una suspensión temporal, también se tuvo que bajar la dosis en 3 pacientes por presencia de tos nocturna sin datos de neumonitis con lo que mejoró la sintomatología. Además, como otros efectos secundarios se objetivaron la alteración del perfil hepático, diarrea, amenorrea, astenia, tos, alteración del comportamiento, acné y un paciente con linfedema en miembro inferior derecho.

El 90% de los pacientes presentaron dislipemia, lo que obligó al uso de estatinas, 3 presentaron hipofosforemia leve que no requirió tratamiento. Fue frecuente la bajada de peso (unos 5kg) y los baches amenorreicos en las mujeres. La mayoría objetivó mejoría de los angiofibromas cutáneos y no se describieron infecciones importantes. En todos los pacientes se había realizado previamente despistaje de infección tuberculosa, VHB, VHC y vacunación adecuada. No se describieron otros efectos secundarios importantes asociados al uso de estos fármacos.

## 5.4 Análisis de la Calidad de vida

Se valoró la calidad de vida en 49 de los pacientes a través del cuestionario SF-36. No se pudo recoger la información en aquellos que no tuvieron seguimiento en consulta durante la recogida de datos. Se calculó la media y desviación estándar para cada subescala del SF-36 y dos medidas de resumen (índice sumario físico (CSF) e índice sumario mental (CSM)). Los valores de las subescalas variaron de 0 a 100, correspondiendo puntuaciones más altas a un mejor estado de salud. Se observó una media mayor a 70 puntos en las escalas de función física, rol físico, dolor corporal, función social y rol emocional. Siendo peores los resultados en las escalas de salud general (la más afectada), vitalidad y salud mental. Aunque siempre manteniendo una puntuación mayor de 50 (Tabla 15).

**Tabla 15 Estadísticos descriptivos de las escalas del SF-36**

	N	Media	Desviación estándar
SF-36 Función física (0-100)	49	80,6122	26,43058
SF-36 Rol físico (0-100)	49	70,9184	38,64466
SF-36 Dolor corporal (0-100)	49	73,8571	25,55223
SF-36 Salud general (0-100)	49	56,9796	24,80632
SF-36 Vitalidad (0-100)	49	58,3673	12,92558
SF-36 Función social (0-100)	49	80,3571	25,64278
SF-36 Rol emocional (0-100)	49	78,2313	38,21904
SF-36 Salud mental (0-100)	49	65,4694	11,99149

En los índices sumarios las puntuaciones superiores o inferiores a 50 se consideraron superiores o inferiores a la media de la población de referencia.

Al obtener los índices sumarios físico y mental (tabla 16) se vio una media de 47,42 (DE  $\pm$ 9.82) en la escala física y una media de 45,61 (DE  $\pm$  7.99) en la mental, estos valores se encuentran por debajo de la media poblacional. Considerando que nuestra

muestra tiene una media de edad de 42 años estos valores se encontrarían en el percentil 20 de la población general.

**Tabla 16 Estadísticos descriptivos de los índices sumarios físico y mental**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PCS	49	17,57	60,73	47,4278	9,82757
MCS	49	24,78	58,87	45,6155	7,99352

PCS: índice sumario físico, MCS índice sumario mental

Se valoraron aquellas manifestaciones clínicas que más afectaban a la calidad de vida (Tabla 17). Siendo el compromiso neurocognitivo el que mayor deterioro de calidad de vida concernía, sobre todo en el componente físico, así como la presencia de astrocitoma. En los subgrupos de pacientes que presentan menos manifestaciones clínicas, los componentes físico y mental se encuentran en valores de la media española y va empeorando a medida que aumenta la afectación (Tabla 17).

Tabla 17 Componente sumario físico y mental en función de las manifestaciones clínicas

		Componente físico estandarizado Media (DE)	Componente mental estandarizado Media (DE)	p- valor
Crisis	No (N=17)	50.11 (8.79)	47.59 (7.14)	
	Sí controladas, sin crisis en 1 año (N=23)	48.38 (8.29)	44.12 (8.16)	CF:0.054
	Si controladas, crisis en el último año (N=4)	42.83 (10.16)	50.05 (7.91)	CM:0.264
	No controladas (N =5)	37.52 (14.61)	42.15 (9.23)	
TAND	No (N=26)	49.39 (8.55)	47.21(6.47)	
	Leve (N=13)	50.75 (6.44)	42.49 (10.31)	<b>CF 0.002</b>
	Moderado (N=5)	41.96 (8.64)	49.94 (4.56)	CM 0.104
	Grave (N=5)	33.98 (13.33)	41.08 (8.17)	
Displasia Cortical	No (N=6)	50.85 (6.92)	47.40 (6.21)	CF 0.211
	Si (N=43)	46.94 (10.13)	45.36(8.24)	CM 0.378
Nódulo subependimario	No (N=22)	46.86 (9.76)	44.09 (8.43)	CF 0.994
	Si (N=27)	47.88 (10.04)	46.85 (7.54)	CM 0.628
Astrocitoma	No (N=34)	48.73 (8.04)	45.44 (8.71)	<b>CF 0.008</b>
	Si (N=15)	44.46 (12.84)	45.99 (6.32)	CM 0.198
AML	No (N=16)	50.41(7.60)	47.37 (7.57)	
	Único (N=2)	49.12 (7.72)	46.48 (5.41)	CF: 0.461
	Varios (N=5)	46.16 (4.33)	47.74 (6.66)	CM: 0.555
	Múltiples>3 (N=26)	47.42 (11.62)	44.05 (8.63)	
LAM	No (N=34)	47.74 (10.02)	45.58 (7.64)	
	Leve (N=10)	48.08 (9.47)	47.09 (4.96)	CF 0.851
	Moderado (N=4)	44.77 (11.96)	46.59 (13.84)	CM 0.145
	Severo (N=1)	40.76	27.81	
Dermatología	No (N=8)	52.61 (7.73)	48.62 (6.52)	CF 0.297
	Si (N=41)	46.41 (9.95)	45.02 (8.18)	CM 0.536
Rabdomioma	No (N = 33)	48.00 (9.90)	45.91 (7.53)	CF 0.739
	Si (N=16)	46.24 (9.87)	45.00 (9.09)	CM 0.208
Hamartoma retiniano	No (N=40)	46.99 (10.39)	45.16 (8.63)	CF 0.241
	Si (N=9)	49.36 (6.89)	47.61 (3.81)	<b>CM 0.023</b>

		Componente físico	Componente mental	p- valor
		Media (DE)	Media (DE)	
Diagnóstico	Infancia (N=27)	47.2 (10.1)	43.46 (9.04)	CF:0.519
	Adulto (N=20)	48.04 (9.55)	48.25 (5.47)	<b>CM:0.023</b>

TAND: Enfermedades neuropsiquiátricas asociadas a la esclerosis tuberosa, AML: angiomiolipoma, LAM: linfangioleiomiomatosis, DE: desviación estándar, CF: componente físico, CM: componente mental

Resultó estadísticamente significativa la diferencia en calidad de vida en el componente mental entre los pacientes diagnosticados en la infancia comparado con los diagnosticados en edad adulta, siendo peor en la infancia.

Se analizó la influencia del imTOR en la calidad de vida sin encontrar significación estadística en los componentes mental y físico entre los que se encuentran en tratamiento y los que no (Tabla 18).

**Tabla 18 Componente sumario físico y mental en función del tratamiento con imTOR**

		Componente físico	Componente mental	p- valor
		Media (DE)	Media (DE)	
imTOR	No (N=26)	48.54 (8.94)	46.5 (7.98)	CF:0.272
	Si (N=23)	46.16 (10.8)	44.61 (8.05)	CM:0.817

imTOR: inhibidor del receptor de rapamicina en los mamíferos, DE: desviación estándar, CF: componente físico, CM: componente mental.

Al comparar los resultados de calidad de vida de los pacientes de nuestra cohorte con los resultados publicados de calidad de vida en la población española media y en la estratificación por mayores de 60 años, vemos que en las escalas de salud general, vitalidad, función social y salud mental la calidad de vida se encuentra disminuida en nuestra cohorte con respecto a la población media con diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, no existen diferencias con respecto a los mayores de 60 años,

a excepción de la escala función física donde encontramos una media más alta en nuestra cohorte (Tabla 19).

**Tabla 19 Comparación de la calidad de vida con la media española y con los mayores de 60 años**

	N	Media (DE)	Población Española > 60 <sup>a</sup> (p-valor)	Población Española (p-valor)
Función física	49	80,61 (26.43)	65.7 ( <b>0.0102</b> )	84.7 (0.4246)
Rol físico	49	70,91 (38.64)	73.3 (0.7674)	83.2 (0.1031)
Dolor corporal	49	73,85 (25.55)	68.4 (0.3345)	79 (0.3430)
Salud general	49	56,97 (24.8)	55.9 (0.8200)	68.3 ( <b>0.0194</b> )
Vitalidad	49	58,36 (12.92)	60.5 (0.3640)	66.9 ( <b>0.0221</b> )
Función social	49	80,35 (25.64)	79.2 (0.8325)	90.1 ( <b>0.0385</b> )
Rol emocional	49	78,23 (38.21)	84.8 (0.3640)	88.6 (0.1389)
Salud mental	49	65,46 (11.99)	68.3 (0.4349)	73.3 ( <b>0.0216</b> )

DE: desviación estándar

## **VI. DISCUSIÓN**

## 6. Discusión

Los datos recogidos muestran que prácticamente la mitad de los pacientes en seguimiento en nuestra serie (45.6%) han sido diagnosticados en edad adulta. Siendo la afectación neurológica en forma de epilepsia la más frecuente entre los diagnosticados en edad infantil y predominando en los adultos la displasia cortical, lesiones cutáneas y la afectación renal. Los pacientes con diagnóstico en edad adulta presentan una forma de enfermedad más leve con menor discapacidad intelectual y menor frecuencia de crisis epilépticas y aquellos con diagnóstico en la infancia tienen también una mayor necesidad de tratamiento y una peor calidad de vida.

### **Características demográficas**

Las características demográficas muestran que es una población madura (media de 42 años), prácticamente sin diferencias en cuanto a sexo (52.6% mujeres). En el estudio más grande de referencia como es el TOSCA<sup>27</sup> la edad media en el momento de la inclusión era de 13 años. Sin embargo, en otros estudios centrados en pacientes adultos las edades se acercan más; 36 años en la cohorte alemana<sup>62</sup> y 43 años en la francesa<sup>63</sup> aunque estos estudios escasean. En la literatura<sup>3,4,27,64</sup> tampoco se describen diferencias en relación al sexo. Si bien, dentro de las diferentes manifestaciones clínicas la LAM apareció predominantemente en mujeres, esto se explicará con más detenimiento al comentar dichas manifestaciones.

El porcentaje de diagnósticos en adultos también es mayor a lo referido en el TOSCA<sup>27</sup> donde se describe un 63.3% de los pacientes diagnosticados en edad infantil.

Con respecto al diagnóstico y el cumplimiento de los criterios clínicos establecidos en el consenso internacional de 2012 se observó que el 50,8% de los pacientes cumplía entre 3 y 5 criterios mayores, llegando a un 15,8% los pacientes que cumplían más de 7 criterios. Sin embargo, la presencia de criterios menores fue mucho

menor. Esto nos podría indicar que nuestros pacientes son una población representativa de la enfermedad con un diagnóstico seguro sobre el que poder analizar y extraer conclusiones.

### **Diferencias en relación con la edad al diagnóstico**

Desde el momento del diagnóstico y el establecimiento del número de criterios diagnósticos que cumplen los pacientes vemos diferencias entre aquellos diagnosticados en edad infantil y adulta con un mayor número de criterios diagnósticos mayores ( $5.82 \pm 1.517$ ) en la infancia que en la edad adulta ( $3.08 \pm 1.623$ ) y con una significación estadística de  $p < 0.0001$ .

Como describíamos previamente el diagnóstico en la infancia suele venir de la mano del estudio de las crisis epilépticas mientras que en el adulto proviene de la afectación renal, cutánea o estudio de familiares. Esto se describe también en otros estudios como el de Pfirmann *et al.*<sup>63</sup> con una presentación inicial en los niños en forma de afectación neurológica y cutánea en los adultos. En el estudio alemán<sup>62</sup> se describe la presencia de epilepsia y angiomiolipomas como las afectaciones predominantes en los adultos con ET.

En la infancia presentaban con mayor frecuencia mutaciones en el gen TSC2 (43%) frente a un 14% que presentaban mutación en TSC1. En los diagnosticados en edad adulta el 27% tenía la mutación en TSC1 y el 53,8% en TSC2, siendo el 42,8% de estos últimos mutaciones de significado incierto. Esto es difícil de comparar con otros estudios ya que el porcentaje de estudios genéticos es menor y no se hacen comparaciones entre los pacientes en edad infantil y adulta.

## Características clínicas

En nuestros pacientes la afectación neurológica estaba presente en el 97%, porcentaje algo superior al resto de estudios en los que la afectación neurológica se encuentra en torno al 90%<sup>19,27,62,63</sup>. Mientras que los SEGA aparecieron en un porcentaje similar a otros estudios<sup>8,20,27,65</sup>, la presencia de tuberos corticales fue ligeramente mayor con un 86% frente a un 80% en otros estudios<sup>63,64</sup> y los nódulos subependimarios se encontraron en menor frecuencia, un 56.1% frente al 80-90%<sup>8,19,27,65</sup>. En el estudio de Pfirmann *et al.*<sup>63</sup> por ejemplo, la afectación neurológica fue del 89% con un 73% de nódulos subependimarios cifra mayor a la nuestra y en el estudio de Hamer *et al.*<sup>62</sup> sin embargo, la presencia de nódulos subependimarios también fue menor con un 50%, manteniendo las cifras de SEGA 24% y tuberos corticales 81%.

Estos hallazgos podrían estar en relación con la edad de los pacientes analizados y que las lesiones del SNC aparecen más durante la infancia y tienden a mantenerse estables en edades adultas. Si analizamos la presencia de nódulos subependimarios en aquellos diagnosticados en la infancia el porcentaje aumenta hasta un 75%, datos que se asemejan más a lo descrito en la literatura.

En relación con las pruebas de imagen vemos que prácticamente el 90% de los pacientes tenían una RM realizada, sin embargo; solo en el 49.1% de los pacientes disponíamos de varias pruebas en el tiempo de cara a valorar evolución, en muchas ocasiones existe cierta dificultad para la realización de estas técnicas debido a la necesidad de sedación para la RM en pacientes con discapacidad. En aquellos en los que se pudo realizar un seguimiento con imagen se apreciaba la estabilidad de los SEGA en edad adulta, lo que se correlaciona con la literatura, donde se indica la estabilidad de las lesiones cerebrales en adultos. Sin embargo, hay que tener prudencia y continuar con el seguimiento ya que en el estudio EXIST-1<sup>50</sup> por ejemplo, aunque todos los pacientes de la rama de everolimus se

mantuvieron estables o incluso en el 35% se apreció una reducción de volumen, hubo un 15% de los pacientes en la rama de placebo que progresaron. En el TOSCA<sup>27, 66</sup> el 18% de los SEGA se diagnosticaron en edad adulta con detección de crecimiento en el 36.7%. La epilepsia en nuestro trabajo fue algo menos prevalente 66,6%, frente al 75-90% descrito<sup>19,20,27,67</sup> esto podría estar en relación con que esta manifestación es frecuente en edades infantiles pero no tanto en pacientes diagnosticados ya en edad adulta como es el 45.6% de nuestra población. En el estudio de Welin *et al.*<sup>68</sup>, por ejemplo, el 70% de los pacientes tenía epilepsia siendo el 74.5% entre los pacientes diagnosticados antes de los 20 años.

La mayoría de los pacientes presentan las crisis epilépticas antes de los 2 años de vida, encontrándose descritos en el TOSCA<sup>27</sup> el 75%. Ha resultado difícil recoger el inicio de las crisis en nuestro estudio ya que muchos no recordaban la fecha exacta y en seis de ellos no se pudo recoger; sin embargo, de los 38 pacientes con crisis, solamente en tres de ellos se iniciaron en edad adulta, refiriendo el resto el inicio en la infancia.

El 18.4% de los pacientes presentaban crisis no controladas, cifras menores al TOSCA<sup>27</sup> 35.9% o al estudio de Welin *et al.*<sup>68</sup>, donde se describía epilepsia refractaria en el 32.9%, explicándose también por el hecho de recoger pacientes adultos.

En relación al tratamiento de la epilepsia, en nuestros pacientes estaba basado principalmente en fármacos antiepilépticos con una media de 2 fármacos, siendo el resto de terapias muy secundarias, similar a lo descrito en los resultados del TOSCA<sup>27</sup> donde el 3.9% tenían un estimulador del vago, el 7% un imTOR, el 7% se sometió a cirugía y el 4.3% se encontraba con dieta cetogénica. Igualmente, en el estudio de Hammer *et al.*<sup>62</sup> el 41.6% de los pacientes tomaban 2 fármacos antiepilépticos y en el de Welin *et al.*<sup>68</sup>, un 6% eran portadores de un estimulador del vago, el 6.5% se sometió a cirugía y el 1.6% se encontraba con dieta cetogénica.

El uso de un imTOR para el tratamiento de las crisis epilépticas no se recoge en la guía de consenso de 2012, si no que ha sido en los últimos 2-3 años cuando se ha incluido en el manejo de esta patología con buenos resultados. Habrá que esperar a que este tratamiento se encuentre más establecido para ver sus beneficios a largo plazo.

El uso de la dieta cetogénica en los pacientes con epilepsia refractaria se encuentra en aumento<sup>23-25</sup>, sin embargo, en algún caso de nuestros pacientes se intentó llevar a cabo sin conseguir una buena adherencia a este tipo de dieta.

Dentro de las opciones de tratamiento de la epilepsia refractaria también se encuentra el CBD (Cannabidiol). En 2018, la FDA ( US Food and Drug administration) aprobó una formulación líquida altamente purificada a base de aceite de CBD (Epidiolex) derivada de Cannabis para el tratamiento de las convulsiones, aunque este tratamiento podría ser una nueva oportunidad para estos pacientes con la posibilidad de reducir fármacos antiepilépticos<sup>69-71</sup>, en España no está comercializado y se debe solicitar en uso compasivo. Solo a un paciente se le solicitó este tratamiento por crisis refractaria a pesar de intento de dieta cetogénica, varios FAE y estimulador del vago, con discreta mejoría inicial con apenas 3 meses de evolución desde el inicio de su tratamiento. Algunos pacientes han intentado tratamiento con cannabidiol en aceite comprados en herbolarios y tiendas especializadas, teniendo muchos problemas para obtener el producto y la composición real del mismo. El consumo fue errático y no estandarizado no pudiendo sacar conclusiones del mismo ni asegurar el cumplimiento a largo plazo.

El 45,6% de los pacientes tenían afectación del neurodesarrollo, encontrándose claramente más presente en aquellos pacientes con diagnóstico en la infancia (76.9% de los pacientes con alteración del neurodesarrollo habían sido diagnosticados en la infancia) y en aquellos con crisis (el 92% de los pacientes con alteraciones del neurodesarrollo tenían crisis epilépticas). Además, aquellos con peor control de las crisis eran los que

presentaban mayor discapacidad intelectual. De ahí que sea tan importante el diagnóstico y manejo adecuado en la infancia y que se centren los esfuerzos en el control de las crisis, llegando incluso a cirugía si se encuentra foco claro de las crisis. Así mismo es importante evitar el crecimiento de los SEGA. En el estudio TOSCA<sup>27</sup> el 57.8% presentaba discapacidad intelectual, el 54.9% con déficit profundo.

Hay que especificar como limitación para el estudio que a pesar de que el término se ha recogido como TAND, en realidad se ha clasificado de forma subjetiva la gravedad de las alteraciones neurocognitivas por el médico especialista habitual de estos pacientes, teniendo en cuenta el grado de discapacidad, aspectos del comportamiento, afectación psiquiátrica, nivel intelectual, neuropsicológico y psicosocial no habiéndose realizado el TAND checklist oficial. En estudios de pacientes en edad pediátrica<sup>72</sup>, en los que pueden tener acceso a la ayuda de Neuropsicólogos este ítem está mejor recogido. En adultos no se dispone de acceso a estos especialistas, existe una menor concienciación acerca de este problema, poca atención a los déficits cognitivos con escaso diagnóstico de los déficits cognitivos límites y poca atención en la búsqueda y diagnóstico de síntomas depresivos o ansiedad. Es un punto a tener en cuenta de cara a una mejor valoración de los pacientes.

La afectación renal en nuestro trabajo estaba presente en el 73.7% de los pacientes, un 61.4% con presencia de angiomiolipomas renales y un 43.8% con quistes, cifras acordes a lo referido en la literatura<sup>8,27,32,52,73</sup> donde la afectación renal en forma de angiomiolipomas está descrita en el 55-80% de los pacientes con ET. Siendo este porcentaje mayor según avance la edad de los pacientes. En los niños < 2 años se estima una detección del 8.8% pasando a 78-80% en adultos<sup>18</sup>. En el registro TOSCA<sup>27</sup> mencionaban una afectación del 47.2% en forma de AML similar al estudio de Hamer *et al.*<sup>62</sup> (46.9%) aunque inferior al de Pfirmann *et al.*<sup>63</sup> donde la afectación renal ascendía al 83% de los pacientes siendo bilateral en el 91% y requiriendo embolización en el 24%.

En relación con el tamaño de las lesiones también se encontró una afectación más severa (60% mayores de 3cm vs 34.8%) con respecto al TOSCA y que se acerca más a los datos de Pfirmann *et al.*<sup>63</sup>. Al referirnos a la bilateralidad de esta manifestación las cifras se acercan, encontrando en nuestro trabajo un 94.28% de los pacientes con afectación bilateral con respecto a un 83.8% en el TOSCA<sup>27</sup>.

En general encontramos unos resultados similares a los estudios en población adulta<sup>62,63</sup> y con mayor afectación que los de edad infantil<sup>27</sup>. Lo que es congruente con el hecho de que los angiomiolipomas se van desarrollando a lo largo de los años.

El deterioro de la función renal supone un aumento de la morbilidad y mortalidad. En nuestros pacientes el deterioro de función renal fue menor al resto de estudios, un 12.28% con respecto al 31% de los pacientes con ERC grado 3 en el estudio de Pfirmann *et al.*<sup>63</sup> o el 45% de Bissler *et al.*<sup>32</sup>.

La necesidad de tratamiento de los angiomiolipomas también varía según la edad desde el 1% en menores de 2 años a un 48% en aquellos mayores de 40 años<sup>18</sup>. De nuestros pacientes el 65.7% de los pacientes requirió algún tipo de tratamiento. Así vemos diferencias con el registro TOSCA<sup>27</sup> donde solo el 27.8% de los pacientes requirieron tratamiento y en alguna ocasión este tratamiento fue de forma preventiva. Explicándose este hecho por el grado de afectación. Como se ha mencionado antes al tener diferencias en el tamaño de las lesiones vemos diferencias en el tipo de tratamiento. Teniendo un 57.14% de nuestros pacientes un imTOR y un 17.14% embolizaciones frente a un 40% tratamiento con imTOR y 46% de embolizaciones en el registro TOSCA<sup>27</sup> o un 22 % imTOR y 24% embolizaciones en el estudio de Pfirmann *et al.*<sup>63</sup>.

En el estudio EXIST-2<sup>52</sup> se analiza el efecto del everolimus sobre el crecimiento de los angiomiolipomas con una respuesta del 42% en aquellos en tratamiento con everolimus frente a 0% en los tratados con placebo. En nuestro caso no encontramos

diferencias estadísticamente significativas en la evolución de los angiomiolipomas entre aquellos que recibieron tratamiento con everolimus y los que no, dado el escaso tamaño muestral. Si bien, en aquellos que lo tenían indicado si se apreció una disminución del tamaño de los AML frente a los que no lo tenían (cinco frente a uno).

Los 3 pacientes que se recogieron como con angiomiolipomas en crecimiento a lo largo del seguimiento, realmente fueron pacientes que precisaron la retirada de la medicación por efectos secundarios por lo que no se puede relacionar con crecimiento durante el tratamiento.

En relación con la LAM, originalmente se describía la afectación en un 40% de las mujeres con ET<sup>9</sup>; sin embargo, en estudios más recientes se describen evidencias de LAM en las pruebas de imagen realizadas hasta en un 80% de las mujeres, especialmente en aquellas mayores de 40 años<sup>16</sup>. En nuestra muestra encontramos a 16 pacientes afectos (28.1%), todos ellos mujeres, tratándose de un 53.3% de las mujeres, cifra dentro de lo descrito y similar a la de Pfirmann *et al.*<sup>63</sup> donde hay una afectación del 51%. En el registro TOSCA<sup>27</sup> esta afectación solo ocurre en el 6.9% de los pacientes que justifican por una edad media de los pacientes menor y el cribado basado en la presencia sintomática y no en la realización de TC pulmonar rutinarios, al igual que en el de Hamer *et al.*<sup>62</sup> que presenta un 3.8% de afectación.

A pesar de que clásicamente se trata de una afectación predominantemente femenina también se han descritos casos, aunque más esporádicos, de LAM en hombres<sup>16,27,74</sup>. Encontrando ocho hombres con LAM en el registro TOSCA<sup>27</sup>. Esta prevalencia en mujeres, la mayor progresión en mujeres premenopausicas y el empeoramiento de los síntomas durante el embarazo se justifica por la expresión de receptores de estrógenos y progesterona en las células de LAM, por este motivo el desarrollo de la LAM es dependiente de los niveles de hormonas sexuales.

La mayoría de pacientes con afectación pulmonar son asintomáticos, siendo los síntomas más frecuentes la disnea y el neumotórax. Así en nuestro caso las pacientes afectas no describían disnea, pero sí que se presenciaron neumotórax en cinco de ellas (31,25% de las afectas), siendo en dos de las afectadas recidivantes. En otros registros como el TOSCA si se recoge un 40.3% de pacientes sintomáticos con un 69% de pacientes con disnea y 44.8% de neumotórax, cifras algo mayores que en nuestra muestra. En el estudio de von Ranke *et al.*<sup>39</sup>, refieren que el neumotórax se observa en el momento de la presentación en 39 - 53% de los pacientes y durante el curso de la enfermedad en un 60-81% de los pacientes y que el riesgo de neumotórax recurrente en LAM es superior al 70%.

Ante el elevado porcentaje de pacientes afectos es importante la evaluación de la función pulmonar basal y prueba de imagen al diagnóstico en mujeres >18 años y hombres sintomáticos; así como el seguimiento de la función pulmonar anual en pacientes afectos y realizar pruebas de imagen de control cada 5-10 años en pacientes asintomáticos con riesgo de desarrollo.

La LAM puede ocurrir en pacientes con mutación tanto de TSC 1 o TSC2 sin embargo, es más frecuente que ocurra en pacientes con TSC2<sup>41</sup>. En nuestra muestra no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la afectación genética de los pacientes con LAM.

Los rabdomiomas cardiacos son frecuentemente el primer signo de ET por su diagnóstico prenatal. El hecho de tener mejores técnicas de detección y poder diagnosticarlo permitirá un aumento de diagnóstico de pacientes con ET ya que se estima que el 70-90% de los pacientes con rabdomioma cardiacos tienen ET<sup>37</sup>. Además la detección tan temprana permite el inicio del seguimiento precoz de cara a la prevención e intentar mejorar complicaciones como la epilepsia, el retraso intelectual o el desarrollo

de otros tumores <sup>27</sup>.

En nuestro estudio se detectó la presencia de rabiomiomas en el 28.07% de los pacientes cifra menor a lo descrito habitualmente que se establece en torno al 50%, 34.3% en el registro TOSCA<sup>27</sup>, donde refieren que en el 29% de los pacientes regresaban espontáneamente y se mantenían presentes el 67.4%.

Nuestros hallazgos se justifican por la tendencia a la regresión espontánea durante el primer año de vida y la menor frecuencia de detección en pacientes mayores de 2 años<sup>37</sup>, <sup>75</sup>. En el estudio de Hinton *et al.*<sup>37</sup>, el 80% de los niños menores de 2 años con ET tienen rabiomiomas y un 20% en los mayores de 2 años. Tratándose nuestra muestra de pacientes adultos, es razonable pensar que la presencia de estas lesiones será mucho menor a otras series con edades más tempranas.

Tanto es así que de los 16 pacientes con rabiomioma en nuestra serie, solo se objetivan en cuatro de los diagnosticados en edad adulta, con una diferencia estadísticamente significativa  $p=0.027$ . Aunque sea menos frecuente encontrar esta afección en el adulto, el hecho de encontrarla refuerza la indicación de realizar al menos un ecocardiograma inicial a los pacientes diagnosticados de ET aunque sea en edad adulta.

En la mayoría de los casos los rabiomiomas no son sintomáticos pero podrían resultarlos tras el nacimiento o durante el 1 año de vida. Estos aparecerían por una obstrucción al flujo causando disfunción ventricular e insuficiencia cardiaca, alteraciones de la conducción eléctrica que producirían arritmias, aneurismas o coartación de aorta entre los síntomas más descritos.

Durante el seguimiento de nuestros pacientes no se ha descrito compromiso hemodinámico o episodios de insuficiencia cardiaca. Tampoco han presentado arritmias, con electrocardiogramas normales en el 100% de los pacientes, a diferencia del registro

TOSCA donde se describen un 5.6% de los pacientes con arritmias y 2.9% de disfunción valvular; lo que justificaría mantener el seguimiento con un electrocardiograma anual.

Aunque en nuestro estudio no se han encontrado importantes afectaciones cardiacas, sino más bien restos de la infancia, se sigue recomendando aunque no está bien definido, el seguimiento y la vigilancia de estas lesiones en edad adulta<sup>37</sup>.

Las manifestaciones dermatológicas suponen gran parte de los criterios diagnósticos de la enfermedad.

El 80.7% de nuestros pacientes presentaba alguna afectación a nivel dermatológico. Al igual que en la literatura la más frecuente fueron los angiofibromas con un 70.2% de los pacientes afectados, descritos en el 57.3% en el registro TOSCA<sup>27</sup> y en el 75% en otras series<sup>36,75,76</sup>. Solo en el 28.26% de los pacientes las lesiones habían requerido algún tipo de tratamiento (32.8% en el TOSCA<sup>27</sup>). Los tratamientos utilizados fueron similares (laser, imTOR tópico, curetaje) aunque las cifras varían en los diferentes estudios, en el nuestro el 15% recibió tratamiento con Laser, siendo un 49% en los pacientes del TOSCA o un 14% en el estudio de Pfirmann *et al.*<sup>63</sup> del mismo modo un 10.87% de nuestros pacientes recibió tratamiento tópico, un 23.3% en el TOSCA<sup>27</sup> y un 3% en el estudio de Pfirmann *et al.*<sup>63</sup>.

Si bien, la afectación cutánea de esta enfermedad puede causar lesiones estigmatizantes o desfigurantes, la necesidad de este tratamiento fue en su gran mayoría estética. Nuestros datos no hacen referencia a la gravedad de las lesiones cutáneas. Los pacientes con mayor carga de enfermedad y más dependientes no suelen realizarse este tipo de tratamientos.

Las máculas hipomelanóticas se vieron en un 43.9% bastante menor proporción que los descrito en la literatura (66,8% TOSCA, 90% en otros<sup>36,75,77</sup>) probablemente por las características de edad de nuestro pacientes. Ya que en la edad adulta son menos

visibles. Al igual que la placa de shagreen descrita en el 22.8% de nuestros pacientes y en el 27-50% en otras series<sup>36,62,63,75,77</sup>.

Lo que se encontró en mayor prevalencia a lo descrito fueron los fibromas periungueales con un 43.9%, 16.7% en el TOSCA<sup>27</sup> y 20% en otros<sup>36,62,63,75,77</sup>.

Las lesiones en cavidad oral y esmalte dental son menos frecuentes tanto en la literatura 4.7%<sup>36</sup> como en nuestra muestra (1.8%).

La afectación oftalmológica más frecuente son los hamartomas retinianos, descritos en el 30-50% de los pacientes con esclerosis tuberosa<sup>9,38</sup>. En nuestro trabajo se describieron en el 17,5% de los pacientes, sin embargo, esta cifra puede verse infraestimada ya que había un 54.4% de los pacientes sin valoración oftalmológica, probablemente secundario al hecho de que no suele producir clínica. En la mayoría de las ocasiones que se solicitó fue con vistas a recabar criterios clínicos en pacientes con diagnóstico probable.

A pesar de que estas lesiones tienen la tendencia a mantenerse estables sin verse afectados por la edad y no suelen dar problemas de visión, sí que se han descrito hamartomas agresivos con un crecimiento progresivo<sup>38</sup> por lo que sería conveniente la valoración precoz por un especialista de aquellos pacientes en los que se desconoce su afectación o que presenten cambios en la agudeza visual.

Dentro de la sintomatología oftálmica se habla de visión borrosa o constricción del campo visual, descritos en el 12.6% de los pacientes en el registro TOSCA<sup>27</sup> aunque suelen ser en su mayoría asintomáticas. En nuestro caso solo un 3.5% de los pacientes tenían recogida en su historia algún problema de visión, no habiendo referencia en ninguno de ellos que tuviese su origen en los hamartomas, sino más bien, miopía o presbicia.

Si bien los parches acrómicos están descritos en el 39% de los pacientes, no se objetivaron estas lesiones en ninguno de los pacientes valorados y en el registro TOSCA<sup>27</sup> también refieren únicamente una afectación del 2.5%.

Existen manifestaciones a nivel de otros órganos que establecen criterios menores para el diagnóstico. Entre ellas se encuentran las lesiones óseas escleróticas que hasta el consenso de 2012 se consideraban criterio menor para el diagnóstico y desde entonces se retiraron por su inespecificidad. Aun así aparecen en el 89-91% de los pacientes según lo descrito en la literatura<sup>42</sup>, 45.6% en nuestro caso, 68% en el estudio de Pfirmann *et al.*<sup>63</sup> y 90% en el estudio de Boronat *et al.*<sup>42</sup>.

Otras manifestaciones son los hamartomas o angiomiolipomas hepáticos que encontramos en 16 (28.1%) pacientes; siendo un 68.8% de estos, mujeres. Esto mismo lo vemos mencionado en la literatura, donde se refiere la presencia de angiomiolipomas hepáticos en el 10-25% de los pacientes con ET siendo mayor la frecuencia en mujeres (73% de los pacientes con hamartomas hepáticos).<sup>27</sup>

Dentro de las afectaciones a nivel intestinal se recogieron hamartomas intestinales en 1 (1.8%) paciente y a nivel endocrino tumores pancreáticos neuroendocrinos en 4 (7%) pacientes. En los últimos años está habiendo varios estudios que hablan del aumento de la incidencia de tumores neuroendocrinos en pacientes con ET y en edades más tempranas<sup>42</sup>. Los tumores neuroendocrinos son infrecuentes pero se encuentran en mayor prevalencia en síndromes como el MEN1, enfermedad de von Hippel-Lindau, neurofibromatosis 1 y la Esclerosis tuberosa. Representan el 1-2% de los tumores pancreáticos<sup>78</sup>. Estos tumores se han descrito asociados casi exclusivamente a pacientes portadores de una mutación en TSC2<sup>78,79</sup>, sin embargo, en nuestro caso la mitad tenían afectación de TSC1 y la otra mitad TSC2. Si bien, en estos estudios no todos los pacientes tenían recogida la mutación. El estudio de Larson *et al.*<sup>78</sup> sugiere que en el estudio de los

pacientes con Esclerosis tuberosa se debería incluir la búsqueda de estas lesiones ya que no se trata de angiomiolipomas a este nivel sino tumores neuroendocrinos.

### **Características genéticas**

En nuestro trabajo el porcentaje de pacientes con estudio genético realizado es muy elevado 77.2% frente al 24.4% del estudio alemán de Hamer *et al.*<sup>62</sup>, el 27.8% del estudio francés de Pfirmann *et al.*<sup>63</sup> o el 43.1% del registro TOSCA<sup>27</sup>. Esto se podría justificar por el hecho de tratarse de una unidad multidisciplinar dónde se valora a los pacientes de forma centralizada con unas pruebas homogéneas. De estos pacientes, la proporción de afectación del gen TSC1 (25%) y TSC2 (47.7%) es similar a lo descrito en la literatura<sup>8,27,39,58,62,63,80</sup>.

Existen referencias en la literatura que muestran que la afectación de TSC2 predispone a una mayor gravedad y un inicio de síntomas más temprano. Estos estudios indican que los pacientes con afectación por TSC1 tienen menor discapacidad intelectual.

La mayoría de manifestaciones clínicas se ven con mayor frecuencia y severidad en los afectos por TSC2, mayor presencia de crisis, mayor afectación por AML renales, mayor necesidad de tratamiento con imTOR<sup>10,73,80,81</sup>.

En nuestro trabajo también encontramos la presencia de un mayor número de AML renales en aquellos pacientes con TSC2 significativamente con respecto a TSC1 y una mayor necesidad de tratamiento con imTOR. Todos los pacientes con este tratamiento presentaban mutación de TSC2, no había ningún paciente con TSC1 que hubiera precisado de este tratamiento.

Respecto a los casos sin diagnóstico genético, se está valorando realizar estudios de mosaicismo en aquellos pacientes con estudio negativo que cumplen criterios clínicos de la enfermedad, realizando el análisis en una biopsia de un angiofibroma facial y estudios de RNA mensajero.

## **Uso de inhibidores mTOR**

El tratamiento con imTOR lleva menos de 10 años disponible para los pacientes con esclerosis tuberosa. Dentro de nuestros pacientes los que iniciaron más tempranamente el tratamiento lo hicieron en 2008 dentro de los ensayos clínicos iniciales. No es hasta la aprobación del everolimus en 2015 cuando empieza a utilizarse de forma más estandarizada. Esto conlleva a que, al tratarse de pacientes adultos, la mayoría no dispuso de este tratamiento a su diagnóstico.

La principal indicación fue el AML (83.3% de los pacientes tratados), al igual que en otros estudios<sup>63</sup>, seguido de la epilepsia (12,5%) y el SEGA (4,2%).

Dentro de los patrones de tratamiento recogidos en el registro TOSCA<sup>27</sup>, refieren en España un 3.8% de los pacientes con espasmos infantiles en tratamiento se encuentran con un imTOR (53 pacientes con espasmos infantiles tratados, dos con imTOR) y un 9.3% de los pacientes con crisis focales. En nuestro trabajo se describió solo uno de los siete pacientes con crisis refractarias en tratamiento con imTOR, debido a la reciente indicación del tratamiento en epilepsia refractaria y a cierta estabilidad clínica alcanzada en estos pacientes con los FAEs.

En cuanto a la indicación en SEGA, dentro del registro TOSCA<sup>27</sup> se recoge que un 48% de los pacientes con SEGA tratados, lo están con un imTOR y que tras el aumento de su utilización las cirugías están disminuyendo, además especifican que en España el 100% de los pacientes recogidos con SEGA en tratamiento se encuentran en tratamiento con imTOR (Tabla 20). A la hora de valorar nuestros pacientes hay que tener en cuenta que se trata de pacientes en edad adulta, con diagnóstico del SEGA frecuentemente en la edad infantil y que en esos momentos no se disponía de este tratamiento, por ello solo encontramos a un paciente tratado con esta indicación. El SEGA pasada la edad infantil

tiene tendencia a permanecer estable por lo que no han requerido tratamiento con posterioridad.

En referencia a los AML el registro TOSCA recoge 1062 pacientes con AML con 315 con tratamiento para esta afectación y 144 (45.7%) con imTOR (tabla 20). De los pacientes recogidos en España serían el 50%. Cifra menor a la recogida en este estudio donde el 86.9 % de los pacientes con AML tratados lo estaban con un imTOR.

**Tabla 20 Comparación de uso imTOR con estudio TOSCA**

	TOSCA baseline ( N=2211)	TOSCA España	H12O ( N=57)
Pacientes con espasmos infantiles y crisis focales	1982	-	20
Pacientes en tratamiento	1935 (97.6%)	139	18 (90%)
Pacientes en tratamiento con imTOR	146 (7.54%)	10	3 (16.6%)
Pacientes con SEGA	553	-	11
Pacientes con SEGA tratados	221 (40%)	26	8 (72,7%)
Pacientes con SEGA tratados con imTOR	103 (48.1%)	26 (100%)	1 (12.5%)
Pacientes con AML renal	1062	-	35
Pacientes con AMLr tratados	315 (29.7%)	24	23 (65.7%)
Pacientes con AMLr tratados con imTOR	144 (45.7%)	12 (50%)	20 (86.9%)

AML: angiomiolipoma, SEGA: astrocitoma subependimario de células gigantes, imTOR: inhibidor del receptor de rapamicina en los mamíferos, H12O: Hospital 12 de Octubre.

\*Pacientes en tto con imTOR por esa indicación

\*\*Algunas pacientes reciben más de un tratamiento para la indicación

Los últimos estudios<sup>50-53,55,57-59,76,82</sup> recogen que el uso de imTOR es un tratamiento seguro y eficaz observando una reducción del tamaño del tumor tanto en los AML como en el SEGA y disminuyendo las crisis epilépticas hasta en un 50%. En nuestro trabajo también observamos esta reducción del tamaño en los AML, estabilidad en los SEGA y crisis epilépticas.

En relación a los efectos adversos del tratamiento la estomatitis fue la principal afectación al igual que en otros estudios<sup>76</sup> donde suele aparecer en el 50% de los pacientes sin llegar a reacciones grado 3,4 y ocurriendo en el primer ciclo de tratamiento y dependiendo de la dosis de inicio.<sup>76</sup> Tanto en los ensayos EXIST-1<sup>50</sup> y EXIST-2<sup>52</sup> se describe también la aparición de estomatitis grado 1-2 como principal evento adverso (42% de los pacientes), sin necesidad de suspender el tratamiento ni disminuir la dosis. Del mismo modo en el EXIST-2<sup>52</sup> describen como frecuentes la hipercolesterolemia y el acné. La aparición de estos eventos como se ha indicado previamente era durante el primer año de tratamiento, desapareciendo posteriormente. Con la experiencia de su uso pudimos objetivar que el ascenso progresivo de dosis, en vez de inicio a dosis completa reduce la frecuencia de estomatitis.

Aunque el tratamiento tuvo que ser retirado en 7 pacientes por efectos secundarios, previo a cirugía en cuatro y por falta de efecto en uno (indicado para epilepsia refractaria sin obtener beneficio), pudo ser reintroducido posteriormente en la mayoría de ellos con buena tolerancia. Apoyando la seguridad de este tratamiento.

## Calidad de Vida

La calidad de vida de los pacientes con Esclerosis tuberosa no había sido valorada hasta hace un par de años, cuando empiezan a publicarse algunos artículos con el objetivo de valorar el impacto de esta enfermedad en la calidad de vida de los pacientes.

En este trabajo observamos una peor calidad de vida que la población media española<sup>83,84</sup> con unos índices sumarios físico y mental medios de 47,42 (DE  $\pm$  9.82) y 45,61 (DE  $\pm$  7.99) respectivamente. En todos los parámetros analizados se encontraban descendidos ambos en mayor o menor medida. Al comparar nuestros resultados con los descritos en la población española de más de 60 años<sup>83,84</sup> vemos unos resultados parecidos destacando una mejor función física; sin embargo, si los comparamos con la población española general vemos que la calidad de vida media en las distintas escalas es menor, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en la escala de salud general (p=0.0194), vitalidad (p=0.0221), función social (p=0.0385) y salud mental (p=0.0216).

Lo que más afectaba a nuestros pacientes fue la alteración neurocognitiva con una peor calidad de vida en aquellos pacientes con una afectación más grave, destacando también el deterioro en los pacientes con astrocitoma.

En el estudio de Sam Amin *et al.*<sup>44</sup> evalúan la calidad de vida tanto en niños como en adultos utilizando el cuestionario SF-36 en 56 adultos (Tabla 21). Concluyen también, que la calidad de vida se encuentra deteriorada en todos los pacientes con ET independientemente de la epilepsia u otras discapacidades cognitivas. Siendo el aspecto psicosocial el más afectado, pero encontrando diferencias significativas en todos los dominios del SF-36 entre los pacientes con ET y la población general.

**Tabla 21 Comparación de resultados en relación con la calidad de vida**

	H12O	Sam Amin <i>et al</i> <sup>44</sup>
	Media (DE)	Media (DE)
SF-36 Función física (0-100)	81 (26)	70 (33)
SF-36 Rol físico (0-100)	71 (39)	72 (36)
SF-36 Dolor corporal (0-100)	74 (25)	74 (29)
SF-36 Salud general (0-100)	57 (25)	68 (21)
SF-36 Vitalidad (0-100)	58 (13)	57 (21)
SF-36 Función social (0-100)	80 (26)	71 (27)
SF-36 Rol emocional (0-100)	78 (38)	74 (32)
SF-36 Salud mental (0-100)	65 (12)	71 (15)

H12O: Hospital 12 de Octubre, DE: desviación estándar

En comparación con este estudio nuestros pacientes presentaban mejor la función física y la función social con peor salud general y salud mental, siendo el resto de escalas similares.

En la valoración de los pacientes con epilepsia no encontramos un significado estadísticamente significativo, pero sí parece que hay una tendencia a una peor calidad de vida en aquellos pacientes con mayor número y peor control de las crisis. En el estudio francés de Pfirmann *et al.*<sup>63</sup>, también se describe un considerable deterioro en los aspectos físico y mental, siendo la afectación neurocognitiva el parámetro que más afectaba a la escala mental de la calidad de vida.

Con estos hallazgos parece razonable pensar que la calidad de vida depende del grado de afectación del paciente, siendo los más graves los que más afectados se encuentran.

Esto se puede ver también al analizar los pacientes según el diagnóstico en la infancia o edad adulta donde no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida en la esfera física, pero si en la mental con  $p= 0.023$ ; teniendo peor calidad de vida aquellos diagnosticados en la edad infantil.

No encontramos diferencias en cuanto a la calidad de vida en los pacientes en función del tratamiento con imTOR.

Una limitación del estudio es la respuesta del cuestionario por los padres o tutores de los pacientes con mayor discapacidad, ésta recogida de información es peor que las respuestas propias de los pacientes, sin embargo, ya que no hay otra manera de realizarlo sigue siendo de interés.

### **Fortalezas y limitaciones del estudio**

Este estudio ofrece la posibilidad de valorar la situación de los pacientes adultos y de cara a un futuro poder seguir conociendo la evolución de estos pacientes a lo largo del tiempo. Todos los pacientes son evaluados por el mismo facultativo lo que proporciona homogeneidad en el manejo y seguimiento. Además, para tratarse de una enfermedad poco prevalente la cantidad de pacientes es considerable y se trata de un centro de referencia con experiencia en esta patología.

La valoración de la calidad de vida es otro punto novedoso que ayuda a entender la situación de estos pacientes y sus familiares.

Sin embargo; este trabajo presenta las limitaciones características de los estudios observacionales y retrospectivos en los que el investigador es un mero observador y no actúa; no se puede establecer una relación causal ni establecer una incidencia o actuar sobre el tratamiento de los pacientes.

El pequeño número de pacientes, impide realizar más análisis estadísticos y establecer ciertas significaciones estadísticas

Con estudios como este que valore a los pacientes en edad adulta se podrá ir conociendo mejor la enfermedad y advertir las necesidades de seguimiento, pruebas diagnósticas indicadas y opciones de tratamiento.

## **VII. CONCLUSIONES**

## 7. Conclusiones

1. Los pacientes con diagnóstico en edad adulta tienen una forma de presentación de la enfermedad más leve con menor necesidad de tratamiento y menor deterioro de la calidad de vida.
2. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes adultos con ET fueron las neurológicas, en forma de epilepsia entre los pacientes diagnosticados en edad infantil y de displasia cortical en los diagnosticados en edad adulta. Seguidas de las manifestaciones dermatológicas y renales.
3. La afectación del gen TSC2 proporciona una mayor severidad de la enfermedad y una mayor necesidad de tratamiento específico.
4. El tratamiento con los inhibidores de mTOR consigue la estabilidad de las lesiones en la mayoría de los pacientes, con un bajo porcentaje de efectos adversos graves.
5. La calidad de vida de los pacientes con ET es menor a la de la población general española, siendo la afectación neurológica en forma de crisis o alteración del neurodesarrollo la que más afecta a la calidad de vida de los pacientes.
6. A más manifestaciones clínicas, peor calidad de vida.

## **VIII. Bibliografía**

## 8. Bibliografía

1-Jansen, F.E., O. van Nieuwenhuizen, and A.C. van Huffelen, Tuberos sclerosis complex and its founders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004 May;75(5):770.

2- O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet*. 1998 May 16;351(9114):1490.

3- Osborne, J.P., A. Fryer, and D. Webb, Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;615:125-7.

4- Hong CH, Tu HP, Lin JR, Lee CH. An estimation of the incidence of tuberous sclerosis complex in a nationwide retrospective cohort study (1997-2010). *Br J Dermatol*. 2016 Jun;174(6):1282-9.

5- Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, Graf N, von Kries R, Heinrich B, et al. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Jul 17;13(1):117.

6- Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, Graf N, von Kries R, Heinrich B, et al. Correction to: Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 May 13;14(1):106.

7- Yates, J.R., Tuberos sclerosis. *Eur J Hum Genet*, 2006. 14(10): p. 1065-73.

8- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2006 Sep 28;355(13):1345-56.

9- Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013 Oct;49(4):243-54.

10- Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet*. 2001 Jan;68(1):64-80.

11- Ng KH, Ng SM, Parker A. Annual review of children with tuberous sclerosis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015 Jun;100(3):114-21.

- 12- Verhoef S, Vrtel R, van Essen T, Bakker L, Sikkens E, Halley D, et al. Somatic mosaicism and clinical variation in tuberous sclerosis complex. *Lancet*. 1995 Jan 21;345(8943):202.
- 13-Lim JS, Gopalappa R, Kim SH, Ramakrishna S, Lee M, Kim WI, et al. Somatic Mutations in TSC1 and TSC2 Cause Focal Cortical Dysplasia. *Am J Hum Genet*. 2017 Mar 2;100(3):454-72.
- 14- Verhoef S, Bakker L, Tempelaars AM, Hesselink-Janssen AL, Mazurczak T, Jozwiak S, et al. High rate of mosaicism in tuberous sclerosis complex. *Am J Hum Genet*. 1999 Jun;64(6):1632-7.
- 15- Kwiatkowska J, Wigowska-Sowinska J, Napierala D, Slomski R, Kwiatkowski DJ. Mosaicism in tuberous sclerosis as a potential cause of the failure of molecular diagnosis. *N Engl J Med*. 1999 Mar 4;340(9):703-7.
- 16- Lam HC, Nijmeh J, Henske EP. New developments in the genetics and pathogenesis of tumours in tuberous sclerosis complex. *J Pathol*. 2017 Jan;241(2):219-25.
- 17- Kwiatkowski DJ, Manning BD. Molecular basis of giant cells in tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2014 Aug 21;371(8):778-80.
- 18- Palavra F, Robalo C, Reis F. Recent Advances and Challenges of mTOR Inhibitors Use in the Treatment of Patients with Tuberous Sclerosis Complex. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:9820181.
- 19- Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol*. 2015 Jul;14(7):733-45.
- 20- Lu DS, Karas PJ, Krueger DA, Weiner HL. Central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018 Sep;178(3):291-98.
- 21- Saxena A, Sampson JR. Epilepsy in Tuberous Sclerosis: Phenotypes, Mechanisms, and Treatments. *Semin Neurol*. 2015 Jun;35(3):269-76.
- 22- Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, Aronica E, Ferreira JC, Feucht M, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 Sep;22(5):738-48.
- 23- Sampaio LP. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016 Oct;74(10):842-48.
- 24- Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S, Pluta R. Ketogenic Diet and Epilepsy. *Nutrients*. 2019 Oct 18;11(10):2510.

- 25- van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(6):798-809.
- 26- Curatolo P, Moavero R, van Scheppingen J, Aronica E. mTOR dysregulation and tuberous sclerosis-related epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2018 Mar;18(3):185-201.
- 27- Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Jan 5;12(1):2.
- 28- Józwiak S, Nabbout R, Curatolo P; participants of the TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013 Jul;17(4):348-52.
- 29- Cuccia V, Zuccaro G, Sosa F, Monges J, Lubienieky F, Taratuto AL. Subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *Childs Nerv Syst*. 2003 Apr;19(4):232-43.
- 30- de Vries PJ, Wilde L, de Vries MC, Moavero R, Pearson DA, Curatolo P. A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018 Sep;178(3):309-20.
- 31- de Vries PJ, Whittemore VH, Leclézio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol*. 2015 Jan;52(1):25-35.
- 32- Bissler JJ, Christopher Kingswood J. Renal manifestation of tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018 Sep;178(3):338-47.
- 33- Kingswood JC, Bissler JJ, Budde K, Hulbert J, Guay-Woodford L, Sampson JR, et al. Review of the Tuberous Sclerosis Renal Guidelines from the 2012 Consensus Conference: Current Data and Future Study. *Nephron*. 2016;134(2):51-8.
- 34- Amin S, Lux A, Calder N, Laugharne M, Osborne J, O'callaghan F. Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. *Dev Med Child Neurol*. 2017 Jun;59(6):612-7.
- 35- Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc*. 1991 Aug;66(8):792-6.
- 36- Ebrahimi-Fakhari D, Meyer S, Vogt T, Pfoehler C, Müller CSL. Dermatological manifestations of tuberous sclerosis complex (TSC). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017 Jul;15(7):695-700.

- 37- Hinton RB, Prakash A, Romp RL, Krueger DA, Knilans TK; International Tuberos Sclerosis Consensus Group. Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the International Tuberos Sclerosis Consensus Group. *J Am Heart Assoc.* 2014 Nov 25;3(6):e001493.
- 38- Hodgson N, Kinori M, Goldbaum MH, Robbins SL. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2017 Jan;45(1):81-6.
- 39- von Ranke FM, Zanetti G, e Silva JL, Araujo Neto CA, Godoy MC, Souza CA, et al. Tuberos Sclerosis Complex: State-of-the-Art Review with a Focus on Pulmonary Involvement. *Lung.* 2015 Oct;193(5):619-27.
- 40- Gupta N, Henske EP. Pulmonary manifestations in tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018 Sep;178(3):326-37.
- 41- Goncharova EA, Krymskaya VP. Pulmonary lymphangioliomyomatosis (LAM): progress and current challenges. *J Cell Biochem.* 2008 Feb 1;103(2):369-82.
- 42- Boronat S, Barber I. Less common manifestations in TSC. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018 Sep;178(3):348-54.
- 43- Roth J, Olasunkanmi A, MacAllister WS, Weil E, Uy CC, Devinsky O, et al. Quality of life following epilepsy surgery for children with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav.* 2011 Mar;20(3):561-5.
- 44- Amin S, Mallick AA, Lux A, O'Callaghan F. Quality of life in patients with Tuberos Sclerosis Complex (TSC). *Eur J Paediatr Neurol.* 2019 Nov;23(6):801-7.
- 45- Zöllner JP, Franz DN, Hertzberg C, Nabbout R, Rosenow F, Sauter M, et al. A systematic review on the burden of illness in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC). *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jan 21;15(1):23.
- 46- Graffigna G, Bosio C, Cecchini I. Assisting a child with tuberous sclerosis complex (TSC): a qualitative deep analysis of parents' experience and caring needs. *BMJ Open.* 2013 Dec 6;3(12):e003707.
- 47- Krueger DA, Northrup H; International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberos sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013 Oct;49(4):255-65.
- 48- Macaya A, Torra R; en representación del Grupo Español Multidisciplinar de Expertos en Complejo Esclerosis Tuberosa (GEM-CET). Recomendaciones para el

abordaje multidisciplinar del complejo esclerosis tuberosa [Recommendations for the multidisciplinary management of tuberous sclerosis complex]. *Med Clin (Barc)*. 2016 Sep 2;147(5):211-6.

49- Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc*. 2003 May;35(3 Suppl):7S-14S.

50- Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 12;381(9861):125-32.

51- French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2153-63.

52- Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):817-24.

53- Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Belousova E, Frost MD, et al. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. *PLoS One*. 2017 Aug 9;12(8):e0180939.

54- Davies M, Saxena A, Kingswood JC. Management of everolimus-associated adverse events in patients with tuberous sclerosis complex: a practical guide. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Feb 15;12(1):35.

55- Krueger DA, Wilfong AA, Mays M, Talley CM, Agricola K, Tudor C, et al. Long-term treatment of epilepsy with everolimus in tuberous sclerosis. *Neurology*. 2016 Dec 6;87(23):2408-15.

56- Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1801-11.

57- Fogarasi A, De Waele L, Bartalini G, Jozwiak S, Laforgia N, Verhelst H, et al. EFFECTS: an expanded access program of everolimus for patients with subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *BMC Neurol*. 2016 Aug 8;16:126.

58- Trelinska J, Dachowska I, Baranska D, Stawiski K, Kotulska K, Fendler W, et al. Maintenance therapy with everolimus for subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis (the EMINENTS study). *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jun;64(6).

59- Hatano T, Inaba H, Endo K, Egawa S. Intermittent everolimus administration for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. *Int J Urol*. 2017 Nov;24(11):780-5.

60- Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, McCartney DL, Cox JA, Serra AL, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res*. 2011 Jun 15;17(12):4071-81.

61- Malissen N, Vergely L, Simon M, Roubertie A, Malinge MC, Bessis D. Long-term treatment of cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex with topical 1% sirolimus cream: A prospective study of 25 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Sep;77(3):464-72.e3.

62- Hamer HM, Pfäfflin M, Baier H, Bösebeck F, Franz M, Holtkamp M, et al. Characteristics and healthcare situation of adult patients with tuberous sclerosis complex in German epilepsy centers. *Epilepsy Behav*. 2018 May;82:64-7.

63- Pfirmann P, Aupy J, Jambon E, Idier L, Prezelin-Reydit M, Fermis M, et al. Description of a multidisciplinary model of care in a French cohort of adult patients with tuberous sclerosis complex. *J Med Genet*. 2021 Jan;58(1):25-31.

64- DiMario FJ Jr, Sahin M, Ebrahimi-Fakhari D. Tuberous sclerosis complex. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Jun;62(3):633-48.

65- Cotter JA. An update on the central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex. *Acta Neuropathol*. 2020 Apr;139(4):613-24.

66- Jansen AC, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Newly Diagnosed and Growing Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Adults With Tuberous Sclerosis Complex: Results From the International TOSCA Study. *Front Neurol*. 2019 Aug 2;10:821.

67- van der Poest Clement E, Jansen FE, Braun KPJ, Peters JM. Update on Drug Management of Refractory Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *Paediatr Drugs*. 2020 Feb;22(1):73-84.

- 68- Welin KO, Carlqvist P, Svensson A, Althin R, Eklund E, Rask O. Epilepsy in tuberous sclerosis patients in Sweden - Healthcare utilization, treatment, morbidity, and mortality using national register data. *Seizure*. 2017 Dec;53:4-9.
- 69- Franco V, Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs*. 2019 Sep;79(13):1435-54.
- 70- Hausman-Kedem M, Menascu S, Kramer U. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents - An observational, longitudinal study. *Brain Dev*. 2018 Aug;40(7):544-51.
- 71- Arzimanoglou A, Brandl U, Cross JH, Gil-Nagel A, Lagae L, Landmark CJ, et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord*. 2020 Feb 1;22(1):1-14.
- 72- Toldo I, Brasson V, Miscioscia M, Pelizza MF, Manara R, Sartori S, et al. Tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders: a paediatric cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Feb;61(2):168-73.
- 73- Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex: findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Mar 1;34(3):502-8.
- 74- Aubry MC, Myers JL, Ryu JH, Henske EP, Logginidou H, Jalal SM, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis in a man. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Aug;162(2 Pt 1):749-52.
- 75- Ng KH, Ng SM, Parker A. Annual review of children with tuberous sclerosis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015 Jun;100(3):114-21.
- 76- Li M, Zhou Y, Chen C, Yang T, Zhou S, Chen S, et al. Efficacy and safety of mTOR inhibitors (rapamycin and its analogues) for tuberous sclerosis complex: a meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Feb 13;14(1):39.
- 77- Jacks SK, Witman PM. Tuberous Sclerosis Complex: An Update for Dermatologists. *Pediatr Dermatol*. 2015 Sep-Oct;32(5):563-70.
- 78- Larson AM, Hedgire SS, Deshpande V, Stemmer-Rachamimov AO, Harisinghani MG, Ferrone CR, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors in patients with tuberous sclerosis complex. *Clin Genet*. 2012 Dec;82(6):558-63.
- 79- Mehta S, Rusyn L, Ginsburg H, Hajdu C, Kohn B. Pancreatic Neuroendocrine Tumor in a Young Child With Tuberous Sclerosis Complex 1. *J Endocr Soc*. 2019 Apr 29;3(6):1201-6.

80- Lin S, Zeng JB, Zhao GX, Yang ZZ, Huang HP, Lin MT, et al. Tuberos Sclerosis Complex in Chinese patients: Phenotypic analysis and mutational screening of TSC1/TSC2 genes. *Seizure*. 2019 Oct;71:322-7.

81- Lewis JC, Thomas HV, Murphy KC, Sampson JR. Genotype and psychological phenotype in tuberous sclerosis. *J Med Genet*. 2004 Mar;41(3):203-7.

82- McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al; National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011 Apr 28;364(17):1595-606.

83- Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. Valores poblacionales de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36 [Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF- 36]. *Med Clin (Barc)*. 1998;111(11):410-6.

84- Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental [Interpretation of SF-36 and SF-12 questionnaires in Spain: physical and mental components]. *Med Clin (Barc)*. 2008 May 24;130(19):726-35.

# Anexos

# Anexo A. Dictamen del Comité de ética



Hospital Universitario  
12 de Octubre  
Comunidad de Madrid



Nº CEIm: 19/152

## DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Dña. **MARÍA UGALDE DÍEZ**, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE.

### CERTIFICA

Que este Comité en la reunión celebrada el día **07/05/2019** ha evaluado la propuesta del investigador para que se realice el proyecto de investigación, titulado: "ESTUDIO DE PACIENTES ADULTOS CON ESCLEROSIS TUBEROSA ATENDIDOS EN UNA UNIDAD MULTIDISCIPLINAR DE ENFERMEDADES MINORITARIAS".

Versión del Protocolo: V. 1.0 22/4/19

Version HIP: HIP versión HIP asentimiento 12-17 V.1.0 22/04/19; HIP general V.1.0 22/04/19; HIP para padres/ tutor legal.

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios y las normas de funcionamiento interno del Comité. Se han ponderado los aspectos metodológicos éticos y legales y se recogerá la decisión adoptada en el acta correspondiente.

Este Comité **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho proyecto.

El estudio será realizado en el *Hospital Universitario 12 de Octubre* por la Dra. **DE SAUTU DE BORBON, ELENA CRISTINA** como Investigador Principal.

Lo que firmo en Madrid, a 7 de mayo de 2019.

Firmado digitalmente por UGALDE DIEZ DULCE MARIA -  
05242157C  
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES,  
serialNumber=IDCES-05242157C, givenName=DULCE  
MARIA, sn=UGALDE DIEZ, cn=UGALDE DIEZ DULCE MARIA  
-05242157C  
Fecha: 2019.05.08 10:20:54 +02'00'

Firmado: *Dra. Maria Ugalde Diez*  
Secretaria del CEIm Hospital Universitario 12 de Octubre.

# Anexo B. Consentimiento informado

## HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

**Proyecto de investigación titulado:** Estudio de pacientes adultos con esclerosis tuberosa atendidos en una unidad multidisciplinar de enfermedades minoritarias  
**Investigador principal Dr./a:** Elena Cristina De Sautu De Borbón  
**Servicio:** Medicina Interna

### INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Doce de Octubre, de acuerdo a la legislación vigente, y se lleva a cabo con respeto a los principios enunciados en la Declaración del Helsinki y a las normas de buena práctica clínica.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

### PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico. Si usted decide revocar su consentimiento, no se recogerán nuevos datos, pero esta revocación no afectará a las investigaciones realizadas hasta el momento.

### DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio en el que se recogerá la información de los pacientes con Esclerosis Tuberosa seguidos en el Hospital 12 de Octubre de cara a un mayor conocimiento de la enfermedad especialmente en pacientes adultos. El estudio durará alrededor de 2 años. No será necesario ningún procedimiento invasivo, prueba complementaria ni modificar sus visitas habituales por su participación en el estudio. Únicamente si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder a una encuesta sobre calidad de vida de 5-10 minutos de duración que podrá realizar en una de sus visitas rutinarias.

### BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Los beneficios esperados son un mayor conocimiento de la enfermedad de cara a mejorar las futuras actuaciones sobre los pacientes. Es posible que no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio.

Este estudio no supone ningún riesgo para los participantes.

### CONFIDENCIALIDAD

El investigador se compromete al cumplimiento la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar

Versión: 1.0  
Fecha: 22/04/19

dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustará a lo dispuesto en esta ley.

El acceso a su información personal identificada quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y al Comité de Ética de la Investigación y personal autorizado, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Los datos se recogerán en un fichero de investigación de centro y se tratarán única y exclusivamente en el marco de su participación en este estudio.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, oposición, limitación al tratamiento, portabilidad y supresión al tratamiento de los datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido.

#### **OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Cualquier nueva información que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, si bien los responsables del estudio podrán seguir utilizando la información recogida sobre usted hasta ese momento, a no ser que usted se oponga expresamente.

## CONSENTIMIENTO PARA UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**Proyecto de investigación titulado:** Estudio de pacientes adultos con esclerosis tuberosa  
atendidos en una unidad multidisciplinar de enfermedades minoritarias  
**Investigador principal Dr./a. Elena Cristina De Sautu De Borbón**  
**Servicio Medicina Interna**

Yo (nombre y apellidos) \_\_\_\_\_

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con:                      Dra. De Sautu/Dra. Morales                      ( Investigadoras).

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1 Cuando quiera
- 2 Sin tener que dar explicaciones
- 3 Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del investigador

Versión: 1.0  
Fecha: 22/04/19

## Anexo C. Diccionario de datos

Definición	Tipo de variable	Denominación	Intervalo
Número de registro	Cuantitativa discreta		1-61
Consentimiento informado	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	1-2
Número de especialistas que le siguen	Cuantitativa discreta		1-10
Frecuencia de seguimiento en Medicina Interna	Cuantitativa discreta		0-24
Procedencia al comienzo del seguimiento en Medicina Interna	Cualitativa nominal	0- No valorado por Interna 1-Consulta multidisciplinar 2-Transición al adulto 3-Familiar afecto	0-3
Sexo	Cualitativa nominal	0-varón 1-Mujer	0-1
Fecha de nacimiento	Cuantitativa continua		
Criterios diagnósticos mayores	Cuantitativa discreta		0-13
Criterios diagnósticos menores	Cuantitativa discreta		0-13
Total de criterios diagnósticos	Cuantitativa discreta		
Edad al diagnóstico	Cualitativa nominal	1-Infancia 2-Adolescencia (13-17) 3-Adulto	1-3
Fallecimiento	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Número de familiares afectos	Cuantitativa discreta		0-7
Tipo de afectación predominante en familiares	Cualitativa nominal	0-No procede 1-Crisis 2-Lesiones cerebrales 3-Renal 4-Pulmonar 5-Dermatológico 6-Cardíaco 7-Ocular 8-Otros	0-8
Tipo de afectación genética	Cualitativa nominal	1-No estudiado 2-TSC1 3-TSC2 4-Estudiada negativa 5-Estudiada pendiente 6-Mutación incierta	1-6
Presencia de afectación neurológica	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	1
Presencia de crisis epilépticas	Cualitativa nominal	0-no 1-Sí controladas, sin crisis en 1 año 2-Sí controladas, crisis en el último año 3- No controladas	0-3
Edad de aparición de las crisis	Cuantitativa discreta		0-70
Electroencefalograma al diagnóstico	Cualitativa nominal	0-No disponemos 1-Normal 2-Hipsarritmia 3-Focal 4-Multifocal	0-4
Número de fármacos antiepilépticos que toma	Cuantitativa discreta		0-7
Otro tipo de tratamiento antiepiléptico	Cualitativa nominal	0-no 1-Estimulador del vago 2-Cirugía de la epilepsia	0-5

		3-varios 4-Dieta cetogénica 5-Everolimus	
Descripción del último EEG realizado	Cualitativa nominal	0-Normal 1-Patológico 2-No disponemos	0-2
Fecha del último EEG realizado	Cualitativa nominal	0-Hace menos de dos años 1-Hace 2-5años 2-Hace 5-10 años 3- Hace más de 10 años 4-No procede	0-4
Tipo de crisis epilépticas que presenta	Cualitativa nominal	0-Parcial simple 1-Parcial compleja 2-Parcial secundariamente generalizada 3-Ausencia 4-Tónico-clónica 5-Tónica 6-Clónica 7-Atónica 8-No procede	0-8
Presencia de lesiones cerebrales	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Resonancia magnética	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Año de realización de la última resonancia magnética	Cuantitativa discreta		2000-2019
Presencia de estabilidad en comparación con la previa	Cualitativa nominal	0-No procede 1-Estable 2-En crecimiento 3-No disponible 4-En disminución	0-4
Presencia de displasia cortical	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Presencia de nódulo subependimario	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Presencia de astrocitoma	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Edad de aparición del astrocitoma	Cuantitativa discreta		
Tamaño del astrocitoma	Cuantitativa continua		0-80
Intervención quirúrgica del astrocitoma	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Grado de afectación neuropsiquiátrica	Cualitativa ordinal	0-No 1-Leve 2-Moderado 3-Grave	0-3
Afectación renal	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Presencia de quistes renales	Cualitativa nominal	0-No 1-Único 2-Varios 3- Múltiples >3	0-3
Presencia de angiomiolipomas	Cualitativa nominal	0-No 1-Único 2-Varios 3- Múltiples >3	0-3

Tamaño del angiomiolipoma más grande	Cualitativa nominal	0-Menos de 3 cm 1-Entre 3 y 5 cm 2-Entre 5 y 8 cm 3-Más de 8 cm 4-No procede	0-4
Afectación bilateral	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Presencia de síntomas por la afectación renal	Cualitativa nominal	0-No 1-Dolor 2-Hipertensión 3-Fracaso renal 4-Hemorragia retroperitoneal 5-Hematuria	0-5
Tipo de tratamiento requerido para los AML	Cualitativa nominal	0-No 1-iMtor 2-Nefrectomía 3-Embolización 4-Varios	0-4
Presencia de estabilidad con respecto a prueba de imagen previa	Cualitativa nominal	0- No procede 1-Estable 2-En crecimiento 3-No disponible 4-En disminución	0-4
Seguimiento radiológico renal	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Frecuencia de seguimiento radiológico	Cualitativa nominal	0-No procede 1-En menos de 2 años 2-Entre 2-5 años 3-Cada más de 5 años	0-3
Prueba de imagen para el seguimiento	Cualitativa nominal	0-No procede 1-Ecografía 2-TC 3-RMN 4-TC y Eco 5-Varios	0-5
Función renal	Cuantitativa continua		0-8
Presencia de hipertensión arterial	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Afectación pulmonar	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Presencia de disnea	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Presencia de neumotórax	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Número de neumotórax	Cuantitativa discreta		0-10
Linfangioleiomiomatosis	Cualitativa nominal	0-No 1-Leve 2-Moderado 3-Severo	0-3
Pruebas de función respiratoria	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Capacidad vital forzada	Cuantitativa continua		
FEV1	Cuantitativa continua		
Índice de tiffeneau	Cuantitativa continua		
Difusión	Cuantitativa continua		
Afectación dermatológica	Cualitativa nominal	0-No	0-1

		1-Sí	
Seguimiento por dermatología	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Edad de aparición de las lesiones dérmicas	Cuantitativa discreta		0-50
Angiofibroma facial	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Placa cefálica	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Mácula hipomelanotica	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Placa de Shagreen	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Fibroma ungueal	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Lesiones en confeti	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Fibromas intraorales	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Afectación del esmalte dental	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Tipo de tratamiento dermatológico que precisa	Cualitativa nominal	1-Laser 2-Curetaje 3-Tópico 4-No precisa 5-Varios	1-5
Afectación cardiaca	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Último electrocardiograma realizado	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí hace menos de 2 años 2-Hace 2-5 años 3-Hace más de 5 años	0-3
Electrocardiograma normal o patológico	Cualitativa nominal	0-Normal 1-patologico 2-No disponemos	0-2
Ecocardiograma	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí hace menos de 2 años 2-Hace 2-5 años 3-Hace más de 5 años	0-3
Presencia de rabdomioma cardiaco	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Estudiado por oftalmología/afectación oftalmológica	Cualitativa nominal	0-No estudiado 1-No 2-Sí	0-2
Presencia de hamartoma	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Parche acromático	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Problemas de agudeza visual	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Presencia de afectación a otro nivel	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Lesiones óseas	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Angiomas hepáticos	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1

Hamartomas intestinales	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Tratamiento con inhibidor de Mtor	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Fecha de inicio de tratamiento	Cuantitativa discreta		
Indicación para la que se utiliza	Cualitativa nominal	0-No 1-Epilepsia 2-SEGA 3-AML	0-3
Necesidad de suspensión del tratamiento	Cualitativa nominal	0-No procede 1-No 2-Efectos secundarios 3-Cirugía 4- No efecto	0-4
Reintroducción del fármaco	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Fármaco que se utiliza	Cualitativa nominal	0-Ninguno 1-Sirolimus 2-Everolimus	0-2
Dosis pauta en última visita	Cuantitativa discreta		0-15
Niveles de fármaco en la última analítica	Cuantitativa continua		0-20
Presencia de efectos secundarios	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Estomatitis, aftas	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Afectación a nivel de pruebas de laboratorio	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Tipo de afectación analítica	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Presencia de infecciones de repetición	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Amenorrea	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Astenia	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Tos	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1
Neumonitis	Cualitativa nominal	0-No 1-Sí	0-1

## Anexo D. Cuestionario calidad de vida SF-36

---

# Su Salud y Bienestar

---

Por favor conteste las siguientes preguntas. Algunas preguntas pueden parecerse a otras pero cada una es diferente.

Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una  la casilla que mejor describa su respuesta.

*¡Gracias por contestar a estas preguntas!*

1. En general, usted diría que su salud es:

<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> Excelente	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> Muy buena	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup> Buena	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup> Regular	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup> Mala
--	--	--	--	---

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?:

Mucho mejor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	Algo mejor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	Más o menos igual que hace un año <input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	Algo peor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	Mucho peor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
--	---	--	--	---

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
a <u>Esfuerzos intensos</u> , tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
b <u>Esfuerzos moderados</u> , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
c Coger o llevar la bolsa de la compra. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
d Subir <u>varios</u> pisos por la escalera. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
e Subir <u>un sólo</u> piso por la escalera. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
f Agacharse o arrodillarse. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
g Caminar <u>un kilómetro o más</u> -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
h Caminar varios centenares de metros. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
i Caminar unos 100 metros. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
j Bañarse o vestirse por sí mismo. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas? -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
b ¿ <u>Hizo menos</u> de lo que hubiera querido hacer? -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
c ¿Tuvo que <u>dejar de hacer algunas tareas</u> en su trabajo o en sus actividades cotidianas? -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
d ¿Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)? -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a. ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas <u>por algún problema emocional</u> ? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
b. ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer <u>por algún problema emocional</u> ? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
c. ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas <u>menos cuidadosamente</u> que de costumbre, <u>por algún problema emocional</u> ? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo
<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>6</sup>

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>

**9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia...**

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a se sintió lleno de vitalidad? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
b estuvo muy nervioso? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
c se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
d se sintió calmado y tranquilo? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
e tuvo mucha energía? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
f se sintió desanimado y deprimido? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
g se sintió agotado? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
h se sintió feliz? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
i se sintió cansado? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>

**10. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?**

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>

**11. Por favor diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:**

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
b Estoy tan sano como cualquiera .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
c Creo que mi salud va a empeorar .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
d Mi salud es excelente .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>

*Gracias por contestar a estas preguntas*

# Anexo E. Publicación del artículo

De Sautu De Borbón et al. *Orphanet J Rare Dis* (2021) 16:243  
<https://doi.org/10.1186/s13023-021-01878-2>

Orphanet Journal of  
Rare Diseases

RESEARCH

Open Access



## Clinical, genetic and quality-of-life study of a cohort of adult patients with tuberous sclerosis

Elena Cristina De Sautu De Borbón<sup>1</sup>, Juan Manuel Guerra Vales<sup>1,2</sup>, Carlos Lumbreras Bermejo<sup>1,2</sup>, Felix Guerrero Ramos<sup>3</sup>, María José Buj Padilla<sup>4</sup>, Jesús González de la Aleja<sup>5</sup> and Montserrat Morales Conejo<sup>1,2\*</sup>

### Abstract

**Background and objective:** Tuberous sclerosis (TS) is a condition whose manifestations in childhood have been extensively described, but whose presentation in adults is less well known. This study describes the clinical and genetic characteristics, therapeutic management and quality of life of a cohort of adult patients with TS. A comparative study of the characteristics of patients diagnosed in childhood and adulthood is also carried out.

**Material and methods:** This observational, retrospective, cross-sectional study included a large cohort of adult patients ( $\geq 16$  years old) followed for 5 years in a specific rare diseases unit.

**Results:** Fifty-seven patients with a diagnosis of tuberous sclerosis were included, more than 50% of whom were diagnosed as adults. The mean age of the patients was 42 years (20–86). The central nervous system was the main area affected (97%), followed by the skin (80.7%) and kidneys (73%). The most frequent genetic alteration was a mutation in the *TSC2* gene (47.7%). Among patients diagnosed in adulthood, there was less neurological involvement, with less frequency of epileptic seizures (30.8% vs 60.79% of patients diagnosed in childhood) and astrocytomas (3.8% vs 53.6%), less intellectual disability (11.5% vs 71.4%) and less expressiveness of the condition. 42% of patients were treated with mTOR pathway inhibitors, and presence of an angiomyolipoma was the main indication. In a quality-of-life analysis, the means of the summary indices were below the scores of the average Spanish population: (47.42 (SD  $\pm$  9.82) on the physical health scale, 45.61 (SD  $\pm$  7.99) on the mental health scale) versus 50 (SD  $\pm$  10) for the general population.

**Conclusions:** Up to 50% of adult patients with TS were diagnosed in adulthood, and the condition is less severe with less frequent epileptic seizures and intellectual disability. 42% require treatment with mTOR inhibitors, in most cases due to the presence of AMLs. The quality of life of adult patients with TS is diminished compared to the general population.

**Keywords:** Tuberous sclerosis, Adult, Quality of life, Multidisciplinary unit

### Introduction

Tuberous sclerosis (TS) or tuberous sclerosis complex (TSC) is an autosomal dominant neurocutaneous disorder with full penetrance and variable expressivity, characterized by the formation of benign tumors (hamartomas) in multiple organs (brain, skin, kidneys, retina, heart and lungs) [1]. The prevalence of TS ranges from 7 to 12 cases

\*Correspondence: [montserrat.morales@salud.madrid.org](mailto:montserrat.morales@salud.madrid.org)

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, University Hospital, 12 de Octubre, Avenida de Córdoba s/n, 28041 Madrid, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2021. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

per 100,000 inhabitants and the incidence at birth is 1 case per 5000–10,000 newborns [2–5].

Mutations in one of two tumor suppressor genes (*TSC1* and *TSC2*) have so far been identified as the cause of TS. These genes encode two proteins (hamartin and tuberin) which form a complex, whose functions include cell growth inhibition by inhibiting mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) [6, 7].

Diagnosis is based on genetic and/or clinical criteria established at the International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Conference in 2012 [7]. Patients require close monitoring to assess disease progression and the appearance of new lesions.

mTOR inhibitors have been used in recent years for the treatment of this condition. The accepted indications for these drugs are the presence of growing asymptomatic subependymal giant cell astrocytomas (SEGA), renal angiomyolipoma with lesions larger than 3 cm in diameter and growing, lymphangioleiomyomatosis (LAM) with moderate, severe, or rapidly progressive involvement, and epilepsy refractory to treatment [8]. Trials conducted so far with mTOR inhibitors have shown good effectiveness and safety [9–16].

TS is a multisystem disorder in which phenotypic expression can vary over the years, with neurological and cutaneous manifestations being more prevalent in childhood, and kidney and pulmonary involvement more characteristic of adulthood. Because of this, it is necessary to ensure a structured follow-up throughout the patient's life, which will necessarily involve different specialists. The creation of multidisciplinary units to tackle the condition enables comprehensive integrated patient management [17–19]. These teams should include both pediatricians and internal medicine specialists to facilitate the transition to adulthood.

TS is a condition that is usually reported in childhood, while less is known about it when it presents in adults [18, 20]. The objective of this study is to describe the clinical manifestations of a cohort of adult patients followed in a special multidisciplinary unit of a tertiary hospital, collecting clinical and genetic characteristics, details of therapeutic management and quality of life, and finally to carry out a comparative study of the characteristics of patients diagnosed in childhood and adulthood, as well as the evolution of patients treated with mTOR inhibitors.

## Material and methods

This retrospective, observational, cross-sectional study was conducted in the Unit for Rare Diseases in Adults at the University Hospital 12 de Octubre in Madrid, Spain, and included all patients aged  $\geq 16$  years with a diagnosis or high suspicion of TS who were being followed after a consultation at the unit between September 2013, when

the unit opened, and January 2019. The diagnosis of TS was made in accordance with the recommendations of the International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Conference of 2012 [7].

For collection of variables, an ad hoc program was designed using the Windows Excel program. Data were collected from the electronic clinical record. Patient follow-up was in accordance with standard clinical practice, with an annual patient assessment if the condition remained stable, and every 4–6 months if receiving mTOR inhibitor treatment or if monitoring was necessary for progression of some clinical sign or symptom.

All patients were assessed on every occasion by an Internal Medicine specialist with expertise in rare diseases, and by other specialists depending on the needs of the patient.

A descriptive analysis of the variables collected was carried out. Continuous variables were presented as means (with standard deviation) for normally distributed data, and as medians when they did not follow a normal distribution; categorical variables were presented as frequencies (n) or percentages (%).  $2 \times 2$  or  $n \times 2$  contingency tables were constructed to study frequency distributions.

Qualitative variables were compared using the chi-squared test, or the Fisher's exact test. Inferences for continuous variables were estimated after first applying the Student's t-test.

The SF-36 questionnaire was used to evaluate quality of life. The questionnaire manual (Spanish Version of SF-36v2™ Health Survey© 1996, 2000 adapted by J. Alonso et al., 2003) was used to score the eight scales of the questionnaire and calculate the two physical and mental summary measures. Missing values for any of the items were imputed, provided that 50% of all items on the scale in question had been answered. Pearson's correlation coefficient was used to study correlations between the eight scales of the questionnaire, and the two summary measures. The Student's t-test (two groups) or ANOVA (more than two groups) were used to compare scores between different groups.

All analyses were carried out using SPSS version 21.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

## Results

### General aspects

A total of 61 patients were assessed up to January 2019, 4 of whom were excluded because they did not meet the definitive criteria. The final cohort studied comprised 57 patients (27 men (47.4%) and 30 women (52.6%)) with a mean age of 42 years (20–86). The demographic characteristics of the population studied are listed in Table 1.

**Table 1** Demographic data

Demographic data (N = 57)	
Age at diagnosis, n (%)	
Adult	26 (45.6%)
Childhood	28 (49.12%)
Sex, n (%)	
Woman	30 (52.6%)
Man	27 (47.4%)
Mean age	41.96 (SD ± 14.4)
Reason for referral	
Multidisciplinary consultation	40 (70.2%)
Affected family member	13 (22.8%)
Transition to adulthood	4 (7%)
Family affected	
Genetic study, n (%)	44 (77.2%)
No mutation	4 (9%)
TSC1	11 (25%)
TSC2	21 (47.8%)
Mutation of uncertain significance	8 (18.2%)

With respect to the clinical diagnostic criteria for tuberous sclerosis (Table 2), half of the patients (50.8%) satisfied between 3 and 5 of the major criteria, and 15.8% of the patients more than 7 criteria. With respect to the minor criteria, 52.6% had none, 35.1% had one, and 12.3% two minor criteria.

**Table 2** Diagnostic criteria

Genetic	Identification of pathogenic mutations of TSC1 or TSC2 in DNA from healthy tissue is sufficient to establish a definitive diagnosis of tuberous sclerosis complex	
Clinical	Major	Minor
	Hypomelanotic macules (≥ 3, at least 5 mm in diameter)	Confetti-like skin lesions
	Angiofibromas (≥ 3) or fibrous cephalic plaque	Pitted teeth (> 3)
	Ungual fibromas (≥ 2)	Intraoral fibromas
	Shagreen patch	Retinal achromic patch
	Multiple retinal hamartomas	Multiple renal cysts
	Cortical dysplasia*	Extra-renal hamartomas
	Subependymal nodules	
	Subependymal giant cell astrocytoma	
	Cardiac rhabdomyomas	
	Lymphangioleiomyomatosis (LAM)**	
	Angiomyolipoma (≥ 2)**	
Definitive diagnosis:	2 major criteria or 1 major criterion + ≥ 2 minor criteria	
Possible diagnosis:	1 major criterion or ≥ 2 minor criteria	

\*Includes tubers and cerebral white-matter radial migration lines

\*\*LAM and angiomyolipomas on their own without other alterations do not meet the criteria

### Description of the clinical characteristics of the adult patients with TS

The predominant clinical manifestations in our cohort are listed in Table 3. The main clinical involvement was neurological (97%), followed by dermatological (80.7%) and renal (73.7%).

### Neurological manifestations

The most frequent neurological manifestations were cortical tubers and subependymal nodules, with a prevalence of 49/57 (86%) and 32/57 (56%) respectively. SEGA was diagnosed in 17/57 (29.8%) of patients. Of the 17 patients with SEGA, 8 had undergone surgery in childhood.

Cranial MRI was performed in 89.5% of the patients. In 49.1% (28 patients), the lesions remained stable in follow-up tests, and in the rest, there were no previous test results with which to compare their evolution.

Thirty-eight (66.6%) of the patients suffered epileptic seizures (Table 4). In twenty-six of these (68.4%), the episodes were controlled and there had been no new ones in the past year; in 5/38 (13.2%), the seizures were controlled but there had been some seizure in the past year, and in 7/38 (18.4%) of patients, the seizures were uncontrolled. Of the patients with epilepsy, 14/38 (36.8%) presented as generalized tonic-clonic seizures, 8/38 (21.1%) as absence seizures. The rest of the cases had different types of seizure, or it was not possible to obtain the information. The mean number of antiepileptic drugs prescribed to epilepsy patients was 1.82 (SD ± 1.27), with a range between 0 and 5.

**Table 3** Clinical manifestations

Clinical manifestations	
Neurological	
Cortical dysplasia	49 (86%)
Epileptic seizures	38 (66.6%)
Subependymal nodule	32 (56.1%)
SEGA	17 (29.8%)
Renal	
Renal angiomyolipoma	35 (61.4%)
Multiple renal cysts	25 (43.8%)
Pulmonary	
Lymphangiomyomatosis	16 (28.1%)
Cardiovascular	
Cardiac rhabdomyoma	16 (28.1%)
Cutaneous	
Facial angiofibroma	40 (70.2%)
Hypomelanotic macules	25 (43.9%)
Periungual fibromas	25 (43.9%)
Ophthalmological	
Retinal hamartoma	10 (17.5%)
Other	
Sclerotic bone lesions	26 (45.6%)
Liver angiomas	16 (28.1%)

**Table 4** Characteristics of patients with epilepsy

Epileptic seizures	N = 38
Age of onset	
Childhood	30 (78.9%)
Adult	3 (7.9%)
Not available	5 (13.2%)
Control of seizures	
Controlled with no seizure(s) in past year	26 (68.4%)
Controlled with seizure(s) in past year	5 (13.2%)
Uncontrolled	7 (18.4%)
AEDs (mean number of drugs used)	1.82 (SD ± 1.27)
Other treatments	
Vagus nerve stimulation	2 (5.3%)
Epilepsy surgery	2 (5.3%)
Everolimus	3 (7.8%)

With regard to cognitive alterations, 31 patients (54.4%) had no intellectual disability, 14/57 (24.6%) had mild disability, 5/57 (8.8%) moderate, and 7/57 (12.3%) of the patients were classified as severely disabled. Patients with the worst control of epileptic seizures were also observed to be those with the greatest intellectual disability. Of the patients without disability, 17/31 (54.8%) were seizure free and only 1/31 (3.2%) had uncontrolled seizures, which contrasts with the severely disabled patients, 4/7

(57.1%) of whom had uncontrolled seizures and none was seizure free. These differences were statistically significant  $p < 0.0001$ .

#### Renal manifestations

Cysts were found in 25/57 (43.8%) of patients and angiomyolipomas in 35/57 (61.4%). Some 14/57 (24.5%) of patients had arterial hypertension and 7/57 (12.3%) showed deteriorating kidney function. Among the patients with renal AMLs, 2 patients (5.7%) had a single AML, 5 patients (14.3%) had several (2–3) and 28 patients (80%) had multiple AMLs (> 3). In four patients, the size of the AML was between 3 and 5 cm, in another four, between 5–8 cm, in thirteen, more than 8 cm, and in 14 patients < 3 cm. Bilateral renal AMLs were found in 94.3% of patients. The most frequent clinical manifestations were deterioration of renal function in seven patients, spontaneous bleeding in two patients and hematuria in another patient.

Among the treatments used for patients with AML, mTOR inhibitors were the most frequent (in 57% of cases). After the histories and clinical data of the 35 patients with AMLs were reviewed, it was found that, prior to the start of follow-up in our unit and before use of mTOR inhibitors, 5 patients (14.3%) had undergone nephrectomies, six (17.1%) one or several embolizations, and 4 patients (11.4%) had required kidney transplants due to end-stage kidney disease.

#### Pulmonary manifestations

Lymphangiomyomatosis (LAM) was found in 16 patients (28.1%), all of them women (16/30, 53.3% of the women). Most patients were asymptomatic. The main clinical pulmonary manifestation was a pneumothorax in five patients (31.3%). Of the patients with LAM, ten (62.5%) were classified as mild, five (31.3%) as moderate, and one (6.3%) as severe.

#### Cutaneous manifestations

The most common cutaneous manifestation was facial angiofibromas (40/57, 70.2% of patients with TS). Also reported were hypomelanotic macules, in 25/57 (43.9%) of patients, fibrous cephalic plaques in 1/57 (1.8%), shagreen patches in 13/57 (22.8%), confetti skin lesions in 6/57 (10.5%), periungual fibromas in 25/57 (43.9%), intraoral fibromas in 5/57 (8.8%) and dental enamel lesions in 2/57 (3.5%).

#### Other manifestations

Cardiac involvement was detected in 16 patients (33.3% of those who had specific studies) in the form of cardiac rhabdomyomas, all of whom already presented residual tumors. No associated arrhythmias were reported.

Retinal hamartomas were described in 10 (17.5%) of the patients, taking into account that 31/57 (54.4%) of the patients had never been assessed by an ophthalmologist. No cases of secondary visual alterations were found.

#### Description of the genetic characteristics of adult patients with TS

Genetic screening, involving next-generation sequencing (NGS) panel and multiplex-ligation probe amplification (MLPA) analysis [21, 22], was conducted in 44/57 (77.2%) of the patients: eleven (25%) patients had a mutation in the *TSC1* gene, 21/44 (47.8%) in the *TSC2* gene, 8/44 presented mutations of uncertain significance, and in 4/44 patients (9%), no variants that could be considered potentially pathogenic were detected.

With respect to the clinical manifestations, patients with a proven genetic predisposition had greater renal involvement and more AMLs. However, no differences of neurological involvement were seen in the form of seizures, nor in terms of pulmonary, cutaneous, cardiac or ophthalmological involvement.

When the manifestations of patients were examined according to whether they had mutations in the *TSC1* or *TSC2* gene, the only statistically significant differences seen were in the appearance of more renal AMLs in patients with the *TSC2* mutation, but not in other types of involvement. At the same time, only patients with mutations in *TSC2* required treatment with mTOR inhibitors.

#### Differences in clinical manifestations according to age at diagnosis

Twenty-eight patients (49.12%) were diagnosed in childhood ( $\leq 16$  years old) and 26/57 (45.6%) in adulthood. Those who were diagnosed in childhood had more major diagnostic criteria ( $5.82 \pm 1.517$ ) than those who received their diagnosis in adulthood ( $3.08 \pm 1.623$ ) ( $p < 0.0001$ ).

The clinical presentation at diagnosis was epilepsy in 23/28 (82.1%) of patients diagnosed in childhood. Of the patients diagnosed in adulthood, 13/26 (50%) were related to kidney and skin affectations, and the other 13/26 (50%) were diagnosed following screening for TS as a result of having an affected family member.

With regard to genetic predisposition, patients diagnosed in childhood more frequently presented mutations in the *TSC2* gene 12/28 (43%) versus 4/28 (14%) in *TSC1*. Among those diagnosed in adulthood, 7/26 (27%) had mutations in *TSC1*, 14/26 (53.8%) mutations in *TSC2*, with 6/14 (42.8%) of the latter mutations being of uncertain significance.

Patients diagnosed in childhood had greater neurological involvement at all levels: in the form of seizures, the presence of subependymal nodules and astrocytomas,

although this difference was not found in cortical dysplasia. Patients diagnosed as children also has greater intellectual disability, which was practically non-existent in patients diagnosed as adults. Renal involvement was more frequent and severe in patients diagnosed in childhood, who also had more dermatological and cardiac involvement, although no differences were found at the pulmonary or ophthalmological level.

(Table 5).

The need for treatment with mTOR inhibitors was higher among patients diagnosed in childhood compared to those diagnosed as adults (67.9% vs 15.4%;  $p < 0.0001$ ). Four out of 26 patients diagnosed in adulthood received treatment with an mTOR inhibitor, and in all 4 patients, the indication for treatment was the presence of renal AMLs.

#### Description of patients receiving treatment with mTOR inhibitors

Treatment with mTOR inhibitors was prescribed in 24 patients (42.1%). Indications for starting treatment were epilepsy in 3 patients (5.3%), SEGA in one patient (1.8%) and renal AML in 20 patients (35.1%).

The patient being treated for SEGA remained stable throughout the 5 years of treatment. The brain lesion remained stable (without the need for surgery), as did the epileptic seizures and renal AMLs that he also presented.

Two of the 3 patients with an indication for epileptic seizures were controlled, and treatment was maintained for 6 and 8 years (they were included in the first clinical trials). In the third patient, treatment was suspended due to lack of effectiveness.

In 10 of the patients treated for renal AMLs, the lesions remained stable over time and in 4 patients, they decreased in size.

The mean treatment duration was 5 years; four patients were treated for more than 8 years.

The drug had to be suspended during treatment in 7 patients (29.1%) due to side effects, in 4 patients (16.6%) prior to surgery, and due to lack of effectiveness in one (4.16%) patient. It was later reintroduced in 9 of these patients and was subsequently well tolerated. Side effects were reported in 16 patients (66.6%), the most frequent being stomatitis (9 patients) which was controlled with medication in all but one case, which required a temporary suspension.

The dose also had to be lowered in 3 patients due to a dry cough at night with no evidence of pneumonitis, which improved the symptoms. 90% of the patients presented dyslipidemia, which made it necessary to use statins, and 3 presented mild hypophosphatemia that did not require treatment. Weight loss (about 5 kg) and prolonged periods without menstruation were common

**Table 5** Clinical manifestations according to age at diagnosis

	Age at diagnosis		p-value
	Childhood (N = 28)	Adult (N = 26)	
Seizures			
No	17.9% (5)	53.8% (14)	<b>0.038</b>
Yes, controlled, no seizure in 1 year	60.7% (17)	30.8% (8)	
Yes, controlled, seizure in last year	10.7% (3)	3.8% (1)	
Uncontrolled	10.7% (3)	11.5% (3)	
TAND			
No	28.6% (8)	88.5% (23)	<b>&lt;0.0001</b>
Mild	39.3% (11)	7.7% (2)	
Moderate	17.9% (5)	0% (0)	
Severe	14.3% (4)	3.8% (1)	
Cortical dysplasia			
No	17.9% (5)	11.5% (3)	0.514
Yes	82.1% (23)	88.5% (23)	
Subependymal nodule			
No	25% (7)	65.4% (17)	<b>0.003</b>
Yes	75% (21)	34.6% (9)	
Astrocytomas			
No	46.4% (13)	96.2% (25)	<b>&lt;0.0001</b>
Yes	53.6% (15)	3.8% (1)	
AML			
No	10.7% (3)	69.2% (18)	<b>&lt;0.0001</b>
Single	0% (0)	7.7% (2)	
Various	10.7% (3)	7.7% (2)	
Multiple > 3	78.6% (22)	15.4% (4)	
LAM			
No	67.9% (19)	73.1% (19)	0.676
Mild	21.4% (6)	15.4% (4)	
Moderate	7.1% (2)	11.5% (3)	
Severe	3.6% (1)	0% (0)	
Skin			
No	7.1% (2)	30.8% (8)	<b>0.026</b>
Yes	92.9% (26)	69.2% (18)	
Rhabdomyoma			
No	57.1% (16)	84.6% (22)	<b>0.027</b>
Yes	42.8% (12)	15.4% (4)	
Retinal hamartoma			
No	71.4% (20)	92.3% (24)	0.048
Yes	28.6% (8)	7.7% (2)	
mTOR inhibitors			
No	32.1% (9)	84.6% (22)	<b>&lt;0.0001</b>
Yes	67.9% (19)	15.4% (4)	

**Bold highlights statistically significant results**

TAND, TSC-associated neuropsychiatric disorders; AML, angiomyolipoma; LAM, lymphangioleiomyomatosis; mTOR, Mammalian target of rapamycin (mTOR) Inhibitors

\*54 of 57 due to absence of information in 3 patients

in women. Most showed evidence of improvement in cutaneous angiofibromas, and no major infections were described. All patients had previously been screened for TB, HBV, HCV and appropriate vaccinations. No other major drug-related side effects were described.

#### Quality-of-life analysis

A quality-of-life assessment was conducted with 49 patients using the SF-36 questionnaire. Means and standard deviation were calculated for each of the SF-36 subscales and two summary measures (a physical health summary index (PSI) and a mental health summary index (MSI)). Subscale values ranged from 0 to 100, with higher scores corresponding to a better state of health. Mean scores of more than 70 points were obtained for the physical functioning, physical role, body pain, social functioning and emotional role scales. The results were worse on the general health (the worst affected), vitality and mental health scales.

The summary indexes are standardized and provide a direct interpretation of the scores relative to the general Spanish population, which has a mean of 50 and  $SD \pm 10$ .

The physical and mental summary indices were calculated, giving mean scores of 47.42 ( $SD \pm 9.82$ ) on the physical scale, and 45.61 ( $SD \pm 7.99$ ) on the mental scale, both below the population average.

The quality-of-life scores of the patients in our cohort were compared with quality-of-life results published for the general Spanish population. Quality of life in our cohort was observed to be significantly decreased relative to the general population on the scales for general health (56.97 vs 68.3  $p=0.0194$ ), general vitality (58.36 vs 66.9  $p=0.0221$ ), social functioning (80.35 vs 90.1  $p=0.0385$ ) and mental health (65.46 vs 73.3  $p=0.0216$ ). Considering that our sample has a mean age of 42 years, these values would be found in the 20th percentile of the general population.

The clinical manifestations with the greatest effect on quality of life were evaluated (Table 6). The neurocognitive commitment, and hence the presence of epileptic seizures, was found to impair quality of life most, particularly in the physical component, as well as the presence of astrocytoma.

In patient subgroups that did not present clinical manifestations, the values of the physical and mental components fell within the range of the Spanish average, but decreased as the condition worsened (Table 6).

A statistically significant difference was observed in the mental health component between patients diagnosed in childhood and those diagnosed in adulthood (Table 6).

Finally, the influence of mTOR inhibitors on quality of life was analyzed, and no statistically significant

differences in the mental or physical health components were found between those receiving treatment and those who were not.

#### Discussion

Tuberous sclerosis is a complex disorder with multiple organ involvement and low prevalence, with such a broad spread of cases that it is difficult to conduct studies in this population. This article describes the largest Spanish cohort of adult patients with tuberous sclerosis, which is a little described clinical condition, given the tendency to describe cohorts of child patients. It also compares the clinical characteristics of patients diagnosed in childhood versus adulthood, and explores in greater depth the parameter of quality of life, which is an important variable when dealing with chronic conditions [23–25]

The data collected show that practically half the patients being followed in our series (45.6%) were diagnosed as adults; neurological involvement in the form of epilepsy was most frequently found in those diagnosed in childhood, while in adults, cortical dysplasia, cutaneous lesions and renal involvement predominated. Patients with onset of symptoms in adulthood present a mild form of the condition, with less intellectual disability and less frequency of epileptic seizures. This difference may be due to the genetic involvement [18, 26], with *TSC2* predominating among those diagnosed in childhood [27]. Also worthy of note is the presence of a significantly higher number of renal AMLs in patients with *TSC2* compared to *TSC1*, which coincides with the literature where the presence of *TSC2* is reported to be of greater severity. We found the same phenomenon in the use of mTOR inhibitors, in which only patients with *TSC2* were on mTOR inhibitors, whereas none of the patients with *TSC1* would have required them [24]. Those diagnosed in childhood are also in greater need of this treatment and have a worse quality of life.

Genetic tests were conducted on 77.2% of the patients. This figure is higher than that found in other studies, such as the TOSCA (43.1%) [28, 29], and may be due to the fact that our unit is multidisciplinary, with centralized patient assessment and uniform tests.

With respect to some of the typical clinical characteristics, we would like to highlight especially the differences found in epilepsy and cardiac rhabdomyoma; epilepsy was less prevalent in this study than has been reported elsewhere, 66.6% versus 75–90% [28, 30–32]. This could be related to the fact that this symptom is common in children, but less so in patients diagnosed in adulthood, which was 45.6% of our population. We found cardiac rhabdomyoma in 28% of patients in our cohort, a lower

**Table 6** Quality of life

	Standardized physical component Mean (SD)	Standardized mental component Mean (SD)	p-value
<b>Seizures</b>			
No (N = 17)	50.11 (8.79)	47.59 (7.14)	PC:0.054
Yes, controlled, no seizures in 1 year (N = 23)	48.38 (8.29)	44.12 (8.16)	
Yes, controlled, seizures in last year (N = 4)	42.83 (10.16)	50.05 (7.91)	MC:0.264
Uncontrolled (N = 5)	37.52 (14.61)	42.15 (9.23)	
<b>TAND</b>			
No (N = 26)	49.39 (8.55)	47.21 (6.47)	<b>PC: 0.002</b>
Mild (N = 13)	50.75 (6.44)	42.49 (10.31)	
Moderate (N = 5)	41.96 (8.64)	49.94 (4.56)	MC: 0.104
Severe (N = 5)	33.98 (13.33)	41.08 (8.17)	
<b>Cortical dysplasia</b>			
No (N = 6)	50.85 (6.92)	47.40 (6.21)	PC: 0.211
Yes (N = 43)	46.94 (10.13)	45.36 (8.24)	MC: 0.378
No (N = 22)	46.86 (9.76)	44.09 (8.43)	PC: 0.994
<b>Subependymal nodule</b>			
Yes (N = 27)	47.88 (10.04)	46.85 (7.54)	MC: 0.628
<b>Astrocytoma</b>			
No (N = 34)	48.73 (8.04)	45.44 (8.71)	<b>PC: 0.008</b>
Yes (N = 15)	44.46 (12.84)	45.99 (6.32)	MC: 0.198
<b>AML</b>			
None (N = 16)	50.41 (7.60)	47.37 (7.57)	PC: 0.461
Single (N = 2)	49.12 (7.72)	46.48 (5.41)	
Several (N = 5)	46.16 (4.33)	47.74 (6.66)	MC: 0.555
Multiple > 3 (N = 26)	47.42 (11.62)	44.05 (8.63)	
<b>LAM</b>			
No (N = 34)	47.74 (10.02)	45.58 (7.64)	PC: 0.851
Mild (N = 10)	48.08 (9.47)	47.09 (4.96)	
Moderate (N = 4)	44.77 (11.96)	46.59 (13.84)	MC: 0.145
Severe (N = 1)	40.76	27.81	
<b>Skin</b>			
No (N = 8)	52.61 (7.73)	48.62 (6.52)	PC: 0.297
Yes (N = 41)	46.41 (9.95)	45.02 (8.18)	MC: 0.536
<b>Rhabdomyoma</b>			
No (N = 33)	48.00 (9.90)	45.91 (7.53)	PC: 0.739
Yes (N = 16)	46.24 (9.87)	45.00 (9.09)	MC: 0.208
<b>Retinal hamartoma</b>			
No (N = 40)	46.99 (10.39)	45.16 (8.63)	PC: 0.241
Yes (N = 9)	49.36 (6.89)	47.61 (3.81)	<b>MC: 0.023</b>
<b>Diagnosis</b>			
Childhood (N = 27)	47.2 (10.1)	43.46 (9.04)	PC: 0.519
Adult (N = 20)	48.04 (9.55)	48.25 (5.47)	<b>MC: 0.023</b>

**Bold highlights statistically significant results**

TAND, TSC-associated neuropsychiatric disorders; AML, angiomyolipoma; LAM, lymphangioleiomyomatosis; SD, standard deviation; PC, physical component; MC, mental component

percentage than described in other series, which was expected, since this is a tumor that decreases naturally with age [33].

Treatment with mTOR inhibitors has been available for this condition for the last decade. The criteria for treatment were stipulated at the International TSC Consensus

Conference of 2012, and refractory epilepsy was added later [8, 12, 13]. In comparison with other studies, the absolute number of patients in our cohort being treated with mTOR inhibitors was relatively small; nevertheless, 42.1% of patients in our series were receiving treatment with them, with a good safety profile.

A distinctive feature of our study is that it assesses the quality of life of adults with the condition across both physical and mental health components. As in other series, we found that quality of life was impaired in patients with TS, regardless of whether or not there was epilepsy or other cognitive disabilities [18, 23, 25].

When we compare the quality of life results of the patients in our cohort with the published quality of life results in the average Spanish population and in the stratification by over 60 years, we see that in the general health, vitality, social function and mental health, the quality of life is decreased in our cohort with respect to the average population with statistically significant differences. However, there are no differences with respect to those over 60 years of age, with the exception of the physical function scale where we found a higher mean in our cohort [34, 35].

The psychosocial aspect was the most affected, with a worse quality of life in those patients with a greater affection, but there are significant differences in all domains of the SF-36 between patients with TS and the general population. This can also be seen when analyzing the patients according to the diagnosis in childhood or adulthood where we did not find statistically significant differences in the quality of life in the physical component, but in the mental component with  $p=0.023$ ; having a worse quality of life those diagnosed in childhood.

This may suggest the need for psychosocial counseling, both for patients and their families. Although in our study we have not analyzed the quality of life of the families is an important point to focus as well.

The limitations of this study are that patients come from a single center, the number of patients in the sample is small in absolute terms, and it is a retrospective study.

Is surprising the small number of patients mentioned as transition from childhood to adulthood. This is justified because before the multidisciplinary consultation was created, these patients made the transition to the specific adult specialist based on their clinical manifestations and were subsequently collected again when the multidisciplinary consultation was created, so part of the patients included in the multidisciplinary consultation reason, were also assessed from childhood.

Despite these limitations, we highlight as strengths that the number of patients is large for a condition that is relatively rare, and that it was conducted at a referral center with experience of the pathology. In addition, it

contributes a novel view from the point of view of assessment of adults, treatment, and quality of life.

## Conclusions

TS patients diagnosed in adulthood have a milder form of disease presentation, with less need for treatment and less deterioration in quality of life. Treatment with mTOR inhibitors achieves stability of lesions in most patients, with a low percentage of serious adverse effects.

The quality of life of patients with TS is lower than that of the general Spanish population.

## Abbreviations

TS: Tuberous sclerosis; TSC: Tuberous sclerosis complex; AML: Angiomyolipoma; LAM: Lymphangioliomyomatosis; SEGA: Subependymal giant cell astrocytoma; TAND: TSC-associated neuropsychiatric disorders; mTOR: Mammalian target of rapamycin; SD: Standard deviation; MR: Magnetic resonance.

## Acknowledgements

We thank the Biostatistics team of the Scientific Support and Research Unit of the Hospital 12 October especially Carmen Romero and David Lora for their help in carrying out the statistical analysis.

## Authors' contributions

All authors read and approved the final manuscript.

## Funding

The authors state that there has been no source of funding for this research.

## Availability of data and materials

The datasets used and analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## Declarations

### Ethics approval and consent to participate

The study was presented and accepted by the Ethics Committee for Research at the University Hospital 12 October, in accordance with current legislation, and has been conducted in compliance with the principles set out in the Helsinki Declaration and the standards of good clinical practice. Consent was delivered at one of the scheduled visits.

### Consent for publication

Not applicable.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Author details

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, University Hospital, 12 de Octubre, Avenida de Córdoba s/n, 28041 Madrid, Spain. <sup>2</sup>Research Institute I+12, University Hospital, 12 de Octubre, Avenida de Córdoba s/n, 28041 Madrid, Spain. <sup>3</sup>Department of Urology, University Hospital, 12 de Octubre, Avenida de Córdoba s/n, 28041 Madrid, Spain. <sup>4</sup>Department of Radiology, University Hospital, 12 de Octubre, Avenida de Córdoba s/n, 28041 Madrid, Spain. <sup>5</sup>Department of Neurology, University Hospital, 12 de Octubre, Avenida de Córdoba s/n, 28041 Madrid, Spain.

Received: 25 January 2021 Accepted: 21 May 2021

Published online: 31 May 2021

## References

- Yates JR. Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(10):1065–73. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201625>.
- O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet*. 1998;351(9114):1490. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)78872-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78872-3).
- Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci*. 1991;615:125–7. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1991.tb37754.x>.
- Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, et al. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):117. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0870-y>.
- Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, et al. Correction to: Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):106. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1090-9>.
- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2006;355(13):1345–56. <https://doi.org/10.1056/NEJMa05523>.
- Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):243–254. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001>.
- Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management recommendations of the 2012 International tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):255–265. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002>.
- Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9861):125–32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61134-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61134-9).
- Fogarasi A, De Waele I, Bartalini G, et al. EFFECTS: an expanded access program of everolimus for patients with subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *BMC Neurol*. 2016;16:126. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0658-4>.
- Trelinska J, Dachowska I, Baranska D, et al. Maintenance therapy with everolimus for subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis (the EMINENTS study). *Pediatr Blood Cancer*. 2017. <https://doi.org/10.1002/pbc.26347>.
- Krueger DA, Wilfang AA, Mays M, et al. Long-term treatment of epilepsy with everolimus in tuberous sclerosis. *Neurology*. 2016;87(23):2408–15. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003400>.
- French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388(10056):2153–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31419-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31419-2).
- Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angio-myolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9869):817–24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61767-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61767-X).
- Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: four-year update of the EXIST-2 study. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0180939. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180939>.
- Marques R, Belousova E, Benedik MP, et al. Treatment patterns and use of resources in patients with tuberous sclerosis complex: insights from the TOSCA registry. *Front Neurol*. 2019;10:1144. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01144>.
- Auvin S, Bissler JJ, Cottin V, et al. A step-wise approach for establishing a multidisciplinary team for the management of tuberous sclerosis complex: a Delphi consensus report. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):91. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1072-y>.
- Phirmani P, Aupy J, Jambon E, et al. Description of a multidisciplinary model of care in a French cohort of adult patients with tuberous sclerosis complex. *J Med Genet*. 2020. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106607>.
- BautistaAlonso RE, ArtajonaRodrigo E, PovarEcheverría M. Tuberous sclerosis complex in a third level hospital: need for integral management. Esclerosis tuberosa en un hospital de tercer nivel: necesidad de un abordaje integral. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(8):338–9. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.08.004>.
- Petron A, Canevini MP, Ghelma F, Di Marco F, Vignoli A. Healthcare transition from childhood to adulthood in Tuberous Sclerosis Complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018;178(3):355–64. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31653>.
- Nellist M, Brouwer RW, Kockx CE, et al. Targeted next generation sequencing reveals previously unidentified TSC1 and TSC2 mutations. *BMC Med Genet*. 2015;16:10. <https://doi.org/10.1186/s12881-015-0155-4>.
- Papadopoulou A, Dinopoulos A, Koutsodontis G, et al. Screening for TSC1 and TSC2 mutations using NGS in Greek children with tuberous sclerosis syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(3):419–26. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.01.026>.
- Amin S, Mallick AA, Lux A, O'Callaghan F. Quality of life in patients with Tuberous Sclerosis Complex (TSC). *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23(6):801–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.09.006>.
- Rentz AM, Skaliky AM, Liu Z, et al. Tuberous sclerosis complex: a survey of health care resource use and health burden. *Pediatr Neurol*. 2015;52(4):435–41. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.11.013>.
- Fong CY, Ng K, Kong AN, et al. Quality of life of children with tuberous sclerosis complex. *Arch Dis Child*. 2019;104(10):972–8. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316394>.
- Verhoef S, Vrtel R, van Essen T, et al. Somatic mosaicism and clinical variation in tuberous sclerosis complex. *Lancet*. 1995;345(8943):202. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)90213-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)90213-9).
- Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet*. 2001;68(1):64–80. <https://doi.org/10.1086/316951>.
- Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA)-baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):2. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0553-5>.
- Kingswood JC, Bruzzi P, Curatolo P, et al. TOSCA-first international registry to address knowledge gaps in the natural history and management of tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:182. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0182-9>.
- Lu DS, Karas PJ, Krueger DA, Weiner HL. Central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018;178(3):291–8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31647>.
- Cotter JA. An update on the central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex. *Acta Neuropathol*. 2020;139(4):613–24. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02003-1>.
- Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol*. 2015;14(7):733–45. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00069-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00069-1).
- Hinton RB, Prakash A, Romp RL, Krueger DA, Knirans TK. International Tuberous Sclerosis Consensus Group. Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the International Tuberous Sclerosis Consensus Group. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001493. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001493>.
- Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental [Interpretation of SF-36 and SF-12 questionnaires in Spain: physical and mental components]. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(19):726–35. <https://doi.org/10.1157/13121076>.
- Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. Valores poblacionales de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36 [Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36]. *Med Clin (Barc)*. 1998;111(11):410–6.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.