



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**



**UMAE HOSPITAL GENERAL  
GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**REGISTRO: R-2015-3502-40**

**ASOCIACIÓN ENTRE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS NEUROLÓGICAS  
DEL COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA EN RELACIÓN AL TAMAÑO Y  
LOCALIZACIÓN DE TUBEROMAS CORTICALES EN NIÑOS DE LA UMAE DEL  
CMN LA RAZA.**

**Para obtener el título de Neuróloga Pediatra, presenta  
Dra. Luz Elena Armejo Chávez**

**ASESOR DE TESIS**

**Dr. Martín Arturo Silva Ramírez (Neurólogo Pediatra y M.C.)**

**INVESTIGADORES ASOCIADOS:**

**Dra. Adriana Horta Ramírez (Radióloga)**

**Norma Beatriz Méndez Pelayo (Psicóloga)**

**México D.F Julio de 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD.****DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO.**

---

ADSCRIPCIÓN: UMAE HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA".

DIRECCIÓN: AV. JACARANDAS Y VALLEJO S/N. COLONIA LA RAZA.

TELÉFONO: 57 24 59 00 EXT 24428.

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA:****MARÍA CASTRO TARÍN.**

---

ADSCRIPCIÓN: UMAE HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA". NEUROLOGO PEDIATRA.

DIRECCIÓN: AV. JACARANDAS Y VALLEJO S/N. COLONIA LA RAZA.

CORREO: [castrotarinmaria@yahoo.com](mailto:castrotarinmaria@yahoo.com)

TELÉFONO: 57 24 59 00 EXT 23464.

**ASESOR TEMÁTICO Y METODOLÓGICO:****MARTÍN ARTURO SILVA RAMÍREZ.**

---

ADSCRIPCIÓN: UMAE HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA". NEUROLOGO PEDIATRA.

DIRECCIÓN: AV. JACARANDAS Y VALLEJO S/N COLONIA LA RAZA.

CORREO: [neuro\\_marturosilva@yahoo.com](mailto:neuro_marturosilva@yahoo.com)

TELÉFONO: 57 24 59 00 EXT 23464.

**INVESTIGADOR ASOCIADO:****ADRIANA HORTA RAMÍREZ.**

---

ADSCRIPCIÓN: UMAE HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA". RADIOLOGO.

DIRECCIÓN: AV. JACARANDAS Y VALLEJO S/N. COLONIA LA RAZA.

CORREO: [hortaaj@hotmail.com](mailto:hortaaj@hotmail.com)

TELÉFONO: 57 24 59 00 EXT 23416, 23417.

**INVESTIGADOR ASOCIADO:****NORMA BEATRIZ MÉNDEZ PELAYO.**

---

ADSCRIPCIÓN: LICENCIADA EN PSICOLOGÍA Y ESTUDIANTE DE MAESTRÍA EN  
PSICOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, FES  
IZTACALA.

DIRECCIÓN: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, FES IZTACALA.

CORREO: [beatrizpelayo@hotmail.com](mailto:beatrizpelayo@hotmail.com)

TELEFONO: 044 55 1769 6410.

**ALUMNA:****LUZ ELENA ARMEJO CHÁVEZ.**

---

ADSCRIPCIÓN: UMAE HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA". NEUROLOGO PEDIATRA.

DIRECCIÓN: AV. JACARANDAS Y VALLEJO S/N. COLONIA LA RAZA.

CORREO: [luzarmejo@hotmail.com](mailto:luzarmejo@hotmail.com)

TELEFONO: 57 24 59 00 EXT 23464.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios por darme la oportunidad de pertenecer a este mundo y llegar a esta etapa de mi vida, ser Médico Sub-especialista en Neurología Pediatra.

A mi Madre, que es una mujer excepcional, por ser el pilar en mi formación como persona, como hija, como Médico.

A Pablo por su apoyo incondicional a lo largo de mi carrera como profesional de la salud, por confiar siempre en mí.

A mis buenos maestros que han contribuido en mi formación como Médico, especialmente a Mi Tutor de tesis por confiarme este trabajo, por su paciencia y los conocimientos compartidos.

Al Honorable Instituto Mexicano del Seguro Social, que me abrió sus puertas para formarme como Médico Sub-especialista.

“LA PEDIATRIA ES LA ESPECIALIDAD MAS HONESTA, PORQUE LOS NIÑOS SOLO SE ENFERMAN CUANDO EN REALIDAD ESTÁN ENFERMOS Y NO PUEDEN COMUNICARSE CON EL MÉDICO CON PALABRAS CONVENCIONALES, SINO CON SÍNTOMAS CONCRETOS DE ENFERMEDADES REALES”

Gabriel García Márquez.

## RESUMEN

### **ASOCIACIÓN ENTRE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS NEUROLÓGICAS DEL COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA EN RELACION AL TAMAÑO Y LOCALIZACIÓN DE TUBEROMAS CORTICALES EN NIÑOS DE LA UMAE DEL CMN LA RAZA**

#### **INTRODUCCIÓN:**

El Complejo de Esclerosis Tuberosa es una enfermedad genética poco frecuente, autosómica dominante. Dentro de los síndromes neurocutáneos, sólo precedida por la Neurofibromatosis tipo I.

Los genes que se han encontrado habitualmente en esta enfermedad son TSC1 y TSC2. Por lo que, en la actualidad la determinación de los mismos es suficiente para establecer el diagnóstico de la enfermedad. Por otro lado, existen criterios clínicos para determinar el diagnóstico como son: once criterios mayores y 6 criterios menores. El diagnóstico posible, se establece con un criterio mayor o más de dos criterios menores. El diagnóstico definitivo se establece con la determinación genética ó dos criterios mayores, o bien uno mayor con al menos dos criterios menores.

Las lesiones neurológicas son las más estudiadas debido a la morbimortalidad. Los más frecuentes son los tuberomas corticales, los nódulos subependimarios y los astrocitomas subependimarios de células gigantes. Las manifestaciones clínicas: epilepsia, discapacidad intelectual y autismo, pueden estar asociadas como una unidad evolutiva.

**OBJETIVO:** Establecer la asociación entre las manifestaciones clínicas neurológicas del Complejo de Esclerosis Tuberosa con el tamaño y localización de las tuberósidades corticales en niños de la UMAE del CMN La Raza.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Es un estudio transversal descriptivo. La muestra es no probabilística de casos consecutivos. El universo de estudio lo conformaron pacientes de 2 a 16 años de edad, con diagnóstico de Complejo de Esclerosis Tuberosa, que asisten a la consulta externa de Neurología Pediátrica. Se incluyeron: Pacientes de 2 a 16 años con diagnóstico establecido de Complejo de Esclerosis Tuberosa y cuenten con estudio de Resonancia Magnética, así como con carta de consentimiento informado por parte del responsable del menor. No se incluyeron pacientes que no cuenten con tuberomas corticales en el estudio de neuroimagen. Se eliminaron aquéllos con pérdida de la derecho-habiencia, extravío del expediente clínico o radiológico del paciente o decisión de retirarse del estudio. El análisis estadístico descriptivo se realizó mediante frecuencias y porcentajes para variables cualitativas. Para variables cuantitativas se realizó mediante medianas y rangos. Para el análisis inferencial se realizó “Z” para proporciones.

## INDICE

<b>I. RESUMEN</b>	<b>5-6</b>
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	
<b>INTRODUCCIÓN, ANTECEDENTES.</b>	<b>10-29</b>
<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>30</b>
<b>IV. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>31</b>
<b>V. MAGNITUD</b>	<b>31</b>
<b>VI. TRASCENDENCIA</b>	<b>32</b>
<b>VII. VULNERABILIDAD</b>	<b>32</b>
<b>VIII. FACTIBILIDAD</b>	<b>33</b>
<b>IX. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>34</b>
<b>X. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>34</b>
<b>XI. HIPÓTESIS NULA</b>	<b>34</b>
<b>XII. OBJETIVO GENERAL</b>	<b>35</b>
<b>XIII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>35</b>
<b>XIV. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>36</b>
<b>DISEÑO</b>	<b>36</b>
<b>TAMAÑO DE MUESTRA</b>	<b>36</b>
<b>UNIVERSO DE TRABAJO</b>	<b>36</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	<b>37</b>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	<b>37</b>



<b>CRITERIOS DE ELIMINACIÓN</b>	<b>37</b>
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>	<b>38</b>
<b>VARIABLES DE RELEVANCIA</b>	<b>38</b>
<b>OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES</b>	<b>39-40</b>
<b>DEFINICIÓN DE VARIABLES</b>	<b>41-43</b>
<b>CRITERIOS Y ESTRATEGIAS DE TRABAJO CLÍNICO Y DE LABORATORIO</b>	<b>44-45</b>
<b>BASE DE DATOS Y PROGRAMAS COMPUTACIONALES</b>	<b>46</b>
<b>XV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>47</b>
<b>XVI. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD</b>	<b>48</b>
<b>XVII. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>49</b>
<b>XVIII. RESULTADOS</b>	<b>50-60</b>
<b>XIX. DISCUSIÓN</b>	<b>61-65</b>
<b>XX.CONCLUSIONES</b>	<b>66-67</b>
<b>XXI. ANEXOS</b>	<b>68</b>
Anexo 1. Hoja de recolección de datos	<b>68-70</b>
Anexo 2. Consentimiento informado	<b>71-73</b>
Anexo 3: Cronograma de actividades	<b>74</b>
Anexo 4: Criterios para el diagnóstico del Complejo de Esclerosis Tuberosa realizado en el segundo Consenso Internacional del 2012.	<b>75</b>
Anexo 5. Escala de inteligencia para niños de Weschler. WISC-IV	<b>76</b>
Anexo 6.Escala de Battelle	<b>78</b>

Anexo 7. Escala de inteligencia para niños de Weschler. Escala WIPSSI	<b>78</b>
Anexo 8. Clasificación Internacional de Epilepsia (1981)	<b>79</b>
Anexo 9. Genes implicados en el Complejo de Esclerosis Tuberosa	<b>79</b>
Anexo 10. Datos establecidos por el CI-10 y DSM-IV para Autismo	<b>80</b>
Anexo 11. Clasificación de Discapacidad Intelectual por el CI-10 y DSM IV	<b>81</b>
<b>XXII. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>82-90</b>

## **INTRODUCCIÓN:**

### **ASOCIACIÓN ENTRE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS NEUROLÓGICAS DEL COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA EN RELACION AL TAMAÑO Y LOCALIZACIÓN DE TUBEROMAS CORTICALES EN NIÑOS DE LA UMAE DEL CMN LA RAZA.**

El Complejo de Esclerosis Tuberosa es una enfermedad genética poco frecuente, autosómica dominante con un fenotipo o expresión clínica variable. Descrita por Bourneville en 1880 (1,3).

Dentro de sus características principales están: alteración en la migración, diferenciación y proliferación celulares con formación de múltiples tumoraciones benignas llamadas hamartomas. Estos últimos, afectan principalmente piel, encéfalo, riñón, ojo, corazón y pulmón (1,18).

El Complejo de Esclerosis Tuberosa es el trastorno neurocutáneo más frecuente sólo precedido por la Neurofibromatosis tipo 1. Con una incidencia de 5000-10 000 RN vivos, una prevalencia de 1 por cada 20 000 (3). Se considera que en el mundo existen 1 millón de personas afectadas (3) (18). Existen en México alrededor de 15 000 pacientes con el diagnóstico. En relación al Instituto Nacional de geografía y Estadística y la tasa de natalidad calculada se espera el nacimiento de alrededor de 2 millones de mexicanos por año, de los cuales 240 tendrá el Complejo de Esclerosis Tuberosa (19).

En un estudio realizado en el Instituto de Investigación Costarricense, incluidos 42 pacientes menores de 18 años, el 85% de los pacientes cumplieron con todos los criterios diagnósticos (3) Estudios internacionales mencionan mutación de novo en 65-75% (21). De éstas, el 70% se observa el gen TSC2 (21,22). Debe tomarse en cuenta la posibilidad de mosaicismo germinal, el cual está descrito en el 10% de los casos (27). En el estudio costarricense el 8.1% tuvo antecedente familiar de Complejo de Esclerosis Tuberosa y en todos los casos el familiar afectado fue la

madre. En 16% tuvo antecedente familiar de epilepsia. Se sabe que afecta igual a todos los grupos étnicos y su distribución es igual en ambos sexos (3).

Dentro del aspecto genético: Los genes descritos son TSC1 (produce la proteína llamada hamartina) y TSC2 (produce la proteína llamada tuberina) localizados en los cromosomas 9q34 y 16p13 respectivamente. Se sugiere que el fenotipo de los pacientes con mutación en TSC1 es menos severo; sin embargo, es más común la afectación del gen TSC2 (25,26). La mayoría de las mutaciones identificadas son pequeñas. En el 38% de los casos son pequeñas deleciones o inserciones, y en el 50% son mutaciones puntuales (nonsense, splice-site, missense) (38).

Las manifestaciones neurológicas han sido las más estudiadas al intentar establecer una correlación fenotipo-genotipo, habiéndose observado un inicio más temprano de la epilepsia, mayor frecuencia de espasmos infantiles y coeficiente intelectual menor, relacionados con la presencia de un mayor número de tuberosidades corticales en los pacientes con mutación en TSC2 (25,26).

En 1901, Pellazzi inició estudios histopatológicos de las lesiones cerebrales. Macroscópicamente, las tuberosidades aparecen como lesiones que están localizadas en la superficie de los hemisferios cerebrales en el 82-100% de los pacientes con Complejo de Esclerosis Tuberosa y participan directamente en el origen de las crisis (23, 24).

### **Fisiopatología:**

Las proteínas codificadas por el TSC1 y TSC2, hamartina y tuberina, se unen formando un complejo al asociarse físicamente con alta afinidad dando lugar a heterodímeros. Este complejo de hamartina-tuberina modifica síntesis proteica, proliferación, crecimiento, metabolismo, supervivencia de las células y plasticidad sináptica; también se comporta como supresor tumoral actuando sobre la proteína cerebral Rheb, homóloga del RAS, la cual limita activación del complejo mTOR (19, 28).

La inhibición de Rheb lleva a la inactivación de mTOR, lo que define la síntesis proteica y proliferación celular. De manera que al estar activo mTOR permite la progresión de la cascada de señalización, al fosforilar S6K1 y 4e-BP1 con el consecuente incremento en la traducción de proteínas y proliferación celular. El resultado es una proliferación celular descontrolada, diferenciación anormal y formación de neoplasias benignas en diversos órganos (19, 28).

Se han propuesto varias hipótesis para explicar la patogénesis de las lesiones cerebrales del Complejo de Esclerosis Tuberosa: un mecanismo de la tumorigénesis es la inactivación del complejo hamartina-tuberina mediante la fosforilación por diversas cinasas, como ERK (cinasa reguladora de señales extracelulares) que se ha encontrado en astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA) y rabdomioma cardiacos. Otra hipótesis sugiere que el complejo TSC1/TSC2 experimenta inactivación postraducción por acción de la cinasa Akt. Esta cinasa es un efector de la vía P13K (fosfatidil inicitol 3 cinasa) y se sabe que activa la traducción dependiente de mTOR (29). De hecho se piensa que hay interacción funcional del gen TSC1 con estos genes (AKT1 y PLK1 que regulan el equilibrio entre apoptosis y proliferación celular) así como el gen NEFL que regula la proliferación de neurofilamentos. (30,32) Este gen se ha implicado no solo en el origen del Complejo de Esclerosis Tuberosa, sino también en el desarrollo de displasias corticales focales tipo Taylor (31).

El gen TSC2 presenta múltiples interacciones funcionales con factores de transcripción nuclear (FOX1 e YWHAZ) mediadores de proliferación celular y apoptosis (RAP1A, MAPK1, AKT1, AXIn1), catalizadores peptídicos (PAM y UBE3A), marcadores de adhesión celular (PTK2) y reguladores de las vías de fosforilación (GSK3B y RPS6KA1) (30,32).

La enzima mTOR tiene un papel etiopatogénico primordial en las manifestaciones neurológicas clínicas y las anomalías neuropatológicas del Complejo de Esclerosis Tuberosa (30,32). La vía mTOR recibe múltiples informaciones

celulares a través de la insulina y factores de crecimiento insulínico como IGF1 e IGF2. Especial importancia parece revestir la alteración de la sinaptogénesis y del equilibrio entre los mecanismos de inhibición y excitación sináptica que se originan por la interacción funcional anómala entre mTOR y distintas proteínas de la sinaptogénesis, complejo neurexina-neuroliquina y SHANK3 y de la migración y proliferación neuronal- reelina y PTEN. De estos hallazgos ha surgido la idea de que un tratamiento precoz con inhibidores de la vía mTOR, podría modular o revertir el desarrollo de la semiología autista del Complejo de Esclerosis Tuberosa, sobre todo si se realiza el tratamiento médico antes de los 3 años (33,34).

En las tuberosidades corticales está incrementada la excitabilidad de las neuronas; esto modifica la plasticidad sináptica y la expresión de los canales y receptores neuronales, con lo que se alteran los mecanismos excitatorios e inhibitorios neuronales, dando lugar a epilepsia y a los trastornos cognitivos y de conducta que acompañan al Complejo de Esclerosis Tuberosa (19).

Los criterios diagnósticos establecidos en el Segundo Consenso Internacional sobre Complejo de Esclerosis Tuberosa en 2012, realizó cambios con respecto al de 1998, incorporándose el estudio genético, específicamente sobre los genes TSC1 y TSC2 (17, 25, 26). Además como un criterio mayor incluyó displasias corticales. Éstas son referidas a las líneas de migración radial de sustancia blanca y áreas múltiples de displasia cortical focal, además de los tuberomas corticales (17). Los criterios establecidos son los siguientes:

- A) Criterios de diagnóstico genético: la identificación de una mutación patogénica en cualquiera de los genes TSC1 o TSC2
- B) Criterios clínicos: MAYORES: manchas hipomelanómicas (más de 3 de 3-5mm). Angiofibromas (más de 3) o una placa fibrosa cefálica. Fibromas ungueales (más de 2). Placa de Shagreen. Hamartomas retinianos múltiples. Displasias corticales (incluyen tuberosidades y líneas de migración radial en la sustancia blanca cerebral). Nódulos subependimarios. Astrocitoma subependimario de células gigantes.

Rabdomiosarcoma cardíaco. Linfangioleiomiomatosis. Angiomiolipoma renal (más de 2) MENORES. Lesiones cutáneas en confeti. Orificios en el esmalte dental (más de 3). Fibromas intraorales (más de 2). Placa acrómica en la retina. Quistes renales múltiples. Hamartomas no renales.

El diagnóstico posible se establece con un criterio mayor o más de dos criterios menores. El diagnóstico definitivo con dos criterios mayores o bien una mayor con al menos dos criterios menores. La determinación de las mutaciones es independiente de los criterios clínicos, y suficiente para hacer el diagnóstico definitivo. Se sabe que el 10-25% de los pacientes no se logra identificar una mutación por medios convencionales; sin embargo, esto no excluye el diagnóstico (17, 35,36).

Las manifestaciones clínicas del Complejo de Esclerosis Tuberosa, pueden estar presentes en el 12% de los casos al momento del nacimiento. El diagnóstico clínico puede realizarse de manera temprana incluso en el 71% de los pacientes antes de los cinco años (37). Según estudios internacionales, los dos motivos principales de consulta de los afectados por el Complejo de Esclerosis Tuberosa son las crisis epilépticas y las lesiones en la piel (3, 39).

**Las manifestaciones dérmicas**, se presentan de manera general en el 96% de los pacientes (4, 40,41,42): La más característica es una mancha hipomelanómica lanceolada en “hoja de fresno” de tamaño variable, oscilando en cantidad y distribución asimétrica especialmente en glúteos y tronco. Se presenta en el 90% de los pacientes menores de un año. No son patognomónicas y se requieren más de tres para que sea considerado como criterios diagnóstico (17,43).

- Las manchas en confeti son manchas blancas múltiples de 1-2 mm distribuidas en las extremidades. Se observan en el 28% de los pacientes. Se asocian a fenotipos neurocutáneos más graves (44).

- Angiofibromas faciales. Se localizan en forma bilateral y simétrica en áreas centofaciales y tienden a respetar el labio superior. Se hacen aparentes entre los

tres y cinco años de edad. Se observan en cerca del 75% de los pacientes pediátricos (43,44).

- Las placas fibrosas son placas elevadas de color amarillo marrón o de color de la piel. De forma y tamaño variable. Se localizan en la frente y piel cabelluda. Afectan al 20% de los niños. Son más frecuentes en pacientes con mutaciones en TSC2 (44)

- La placa “shagreen” es la tercera manifestación cutánea más frecuente. Son lesiones de textura de piel de naranja. Más frecuentemente localizada en región lumbosacra. Generalmente aparecen en la pubertad (45)

- Los fibromas ungueales o periungueales. Llamados tumores de Koenen. Son considerados patognomónicos. Localizados en pliegues periungueales laterales, son friables y dolorosos (44).

- La Poliosis son áreas de pelo con hipomelanosis en parches predominantes en regiones frontal y occipital (45).

- Manifestaciones orales: los fibromas orales se localizan en encías en el 50% de los casos. Los orificios del esmalte dental se presentan en el 100% de los pacientes (17)

**Lesiones cardiacas:** los rabdomiomas presentes en el 30-45% de los pacientes, son los hamartomas más tempranamente detectables, presentes en el 80% de los recién nacidos y es la única lesión que puede tener una regresión con la edad en el 80% de los pacientes (46). La presencia de un rabdomioma cardiaco se asocia a 75-80% de riesgo de padecer Complejo de Esclerosis Tuberosa. Sólo se encuentran en menos del 0.1% de la población normal. Su localización más común en los ventrículos, interviniendo en la función valvular y ocasionando obstrucción de flujo sanguíneo (17, 47).

**Lesiones oftálmicas:** presentes hasta en 80% de los casos como: astrocitoma retiniano, hamartomas retinianos, áreas acrómicas en la retina. Estos dos últimas



se presentan en el 39% de los pacientes con Complejo de Esclerosis Tuberosa (17, 28,35). Se pueden presentar en personas normales con una incidencia en la población de 1 en 20 000, pero cuando son dos o más astrocitomas retinianos, es específico del Complejo de Esclerosis Tuberosa (6, 48).

**Lesiones renales:** presentes en el 60-80% de los casos. Constituye, después de la neurológica, la segunda causa de morbi-mortalidad (7,49). El angiomiolipoma se encuentra en el 80% de los pacientes. Se presenta desde la primera década de la vida, presentando sintomatología aquellos que son mayores de 4 cm (45). Los angiomiolipomas y los quistes renales se presentan en el 45% y 1 % respectivamente, de los pacientes (4, 41,42).

**Las lesiones pulmonares** (linfangioleiomiomatosis) se observan en la segunda década de la vida. Estudios recientes han identificado que el riesgo para desarrollar estas lesiones se incrementa con la edad. Las mujeres son las más afectadas (17, 39,45). Los cambios quísticos de la linfangioleiomiomatosis se encuentran en el 10-12% de los hombres, pero generalmente son asintomáticos (17, 50,51).

**Las lesiones neurológicas** son las más estudiadas debido a la morbimortalidad secundaria a las mismas en los pacientes con Complejo de Esclerosis Tuberosa. Están presentes en el 90% de los pacientes (4, 40, 41,42). Éstas son ocasionadas por las anomalías neuropatológicas características (3). El Complejo de Esclerosis Tuberosa ocasiona en el sistema nervioso central, alteración en la división celular, diferenciación anómala y descontrol de la migración. Tanto los nódulos subependimarios como los astrocitomas subependimarios de células gigantes son histológicamente similares y relativamente específicos de la enfermedad pero su ausencia no excluye el diagnóstico (17).

**Las lesiones encontradas en sistema nervioso central son:**

-Tuberosidades corticales. Se presentan en el 95% de los pacientes (17). Son producto de un defecto en la migración neuroblástica entre las semanas 7-12 de la

gestación (28,42). Histológicamente la corteza cerebral es displásica, con arborización dentrítica y axonal anormal, los astrocitos son dismórficos gigantes con zonas de gliosis y desmielinización (28). Dentro de los nuevos criterios diagnósticos se incluyen displasias corticales, incluyéndose las áreas múltiples de displasias corticales focales (17). Se han identificado en fetos de 20 semanas de gestación y persisten durante toda la vida (7, 24). Histológicamente la corteza cerebral que circunda las tuberosidades es displásica y es ésta la causa del sustrato de la epileptogénesis en el 75% de los casos, en función del número y la localización de las mismas, ya que se ha demostrado que aumentan la excitabilidad ligada al NMDA y una disminución de la inhibición ligada al GABA (52, 56). La discapacidad intelectual y trastorno de la conducta son atribuidos también a ellos. Las tuberosidades hacen prominencia en las circunvoluciones y son más firmes, suaves y pálidas que la corteza circundante no afectada, variando en número, tamaño, localización y apariencia en la resonancia magnética (7). Considerando el tamaño y de acuerdo al estudio publicado por parte de Castroviejo y cols. en el Hospital Universitario de Madrid, España en el año 2012, se consideraron voluminosos a aquéllos que se extienden al menos por un lóbulo cerebral, seguidos de un tamaño en promedio grandes, en los cuales, el diámetro superior es mayor de 3 cm, pero inferior al de un lóbulo cerebral y los de tamaño en promedio pequeñas con diámetro inferior a 3 cm (7).

Varios estudios sugieren una asociación entre los hallazgos aportados por resonancia magnética en el cerebro, que atañen especialmente: número y localización de las tuberosidades, función cognitiva, presencia de crisis, (especialmente espasmos infantiles) y edad de comienzo de las mismas. Sin embargo pocos trabajos están relacionados con la severidad de las alteraciones neurológicas, el tamaño de las tuberosidades y en menor grado, una determinación de la localización de las mismas y la relación entre la actividad de las tuberosidades, epilepsia y función cognitiva; así como el intervalo transcurrido entre el comienzo de las crisis y el inicio del tratamiento (7). Goodman et al. concluyen que la severidad de la disfunción cerebral es medida por la cantidad de

tuberosidades, asociación encontrada estadísticamente significativa, considerándolo como biomarcador de la disfunción cerebral en pacientes con el Complejo de Esclerosis Tuberosa (10).

-Bandas heterotópicas. Se observa en 20-30% de los pacientes. Representan células neuronales y glias detenidas a lo largo de la migración (45)

-Nódulos subependimarios. Presentes en el 95% de los pacientes. Histológicamente son hamartomas formados de astrocitos displásicos y células gigantes que tienden a calcificarse. Localizados en ventrículos laterales y tercer ventrículo (45). Se considera que el 10% de los nódulos subependimarios se transformará en astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA) (14) entre la adolescencia y los 20 años (17, 53). Para considerar a esta lesión como nódulo subependimario debe medir menos de 10 mm de diámetro. Lesiones mayores de 10 mm o más de 5 mm de crecimiento de la imagen inicial, es considerada SEGA (15,54). En estudios por inmunohistoquímica se han encontrado hiperactivación aberrante de la vía mTOR, alta inmunorreactividad para la fosforilación de la isoforma S6K, S6, 4E-BP1 y abundante expresión del factor de crecimiento endotelial (13).

-Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes (SEGA). Aparece en el 5-15% de los pacientes con Complejo de Esclerosis Tuberosa. El 80% son detectados prenatalmente o al nacimiento (17,53). Los SEGA son tumores benignos de crecimiento lento, diagnosticados típicamente entre los 5-10 años (39,59). Los SEGA son hamartomas glioneurales formados durante la embriogénesis que presentan una disrupción en la corteza normal (9). Los SEGA pueden invadir localmente el tejido cerebral circundante y ser causa de disfunción neurológica focal y progresiva. Los SEGA suelen ser únicos, aunque en el 21% suelen ser bilaterales. Más comunes en niños, con localización más común en el ventrículo lateral izquierdo. (19, 42,50,55). Son tumores de células astrocíticas de bajo grado de malignidad y se considera que se desarrollan a partir de los nódulos subependimarios, siendo los factores de riesgo para que eso suceda: tamaño

entre 5-10mm, calcificación incompleta y localizados próximos al agujero de Monro (57,58). Pueden permanecer asintomáticos por años pero debido a su crecimiento, localización o sangrado, obstruyen el sistema ventricular produciendo incremento de la presión intracraneal por hidrocefalia. (19, 42, 50, 55). Por lo tanto, representan una importante causa de morbimortalidad, dado el riesgo de muerte súbita por hidrocefalia aguda (2,60,61). Los SEGA son responsables en un 25% del incremento de la mortalidad en pacientes con Complejo de Esclerosis Tuberosa. Suelen ser más frecuentes en niños (30%) en comparación con las niñas (10%) (50). En un estudio realizado en la Universidad de Utrecht se investigaron varias manifestaciones de la enfermedad en pacientes con Complejo de Esclerosis Tuberosa. Se identificó SEGA en 23 de 105 pacientes varones y en 20 de 109 pacientes mujeres (4)

Los SEGA se muestran en TC como lesiones isodensas o hiperdensas a lo largo de la superficie subependimaria de los ventrículos laterales con reforzamiento tras la infusión del medio de contraste (19, 62). En RM son lesiones tumorales isointensas en T1 e hiperintensas en T2. La espectroscopía muestra aumento de la relación colina/creatina y disminución de la relación N-acetilaspártato/creatina (19, 62).

Otros de los hallazgos a nivel de SNC menos comunes son: agenesia de cuerpo calloso, calcificaciones en cerebelo, hipoplasia o agenesia de vermis cerebeloso y malformación de Chiari. (19)

**Las manifestaciones del Complejo de Esclerosis Tuberosa, derivadas de las lesiones del encéfalo son las siguientes:**

- Epilepsia: es la más común, presente en el 80-90% de los pacientes y hasta en el 6% puede preceder a otros síntomas de la enfermedad (37). El 80% de los pacientes experimenta su primera crisis antes de los 3 años de edad (63), como así lo demuestra el estudio realizado por Castroviejo cols. en el Hospital Universitario en Madrid, España. Además evidenciaron que la mayoría de las crisis más comunes son parciales motoras, siendo

destacable la evolución hacia Síndrome de West. Sin embargo, no es un Síndrome de West típico, porque los espasmos son asimétricos y pueden precederse de crisis parciales. Durante la fase activa de los espasmo también puede haber crisis parciales (2, 4, 7, 41,42,71). Rara vez se objetiva una hirsarritmia típica en el electroencefalograma, siendo más frecuente un patrón multifocal (4, 41, 42, 71).

En el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida se realizó un estudio en 12 pacientes con criterios diagnósticos de Complejo de Esclerosis Tuberosa, obteniéndose que 10 niños (83%) fueron epilépticos. De éstos 10, el 50% cursó con epilepsia de difícil control, 60% tuvo crisis parciales y 40% generalizadas. El 100% mostró alteraciones electroencefalografías, 30% con patrón hirsarítmico (20).

El 60% de los pacientes desarrollará encefalopatía epiléptica tipo Síndrome de West o Lennox-Gastaut (63). Debido a que en un inicio pueden pasar las crisis epilépticas desapercibidas, el diagnóstico se establece tardíamente. Un adecuado tratamiento puede evitar la evolución hacia una epilepsia de difícil control por lo que ha surgido la iniciativa de realizar de manera precoz video-electroencefalograma para evitar la evolución hacia una encefalopatía epiléptica (2, 19). Además se ha observado que los pacientes con mutación en el gen TSC2, se asocian a formas más graves de la epilepsia y menor coeficiente intelectual y mayor número de túberes corticales con respecto a las mutaciones del gen TSC1 (2, 37,59). Un estudio reciente reportó la posibilidad de alteraciones en los circuitos inhibidores gabaérgicos en pacientes sin tuberosidades corticales. Siguiendo la misma línea de investigaciones, en animales han reportado sinapsis excitatorias exageradas (13).

- Discapacidad intelectual, que sustituye al término de retraso mental de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud y la Clasificación Internacional de enfermedades (16). Está presente en los pacientes con

Complejo de Esclerosis Tuberosa con expresión y severidad variable: se presenta del 40-70% de los pacientes; 55% de los pacientes tendrá un coeficiente intelectual normal, 14% de los pacientes tendrá una discapacidad intelectual grave y en el 30.5% una discapacidad intelectual profunda (14, 65). En relación al número de tuberosidades, de su localización frontotemporal y epilepsia de inicio en el primer año de vida (19, 59). Sin embargo, no sólo las tuberosidades son la causa del deterioro intelectual, sino que el deterioro cognitivo y las manifestaciones psiquiátricas pueden ser independientes ya que los efectos de la mutación en TSC1 y TSC2 causan disfunción en la integración, conectividad y plasticidad (15, 66). Ésta hipótesis sugiere la intervención de factores como defectos en la conectividad y función bioquímica de las sinapsis, siendo esto consecuencia de la alteración de la vía mTOR junto con el deterioro social en el autismo, por lo que, de acuerdo a ésta hipótesis se espera mejoría con el tratamiento a base de inhibidores de la vía mTOR (15, 67). Considerando el tipo de mutación, se considera que ante mutación en el gen TSC2 la discapacidad intelectual es peor comparado con la mutación en el gen TSC1 con una “p” menor de 0.007 (11). Tiene sentido decir que mientras más afección tenga el cerebro, hay más la probabilidad de tener problemas; sin embargo, pocos, algunos o sólo un túber cortical puede perjudicar la función cerebral y el desarrollo de una persona (5). Estudios realizados en animales sugieren limitación en la arborización de las dendritas así como conectividad aberrante (15, 68).

Para la valoración de la discapacidad intelectual en los niños de 6 años a 16 años con 11 meses se utiliza a nivel internacional la escala Wechsler de Inteligencia para niños-Cuarta Edición (WISC-IV). Proporciona sub-pruebas y puntuaciones compuestas que representan el funcionamiento intelectual en dominios cognoscitivos específicos, así como una puntuación compuesta que representa la capacidad intelectual general. El WISC-IV está constituido de 15 sub-pruebas, las cuales son: diseño de cubos, semejanzas, retención

de dígitos, conceptos de dibujos, claves, vocabulario, sucesión de números y letras, matrices, comprensión, búsqueda de símbolos, figuras incompletas, registros, información, aritmética y palabras en contexto. Además de la evaluación individual, el WISC-IV puede emplearse con propósitos de investigación. La valoración de las capacidades cognitivas establece un mayor conocimiento acerca de la manera en que los niños adquieren y demuestran las funciones intelectuales. Un técnico entrenado puede aplicar las sub-pruebas y calificar y el individuo con capacitación apropiada será quien interprete los resultados (18, 69).

Para los niños desde los 2 años y 6 meses hasta 7 años y 3 meses, se emplea la escala WPPSI. Este rango de edad se divide en dos etapas (2 años a 3 años con 11 meses y 4 años a 7 años con 3 meses), en cada una de las cuales se aplica una batería de pruebas diferente. La prueba incluye cuadernillos de anotación independientes para cada etapa. A pesar de que esta prueba ofrece, ya a esta edad, un coeficiente intelectual total, el valor obtenido debe entenderse como el punto de desarrollo en el que se encuentra el niño en ese momento y en las áreas exploradas, comparándolo con los niños de su misma edad. Esta prueba es un gran aliado para la detección precoz de disfunciones cognitivas. Ofrece un **C.I. Verbal (CIV)**, un **C.I. Manipulativo (CIM)** y una puntuación global o general **C.I. Total (CIT)**. No obstante, una de las novedades principales, es que se incluye un índice de Lenguaje General (LG) y, en la etapa de mayor edad, un índice de Velocidad de Procesamiento (VP).

Todos estos índices de CI están expresados en puntuaciones típicas que se distribuyen con media de 100 y desviación típica de 15 como es habitual en las escalas Wechsler.

En cada una de las dos etapas de edad, los diferentes tests (o subescalas) del WPPSI-III, se clasifican como principales, complementarios u opcionales. Los principales son aquellos que resultan imprescindibles para

el cálculo de los CIM, CIV y CIT, si bien, en algunos casos, pueden sustituirse por uno complementario según las indicaciones de las columnas en tabla de resultado (16, 69).

La escala de desarrollo de Battelle es utilizada para evaluar las habilidades fundamentales del desarrollo en niños con edades desde el nacimiento hasta los 8 años, integrada por 341 ítems agrupados en 5 áreas: personal/social, adaptativa, motora, comunicación y cognitiva.

- Trastorno del espectro autista. Se presenta en el 20-60% de los casos, en relación a la localización de las tuberosidades, ya que en regiones frontotemporales y cerebelosas se relacionan con disfunción en áreas de asociación (70). Es más frecuente cuando la mutación es en TS2 que en TS1. Así mismo en estudios neuropatológicos y de neuroimagen las áreas en las que con mayor frecuencia hay alteraciones, son los lóbulos frontales, la amígdala y el cerebelo (16). Los principales factores de riesgo para el desarrollo de autismo son: deterioro cognitivo, las convulsiones (concretamente los espasmos infantiles), elevado número de tuberosidades y su localización frontal (2, 33,71). Este dato se contrapone con la opinión de García Peñas JJ y Curatolo P. en que la localización temporal derecha es más determinante (74,75).

Las alteraciones del neuro-desarrollo en el Complejo de Esclerosis Tuberosa, principalmente autismo, se minimizan con un temprano control de la epilepsia. Esto se debe a que las crisis epilépticas interfieren con la maduración de las funciones cognitivas y con el desarrollo del cerebro social, en relación con que durante la ontogénesis del sistema nervioso central, determinadas áreas cerebrales maduran cronológicamente antes que otras, obedeciendo a un programa genéticamente determinado (2, 33, 71). Si este proceso madurativo es interferido por un fenómeno epileptógeno, las consecuencias pueden ser graves para la consolidación



de las funciones cognitivas emergentes, en un período crítico del neurodesarrollo, como son los dos primeros años de vida (4).

Considerando la presencia de un deterioro precoz en el circuito del cerebro social, una de las causas establecidas esta en relación a la localización de los tuberomas corticales en lóbulos temporal y frontal que ocasionan disrupción anatómica y funcional del circuito límbico que es básico en el desarrollo del cerebro social (4, 73,74). Debido a la alta frecuencia con que los pacientes con Complejo de Esclerosis Tuberosa presentan convulsiones y autismo, es importante realizar exámenes completos en pacientes con epilepsia y autismo para descartar el diagnóstico de Complejo de Esclerosis Tuberosa (3). Es lo que se ha llamado el binomio bidireccional: autismo-epilepsia (4). Ya que de acuerdo un estudio realizado en la Universidad de Goteborg en Suiza, se encontró que alrededor del 9% de los niños autistas mostraron Complejo de Esclerosis Tuberosa (6,49).

Los criterios diagnósticos para el autismo, están basados en el DSM IV estableciéndose tres apartados: alteraciones de la interacción social, alteración del aspecto cualitativo de la comunicación y Patrones de comportamiento, intereses y actividades restringidos, repetitivos y estereotipados (16).

- Otros síntomas frecuentes fueron: insomnio, apnea del sueño, síndrome de piernas inquietas, somnolencia diurna, depresión, alteraciones específicas en la atención, conducta, lenguaje, memoria o habilidades ejecutivas (2, 24).

De acuerdo a conclusiones publicadas por El Hospital Universitario en Madrid, España se considera que el tamaño de las tuberoidades corticales es la alteración más importante de las que se asocian a las secuelas más severas del Complejo de Esclerosis Tuberosa. Coincide de manera general con datos previos descritos en la literatura, que son las manifestaciones neurológicas, las que determinan más morbi-mortalidad (7, 17).

Hay autores que han sugerido la presencia de 7 tuberosidades como alto riesgo para presentar espasmos infantiles y afectación intelectual (7,76), mientras que otros han determinado 10 tuberosidades para causar crisis epilépticas y retraso mental (7,77). Sin embargo, el estudio clínico-radiológico-genético de Sandra L. Davora et al. que incluyó 244 pacientes, no se pudo comprobar la relación entre el número de tuberosidades y retraso mental, pues las manifestaciones clínicas fueron similares, sin haber correlación con las características radiológicas, estableciéndose una “p” estadísticamente significativa ( $p=0.002$ ). En este mismo estudio se evidenció que en los pacientes con mutación en el gen TSC2 tuvo mayor cantidad de tuberosidades corticales, en comparación con los pacientes con mutación en el gen TSC1 (6.7 vs 1.7) con una  $p=0.0002$  (7, 11).

- Hipertensión intracraneal por hidrocefalia. Es una complicación frecuente en paciente con SEGA por obstrucción de uno de los orificios de Monro (59).

### **Alternativas de tratamiento para Complejo de Esclerosis Tuberosa**

La finalidad del tratamiento con fármacos antiepilépticos, que son el pilar fundamental, consiste en controlar las crisis para conseguir un desarrollo cognitivo y comportamiento óptimo que asegure la calidad de vida de los pacientes (2, 64). Dentro de los fármacos antiepilépticos, se considera que, debido a la disminución de la inhibición ligada al GABA, existente en esta entidad, la vigabatrina como fármaco de elección para los espasmos infantiles y también para las crisis parciales (2,78,79,80). Se considera que los pacientes tratados con vigabatrina responden en el 80-100% y en un 75% de los pacientes quedan libre de crisis; sin embargo presentar recurrencia a los 2-5 años en el 25-50% de los casos (4, 79,80). Otros antiepilépticos con el mismo mecanismo de acción son el topiramato y la carbamazepina. Por otro lado, son considerados los esteroides como tratamiento de segunda línea (2, 80). Algunos autores consideran iniciar con

fármacos antiepilépticos ante la evidencia de trazo epileptiforme en el electroencefalograma aunque no se presenten manifestaciones clínicas de crisis epilépticas (2). Entre otras alternativas para los pacientes con epilepsia refractaria, se encuentran la dieta cetogénica, considerando que el 85-92% de los pacientes responden. La estimulación del nervio vago, considerando un 70% de respondedores (4, 24, 81). De acuerdo al estudio realizado por la terapia con estimulación del nervio vago consigue una reducción de más del 90% en la frecuencia global de las crisis en el 50% de los tratados, con mejoría en las escalas de calidad de vida hasta en el 70-75% por lo que es potencialmente útil en los niños con autismo y epilepsia cuando no son candidatos para epilepsia (4,56,83)

Con respecto a la cirugía para epilepsia se han ampliado las indicaciones en un 40-80% de los pacientes refractarios, dada la mejoría evidente que se obtiene en las escalas neurocognitivas y conductuales así como mejoría llamativa en las escalas de calidad de vida. La cirugía para extirpación de tuberosidades corticales está contemplada en la literatura, pues ofrece beneficios en pacientes seleccionados. En la actualidad se excluyen pacientes con epilepsia multifocal, tuberomas múltiples y encefalopatía epiléptica (4, 82,83).

Los mejores candidatos que quedan libres de crisis en el 90% son aquellos niños con un solo tipo de crisis, evidente correlación entre la actividad crítica del electroencefalograma y el tuberoma cortical, buena definición del hipometabolismo focal en la tomografía con emisión de positrones cerebral y ausencia de deterioro neurocognitivo evolutivo (4, 56,83).

En el meta-análisis realizado por Jansen et al., sobre cirugía de epilepsia en el Complejo de Esclerosis Tuberosa, concluye que es fundamental tomar una decisión precoz de cirugía antes de que aparezca deterioro cognitivo y social, aprovechando la denominada “ventana terapéutica” que son los niños menores de 2 años, sobre todo aquellos niños con datos clínicos y de neuroimagen con alto riesgo potencial de autismo evolutivo y principalmente, en aquellos casos con

tuberomas sobre el lóbulo temporal y frontal (4,56,85). Siendo las de localización en corteza rolándica y prerrolándica, las que tienen mayor riesgo de secuelas motoras y sensitivas (7). Considerando la mejoría de la epilepsia, por una reorganización de la función cortical o porque las tuberosidades no contienen una función específica. Estudios con electrocorticografía han reportado que la epileptogénesis de las tuberosidades es causada por la perturbación o anormal desarrollo de la corteza cerebral colindante que por la propia tuberosidad (7,8) y en base a ello hay técnicas quirúrgicas que resecan un área circundante a la tuberosidad (12).

Es conocido que el 40% de los pacientes no responden a cirugía y en estos pacientes es necesario considerar puentes terapéuticos; es decir, diseñar tratamientos con dieta cetogénica, estimulación de nervio vago o fármacos inhibidores de la vía mTOR, hasta que se considere una segunda cirugía (4, 56,83).

Farmacoterapia con inhibidores de la vía mTOR. La Rapamicina (sirulimus), RAD001 (everolimus) y CCI-779 (tensirolimus) (19). Estos medicamentos tienen probablemente propiedades antiepilépticas ya que afectan la síntesis y densidad de los receptores de glutamato, morfología de las dendritas y los canales dependientes de potasio (19).

El sirulimus inicialmente utilizado como antifúngico posteriormente se identifica sus propiedades antiproliferativas e inmunosupresoras (28). Estudios han mostrado evidencias de la eficacia del tratamiento con sirolimus en paciente con SEGA, afirmando la involución de la lesión a más de 30% a los 4 meses de tratamiento con consecuencias positivas en las manifestaciones epilépticas a los 6 meses del tratamiento (4). Hay reporte de un caso de recurrencia de SEGA al suspender el medicamento (18).

Everolimus es estructuralmente semejante a sirolimus pero con mayor estabilidad y solubilidad y con farmacocinética más favorable (42,62). Recientemente

aprobado en el 2010, por la FDA para pacientes con Complejo de Esclerosis Tuberosa (9, 18). Por lo que se ha postulado que los astrocitomas subependimarios de células gigantes, al igual que los demás tumores, responden a los inhibidores de la vía mTOR con una reducción en el tamaño y consecuentemente mejor control de las crisis. (2,86). Estos agentes forman un complejo uniéndose a la proteína intracelular FK506, la cual se une a la vía mTOR inhibiéndose la cascada de señalización. El complejo formado evita la fosforilación por mTOR de dos proteínas que participan en la regulación del ciclo celular, la actividad glucolítica, la angiogénesis, el crecimiento celular, regulación positiva de sinaptogénesis y plasticidad sináptica y un equilibrio en los mecanismos de proliferación y apoptosis (3,64,87).

Como todos los medicamentos, los inhibidores de la vía mTOR causan efectos adversos siendo el más importante la inmunosupresión, considerada en el 49% de los pacientes, lo que puede ser causa de disminución de la dosis o suspensión del medicamento (9).

Otros importantes mecanismos de acción son el efecto antitumoral y la capacidad de reducir la expresión de los procesos angiogénicos, a través del factor de crecimiento endotelial que promueve la neovascularización e incrementa el crecimiento y el desarrollo de tumores sólidos (88).

Everolimus reduce el volumen del SEGA e impide su crecimiento. Estudios doble ciego han demostrado que la inhibición de la vía mTOR se ha asociado a la disminución y mejoría de las manifestaciones de Complejo de Esclerosis Tuberosa, especialmente reducción en el tamaño de los SEGA (evidencia clase I), angiomiolipomas (Evidencia clase II) (42,62)

El estudio fase III, doble ciego EXIST-1 demostró la reducción de más de 50% en el tamaño del SEGA en más de 35% de los pacientes en comparación con el 0% utilizando placebo (42,89).

En un estudio llevado a cabo por Krueger y colaboradores, el uso de everolimus se asoció con una disminución estadísticamente significativa en el tamaño de SEGA a seis meses de administración, reduciéndolo al menos en un 30-75% de los pacientes, en el 32% de los casos la disminución fue igual o superior al 50% (62). Dando seguimiento al estudio anterior, se continuo y se concluyó a 4 años de su inicio (agosto 2009-junio 2013) reportándose las siguientes conclusiones: después del tratamiento con everolimus por 9.6 meses, 27 (35%) de 78 pacientes tuvieron una reducción del 50% en el volumen del SEGA comparado con el grupo placebo, entendiéndose como un resultado estadísticamente significativo con una P menor de 0.0001 (18). Con everolimus los estudios mostraron la eficacia del tratamiento con reducción en el tamaño a más de 30% a los 24 meses de tratamiento sin mostrar recidiva de la misma con seguimiento a 3 años (9).

Cirugía: SEGA ha sido constituido en la resección quirúrgica y colocación del sistema de derivación ventrículo peritoneal para el manejo de la hidrocefalia. El tratamiento quirúrgico temprano con resección de las lesiones pequeñas ofrece excelentes resultados, mientras que en tumores grandes, la resección completa se logra solo en el 66% de los casos (89).

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

El Complejo de Esclerosis Tuberosa es un trastorno neurocutáneo autosómico dominante con una incidencia de 5000-10,000 RN vivos.

Las proteínas codificadas por los genes TSC1 y TSC2, hamartina y tuberina, se unen formando un complejo, que actúa inhibiendo la actividad de la vía mTOR, que regula funciones como síntesis proteica, proliferación, crecimiento, metabolismo y supervivencia de las células así como plasticidad sináptica.

En la expresión clínica destaca el desarrollo de tumoraciones en diversos órganos del cuerpo, incluyéndose el sistema nervioso central.

En las tuberosidades corticales está incrementada la excitabilidad de las neuronas; esto modifica la plasticidad sináptica y la expresión de los canales y receptores neuronales, con lo que se alteran los mecanismos excitatorios e inhibitorios neuronales, dando lugar a epilepsia y a los trastornos cognitivos y de conducta que acompañan al Complejo de Esclerosis Tuberosa. Se ha descrito una relación estrecha entre la epilepsia de difícil control con el deterioro cognitivo de los pacientes; sin embargo, resulta importante determinar la relación de otras manifestaciones clínicas, asociadas o no a epilepsia como factores de riesgo para desarrollar deterioro cognitivo. Y además, identificar si la localización y el tamaño de los túberomas corticales se correlacionan o no con la severidad de las manifestaciones clínicas.

Tanto la epilepsia de difícil control que resulta en un factor de riesgo para desarrollar discapacidad intelectual, como el autismo, son determinantes en el deterioro de la calidad de vida del paciente y de su familia. Por lo que es importante reconocer tempranamente, en base a las características clínicas, la evolución de la enfermedad al inicio de la epilepsia, y su progresión a discapacidad intelectual, así como su asociación con autismo. Para que de esa manera se generen las acciones pertinentes para el apoyo temprano al paciente.

**JUSTIFICACIÓN:**

Existen en México alrededor de 15 000 pacientes con diagnóstico de Complejo de Esclerosis Tuberosa. El Instituto Nacional de geografía y Estadística informa que la tasa de natalidad calculada se espera de 2 millones de mexicanos por año, de los cuales 240 tendrá el Complejo de Esclerosis Tuberosa.

Dentro del espectro de manifestaciones clínicas que tiene esta enfermedad están la discapacidad intelectual en asociación estrecha con la epilepsia y ésta en correlación con las tumoraciones en sistema nervioso central; por lo que, se busca establecer una asociación entre el tamaño y localización de estas tumoraciones como factores determinantes en la severidad de las manifestaciones clínicas neurológicas en los niños diagnosticados con Complejo de Esclerosis tuberosa.

**MAGNITUD:**

El Complejo de Esclerosis Tuberosa es una patología que dentro de los síndromes neurocutáneos es el más común, sólo precedido por la neurofibromatosis tipo I, con una incidencia de 5,000-10,000 recién nacidos vivos, y de estos pacientes se espera tengan discapacidad intelectual el 30-40%, epilepsia el 90% y autismo en un 20-60 %. En el contexto de las manifestaciones clínicas, se considera que son una vía de consecuencia al tamaño y localización de las tuberomas corticales. En el presente estudio se establecerá la asociación del tamaño y localización de los tuberomas corticales con las manifestaciones clínicas neurológicas. Por lo que, se considera de trascendencia, realizar este protocolo de estudio en el Hospital



General Gaudencio González Garza, del CMN La Raza, sede de referencia con una amplia población de pacientes pediátricos.

### **TRASCENDENCIA:**

Siendo nuestro hospital un centro de referencia con una gran población a quien se presta atención médica, no tenemos un estudio previo que determine la asociación de las manifestaciones clínicas neurológicas y gravedad de las mismas con el tamaño y localización de los tuberomas corticales.

### **VULNERABILIDAD:**

El Complejo de Esclerosis Tuberosa es el segundo en frecuencia dentro de los síndromes neurocutáneos, cuyas características clínicas que con mayor frecuencia requieren atención médica son: las manifestaciones dérmicas y la crisis epilépticas. Las manifestaciones dérmicas se presentan en el 90% de los pacientes, incluso desde el nacimiento. Es importante pensar o sospechar en el diagnóstico ante la evidencia de los signos dérmicos que son los más tempranos para el inicio del abordaje diagnóstico y establecer un tratamiento temprano y de esta manera intentar detener el progreso de las manifestaciones neurológicas que son las responsables de mayor morbimortalidad. En base a ello, incidir indirectamente en una mejor calidad de vida para el paciente y para la familia en general. Considerando que las manifestaciones neurológicas pudieran estar en relación con el tamaño y la localización de las tuberósidades corticales, en la imagen de resonancia magnética, dicho estudio forma parte del abordaje necesario de un paciente con Complejo de Esclerosis Tuberosa.

**FACTIBILIDAD:**

Se cuenta con los pacientes dentro de la edad pediátrica y el personal especialista altamente capacitado: Neurólogos Pediatras, Neuropsicólogos y Radiólogos con disposición. Además, se cuenta con espacio físico para llevar a cabo el presente estudio, dentro de las instalaciones del Hospital General Gaudencio González Garza.

**PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Existe asociación entre las manifestaciones clínicas neurológicas de pacientes con Complejo Esclerosis Tuberosa y el tamaño y localización de los tuberomas corticales?

**HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN:**

Existe asociación entre las manifestaciones clínicas neurológicas del Complejo de Esclerosis Tuberosa con el tamaño y localización de los tuberomas corticales en niños de la UMAE del CMN La Raza

**HIPÓTESIS NULA:**

No hay asociación entre las manifestaciones clínicas neurológicas del Complejo de Esclerosis Tuberosa con el tamaño y localización de los tuberomas corticales en niños de la UMAE del CMN La Raza

**OBJETIVO GENERAL:**

Establecer la asociación entre las manifestaciones clínicas neurológicas del Complejo de Esclerosis Tuberosa con el tamaño y localización de los tuberomas corticales en niños de la UMAE del CMN La Raza.

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Describir la edad de presentación de las manifestaciones neurológicas del Complejo de Esclerosis Tuberosa, específicamente epilepsia, retraso mental y autismo.
- Determinar el coeficiente intelectual de los pacientes con diagnóstico de Complejo de Esclerosis Tuberosa y utilizando los criterios del DSM-IV, establecer el grado de discapacidad Intelectual en ellos.
- Mencionar los diferentes fármacos antiepilépticos administrados en los pacientes con epilepsia sintomática secundaria a Complejo de Esclerosis tuberosa.

**MATERIAL Y MÉTODOS:**

**DISEÑO DE ESTUDIO:** Transversal, descriptivo, prospectivo, analítico.

**TAMAÑO DE MUESTRA:** Muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se incluyeron los expedientes de todos los pacientes que acudieron a la consulta externa de neurología pediátrica del 2012 al 2015.

**UNIVERSO DE ESTUDIO:**

- Pacientes en edad pediátrica de 2-16 años (considerado este rango de edad para ajuste de las pruebas validadas para la determinación del coeficiente intelectual), con diagnóstico de Complejo de Esclerosis Tuberosa, mismo realizado de acuerdo con los criterios establecidos por El Segundo Consenso Internacional sobre Complejo de Esclerosis Tuberosa realizado en 2012.
- Pacientes que asistieron a la consulta externa de Neurología Pediátrica.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes en edad pediátrica de 2 a 16 años.
- Diagnóstico establecido de Complejo de Esclerosis Tuberosa de acuerdo a criterios del Segundo Consenso Internacional del Complejo de Esclerosis Tuberosa realizado en 2012.
- Contar con estudio de Resonancia Magnética: en nuestra Hospital se cuenta Resonador de 0.3 teslas, incluyéndose cortes coronales, axiales y sagitales en secuencia ponderada en T1 y T2 así como utilizando Gadolinio
- Tener consentimiento informado por parte del responsable del menor.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- No contar con tuberomas corticales en el estudio de neuroimagen.

**CRITERIOS ELIMINACIÓN:**

- Pérdida de la derechohabencia del paciente
- Extravío del expediente clínico o radiológico del paciente
- Decisión del paciente de retirarse del estudio

**VARIABLE INDEPEDIENTE:**

- Tuberoma cortical (localización y tamaño)

**VARIABLES DE RELEVANCIA:**

- Edad
- Género
- Epilepsia
- Tipo de crisis convulsivas
- Autismo
- Retraso mental
- Manifestaciones dérmicas
- Manifestaciones cardiacas
- Manifestaciones renales
- Manifestaciones pulmonares
- Resonancia magnética
- Electroencefalograma

**OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:**

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>UNIDAD DE MEDICIÓN</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>
Tuberomas corticales (Localización)	Cualitativa	Nominal politómica	Localización en lóbulos cerebrales	1.Lóbulo Frontal 2.Lóbulo temporal 3.Lóbulo parietal 4. Lóbulo Occipital 5. Cerebelo
Tuberomas corticales (Tamaño)	Cualitativa	Ordinal	Tamaño de acuerdo a la Clasificación de Pascual Castroviejo (7)	1.Voluminoso: se extienden al menos por un lóbulo cerebral  2.Tamaño en promedio grandes: diámetro superior de 3 cm, pero inferior al de un lóbulo cerebral  3.Tamaño en promedio pequeñas: diámetro inferior a 3 cm
Nódulos subependimarios	Cuantitativo	Discreta	Localización y tamaño	1.Ventrículos laterales 2.Tercer ventrículo
SEGA	Cualitativo	Nominal	Localización	1.Agujero de Monro 2. Tercer Ventrículo
Electroencefalograma	Cualitativo	Nominal	Actividad epileptiforme	1.Actividad generalizada  2.Actividad focal
Edad	Cualitativa	Ordinal	Grupo etario	1.Lactante 2.Preescolar



				3.Escolar 4.Adolescente
Género	Cualitativa	Nominal	Uno u otro género	1.Masculino 2.Femenino
Antiepilépticos	Cualitativa	Ordinal	Si /No	1.Monoterapia 2.Politerapia
Discapacidad intelectual	Cualitativa	Ordinal	Escala de Inteligencia Wechsler para Niños (WISC IV para niños de 6 años a 16 años con 11 meses y WPPSI para niños de 2-6 años)(69)	1.Leve 2. Moderado 3.Severo 4.Profundo
Epilepsia	Cualitativa	Nominal	Si/No	Tiene o no tiene epilepsia
Tipo de crisis epilépticas	Cualitativo	Nominal politómica	Si/No	1.Parciales: simples y complejas 2. Generalizadas: tónicas. Clónicas, mioclónicas (Anexo 6)
Autismo	Cualitativa	Nominal	Si/No	1.Primario 2.Secundario
Manifestaciones dérmicas	cualitativa	Nominal politómica	Si/No	1.Angiofibromas faciales 2.Manchas hipocrómicas 3.Placa de Chagreen 4.Fibromas ungueales
Manifestaciones cardíacas	Cualitativa	Nominal	Si/No	Rabdomiomas
Manifestaciones renales	Cualitativa	Nominal	Si/No	1.Angiomiolipoma 2.Quiste renal
Manifestación pulmonar	Cualitativa	Nominal	Si/No	Linfangiomiomatosis

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES**

**Túberes corticales:** son un tipo de tumor con localización en sistema nervioso central en los niños con Complejo de Esclerosis Tuberosa y uno de los criterios mayores para establecer el diagnóstico.

**Edad:** Es el tiempo transcurrido a partir del nacimiento de una persona. Una manera de dividir es por grupo etario que en este caso son pacientes pediátricos que para fines del Instituto Mexicano del Seguro Social se considera su atención hasta la edad de 16 años. Y se considera: lactante, preescolar, escolar y adolescente

**Género:** se refiere a los conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres.

**Electroencefalograma:** Es un método de exploración neurofisiológica que se basa en el registro de la actividad bioeléctrica cerebral en condiciones basales de reposo, en vigilia o sueño y durante diversas actividades (habitualmente hiperventilación y estimulación luminosa intermitente) mediante un equipo de electroencefalografía.

**Antiepilépticos:** es un medicamento que disminuye la frecuencia y/o la severidad de las crisis epilépticas en personas con epilepsia. Trata el síntoma y no la causa de fondo y su objetivo es incrementar la calidad de vida, minimizando los efectos secundarios y las crisis.

**La discapacidad intelectual:** alude a una condición bajo la cual el desarrollo mental no se completa o se detiene. Esta condición se presenta en el 40-60% de los pacientes con Complejo de Esclerosis Tuberosa.

**Epilepsia:** es la presencia de crisis epilépticas, y estas últimas secundarias a una descarga paroxística. Es la manifestación más común, presente en el 80-90% de los pacientes y hasta en el 6% puede preceder a otros síntomas del Complejo de Esclerosis Tuberosa.

**Autismo:** es una condición devastadora del funcionamiento cognitivo y social en la población pediátrica, que afecta de manera grave la calidad de vida y la dinámica familiar. Se presenta en el 40% de los niños con Complejo de Esclerosis Tuberosa.

**Crisis Epilépticas:** La Clasificación Internacional de las Crisis epilépticas divide las manifestaciones clínicas en crisis parciales si comienzan en un área hemisférica específica y en crisis generalizadas si el comienzo se da en las dos áreas hemisféricas. Cuando una crisis parcial no produce alteración del estado de conciencia se denomina simple y si se altera la conciencia se llama compleja. Los síntomas y signos dependerán del área cortical involucrada en el foco epiléptico y se dividen en motoras, sensitivas, autonómicas y psíquicas. Las descargas neuronales anormales focales pueden propagarse después de un tiempo desde su inicio y dar lugar a que la crisis parcial evolucione a una crisis parcial compleja o a una crisis generalizada y en este caso se llama parcial secundariamente generalizada.

**Las manifestaciones dérmicas:** se presentan de manera general en el 96% de los paciente con Complejo de Esclerosis Tuberosa: La más característica, es una macha hipomelanómica lanceolada en “hoja de fresno”. Las manchas en confeti, los angiofibromas faciales, tumores de Koenen, placa de Chagreen.

**Manifestaciones renales:** están presentes en el 60-80% de los pacientes con Complejo de Esclerosis Tuberosa. Constituye, después de la neurológica, la segunda causa de morbi-mortalidad en Complejo de Esclerosis Tuberosa, siendo el angiomiolipoma en el 80% de los pacientes.

**Manifestaciones cardiacas:** los rabdomiomas presentes en el 30-45% de los pacientes con Complejo de Esclerosis Tuberosa, son los hamartomas más tempranamente detectables, presentes en el 80% de los recién nacidos.

**Manifestaciones pulmonares:** (linfangioleiomiomatosis) están presentes en la segunda década de la vida. Estudios recientes han mostrado que el riesgo para desarrollar estas lesiones se incrementan con la edad.

**Manifestaciones neurológicas:** son las más estudiadas debido a la morbimortalidad secundaria a las mismas en los pacientes con Complejo de Esclerosis Tuberosa. Están presentes en el 90% de los pacientes. Las más comunes son los tuberomas corticales, nódulos subependimarios y astrocitoma subependimarios de células gigantes.

## **CRITERIOS Y ESTRATEGIAS DE TRABAJO CLÍNICO PARA EL DESARROLLO DEL ESTUDIO:**

1. Se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Complejo de Esclerosis Tuberosa que asisten a la consulta de Neurología Pediátrica, verificando con especial énfasis las manifestaciones neurológicas y el comportamiento de las mismas.
2. Todos los pacientes contaron con estudio de neuroimagen (Resonancia Magnética)
3. Se analizaron con apoyo de Médico Radiólogo, el tamaño, número y la localización de los tuberomas corticales. Es importante destacar que no hay en la literatura un parámetro estandarizado para el número y tamaño de los tuberomas, por lo que de acuerdo con lo publicado por Castroviejo y cols se tomó en cuenta la referencia para el tamaño señalando los parámetros siguientes: 1. Voluminosas: se extienden al menos por un lóbulo cerebral 2. Promedio-grandes: diámetro superior a 3 cm, pero inferior al de un lóbulo cerebral 3. Promedio-pequeñas: diámetro inferior a 3 cm. Debido a que en la gran mayoría de los pacientes en el presente estudio contaban con tuberomas promedio-pequeñas, se tomo en cuenta la mediana del número de tuberomas y la mediana para el tamaño de las tuberomas. De igual manera se analizaron la localización de las tuberomas y cantidad de las mismas.
4. Se citaron a los pacientes, previamente analizados con expediente clínico para programar la determinación del coeficiente intelectual, con apoyo en la aplicación e interpretación de resultados por parte de personal altamente capacitado (Neuropsicólogos). Se utilizó para la evaluación la Escala de Inteligencia Wechsler para Niños (WISC IV para niños de 6 años a 16 años con 11 meses y para los niños menores de 6 años, a partir de los 2 años, la escala WPPSI).
5. Se analizó el comportamiento de la epilepsia analizando los fármacos antiepilépticos con los cuales están siendo tratados.

6. Se analizó la correlación de las manifestaciones clínicas neurológicas con el tamaño y la localización de los tuberomas corticales vistos en la resonancia magnética de encéfalo.

**BASE DE DATOS Y PROGRAMAS COMPUTACIONALES:**

El documento completo se capturó con el programa Word Windows XP. La captura de datos se hizo en el programa Excel Windows y el análisis con el programa *Statistica* (99 edición) de Tulsa USA. Para la elaboración de gráficos y presentaciones preliminares, se utilizó el programa Power Point de Windows 2010

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

- El análisis descriptivo se utilizó mediante frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.
- Para variables cuantitativas se realizó mediante medianas y rangos.
- Para el análisis inferencial se utilizó “Z” para proporciones.



**RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:**

Dentro de los recursos humanos es el Investigador, residente de segundo año de la subespecialidad de Neurología Pediátrica, Tutor de tesis e investigador principal, revisor clínico y metodológico, Médico Radiólogo, Neuropsicólogo, así como personal capacitado en la realización de electroencefalogramas.

Los recursos físicos: se cuenta con las instalaciones necesarias dentro del Hospital (consultorio, electroencefalógrafo, área de radioimagen).

Recursos materiales: el material utilizado como papel, bolígrafos, computadora fueron costeados por los investigadores.

**CONSIDERACIONES ÉTICAS:**

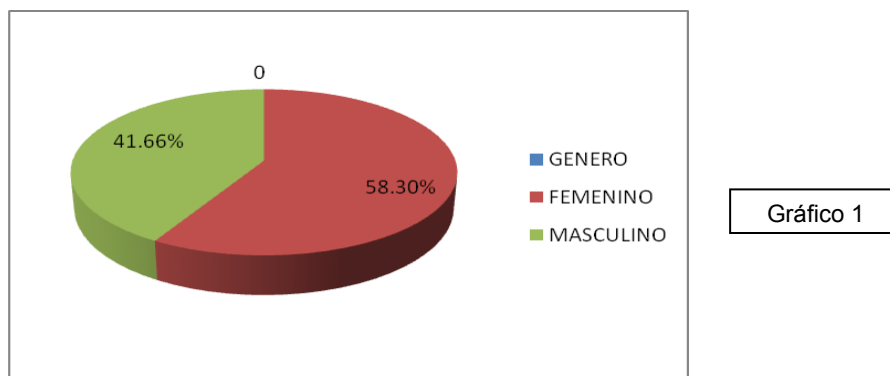
La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki, estableciendo que en la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano. El presente estudio se apegó a las consideraciones éticas de La Ley General de Salud en Materia de Investigación y a las premisas contenidas en la declaración de Helsinki vigente. En base a La ley General de Salud en Materia de Investigación, es importante mencionar que el presente estudio es clasificado con un riesgo mínimo considerando que los pacientes ya tenían el estudio de imagen al momento de iniciar el estudio y se hizo posteriormente y para complementar el análisis de estado mental, la determinación de coeficiente intelectual. Todos los pacientes contaron con un consentimiento informado por escrito firmado por la persona responsable del menor.

Se solicitó la aprobación del control de Investigación del Hospital General Gaudencio González Garza, CMN “La Raza”

Se guardó de la confidencialidad de la información que se utilizará con fines científicos y estadístico.

## RESULTADOS:

De los 12 pacientes, 7 (58.3%) fueron femeninos y 5 (41.66%) masculinos (Gráfico 1) Considerando el grupo etario: 4 (33.33%) pacientes preescolares, 3 (25%) escolares y 5 (41.66%) adolescentes. Con un una mediana de edad de 7 años 4 meses.



En relación al tamaño de los tuberomas, por la dispersión e los datos utilizamos la mediana que fue de 14.66 mm (rango: 8 mm-19.79 mm) y para el número lesiones se obtuvo una mediana de 18 tuberomas (rango: 1-34 tuberomas).

Por otro lado, en relación al coeficiente intelectual (CI), se encontró en 4 pacientes (33.33%) un CI normal y en 8 pacientes (66.66%) un CI anormal. No encontramos diferencia ( $p > 0.05$  Prueba "Z") entre en número de lesiones y las alteraciones del CI. En contraste, se encontró una diferencia entre el volumen de las lesiones y la afectación del CI ( $p < 0.05$  Prueba "Z").

De los pacientes con afectación del CI, 2 (16.16%) fueron preescolares, 1 (8.33%) escolar y 5 (41.66%) adolescentes (Tabla 1 y Gráfico 2).

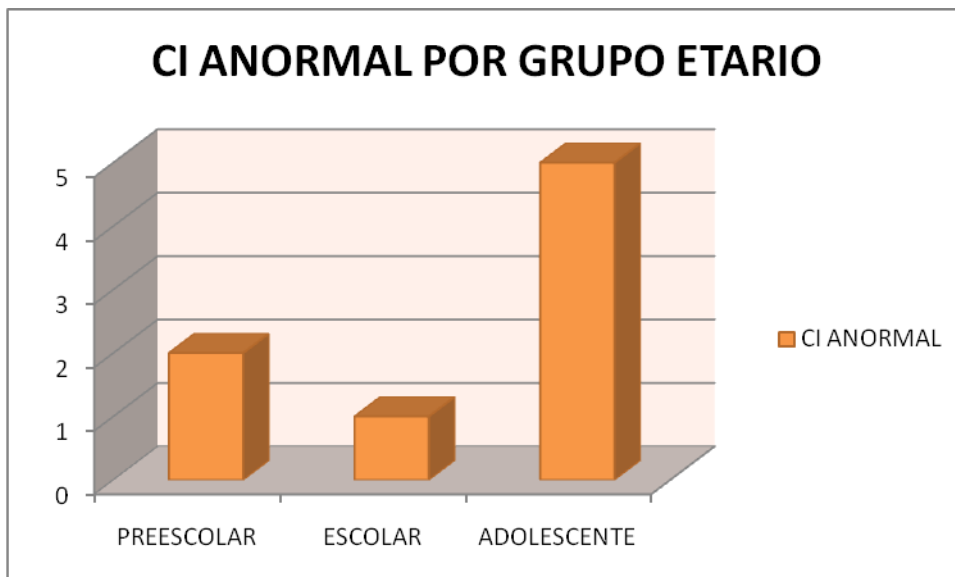


Gráfico 2

GRUPO ETARIO	CI ANORMAL
PREESCOLAR	2
ESCOLAR	1
ADOLESCENTE	5

Tabla 1

La localización más común de los tuberomas fue el lóbulo frontal derecho en un rango entre 1 a 16 tuberomas, con un promedio de 6.1 y una mediana de 4.5, después el lóbulo temporal en rango de 0 a 8 tuberomas, con promedio de 4.6 y una mediana de 1, seguido del lóbulo parietal en rango de 0 a 8 tuberomas con promedio de 3.9 y mediana de 1. Finalmente el occipital en un rango de 0 a 3 tuberomas con promedio de 2.8 y mediana de 1.5 tuberomas (Tabla 2 y 3, Gráfico 3 y 4). En cerebelo solo se localizó un tuberoma cortical grande en un paciente con CI anormal.

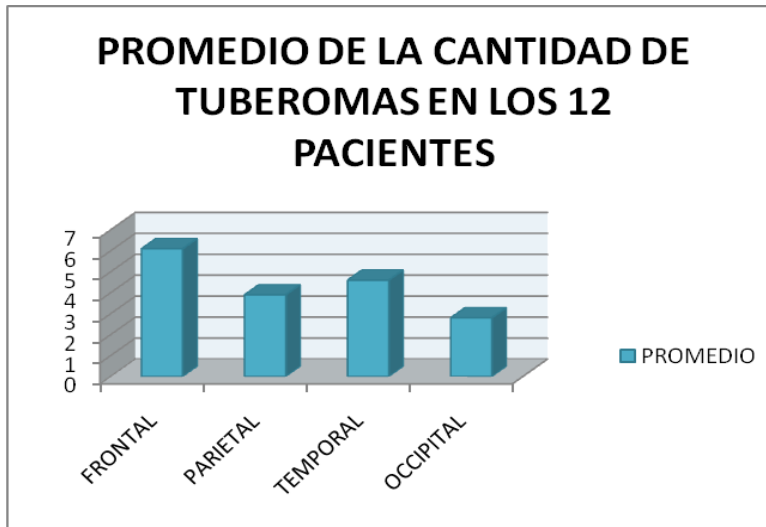


Gráfico 3

LÓBULO	PROMEDIO
FRONTAL	6.1
PARIETAL	3.9
TEMPORAL	4.6
OCCIPITAL	2.8

Tabla 2

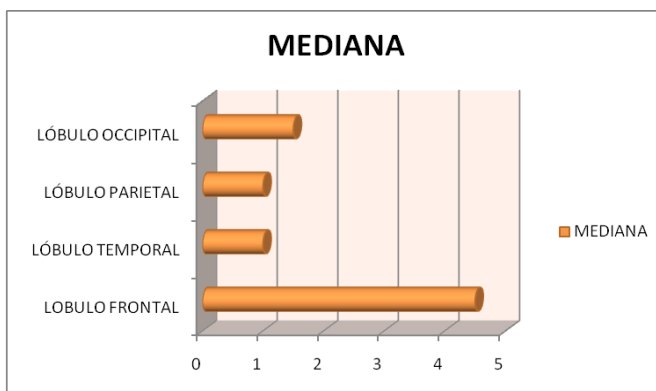


Gráfico 4

LÓBULO	MEDIANA
LÓBULO FRONTAL	4.5
LÓBULO TEMPORAL	1
LÓBULO PARIETAL	1
LÓBULO OCCIPITAL	1.5

Tabla 3

Se encontró un paciente con SEGA en el agujero de Monro de lado derecho, asociado a afectación intelectual leve. En sólo un paciente se encontró la presencia de un tuberoma cerebeloso de tamaño de 28.3 mm, relacionándose con un CI anormal (incapacidad para determinar CI por la falta de comprensión de las órdenes necesarias para realizar la valoración). De los 12 pacientes, uno de ellos cumplió criterios para autismo a quien no fue posible realizar la evaluación por la escala WISC-IV, por lo que le aplicó la escala de desarrollo Battelle y se encontró un tamaño promedio de las tuberomas corticales de 14.28 mm y número de 25 tuberomas en total.

De los 12 pacientes estudiados en 7 de ellos fue posible la determinación su CI mediante la Escala de WPPSI-III o WISC-IV según la edad. Encontrándose en rango de 46 a 95. En 4 de los 12 pacientes, no fue posible la determinación del CI, al no comprender las órdenes necesarias para la evaluación. En estos pacientes se aplicó la escala de desarrollo de Battelle.

La escala de Valoración WISC-IV con los sub-test de comprensión verbal, razonamiento principal, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento. Se aplicó a 4 pacientes (33.33%) encontrándose un CIT de 84, 71, 46 y 80 respectivamente (Tabla 4 y Gráfico 5).

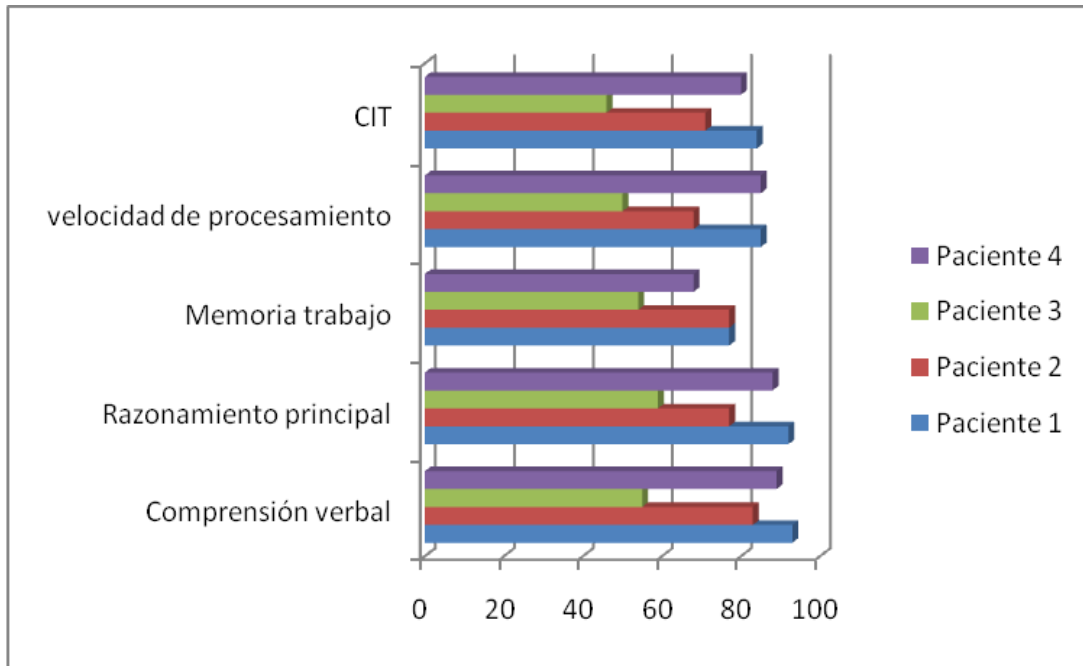


Gráfico 5

Sub-test	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
<b>Comprensión verbal</b>	93	83	55	89
<b>Razonamiento principal</b>	92	77	59	88
<b>Memoria trabajo</b>	77	77	54	68
<b>Velocidad de procesamiento</b>	85	68	50	85
<b>CIT</b>	84	71	46	80

Tabla 4

La escala WIPSSI-III incluyéndose los sub-test de CI verbal, CI ejecutivo y lenguaje. Se aplicó a tres pacientes encontrándose un coeficiente intelectual total (CIT) de 86, 95 y 68 respectivamente (Tabla 5 y Gráfico 6).

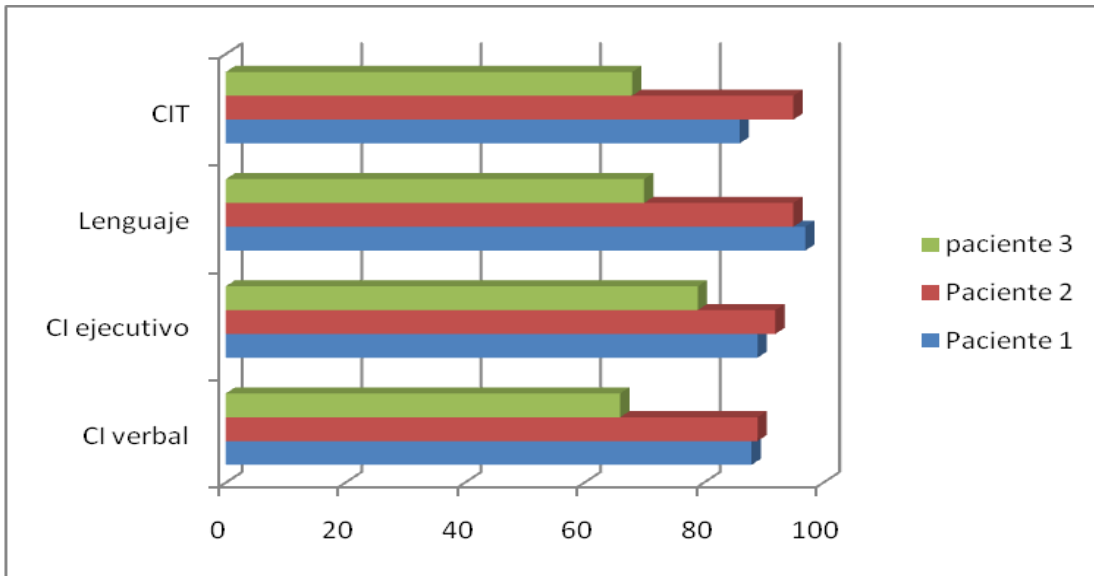


Gráfico 6

Sub-test	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
CI verbal	88	89	66
CI ejecutivo	89	92	79
Lenguaje	97	95	70
CIT	86	95	68

Tabla 5



La Escala de desarrollo de Batelle, incluyéndose los sub-test de personal/social, adaptativa, Motora, Comunicación y Cognitiva. Se aplicó a cuatro pacientes a quienes no fue posible la determinación de CI por medio de las escalas de WISC-IV o WIPPSI-III por la falta de comprensión para la realización de las mismas. Se encontró un Coeficiente intelectual total de 65 en los cuatro pacientes (Gráfico 7, Tabla 6).

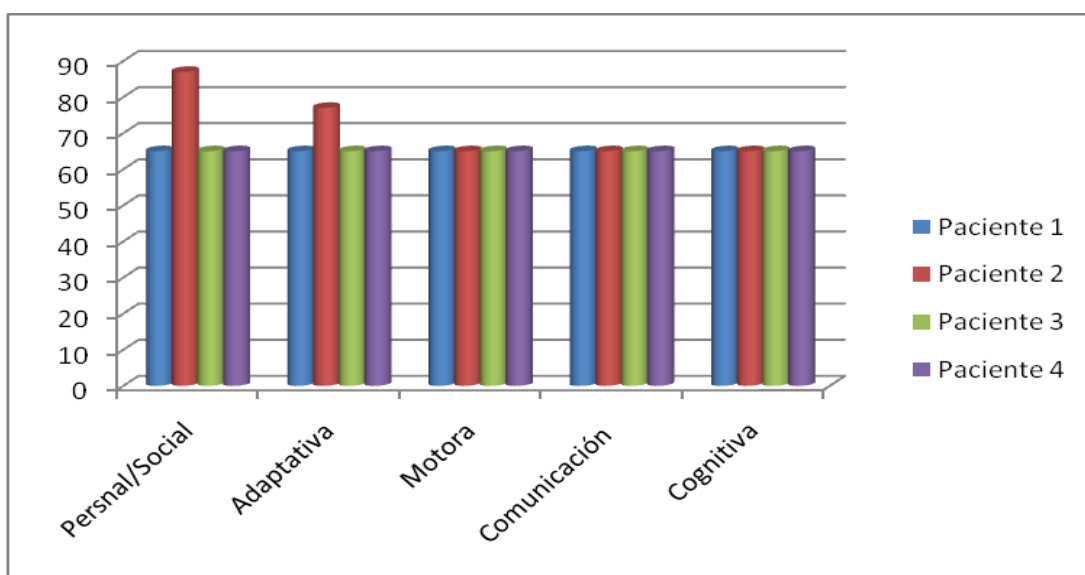


Gráfico 7

Sub-test	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
<b>Personal/Social</b>	65	87	65	65
<b>Adaptativa</b>	65	77	65	65
<b>Motora</b>	65	65	65	65
<b>Comunicación</b>	65	65	65	65
<b>Cognitiva</b>	65	65	65	65

Tabla 6

Tomando en cuenta la referencia O'Callahan y cols. Quienes refieren que los pacientes con más de 10 tuberosidades, tienen mayor afección del CI, se realizó la división de los pacientes en dos grupos en base a la cantidad de tuberomas corticales considerando con pocas tuberomas menos de 10, y como muchas, a los pacientes con más de 10 tuberomas corticales. En estos dos grupos se estableció la comparación con el CI de cada paciente (Tabla 7 y Gráfico 8). De tal forma que se encontró:

<b>CANTIDAD</b>	<b>CI normal</b>	<b>CI anormal</b>
<b>Pocas</b>	2 (16.66%)	0 (0%)
<b>Muchas</b>	3 (25%)	7 (58.33%)

Tabla 7

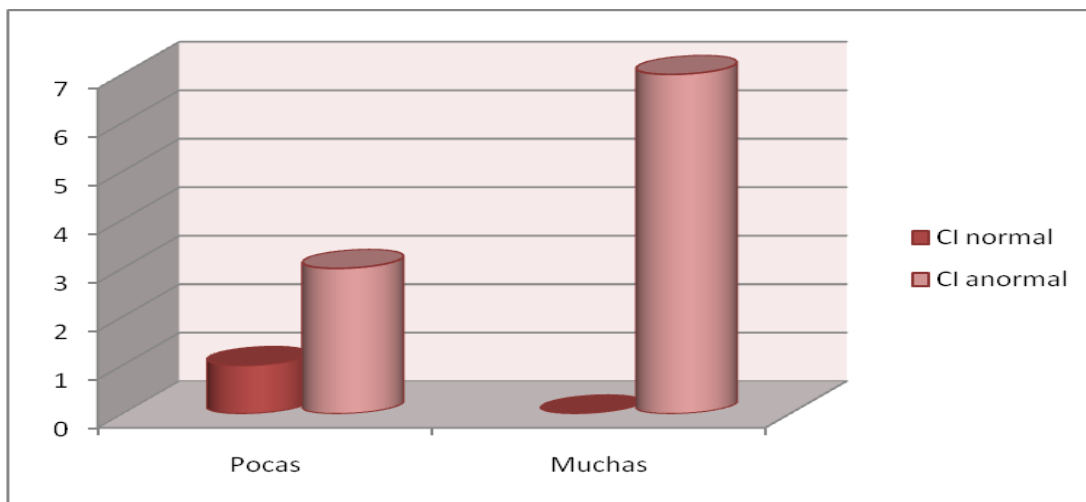


Gráfico 8

Considerando la controversia en cuanto a la influencia del número de tuberoides para afectación de CI, se realizó otra división de los pacientes en dos grupos en base a la cantidad de tuberomas corticales considerándola con pocos tuberomas, a los pacientes con menos de 18 tuberomas y como muchas a los pacientes con más de 18 tuberomas corticales (en base a la mediana del número de tuberomas). En estos dos grupos se estableció la comparación con el CI de cada paciente (Tabla 8 y Gráfico 9). De tal forma que se encontró:

<b>CANTIDAD</b>	<b>CI normal</b>	<b>CI anormal</b>
<b>Pocas</b>	1 (8.3%)	5 (41.66%)
<b>Muchas</b>	3 (25%)	3 (25%)

Tabla 8

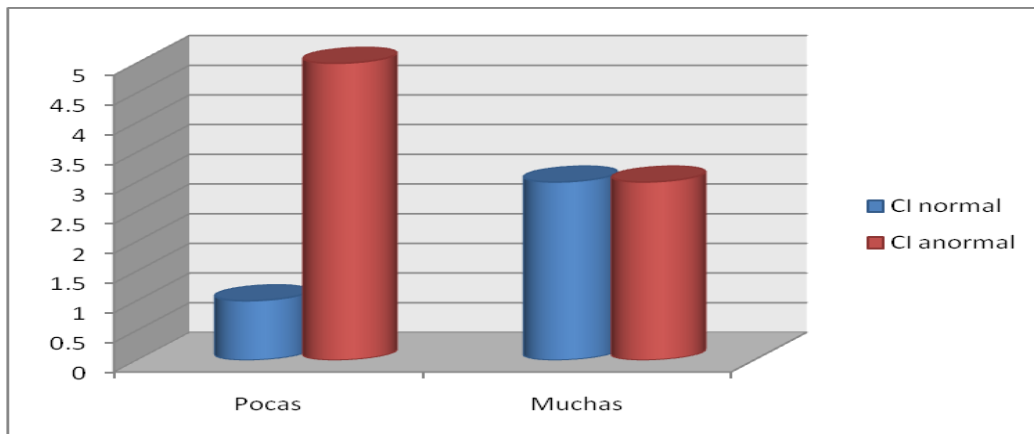


Gráfico 9

De la misma manera se dividieron a los pacientes en dos grupos en base al tamaño de tuberomas corticales considerando como pequeñas, a los pacientes con tamaño menor de 14.66 mm y como grandes, a los pacientes con más de 14.66 mm (en base a la mediana del tamaño de tuberomas). En estos dos grupos se estableció la comparación con el CI de cada paciente (Tabla 8 y Gráfico 9). De tal forma que se encontró:

TAMAÑO	CI normal	CI anormal
Pequeñas	3 (25%)	2 (16.66%)
Grandes	1 (8.3%)	6 (50%)

Tabla 9

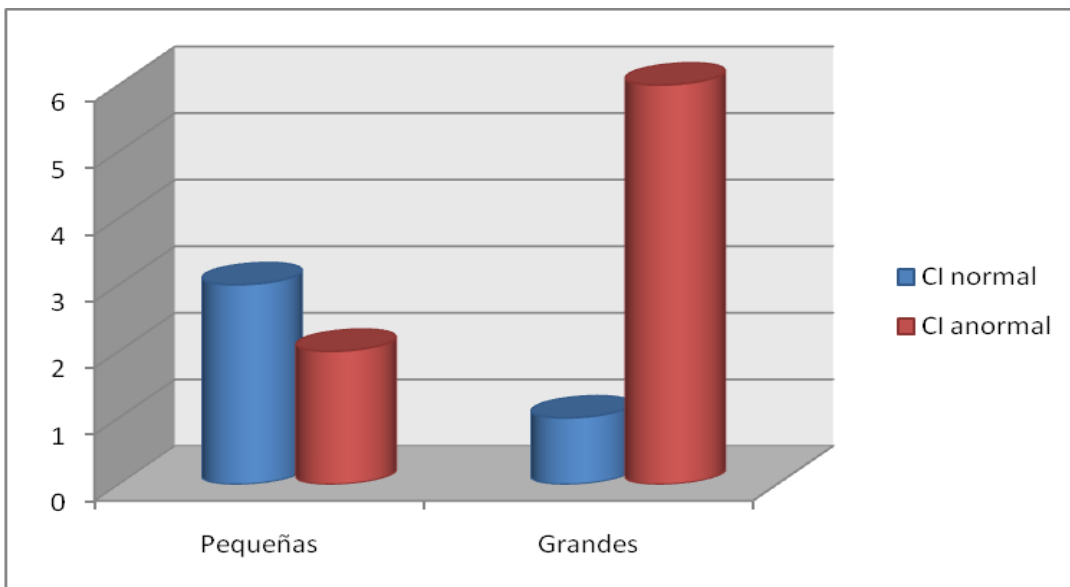


Gráfico 10

De los 12 pacientes, en dos de ellos (16.66%) tuvieron un inicio de la epilepsia en la lactancia con espasmos infantiles y en el resto (10 pacientes = 83.33%) con crisis parciales complejas. Sólo un paciente con epilepsia de difícil control y CI anormal que considerando el número de tuberosidades en este paciente fueron de 15 con un tamaño de 19.25 mm en promedio.

## DISCUSIÓN:

Como se menciona dentro de los antecedentes, los tuberomas son uno de los criterios mayores para el diagnóstico del Complejo de Esclerosis Tuberosa. En este estudio se encontró una cantidad de tuberomas en un rango de 1 a 34 tuberomas, con una mediana para el tamaño de tuberomas de 14.66 mm y para el número tuberomas: 18. Se ha sugerido por Goodman y cols. en un meta-análisis publicado en 1997 en la revista *J. Child Neurol.* en la que se analizaron estudios publicados en la literatura internacional y se concluyó que más de 7 tuberomas conlleva un alto riesgo de presentación de espasmos infantiles y afectación intelectual, mientras que O'Callahan y cols. en un estudio realizado en el 2004 en el sur de Inglaterra encontraron que eran precisas más de 10 tuberomas para causar crisis epilépticas e informaron una asociación directamente proporcional entre el número de tuberomas y retraso mental con  $p \leq 0.001$  por U de Mann-Whitney. En contraste con la cohorte de Davora y cols. en el 2001, no se encontró asociación clínico-radiológico-genético en 224 pacientes al comparar el número de tuberomas, la afectación del CI y el tipo de mutación (TSC1 ó TSC2); por lo que no hubo asociación entre el número de tuberomas cerebrales y el retraso mental. Los resultados de Davora y cols se ven apoyados por el estudio anterior se ve reforzado por el estudio europeo de Castroviejo y cols., realizado en 45 pacientes pediátricos con Complejo de Esclerosis Tuberosa y presencia de tuberomas corticales. En 28 pacientes con tamaño promedio pequeñas (menores de 3 cm), 13 pacientes con tuberomas en promedio grandes (tamaño menor de 3 cm) (más de 3cm pero menor al lóbulo completo) y 4 pacientes con tuberomas voluminosas (abarcando un lóbulo) sin encontrar asociación con la afectación del CI. Con respecto a esto, se realizaron dos grupos de los 12 pacientes estudiados en base a número de lesiones. Un grupo considerando como punto de corte 10 tuberomas y otro considerando la mediana del número de lesiones. En el grupo que se consideró la mediana del número de tuberomas, los resultados apoyan a Castroviejo y Davora, considerando la falta de asociación entre el número de las tuberomas y la afectación de CI. Considerando el punto de corte de 10

tuberosidades, en nuestro estudio se apoya a la propuesta de de O'Callahan y Goodman que informan la relación del número de tuberosidades y la afectación del CI.

En nuestro estudio la organización de los pacientes en base al tamaño de las tuberosidades se realizó mediante la mediana, y no de acuerdo a la clasificación de Castroviejo, ya que la mayoría de los pacientes portaban tuberosidad menores de 3 cm.

Considerando el tamaño de las tuberosidades corticales, Castroviejo y cols. describieron la asociación de la afectación del CI con tuberosidades voluminosas (4 de 47 pacientes), que evolucionaron con retraso mental profundo y en tres pacientes con autismo. De los 13 pacientes con tuberosidades promedio-medianas evolucionaron con retraso mental severo y 9 pacientes de los 13 con autismo. De los 28 pacientes con tuberosidades promedio-pequeñas, se encontró un CI por debajo de límites normales y 4 de esos 28 pacientes presentaron autismo.

En nuestro estudio encontramos la asociación entre tamaño y afectación del CI de tal forma que: de los 12 pacientes, 7 de ellos con tuberosidades grandes y de éstos 6 con CI anormal y en 4 de ellos sin poderse siquiera determinar el CI por la incapacidad de éstos pacientes para comprender las indicaciones, lo que apoya los resultados del grupo europeo.

En nuestro estudio no se encontró una diferencia ( $p > 0.05$  Prueba "Z") entre número de tuberomas y la afección del CI; sin embargo, en cuanto al tamaño de las lesiones considerando la mediana, que fue de 14.66, se encontró significancia estadística ( $p < 0.05$  Prueba "Z"). No se encontró diferencia en la localización de los tuberomas en los hemisferios cerebrales (103 tuberomas en hemisferio derecho y 104 en el hemisferio izquierdo), pero si con respecto a los diferentes lóbulos, siendo el lóbulo frontal derecho el más afectado con 43 tuberomas, representando

un 20% de la totalidad de éstos en toda la corteza cerebral. Esto, en asociación con la mayor afectación de funciones ejecutivas reportado en los resultados de las escalas de evaluación del CI, de nuestro estudio. En segundo lugar en afectación fue el lóbulo temporal izquierdo con 32 tuberomas, representando el 15.4% de la totalidad en la corteza cerebral. Sólo una paciente con tuberoma localizado en el cerebelo con tamaño de 28.3mm y CI anormal.

De los 12 pacientes estudiados en 7 de ellos fue posible la determinación del CI mediante la Escala de Inteligencia de Wechsler para los niveles de Preescolar y Primaria (WPPSI-III con los sub-test: CI verbal, CI ejecutivo y lenguaje), utilizada en niños de 2 años 6 meses a 7 años 3 meses (Wechsler, 2003) con un rango de 68 a 95; y por otro lado, también se utilizó la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (WISC-IV con los sub-test: comprensión, razonamiento principal, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento), en edades de 6 a 16 años (Wechsler, 2005) encontrándose en rango de 46 a 95.

En 4 pacientes no fue posible la determinación del CI mediante escalas de WISC-II o WIPPSI II, al no comprender las órdenes necesarias para la evaluación. De acuerdo con los criterios del DSM IV no es posible determinar el grado de discapacidad intelectual aunque ésta es evidente ante el cuadro clínico del paciente. Por lo anterior, a estos se les aplicó la escala de desarrollo de Battelle, en la cual se encontró en los cuatro pacientes un CI total de 65 (puntuación menor de esta escala). De acuerdo a esta escala es posible determinar la edad por las funciones evaluadas (personal/social, adaptativa, motora, comunicación y cognitiva) de tal manera que en el primer paciente con edad cronológica de 45 meses, correspondía por escala de Battelle a una edad de 22 meses (retraso de 23 meses). El segundo paciente con edad cronológica de 58 meses, correspondía a una edad por escala de Battelle de 36 meses (retraso de 13 meses). El tercer paciente con edad cronológica de 192 meses, le corresponde por escala de Battelle a una edad 120 meses (retraso de 72 meses). El cuarto paciente con edad cronológica de 144 meses, le correspondía una edad por escala de Battelle de 20



meses (retraso de 124 meses). En esta misma paciente con mayor retraso en la edad cronológica, misma que cumplió criterios con criterios de autismo.

Todos los pacientes son portadores de epilepsia, iniciada incluso en etapa neonatal así como en los primeros meses de vida sin embargo sólo en un paciente (8.3%) se presentó epilepsia de difícil control bajo tratamiento con tres fármacos antiepilépticos. Siendo uno de los pacientes en quien no fue posible realizar la prueba para determinación del coeficiente intelectual ante la incapacidad para comprender las órdenes necesarias para la evaluación.

De acuerdo a lo considerando en la literatura, las tuberosidades corticales incrementan la excitabilidad de las neuronas así como modifican la plasticidad sináptica y la expresión de los canales y receptores neuronales, con lo que se alteran los mecanismos excitatorios e inhibitorios neuronales, dando lugar a epilepsia y a los trastornos cognitivos y de conducta que acompañan al Complejo de Esclerosis Tuberosa. De las epilepsias, el modelo predominante de las mismas fue parcial compleja.

Dentro de los fármacos antiepilépticos, el más comúnmente utilizado fue el valproato de magnesio y la combinación más comúnmente utilizada en nuestro centro es valproato de magnesio/vigabatrina con adecuado control de las crisis epilépticas.

La paciente con datos de autismo presentó 25 tuberosidades corticales, con una mediana en el tamaño de las mismas de 14.28 mm y localización predominante en los lóbulos frontales con CI anormal.

Es importante mencionar, ya que no se comenta en estudio previos de pacientes con Complejo de Esclerosis Tuberosa, que a manera de hallazgos en la Resonancia Magnética, se encontró la presencia de quistes aracnoideos en 5

pacientes (41.6%) con localización más común en lóbulo temporal siendo el más afectado el del lado derecho.

## CONCLUSIONES:

1. La conclusión más importante en respuesta a nuestra hipótesis de trabajo encontró asociación entre el tamaño de los tuberomas corticales y el grado de discapacidad intelectual ( $p < 0.05$ ). Cabe destacar que estos pacientes presentaron adecuado control farmacológico con respecto a la epilepsia. En relación al número de tuberomas corticales no se encontró asociación estadísticamente significativa con respecto a las manifestaciones neurológicas.
2. La afectación del CI se observó en 7 pacientes (58.3%), de los cuales, en 4 niños se documentó discapacidad intelectual profunda sin poder realizar pruebas de WISC-II o WIPPSI-III debido a la dificultad cognitiva para comprender las órdenes mínimas necesarias para evaluar estas escalas. Por lo que, se aplicó la escala de desarrollo de Battelle encontrándose en los cuatro pacientes la calificación más baja de CI total (CI =65).
3. El inicio de la epilepsia en todos los pacientes fue en la etapa de lactantes, presentando espasmos infantiles en dos pacientes y crisis epilépticas parciales complejas en el resto de los pacientes. Sólo en un paciente se documentó autismo.
4. Los fármacos antiepilépticos más utilizados fueron Valproato de magnesio y vigabatrina con adecuado control de las crisis epilépticas excepto en un paciente con epilepsia de difícil control.

Cabe mencionar que sería oportuno incrementar el tamaño de la muestra para poder utilizar otras pruebas estadísticas que midan asociación, ya que no fue posible aplicar *Chi Cuadrada* por el número de pacientes evaluados en nuestro estudio. Y de esa forma identificar la correlación entre número y tamaño de los tuberomas corticales con las manifestaciones neurológicas, ya que nuestro estudio aun es exploratorio.

La evidencia anterior apoya lo reportado en la literatura internacional en relación a los tuberomas que son corteza cerebral displásica asociada a afección en la sinaptogénesis, por lo que es lógico proponer una relación directamente proporcional entre el tamaño mayor de la lesión y el espectro de alteraciones clínicas que tendrá en el paciente.

**ANEXO 1.****HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:****ASOCIACIÓN ENTRE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS NEUROLÓGICAS DEL COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA EN RELACIÓN AL TAMAÑO Y LOCALIZACIÓN DE TUBEROMAS CORTICALES EN NIÑOS DE LA UMAE DEL CMN LA RAZA.**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Número de seguridad social: \_\_\_\_\_

Edad del paciente (mes y año): \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**Epilepsia:**

- Si: ( )

- No: ( )

Edad de inicio (meses y años): \_\_\_\_\_

Tipo de crisis epiléptica:

- Parcial: ( )

- Generalizada: ( )

Número de crisis por semana: \_\_\_\_\_

Duración de cada crisis (segundos) \_\_\_\_\_

Tratamiento antiepiléptico

Un fármaco: ( )

- Cuál: \_\_\_\_\_

Más de un fármaco: ( )

- Cuáles: \_\_\_\_\_

Rasgos de autismo:

- Si: ( )

- No: ( )

Discapacidad Intelectual:

- Si: ( )

- No: ( )

**Grado de Discapacidad Intelectual:**

- Leve (50-70): (    )
- Moderado (35-49): (    )
- Grave (20-34): (    )
- Profundo (menor 20): (    )

**Descripción RM encéfalo:****TUBEROSIDADES:**

- Si: (    )
- No: (    )

**Localización:**

-Lóbulo frontal: (    )

Unilateral, cantidad (    ) Tamaño \_\_\_\_\_

Bilateral: Derecho (    ) Izquierdo (    ) Tamaños:

\_\_\_\_\_

-Lóbulo parietal: (    )

Unilateral, cantidad (    ) Tamaño \_\_\_\_\_

Bilateral (    ) Derecho (    ) Izquierdo (    )

Tamaños: \_\_\_\_\_

-Lóbulo temporal (    )

Unilateral: (    ) cantidad (    ) Tamaño \_\_\_\_\_

Bilateral (    ) Derecho (    ) Izquierdo (    )

Tamaños: \_\_\_\_\_

-Lóbulo occipital (    )

Unilateral (    ) cantidad (    ) Tamaño \_\_\_\_\_

Bilateral (    ) Derecho (    ) Izquierdo (    )

Tamaños: \_\_\_\_\_

**Tamaño:**

- Voluminosos (abarca un lóbulo): \_\_\_\_\_
- En promedio grandes (diámetro sup más de 3 cm) (    )
- En promedio pequeños (diámetro inferior de 3 cm) (    )

**NÓDULOS SUBPENDIMARIOS:****Localización:**

Ventrículos laterales: ( )

Unilateral: ( ) Tamaño \_\_\_\_\_

Bilateral: ( ) Derecho ( ) Izquierdo ( )

Tamaños: \_\_\_\_\_

Tercer ventrículo ( )

**ASTROCITOMA SUBPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES:****Localización:**

- Ventrículos laterales ( )

- Tercer ventrículo ( )

Tamaño (cm): \_\_\_\_\_

- Cerebelo ( ) Tamaño: \_\_\_\_\_

**ANEXO 2.****CONSENTIMIENTO INFORMADO****ASOCIACIÓN ENTRE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS NEUROLÓGICAS DEL COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA EN RELACIÓN AL TAMAÑO Y LOCALIZACIÓN DE TUBEROMAS CORTICALES EN NIÑOS DE LA UMAE DEL CMN LA RAZA.**

Institución: **UMAE, HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA. CMN “LA RAZA” IMSS.**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Número de afiliación: \_\_\_\_\_

**1. NATURALEZA Y PROPÓSITO DE ESTE ESTUDIO**

Se le ha invitado a que participe en este estudio de investigación, ya que su hijo padece el Complejo de Esclerosis Tuberosa. El propósito del estudio es conocer si existe relación entre el número y tamaño de tuberomas corticales y la presencia de alteraciones neurológicas como son: epilepsia, retraso mental y autismo que pudiera presentar mi hijo (a).

Antes de que su hijo decida participar en este estudio, usted debe leer este documento que se llama consentimiento informado y explica el estudio. Por favor haga todas las preguntas que sean necesarias para que pueda así decidir si desea participar o no en este estudio.

**2. EXPLICACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS A SEGUIR**

Una vez que aceptó participar en este estudio se le realizó una serie de preguntas mediante una “encuesta”, enfocadas a conocer el coeficiente intelectual de su paciente, que podría encontrarse afectado ante el diagnóstico de Esclerosis Tuberosa.

**3. POSIBLES BENEFICIOS DURANTE EL ESTUDIO**

El presente estudio no implica **ningún costo** para Usted. Es importante mencionar que Usted o su Hijo no tendrán beneficios inmediatos con los resultados de este estudio; sin embargo, los conocimientos que se obtengan en este estudio permitirán conocer cómo se comporta la enfermedad en la población Mexicana.

**4. POSIBLES RIESGOS. No existe ningún riesgo al participar en este estudio.****5. CONFIDENCIALIDAD**



La información que se obtenga de su participación en el estudio se mantendrá en forma confidencial y su identidad no será revelada. Los resultados del estudio, pueden ser publicados con propósitos científicos sin que su identidad sea revelada.

#### 6. OFRECIMIENTO PARA RESPONDER PREGUNTAS ACERCA DE ESTE ESTUDIO

Usted deberá hacer preguntas de cualquier cosa que no comprenda antes de firmar ésta forma. El grupo de médicos del estudio también estará disponible para contestar cualquier pregunta antes, durante y después del estudio.

Si usted tiene preguntas acerca de este estudio o cómo se llevará a cabo, deberá ponerse en contacto con el Dr. Silva Ramírez Martín Arturo, Neurólogo Pediatra, Dra. Armejo Chávez Luz Elena, Residente de Neurología Pediátrica.

#### 7. DERECHO A NO PARTICIPAR

Usted puede elegir no participar; lo cual no afectará sus beneficios médicos ni tratamiento médico en el futuro.

#### 8. CONSENTIMIENTO

He leído o me han leído esta forma de consentimiento informado, la cual describe el propósito y naturaleza de este estudio. He tenido tiempo para revisar esta información y se me han brindado una oportunidad para hacer preguntas. He recibido respuestas que satisfacen plenamente mis preguntas. Entiendo que mi participación en este estudio es completamente voluntaria.

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del participante \_\_\_\_\_

Firma del participante \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Teléfonos: \_\_\_\_\_

Nombre y firma de quien se obtiene el consentimiento informado \_\_\_\_\_

Firma del padre o tutor \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Teléfonos: \_\_\_\_\_

Nombre del testigo (1) \_\_\_\_\_

Firma del testigo \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Relación con el niño (a): \_\_\_\_\_

Nombre del testigo (2) \_\_\_\_\_  
Firma del testigo \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
Domicilio: \_\_\_\_\_  
Relación con el niño (a): \_\_\_\_\_

Nombre del investigador que solicita el consentimiento informado \_\_\_\_\_  
Firma del investigador \_\_\_\_\_  
Domicilio: \_\_\_\_\_

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx).

**ANEXO 3:****CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

ACTIVIDAD	Sep-Oct 2014	Nov-Dic 2014	Enero- Marzo 2015	Abril-Junio 2015	Julio- Agosto 2015	Agosto- Septiembre 2015
Investigación bibliográfica						
Redacción del protocolo						
Evaluación por el CLIS						
Recolección de datos						
Análisis de datos						
Redacción del escrito						

## ANEXO 4. Criterios diagnósticos para el Complejo de Esclerosis Tuberosa realizados en el segundo Consenso Internacional del 2012

**TABLE.**

Updated diagnostic criteria for tuberous sclerosis complex 2012

**A. Genetic diagnostic criteria**

The identification of either a TSC1 or TSC2 pathogenic mutation in DNA from normal tissue is sufficient to make a definite diagnosis of tuberous sclerosis complex (TSC). A pathogenic mutation is defined as a mutation that clearly inactivates the function of the TSC1 or TSC2 proteins (e.g., out-of-frame indel or nonsense mutation), prevents protein synthesis (e.g., large genomic deletion), or is a missense mutation whose effect on protein function has been established by functional assessment ([www.lovd.nl/TSC1](http://www.lovd.nl/TSC1), [www.lovd.nl/TSC2](http://www.lovd.nl/TSC2), and Hoogeveen-Westerveld et al., 2012 and 2013). Other TSC1 or TSC2 variants whose effect on function is less certain do not meet these criteria, and are not sufficient to make a definite diagnosis of TSC. Note that 10% to 25% of TSC patients have no mutation identified by conventional genetic testing, and a normal result does not exclude TSC, or have any effect on the use of clinical diagnostic criteria to diagnose TSC.

**B. Clinical diagnostic criteria**

**Major features**

1. Hypomelanotic macules ( $\geq 3$ , at least 5-mm diameter)
2. Angiofibromas ( $\geq 3$ ) or fibrous cephalic plaque
3. Ungual fibromas ( $\geq 2$ )
4. Shagreen patch
5. Multiple retinal hamartomas
6. Cortical dysplasias\*
7. Subependymal nodules
8. Subependymal giant cell astrocytoma
9. Cardiac rhabdomyoma
10. Lymphangiomyomatosis (LAM)<sup>†</sup>
11. Angiomyolipomas ( $\geq 2$ )<sup>†</sup>

**Minor features**

1. "Confetti" skin lesions
2. Dental enamel pits ( $> 3$ )
3. Intraoral fibromas ( $\geq 2$ )
4. Retinal achromic patch
5. Multiple renal cysts
6. Nonrenal hamartomas

Definite diagnosis: Two major features or one major feature with  $\geq 2$  minor features

Possible diagnosis: Either one major feature or  $\geq 2$  minor features

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

<sup>†</sup> A combination of the two major clinical features (LAM and angiomyolipomas) without other features does not meet criteria for a definite diagnosis.



### 1. Diseño con cubos

**Objetivo:** Diseñar un cubo de 3x3x3 con un modelo de 3x3x3 en un tiempo de 120 segundos. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1.

**Reglas:** El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1.

Diseño	Ángulo de observación	Ángulo de tiempo	Diseño de temporización	Diseño de observación	Puntuación
1	Modelo	30°	S N		
2	Modelo	45°	S N		
3	Modelo y dibujo	45°	S N		
4	Dibujo	45°	S N		
5	Dibujo	45°	S N		
6	Dibujo	75°	S N		
7	Dibujo	75°	S N		
8	Dibujo	75°	S N		
9	Dibujo	75°	S N		
10	Dibujo	75°	S N		
11	Dibujo	120°	S N		
12	Dibujo	120°	S N		
13	Dibujo	120°	S N		
14	Dibujo	120°	S N		

Puntuación total (Máximo = 60)

Nota: Se debe utilizar el modelo de 3x3x3 para diseñar el cubo de 3x3x3.

### 2. Semajanzas

**Objetivo:** Identificar la semejanza entre un modelo de 3x3x3 y un cubo de 3x3x3. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1.

**Reglas:** El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1.

Reactor	Respuesta	Puntuación
19. Espin-Ant		
20. Espin-Ago		0 1 2
21. Espin-Ago		0 1 2
22. Espin-Ago		0 1 2
23. Espin-Ago		0 1 2
24. Espin-Ago		0 1 2
25. Espin-Ago		0 1 2
26. Espin-Ago		0 1 2
27. Espin-Ago		0 1 2
28. Espin-Ago		0 1 2
29. Espin-Ago		0 1 2
30. Espin-Ago		0 1 2
31. Espin-Ago		0 1 2
32. Espin-Ago		0 1 2
33. Espin-Ago		0 1 2
34. Espin-Ago		0 1 2
35. Espin-Ago		0 1 2
36. Espin-Ago		0 1 2
37. Espin-Ago		0 1 2
38. Espin-Ago		0 1 2

Puntuación total (Máximo = 60)

### 2. Semajanzas

**Objetivo:** Identificar la semejanza entre un modelo de 3x3x3 y un cubo de 3x3x3. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1.

**Reglas:** El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1.

Reactor	Respuesta	Puntuación
19. Espin-Ant		0 1 2
20. Espin-Ago		0 1 2
21. Espin-Ago		0 1 2
22. Espin-Ago		0 1 2
23. Espin-Ago		0 1 2

Puntuación total (Máximo = 60)

### 3. Retención de dígitos

**Objetivo:** Retener un número de 3 dígitos durante un tiempo de 120 segundos. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1.

**Reglas:** El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1.

Orden directo	Respuesta	Puntuación del tiempo	Puntuación del tiempo	Puntuación del tiempo
1. 2-3-9	8 1			
2. 4-6	8 1	0 1 2		
3. 3-8-6	8 1	0 1 2		
4. 6-1-2	8 1	0 1 2		
5. 3-4-1-7	8 1	0 1 2		
6. 1-5-8	8 1	0 1 2		
7. 5-2-1-8-6	8 1	0 1 2		
8. 4-2-3-9	8 1	0 1 2		
9. 3-8-9-1-7-4	8 1	0 1 2		
10. 7-9-8-4-8-3	8 1	0 1 2		
11. 5-1-7-4-2-3-8	8 1	0 1 2		
12. 9-8-5-2-1-6-3	8 1	0 1 2		
13. 1-8-4-5-9-7-6-3	8 1	0 1 2		
14. 2-7-8-3-1-3-4	8 1	0 1 2		
15. 3-8-7-1-2-4-6-8	8 1	0 1 2		
16. 4-2-6-9-1-7-8-3-5	8 1	0 1 2		

Puntuación total (Máximo = 32)

### 4. Conceptos con dibujos

**Objetivo:** Identificar el concepto de un dibujo de 3x3x3. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1.

**Reglas:** El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1.

Reactor	Respuesta	Puntuación
1. 2 3 4 NS		
2. 3 4 NS		
3. 1 2 3 4 NS		
4. 1 2 3 4 NS		
5. 1 2 3 4 NS		
6. 1 2 3 4 NS		
7. 1 2 3 4 NS		
8. 1 2 3 4 NS		
9. 1 2 3 4 NS		
10. 1 2 3 4 NS		
11. 1 2 3 4 NS		
12. 1 2 3 4 NS		
13. 1 2 3 4 NS		
14. 1 2 3 4 NS		
15. 1 2 3 4 NS		
16. 1 2 3 4 NS		
17. 1 2 3 4 NS		
18. 1 2 3 4 NS		
19. 1 2 3 4 NS		
20. 1 2 3 4 NS		
21. 1 2 3 4 NS		
22. 1 2 3 4 NS		
23. 1 2 3 4 NS		
24. 1 2 3 4 NS		
25. 1 2 3 4 NS		
26. 1 2 3 4 NS		
27. 1 2 3 4 NS		
28. 1 2 3 4 NS		
29. 1 2 3 4 NS		
30. 1 2 3 4 NS		
31. 1 2 3 4 NS		
32. 1 2 3 4 NS		
33. 1 2 3 4 NS		
34. 1 2 3 4 NS		
35. 1 2 3 4 NS		
36. 1 2 3 4 NS		
37. 1 2 3 4 NS		
38. 1 2 3 4 NS		
39. 1 2 3 4 NS		
40. 1 2 3 4 NS		

Puntuación total (Máximo = 60)

### 5. Claves

**Objetivo:** Identificar la clave de un dibujo de 3x3x3. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1.

**Reglas:** El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1. El cubo debe estar formado por 27 cubos de 1x1x1.

Clave de tiempo	Clave de tiempo	Puntuación
120°		59 60 61 62 63 64 65
120°		

Puntuación total (Máximo = 32)

## ANEXO 6.

La escala de desarrollo de Battelle

The image shows a summary form for the Battelle Development Inventory (BDI). The form is titled 'BATTELLE INVENTARIO DE DESARROLLO' and 'RESUMEN DE PUNTAJES Y PERFIL'. It contains columns for 'Puntuación directa', 'Puntuación ajustada', 'Puntuación total', and 'Cada test tiene un puntaje de 0 a 100'. The form is divided into several sections: 'IMITACIÓN', 'COMUNICACIÓN', 'JUEGO', 'MOTRICIDAD', and 'CONCIENCIA'. Each section lists various sub-areas with their respective scores. For example, in the 'IMITACIÓN' section, 'Imitación de acciones simples' has a score of 10, and 'Imitación de acciones complejas' has a score of 10. The 'COMUNICACIÓN' section includes 'Palabras', 'Frases', 'Entendimiento de palabras', and 'Lectura', with scores ranging from 0 to 10. The 'JUEGO' section includes 'Juego simbólico', 'Juego de construcción', 'Juego de reglas', and 'Juego de roles', with scores ranging from 0 to 10. The 'MOTRICIDAD' section includes 'Control motor grueso', 'Control motor fino', 'Habilidad motriz gruesa', 'Habilidad motriz fina', 'Percepción espacial', 'Percepción de líneas rectas', and 'Percepción de líneas curvas', with scores ranging from 0 to 10. The 'CONCIENCIA' section includes 'Percepción', 'Formas', 'Formas geométricas', 'Formas de colores', 'Formas de tamaños', 'Formas de formas', and 'Formas de colores', with scores ranging from 0 to 10. The form also includes a 'PERFIL' section with a grid for plotting scores.

## ANEXO 7: La escala de inteligencia para niños de Wechsler. SECCIONES DE LA ESCALA WIPSSI

Escalas generales y tests (1ª etapa):

Área VERBAL	Área MANIPULATIVA	Lenguaje General
Dibujos	Cubos	Dibujos
Información	Rompecabezas	Nombres
Nombres		

Escalas generales y tests (2ª etapa):

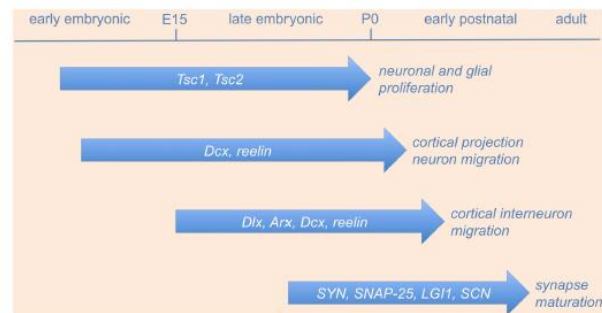
Área VERBAL	Área MANIPULATIVA	Velocidad Procesamiento	Lenguaje General
Información	Cubos	Búsqueda de símbolos	Dibujos
Vocabulario	Matrices	Claves	Nombres
Adivinanzas	Conceptos		
Comprensión (opcional)	Figuras Incompletas (opcional)		
Semejanzas (opcional)	Rompecabezas (opcional)		

## ANEXO 8. Clasificación Internacional de epilepsia (1981)

**TABLA 1. Clasificación internacional de la crisis epilépticas**

<b>1. Crisis parciales o focales</b>	
1.a. Crisis parciales simples:	
1.A.1.	Con signos motores
1.A.2.	Con síntomas somatomotores o sensoriales especiales
1.A.3.	Con signos o síntomas autonómicos
1.A.4.	Con síntomas psíquicos
1.b. Crisis parciales complejas	
1.B.1.	Crisis parciales simples seguidas de alteración de la conciencia
1.B.2.	Con empeoramiento de la conciencia desde el inicio
1.c. Crisis parciales con evolución secundaria hacia crisis generalizadas	
1.C.1.	Crisis parciales simples que evolucionan a crisis generalizadas
1.C.2.	Crisis parciales complejas que evolucionan a crisis generalizadas
1.C.3.	Crisis parciales simples que evolucionan a crisis parciales complejas y después a crisis generalizadas
<b>2. Crisis generalizadas (convulsivas y no convulsivas)</b>	
2.A. Crisis de ausencia	
2.A.1.	Ausencias típicas
2.A.2.	Ausencias atípicas
2.B. Crisis mioclónicas	
2.C. Crisis clónicas	
2.D. Crisis tónicas	
2.E. Crisis tónico-clónicas	
2.F. Crisis atónicas (crisis astáticas)	
<b>3. Crisis epilépticas inclasificables</b>	

## ANEXO 9. Genes implicados en el Complejo de Esclerosis Tuberosa



**FIGURE 1 | Genes involved in neurodevelopmental causes of epilepsy.** The picture shows a schematic time-line of the most significant gene

refinement, whose perturbation during embryonic or postnatal development results in epileptogenesis (see text and **Table 1** for details). Abbreviations are as in the text.



## **ANEXO 10. Datos establecidos por el CI-10 y DSM IV para AUTISMO:**

**A.** Existe un total de 6 (o más) ítems de 1, 2 y 3, con por lo menos dos de 1, y uno de 2 y de 3:

**1.** Alteración cualitativa de la interacción social, manifestada al menos por dos de las siguientes características:

(a) Importante alteración del uso de múltiples comportamientos no verbales, como son contacto ocular, expresión facial, posturas corporales y gestos reguladores de la interacción social.  
 (b) Incapacidad para desarrollar relaciones con compañeros adecuadas al nivel de desarrollo.  
 (c) Ausencia de la tendencia espontánea para compartir con otras personas disfrutes, intereses y objetivos (p. ej., no mostrar, traer o señalar objetos de interés).  
 (d) falta de reciprocidad social o emocional.

**2.** Alteración cualitativa de la comunicación manifestada al menos por dos de las siguientes características:

(a) retraso o ausencia total del desarrollo del lenguaje oral (no acompañado de intentos para compensarlo mediante modos alternativos de comunicación, tales como gestos o mímica).  
 (b) En sujetos con un habla adecuada, alteración importante de la capacidad para iniciar o mantener una conversación con otros.  
 (c) Utilización estereotipada y repetitiva del lenguaje o lenguaje idiosincrásico.  
 (d) ausencia de juego realista espontáneo, variado, o de juego imitativo social propio del nivel de desarrollo.

**3.** Patrones de comportamiento, intereses y actividades restringidas, repetitivas y estereotipadas, manifestados por lo menos mediante una de las siguientes características:

(a) Preocupación absorbente por uno o más patrones estereotipados y restrictivos de interés que resulta anormal, sea en su intensidad, sea en su objetivo.  
 (b) Adhesión aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos, no funcionales.  
 (c) manierismos motores estereotipados y repetitivos (p. ej., sacudir o girar las manos o dedos, o movimientos complejos de todo el cuerpo).  
 (d) Preocupación persistente por partes de objetos

**B.** Retraso o funcionamiento anormal en por lo menos una de las siguientes áreas, que aparece antes de los 3 años de edad: 1 interacción social, 2 lenguaje utilizado en la comunicación social o 3 juego simbólico o imaginativo.

**C.** El trastorno no se explica mejor por la presencia de un trastorno de Rett o de un trastorno desintegrativo infantil.

**ANEXO 11: Clasificación de Discapacidad Intelectual para el CI-10 y DSM IV:**

<b>TIPO</b>	<b>CI-10 y DSM IV</b>
<b>LEVE</b>	50-69
<b>MODERADO</b>	35-49
<b>SEVERO</b>	20-34
<b>PROFUNDO</b>	Menor 20

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Bhattacharyya AK, Shannon P, Bernstein M. Subependymal giant cell astrocytoma and tuberous complex. En: Textbook of Neuro-Oncology 2005:160-166

Aronow ME, Nakagawa JO, Gupta A, et al. Tuberous sclerosis complex: Genotype/phenotype correlation of retinal finding: *odthalmology* 2012; 119: 1917-1923.

2. Verónica Puertas-Martín, Inmaculada Carreras-Sáez, Ana Maraña, M. Luz Ruiz-Falcó Rojas, Verónica Cantarín-Extremera, M. Lourdes Calleja-Gero. *Rev Neurol*. Posibilidades terapéuticas en la epilepsia refractaria en el complejo esclerosis tuberosa. 2014; 58 (12): 529-535

3. Adriana Ulate-Campos, Adriana Benavides-Lara, Laura Hernández. *Rev Neurol*. Características de la Población Pediátrica Costarricense con esclerosis tuberosa y descripción del comportamiento de la epilepsia asociada. 2013; 57 (11): 489-494

4. Juan José García-Peñas, Inmaculada Carreras-Sáez. Autismo, Epilepsia y Esclerosis Tuberosa: un modelo de conexión funcional a través de la vía mTOR. *Rev Neurol* 2013; 56 (Supl 1): S153-S161.

5. Alliance. 2006. Retraso Mental en el complejo de Esclerosis Tuberosa

6. Dr. Otman Fernández Concepción, Dr. Ariel Gómez García, Dr. Norberto Sardiñaz Hernández. Esclerosis Tuberosa. Revisión. *Rev Cubana Pediatr* v.71 n.3.

7. I. Pascual-Castroviejo, J.L. Hernández-Moneo, S.I. Pascual-Pascual, J. Viaño, M. Gutiérrez-Molina, R. Velazquez-Fragua, D. Quiñones Tapia y C. Morales Bastos. Importancia del tamaño de las tuberosidades en las complicaciones del complejo Esclerosis Tuberosa. *Neurología*. 2012.10. (002).

8 Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Hader W, Bello-Espinosa L *Can J Neurol Sci*. Mitochondrial “hypermetabolic” neurons in paediatric epileptic foci. 2011; 38:909-17.

9. Shelly Wang,<sup>1</sup> Aria Fallah. *Neuropsychiatr Dis Treat*. Optimal management of seizures associated with tuberous sclerosis complex: current and emerging options. 2014 Oct 23; 10:2021-30.

10. Goodman m, Lamm SH, Enge A, Shephard CW, Houser OW, Gomez MR. Cortical count: a biomarker indicatin neurologic severity of tuberous sclerosis complex. *Child Neurol.* 1997 12(2):85-90
11. Sandra L. Dabora, Sergiusz Jozwiak, David Neal Franz,4 Penelope S. Roberts, Andres Nieto, Joon Chung,1 Yew-Sing Choy, Mary Pat Reeve, Elizabeth Thiele, John C. Egelhoff,Jolanta Kasprzyk-Obara, Dorota Domanska-Pakiela, and David J. Mutational Analysis in a Cohort of 224 Tuberous Sclerosis Patients Indicates Increased Severity of *TSC2*, Compared with *TSC1*, Disease in Multiple Organs. Kwiatkowski. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68:64–80
12. YuriBozzi, SimonaCasarosa and MatteoCaleo. *Epilepsy as a neurodevelopmental disorder.* *Front Psychiatry.* 2012; 3:19.
13. Michael Wong, MD, PhD. Mechanism of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development whit abdnormal glioneural proliferation. *Epilepsia.* 2008 January; 49(1): 8–21
14. Ksenia A. Orlova and Peter B. Crino. The tuberous sclerosis complex. 2010 January; 1184: 87–105.
15. David M. Feliciano, Tiffany V. Lin, Nathaniel W. Hartman, Christopher M. Bartley Cathryn Kubera, Lawrence Hsieh, Carlos Lafourcade, Rachel A. O’Keefe, and Angelique Bordey. A circuitry and biochemical basic for Tuberous Sclerosis syntoms: from epilepsy to neurocognitive deficit. 2013 November; 31(7)
16. Dr. Carlos Cuevas García, Dr. Leonardo Eleazar Cruz Alcalá, Dr. Salvador Bueno Valenzuela. *Clínicas Mexicanas de Neurología.* 2012. Academia Mexicana de Neurología
17. H. Northrup, D.A. Krueger Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric Neurology* 49 (2013) 243e254
18. Enhinger D, de Vries PJ, Silva AT. From mTOR to cognition: colecular and cellular mechanisms of cognitive impairments in tuberous sclerosis. *J Intellect Disabil Res* 2009; 53 (10): 838-851
19. Ruíz-Falcó ML. Actualización terapéutica en e complejo de esclerosis tuberosa; el papel de los inhibidores de la vía mTOR. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 3):S19-S24

20. Rengel MA, Jiménez MG, Scalisi F. Epilepsia en niños con esclerosis tuberosa experiencia en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida. 2005-2011 .Arch Venez Puer Ped 2011; 74(3):112-117.
21. European Chromosome 16 tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene in chromosome 16. Cell 1993; 75:1305-1315.
22. Van Slechtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. Science 1997; 277(5327): 805-808.
23. Braffman BH, Bilaniuk LT, Naidich TP, Altman NR, Post MJ, Quencer RM, et al. MR imaging of tuberous sclerosis: pathogenesis of the phakomatosis, use of gadopentetate dimeglumine, and literature review. Radiology. 1992; 183:227—38.
24. Chu-shore CJ, Major P, Montenegro M, Thiele EA. Cyst-like tubers are associated with TSC2 and epilepsy in tuberous sclerosis complex. Neurology. 2009; 72:1165—9
25. Jones A, Shyamusundar M, Thomas M, et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2 and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. Am J Hum Gen 1999; 64(5):1305, 1315
26. Jansen F, Braams O, Vincken K, et al. Overlapping neurologic and cognitive phenotypic correlations in 150 families with TSC1 and TSC2 mutations. Neurology 2008; 70:908-915
27. Yates J, van Bakel I, Sepp T, et al. Female germline mosaicism in tuberous sclerosis confirmed by molecular genetic analysis. Hum Mol Genet 1997; 6(13): 2265-2269
28. Curatolo P, Moavero R, mTOR inhibition in tuberous sclerosis complex. Current Neuropharmacology 2012; 10:404-415
29. Jozwiak J, Grajkowska W, Kotulska K, et al. Brain tumor formation in tuberous sclerosis depends on ERK activation. Neuromolecular Med 2007; 9:117-127
30. Han JM, Sahin M. TSC1/TSC2 signaling in the CNS. FEBS Lett 2011; 585: 973-80.
31. Crino PB. mTOR: a pathogenic signaling pathway in developmental brain malformations. Trends Mol Med 2011; 17: 734-42.

32. Tomasoni R, Mondino A. The tuberous sclerosis complex: balancing proliferation and survival. *Biochem Soc Trans.* 2011; 39: 466-71.
33. Garcia-Penas JJ, Dominguez-Carral J, Pereira-Bezanilla E. Alteraciones de la sinaptogenesis en el autismo. Implicaciones etiopatogenicas y terapeuticas. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 1):S41-50.
- 34.. Weichhart T. Mammalian target of rapamycin: a signaling kinase for every aspect of cellular life. *Methods Mol Biol.* 2012; 821: 1-14.
35. Roach E, Gomez M, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J. Child Neurol.* 1998; 13:624-628
36. Kruegel DA, Northrup H, The International Tuberous Sclerosis Complex Group. Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013; 49:255-265
37. Staley B, Vail E, Thiele E. Tuberous Sclerosis complex: diagnostic challenges, presenting symptoms, and commonly missed signs. *Pediatrics* 2011; 127 (1):117-125
38. 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; 68: 64-80.
39. Crino P, Nathanson K, Petri E. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355: 1345-56.
40. Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1184: 87-105.
41. Devlin LA, Shepherd CH, Crawford H, Morrison PJ. Tuberous sclerosis complex: clinical features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 495-9.
42. Franz DN, Bissler JJ, McCormack FX. Tuberous sclerosis complex: neurological, renal and pulmonary manifestations. *Neuropediatrics* 2010; 41: 199-208.
43. Józwiak S, Schwart RA, Janniger CK et al. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol* 1998; 37: 911-917

44. Weeb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The curaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol* 1996; 135 (1): 1-5
45. Rosser T, Panigrahy A, McClintock W. The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13:27-36
46. Etuwewe B, John CM, Abdelaziz M. Asymptomatic cardiac rhabdomyoma in neonates: in surgery indicated? *Images Paediatr Cardiol* 2009; 11 (2):1-8
47. Behetti M, Gow R, Haney I, Maeson J, Williams W, Freedom R. Pediatric primary benign cardiac tumors: a 15-year review. *Am Heart J*. 1997;134:1107-1114
48. Roach ES. Neurocutaneous syndromes. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39(4):591-600
49. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patient with tuberous sclerosis. *Mayo Clinic Proc* 1991; 66 (8):792-796
50. Adriaensen M, Shaefer-Prokop CM, Duyndam DA, Zonnenberg BA, ProKop M, Radiological evidence of lymphangiomyomatosis in female and male patient with tuberous sclerosis complex. *Clin Radiol*. 2011; 66: 625-638
51. Muzykewicz D, Black M, Muse V, et al. Multifocal micronodular pneumocute hyperplasia: computed tomographic appearance and follow-up in tuberous sclerosis complex. *J Comput Assist Tomogr*. 2012; 36: 518-522
52. Mori K, Mori T, Toda Y, Fujii E, Miyazaki M, Harada M, Kagami S. Decreased benzodiazepine receptor and increased GABA level in cortical tubers in tuberous sclerosis complex. *Brain and Development*. 2012; 34:478–486. [PubMed: 21959128]
53. Crino P, Mehta R, Vinters H. Pathogenesis of TSC in the brain. In: Kwiatkowski D, Whitemore V, Thiele E, eds. *Tuberous sclerosis Complex: gene Clinical features, and therapeutics*. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2012:258-309
54. Ess KC, Kamp CA, TC BP, Gutmann, DH. Developmental origin of subependymal giant cell astrocytoma in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2005, 64:1446-1449.
55. Kotulska K, Chmielewska J, et al. Long-term effect of everolimus on epilepsy and growth in children under 3 years of age treated for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex, *Eur J Pediatric Neurol* 2013; 17: 479-485
56. Jansen FE, Vincken KL, Algra A, Anbeek P, Braams O, Nellist M, et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology* 2008; 70: 916-23.

57. Nabbout R, Santos M, Rolland Y, Delalande O, Dulac O, Chiron C. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 370-5.
58. De Ribaupierre S, Dorfmueller G, Bulteau C, Fohlen M, Pinard JM, Chiron C, et al. Subependymal giant cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease: when should we operate? *Neurosurgery* 2007; 60: 83-90.
59. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 657-68.
60. Berhouma M. Management of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex: the neurosurgeon's perspective. *World J Pediatr* 2010; 6: 103-10.
61. Sun P, Krueger D, Liu J, Guo A, Rogerio J, Kohrman M. Surgical resection of subependymal giant cell astrocytomas (SEGAs) and changes in SEGAs-related conditions: a US national claims database study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 651-6.
62. Krueger DA. Management of CNS related disease manifestation in patients with tuberous sclerosis complex. *Curr Treat Options. Neurol* 2013; 15 (5): 618-633
63. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Tuberous Sclerosis Complex: a review, neurological aspects. *Eur J. Ped. Neurol* 2002; 6:15-23
64. De Vries PJ. Targeted treatments for cognitive and neuro- developmental disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurotherapeutics* 2010; 7: 275-82.
65. Joinson C, et al. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychol Med* 2003; 33:335–344. [PubMed: 12622312]
66. Kelleher RJ, Bear MF. The Autistic Neuron: Troubled Translation? *Cell*. 2008; 135:401–406. [PubMed: 18984149]
67. Hoeffler CA, Klann E. mTOR signaling: At the crossroads of plasticity, memory and disease. *Trends Neurosci*. 2010a; 33:67–75. [PubMed: 19963289]
68. Jaworski J, Spangler S, Seeburg DP, Hoogenraad CC, Sheng M. Control of dendritic arborization by the phosphoinositide-3'-kinase-Akt-mammalian target of rapamycin pathway. *Journal of Neuroscience*. 2005; 25:11300–11312. [PubMed: 16339025]



69. David Wechsler et al. Escala Wechsler de Inteligencia para Niños-IV Manual Moderno. 2003; 3-216
70. Ehninger D, Silva AJ. Rapamycin for treating tuberous sclerosis and autism spectrum disorders. *Trends Mol Med* 2011; 17 (2):78-87
71. Ulate-Campos A, Benavides-Lara A, Hernandez L. Caracterización de la población pediátrica costarricense con esclerosis tuberosa y descripción del comportamiento de la epilepsia asociada. *Rev Neurol* 2013; 57: 489-94.
72. Gallagher A, Chu-Shore CJ, Montenegro MA, Major P, Costello DJ, Lyczkowski DA, et al. Associations between electroencephalographic and magnetic resonance imaging findings in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res* 2009; 87: 197-202.
73. Han JM, Sahin M. TSC1/TSC2 signaling in the CNS. *FEBS Lett* 2011; 585: 973-80.
74. Curatolo P, Napolioni V, Moavero R. Autism spectrum disorders in tuberous sclerosis: pathogenetic pathways and implications for treatment. *J Child Neurol* 2010; 25: 873-80.
75. Garcia-Penas JJ. Autismo, epilepsia y patología del lóbulo temporal. *Rev Neurol* 2009; 48 (Supl 2): S35-45.
76. Suronov AA, Wu X, Weiner HL, Mikell CB, Goodman RR, Crino PD, et al. Tuberous sclerosis: a primary pathology of astrocytes? *Epilepsia*. 2008; 49:53—62.
77. O'Callahan FJK, Harris T, Joinson C, Bolton P, Noakes M, Presdee D, et al. The relation of infantile spasmus, tubers, and intelligence in tuberous sclerosis complex. *Arch Dis Child*. 2004; 89:530—3.
78. Sparagana SP, Delgado MR, Batchelor LL, Roach ES. Seizure remission and antiepileptic drug discontinuation in children with tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol* 2003; 60: 1286-9.
79. Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38: 1270-4.
80. Parisi P, Bombardieri R, Curatolo P. Current role of vigabatrin in infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11: 331-6.
81. Zamponi N, Petrelli C, Passamonti C, Moavero R, Curatolo P. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol* 2010; 43: 29-34.

82. Liang S, Li A, Zhao M, Jiang H, Yu S, Meng X, et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: emphasis on surgical candidate and neuropsychology. *Epilepsia* 2010; 51: 2316-21.
83. 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; 20: 561-5.
84. Pascual-Castroviejo I. Neurosurgical treatment of tuberous sclerosis complex lesions. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 1211-9.
85. Curatolo P, Porfirio MC, Manzi B, Seri S. Autism in tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2004; 8: 327-32.
86. Perek-Polnik M, Jozwiak S, Jurkiewicz E, Perek D, Kotulska K. Effective everolimus treatment of inoperable, life-threatening subependymal giant cell astrocytoma and intractable epilepsy in a patient with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 83-5
87. Sampson JR. Therapeutic targeting of mTOR in tuberous sclerosis. *Biochem Soc Trans* 2009; 37: 259-64.
88. Krueger DA, Care MM, Holland K et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J. Med* 2010; 363 (19) 299-303
89. Jozwiak S, Nabbout R, Curatolo P, et al. Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associate with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *Eur J Pediatr Neurol* 2013; 17:348-352

