

# Complejo Esclerosis Tuberosa

Jorge Alberto Rodríguez Sabillón, Elena García de Vinuesa, Nicolás Roberto Robles

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Badajoz. España

## INTRODUCCIÓN

El complejo de esclerosis tuberosa (TSC, por sus siglas en inglés) es una enfermedad genética multisistémica, que afecta tanto al desarrollo fetal como al crecimiento posnatal, con importantes efectos neurológicos y del desarrollo en la mayoría de los pacientes, además de desarrollo de tumores en múltiples sistemas orgánicos. La incidencia aproximada es de 1 de cada 6000-10000 nacimientos vivos, lo que resulta en más de un millón de pacientes afectados actualmente en todo el mundo [1] [2]. La incidencia no difiere según el sexo ni la raza/etnia [3]. Se trata de un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en uno de dos genes supresores tumorales, **TSC1** o **TSC2**, lo cual conduce a la activación desregulada de la diana mecanística de la rapamicina (mTOR) y al desarrollo de hamartomas benignos en múltiples órganos, incluyendo el sistema nervioso central, piel, ojos, pulmones, riñones y corazón [4].

Las manifestaciones renales del TSC, que incluyen angiomiolipomas (AML), quistes renales, carcinoma de células renales (CCR) y otras manifestaciones menos frecuentes, constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en el TSC [5]. Se estima que hasta el 80 % de los pacientes presentan angiomiolipomas renales, mientras que aproximadamente el 40 % de los adultos con TSC desarrollan una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG). Además, la enfermedad renal asociada al TSC representa la principal

causa de muerte en pacientes adultos con esta condición [6].

## GENÉTICA Y PATOGENIA

La TSC es un trastorno genético autosómico dominante causado por variantes patogénicas heterocigotas en los genes supresores de tumores de la subunidad 1 del complejo TSC (TSC1) o de la subunidad 2 del complejo TSC (TSC2). Estas variantes provocan la sobreactivación de la vía mTOR y la formación de tumores en múltiples órganos [7].

Las variantes patogénicas en TSC1 y TSC2 se identificaron por primera vez en el análisis de ligamiento genético de familias con TSC [8]. La mayoría de las variantes patogénicas de TSC1 y TSC2 resultan en la pérdida de productos proteicos funcionales [6].

El gen TSC1: las variantes patógenas en TSC1 representan aproximadamente un tercio de los casos de TSC con variantes patógenas identificadas [6]. El gen TSC1, se localiza en el cromosoma 9q34. TSC1 codifica una proteína denominada hamartina, que se expresa ampliamente en tejidos normales. La hamartina forma un complejo con la proteína tuberina que está codificada por el gen TSC2 [9]. Se han identificado varios tipos diferentes de variantes patogénicas de *TSC1*, la mayoría de las cuales resultan en una proteína truncada con pérdida de función [10].

El gen TSC2: las variantes patogénicas en *TSC2* representan aproximadamente dos tercios de los casos de TSC con variante patógena identificada [6].

# Complejo Esclerosis Tuberosa

---

El gen *TSC2*, se localiza al cromosoma 16p13.3. El gen se expresa de forma ubicua en todos los tejidos adultos normales [11]. *TSC2* codifica la proteína tuberina. Esta forma un complejo con la proteína hamartina, producto del gen *TSC1* [12]. Al igual que con *TSC1*, la mayoría de las variantes patógenas identificadas en *TSC2* son variantes de pérdida de función [13].

Se han identificado miles de pequeñas variantes en *TSC1* y *TSC2*, tanto en individuos con TSC como en poblaciones no afectadas. La evaluación de la patogénesis de estas variantes es sencilla en muchos casos, pero incierta en otros. Una variante se considera patogénica si impide claramente la síntesis de proteínas o inactiva la función de *TSC1* o *TSC2* [14]. La importancia clínica de las variantes sin sentido suele ser difícil de evaluar.

Hay que tener en cuenta que no se puede identificar una variante patógena en el 10-15% de los niños y adultos diagnosticados con TSC [15]. Estos pacientes suelen tener síntomas y signos de TSC que son más leves en promedio que los observados en otros pacientes con TSC, y casi todos tienen mosaïcismo para una variante patógena en *TSC2* [16] [17].

Síndrome del gen contiguo *TSC2* - *PKD1*: El gen *TSC2* para la esclerosis tuberosa se localiza en el cromosoma 16p13.3 inmediatamente adyacente a *PKD1*, el gen para la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD). Se ha identificado un síndrome de genes contiguos *TSC2*-*PKD1* causado por microdeleciones cromosómicas que alteran los genes *TSC2* y *PKD1* en pacientes con EET y ERPAD grave de inicio temprano [18].

Las variantes patógenas de *TSC1* o *TSC2* provocan la inactivación del complejo tuberina-hamartina y la hiperactivación de la vía de señalización de la diana mecanística de la rapamicina (mTOR). La vía mTOR es importante para regular el crecimiento y la proliferación celular a través de la traducción de

proteínas (en respuesta a la nutrición), la progresión del ciclo celular y la respuesta a la hipoxia.

Las variantes patógenas de pérdida de función en *TSC1*, que codifica hamartina, o *TSC2*, que codifica tuberina, conducen a la desestabilización del complejo hamartina-tuberina, el principal modulador negativo de la vía de señalización de mTOR. Este complejo normalmente funciona a través de la actividad de la proteína activadora de GTPasa para escindir el trifosfato de guanosina (GTP) del homólogo de Ras enriquecido en cerebro (Rheb), un regulador de mTOR, e inhibir la actividad de Rheb. mTOR interactúa con raptor (proteína reguladora asociada a mTOR) y otros componentes para formar el complejo mTOR1. Cuando se activa a través de Rheb, mTORC1 conduce a la fosforilación de objetivos posteriores que regulan la síntesis de proteínas y lípidos, el crecimiento celular, la proliferación mitocondrial y la autofagia.

Por lo tanto, las variantes patógenas de *TSC1* o *TSC2* conducen a la inactivación del complejo tuberina-hamartina, pérdida de la actividad de la GTPasa, un aumento de Rheb activado por GTP y una hiperactivación de la actividad de mTORC1, liberando así una influencia inhibitoria en el ciclo celular. El resultado neto es que las células pasan menos tiempo en G1, la fase de reposo del ciclo celular, y las células quiescentes son inducidas a entrar en el ciclo celular. El aumento de la actividad de mTOR da como resultado la formación de hamartomas glioneuronales en el cerebro y hamartomas en otros órganos. El aumento de la actividad de mTOR durante el desarrollo también puede afectar a la red neuronal en desarrollo, alterar la transmisión sináptica y cambiar el equilibrio de excitación/inhibición a favor de la excitación; estos cambios podrían promover el desarrollo de la epilepsia y los trastornos neuropsiquiátricos asociados a TSC (TAND) [4] [18] [19].

## MANIFESTACIONES RENALES: CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La afectación clínica más común del CET es el sistema nervioso central. La segunda manifestación es la renal y potencialmente la de peor pronóstico [20]. Las patologías renales más comunes son los angiomiolipomas (AML), los quistes renales y de manera infrecuente tumores renales, la mayoría de células claras. Los tumores renales malignos suelen aparecer en pacientes más jóvenes que en la población general (< 50 años).

Hay una mayor prevalencia de clínica renal en pacientes con mutación en gen TSC2, especialmente en síndrome de genes contiguos TSC2/PKD1. El genotipo es predictor de la progresión de la función renal. Así, pacientes con mutación en TSC2 tienen mayor incidencia y severidad de AML y quistes, en comparación con TSC1 [21].

### Angiomiolipomas

Los angiomiolipomas (AML) son tumores benignos derivados de células del endotelio (PEComas), relacionados con alteraciones genéticas de TSC con destacado papel en la regulación de la vía Rheb/mTOR/p70S6K [22]. Están compuestos por tejido adiposo, músculo liso y vasos sanguíneos [2]. Estos tumores surgen de una proliferación clonal de células epitelioides distribuidas alrededor de vasos sanguíneos. Los AML asociados a CET varían en tamaño y típicamente son múltiples y bilaterales [23]. Es la lesión renal más frecuente en pacientes con CET (prevalencia 55-80%). El 80% de los AML que presenta la población son esporádicos (frecuentes en mujeres, unilaterales, de menor tamaño y aparición en la cuarta a sexta década de la vida) y tienen características diferenciales con los AML asociados a CET [21]. AML normalmente causan más complicaciones en pacientes con CET que en aquellos que no tienen CET. La presencia de AMLs renales bilaterales en pacientes en edad 18-40 años, debería hacernos sospechar TSC como causa subyacente [24]. El crecimiento es más rápido en mujeres en

tratamiento con estrógenos y niñas prepúberes, lo cual sugiere cierto efecto hormonal en su desarrollo [25].

Los AML constituyen la mayor causa de morbimortalidad en adultos con CET [20]. Su principal complicación es la hemorragia espontánea. El riesgo de hemorragia significativa está relacionado con el grado de vascularización, el tamaño de AML y de los aneurismas de su interior. Hay mayor riesgo de hemorragia, por aumento del riesgo de ruptura de AML, al presentar: lesiones > 4 cm o microaneurismas > 5 mm. Es de difícil diagnóstico en pruebas básicas rutinarias [26] [27] y puede aumentar el riesgo durante el embarazo. Los AML asociados a CET presentan una tasa de rotura y hemorragia de entre un 21 y un 100%, según las series publicadas.

Existen 2 tipos histológicos de AML: clásicos (contenido graso) y atípicos (pobres en grasa), hasta en 1/3 de los casos. Los AML clásicos suelen tener buen pronóstico. La variante epitelioides es un AML atípico con más del 10% de células epitelioides (células con abundante citoplasma eosinófilo y granular), que puede sufrir transformación maligna [28]. En pacientes con CET la coexistencia de ambos tipos de AML es común [23].

El diagnóstico y seguimiento se realiza por pruebas de imagen. La ecografía es útil como primera prueba en CET. Es poco precisa en AML pequeños y exofíticos, que pueden confundirse con grasa perirrenal. Ante una lesión hiperecogénica con sospecha de AML en un paciente con CET hay que confirmar con TC o RM [23].

El estudio angiográfico TC o RMN con reconstrucción vascular es de elección para realizar un mapeo vascular de la lesión de forma preventiva en AML > 3 cm o tras un sangrado activo para localizar punto sangrante. La RMN es la técnica de elección para el diagnóstico inicial y el seguimiento [29].

El diagnóstico diferencial de los AML se realiza con tumores retroperitoneales y tumores renales malignos [30] [31]. En casos dudosos se realiza-

rá biopsia de la lesión [32], con análisis del tejido usando técnicas específicas de inmunohistoquímica. Se recomienda seguimiento radiológico por el riesgo de hemorragia retroperitoneal y malignización (aunque es rara). El sangrado espontáneo puede ser una complicación mortal. El riesgo del sangrado aumenta dependiendo del tamaño del AML [33]. En AML < 3 cm y asintomáticos se recomiendan controles preferiblemente con RMN anual. Si la lesión permanece estable, espaciar a cada 1-3 años. Puede alternarse ecografía con RMN para seguimiento. En AML con lesiones atípicas, de crecimiento rápido o en mujeres que inicien terapia con estrógenos, se deben realizar controles cada 6 meses [34].

## Quistes Renales

Los quistes renales en el CET son la segunda manifestación renal después de los AML [35][36]. Su incidencia aproximada es de 45%. Son más frecuentes en pacientes con mutación en el gen TSC2, especialmente si la mutación de TSC2 es truncante [37]. Se pueden presentar como quistes simples corticales únicos, múltiples o con nefromegalia quística asociada a poliquistosis renal autosómica dominante.

Quistes simples o múltiples renales: suelen ser asintomáticos, aunque excepcionalmente, cuando son de gran tamaño pueden complicarse. La prevalencia aumenta con la edad y es más frecuente en varones. Su diagnóstico se realiza mediante ecografía. Las lesiones quísticas aisladas no requieren seguimiento específico. Sin embargo, pacientes con CET y quistes aislados requieren vigilancia, ya que la mayoría desarrollarán AML con la edad. No requieren tratamiento específico, tienen escasa repercusión clínica y no suelen requerir un manejo complejo [20] [34].

Síndrome de genes contiguos: una minoría (2-3%) de pacientes con CET padece el Síndrome de genes contiguos TSC2/PKD1 (Poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) tipo 1 con esclerosis tuberosa). El gen TSC2, responsable de la esclerosis tuberosa, se encuentra en el cromosoma

16p13.3, adyacente al gen de la poliquistosis renal autosómica dominante PKD1. Una deleción de gran tamaño puede afectar a ambos genes produciendo el llamado «síndrome de deleción de genes contiguos TSC2/PKD1» [18] [38].

Se expresa con un fenotipo característico de poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) grave y de aparición muy precoz, asociado con manifestaciones clínicas sugestivas del CET e implica un peor pronóstico de la enfermedad renal. La prevalencia estimada de esta entidad es < 1 / 1.000.000. Se hereda con un patrón de transmisión autosómico dominante teórico (aunque es infrecuente que los individuos afectados se reproduzcan). El diagnóstico de sospecha se basa en la detección prenatal, al nacimiento o durante los primeros meses de vida, de riñones agrandados de tamaño, con múltiples quistes corticales de tamaño variable, que sugieren un cuadro de (PQRAD) muy precoz y grave sin historia familiar previa. Habitualmente los pacientes presentan hipertensión arterial de difícil control y/o disminución del filtrado glomerular y asocian síntomas o signos sugestivos del CET, generalmente neurológicos dada su temprana edad [2][39].

El fenotipo renal es más grave de lo habitual en pacientes con CET, con presencia de múltiples quistes en la ecografía, nefromegalia en aumento y progresión a enfermedad renal crónica (ERC) avanzada en el adulto joven. El diagnóstico definitivo se establece mediante el estudio genético con el hallazgo de una deleción que afecta a los dos genes descritos [2]. Se debe realizar diagnóstico diferencial con la poliquistosis renal autosómica recesiva y la displasia quística por mutaciones del gen HNF1b entre otras. Pacientes con TSC2/PKD1 tienen mayor riesgo de desarrollo de AML y cáncer de células renales, por lo que requieren seguimiento cada 1-3 años. El manejo del paciente con CET es el propio de la enfermedad junto con el tratamiento sintomático que precise según la gravedad y progresión de la PQRAD asociada [36].

## Litiasis renal

La incidencia de urolitiasis en pacientes con CET es desconocida. Se suele desarrollar en pacientes con CET tratados con antiepilépticos de manera prolongada, los cuales inhiben la anhidrasa carbónica en los túbulos renales. Esto dará lugar a desarrollar una acidosis tubular renal, una acidosis metabólica sistémica y el pH urinario alcalino, junto a una baja concentración de citrato urinario, que promoverá la formación de piedras de fosfato cálcico más frecuentemente. Además, son pacientes con ciertos déficits cognitivos, más susceptibles de una ingesta hídrica inadecuada ( $< 2$  l/día). Respecto al tratamiento, los alfabloqueantes favorecen la expulsión de litiasis  $< 10$  mm. Las opciones quirúrgicas son limitadas en estos pacientes con AML y CET por el riesgo de sangrado [40].

## Enfermedad Renal Crónica e Hipertensión Arterial

Existe mayor prevalencia de clínica renal, tanto de HTA como disminución del FG, en pacientes con mutación en gen TSC2, especialmente en síndrome de genes contiguos TSC2/PKD1. La prevalencia de HTA en pacientes con CET es de hasta el 25% en menores de 25 años [40].

Las guías clínicas recomiendan valoración inicial de PA de un paciente diagnosticado de CET y posteriormente hacerlo anualmente [38]. El objetivo de control de presión arterial debe ser el mismo que en población hipertensa con enfermedad renal ( $< 140/90$  mmHg en la consulta y  $< 135/85$  mmHg mediante automedida de PA en domicilio o PA inferior al percentil 90 ajustado para talla y género si es un paciente pediátrico) [39][41]. El control de la PA es fundamental para prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica.

Las pautas generales para el manejo de la hipertensión en la ERC, incluyendo los umbrales para iniciar la medicación antihipertensiva y los objetivos para la presión arterial, se deben seguir en la mayoría de los pacientes con CET [38]. Estas pautas incluyen

las pautas europeas ESC 2024 para adultos [42] o las pautas ESH 2016 para niños [43]. Cabe destacar que se debe hacer una excepción para los pacientes con síndrome de genes contiguos TSC2-PKD1, en esta población, el tratamiento debe comenzar con umbrales de presión arterial más bajos y tener objetivos más bajos. Específicamente, la Guía de Práctica Clínica KDIGO 2021 sobre el Manejo de la Presión Arterial en la ERC sugiere que los beneficios renales podrían ser mayores en la PQRAD cuando el objetivo de presión arterial sistólica es de 95-110 mmHg en adultos en lugar de 120-130 mmHg [44].

Algunos pacientes de CET desarrollan enfermedad renal crónica (ERC) con proteinuria que puede llevar a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en ausencia de AML gigantes o enfermedad renal macroquística extendida. Los riñones son típicamente pequeños y ecogénicos en la ecografía. La biopsia renal de los mismos, con frecuencia revela glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) con enfermedad intersticial crónica, probablemente secundario a la pérdida nefronal. La evolución del desarrollo de la proteinuria y de la ERCT se caracteriza por ser lenta en comparación con GEFS primaria. Algunos pacientes presentan enfermedad intersticial crónica. La patogénesis no está bien definida. Podría estar en relación con la deficiencia de tuberina.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En 2012 se realizó una actualización internacional de los criterios diagnósticos, donde el cambio más destacable fue la inclusión de los estudios moleculares como suficientes para el diagnóstico [45]. En la conferencia mundial del 2018 (World TSC Conference organized by the TSC Alliance) en colaboración con TSC International (TSCi) se revisaron las recomendaciones del 2012. En los criterios diagnósticos hubo mínimas diferencias. Sin embargo, hubo mayores modificaciones en el entendimiento de los trastornos neuropsiquiátricos (TSC-associa-

# Complejo Esclerosis Tuberosa

ted neuropsychiatric disorders, TAND) y las nuevas medicaciones [46].

Los criterios de diagnóstico de la Conferencia de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa permiten el diagnóstico de TSC basándose en los resultados de pruebas genéticas y/o hallazgos clínicos (Tabla 1) [46].

## EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO

Los angiomiolipomas causan enfermedad renal crónica (ERC) debido a la destrucción del parénquima renal, junto con los tratamientos invasivos de los angiomiolipomas (embolización y nefrectomías parciales y totales). Pacientes con ERC secundaria a GEFS también puede progresar a ERCT. El 40% de los pacientes con CET presentan ERC estadio 3 (o más avanzada) alrededor de los 45-54 años [20]

[38]. La enfermedad renal es más prevalente en pacientes con mutaciones en TSC2 y, sobre todo, en pacientes con síndrome de genes contiguos TSC2-PKD1, los cuales suelen progresar hacia la insuficiencia renal avanzada alrededor de la 2ª década de la vida [47]. La función renal debe ser evaluada al diagnóstico y posteriormente anualmente en pacientes adultos.

La atención adecuada de los pacientes con TSC requiere un esfuerzo coordinado que involucre a un equipo multidisciplinario de médicos y personal de apoyo. La TSC debe llevar una revisión protocolizada de los órganos más frecuentemente afectados para limitar la aparición de complicaciones. En las últimas recomendaciones actualizadas se detallan las revisiones que se requieren en el diagnóstico inicial

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de Esclerosis Tuberosa

Criterios Mayores
1. Máculas hipocrómicas (3 o más, de al menos 5 mm de diámetro)
2. Angiofibromas faciales (3 o más) o placa fibrosa cefálica
3. Fibromas ungueales (2 o más)
4. Placa chagrín
5. Hamartomas retinianos múltiples
6. Múltiples túberes corticales y/o líneas de migración radial
7. Nódulos subependimarios ( $\geq 2$ )
8. Astrocitoma subependimario de células gigantes
9. Rabdomioma cardíaco
10. Linfangioleiomiomatosis
11. Angiomiolipomas (2 o más) *
Criterios Menores
1. Lesiones cutáneas hipomelanóticas en “confetti”
2. Hoyuelos múltiples en esmalte dentario (3 o más)
3. Fibromas intraorales (2 o más)
4. Placa acrómica en retina
5. Quistes renales múltiples
6. Hamartoma no renal
7. Lesiones óseas escleróticas.
** Cuando estos dos criterios están presentes contabilizan sólo como un criterio mayor y se requiere la presencia de otros factores de CET para el diagnóstico definitivo.
<b>Diagnóstico definitivo:</b> dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores.
<b>Diagnóstico posible:</b> un criterio mayor o dos o más criterios menores
<b>Diagnóstico Genético:</b> Una variante patogénica en TSC1 o TSC2 es diagnóstico de CET. (La mayoría de las variantes causantes de TSC son secuencias variantes que claramente evitan la producción de proteínas para TSC1 o TSC2. Algunas variantes compatibles con la producción de proteínas (Ej una mutación sin sentido) son bien establecidas como causantes de la enfermedad; otros tipos de variantes deberían considerarse con precaución.

*TSC surveillance criteria. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. Pediatr Neurol 2021; 123:50.*

de TSC y en su seguimiento crónico [48] [49] (Tabla 2) y (Tabla 3).

La enfermedad renal es la segunda causa de muerte en pacientes con CET (después de la neurológica) y la causa más común de muerte en adultos afectados [5] [6].

## TRATAMIENTO

### Tratamiento antihipertensivo

Los inhibidores del sistema renina angiotensina son los fármacos antihipertensivos de primera elección [33] [38]. Además, se ha demostrado la presencia de receptores tipo 1 de la angiotensina II en los angiomiolipomas y experimentalmente el bloqueo de angiotensina II parece tener un potencial efecto terapéutico a este nivel [50]. En pacientes tratados con everólimus, existe una mayor incidencia de angioedema en asociación con IECA, se aconseja el tratamiento con ARA II [51] [52]. En niños con espasmos infantiles, el tratamiento con corticotropina

puede inducir HTA; en este contexto, el tratamiento inicial con diuréticos puede ser recomendado.

La elección del antihipertensivo también puede verse afectada por la presencia o ausencia de enfermedad renal crónica (ERC), con o sin proteinuria, y por las modificaciones del estilo de vida. Dado que amplios ensayos controlados aleatorizados (ECA) han demostrado que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) tienen beneficios sobre la mortalidad y la progresión de la ERC, algunas guías recientes sugieren que, incluso en ausencia de evidencia específica, estos fármacos deberían considerarse para la población con TSC [34].

### Tratamiento Renal Sustitutivo

No existe contraindicación en relación a la elección de la técnica sustitutiva renal (TRS). La actitud ante la TRS dependerá de la capacidad neurocognitiva del paciente, por lo que se realizará de forma individualizada. En los pacientes trasplantados, sería razonable incluir inhibidores de mTOR en su terapia inmunosupresora dados sus beneficios en relación a las manifestaciones de la enfermedad.

**Tabla 2.** Recomendaciones de vigilancia y manejo para pacientes ya diagnosticados con CET definitivo o posible.

	Nuevo diagnóstico o sospecha de CET	Seguimiento paciente diagnosticado CET
<b>Genética</b>		
	Obtener antecedentes familiares de tres generaciones	Ofrecer pruebas genéticas y asesoramiento familiar si no se han realizado previamente en individuos en edad reproductiva
<b>Cerebro</b>		
RMN cerebral con o sin gadolinio	Si	Cada 1 a 3 años en pacientes asintomáticos con TSC menores de 25 años. Periódicamente en adultos si SEGA presente en infancia.
EEG	Rutina inicial. Si anormal, seguimiento con video-EEG de 24 h evaluar la actividad convulsiva)	EEG de rutina en personas con actividad convulsiva conocida o sospechada. El video-EEG cuando la ocurrencia de una convulsión no está clara o cuando hay sueño inexplicable, cambios de comportamiento u otra alteración en la función cognitiva o neurológica.
TAND evaluación	Evaluación integral para todos los niveles de posibles manifestaciones de TAND	Anual y en cada visita clínica
Evaluación integral TAND	Evaluación inicial	Evaluación en puntos clave de desarrollo: infancia (0-3 años), preescolar (3-6 años), escuela pre secundaria (6-9 años), adolescencia (12-16 años), edad adulta temprana (18-25 años) y según se necesario a partir de entonces.
Consejo parental	Educación y capacitación a los padres sobre TAND para reconocer espasmos infantiles *	No aplica.
<b>Piel, ojos, dientes</b>		
Evaluación oftalmológica con fundoscopia dilatada	Si	Anual para aquellos con o sin síntomas visuales al inicio del estudio.
Inspección detallada piel	Si	Anual
Examen dental detallado	Si	Cada 6 meses.
Radiografías panorámica dientes	Si edad 7 o >	A edad de 7 si no hecho previamente

EEG: electroencefalograma; GF: Filtro glomerular; LAM: linfangioleiomiomatosis; RM: Resonancia magnética; SEGA: Astrocitoma de células gigantes subependimario; TAND: Alteraciones neuropsiquiátricas asociadas a TSC; TSC: CET: Complejo esclerosis tuberosa .AML:Angiomiolipomas. PFT: Test función pulmonar6MWT: Prueba de la marcha de 6 minutos.

\* El tratamiento de espasmos infantiles con vigabatrina como primera línea. ACTH usado como segunda línea sin la primera no exitosa.

TSC surveillance criteria. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021; 123:50.

# Complejo Esclerosis Tuberosa

**Tabla 3.** Recomendaciones de vigilancia y manejo para pacientes ya diagnosticados con CET definitivo o posible.

	Nuevo diagnóstico o sospecha de CET	Seguimiento paciente diagnosticado CET
<b>Corazón</b>		
Ecocardiografía fetal	Sólo si se identifiquen rabiomas mediante ecografía prenatal	No aplicable.
Ecocardiograma	En pacientes pediátricos, especialmente si son menores de tres años	Cada 1 a 3 años si rabioma presente en niños asintomáticos. Más frecuentemente sin individuos sintomáticos.
ECG	Si	Cada 3 a 5 años en asintomáticos. Más frecuente si pacientes sintomáticos.
<b>Riñón</b>		
PA	Si	Anual
RM Abdominal	Si (evaluar AML y quistes renales).	Cada 1 a 3 años
Test FG	Si	TFG y proteinuria una vez al año.
<b>Pulmón</b>		
Evaluación clínica de LAM sintomáticos <sup>¶</sup>	Si	Cada visita
PFT de referencia y 6MWT	En todas las mujeres > 18 años. Adultos varones sintomáticos.	Anual si enfermedad quística pulmonar detectada TC de tórax de alta resolución
TC tórax alta resolución	Si	Cada 2-3 años si enfermedad quística pulmonar detectada, si no cada 5-10 años.
Consejos riesgo de tabaquismo o uso de estrógenos	En adolescentes y mujeres adultas	Cada visita para pacientes en riesgo de LAM

EEG: electroencefalograma; GF: Filtrado glomerular; LAM: linfangioleiomiomatosis; RM: Resonancia magnética; SEGA: Astrocitoma de células gigantes subependimario; TAND: Alteraciones neuropsiquiátricas asociadas a TSC; TSC: CET: Complejo esclerótica tuberosa. AML: Angiomiolipomas. PFT: Test función pulmonar 6MWT: Prueba de la marcha de 6 minutos.

<sup>¶</sup> Evaluar si LAM son sintomáticos como tos crónica inexplicable, dolor torácico, disnea tanto ante esfuerzo como basal.

TSC surveillance criteria. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021; 123:50.

## TRATAMIENTO DE LOS ANGIOMIOLIPOMAS

El objetivo del tratamiento de AML es prevenir los eventos agudos, preservar el parénquima renal y la función renal. Los AML asociados a TSC presentan una tasa de rotura y hemorragia elevada y se asocian a altas tasas de morbilidad en estos pacientes [33] [35]. El mayor riesgo de sangrado se establece si el tamaño es superior a 4 cm o en la aparición de microaneurismas > 5 mm. En todas las series publicadas, el riesgo de sangrado es mínimo cuando el tamaño del AML está por debajo de 3 cm, por lo que la vigilancia es la norma en estos casos, con ecografía o resonancia bianual [23][34].

### Tratamiento urgente

En el caso de hemorragia aguda, el tratamiento de elección es la embolización transarterial [38], que consigue una eficacia del 93% [53]. El síndrome post-embolización aparece en un 35% de los pacientes. Aunque la nefrectomía y la embolización consiguen solucionar el cuadro, el riesgo de insuficiencia renal es siete veces superior si se realiza nefrectomía [54], por ello, debe evitarse siempre y

cuando la urgencia lo permita y estén disponibles técnicas de radiología vascular [38] [55].

En el caso de rotura aguda asociada a embarazo, el tratamiento de elección sigue siendo la embolización. En algunos casos, una opción es la realización de cesárea urgente y embolización posterior [56] [57].

### Tratamiento no urgente

Debe evitarse en la medida de lo posible cualquier técnica que elimine parénquima renal funcional, dada la condición de crónico, bilateral y múltiple.

La embolización programada de los AML ha sido durante años el tratamiento de elección, sustituidos actualmente por los inhibidores mTOR [38][55]. La presencia de hipertrofia de uno o más grandes vasos que vascularicen facilita el procedimiento. La tasa de éxito de la embolización es muy elevada [53] [58], consiguiendo tanto la disminución del tamaño, el dolor o la sintomatología asociada (aproximadamente un 50% [56]). La función renal se suele mantener y sólo se asocia a un descenso en un 3,3% de los pacientes [54]. Los AML suelen recurrir tras embolización [34], por lo que está descrita una segunda reembolización del aneurisma

entre el 20 y el 80% de los casos [38]. Cuantas más embolizaciones, mayor es el riesgo de insuficiencia renal [59].

El uso de la crioablación por congelación está derivado de su utilización en los tumores renales menores de 4 cm [60]. Para el tratamiento del angiomiolipoma está reportada una eficacia de hasta un 100% con menor estancia hospitalaria, pero no hay información suficiente acerca de las complicaciones [56] [61]. Es una alternativa atractiva pero aún faltan datos para establecerse por encima de la embolización.

El uso de radiofrecuencia o microondas también ha sido estudiado y publicado en series limitadas, con tasas de eficacia por encima del 78% [62] [63], pero asociado a efectos secundarios importantes como sangrados, lesiones nerviosas o fístulas de víscera hueca. Por ello, este tratamiento se mantiene también como alternativa a la embolización [38].

La cirugía es la alternativa cuando las opciones mínimamente invasivas fallan, por su agresividad y pérdida de parénquima renal. El 13% de los pacientes con TSC y angiomiolipomas son intervenidos por nefrectomía radical (5%) o parcial (8%) [62]. La nefrectomía ha sido sustituida por la embolización selectiva, dado el alto índice de insuficiencia renal que asociaba [56]. El uso de la nefrectomía parcial en estos pacientes es mayor que el de la nefrectomía, siguiendo el objetivo de preservar función renal, pero casi un 45 % de ellos necesitará una segunda nefrectomía parcial [64] o incluso una nefrectomía radical posterior, en caso de riesgo de hemorragia significativa posterior o fístula urinaria.

## Tratamiento crónico

La inhibición de mTORC1 es la opción terapéutica central para las manifestaciones renales de TSC. Diversas guías clínicas recomiendan como primera línea de tratamiento iniciar inhibidores de mTOR

en adultos con AML asociado con el CET que presentan riesgo de complicaciones [23][27][34][65]:

- Tamaño mayor de 3cm, el 50% pueden volverse sintomáticos,
- Presencia de microaneurismas > 5mm
- Crecimiento rápido (>0,25 cm/año)
- Presencia de tumores múltiples o bilaterales

Los hallazgos de varios estudios de alta calidad sobre inhibidores de mTORC1 en TSC se agruparon en un metanálisis en el que se demuestra que el uso de inhibidores de mTORC1 redujo la tasa de nefrectomía con el tiempo, reduciendo así el riesgo a largo plazo de ERC en esta cohorte [66]. Además, la inhibición de mTORC1 no solo influye en el tamaño y la tasa de crecimiento de los angiomiolipomas asociados a la TSC, sino también en los aneurismas intratumorales [67], lo cual constituye un beneficio adicional dado el importante papel de los aneurismas en el riesgo de sangrado. En cuanto a la enfermedad renal quística en la CET, los quistes grandes no parecen responder a la inhibición de mTORC1, aunque la evidencia actual indica cierto beneficio en la reducción de la gran carga de quistes corticales pequeños, así como en la enfermedad quística microquística y focal [68].

Los resultados del estudio EXIST-1, evalúan la eficacia y tolerabilidad del everolimus, confirmando. Previene o disminuye el crecimiento de tumores, preserva la función renal, reduce la necesidad de futuras embolizaciones y reduce la frecuencia de hemorragias (se teoriza que podría prevenir el remodelamiento vascular y formación de aneurismas) [69]. Posteriormente se realiza el estudio EXIST-2, un ensayo controlado doble ciego fase 3 (everolimus vs placebo), que investiga la eficacia y seguridad de everolimus en adultos con AML > 3 cm. El 80% de pacientes tratados con everolimus tuvieron una reducción de > 30% del volumen de AML respecto al 3% de los pacientes tratados con

placebo. Esta reducción se mantuvo durante 46,9 meses [70].

La dosis recomendada es de 10 mg de everólimus una vez al día según ficha técnica aunque se podría ajustar la dosis según niveles plasmáticos iniciales de 3-6 ng/ml y aumentar en 2 meses a 6-10 ng/ml. El tratamiento debe continuar mientras haya beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable [65].

Ningún ECA ha evaluado el uso de sirolimus (también conocido como rapamicina) para tratar las manifestaciones renales de TSC. Sin embargo, basándose en el mecanismo de acción idéntico (inhibición de mTORC1), así como en los datos disponibles de dos estudios no aleatorizados, sirolimus podría ser una alternativa a everolimus según la disponibilidad [71].

Everolimus es generalmente bien tolerado tanto en pacientes adultos como pediátricos con TSC, y la mayoría de los eventos adversos son de gravedad de grado 1 o 2 y ocurren dentro de los primeros 6 meses. Los eventos adversos de grado 1 o 2 más comunes causados por inhibidores de mTORC1 en pacientes con CET son estomatitis aftosa, menstruación irregular, hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia, infección del tracto urinario, hipertensión, dermatitis acneiforme, insomnio y enfermedad pulmonar intersticial [72]. Los eventos adversos de grado 3 más comunes son menstruación irregular y estomatitis aftosa [73]. La incidencia de estomatitis y menstruación irregular se correlaciona con la dosis de everolimus. No se ha informado de nefrotoxicidad en pacientes con TSC expuestos a everolimus, excepto en pacientes con función renal gravemente comprometida antes del tratamiento o pacientes con intervención renal previa [74]. Algunos de estos pacientes experimentaron un aumento de la proteinuria. El algoritmo diagnóstico de la proteinuria inducida por inhibidores de mTORC1 es similar al de la

población general, como se describe en las últimas directrices de ERC de las guías KDIGO [75].

Antes de iniciar el tratamiento con everólimus se debe: informar al paciente de beneficios y riesgos; realizar analítica completa incluyendo perfil lipídico y control glucémico; información al paciente de cuidados higiénicos bucales; inventario de medicaciones e información de las interacciones con los fármacos; las vacunas vivas se deben evitar o completar antes del inicio del mismo. El tratamiento con everólimus se debe suspender temporalmente antes de una intervención, para evitar retrasar la cicatrización. Finalmente, advertir a las mujeres la necesidad de evitar embarazos. [65].

**En la práctica habitual se recomienda:** Cesar el tratamiento temporalmente 1-2 semanas previas a la intervención programada o para inmunización de vacunas vivas o durante una infección nueva o prolongada u otros efectos adversos (EAMS) y recuperar el tratamiento tras la recuperación (teóricamente 1-2 semanas tras vacunación y 2-4 semanas tras intervención) [76].

**Finalizar tratamiento:** Fracaso del tratamiento tras 6 meses sin estabilizar AML a dosis máximas toleradas, si hay ERC progresiva con FGR 3 g/dl y en caso de efectos adversos inaceptables a pesar de ajustar dosis [77].

## BIBLIOGRAFIA

1. Bissler, J. J., Kingswood, J. C. Optimal treatment of tuberous sclerosis complex associated renal angiomyolipomata: a systematic review. *Ther. Adv. Urol.* 8, 279–290 2016.
2. Bissler, J. J., Christopher Kingswood, J. Renal manifestation of tuberous sclerosis complex. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 178, 338–347 2018.
3. Peron A, Au KS, Northrup H. Genetics, genomics, and genotype-phenotype correlations of

- TSC: Insights for clinical practice. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2018; 178:281.
4. Crino, P. B., Nathanson, K. L., Henske, E. P. The tuberous sclerosis complex. *N. Engl. J. Med.* 355, 1345–1356 2006.
  5. Amin, S. et al. Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. *Dev. Med. Child Neurol.* 59, 612–617 2017.
  6. Northrup H, Koenig MK, Pearson DA, Au KS. Tuberous Sclerosis Complex. 1999 Jul 13 [updated 2024 Aug 1]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 20301399.
  7. Curatolo P, Specchio N, Aronica E. Advances in the genetics and neuropathology of tuberous sclerosis complex: edging closer to targeted therapy. *Lancet Neurol* 2022; 21:843.
  8. Northrup H, Kwiatkowski DJ, Roach ES, et al. Evidence for genetic heterogeneity in tuberous sclerosis: one locus on chromosome 9 and at least one locus elsewhere. *Am J Hum Genet* 1992; 51:709.
  9. Lamb RF, Roy C, Diefenbach TJ, et al. The TSC1 tumour suppressor hamartin regulates cell adhesion through ERM proteins and the GTPase Rho. *Nat Cell Biol* 2000; 2:281.
  10. Kwiatkowska J, Jozwiak S, Hall F, et al. Comprehensive mutational analysis of the TSC1 gene: observations on frequency of mutation, associated features, and nonpenetrance. *Ann Hum Genet* 1998; 62:277.
  11. Wienecke R, Kwon A, DeClue JE. Identification of tuberin, the tuberous sclerosis-2 product. Tuberin possesses specific Rap1GAP activity. *J Biol Chem* 1995; 270:16409.
  12. Rennebeck G, Kleymenova EV, Anderson R, et al. Loss of function of the tuberous sclerosis 2 tumor suppressor gene results in embryonic lethality characterized by disrupted neuroepithelial growth and development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:15629.
  13. Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet* 1999; 64:1305.
  14. Richards, S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 17, 405–424 2015.
  15. Salussolia, C. L., Klonowska, K., Kwiatkowski, D. J., Sahin, M. Genetic etiologies, diagnosis, and treatment of tuberous sclerosis complex. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 20, 217–240 2019.
  16. Giannikou, K. et al. Low-level mosaicism in tuberous sclerosis complex: prevalence, clinical features, and risk of disease transmission. *Genet. Med.* 21, 2639–2643 2019.
  17. Treichel, A. M. et al. Phenotypic distinctions between mosaic forms of tuberous sclerosis complex. *Genet. Med.* 21, 2594–2604 2019.
  18. Sampson, J. R. et al. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *Am. J. Hum. Genet.* 61, 843–851 1997.
  19. Crino PB. Tuberous sclerosis complex: Genetics and pathogenesis [Internet]. UpToDate. Wal-

# Complejo Esclerosis Tuberosa

---

tham, MA: UpToDate Inc. [Actualizado 8 de julio de 2024; consultado 14 de julio de 2025].

20. J. Bissler et al., Long-term Clinical Morbidity in Patients With Renal Angiomyolipoma Associated With Tuberous Sclerosis Complex., *Urology*, vol. 95, pp. 8087, Sep. 2016.

21. S. K. Rakowski, E. B. Winterkorn, E. Paul, D. J. R. Steele, E. F. Halpern, and E. A. Thiele, Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors., *Kidney Int.*, vol. 70, no. 10, pp. 17771782, Nov. 2006.

22. G. Martignoni, M. Pea, D. Reghellin, G. Zamboni, and F. Bonetti, PEComas: the past, the present and the future., *Virchows Arch.*, vol. 452, no. 2, pp. 119132, Feb. 2008.

23. M. J. Buj Pradilla, T. Marti Balleste, R. Torra, and F. Villacampa Auba, Recommendations for imaging-based diagnosis and management of renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex., *Clin. Kidney J.*, vol. 10, no. 6, pp. 728737, Dec. 2017.

24. Kathrin Bausch, Christian Wetterauer, Julian Diethelm, Jan Ebbing, Daniel T. Boll, Patricia Dill, Cyrill A. Rentsch and Hans-H. Seifert. Enhancing disease awareness for tuberous sclerosis complex in patients with radiologic diagnosis of renal angiomyolipoma: an observational study. Bausch et al. *BMC Nephrology* 2021 22:47. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02253-w>

25. J. J. Bissler and J. C. Kingswood, Renal angiomyolipomata., *Kidney Int.*, vol. 66, no. 3, pp. 924934, Sep. 2004.

26. X. Song et al., Natural history of patients with tuberous sclerosis complex related renal angiomyolipoma., *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 33, no. 7, pp. 12771282, Jul. 2017.

27. J. R. Bhatt et al., Natural History of Renal Angiomyolipoma (AML): Most Patients with Large AMLs >4cm Can Be Offered Active Surveillan-

ce as an Initial Management Strategy., *Eur. Urol.*, vol. 70, no. 1, pp. 8590, Jul. 2016.

28. H. Aydin et al., Renal angiomyolipoma: clinicopathologic study of 194 cases with emphasis on the epithelioid histology and tuberous sclerosis association., *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 33, no. 2, pp. 289297, Feb. 2009.

29. M. Jinzaki, S. G. Silverman, H. Akita, Y. Nagashima, S. Mikami, and M. Oya, Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management., *Abdom. Imaging*, vol. 39, no. 3, pp. 588604, Jun. 2014.

30. U. Patel, E. Simpson, J. C. Kingswood, and A. K. Saggarr-Malik, Tuberose sclerosis complex: analysis of growth rates aids differentiation of renal cell carcinoma from atypical or minimal-fat-containing angiomyolipoma., *Clin. Radiol.*, vol. 60, no. 6, pp. 664665, Jun. 2005.

31. N. Hindman et al., Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques?, *Radiology*, vol. 265, no. 2, pp. 468477, Nov. 2012.

32. S. G. Silverman, Y. U. Gan, K. J. Morteale, K. Tuncali, and E. S. Cibas, Renal masses in the adult patient: the role of percutaneous biopsy., *Radiology*, vol. 240, no. 1, pp. 622, Jul. 2006.

33. I. Cockerell, M. Guenin, K. Heimdal, M. Bjornvold, K. K. Selmer, and O. Rouviere, Prevalence of Renal Angiomyolipomas and Spontaneous Bleeding Related to Angiomyolipomas in Tuberous Sclerosis Complex Patients in France and Norway-a Questionnaire Study., *Urology*, vol. 104, pp. 7076, Jun. 2017.

34. Marlais, M., Iancu, D., Bockenbauer, D., Dahan, K., Emma, F., García-Maset, R., et al. 2024. Clinical practice recommendations for kidney involvement in tuberous sclerosis complex: A consensus statement by the ERKNet Working Group

for Autosomal Dominant Structural Kidney Disorders and the ERA Genes, Kidney Working Group. *Nature Reviews Nephrology*, 20(7), 435–448.

35. M. J. C. Eijkemans et al., Long-term Follow-up Assessing Renal Angiomyolipoma Treatment Patterns, Morbidity, and Mortality: An Observational Study in Tuberous Sclerosis Complex Patients in the Netherlands., *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 66, no. 4, pp. 638645, Oct. 2015.

36. H. Northrup and D. A. Krueger, Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference., *Pediatr. Neurol.*, vol. 49, no. 4, pp. 243254, Oct. 2013.

37. S. L. Dabora 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.*, vol. 68, no. 1, pp. 6480, Jan. 2001.

38. J. C. Kingswood et al., Review of the Tuberous Sclerosis Renal Guidelines from the 2012 Consensus Conference: Current Data and Future Study., *Nephron*, vol. 134, no. 2, pp. 5158, 2016.

39. G. Mancia et al., 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension., *Blood Press.*, vol. 23, no. 1, pp. 316, Feb. 2014.

40. Takashi Hatano · Katsuhisa Endo. The characteristics and optimal treatment of urolithiasis associated with tuberous sclerosis complex. *International Urology and Nephrology* 2021 53:17851790.

41. J. T. Flynn et al., Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents., *Pediatrics*, vol. 140, no. 3, Sep. 2017.

42. McEvoy, J. W., McCarthy, C. P., Bruno, R. M., Brouwers, S., Canavan, M. D., Ceconi, C.. ESC Scientific Document Group. 2024. 2024 ESC

Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *European Heart Journal*, ehae178. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178.

43. Lurbe, E. et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J. Hypertens.* 34, 1887–1920 2016.

44. Cheung, A. K. et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 99, 559–569 2021.

45. D. A. Krueger and H. Northrup, Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference., *Pediatr. Neurol.*, vol. 49, no. 4, pp. 255265, Oct. 2013.

46. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol.* 2021; 123:50. Epub 2021 Jul 24.

47. L. Malaga-Dieguez et al., Early manifestations of renal disease in patients with tuberous sclerosis complex., *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.*, vol. 10, pp. 9195, 2017.

48. S. Amin, J.C. Kingswood, P.F. Bolton, F. Elmslie, D.P. Gale, C. Harland, S.R. Johnson, A. Parker, J.R. Sampson, M. Smeaton, I. Wright and F.J. OCallaghan. The UK guidelines for management and surveillance of Tuberous Sclerosis Complex. *QJM: An International Journal of Medicine*, 2019, 171182. doi: 10.1093/qjmed/hcy215

49. Stéphane Auvin, John J. Bissler, Vincent Cottin, Ayataka Fujimoto, Günther F. L. Hofbauer, Anna C. Jansen, Sergiusz Jówiak, Larissa Kerecuk,

- J. Christopher Kingswood, Romina Moavero, Roser Torra and Vicente Villanueva. A step-wise approach for establishing a multidisciplinary team for the management of tuberous sclerosis complex: a Delphi consensus report. *Auvin et al. Orphanet Journal of Rare Diseases* 2019 14:91.
50. B. J. Siroky et al., Evidence for pericyte origin of TSC-associated renal angiomyolipomas and implications for angiotensin receptor inhibition therapy., *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, vol. 307, no. 5, pp. F560-70, Sep. 2014.
51. M. Duerr, P. Glander, F. Diekmann, D. Dragun, H.-H. Neumayer, and K. Budde, Increased incidence of angioedema with ACE inhibitors in combination with mTOR inhibitors in kidney transplant recipients., *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 5, no. 4, pp. 703708, Apr. 2010.
52. A. Charmillon, J. Deibener, P. Kaminsky, and G. Louis, Angioedema induced by angiotensin converting enzyme inhibitors, potentiated by m-TOR inhibitors: successful treatment with ica-tibant., *Intensive Care Med.*, vol. 40, no. 6, pp. 893894, Jun. 2014.
53. T. E. Murray, F. Doyle, and M. Lee, Transarterial Embolization of Angiomyolipoma: A Systematic Review., *J. Urol.*, vol. 194, no. 3, pp. 635639, Sep. 2015.
54. P. Sun, J. Liu, H. Charles, J. Hulbert, and J. Bissler, Outcomes of angioembolization and nephrectomy for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex: a real-world US national study., *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 33, no. 5, pp. 821827, May 2017.
55. A. Macaya and R. Torra, Recommendations for the multidisciplinary management of tuberous sclerosis complex., *Med. Clin. (Barc).*, vol. 147, no. 5, pp. 211216, Sep. 2016.
56. R. M. Kiefer and S. W. Stavropoulos, The Role of Interventional Radiology Techniques in the Management of Renal Angiomyolipomas., *Curr. Urol. Rep.*, vol. 18, no. 5, p. 36, May 2017.
57. C. Iruloh, R. Keriakos, D. J. Smith, and T. Cleveland, Renal angiomyolipoma and lymphangioleiomyomatosis in pregnancy., *J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 33, no. 6, pp. 542546, Aug. 2013.
58. Guram Nozadze, Signe Benzon Larsen, Søren Heerwagen, Ruben Juhl Jensen, Lars Lönn, Martin Andreas Røder Selective arterial embolization of renal angiomyolipomas: A 10-year experience. *BJUI Compass*. 2021 Aug 31;3(1):86-92. doi: 10.1002/bco2.107. eCollection 2022 Jan
59. R. J. Hopkin et al., Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry., *Pediatr. Res.*, vol. 64, no. 5, pp. 550555, Nov. 2008.
60. S. C. Johnson, S. Graham, H. D'Agostino, D. A. Elmajian, and W. B. Shingleton, Percutaneous renal cryoablation of angiomyolipomas in patients with solitary kidneys., *Urology*, vol. 74, no. 6, pp. 12461249, Dec. 2009.
61. Makki A, Høyer OGS, Solvig J, Østraata Ø, Madsena MG, Nielsena TK. Cryoablation of renal angiomyolipoma An evaluation of safety and efficacy. *J Endourol*. 2017. November;31(11):111722. 10.1089/end.2017.0376
62. J. Bissler et al., Rates of interventional procedures in patients with tuberous sclerosis complex-related renal angiomyolipoma., *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 31, no. 8, pp. 15011507, Aug. 2015.
63. Z. Han, P. Liang, X. Yu, Z. Cheng, F. Liu, and J. Yu, Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of sporadic renal angiomyolipoma: preliminary results., *Acta Radiol.*, vol. 56, no. 1, pp. 5662, Jan. 2015.
64. M. J. G. Somers and E. Paul, Safety considerations of mammalian target of rapamycin inhibitors in tuberous sclerosis complex and renal

- transplantation., *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 55, no. 4, pp. 368376, Apr. 2015.
65. Torra R, Balasini C, Martínez-Piñeiro JA, et al. Recomendaciones para el manejo de la afectación renal en el complejo de esclerosis tuberosa. *Nefrología*. 2020;40(1):16–30. doi:10.1016/j.nefro.2019.06.002.
66. Swallow, E. et al. Patterns of disease monitoring and treatment among patients with tuberous sclerosis complex-related angiomyolipomas. *Urology* 104, 110–114 2017.
67. J. J. Bissler et al., Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial., *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 31, no. 1, pp. 111119, Jan. 2016.
68. Siroky, B. J. et al. Improvement in renal cystic disease of tuberous sclerosis complex after treatment with mammalian target of rapamycin inhibitor. *J. Pediatr.* 187, 318–322.e2 2017.
69. J. J. Bissler et al., Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study., *PLoS One*, vol. 12, no. 8, p. e0180939, 2017.
70. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381:81724.
71. Cabrera-López, C. et al. Assessing the effectiveness of rapamycin on angiomyolipoma in tuberous sclerosis: a two years trial. *Orphanet J. Rare Dis.* 7, 87 2012.
72. Robles, N. R. et al. Everolimus safety and efficacy for renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex: a Spanish expanded access trial. *Orphanet J. Rare Dis.* 11, 128 2016.
73. Hatano, T., Chikaraishi, K., Inaba, H., Endo, K., Egawa, S. Outcomes of everolimus treatment for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex: a single institution experience in Japan. *Int. J. Urol.* 23, 833–838 2016.
74. Franz, D. N. et al. Long-term use of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex: final results from the EXIST-1 study. *PLoS One* 11, e0158476 2016.
75. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 105, S1–S197 2024.
76. Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, et al. Everolimus dosing recommendations for tuberous sclerosis complex-associated refractory seizures. *Epilepsia.* 2018;59: 1188e1197.
77. M. Davis, A. Saxena, JC Kingswood, Management of everolimus-associated adverse in patients with tuberous sclerosis complex: a practical guide., *Orphanet Journal of Rare Diseases* ,2017.