

Acta Pediátrica *de México*

Volumen 36
Suplemento 1, 2015

ISSN 01862 391

ASTROCITOMA SUBPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES ASOCIADO A COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA: RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO OPORTUNO Y TRATAMIENTO

1. OBJETIVO

2. CLASIFICACIÓN DEL ASTROCITOMA SUBPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES ASOCIADO A COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

3. ASPECTOS GENERALES

- 3.1 Definición operacional del complejo de esclerosis tuberosa
- 3.2 Criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

- 4.1 Manifestaciones dermatológicas
- 4.2 Lesiones oculares
- 4.3 Lesiones cardíacas
- 4.4 Lesiones renales
- 4.5 Lesiones pulmonares
- 4.6 Lesiones neurológicas
- 4.7 Otros órganos afectados

5. INCIDENCIA DE ASTROCITOMA SUBPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES ASOCIADO A COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

6. ASPECTOS GENÉTICOS

7. FISIOPATOLOGÍA DEL ASTROCITOMA SUBPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES ASOCIADO A COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

8. DIAGNÓSTICO DE ASTROCITOMA SUBPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES

9. ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO PARA EL ASTROCITOMA SUBPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES ASOCIADO A COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

- 9.1 Inhibidores de la vía mTOR
- 9.2 Everolimus: evidencia y recomendaciones
- 9.3 Tratamiento quirúrgico

10. CONCLUSIÓN

REFERENCIAS

Este suplemento fue realizado gracias al apoyo de



Acta Pediátrica *de México*

Volumen 36
Suplemento 1, 2015

ISSN 01862 391



Editor Emérito

Dr. Jorge Espino Vela

Editor en Jefe

Dr. Francisco Espinosa Rosales

Editora Ejecutiva

Psic. Cinthya Tapia Ponce

Coeditor

Dr. Armando Partida Gaytán

Comité Editorial y de Arbitraje

Dr. Carlos Baeza Herrera/Hospital General Guadalupe Victoria/Textoco,
Edo. de México

Dra. Eulalia Baselga Torres/Hospital de la Santa Creu i Sant Pau/Barcelona, España

Dra. Vanessa Bosch Canto/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dr. Eduardo Bracho Blanchet/Hospital Infantil de México Federico Gómez/México D.F.
MD Antonio Gabriel Cabrera/Texas Children's Hospital/ Baylor College of Medicine
Houston, TX/USA

MD. PhD José Antonio Castro Rodríguez/Pontificia Universidad Católica de Chile/
Santiago de Chile

Dr. Hugo Ceja Moreno/Hospital Civil Fray Antonio Alcalde/Guadalajara, Jalisco/México
Dr. Enrique Chacón Cruz/Hospital General de Tijuana/Tijuana, B. C.

MD, PhD Antonio Condino Neto/Institute of Biomedical Sciences/University
of Sao Paulo

Dr. Alberto Contreras Verduzco/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dr. Eduardo de la Teja Ángeles/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dr. Luis de la Torre Mondragón/University of Pittsburgh Medical Center at Children's
Hospital of Pittsburgh/Pennsylvania, USA

Dra. Carola Durán McKinster/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dra. Nuria Francisco Revilla Estivill/Hospital Médica Sur/México D.F.

Dr. Silvestre Frenk/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dr. Silvestre García de la Puente/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dr. Luis Martín Garrido García/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dr. Arturo Gómez Pedroso Balandrano/Hospital López Mateos ISSSTE/México D.F.

Dra. Ariadna González del Ángel/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dr. Alejandro González Garay/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dr. José Francisco González Zamora/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dr. Hugo Juárez Olguín/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dr. Ismael Lares Assefi/Instituto Politécnico Nacional/Durango, Durango.

Dr. Pablo Lezama del Valle/Hospital Infantil de México Federico Gómez/México D.F.

Dr. José Luis Mayorga Butrón/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dra. Diana Molina Valdespino/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dr. José Martín Palacios Acosta/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dra. Marcia Rosario Pérez Dosal/Hosp. Gral. Dr. Manuel Gea González/México D.F.

Dr. Ivan Rolando Rivera González/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dra. Patricia Saltigeral Simental/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dra. Ana Luisa Sesman Bernal/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dr. Mario Soto Ramos/Hosp. Infantil de Especialidades Chihuahua/Chihuahua, México.
MD, Ph. D. Ftos Margarita Terán García/University of Illinois at Urbana-Champaign/
Chicago, Illinois, USA

Dra. Gabriela Tercero Quintanilla/Hosp. Infantil de México Federico Gómez/
México, D.F.

Dra. Atlántida Margarita Raya/Hosp. Infantil de México Federico Gómez/México, D.F.

Dra. Marcela Vela Amieva/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dr. Salvador Villalpando Carrión/Hospital Infantil de México/México D.F.

Dra. Emiy Yokoyama Rebollar/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dra. Martha Margarita Zapata Tarres/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dra. Flora Zárate Mondragón/Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Editores Asociados

Dr. Raúl Calzada León

Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dra. Ma. Dolores Correa Beltrán

Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dra. Sara Frías Vázquez

Instituto de Inv. Biomédicas UNAM/México D.F.

Dr. Carlos López Candiani

Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Dra. María del Carmen Sánchez Pérez

Universidad Autónoma Metropolitana/México D.F.

Encargados de sección

Casos clínicos de interés especial

Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada/
Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Caso de sesión anatómico-clínica

Dra. Cecilia Ridaura Sanz/

Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Artículos de revisión

Dra. Mirella Vázquez Rivera/

Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Criterios Pediátricos

Dra. Rosalía Garza Elizondo/

Instituto Nacional de Pediatría/México D.F.

Acta Pediátrica de México es el Órgano Oficial del Instituto Nacional de Pediatría. Revista bimestral. Editor responsable: Dr. Francisco Espinosa Rosales. Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción parcial o total de este número sólo podrá hacerse previa autorización del editor en jefe. Toda correspondencia relacionada con el contenido y suscripciones deberá dirigirse al editor en jefe.

Correo electrónico: editor@actapediatrica.org.mx

Acta Pediátrica de México: Certificado de Licitud de Título número 2860. Certificado de Licitud de Contenido número 1833. Registro de Reserva del Derecho de Autor número 04-1986-00000000264-102. Autorizada como Publicación Periódica por Sepomex; Registro núm. PP09-1503. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica.html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>), en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MediLatina) y en Scopus. Publicación realizada, comercializada y distribuida por **EDICIÓN Y FARMACIA, SA de CV**. José Martí núm. 55, colonia Escandón, CP 11800, México, DF. Tel.: 5678-2811, fax: 5678-4947.

Para todo asunto relacionado con las suscripciones dirigirse a: Instituto Nacional de Pediatría, Oficina de Publicaciones Médicas. Insurgentes Sur 3700-C, colonia Insurgentes Cuicuilco. Teléfono directo: 9150-6229; conmutador: 1084 0900, extensión 1112.

Impresa por Computipo Scanner Editorial S.A. Azafrán 313 y 315, Colonia Granjas México, Delegación Iztacalco, CP. 08400. México, DF.



Instituto Nacional de Pediatría
Acta Pediátrica de México

CUERPO DE GOBIERNO

Dirección General

Dr. Alejandro Serrano Sierra

Dirección de Investigación

Dra. Ma. Dolores Correa Beltrán

Dirección Médica

Dr. José N. Reynés Manzur

Dirección de Administración

Lic. Marco Antonio Hernández González

Dirección de Enseñanza

Dra. Rosaura Rosas Vargas

Dirección de Planeación

L. E. Agustín Arvizu Álvarez

Acta Pediátrica *de México*

Volumen 36, Suplemento 1, 2015

CONTENIDO

S1	ASTROCITOMA SUBPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES ASOCIADO A COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA: RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO OPORTUNO Y TRATAMIENTO
S2	1. OBJETIVO
S2	2. CLASIFICACIÓN DEL ASTROCITOMA SUBPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES ASOCIADO A COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA
S3	3. ASPECTOS GENERALES
S3	3.1 Definición operacional del complejo de esclerosis tuberosa
S3	3.2 Criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa
S4	4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA
S4	4.1 Manifestaciones dermatológicas
S6	4.2 Lesiones oculares
S7	4.3 Lesiones cardíacas
S8	4.4 Lesiones renales
S8	4.5 Lesiones pulmonares
S9	4.6 Lesiones neurológicas
S11	4.7 Otros órganos afectados
S11	5. INCIDENCIA DE ASTROCITOMA SUBPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES ASOCIADO A COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA
S12	6. ASPECTOS GENÉTICOS
S13	7. FISIOPATOLOGÍA DEL ASTROCITOMA SUBPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES ASOCIADO A COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA
S15	8. DIAGNÓSTICO DE ASTROCITOMA SUBPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES

Contenido

S17	9. ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO PARA EL ASTROCITOMA SUBEPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES ASOCIADO A COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA
S17	9.1 Inhibidores de la vía mTOR
S18	9.2 Everolimus: evidencia y recomendaciones
S20	9.3 Tratamiento quirúrgico
S21	10. CONCLUSIÓN
S23	REFERENCIAS

Astrocitoma subependimario de células gigantes asociado a complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones para el diagnóstico oportuno y tratamiento

RESUMEN

El complejo de esclerosis tuberosa es una enfermedad genética poco frecuente, autosómica dominante con fenotipo y expresión clínica muy variables. Se caracteriza por alteraciones en la migración, diferenciación y proliferación celulares con formación de múltiples tumores benignos llamados hamartomas, las cuales afectan principalmente piel, encéfalo, riñón, ojo, corazón y pulmón. Los astrocitomas subependimarios de células gigantes son tumores benignos de crecimiento lento y son los más frecuentes en el sistema nervioso central de los pacientes con complejo de esclerosis tuberosa.

Actualmente existen medicamentos indicados en pacientes con astrocitomas subependimarios de células gigantes asociados con complejo de esclerosis tuberosa y son una alternativa al tratamiento quirúrgico. Su mecanismo consiste en la inhibición el complejo 1 mTOR, acción que modula el defecto molecular que ocasiona al complejo de esclerosis tuberosa. Con su uso se han reportado disminución y estabilización de angiomiolipomas renales, linfangioleiomiomatosis, angiofibromas y de astrocitomas subependimarios de células gigantes asociados con complejo de esclerosis tuberosa.

Palabras clave: astrocitomas subependimarios de células gigantes, complejo de esclerosis tuberosa.

Matilde Ruiz¹
Sandra Sánchez²
Aurora Medina³
Alejandro Rea⁴
Roberto Sanromán⁵
Joao García⁶
Antonio Bravo⁷
Infante Cantú⁸
Hugo Ceja⁹
Ariadna González¹⁰
María del Mar Sáez¹¹

¹ Neuropediatra, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F.

² Oncopediatra, Centro Médico Nacional La Raza, México, D.F.

³ Oncopediatra, Hospital Infantil de México, México, D.F.

⁴ Neuropediatra, Hospital Civil Nuevo, Guadalajara, Jal.

⁵ Neuropediatra, práctica privada, Oaxaca, Oax.

⁶ Neuropediatra, Hospital México-Corea, Mérida, Yuc.

⁷ Neuropediatra, Hospital General de San Luis Potosí, San Luis Potosí.

⁸ Neuropediatra, Hospital Universitario UANL, Monterrey, N.L.

⁹ Neuropediatra, Hospital Civil Antiguo, Guadalajara, Jal.

¹⁰ Genetista, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F.

¹¹ Dermatóloga, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F.

Subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex: recommendations for early diagnosis and treatment

ABSTRACT

The tuberous sclerosis complex is a rare genetic disease, autosomal dominant with variable clinical expression and phenotype. It is characterized by cellular alterations in proliferation, migration, and differentiation with formation of multiple benign tumors called hamartomas, which mainly affect skin, brain, kidney, eye, heart and

Correspondencia: Dra. Matilde Ruiz García
Jefa del Servicio de Neurología
Instituto Nacional de Pediatría
Av. Insurgentes Sur 3700-C
Col. Insurgentes Cuicuilco, México D. F.
matilderuiz@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Ruiz M, Sánchez S, Medina A, Rea A, Sanromán R, García J et al. Astrocitoma subependimario de células gigantes asociado a complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones para el diagnóstico oportuno y tratamiento. Acta Pediatr Mex 2014;35(Sup 1):S1-S25.

lung. Subependymal giant cell astrocytomas are slow growing benign tumors and are most frequent in the central nervous system of patients with tuberous sclerosis complex.

Currently there are medications indicated in patients with astrocytoma subependymal of giant cells associated with tuberous sclerosis complex and are an alternative to surgical treatment. Its mechanism is the 1 mTOR complex inhibition, which modulates the molecular defect that causes the tuberous sclerosis complex. Reduction and stabilization of renal angiomyolipomas, lymphangioleiomyomatosis, angiofibromas and subependymal giant cells astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex have been reported with its use.

Key words: subependymal giant cell astrocytoma, tuberous sclerosis complex.

1. OBJETIVO

Este documento pretende resolver una serie de inquietudes relacionadas con el complejo de esclerosis tuberosa, enfermedad cuyas manifestaciones clínicas extremadamente variables exigen la aplicación de un protocolo diagnóstico y, una vez confirmada, controles periódicos a raíz de la elevada tendencia a la mortalidad por complicaciones especialmente asociadas con epilepsia, lesiones cardíacas y renales.

2. CLASIFICACIÓN DEL ASTROCITOMA SUBEPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES ASOCIADO A COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

Q00-Q99 Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas

Q85.1 Esclerosis tuberosa, enfermedad de Bourneville, Epiloia

D33.0 Tumor benigno de encéfalo supratentorial

La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) es el documento propuesto por la Organi-

zación Mundial de la Salud (OMS) para clasificar y codificar a las enfermedades, así como a una amplia variedad de signos y síntomas. Se utiliza a escala mundial con fines estadísticos. La primera edición fue realizada por el Instituto Internacional de Estadística en 1893 y la OMS la utiliza desde 1948.

La CIE-10 se desarrolló en 1992 con el propósito de rastrear estadísticas de mortalidad a escala mundial; esta versión continúa vigente en la actualidad y es utilizada por todos los países afiliados a la OMS. Permite obtener un registro sistemático, así como el análisis, la interpretación y la comparación de los datos de mortalidad y morbilidad recolectados en diferentes países o áreas y en distintas épocas.

Consta de XXII capítulos, de los cuales el XVII aborda las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas entre las que se incluyen las facomatosis (Q85), también denominadas síndromes neurocutáneos. Este capítulo incluye a la neurofibromatosis, esclerosis tuberosa (Q85.1) o enfermedad de Bourneville, otras facomatosis y las no especificadas.

En el capítulo II se describen las diferentes neoplasias y en el apartado D00-48 se listan aquellas *in situ*, neoplasias benignas y neoplasias de comportamiento incierto o desconocido. En el apartado D33.0 están las neoplasias benignas del cerebro y de otras partes del sistema nervioso central (SNC), incluidos los tumores benignos del encéfalo supratentorial: cerebro, lóbulos frontal, parietal, occipital y temporal, y ventrículo cerebral donde se ubica el astrocitoma subependimario de células gigantes,¹ clasificado por la OMS como tumor grado I.

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 Definición operacional del complejo de esclerosis tuberosa

El complejo de esclerosis tuberosa (TSC por sus iniciales en inglés), también conocido como síndrome de Bourneville o epiloia, es una enfermedad genética poco frecuente, autosómica dominante con un fenotipo o expresión clínica muy variable. Se caracteriza por alteraciones en la migración, diferenciación y proliferación celulares con formación de múltiples tumoraciones benignas llamadas hamartomas, las cuales afectan principalmente piel, encéfalo, riñón, ojo, corazón y pulmón. Fue descrita por primera vez en 1862 por Recklinghausen; sin embargo, fue Bourneville en 1880 quien publicó las alteraciones anatomoclínicas.²⁻⁴

3.2 Criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa

En el Segundo consenso internacional sobre complejo de esclerosis tuberosa realizado en junio de 2012, 79 expertos de 14 países revisaron los criterios diagnósticos vigentes desde 1998. En relación a los avances en la evaluación genética y clínica se establecieron algunas modificaciones, por lo que se ha propuesto la siguiente actualización de tales criterios.⁵

A) Criterio de diagnóstico genético

La identificación de una mutación patogénica en cualquiera de los genes *TSC1* o *TSC2* en el ácido desoxirribonucleico a partir de un tejido normal, es suficiente para establecer el diagnóstico definitivo de complejo de esclerosis tuberosa.

B) Criterios clínicos

Mayores

- 1) Manchas hipomelanóticas (> 3, > 5 mm)
- 2) Angiofibromas (> 3) o una placa fibrosa cefálica
- 3) Fibromas ungueales (> 2)
- 4) Placa "shagreen"
- 5) Hamartomas retinianos múltiples
- 6) Displasias corticales (incluyen tuberosidades y líneas de migración radial en la sustancia blanca cerebral)
- 7) Nódulos subependimarios
- 8) Astrocitoma subependimario de células gigantes
- 9) Rabdomiomas cardíacos
- 10) Linfangioleiomiomatosis*
- 11) Angiomiolipomas (> 2)*

Menores

- 1) Lesiones cutáneas en confeti
- 2) Orificios en el esmalte dental (> 3)
- 3) Fibromas intraorales (> 2)
- 4) Placa acrómica en la retina
- 5) Quistes renales múltiples
- 6) Hamartomas no renales

* La combinación de linfangioleiomiomatosis y angiomiolipomas, en ausencia de otros criterios, no establece el diagnóstico definitivo de complejo de esclerosis tuberosa.⁵

El diagnóstico de *posible* complejo de esclerosis tuberosa se establece con un criterio mayor o más de dos criterios menores. El diagnóstico *definitivo* exige dos criterios mayores o bien uno mayor con al menos dos criterios menores.⁵

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

Las manifestaciones clínicas son muy variables y suelen estar presentes hasta en 12% de los casos antes del nacimiento. El diagnóstico clínico puede realizarse de manera temprana, incluso en el 71% de los pacientes antes de los cinco años de edad, dejando un menor porcentaje en la etapa escolar, adolescencia y edad adulta.²

4.1 Manifestaciones dermatológicas

Manchas hipomelanóticas: la más característica es la mancha lanceolada o en “hoja de fresno”, aunque se pueden observar otras formas como ovaladas y redondas (Figura 1). Su tamaño puede variar de escasos milímetros a varios centímetros y su número puede oscilar desde dos o tres hasta 40. Tienen una distribución asimétrica; aparecen en especial en tronco y glúteos, y rara vez en la cara. Se pueden observar en recién nacidos y lactantes y por ello se consideran el signo más temprano de la enfermedad. Las manchas hipomelanóticas se presentan en forma global en aproximadamente 90% de niños menores de dos años y hasta en el 95 a 97% de niños mayores.⁶ En pacientes de raza blanca es necesario exponer la piel a la lámpara de Wood o luz ultravioleta para apreciarlas. No son patognomónicas del complejo de esclerosis tuberosa y se requieren más de tres manchas para que éste sea considerado como criterio mayor.^{5,7}

Lesiones en confeti: son un segundo tipo de manchas hipomelanóticas asociadas al complejo de esclerosis tuberosa, y se consideran un criterio diagnóstico separado del resto de las manchas

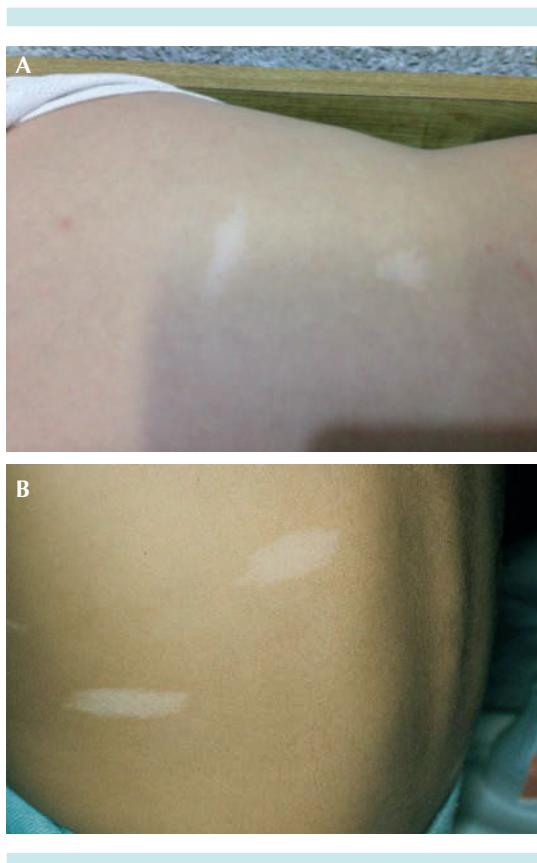


Figura 1. Manchas hipomelanóticas. **A)** Manchas hipomelanóticas en tronco. **B)** Manchas en hoja de fresno. Material del Instituto Nacional de Pediatría.

hipocrómicas. Se trata de manchas blancas múltiples, de 1 a 2 mm, distribuidas en las extremidades. Se observan en 28% de los pacientes,⁸ siendo más frecuentes en la segunda década de la vida y la edad adulta y se han asociado con fenotipos neurocutáneos más graves.

Angiofibromas faciales: Anteriormente denominados adenomas sebáceos, estas neoformaciones de aspecto papular se localizan de forma bilateral y simétrica en áreas centofaciales, especialmente en los pliegues nasolabiales, las mejillas y el mentón, y tienden a respetar el labio superior. Tienen una elevada proliferación vascular que les confiere una coloración rojiza



Figura 2. Angiofibroma facial, diversos grados de afectación. Material del Instituto Nacional de Pediatría.

(Figura 2). Se hacen aparentes entre los tres y los cinco años de edad, se hacen más prominentes con el tiempo y son característicos del complejo de esclerosis tuberosa. Se observan en cerca de 75% de los pacientes pediátricos y hasta en 88% de los adultos.^{6,8} Es importante que en la pubertad estas lesiones sean diferenciadas del acné vulgar.

Placas fibrosas: son placas elevadas de color amarillo marrón o del color de la piel, de forma y tamaño variables, que miden desde pocos milímetros hasta varios centímetros. Se localizan en la frente y piel cabelluda, su con-



Figura 3. Placa fibrosa. Material del Instituto Nacional de Pediatría.

sistencia es dura y su superficie lisa o rugosa (Figura 3). A diferencia de los angiofibromas, las placas frontales fibrosas pueden ser evidentes a cualquier edad, incluso desde el nacimiento.⁶ Afectan a 20% de los niños y más de 40% de los adultos.⁸ Son más frecuentes en pacientes con mutaciones en *TSC2* que en aquellos con mutaciones en *TSC1*.⁷

Placa “shagreen”: también conocida como “piel de zapa”, representa la tercera manifestación cutánea más frecuente, después de las manchas hipomelanóticas y los angiofibromas faciales. Se trata de lesiones irregulares, elevadas, de tamaño variable con textura de piel de naranja y consistencia de goma.⁷ Se localiza en superficies dorsales, especialmente en la región lumbosacra y con menos frecuencia en región anterior del tronco (Figura 4). Generalmente aparece en la pubertad y se identifica hasta en 50% de los adultos.⁹

Fibromas ungueales o periungueales: se conocen como tumores de Koenen. Son neoformaciones de aspecto nodular del color de la piel o rosados, localizados en los pliegues periungueales laterales, la lámina ungueal o los pliegues ungueales proximales de los dedos de las manos o los pies (Figura 5); son friables y dolorosos. Aparecen durante la adolescencia y son comunes en los adultos, observándose

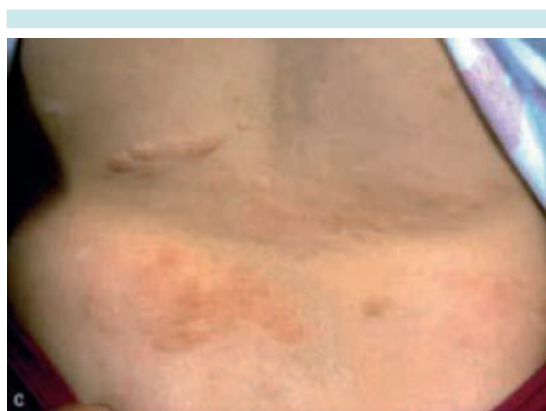


Figura 4. Placa "shagreen".
Fuente: Sparagana SP, Roach ES. Tuberous sclerosis. Encyclopedia of Neuroscience 2009;1195-1201.



Figura 5. Fibroma ungual.
Material del Instituto Nacional de Pediatría.

hasta en 68% de los pacientes.⁸ Son considerados como patognomónicos del complejo de esclerosis tuberosa.

Poliosis: áreas de pelo con hipomelanosis en parches predominantes en regiones frontal y occipital. Aunque frecuente en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa, no es criterio diagnóstico.⁷

Lesiones cutáneas adicionales: otras lesiones no específicas son las manchas café con leche y los fibromas péndulos. Por su alta prevalencia en la población general y su frecuencia incierta en los pacientes con complejo de esclerosis tuberosa, es difícil considerar si son un hallazgo coincidente o resultado de la naturaleza hiperproliferativa del complejo de esclerosis tuberosa. Hasta ahora, no se incluyen en los criterios diagnósticos.⁵

Manifestaciones orales: los fibromas gingivales y los orificios dentales están incluidos entre los criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa. Los fibromas orales son frecuentes en pacientes adultos; se localizan en las encías en 50% de los casos y en otros sitios de la mucosa en 40%. Los orificios en el esmalte dental se observan en 100% de los pacientes.⁵

4.2 Lesiones oculares

La más común es el hamartoma retiniano (Figura 6), cuya frecuencia alcanza de 30% a 50%;⁵ se

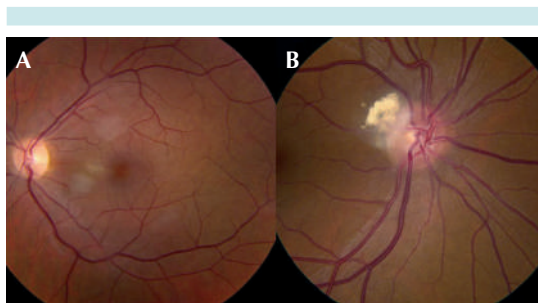


Figura 6. Lesiones oculares. **A)** Hamartoma astrocítico típico en retina. **B)** Hamartoma calcificado.
Fuente: Aronow ME, et al. Tuberous sclerosis complex: Genotype/phenotype correlation of retinal findings. Ophthalmology 2012;119:1917-1923.

trata de tumores congénitos benignos, solitarios o múltiples, compuestos por células gliales de predominio astrocítico. Aunque generalmente son asintomáticos, pueden ocasionar deficiencia visual cuando la lesión afecta la mácula. Suelen aparecer como una masa amarillo-grisácea sésil en la retina neurosensorial interna que puede exhibir esférulas de calcificación.^{4,7,10}

Otras lesiones oculares son cambios pigmentarios y vasculares de la retina, atrofia del nervio óptico, glaucoma y colobomas del iris, cristalino, coroides y retina.

El diagnóstico del complejo de esclerosis tuberosa exige valoración oftalmológica regular.

4.3 Lesiones cardíacas

Los rabdomiomas cardíacos representan el hamartoma más tempranamente detectable en estos pacientes y son la única lesión del complejo de esclerosis tuberosa que puede tener regresión con la edad. Están presentes hasta en 80% de los recién nacidos.¹¹ Estos tumores pueden cursar asintomáticos u ocasionar insuficiencia cardíaca por obstrucción del flujo sanguíneo debido a localización intramiocárdica o intraluminal. En un metanálisis se concluyó que si la obstrucción no ocurre al nacimiento, los rabdomiomas cursarán asintomáticos y no se manifestarán posteriormente;¹² sin embargo, 20% de los pacientes desarrollan arritmias cardíacas que pueden ser causa de muerte súbita. Las lesiones son generalmente múltiples y se originan en el septo ventricular o en las paredes de los ventrículos; en 30% de los casos se afectan las aurículas y nunca hay compromiso valvular. Las lesiones de este tipo tienden a involucionar en 80% de los casos y pueden desaparecer en niños mayores y adultos. Histológicamente se caracterizan por células derivadas de mioblastos embrionarios que contienen vacuolas de glucógeno (Figuras 7 a 9).⁷

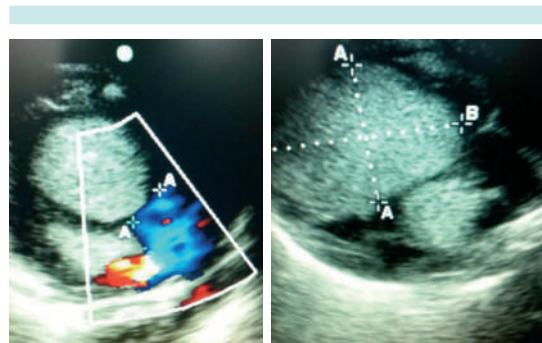


Figura 7. Ecocardiograma en tiempo real que muestra masa intraventricular. Material del Hospital Civil de Guadalajara.

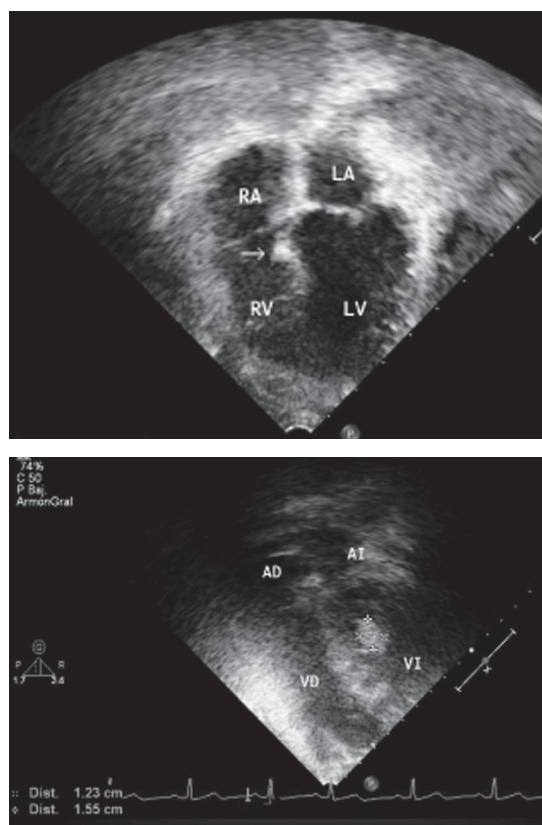


Figura 8. Ecocardiograma que muestra rabdomioma en pared de ventrículo. Material del Instituto Nacional de Pediatría.

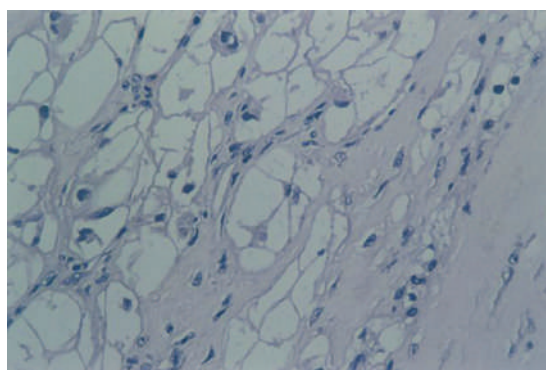


Figura 9. Imagen anatomopatológica de rabdomioma cardíaco. Se aprecian citoplasmas con gránulos de glucógeno.

Fuente: Cabrera A, et al. Esclerosis tuberosa con rabdomioma del tracto de salida del ventrículo izquierdo. *An Pediatr (Barc)* 2005;62(4):367-9.

4.4 Lesiones renales

Se estima que más de 80% de los individuos afectados por complejo de esclerosis tuberosa puede desarrollar alguna manifestación renal durante su vida. En su mayoría, los pacientes cursan asintomáticos hasta que el compromiso del riñón es avanzado. Esta afección constituye, después de la neurológica, la segunda causa de morbilidad y mortalidad en estos casos.^{13,14} Las dos anomalías consideradas como las más características son los angiomiolipomas y los quistes renales.

Angiomiolipomas: se presentan en 80% de los pacientes y se desarrollan desde la primera década de la vida, incrementando en tamaño y número con la edad; pueden ser bilaterales. En su mayoría estas lesiones son histológicamente benignas con una gran cantidad de tejido vascular, grasa y músculo (Figura 10), con posibilidad de formación de microaneurismas. Las manifestaciones son secundarias a la invasión del tejido renal. En general, los angiomiolipomas > 4 cm son los que ocasionan síntomas (hipertensión arterial, sangrado e insuficiencia renal).^{4,7}

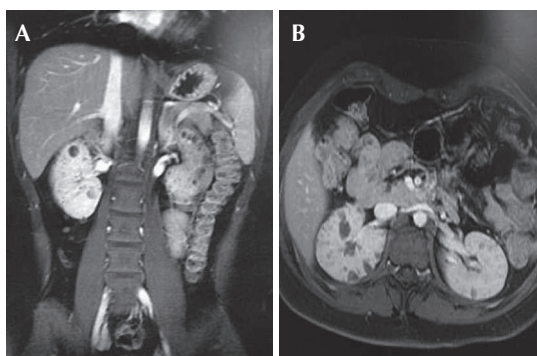


Figura 10. Resonancia magnética de abdomen con gadolinio. **A)** Corte sagital y **B)** corte axial que muestran quistes renales y angiomiolipomas.

Material del Instituto Nacional de Pediatría.

Quistes renales: se presentan en 17% de los niños y 47% de los adultos; producen más síntomas que los angiomiolipomas renales. La enfermedad poliquística renal puede sustituir al parénquima por innumerables quistes en ambos riñones y causar insuficiencia renal e hipertensión en formas tempranas. El riñón poliquístico en el complejo de esclerosis tuberosa es resultado de un síndrome de genes contiguos (el gen *PKD* está adyacente al gen *TSC2* en el cromosoma 16p13).^{4,7}

Carcinoma de células renales y angioliopoma maligno: Estos dos tumores son más comunes en los pacientes con complejo de esclerosis tuberosa que en la población general. El carcinoma de células renales se desarrolla en 2% a 5% de los pacientes con complejo de esclerosis tuberosa, con mayor frecuencia alrededor de los 30 años.⁴

4.5 Lesiones pulmonares

La afección pulmonar sintomática es rara, inicia después de la segunda década de la vida y está prácticamente restringida a mujeres, con una frecuencia estimada entre 1 y 6%.

Las dos lesiones con características histopatológicas diferentes que se han descrito son la linfangioleiomiomatosis y la hiperplasia multifocal micronodular de neumocitos tipo II, las cuales pueden coexistir o presentarse en forma aislada. La principal diferencia es que la primera afecta sólo a mujeres y puede progresar causando complicaciones respiratorias graves, mientras que la segunda ocurre en ambos sexos y tiene una evolución más favorable. Los pacientes experimentan disnea, tos, hemoptisis y neumotórax espontáneo.^{3,4,7}

4.6 Lesiones neurológicas

En el sistema nervioso central, el complejo de esclerosis tuberosa provoca alteraciones en la división celular, diferenciación anómala y descontrol de la migración. Las lesiones encontradas son:⁷

Tuberosidades corticales (Figura 11): se producen por un defecto en la migración neuroblástica entre las semanas 7-12 de gestación. Están presentes en 95% de los pacientes. Involucran la región cortico-subcortical, su número y tamaño

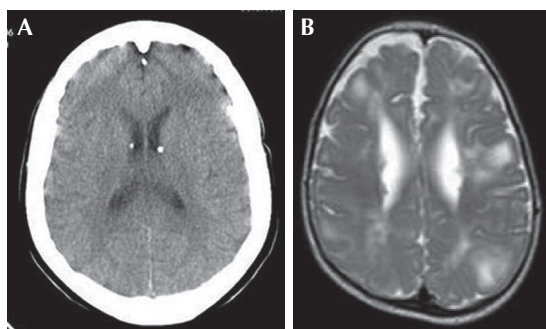


Figura 11. Tuberosidades corticales. **A)** Tomografía computada simple que muestra calcificaciones incipientes de nódulos subependimarios. **B)** Resonancia magnética en secuencia T2, corte axial que evidencia nódulo subependimario, tuberosidades y banda de migración.

Material del Instituto Nacional de Pediatría.

son variables y su consistencia es nodular.^{7,15} Histológicamente la corteza cerebral es displásica, con arborización dendrítica y axonal anormal, los astrocitos son dismórficos gigantes, con zonas de gliosis y desmielinización. Las displasias corticales son el sustrato de la epileptogénesis, la discapacidad intelectual y los trastornos de conducta.^{15,16}

Líneas de migración (bandas heterópicas): se pueden observar en 20% a 30% de los pacientes. Representan células neuronales y gliales detenidas a lo largo de la migración cortical; pueden extenderse desde la pared de los ventrículos laterales hasta la corteza o estar asociadas con una tuberosidad cortical.⁷

Nódulos subependimarios (Figura 12): únicos o múltiples, se localizan en la pared de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo cerca del orificio de Monro. Histológicamente son hamartomas formados por astrocitos displásicos y células gigantes que tienden a calcificarse.⁷

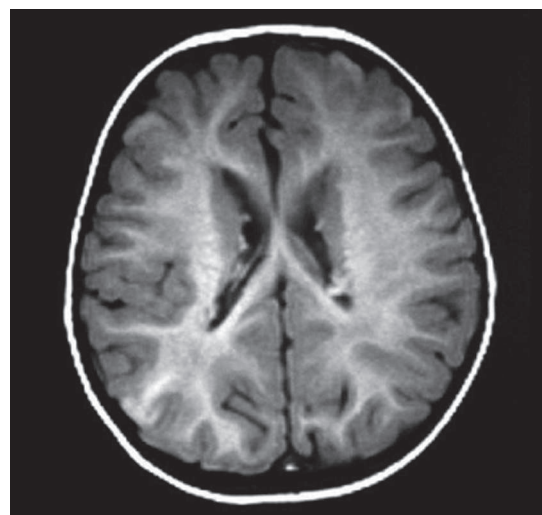


Figura 12. Nódulos subependimarios. Resonancia magnética. Nódulos subependimarios hiperintensos en T1 e hipointensos en T2 por calcificación. Material del Instituto Nacional de Pediatría.

Astrocitoma subependimario de células gigantes (Figuras 13 y 14): aparece hasta en 20% de los pacientes.^{17,18} Se considera que se desarrolla a partir de los nódulos subependimarios. Los astrocitomas subependimarios de células gigantes pueden ser únicos o múltiples; se localizan adyacentes al orificio de Monro y suelen medir más de 5 mm. Son tumores de células astrocíticas, de bajo grado de malignidad,¹⁹ con gruesas fibrillas y grandes núcleos redondos u ovalados, que pueden tener formaciones quísticas o calcificaciones. Los astrocitomas subependimarios de células gigantes pueden permanecer asintomáticos por años pero debido a su crecimiento y localización o sangrado, obstruyen el sistema ventricular produciendo hipertensión intracraneal por hidrocefalia.^{17,18,20,21}

Otros hallazgos del sistema nervioso central menos comunes e inespecíficos incluyen agenesia

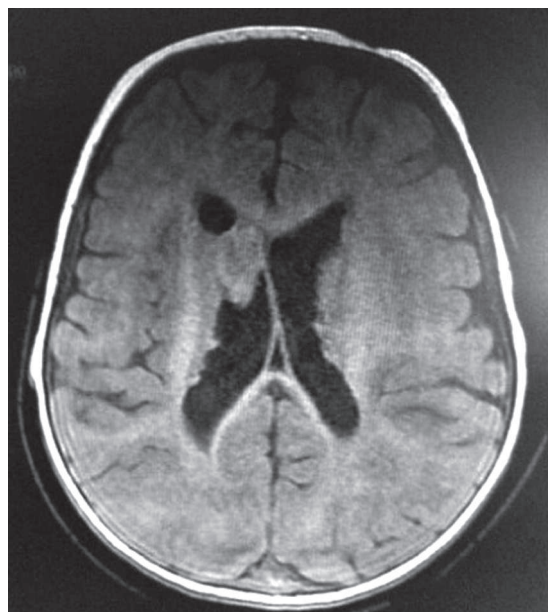


Figura 13. Resonancia magnética en T1, corte axial. Se aprecia un astrocitoma intraventricular y pequeños nódulos subependimarios.

Material del Instituto Nacional de Pediatría.

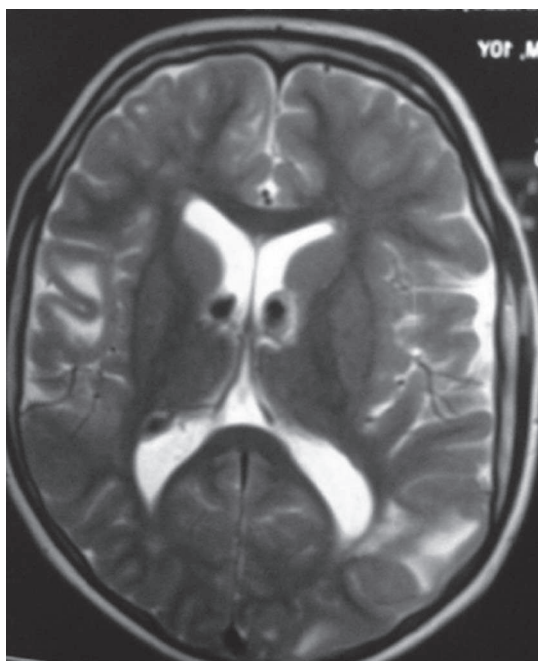


Figura 14. Resonancia magnética en T2. Nódulos subependimarios.

Material del Hospital Civil de Guadalajara.

de cuerpo calloso, calcificaciones en cerebelo, hipoplasia o agenesia de vermis cerebeloso y malformación de Chiari.²¹

A continuación se describen las manifestaciones neurológicas del complejo de esclerosis tuberosa derivadas de las lesiones del encéfalo.

Epilepsia: es la manifestación más común ya que ocurre en 80 a 90% de los pacientes y hasta en 6% puede preceder a otros síntomas de la enfermedad.² Las crisis más frecuentes son las focales motoras, aunque también se presentan espasmos infantiles, crisis mioclónicas, tónicas generalizadas, tonicoclónicas y ausencias atípicas. El 80% de los pacientes experimenta la primera crisis antes de los tres años de edad. El 60% desarrollará epilepsia multifocal refractaria o encefalopatía epiléptica del tipo de síndrome de West o síndrome de Lennox-Gastaut.^{15,16}

Discapacidad intelectual: se presenta en 40% a 70% de los pacientes con complejo de esclerosis tuberosa, en 30% de los cuales será severa en relación con mayor número de tuberosidades de localización frontotemporal y epilepsia de inicio en el primer año de vida. De 60% a 70% de los pacientes que tienen inteligencia normal presentan déficits cognitivos en memoria, atención o ejecución y trastornos de aprendizaje.^{21,22}

Trastorno del espectro autista: se presenta en 20 a 60% de los casos.²³ Algunos autores lo refieren en 25 a 50% de los pacientes con tuberosidades corticales de predominio en regiones frontotemporal y cerebelosas, lo que sugiere una temprana disfunción en áreas de asociación, con alteraciones en la señalización de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) y en el control intracelular.²¹

Hipertensión intracerebral por hidrocefalia: la elevación de la presión intracraneal es una complicación frecuente en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa y astrocitoma subependimario de células gigantes por obstrucción de uno de los orificios de Monro (Figura 15).²²

Otras manifestaciones menos frecuentes son trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos específicos del aprendizaje, y alteraciones del sueño y de la conducta.^{2,3,10,18}

4.7 Otros órganos afectados

Los pacientes con complejo de esclerosis tuberosa desarrollan también lesiones en el sistema endocrino (glándulas adrenales, tiroides, páncreas), hígado, hueso y colon, entre otros órganos.⁵

5. INCIDENCIA DE ASTROCITOMA SUBEPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES ASOCIADO A COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

El complejo de esclerosis tuberosa, un trastorno neurocutáneo autosómico dominante caracterizado por tumores que involucran numerosos órganos y sistemas,⁴ tiene una incidencia de uno en 5 000 a 10 000 nacidos vivos.^{5,22} Se incluye en el grupo de enfermedades de baja prevalencia, de las que se han descrito 6 000 a 7 000. En su mayoría las enfermedades raras tienen origen genético, se conocen poco y se consideran entidades que implican peligro de muerte e invalidez crónica. Existen en México alrededor de 15 000 pacientes con complejo de esclerosis tuberosa; de ellos cerca de 30% tienen riesgo de presentar hipertensión intracraneal e hidrocefalia, y de 60 a 80% desarrollarán epilepsia de difícil control y discapacidad intelectual. En relación a la población informada por el Instituto Nacional de Geografía y

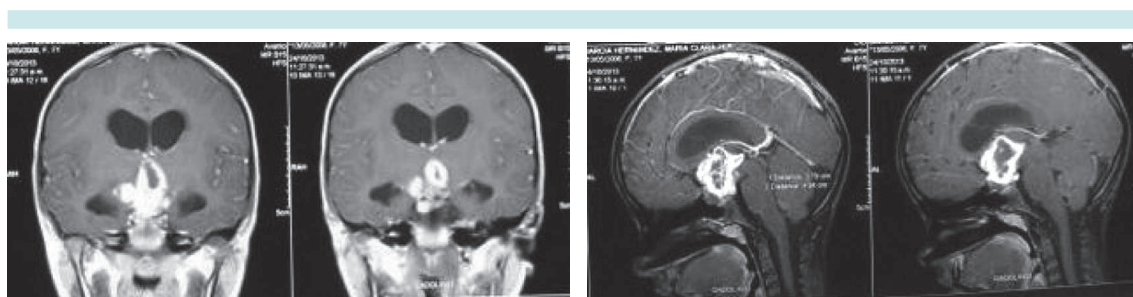


Figura 15. Hipertensión intracerebral por hidrocefalia. Resonancia magnética coronal y sagital en T1 con gadolinio que muestra astrocitoma subependimario. Material del Hospital Civil de Guadalajara.

Estadística para 2012 y a la tasa de natalidad calculada (18.7 por 1 000 habitantes), se espera el nacimiento de alrededor de dos millones de mexicanos por año de los cuales 240 tendrán complejo de esclerosis tuberosa.

En la literatura, la prevalencia reportada de astrocitoma subependimario de células gigantes en complejo de esclerosis tuberosa alcanza 20%.^{17,18,21} El número de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa incluidos en los distintos estudios oscila entre 15 y 345 en uno de cohorte.^{20,24} El método usado para diagnosticar astrocitoma subependimario de células gigantes en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa varía sustancialmente entre los estudios. En uno realizado en la Universidad de Utrecht se investigaron varias manifestaciones de la enfermedad en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. Se identificó astrocitoma subependimario de células gigantes en 23 de 105 varones (22%) y en 20 de 109 pacientes de sexo femenino (18%) ($p = 0.52$). Los pacientes con evidencia radiológica de astrocitoma subependimario de células gigantes fueron en general más jóvenes (en promedio 37 años, rango de 10 a 72 años; $p = 0.007$).¹⁷

En una revisión electrónica de la literatura, Adriaensen y sus colaboradores identificaron 11 estudios de cohorte que reportaban astrocitoma subependimario de células gigantes en complejo de esclerosis tuberosa, cuya prevalencia varió de 0.06 a 0.19. Cinco de los estudios del metanálisis usaron evidencia radiológica para diagnosticar astrocitoma subependimario de células gigantes, siendo la prevalencia promedio de 0.16 (intervalo de confianza [IC] de 95%: 0.12 a 0.21). En siete de los estudios se realizó examen histopatológico reportándose una prevalencia promedio de 0.09 (IC 95%: 0.07 a 0.12), inferior a la informada para los casos diagnosticados con los criterios radiológicos.¹⁷

6. ASPECTOS GENÉTICOS

Ésta es una enfermedad con herencia autosómica dominante con expresividad variable, lo que implica que los pacientes tienen una mutación génica en estado heterocigoto (una copia o alelo mutado y otra normal), con gran variabilidad en la severidad del cuadro clínico o fenotipo, incluso entre individuos afectados de una misma familia.

Se han descrito dos genes responsables, *TSC1* y *TSC2*, que se localizan en los cromosomas 9q34 y 16p13, respectivamente. En cerca de 75% de los casos no existen antecedentes familiares del padecimiento, por lo que se consideran únicos causados por mutaciones nuevas o *de novo*, de las cuales 70% se observa en el gen *TSC2*.^{25,26}

El árbol genealógico de los casos familiares muestra que hay transmisión de una generación a otra; se afectan hombres o mujeres y por la herencia autosómica dominante un individuo afectado presenta un riesgo de 50% de transmitir el padecimiento en cada embarazo. Se considera que 50% de los casos familiares se origina por mutaciones en *TSC1* y el otro 50% en *TSC2*, a diferencia de lo ya mencionado acerca de los casos únicos en los que la mutación más común se observa en *TSC2*; esto sugiere que el fenotipo de los pacientes con mutaciones en *TSC1* es menos severo, con mayor oportunidad de reproducción.²⁷

El gen *TSC1* tiene un tamaño de 55 kilobases (kb) y consta de 23 exones (de ellos 21 codificantes) y transcribe a un ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de 8.6 kb que da como resultado la proteína hamartina de 1 164 aminoácidos. Por otro lado, el gen *TSC2* tiene 44 kb, está compuesto por 42 exones (41 codificantes), se transcribe a un ARNm de 5.4 kb y se traduce a una proteína de 1 807 aminoácidos llamada tuberina.²⁸

Las proteínas hamartina y tuberina forman un complejo al asociarse físicamente con alta afinidad dando lugar a heterodímeros. Este complejo hamartina-tuberina modifica señales del ciclo celular regulando el crecimiento, la migración y la proliferación de las células; también se desempeña como supresor de tumor, actuando sobre la proteína cerebral Rheb (homóloga de Ras), la cual limita la activación del complejo mTOR.²⁸

La alteración en el complejo hamartina-tuberina se debe a la presencia de mutaciones en *TSC1* o *TSC2*; la mayor cantidad de mutaciones en el gen *TSC2* que en *TSC1* probablemente se debe a que es 1.5 veces más grande y tiene 3.3 veces más dinucleótidos CpG. En su mayoría, las mutaciones descritas en ambos genes son deleciones pequeñas (pérdida de nucleótidos) y puntuales (sustituciones de un nucleótido por otro). Estas últimas pueden condicionar el cambio de un aminoácido por otro a nivel de la proteína (mutación sin sentido) o generar un codón de paro (mutaciones de sentido erróneo), lo que da como resultado una proteína de menor tamaño; sin embargo, en *TSC2* se han descrito con mayor frecuencia inserciones y deleciones grandes (mayores a 60 kb) en comparación con las observadas en *TSC1* (en promedio 4 kb).²⁸

Algunos autores han señalado que pacientes con mutación en el gen *TSC2* presentan fenotipos más graves de la enfermedad en comparación con los pacientes con mutación en *TSC1*. 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 otras formas de epilepsia refractaria y un coeficiente intelectual inferior relacionados con la presencia de un mayor número de tuberosidades corticales en los pacientes con mutación en *TSC2*.^{29,30} No obstante, algunos autores consideran que no hay

una clara asociación del genotipo con el fenotipo observado en los pacientes.

Se ha observado que los casos en los que no se identifica mutación (lo cual puede ser debido a que se localiza en regiones intrónicas o promotoras, no analizadas en la mayoría de los estudios moleculares) tienen características clínicas menos severas que los pacientes con mutación en *TSC2* y similares a los casos con mutación en *TSC1*.³¹

Debido a que éste es un padecimiento con expresividad variable, para determinar si se trata de un caso único o familiar es preciso descartar expresión mínima de la enfermedad, por lo que es importante la realización de un árbol genealógico completo, así como un estudio clínico y de gabinete a los familiares de primer grado e incluso realizar también en ellos el análisis molecular.³² Para el asesoramiento genético debe tomarse en cuenta la posibilidad de mosaicismo germinal descrito en 10% de los casos.

7. FISIOPATOLOGÍA DEL ASTROCITOMA SUBEPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES ASOCIADO A COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

Las proteínas codificadas por *TSC1* y *TSC2*, hamartina y tuberina, se unen formando el complejo descrito que actúa inhibiendo la actividad en la vía mTOR, la cual regula múltiples funciones como la síntesis proteínica, la proliferación, crecimiento, metabolismo y supervivencia de las células, y la plasticidad sináptica (Figura 16), con lo que se mantiene inactiva la proteína Rheb cerebral.^{21,33}

Normalmente, el heterodímero formado por tuberina y hamartina ejerce actividad de GTPasa sobre Rheb (blanco directo del complejo *TSC1/TSC2*). La inhibición de Rheb lleva a la inactivación de mTOR, lo que detiene la síntesis proteínica y la proliferación celular.

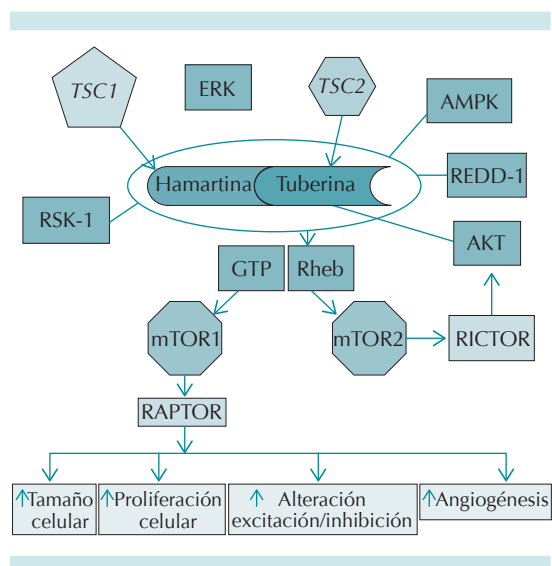


Figura 16. Esquema de la fisiopatología del complejo de esclerosis tuberosa.

Fuente: Ruiz-Falcó ML. Actualización terapéutica en el complejo esclerosis tuberosa; el papel de los inhibidores de la vía mTOR. Rev Neurol 2012;54(Supl 3):S19-S24.

En caso de mutaciones en los genes *TSC1* o *TSC2*, el complejo resultante es anómalo y no ejerce su función supresora,^{21,33} de manera que mTOR permanece activo y permite la progresión de la cascada de señalización, al fosforilar a S6K1 y 4e-BP1 con el consecuente incremento en la traducción de proteínas y en la proliferación celular. Debido a lo anterior, el aumento en la activación de mTOR resulta en una proliferación celular descontrolada, diferenciación anormal y formación de neoplasias benignas en diversos órganos (hamartomas).

Se han propuesto varias hipótesis para explicar la patogénesis de las lesiones cerebrales del complejo de esclerosis tuberosa. Una de ellas sugiere que el complejo TSC1/TSC2 experimenta inactivación postraducción por acción de la cinasa Akt. Esta cinasa es un efector de la vía PI3K (fosfatidil inositol 3 cinasa) y se sabe que activa la traducción dependiente de mTOR. Otro mecanismo de tumorigénesis es la inactivación del

complejo hamartina-tuberina mediante su fosforilación por diversas cinasas, como ERK (cinasa reguladora de señales extracelulares), que se ha encontrado en el astrocitoma subependimario de células gigantes y en rabdomiomas cardíacos.³⁴

La estabilidad del complejo TSC1/TSC2 podría ser afectada por la cinasa DAPK (*death-associated protein kinase*), la cual funciona en diversas vías biológicas incluyendo la muerte celular regulada por el factor de necrosis tumoral, la apoptosis inducida por estrés y la autofagia.

También se ha sugerido que la formación de tumores en el complejo de esclerosis tuberosa sigue el modelo del doble golpe postulado por Knudson, en el que se requiere la inactivación de ambos alelos de un gen supresor. En este caso, la inactivación bialélica (pérdida de heterocigocidad) de *TSC1* o *TSC2* lleva a la activación de la cinasa mTOR.³⁵

En la tumorigénesis del astrocitoma subependimario de células gigantes se ha identificado la participación de diversas proteínas que parecen ser efectores de mTOR. Los genes que codifican para estas proteínas incluyen *ANXA1*, *GPNMB*, *LTF*, *RND3*, *S100A11*, *SFRP4* y *NPTX1*.³⁶ Las células de astrocitoma subependimario de células gigantes muestran altos niveles de fosfo-S6K, fosfo-S6 y fosfo-Stat3, proteínas ribosómicas que indican la activación de la vía mTOR.³⁵

La mayoría de los astrocitomas subependimarios de células gigantes exhibe reducción en la expresión de tuberina y hamartina, hecho que coincide con el modelo patogénico propuesto; sin embargo, algunos astrocitomas subependimarios de células gigantes no presentan este fenómeno, lo que podría implicar la participación de múltiples mecanismos patogénicos.²⁰

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.²¹

Actualmente seguimos sin entender por qué los hamartomas del complejo de esclerosis tuberosa surgen a diferentes edades en los distintos órganos. Así por ejemplo, los rabdomiomas cardiacos pueden desarrollarse *in utero* y generalmente involucionan en los primeros meses de vida, en tanto que los angiomiolipomas renales crecen rápidamente en la adolescencia y la edad adulta joven. Es muy raro que los astrocitomas subependimarios de células gigantes aparezcan después de los 21 años, pero pueden crecer los ya existentes.²¹

8. DIAGNÓSTICO DE ASTROCITOMA SUBEPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES

Los astrocitomas subependimarios de células gigantes son tumores benignos de crecimiento lento (aproximadamente 0.5 cm por año en la mayoría de los casos);²⁴ se trata de los tumores más frecuentes del sistema nervioso central en los pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: Se presentan entre el 5% y el 20%.³⁷ Los astrocitomas subependimarios de células gigantes se diagnostican típicamente entre los cinco y 10 años de vida; la mayoría de los pacientes con este tumor experimenta sintomatología clínica entre los ocho y los 19 años.^{24,37,38} La prevalencia de astrocitoma subependimario de células gigantes en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa es mayor de lo que clínicamente podría sospecharse u observarse, lo que implica que el número de pacientes con riesgo elevado de desarrollar complicaciones del propio astrocitoma subependimario de células gigantes está subestimado si sólo nos guiamos por las manifestaciones clínicas.¹⁷

El diagnóstico clínico de astrocitoma subependimario de células gigantes es difícil en la fase inicial, especialmente en niños con discapacidad intelectual, quienes pueden permanecer asintomáticos hasta que los tumores bloquean la circulación del líquido cefalorraquídeo produciendo hipertensión intracraneal por hidrocefalia. Los síntomas más frecuentes incluyen cefalea, náusea, vómito, crisis convulsivas, cambios de comportamiento y alteraciones visuales.^{17,24} Los astrocitomas subependimarios de células gigantes también pueden invadir localmente el tejido cerebral circundante y ser causa de disfunción neurológica focal y progresiva, cambios en el patrón conductual y aumento en el número de crisis epilépticas.¹⁵

Los astrocitomas subependimarios de células gigantes se localizan sobre la pared de los ventrículos laterales, cercanos a los orificios de Monro; generalmente son únicos aunque pueden ser bilaterales hasta en un 21%. Suelen ser más frecuentes en niños (30%) en comparación con las niñas (10%) y se cree que pueden localizarse más comúnmente en el ventrículo lateral izquierdo.¹⁷ Se sabe que en general no existe una asociación directa entre la edad del paciente y las dimensiones del astrocitoma subependimario de células gigantes.¹⁷ Su crecimiento a través del orificio de Monro causa obstrucción en la circulación del líquido cefalorraquídeo, con la consecuente hidrocefalia, edema transependimario e hipertensión intracraneal que puede llevar a la muerte del paciente; son responsables en un 25% del incremento de la mortalidad en el complejo de esclerosis tuberosa.¹⁷

Se cree que los astrocitomas subependimarios de células gigantes derivan de los nódulos subependimarios y su histología es la de un hamartoma. Los nódulos están constituidos por racimos grandes de astrocitos, neuronas displásicas y células gigantes con núcleos redondos u

ovalados y mínimos cambios atípicos o sin ellos (Figura 17). Si bien los nódulos subependimarios están presentes en la mayoría de los pacientes

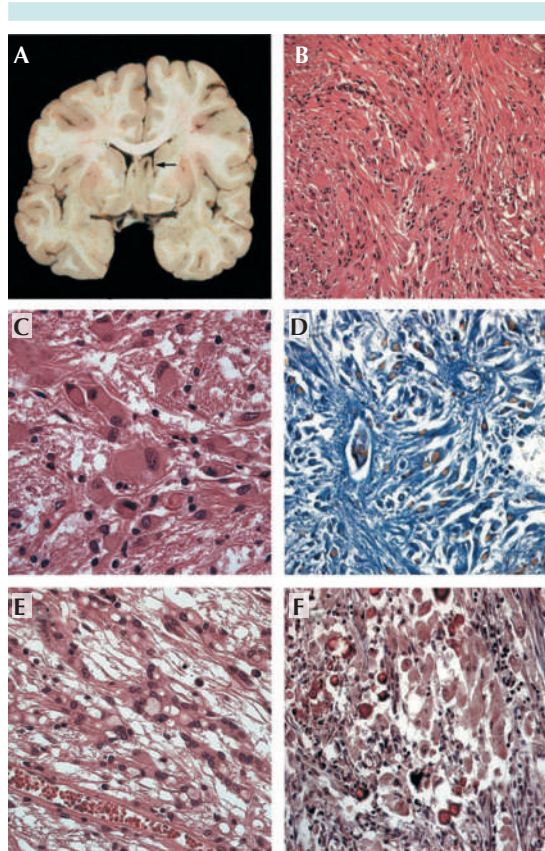


Figura 17. A) Fotografía macroscópica de un astrocitoma subependimario de células gigantes con degeneración quística (flecha), tumores cuya histopatología es muy variable: B) Con frecuencia se observa una arquitectura fascicular (hematoxilina-eosina [HE], X200). C) Los aglomerados de grandes células con núcleos muy hiperclomáticos son característicos. D) En ocasiones destaca un patrón astroblástico papilar (tinción azul escarlata de Martius, X400). E) Pueden observarse aglomerados de células vacuoladas con aspecto cordoide (HE, X400). F) Muchas veces la histopatología corresponde a una mezcla de células gigantes y en huso con estroma densamente calcificado (tinción con hematoxilina y ácido fosfotúngstico, X400). Fuente: Bhattacharyya AK, et al. Subependymal giant cell astrocytoma and tuberous sclerosis complex. En: Textbook of Neuro-Oncology 2005; 160-166.

con complejo de esclerosis tuberosa, sólo una minoría desarrolla astrocitoma subependimario de células gigantes, siendo aquellos que miden > 5 mm los que tienden a transformarse en astrocitoma subependimario de células gigantes.²⁰

La tomografía computada muestra que los astrocitomas subependimarios de células gigantes suelen ser lesiones isointensas o hiperintensas a lo largo de la superficie subependimaria de los ventrículos laterales en número variable con marcado reforzamiento tras la infusión del medio de contraste, con calcificación parcial y tamaño > 10 mm; puede existir dilatación ventricular e hidrocefalia según el tamaño del tumor.^{21,24}

Los estudios de resonancia magnética revelan lesiones tumorales isointensas en T1 e hiperintensas en T2 con tamaño > 5 mm con o sin dilatación del sistema ventricular e intensa y heterogénea captación de contraste. Así, la forma más adecuada de hacer el diagnóstico de astrocitoma subependimario de células gigantes es mediante estudios de neuroimagen que pongan de manifiesto una lesión subependimaria cerca del orificio de Monro que sea altamente

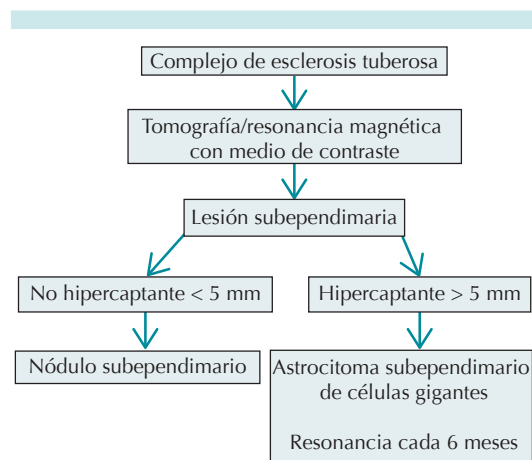


Figura 18. Diagrama de flujo para el diagnóstico de astrocitomas subependimarios de células gigantes en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa.

captante de medio de contraste o bien masas grandes calcificadas próximas al mismo o una tumoración intraventricular hiperdensa que capte intensamente el medio de contraste.¹⁷ Los estudios radiológicos tienen mayor especificidad que los histopatológicos, por lo que no es necesaria la biopsia.¹⁷ La espectroscopia muestra aumento de la relación colina/creatina y disminución de la relación N- acetilaspartato/ creatina.^{21,24}

La monitorización recomendada por el panel internacional de expertos en complejo de esclerosis tuberosa para evaluar la aparición y el crecimiento de astrocitoma subependimario de células gigantes incluye la realización de resonancia cerebral con gadolinio cada uno a tres años en menores de 20 años. A partir de la tercera década no se requiere de nuevas resonancias si no hay astrocitoma subependimario de células gigantes o su tamaño no ha variado. Los pacientes menores de 20 años con astrocitoma subependimario de células gigantes > 1 cm deberán someterse a resonancia cada seis meses.^{20,24}

9. ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO PARA EL ASTROCITOMA SUBEPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES ASOCIADO A COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

Tradicionalmente se había considerado que los astrocitomas subependimarios de células gigantes requieren tratamiento cuando producen síntomas; no obstante, en la actualidad existe evidencia de que si los astrocitomas subependimarios de células gigantes se identifican y manejan de manera temprana, la morbilidad y la mortalidad disminuyen y la calidad de vida mejora. Lo anterior determina la necesidad de distinguir de manera temprana a los astrocitomas subependimarios de células gigantes de los nodulos subependimarios.^{24,37}

Se recomienda la intervención temprana cuando el crecimiento se comprueba en dos resonancias magnéticas cerebrales sucesivas.

Para el tratamiento de los astrocitomas subependimarios de células gigantes existen tres opciones:²⁰

Cirugía	Farmacoterapia	Radiocirugía
Tratamiento estándar	Inhibidores de la vía mTOR	Alternativa terapéutica
Deberá asegurarse la resección completa	Everolimus reduce el volumen del astrocitoma subependimario de células gigantes e impide su crecimiento	Los resultados a largo plazo aún no están debidamente establecidos
Puede requerirse derivación ventriculoperitoneal previa a la resección	Exige el uso crónico del medicamento	
	Es necesario ampliar la experiencia	

9.1 Inhibidores de la vía mTOR

Hay distintos fármacos inhibidores de mTOR: rapamicina (sirolimus), RAD001 (everolimus) y CCI-779 (temsirolimus).²¹ El primero en ser identificado fue sirolimus, un antibiótico macrólido producido por la fermentación de *Streptomyces hygroscopicus*; inicialmente utilizado como antifúngico, posteriormente se identificaron sus propiedades antiproliferativas e inmunodepresoras. Everolimus es una sustancia de administración oral, estructuralmente semejante a sirolimus y con propiedades similares pero con mayor estabilidad y solubilidad, y con una farmacocinética más favorable. Tanto sirolimus como everolimus son tratamientos potenciales para complejo de esclerosis tuberosa ya que inhiben la vía mTOR.³³

El mecanismo de acción del sirolimus y sus análogos (everolimus, temsirolimus y ridaforolimus) es similar. Estos agentes forman un complejo uniéndose a la proteína intracelular FK506, la cual se une a la vía mTOR inhibiendo 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 y el crecimiento celular: S6K1 (proteína cinasa 1 S6 ribosomal) y 4E-PB1 (represora de la transcripción del ARN_m, normalmente inactivada por mTOR).³³

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. La sobreexpresión de este factor es responsable de la gran vascularización de los tumores en el complejo de esclerosis tuberosa.³³

Estudios en modelos animales y en humanos demostraron la eficacia de este grupo de fármacos en la disminución del volumen de los astrocitomas subependimarios de células gigantes, los angiomiolipomas renales y la linfangioleiomiomatosis pulmonar. Se ha postulado también que los inhibidores de mTOR podrían ser útiles en el manejo de la epilepsia.²¹ Se ha demostrado que los astrocitomas subependimarios de células gigantes, al crecer, pueden empeorar el número y la intensidad de las crisis epilépticas, bien sea por aumento en la presión intracraneal o por irritación del septo intraventricular. La inhibición de la vía mTOR tiene probablemente propiedades antiepilépticas ya que afecta la síntesis y la densidad de los receptores de glutamato, la morfología de las dendritas y los canales dependientes de potasio. La vía mTOR regula a largo plazo la excitación e inhibición

sinápticas, procesos ambos relacionados con la epileptogénesis. Según un modelo de ratón con inactivación del gen *TSC1* en células gliales, la administración de rapamicina antes del inicio de las crisis previene su aparición, mientras que una vez establecida la epilepsia disminuye la frecuencia de las mismas.²¹

Dada la actuación de los inhibidores de mTOR al inicio de la cascada enzimática, se podría considerar que este tratamiento está dirigido al origen del problema. En la actualidad el uso de los inhibidores de mTOR se incluye en los protocolos habituales de los astrocitomas subependimarios de células gigantes, aunque todavía faltan consensos para establecer duración y pautas.²¹

9.2 Everolimus: evidencia y recomendaciones

Aprobación específica para astrocitoma subependimario de células gigantes

El uso de everolimus cuenta con las siguientes aprobaciones por parte de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de los Estados Unidos de América, las tres primeras concedidas en 2012:³⁹

1. Astrocitomas subependimarios de células gigantes en niños y adultos.
2. Cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo.
3. Tumores neuroendocrinos de origen pancreático.
4. Carcinoma renal.
5. Angiomiolipoma.

En México, Afinitor (everolimus) está aprobado para población pediátrica y adulta.

CLAVE SECTOR SALUD 5656; presentación 2.5 mg.

Evidencia científica

Los resultados de estudios doble ciego controlados han demostrado que la inhibición de la vía mTOR se ha asociado a disminución y mejoría de las manifestaciones de complejo de esclerosis tuberosa, especialmente reducción en el tamaño de los astrocitomas subependimarios de células gigantes (evidencia clase I), angiomiolipomas (evidencia clase I) y angiofibromas faciales.^{18,24}

Everolimus está indicado en pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes asociado con complejo de esclerosis tuberosa³⁹ y es una alternativa al tratamiento quirúrgico.³⁷ Este medicamento inhibe el complejo 1 mTOR modulando el defecto molecular que causa el complejo de esclerosis tuberosa. Se ha reportado disminución y estabilización de angiomiolipomas renales, linfangioleiomiomatosis, angiofibromas y astrocitomas subependimarios de células gigantes asociados con el complejo de esclerosis tuberosa.³⁷

El tratamiento reduce el tamaño del tumor y en algunos casos puede disminuir la frecuencia de las crisis y mejorar la calidad de vida.^{24,37,38} El estudio fase III, doble ciego, EXIST-1 demostró la reducción $\geq 50\%$ en el tamaño del astrocitoma subependimario de células gigantes en más de 35% de los pacientes en comparación con 0% utilizando placebo.²⁰

En un estudio llevado a cabo por Krueger y colaboradores el uso de everolimus se asoció con una disminución estadísticamente significativa en el tamaño del astrocitoma subependimario de células gigantes a seis meses de administración, reduciéndolo al menos en un 30% en el 75% de los pacientes; en el 32% de los casos la disminución fue igual o superior a 50%.³⁷

Everolimus ha sido investigado en un estudio fase II ($n = 28$) en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa y astrocitoma subependimario de

células gigantes. Además, dos estudios fase III han sido llevados a cabo en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: uno en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa y astrocitoma subependimario de células gigantes ($n = 117$) y otro en pacientes con angiomiolipoma renal ($n = 118$, 113 de ellos con complejo de esclerosis tuberosa).^{18,20,24,37,39} El estudio abierto fase II del Cincinnati Children's Hospital Medical Center en el que participaron 28 pacientes mayores de tres años con complejo de esclerosis tuberosa y astrocitoma subependimario de células gigantes demostró una reducción $\geq 30\%$ en el volumen de los astrocitomas subependimarios de células gigantes en 65 a 79% de los pacientes.⁴⁰

La suspensión del tratamiento ha determinado nuevo crecimiento del astrocitoma subependimario de células gigantes.³⁸

Presentación y dosificación

En México, everolimus se encuentra disponible en tabletas de 2.5 mg, 5 mg y 10 mg y en Estados Unidos se comercializa además de éstas en tabletas de 7.5 mg y dispersables.³⁹ La dosis se calcula con base en la superficie corporal iniciando con 4.5 mg/m². Se administra en una toma única diaria con agua, sin masticar o triturar la tableta.

Farmacocinética

Everolimus tiene un peso molecular de 598 kDa y una solubilidad ocho veces mayor que sirolimus. Se absorbe rápidamente por vía oral con un tiempo para alcanzar la concentración máxima de 30 a 60 minutos. Everolimus tiene una vida media de 30 horas, se une a proteínas en un 74% y se distribuye de manera extensa; para su metabolismo utiliza el sistema CYP3A hepático y se excreta principalmente a través de la materia fecal. Penetra satisfactoriamente la barrera hemoencefálica.³⁹

Interacciones farmacológicas

La coadministración con inhibidores del complejo CYP3A4 (ketoconazol, claritromicina, voriconazol, fosamprenavir, aprepitant, eritromicina) da como resultado el incremento en las concentraciones séricas. La administración concomitante de inductores (fenitoína, carbamacepina, rifampicina, fenobarbital) determina la reducción en las concentraciones de everolimus.²⁴ Se ha informado interferencia con las concentraciones séricas de algunos antiepilépticos.³⁷

Contraindicaciones

Everolimus debe usarse con cautela en pacientes inmunocomprometidos o que se encuentren bajo terapia inmunodepresora.³⁹ Se sugiere no administrar vacunas con agentes vivos atenuados (influenza intranasal, sarampión, parotiditis, varicela, rubéola, poliomiелitis oral y BCG, entre otras) mientras se esté administrando everolimus y hasta tres meses después de su suspensión.^{24,39} No debe administrarse en caso de hipersensibilidad conocida ni a pacientes con hepatitis B o C activa; tampoco a embarazadas por su potencial teratogénico en modelos animales, ni a mujeres lactando.²⁴

Efectos colaterales

En pacientes tratados con everolimus se han observado diferentes grados de mucositis oral. Las úlceras orales ocurren en 16% a 32% de los individuos. Se recomienda efectuar aseos orales después de la ingestión del medicamento. La frecuencia y la severidad de las úlceras pueden disminuir con la administración de 500 a 1 000 mg de L-lisina. Se han identificado también elevaciones en las concentraciones plasmáticas de colesterol y glucosa, las cuales responden a medidas dietéticas.²⁴

La neumonitis no infecciosa es un efecto de clase de los derivados de rapamicina, incluido

everolimus; se presenta en un 19% de los pacientes tratados.³⁹ Puede producir hipertermia y fatiga. Por su efecto inmunodepresor, everolimus incrementa el riesgo de infecciones bacterianas o fúngicas.

Seguimiento

Se recomienda verificar las concentraciones séricas de everolimus cada dos semanas hasta alcanzar 5 a 15 ng/mL,^{24,39} asimismo efectuar cada tres meses estudios de las funciones renal y hepática, perfil de lípidos y biometría hemática, y cada seis meses una resonancia magnética cerebral para evaluar el tamaño de los astrocitomas subependimarios de células gigantes.²⁴

El efecto producido por everolimus a largo plazo sobre el crecimiento y el desarrollo puberales se desconoce; se requiere continuar evaluando a largo plazo la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos con complejo de esclerosis tuberosa asociado con astrocitomas subependimarios de células gigantes.²⁴

El panel internacional de expertos sugiere ofrecer tratamiento con everolimus a pacientes adultos y niños mayores de tres años con astrocitoma subependimario de células gigantes que requieran intervención médica sin indicación quirúrgica, cuando la cirugía o la anestesia estén contraindicadas, cuando no sea posible la resección completa y en casos bilaterales sobre el fórnix en los cuales las complicaciones potenciales son severas y frecuentes.²⁰

9.3 Tratamiento quirúrgico

Históricamente, el tratamiento estándar de los astrocitomas subependimarios de células gigantes ha consistido en la resección quirúrgica y la colocación de sistemas de derivación ventriculoperitoneal para el manejo de la hidrocefalia,

procedimiento que controla la hipertensión intracraneal y puede constituir una medida inicial, previa a la resección. El tratamiento quirúrgico temprano con resección de las lesiones pequeñas ofrece excelentes resultados, mientras que en tumores grandes la resección completa únicamente se logra en 66% de los casos y determina la recurrencia en los 12 meses siguientes hasta en 34% de los pacientes.²⁰

La morbilidad posoperatoria varía entre 20 y 56%. Los riesgos del procedimiento quirúrgico incluyen resección incompleta con consecuente crecimiento, sangrado y, en contados casos, transformación maligna del tumor.²⁰ La eficacia del procedimiento y la seguridad del mismo dependen de manera importante del equipo quirúrgico y su experiencia.

El panel internacional de expertos recomienda considerar la resección quirúrgica de astrocitomas subependimarios de células gigantes^{37,38} a pesar de que el paciente esté asintomático y se documente crecimiento del tumor con dilatación del sistema ventricular. Los síntomas sutiles que deben vigilarse incluyen cambios en el comportamiento, descontrol de las crisis epilépticas y datos de hipertensión intracraneal.²⁰

10. CONCLUSIÓN

El complejo de esclerosis tuberosa es una patología con múltiples y variadas manifestaciones (Figura 19). Las características clínicas de la enfermedad se desarrollan en forma continua a lo largo de la vida de un individuo afectado y existen algunas que se deben reconocer desde la etapa perinatal.

Ante la sospecha de complejo de esclerosis tuberosa es necesario realizar una valoración multisistémica con el fin de confirmar el diagnóstico; ésta deberá involucrar la evaluación



Figura 19. Caso clínico de complejo de esclerosis tuberosa. Paciente con angiofibromas en cara, fibroma ungueal e imágenes de resonancia magnética que evidencian astrocitoma subependimario de células gigantes y angiomiolipomas renales. Material del Instituto Nacional de Pediatría.

por parte de los siguientes especialistas: pediatra, cardiólogo, neurólogo, neurocirujano, dermatólogo, nefrólogo, oftalmólogo, oncólogo y genetista.

El diagnóstico preciso es fundamental para implementar un tratamiento y seguimiento médico apropiados. El conocimiento de las manifestaciones clínicas dependientes de la edad puede permitir un diagnóstico más temprano y mejorar el manejo de estos pacientes a través del enfoque multidisciplinario (Figura 20, Cuadro 1).

Existen a escala mundial varias organizaciones dedicadas al apoyo de pacientes y familiares, que difunden información acerca del padecimiento además de intervenir y ser parte fundamental en la asignación de recursos y fondos para la investigación de esta enfermedad, sobre todo

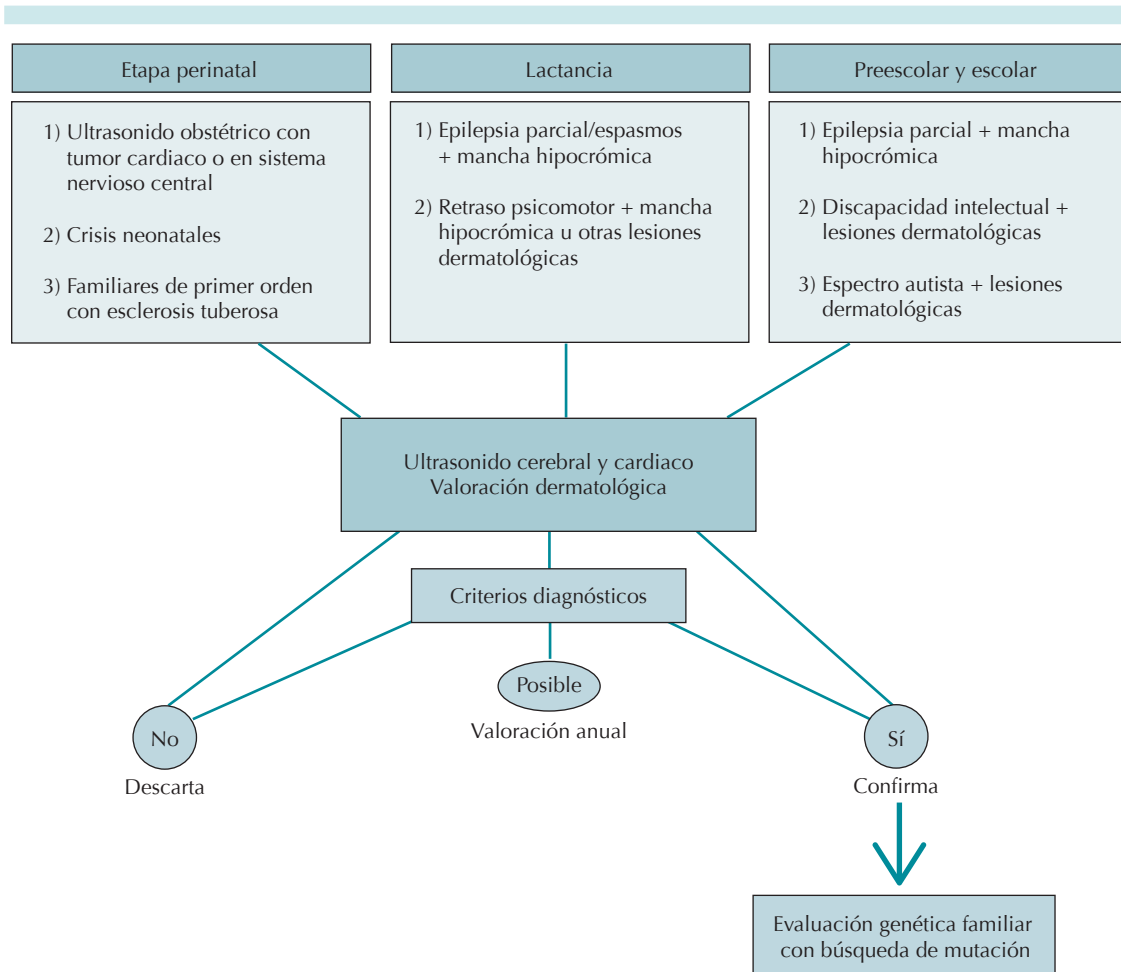


Figura 20. Diagrama de flujo para el diagnóstico y evaluación de pacientes con sospecha de esclerosis tuberosa.

en el tratamiento. La asociación norteamericana *Tuberous Sclerosis Alliance* (TSA) fue fundada en 1998 por las madres de cuatro niños con complejo de esclerosis tuberosa y al día de hoy ha conseguido logros muy importantes en el desarrollo de nuevos tratamientos como everolimus. Cuenta con la alianza y colaboración de asociaciones en 14 países que participan anualmente en conferencias y reuniones.

En México existe el proyecto *Pide un deseo* (<http://iap.pideundeseeo.org/>) y dos agrupaciones:

la Fundación Andrea de Occidente (www.andreadeoccidente.org) y la Asociación Mexicana de Esclerosis Tuberosa (www.amet.org.mx). Esta última fue fundada en 1981 en la ciudad de Mérida, Yucatán, ha establecido comunicación y apoyo activo con más de 200 familias distribuidas en toda la República. De igual forma y junto con la *Tuberous Sclerosis Alliance* se consolida cada vez más con influencia a nivel profesional y social para difundir el conocimiento de esta enfermedad y lograr una atención integral de los pacientes. Participa activamente en la consoli-

Cuadro 1. Recomendaciones de seguimiento en el paciente con complejo de esclerosis tuberosa

Manifestaciones clínicas	Estudios de gabinete
	<i>Corazón</i>
Insuficiencia cardíaca Arritmias	Electrocardiograma basal y cada 2 a 3 años Ultrasonido de corazón al diagnóstico y cada 6 a 12 meses hasta la normalización
	<i>Riñón</i>
Asintomático Hipertensión arterial Hematuria Insuficiencia renal	Examen general de orina al diagnóstico y anual Química sanguínea al diagnóstico y anual Ultrasonido/resonancia magnética de abdomen al diagnóstico y cada 3 a 5 años hasta la aparición de lesiones; cada 6 meses a partir de entonces
	<i>Cerebro</i>
Desarrollo psicomotor Hipertensión intracraneana Epilepsia Trastornos de conducta	Electroencefalograma al diagnóstico y según evolución Resonancia al diagnóstico y anual hasta los 20 años Valoración de desarrollo, cognitiva y de aprendizaje al diagnóstico y cada 2 a 3 años
	<i>Pulmón</i>
Asintomático Insuficiencia respiratoria	Radiografía de tórax en > 18 años Tomografía computada de tórax en mujeres > 18 años basal y cada 2 a 3 años Prueba de caminata
	<i>Otros órganos</i>
	Evaluaciones dermatológica, oftalmológica y odontológica anuales

ción de centros especializados, estratégicamente localizados para dar alcance y oportunidad de atención en todos los niveles sociales. Asimismo, establece contacto con autoridades sanitarias y gubernamentales para lograr el acceso no sólo a los médicos sino a los tratamientos específicos y de actualidad, sin dejar atrás el trabajo en conjunto con Derechos Humanos para la igualdad e inclusión de estos pacientes que frecuentemente tienen diversos tipos y grados de discapacidad.

REFERENCIAS

1. WHO. International Classification of Diseases (ICD). Disponible en: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#VI>
2. Staley B, Vail E, Thiele E. Tuberous sclerosis complex: diagnostic challenges, presenting symptoms, and commonly missed signs. *Pediatrics* 2011;127(1):117-125.
3. Ruiz M. Complejo esclerosis tuberosa. Sinonimia: enfermedad de Bourneville, epiloia. *Acta Pediátrica de México* 1998;19(5):205-9.
4. Crino P, Nathanson K, Henske E. The tuberous sclerosis complex. *N E J Med* 2006;355:1345-56.
5. Northrup H, Krueger D. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Ped Neurol* 2013;49:243-254.
6. Jóźwiak S, Schwartz 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.
7. Rosser T, Panigrahy A, McClintock W. The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:27-36.
8. Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol* 1996;135(1):1-5.
9. Jóźwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol* 2000;15:652-659.

10. Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS, Northrup H. Tuberous sclerosis consensus conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurol* 1999;14(6):401-7.
11. Etuwee B, John CM, Abdelaziz M. Asymptomatic cardiac rhabdomyoma in neonates: is surgery indicated? *Images Paediatr Cardiol* 2009;11(2):1-8.
12. Verhaaren HA, Vanakker O, DeWolf D, et al. Left ventricular outflow obstruction in rhabdomyoma of infancy: meta-analysis of the literature. *J Pediatr* 2003;143:258-63.
13. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991;66(8):792-6.
14. Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, et al. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 1998;160:141-145.
15. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Tuberous sclerosis complex: a review of neurological aspects. *Eur J Ped Neurol* 2002;6:15-23.
16. Napolioni V, Moavero R, Curatolo P. Recent advances in neurobiology of tuberous sclerosis complex. *Brain and Development* 2009;31:104-113.
17. Adriaensen M, Schaefer-Prokop C, Stijnene T, et al. Prevalence of subependymal giant cell tumors in patients with tuberous sclerosis and a review of the literature. *European Journal of Neurology* 2009;16:691-696.
18. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1) a multicenter, randomized, placebo controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:125-132.
19. Kotulska K, Chmielewski D, Borkowska 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 Paediatr Neurol* 2013; 17:479-85.
20. Jóźwiak S, Nabbout R, Curatolo P, et al. Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:348-52.
21. Ruiz-Falcó ML. Actualización terapéutica en el complejo esclerosis tuberosa; el papel de los inhibidores de la vía mTOR. *Rev Neurol* 2012;54(Supl 3):S19-S24.
22. Curatolo P, Bombardieri R, Jóźwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372:657-68.
23. Ehninger D, Silva AJ. Rapamycin for treating tuberous sclerosis and autism spectrum disorders. *Trends Mol Med* 2011;17(2):78-87.
24. Krueger DA. Management of CNS-related disease manifestations in patients with tuberous sclerosis complex. *Curr Treat Options Neurol* 2013;15(5):618-33.
25. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993;75:1305-1315.
26. 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.
27. Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype--phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Gen* 2005;13(6):731-41.
28. Rosner M, Hanneder M, Siegel N, et al. The tuberous sclerosis gene products hamartin and tuberin are multifunctional proteins with a wide spectrum of interacting partners. *Mutation Research* 2008;658(3):234-246.
29. Jones A, Shyamsundar 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.
30. Jansen F, Braams O, Vincken K, et al. Overlapping neurologic and cognitive phenotypes in patients with TSC1 or TSC2 mutations. *Neurology* 2008;70: 908-915.
31. Dabora S, Jóźwiak S, Franz D, 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 Gen* 2001;68(1):64-80.
32. 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.
33. Curatolo P, Moavero R. mTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex. *Current Neuropharmacology* 2012;10:404-15.
34. Jóźwiak J, Grajkowska W, Kotulska K, et al. Brain tumor formation in tuberous sclerosis depends on Erk activation. *Neuromolecular Med* 2007;9:117-127.
35. Chan JA, Zhang H, Roberts PS, et al. Pathogenesis of tuberous sclerosis subependymal giant cell astrocytomas: biallelic inactivation of TSC1 or TSC2 leads to mTOR activation. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63(12):1236-42.
36. Tyburczy ME, Kotulska K, Pokarowski P, et al. Novel proteins regulated by mTOR in subependymal giant cell astrocytomas of patients with tuberous sclerosis complex and new therapeutic implications. *Am J Pathol* 2010;176:1878-1890.
37. Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010;363(19):1801-11.
38. Krueger DA, Franz DN. Current management of tuberous sclerosis complex. *Paediatr Drugs* 2008;10(5):299-313.
39. Información para prescribir amplia. Afinitor (everolimus). Enero de 2013.
40. Krueger DA, Care MM, Agrícola K, et al. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology* 2013;80(6):574-80.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Aronow ME, Nakagawa JO, Gupta A, et al. Tuberous sclerosis complex: Genotype/phenotype correlation of retinal findings. *Ophthalmology* 2012;119:1917-1923.
2. Bhattacharyya AK, Shannon P, Bernstein M. Subependymal giant cell astrocytoma and tuberous sclerosis complex. En: *Textbook of Neuro-Oncology* 2005; 160-166.
3. Cabrera A, Carbonero R, Aramendi J, et al. Esclerosis tuberosa con rabdomioma del tracto de salida del ventrículo izquierdo. *An Pediatr (Barc)* 2005;62(4):367-9.
4. Ehninger D, de Vries PJ, Silva AT. From mTOR to cognition: molecular and cellular mechanisms of cognitive impairments in tuberous sclerosis. *J Intellect Disabil Res* 2009;53(10):838-851.
5. Lopes MB, Scheithauer BW. Histopathology of brain tumors. En: *Brain tumors* (third edition). 2012. 138-187.
6. Sparagana SP, Roach ES. Tuberous sclerosis. *Encyclopedia of Neuroscience* 2009;1195-1201.
7. Van Eeghen A, Chu-Shore J, Pulsifer M, et al. Cognitive and adaptive development of patients with tuberous sclerosis complex: A retrospective, longitudinal investigation. *Epilepsy and Behavior* 2012;23:10-15.
8. Yates JR, Maclean C, Higgins JN, et al. The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2011;96(11):1020-5.

Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15).

Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas (Normas de Vancouver)

Acta Pediátrica de México es el órgano oficial del Instituto Nacional de Pediatría, una publicación bimestral que tiene como propósito fundamental la divulgación de evidencia científica y de información generada como producto de investigación original básica, clínica, epidemiológica y social en el campo de la pediatría, que permita generar y mejorar los modelos de atención a la salud durante la infancia y la adolescencia.

Sus objetivos específicos son estimular la reflexión y actualización en el conocimiento del médico pediatra sobre los cambios que continuamente se generan en la promoción de la salud, prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento integral de enfermedades que afectan a los niños y que pueden tener repercusión durante su vida adulta. Es también objetivo de Acta Pediátrica de México, ser un instrumento para que los investigadores puedan exponer sus resultados y se convierta en un vínculo entre investigadores básicos y clínicos.

La revista publica los siguientes tipos de manuscritos: Editoriales, Artículos originales, Casos clínicos de interés especial, Casos clínicos de la sesión anatómo-patológica del Instituto Nacional de Pediatría, Artículos de Revisión, Criterios pediátricos y Cartas al editor.

Los textos publicados en cada una de las secciones son puestos a consideración de un comité editorial, conformado por reconocidos médicos e investigadores de México y el resto del mundo, el cual evalúa la pertinencia, calidad, originalidad y relevancia del artículo. Todos los manuscritos que son puestos a consideración para ser publicados en el Acta Pediátrica de México son sometidos a un proceso de revisión por pares.

Acta Pediátrica de México se encuentra indizada en EBSCO (MedicLatina), Scopus, Latindex. Su distribución es a nivel nacional e internacional entre profesionales e investigadores en diferentes campos de la pediatría.

Criterios de evaluación y selección de artículos

Acta Pediátrica de México se publica en forma impresa y en línea (www.actapediatrica.org.mx) en español e inglés, o solamente en este último idioma, cuando sea el original de la publicación. La traducción del español al inglés será cubierta por un equipo profesional de traductores de publicaciones médicas asociados a la revista, pero si los autores así lo requieren, podrán realizar por su cuenta y costo, una revisión de estilo del inglés.

Los criterios de selección que se utilizan en Acta Pediátrica de México son la solidez científica del trabajo y la originalidad, así como la actualidad y oportunidad de la información. Tienen prioridad los artículos originales con resultados de investigación sobre los reportes de casos clínicos de interés especial y los artículos de revisión. Estos últimos, se reciben preferentemente por invitación directa de la revista, aunque serán evaluados por el Comité Editorial, aquellos artículos que revisen un tema importante de la pediatría y tengan excepcional calidad.

Los trabajos que el Consejo de Editores considera pertinentes se someten al proceso de revisión por pares. El proceso completo implica:

- Todos los textos deberán enviarse a editor@actapediatrica.org.mx
- Una vez recibido el material, se realizará una primera revisión —que queda en manos del Comité Editorial—, en la que se determina la importancia y relevancia del trabajo; si el manuscrito corresponde a la línea editorial; si se apega a las normas y criterios generales de publicación de Acta Pediátrica de México.
- El proceso de revisión y arbitraje de todo artículo sometido para publicación en Acta Pediátrica de México es por pares —se encomienda cuando menos a dos especialistas—, a partir del cual el Comité Editorial elaborará un dictamen. Éste puede ser

de aceptación, rechazo, o condicionamiento a realizar las modificaciones sugeridas por los revisores. Toda decisión se comunica por escrito exclusivamente al autor de correspondencia, en un plazo de 6 a 8 semanas a partir de la fecha en que se recibe el original. Si el trabajo resulta condicionado, la nueva versión deberá enviarse en el plazo que se le indique, pero en ningún caso podrá exceder de 30 días naturales. Pasado este lapso, el autor deberá, si así lo desea, iniciar nuevamente el trámite de sometimiento del artículo.

- Realizadas las modificaciones por parte de los autores, éstas serán revisadas por los especialistas asignados, y la respuesta de aprobación final no excederá de 2 semanas.
- Una vez aprobado el artículo por parte del Comité Editorial y los revisores, éste será programado para su publicación.

Especificaciones de las secciones

Editorial. Los textos publicados serán por invitación expresa del Comité Editorial de Acta Pediátrica de México y se deberá procurar no exceder de 800 palabras. Se recibirán artículos editoriales que se sometan en forma espontánea. Sin embargo, la aceptación de estos se hará a criterio del Editor en Jefe de la revista.

Artículos originales. En esta sección se publican resultados de proyectos de investigación básica, clínica, epidemiológica en el campo de la pediatría, cuyo contenido no haya sido publicado en otros medios (impresos o electrónicos). La extensión de los artículos idealmente no deberá exceder de las 4000 palabras y contar con máximo 5 ilustraciones, cuadros o gráficos.

Cuando por su importancia, la extensión del artículo o el número de ilustraciones supere la recomendación de Acta Pediátrica de México, el autor deberá enviar una carta justificándolo.

Casos clínicos de interés especial. En esta sección se publican aquellos casos que por su actualidad, tema, diagnóstico, tratamiento y resolución, presenten una línea relevante, poco explorada u original en el ámbito de la pediatría. El número de palabras no deberá exceder de 2000 ni contar con más 3 ilustraciones, cuadros o gráficos.

Artículos de revisión. Los artículos publicados en esta sección serán preferentemente solicitados por encargo del Comité Editorial y en base a un calendario anual —publicado en el primer bimestre del año—. Se evaluará cualquier artículo de este tipo que sea sometido al comité, pero sólo se publicarán aquellos que por su calidad editorial e importancia en el campo de la pediatría se consideren de valor excepcional.

Casos de Sesión anatómo-clínica. En esta sección se publican artículos de casos presentados en la sesión anatómo-clínica del Instituto Nacional de Pediatría, y cuya evaluación y selección se hará por parte del Comité Editorial, en conjunto con el coordinador de la sesión y el patólogo responsable de la misma.

Cartas al editor. Sólo serán publicadas aquellas misivas de no más de 500 palabras que aporten comentarios constructivos y busquen incentivar el diálogo respecto a alguno de los artículos publicados en los dos números anteriores.

Criterios pediátricos. En esta sección sólo se publicarán aquellos manuscritos que sean solicitados por el Comité Editorial de Acta Pediátrica de México de acuerdo a una planeación anual, que será dada a conocer en el primer número de cada año.

Cursos y Congresos. Se anunciarán sólo aquellos cursos, reuniones o congresos médicos que sean de índole estrictamente académica, enviados al Comité Editorial con al menos cuatro meses de antelación a la fecha de su realización.

Noticias. Se publicarán aquellas noticias que el Comité Editorial considere de importancia para la comunidad que lee y escribe en Acta Pediátrica de México.

Características generales del texto

Todos los manuscritos deberán estar a interlineado doble en Arial a 12 puntos con márgenes: superior e inferior de 2 cm; e izquierdo y derecho de 3 cm. El texto deberá enviarse en archivo electrónico en formato .doc o .txt. En caso de que el artículo cuente con imágenes, éstas deberán estar mencionadas en el texto y ubicadas después de las referencias bibliográficas. Además, se deben anexar en una carpeta electrónica en formato .jpg o .tif con resolución mínima de 300dpi.

El texto deberá estar conformado de la siguiente manera:

Hoja Frontal

- Título. El título debe dar una descripción “sintetizada” (preferentemente no mayor a 85 caracteres) del artículo completo y debe incluir información que junto con el resumen, permita que la consulta electrónica del artículo sea sensible y específica. Acta Pediátrica de México recomienda que el diseño del estudio sea parte del título (especialmente en caso de tratarse de ensayos clínicos o meta-análisis). También deberán asignarse un título en inglés y un título corto (no mayor de 40 caracteres) para las comisas.
- Información sobre el autor o autores. Debe escribirse el nombre completo de cada autor iniciando por los apellidos e indicando su máximo grado académico. Especificar claramente el nombre del(los) departamento(s) o servicio(s) e institución(es) donde el artículo fue desarrollado. La página frontal debe incluir la información completa de contacto del autor de correspondencia. Debe indicarse la información para contactar a todos los autores, incluyendo dirección de correo electrónico y teléfono. Deberá especificarse cuál fue la contribución de cada uno de los autores.
- Exención(es) de responsabilidad. Carta donde el autor informa claramente que los hallazgos, opiniones o puntos de vista contenidos en el artículo son particulares al autor(es) y no como resultado de una posición oficial de la Institución donde labora o de la institución que financió la investigación.
- Financiamiento. Esto incluye becas, equipo, fármacos y cualquier otro apoyo que se haya recibido para realizar el trabajo descrito en el artículo o para la redacción del mismo.
- Número de palabras. Debe informarse el número de palabras que conforman el artículo sin incluir el resumen, agradecimientos, leyendas de tablas y figuras ni referencias.
- Número de figuras y tablas. Deberá informarse el número y título(s) de las figuras y tablas que serán incluidas en el texto independientemente que se manden en archivo adjunto.
- Declaración de conflictos de interés. Informar si el autor(es) forman parte de un comité asesor de una compañía farmacéutica, o recibe o ha recibido, algún apoyo económico de una fuente comercial para realizar el artículo que está siendo sometido para evaluación.

Hoja de Resumen

La redacción de un resumen estructurado es esencial para reportes de casos clínicos de interés especial, artículos originales, revisiones, revisiones sistemáticas y meta-análisis. Éste, debe reflejar el contexto en que la investigación fue realizada, objetivo, material y métodos (método de selección de participantes para el estudio, lugar donde se realizó, medidas y métodos analíticos), resultados principales y conclusiones. Enfatizar los aspectos más importantes o novedosos del estudio e informar sobre sus limitaciones.

En forma separada (después del resumen), debe informarse sobre la fuente de financiamiento para facilitar su exposición e indización.

Debido a que el resumen, especialmente su versión en inglés (Abstract), es la parte del artículo que se muestra en las bases de datos electrónicas, y la única que la mayoría de los lectores consultarán, es importante que los autores garanticen que refleje de manera objetiva y exacta el contenido del artículo. La extensión del resumen no deberá ser mayor de 200 palabras.

Palabras clave. Al final del resumen, los autores deberán incluir de 3 a 10 palabras clave en idioma español e inglés que permitan la indización y hallazgo del artículo en las bases de datos electrónicas.

Cuerpo del artículo

El cuerpo del artículo debe contener:

Introducción. En este apartado se debe incluir el propósito del trabajo, así como los antecedentes más relevantes que le den fundamento.

Material y métodos. Se deben incluir todos los procedimientos de selección del material experimental o población utilizada y se identificarán los métodos, equipo y procedimientos con el fin de permitir su reproducción. Debe informarse claramente sobre los métodos estadísticos utilizados para que el lector experto pueda decidir si fueron los apropiados, así como el programa de cómputo (incluyendo la versión) utilizada para el análisis estadístico.

Resultados. Se deben presentar siguiendo una secuencia lógica, tanto en el texto como en los cuadros y figuras. Los datos consignados en los cuadros y figuras no deberán repetirse en el texto.

Discusión. En esta sección se debe de destacar las aportaciones del estudio comparándolas con lo que ha sido previamente publicado y exponer las conclusiones. Se sugiere señalar las limitaciones del trabajo y líneas de investigación para futuros estudios.

Agradecimientos. De acuerdo con los lineamientos del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

Referencias bibliográficas. Las referencias deben ser numeradas consecutivamente conforme aparecen en el texto. Las referencias deben identificarse con números arábigos entre paréntesis en el texto, tablas y figuras. Las referencias que son citadas solamente en tablas o figuras deberán ser numeradas de acuerdo con la secuencia establecida de aparición en el artículo.

Se debe ocupar el sistema de La Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, disponibles en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/> y los títulos de las revistas deben ser abreviados con el estilo utilizado por Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals).

En caso de artículos con más de 6 autores, se deberán citar sólo los primeros 6 autores como se indica en el siguiente ejemplo:

Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. *J Am Coll Surg.* 2005;200(6):869-75.

Aspectos Legales y Derechos de Autor

Todos los trabajos sometidos para ser publicados en Acta Pediátrica de México deben ser inéditos y originales y no estar participando para su publicación en otra revista, mientras se encuentran bajo evaluación del Comité Editorial de Acta Pediátrica de México. Todos los trabajos serán publicados con pleno conocimiento de los autores.

Al someter un artículo para publicación, el (los) autores ceden a Acta Pediátrica de México, todos los derechos patrimoniales sobre el artículo en cuestión, a fin de que ésta lo edite, publique, reproduzca, difunda, comercialice, traduzca o autorice su traducción a cualquier idioma. Los derechos transferidos incluyen la publicación del artículo por cualquier medio, sea éste impreso, magnético o electrónico, o por cualquier otro soporte o medio de difusión que exista o pueda crearse en el futuro, así como la realización de publicaciones mediante la concesión de licencias totales o parciales a terceros.

Acta Pediátrica de México se reserva todos los derechos patrimoniales de los artículos aceptados para su publicación. No está permitida la reproducción total o parcial del material publicado en la revista, sin contar con la autorización expresa, por escrito del Editor en Jefe de la revista.

Cualquier punto no especificado en el presente documento, por favor comunicarse vía correo electrónico a: editor@actapediatrica.org.mx