



Artículo especial

Recomendaciones de manejo de la afectación renal en el complejo esclerosis tuberosa

Gema Ariceta^a, María José Buj^b, Mónica Furlano^c, Víctor Martínez^d, Anna Matamala^e, Montserrat Morales^f, Nicolás Roberto Robles^g, Laia Sans^h, Felipe Villacampaⁱ y Roser Torra^{c,*}

^a Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Valle Hebrón, REDINREN, Barcelona, España

^b Servicio de Radiología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^c Enfermedades Renales Hereditarias, Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, IIB Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, REDINREN, Barcelona, España

^d Servicio de Nefrología, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^e Departamento de Enfermería, Fundació Puigvert, Barcelona, España

^f Servicio de Medicina Interna, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^g Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Badajoz., REDINREN, Badajoz, España

^h Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, REDINREN, Barcelona, España

ⁱ Servicio de Urología, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de abril de 2019

Aceptado el 15 de julio de 2019

On-line el 10 de noviembre de 2019

Palabras clave:

Angiomiolipomas

Esclerosis tuberosa

Enfermedad renal poliúística

Síndrome del gen contiguo

Quistes

Proteína mTOR

R E S U M E N

El complejo esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad rara, hereditaria, multisistémica y con un amplio espectro fenotípico. Su manejo requiere de la colaboración de múltiples especialistas. Así como en la edad pediátrica cobra un especial relieve el neurólogo pediatra, en la edad adulta la afectación renal es la causante de la mayor morbimortalidad. Existen diversas recomendaciones sobre el manejo general del paciente con CET, pero ninguna que se centre en la afectación renal. Las presentes recomendaciones responden a la necesidad de proporcionar pautas para facilitar un mejor conocimiento y manejo diagnóstico-terapéutico de la afectación renal del CET mediante un uso racional de las pruebas complementarias y el empleo correcto de los tratamientos disponibles. Su elaboración se ha basado en el consenso dentro del grupo de trabajo de enfermedades renales hereditarias de la SEN/REDINREN. Ha contado con la participación de especialistas en CET no nefrólogos también con el fin de ampliar la visión de la enfermedad.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rtorra@fundacio-puigvert.es (R. Torra).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.07.002>

0211-6995/© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Recommendations for the management of renal involvement in the tuberous sclerosis complex

ABSTRACT

Keywords:

Angiomyolipomas
Tuberous sclerosis
Polycystic kidney disease
Contiguous gene syndrome
Cysts
mTOR protein

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a rare, hereditary, multisystemic disease with a broad phenotypic spectrum. Its management requires the collaboration of multiple specialists. Just as in the paediatric age, the paediatric neurologist takes on special importance; in adulthood, renal involvement is the cause of the greatest morbidity and mortality. There are several recommendations on the general management of patients with TSC but none that focuses on renal involvement. These recommendations respond to the need to provide guidelines to facilitate a better knowledge and diagnostic-therapeutic management of the renal involvement of TSC through a rational use of complementary tests and the correct use of available treatments. Their elaboration has been based on consensus within the hereditary renal diseases working group of the SEN/REDINREN (Spanish Society of Nephrology/Kidney Research Network). It has also counted on the participation of non-nephrologist specialists in TSC in order to expand the vision of the disease.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Nefrología.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El complejo esclerosis tuberosa (CET) (ORPHA 805) es una enfermedad rara (1/6.000-8.000), hereditaria, multisistémica y con un amplio espectro fenotípico¹. Está causada por mutaciones en los genes TSC1 y TSC2 (OMIM #191100, #613254). El manejo diagnóstico-terapéutico adecuado del CET precisa de coordinación entre múltiples especialidades pediátricas y del adulto: obstetricia, genética, neurología, nefrología, urología, cardiología, oftalmología, medicina interna, psiquiatría, dermatología, odontología, neumología y radiología. Existen diversas recomendaciones de manejo que tienen en cuenta la afectación sistémica de la enfermedad, pero ninguna se centra en el manejo de la afectación renal²⁻⁴. Las presentes recomendaciones responden a la necesidad de proporcionar pautas para facilitar un mejor conocimiento y manejo diagnóstico-terapéutico de la afectación renal del CET mediante un uso racional de las pruebas complementarias y el empleo correcto de los tratamientos disponibles. Su elaboración se ha basado en el consenso dentro del grupo de trabajo de enfermedades renales hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología/Red de Investigación Renal (SEN/REDINREN). Ha contado con la participación de especialistas en CET no nefrólogos también con el fin de ampliar la visión de la enfermedad sin huir de focalizarse en el aspecto renal. Se especifican niveles de evidencia de acuerdo con la metodología del Centro para la Medicina Basada en la Evidencia (Universidad de Oxford) (<http://www.cebm.net/?o=1025>). Los autores se mencionan por orden alfabético.

Angiomiolipomas

Introducción

Los angiomiolipomas (AML) son tumores benignos derivados de células del endotelio (PEComas)⁵. Están compuestos por

tejido adiposo, músculo liso y vasos sanguíneos⁶. Es la lesión renal más frecuente en pacientes con CET (prevalencia del 55-80%)⁷. El 80% de los AML que presenta la población son esporádicos y tienen características diferenciales con los AML asociados a CET⁷ (tabla 1).

Tanto su número como su tamaño aumentan con la edad⁸. Son menos frecuentes en la edad pediátrica, pero pueden existir. Constituyen la mayor causa de morbimortalidad en adultos con CET^{9,10}. El crecimiento es más rápido en mujeres en tratamiento con estrógenos y niñas prepúberes, lo cual sugiere cierto efecto hormonal en su desarrollo⁸. Su principal complicación es la hemorragia, que aparece principalmente en lesiones >4 cm o en microaneurismas >5 mm^{11,12}, y puede aumentar el riesgo durante el embarazo. Los AML asociados a CET presentan una tasa de rotura y de hemorragia de entre el 21 y el 100%, según las series publicadas.

Existen dos tipos histológicos de AML: clásicos (ricos en grasa) y, hasta en 1/3 de los casos, atípicos (pobres en grasa). La variante epitelioides es un AML atípico con más del 10% de células epitelioides (células con abundante citoplasma eosinófilo y granular), que puede sufrir transformación maligna¹³ (tabla 2).

Diagnóstico

Se realiza por pruebas de imagen: ecografía, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). La ecografía es rápida y accesible, siendo útil como primera prueba de aproximación en CET. Es poco precisa en AML pequeños y exofíticos, que pueden confundirse con grasa perirrenal. Es dependiente del observador. Ante una lesión hiperecogénica con sospecha de AML en un paciente con CET hay que confirmarlo con TC o RM¹⁴.

En la TC el tejido tiene densidad reducida con valores de coeficiente de atenuación negativos. La TC tiene una alta precisión para detectar pequeñas cantidades de grasa, con cortes

Tabla 1 – Características diferenciales entre AML esporádicos y AML asociados a CET

Características	AML esporádicos (80%)	AML asociados a CET (20%)
Edad de presentación	4. ^a -5. ^a década de la vida	2. ^a -3. ^a década (incluso en el primer año de vida)
Sexo	Más frecuentes en mujeres (2:1)	Ambos sexos (cierto predominio en mujeres)
Características	Solitario y unilateral. Menor tamaño	Múltiples y bilaterales. Más grandes
Crecimiento	Lento	Rápido
Frecuencia de sangrado	Baja	Alta (sobre todo si > 4 cm o microaneurismas > 5 mm)
Transformación maligna	Muy rara	Rara (sucede en AML epiteliode)

Tabla 2 – Tipos de AML y diagnóstico diferencial

Tipo de AML	Diagnóstico diferencial
AML clásico (rico en grasa)	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma renal de células claras (puede presentar: calcio, halo hipoeicoico y quistes intratumorales, mientras que el AML en ecografía es hiperecogénico y con sombra acústica) • Lipomas y liposarcomas retroperitoneales (se diferencian porque son masas no dependientes del riñón, por tanto puede ser útil identificar el origen de la arteria nutricia) • Otros: tumor de Wilms, teratoma
AML atípico (pobre en grasa). RM: en T2 es hipointenso	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores renales papilares • Oncocitoma • Metástasis • Otros: linfoma, adenoma metanéfrico, leiomioma
AML hiperatenuante (mayor componente muscular) TC hiperatenuante	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor renal papilar (es de realce tardío, mientras que el AML es de realce precoz)
AML isoatenuante. TC: isoatenuante	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer renal multiquístico • Quiste multiloculado • Nefroma quístico • Tumor mixto epitelial y estromal
AML con quistes epiteliales (grasa inexistente). TC: hiperdenso	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor sarcomatoide • Carcinoma de células claras de alto grado
AML epiteliode (puede malignizarse)	

Modificado de Buj Pradilla et al., 2017¹⁴.

de hasta 1,5 mm¹⁵. En la práctica clínica se puede utilizar el método del elipsoide para medir el volumen¹⁴.

El estudio angiográfico con TC o RM con reconstrucción vascular es de elección para realizar un mapeo vascular de la lesión de forma preventiva en AML > 3 cm o tras un sangrado activo para localizar el punto sangrante. En estos casos es más precisa la TC que la RM.

La RM es la técnica de elección para el diagnóstico inicial y el seguimiento. La grasa tiene hiperseñal en T1 y menos en T2, con hipointensidad en secuencias T2 de saturación grasa¹⁶. En niños se suele hacer con sedación y conjuntamente con RM cerebral¹⁴.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los AML se realiza con tumores retroperitoneales y tumores renales malignos^{17,18} (tabla 2). Resulta especialmente complicado en AML donde no se detecta grasa intratumoral. En casos dudosos es necesario realizar biopsia de la lesión^{14,19}.

Seguimiento

Los AML precisan seguimiento radiológico por el riesgo de hemorragia retroperitoneal y malignización (muy infrecuente).

En AML < 3 cm y asintomáticos se recomienda realizar controles, preferiblemente con RM anual. Si la lesión permanece estable, espaciar a cada 1-3 años. Puede alternarse ecografía con RM para seguimiento^{3,4}.

Se recomiendan controles cada 6 meses con RM en lesiones atípicas, de crecimiento rápido o en mujeres que inicien terapia con estrógenos.

Recomendaciones

1. Realizar RM en el momento del diagnóstico del GET para identificar AML que podrían pasar desapercibidos en la ecografía (B).
2. Posteriormente, seguimiento cada 1-3 años con RM/ecografía según características del paciente. Se

recomienda RM por mayor precisión, pero en lesiones estables se puede intercalar con ecografía (C). Intentar evitar TC por la radiación acumulada, especialmente en los pacientes pediátricos (B).

3. La angioTC se reserva para mapeo vascular en AML > 3 cm para descartar microaneurismas (D) o sangrado agudo para localizar el punto sangrante (C).
4. En caso de duda de benignidad de AML atípicos, se recomienda realizar punción biopsia diagnóstica (C).

Valoración inicial de un paciente con complejo esclerosis tuberosa que consulta por angiomiolipomas

El CET es una enfermedad con gran variabilidad fenotípica y con afectación multisistémica. Los órganos más frecuentemente afectados son cerebro, riñón, piel, pulmón y ojos. Las manifestaciones clínicas son progresivas y se van modificando con la edad. Algunas de las complicaciones son potencialmente mortales, lo que hace imprescindibles las revisiones clínicas protocolizadas.

Todos los pacientes con esclerosis tuberosa deben llevar una revisión protocolizada de los órganos más frecuentemente afectados para limitar la aparición de complicaciones, de acuerdo con las siguientes recomendaciones^{3,4,20}.

Recomendaciones

1. Control anual de la presión arterial (PA), analítica completa con función renal y proteinuria/microalbuminuria (B).
2. Revisión neurológica: realización de RM cerebral basal. Los pacientes menores de 25 años, los que presenten síntomas (epilepsia, retraso intelectual o trastornos psiquiátricos) o complicaciones en la RM (SEGA, hidrocefalia) deberán de ser derivados a neurología (A).
3. Revisión pulmonar: TC de tórax de alta resolución a todos los pacientes con síntomas respiratorios y a las mujeres mayores de 18 años a pesar de estar asintomáticas. En pacientes que presenten lesiones o síntomas, derivar a neumología (A).
4. Revisión dermatológica y dental anual. Actuación temprana sobre lesiones sintomáticas (A).
5. Corazón: electrocardiograma anual y ecocardiograma basal. En caso de síntomas o alteraciones en las pruebas complementarias, derivar a cardiología (A).
6. Examen oftalmológico basal; en el caso objetivar lesiones, se recomienda seguimiento anual (B).
7. Genética: asesoramiento familiar en todos los casos; en individuos en edad reproductiva y si existen dudas diagnósticas, realizar estudio genético (A).
8. No hay evidencia que soporte la realización de otras pruebas de rutina, a no ser que se presenten síntomas específicos (C).

Seguimiento radiológico de la afectación renal en el complejo esclerosis tuberosa

Recomendaciones

1. Exploraciones a utilizar:
 - a. En niños se recomienda ecografía y RM, solo excepcionalmente TC (A).
 - b. En adultos se recomienda básicamente RM/ecografía según las características de las lesiones y del paciente (A).
2. La TC es mucho más sensible que la RM para detectar microaneurismas y más precisa para medirlos (artefactos de movimiento en la RM).
3. Si las lesiones están estables, intentar reducir las revisiones con TC para evitar radiación.
4. Realizar RM siempre que sea posible (ausencia de microaneurismas que valorar, ausencia de contraindicaciones para realizar RM) (D).
5. Realizar TC en vez de RM si el paciente: no colabora con apnea, tiene claustrofobia o tiene contraindicada la RM por llevar dispositivos incompatibles.
6. Si hay síntomas que sugieran sangrado (agudo/activo o crónico): TC sin contraste, seguido de TC bifásica con contraste (fases arterial y venosa) (B).
7. Si hay microaneurismas, alternar angioRM y TC bifásica (arterial y venosa), ya que con frecuencia no se ven en la angioRM. Si en la RM se ve crecimiento significativo de AML, hacer angioTC para valorar microaneurismas (D).
8. Si fuese preciso administrar contraste yodado en el TC y el paciente presenta un $FG \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, se recomienda aplicar un protocolo de nefroprotección (B).
9. Se recomienda no realizar RM con gadolinio si $FG \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.
10. Los quistes no requieren seguimiento específico, pero siempre que se realicen revisiones de los AML, se valorará la presencia de quistes y si estos son simples o hay alguno complicado con hemorragia, infección o neoplasia. Si solo hay quistes, se hará ecografía, y cuando aparezca uno complicado, se estudiará con RM, preferiblemente para evitar la radiación de la TC (A).
11. Si hay excesivo número de lesiones (quistes o AML), se recomienda medir el volumen renal global para seguimiento (C).
12. Si hay sospecha radiológica de posible malignidad (AML pobre en grasa) se practicará una biopsia, y una vez realizada, se llevará a cabo el seguimiento habitual. Si no se biopsia y se decide seguimiento, se realizará control cada 6 meses (D).
13. La tendencia en el manejo radiológico de los AML en los que se ha demostrado respuesta al tratamiento deberá ser minimizar en la medida de lo posible la frecuencia de las revisiones radiológicas para evitar efectos a largo plazo de los contrastes y de la radiación, en su caso (B).

Tratamiento de los angiomiolipomas

Los AML asociados a CET presentan una tasa de rotura y hemorragia elevada y se asocian a altas tasas de morbilidad

en estos pacientes¹⁰. El mayor riesgo de sangrado se establece en un tamaño superior a 4 cm o en la aparición de microaneurismas > 5 mm, por lo que pacientes de estas características son subsidiarios de tratamiento²¹.

Dado el carácter crónico y recurrente de estos tumores, todo el tratamiento tendrá como objetivo preservar al máximo la función renal⁴.

Tratamiento urgente

En el caso de hemorragia aguda, el tratamiento de elección es la embolización transarterial²¹, la cual consigue una eficacia del 93%²². Dicho tratamiento está asociado a la aparición de síndrome postembolización (náuseas, fiebre y dolor durante 72 h) en el 35% de los pacientes²². Aunque tanto la nefrectomía como la embolización consiguen solucionar el cuadro, el riesgo de insuficiencia renal es 7 veces superior si se realiza nefrectomía²³.

Debido al riesgo de insuficiencia renal, la nefrectomía debe evitarse siempre y cuando la urgencia lo permita y estén disponibles técnicas de radiología vascular^{4,21}.

En el caso de rotura aguda asociada a embarazo, el tratamiento de elección sigue siendo la embolización. En determinados casos una opción es la realización de cesárea urgente y embolización posterior^{24,25}.

Tratamiento no urgente

Embolización selectiva

La embolización programada de los AML ha sido durante años el tratamiento de elección, sustituidos actualmente por los inhibidores mTOR^{4,21}. La tasa de éxito de la embolización es muy elevada²², consiguiendo la disminución del tamaño, del dolor o de la sintomatología asociada (aproximadamente un 50%²⁴). La función renal se suele mantener, y solo se asocia a un descenso en el 3,3% de los pacientes²³. Sin embargo, puede haber recrecimiento del AML, por lo que se ha descrito una segunda reembolización del AML entre el 20 y el 80% de los casos²².

Cuantas más embolizaciones, mayor es el riesgo de insuficiencia renal²⁶.

Respecto al material utilizado, se prefiere el uso de partículas mayores de 150 μm por su eficacia y el menor riesgo de émbolos a distancia²⁷.

Crioablación

El uso de la ablación por congelación deriva de su utilización en los tumores renales menores de 4 cm, aunque se ha llegado a usar puntualmente para tumores mayores²⁸. Para el tratamiento del AML se ha reportado una eficacia de hasta el 100%, con la posibilidad de alta hospitalaria al día siguiente, pero no hay información suficiente acerca de las complicaciones²⁴. Es una alternativa atractiva, pero aún faltan datos para establecerse por encima de la embolización.

Radiofrecuencia o microondas

El uso de estas energías también ha sido estudiado y publicado en series limitadas, con tasas de eficacia por encima del 78%^{29,30}, pero asociado a efectos secundarios importantes como sangrados, lesiones nerviosas o fistulas de víscera

hueca. Por esta razón, este tratamiento se mantiene también como alternativa a la embolización²¹.

Cirugía

Actualmente el 13% de los pacientes con CET y AML son intervenidos, ya sea mediante nefrectomía radical (5%) o parcial (8%)²⁹. La nefrectomía, tanto parcial como radical, ha sido sustituida por la embolización selectiva, dado el alto índice de insuficiencia renal que asociaba²³.

El uso de la nefrectomía parcial en estos pacientes es mayor que el de la nefrectomía, siguiendo el objetivo de preservar función renal, pero casi el 45% de ellos necesitará una segunda nefrectomía parcial²⁹ o incluso una nefrectomía radical posterior.

Vigilancia activa

En todas las series publicadas, el riesgo de sangrado es mínimo cuando el tamaño del AML está por debajo de 3 cm, por lo que la vigilancia es la norma en estos casos, con ecografía o resonancia bianual¹⁴.

Cuando el tumor es mayor de 3 cm, el 50% pueden volverse sintomáticos, siendo factores de riesgo la presencia de microaneurismas > 5 mm o el crecimiento rápido (> 0,25 cm/año)¹², por lo que es recomendable el inicio del tratamiento^{4,21}.

Recomendaciones

1. Tratamiento urgente.
 - a. El tratamiento de elección es la embolización transarterial (B).
 - b. La nefrectomía radical o parcial es alternativa a la embolización (B).
2. Tratamiento no urgente invasivo.
 - a. Embolización selectiva.
 - i. Opción de elección de segunda línea tras el tratamiento con mTOR (B).
 - ii. Debe usarse material > 150 μm para evitar migraciones (C).
 - b. Crioablación
 - i. Alternativa a las opciones tradicionales (D).
 - c. Radiofrecuencia o microondas.
 - i. Alternativa a las opciones tradicionales (D).
 - d. Cirugía.
 - i. La cirugía es la alternativa cuando las opciones mínimamente invasivas fallan, por su agresividad y pérdida de parénquima renal (B).
 - e. Seguimiento.
 - i. Se deben seguir los AML menores de 3 cm asociados a esclerosis tuberosa (B).
 - ii. Si hay un crecimiento por encima de 0,25 cm/año o AML por encima de 3 cm, debe ofrecerse tratamiento activo (C).

Tratamiento crónico: inhibidores de mTOR

- **Indicación.** Everolimus está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con AML asociado con el CET que presentan riesgo de complicaciones (basado en factores como el tamaño del tumor o la presencia de tumores múltiples o bilaterales) pero que no requieren cirugía inmediata. Habitualmente se prescribe en lesiones de tamaño superior a 3 cm. La evidencia está basada en el análisis del cambio en

la suma del volumen del AML, donde se ha demostrado una reducción permanente del tamaño de las lesiones^{31,32}.

- **Dosis.** La dosis recomendada es de 10 mg de everolimus una vez al día según ficha técnica, aunque parece razonable actualmente ajustar la dosis según niveles plasmáticos. El tratamiento debe continuar mientras haya beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable. Si el paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional, sino tomar la próxima dosis según la pauta prescrita. El manejo de las sospechas de reacciones adversas graves o intolerables puede requerir una reducción de la dosis y/o una interrupción temporal del tratamiento con everolimus. Para las reacciones adversas leves normalmente no se requiere ajuste de la dosis. Si se requiere una reducción de la dosis, la dosis recomendada es aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente. Para reducciones de dosis por debajo de la dosis más baja disponible, se debe considerar la administración de la dosis a días alternos (<http://www.emea.europa.eu/ema>).
- **Monitorización**

- a) **Imagen.** Lo más habitual es valorar el tratamiento mediante volumetrías pautadas de las lesiones renales más grandes y el tamaño total del riñón usando RM o TC, según la disponibilidad¹⁴. Se recomienda control anual por RM, pudiéndose espaciar más cuando se alcanza una estabilidad.
- b) **Laboratorio.** El uso de everolimus no se acompaña de ningún cambio en los parámetros clínicos habituales que permita ayudar a valorar su eficacia. No obstante, puede ocasionar algunas alteraciones bioquímicas que deben ser vigiladas (albuminuria, dislipemia, hipofosfatemia, aumento de LDH) y que se describirán en el siguiente apartado. En los ensayos clínicos dirigidos específicamente al tratamiento del AML no se monitorizaron los niveles plasmáticos de everolimus ni se usaron para guiar el tratamiento. No obstante, las Guías Españolas para el Manejo y Tratamiento de las Esclerosis Tuberosa recomiendan su uso⁴. Este sería imprescindible, al menos en el inicio del tratamiento, pues pueden objetivarse niveles muy bajos por concomitancia de inductores o inhibidores de CYP3A4 o de fármacos antiepilépticos y tras cambio en el estado hepático (Child-Pugh).

Efectos adversos: descripción y manejo

- a) La **estomatitis** es la complicación más frecuente, pero no grave, y habitualmente tiene un comportamiento recurrente con disminución progresiva de la intensidad. El tratamiento es sintomático con suero salino o enjuagues sin alcohol (con ácido hialurónico; p.ej., Aloclair®). Pueden usarse analgésicos tópicos y corticoides, pero no se recomienda usar antifúngicos.
- b) **Infecciones.** Realizar una historia clínica completa y pedir marcadores virales previamente al tratamiento. El manejo dependerá de cada caso, pero si existe invasión fúngica sistémica el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

En los casos de hepatitis B o C activa se debe consensuar el tratamiento con el hepatólogo³³.

- c) **Dislipemia.** Tratamiento según las guías de consenso estándar, incluyendo: control de factores de riesgo, tratamiento dietético y ejercicio físico, y tratamiento farmacológico con estatinas, si estuviese indicado. No existen interacciones farmacológicas de everolimus con estatinas ni fibratos.
- d) **Hipofosfatemia.** Tratar la hipofosfatemia leve (<2,5 mg/dl) con fosfato oral: 30-100 mg/kg/día en 3 o 4 dosis al día, según respuesta. La hipofosfatemia <1 mg/dl requiere hospitalización, fosfato intravenoso y suspensión del tratamiento³³.
- e) **Proteinuria e insuficiencia renal.** Es necesario monitorizar la albuminuria y la función renal. Si aparece albuminuria se puede realizar tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina. La proteinuria grave aconseja suspender el tratamiento. El efecto sobre la función renal no ha sido completamente evaluado a largo plazo³⁴.
- f) El uso de everolimus con frecuencia se acompaña de **anemia microcítica, trombocitopenia y linfopenia** progresiva que raramente obligan a la suspensión de la medicación³⁵. La toxicidad hematológica es concentración-dependiente; su aparición puede señalar una interacción o un fallo en la toma de medicación. Es recomendable conocer la concentración a la que ha aparecido la toxicidad, para reiniciar un nuevo esquema en rango terapéutico (C_{min} ~ 5 ng/ml). El manejo es semejante a cualquier otra citopenia³⁶.
- g) **Amenorrea.** Parece que puede ser provocada por la inhibición de mTOR, que es posible que desempeñe un papel importante en el control del inicio de la pubertad. Hay que vigilar la aparición de deficiencias o disfunciones en el crecimiento, el desarrollo o la maduración sexual. La mayor parte de los casos son transitorios, manejables y sin provocar la interrupción del tratamiento. Se recomienda remitir a ginecología para descartar otras causas.
- h) La **neumonitis no infecciosa** se acompaña de signos y síntomas respiratorios inespecíficos como tos, disnea, hipoxemia o derrame pleural, y se recomienda realizar un seguimiento más exhaustivo con las pruebas de función pulmonar necesarias, de acuerdo con la clínica del paciente. Confirmar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa con cultivos de esputo y sangre en los casos sintomáticos. Los casos asintomáticos no requieren interrupción del tratamiento. Ajustar dosis de everolimus en casos levemente sintomáticos. En los casos más graves estará indicado la suspensión del tratamiento y el uso de corticosteroides³⁷.
- i) Everolimus puede producir alteración de la cicatrización. Por ello, se recomienda suspender el fármaco en el periodo periquirúrgico, sobre todo en pacientes de edad avanzada, afectos de diabetes, malnutrición, con elevado índice de masa corporal (IMC), así como precaución en los pacientes que reciban tratamiento concomitante con corticosteroides y/o con anticoagulantes.
- j) Los inductores de CYP3A4 o de PgP pueden disminuir las concentraciones de everolimus en sangre. No se recomienda el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4, como ketoconazol y otros azoles, claritromicina, telitromicina, nefazodona o inhibidores de la proteasa del VIH³⁸.

Recomendaciones

1. Se recomienda el tratamiento con everolimus de los pacientes adultos con AML renal asociado a CET que presentan riesgo de complicaciones (AML > 3 cm) a una dosis inicial de 10 mg/día (A).
2. Se sugiere seguir los efectos del tratamiento mediante pruebas de imagen anuales/bianuales (B).
3. Se sugiere determinar niveles del fármaco en el inicio del tratamiento, cambio de dosis por concomitancia de inductores o inhibidores de CYP3A4 o de fármacos anti-epilépticos y tras cambio en el estado hepático (Child-Pugh) (C).
4. Se sugiere mantener niveles plasmáticos de everolimus entre 4 y 10 ng/ml (D).
5. Se sugiere tratar la estomatitis de forma sintomática (D).
6. Se sugiere consensuar el tratamiento con un hepatólogo en los pacientes con hepatitis B o C activa (C).
7. Se recomienda en todos los casos de infección sintomática suspender everolimus y reiniciar tratamiento con la mitad de la dosis (C).
8. Se sugiere tratar la dislipemia según las guías de consenso estándar (D).
9. Se sugiere tratar la hipofosfatemia con suplementos de fósforo orales o intravenosos según su gravedad (D).
10. Se recomienda monitorizar la albuminuria y la función renal (B).
11. Se sugiere manejar la citopenia de cualquier clase según los tratamientos estándar (C).
12. Se recomienda determinar la concentración a la que ha aparecido la toxicidad hematológica, para reiniciar un nuevo esquema en rango terapéutico (B).
13. Se sugiere remitir los casos de amenorrea a ginecología para descartar causas coadyuvantes (D).
14. Se recomienda realizar control radiológico inmediatamente siempre que existan síntomas respiratorios. Tras un primer episodio de neumonitis se recomienda realizar control radiológico de tórax cada 6 semanas en los primeros 6 meses tras reiniciar el tratamiento (D).
15. Se recomienda suspender everolimus y tratar con corticoides en los casos graves de neumonitis no infecciosa correctamente diagnosticada (B).
16. Se recomienda suspender el fármaco en el periodo peri-quirúrgico hasta la completa cicatrización (B).
17. Se sugiere usar con precaución everolimus en los pacientes que reciban tratamiento concomitante con corticosteroides y/o con anticoagulantes (D).
18. Se recomienda evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4, como ketoconazol y otros azoles, claritromicina, telitromicina, nefazodona o inhibidores de la proteasa del VIH (B).

Quistes renales

Los quistes renales en el CET se consideran un criterio menor y constituyen la segunda manifestación renal después de los AML². Su incidencia oscila alrededor del 50% de los afectados^{8,39}. Son más frecuentes en pacientes con mutación en el gen TSC2 que en TSC1, especialmente si la mutación de TSC2

es truncante^{7,39}. Pueden presentarse como enfermedad glomeruloquística, quistes simples corticales únicos, múltiples o con nefromegalia quística asociada a poliquistosis renal autosómica dominante. Suelen ser asintomáticos, aunque excepcionalmente, cuando son de gran tamaño, pueden romperse y sangrar.

Diagnóstico

Se realiza mediante ecografía. Pueden ser útiles la RM o la TC si existen dudas diagnósticas^{3,14}.

Diagnóstico diferencial de quistes complicados

- Pólipos renales hamartomatosos.
- Carcinoma renal.
- AML renal atípico.

Seguimiento y tratamiento

Las lesiones quísticas no complicadas no precisan un seguimiento estricto. Se controlaran con la misma prueba de imagen de seguimiento de los AML. No requieren tratamiento específico, tienen escasa repercusión clínica y no suelen requerir manejo complejo^{3,4}.

Recomendaciones

1. Se sugiere realizar control radiológico de los quistes renales mediante las mismas pruebas de imagen de seguimiento de los AML (C).
2. Los quistes renales en el CET no requieren tratamiento específico (C).

Síndrome de genes contiguos TSC2/PKD1

Una minoría (~2%) de pacientes con CET padecen el denominado síndrome de genes contiguos TSC2/PKD1 (poliquistosis renal autosómica dominante [PQRAD] tipo 1 con esclerosis tuberosa, OMIM: 600273; ORPHA:88924) causado por grandes deleciones que afectan a los genes TSC2 y PKD1, ubicados uno junto al otro en el cromosoma 16. La deleción de ambos genes se expresa con un fenotipo característico de PQRAD grave y de debut precoz, asociado con manifestaciones clínicas sugestivas del CET⁴⁰.

La prevalencia estimada de esta entidad es < 1/1.000.000, y se hereda con un patrón de transmisión autosómico dominante teórico, aunque es infrecuente que los individuos afectados se reproduzcan.

Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se basa en la detección prenatal, al nacimiento o durante los primeros meses de vida de riñones agrandados de tamaño, con múltiples quistes corticales de tamaño variable, que sugieren un cuadro de PQRAD muy precoz y grave⁴⁰. Habitualmente los pacientes presentan hipertensión arterial de difícil control y/o disminución del filtrado glomerular, y asocian síntomas o signos sugestivos del CET, generalmente neurológicos, dada su temprana edad². El

fenotipo renal es más grave de lo habitual en pacientes con CET, con presencia de múltiples quistes en la ecografía, nefromegalia en aumento y progresión a enfermedad renal crónica (ERC) avanzada en el adulto joven⁴¹.

Característicamente, la ausencia de antecedentes familiares de PQRAD, la progresión y la gravedad de la PQRAD, junto con el cuadro clínico de CET, permiten identificar el síndrome de genes contiguos *TSC2/PKD1*. El diagnóstico definitivo se establece mediante el estudio genético con el hallazgo de una delección que afecta a los dos genes descritos².

Diagnóstico diferencial

Se deben excluir otras entidades que cursan con quistes renales, como la poliquistosis renal autosómica recesiva y la displasia quística por mutaciones del gen *HNF1b*, entre otras⁴².

Seguimiento

El manejo del paciente con CET se ajustará a las recomendaciones de expertos^{3,4}, junto con el tratamiento sintomático que precise según la gravedad y la progresión de la PQRAD asociada.

Recomendaciones

1. El seguimiento del paciente con síndrome de genes contiguos *TSC2/PKD1* lo debe realizar el nefrólogo pediatra (A).
2. Se recomienda un control estricto de la PA (B).
3. El manejo de la ERC es similar al de otras etiologías. La valoración de la terapia renal sustitutiva incluirá la capacidad neurocognitiva del paciente y se realizará de forma individualizada (D).
4. Se recomienda el control del paciente por neurología pediátrica y posteriormente por neurología (B).

Hipertensión arterial en el complejo esclerosis tuberosa

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en pacientes con CET es de hasta el 25% en menores de 25 años. Es más frecuente en pacientes con mutaciones en el gen *TSC2* y en los pacientes con más lesiones a nivel renal⁴³, especialmente en los pacientes con síndrome de genes contiguos *TSC2/PKD1*.

En la valoración inicial de un paciente diagnosticado de CET se debe evaluar la PA, y posteriormente se recomienda hacerlo anualmente²¹. El objetivo de control de la PA debe ser el mismo que en población hipertensa con enfermedad renal (<140/90 mmHg en la consulta y <135/85 mmHg mediante automedida de PA en domicilio o PA inferior al percentil 90 ajustado para talla y género si es un paciente pediátrico)^{44,45}. El control de la PA es fundamental para prevenir la progresión de la ERC.

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina son los fármacos antihipertensivos de primera elección²¹. Además, se ha demostrado la presencia de receptores tipo 1 de la angiotensina II en los AML, y experimentalmente el bloqueo de angiotensina II parece tener un potencial efecto terapéutico a este nivel⁴⁶. En pacientes tratados con everolimus, dada la

mayor incidencia de angioedema en asociación con IECA, se aconseja el tratamiento con ARA II^{47,48}. En niños con espasmos infantiles el tratamiento con corticotropina puede inducir HTA; en este contexto, el tratamiento inicial con diuréticos puede ser adecuado.

Recomendaciones

1. La PA debe evaluarse al diagnóstico y posteriormente, por lo menos, de forma anual (B).
2. El objetivo de PA en la consulta debe ser <140/90 mmHg y <135/85 mmHg por automedida de PA (D), o <percentil 90 para talla y género en el caso de niños y adolescentes.
3. Los inhibidores del sistema renina-angiotensina son los fármacos antihipertensivos de primera elección (C).

Insuficiencia renal crónica en el complejo esclerosis tuberosa

La destrucción del parénquima renal por la presencia de AML y quistes en el tejido renal, juntamente con los tratamientos invasivos de los AML (embolización y nefrectomías parciales y totales), son los principales determinantes en el desarrollo de ERC. El 40% de los pacientes con CET presentan ERC estadio 3 (o más avanzada) alrededor de los 45-54 años^{9,21}. La enfermedad renal es más prevalente en pacientes con mutaciones en *TSC2* y sobre todo en pacientes con síndrome de genes contiguos *TSC2-PKD1*, los cuales suelen progresar hacia la insuficiencia renal avanzada alrededor de la segunda década de la vida⁴³.

La función renal debe ser evaluada al diagnóstico y posteriormente anualmente en pacientes adultos. El manejo de las complicaciones relacionadas con la ERC debe ser igual que el realizado en otras etiologías de enfermedad renal (<https://kdigo.org/guidelines/anemia-in-ckd/>; <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>; <https://kdigo.org/guidelines/ckd-mbd/>; <https://kdigo.org/guidelines/lipids-in-ckd/>).

No existe ninguna contraindicación formal en relación con la elección de la técnica sustitutiva renal. En los pacientes trasplantados parece razonable incluir inhibidores de mTOR en la terapia inmunosupresora, dados sus beneficios en relación con las manifestaciones de la enfermedad.

Recomendaciones

1. La función renal debe evaluarse al diagnóstico y posteriormente, por lo menos, de forma anual en adultos (C).
2. El manejo de las complicaciones relacionadas con la ERC debe ser igual que en otras etiologías de ERC (D).
3. No existe ninguna contraindicación formal en cuanto a la elección del tipo de terapia sustitutiva renal (D). En pacientes trasplantados se recomienda incluir en su terapia inmunosupresora inhibidores de mTOR (D).

Seguimiento multidisciplinar

El CET, dado el carácter multisistémico de la enfermedad, requiere de la coordinación entre todos los profesionales

implicados. Estos se deberían constituir en un Comité especialista en CET que se debe reunir de forma periódica para comentar y acordar actuaciones consensuadas de los diferentes casos en seguimiento por el equipo.

El seguimiento del paciente se realiza en base a las recomendaciones más arriba descritas. Para la coordinación del correcto seguimiento es de gran ayuda la presencia de la figura de la enfermera gestora de casos, que tiene la responsabilidad de asegurar la correcta planificación de las pruebas diagnósticas y de seguimiento, y también las visitas según protocolo con los diferentes especialistas del equipo. Así como establecer la red de comunicación entre los profesionales que permita el correcto seguimiento. El rol de la gestora de casos es fundamental en la transición desde pediatría y actúa como primer filtro de las dudas e inquietudes del paciente y de sus familiares.

Recomendaciones

1. Se recomienda la creación de equipos multidisciplinares de CET (B).
2. Se sugiere la necesidad de un gestor/a de casos (B).

Financiación

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el ISCIII: RETIC REDINREN RD16/0009 FIS FEDER FUNDS (PI15/01824, PI18/00362) y (AGAUR 2014/SGR-1441).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Northrup H, Koenig MK, Pearson DA, Au KS. Tuberous Sclerosis Complex. GeneReviews®. 1993. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301399>.
2. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49:243-54.
3. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49:255-65.
4. Macaya A, Torra R. Recommendations for the multidisciplinary management of tuberous sclerosis complex. *Med Clin (Barc).* 2016;147:211-6.
5. Martignoni G, Pea M, Reghellin D, Zamboni G, Bonetti F. PEComas: The past, the present and the future. *Virchows Arch.* 2008;452:119-32.
6. Bissler JJ, Kingswood JC. Renal manifestation of tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178:338-47.
7. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJR, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int.* 2006;70:1777-82.
8. Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int.* 2004;66:924-34.
9. Bissler J, Cappell K, Charles H, Song X, Liu Z, Prestifilippo J, et al. Long-term clinical morbidity in patients with renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. *Urology.* 2016;95:80-7.
10. Eijkemans MJC, van der Wal W, Reijnders LJ, Roes KCB, van Waalwijk van Doorn-Khosrovani SB, Pelletier C, et al. Long-term follow-up assessing renal angiomyolipoma treatment patterns morbidity, and mortality: An observational study in tuberous sclerosis complex patients in the Netherlands. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:638-45.
11. Song X, Liu Z, Cappell K, Gregory C, Said Q, Prestifilippo J, et al. Natural history of patients with tuberous sclerosis complex related renal angiomyolipoma. *Curr Med Res Opin.* 2017;33:1277-82.
12. Bhatt JR, Richard PO, Kim NS, Finelli A, Manickavachagam K, Legere L, et al. Natural history of renal angiomyolipoma (AML): Most patients with large AMLs > 4 cm can be offered active surveillance as an initial management strategy. *Eur Urol.* 2016;70:85-90.
13. Aydin H, Magi-Galluzzi C, Lane BR, Sercia L, Lopez JJ, Rini BI, et al. Renal angiomyolipoma: Clinicopathologic study of 194 cases with emphasis on the epithelioid histology and tuberous sclerosis association. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:289-97.
14. Buj Pradilla MJ, Marti Balleste T, Torra R, Villacampa Auba F. Recommendations for imaging-based diagnosis and management of renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. *Clin Kidney J.* 2017;10:728-37.
15. Wood CG 3rd, Stromberg LJ 3rd, Harmath CB, Horowitz JM, Feng C, Hammond NA, et al. CT and MR imaging for evaluation of cystic renal lesions and diseases. *Radiographics.* 2015;35:125-41.
16. Chung MS, Choi HJ, Kim M-H, Cho K-S. Comparison of T2-weighted MRI with and without fat suppression for differentiating renal angiomyolipomas without visible fat from other renal tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202:765-71.
17. Hindman N, Ngo L, Genega EM, Melamed J, Wei J, Braza JM, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: Can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology.* 2012;265:468-77.
18. Patel U, Simpson E, Kingswood JC, Saggarr-Malik AK. Tuberous sclerosis complex: Analysis of growth rates aids differentiation of renal cell carcinoma from atypical or minimal-fat-containing angiomyolipoma. *Clin Radiol.* 2005;60:665-73.
19. Silverman SG, Gan YU, Morteale KJ, Tuncali K, Cibas ES. Renal masses in the adult patient: The role of percutaneous biopsy. *Radiology.* 2006;240:6-22.
20. Ng KH, Ng SM, Parker A. Annual review of children with tuberous sclerosis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015;100:114-21.
21. Kingswood JC, Bissler JJ, Budde K, Hulbert J, Guay-Woodford L, Sampson JR, et al. Review of the tuberous sclerosis renal guidelines from the 2012 consensus conference: Current data and future study. *Nephron.* 2016;134:51-8.
22. Murray TE, Doyle F, Lee M. Transarterial embolization of angiomyolipoma: A systematic review. *J Urol.* 2015;194:635-9.
23. Sun P, Liu J, Charles H, Hulbert J, Bissler J. Outcomes of angioembolization and nephrectomy for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex: A real-world US national study. *Curr Med Res Opin.* 2017;33:821-7.

24. Kiefer RM, Stavropoulos SW. The role of interventional radiology techniques in the management of renal angiomyolipomas. *Curr Urol Rep.* 2017;18:36.
25. Iruloh C, Keriakos R, Smith DJ, Cleveland T. Renal angiomyolipoma and lymphangioleiomyomatosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2013;33:542-6.
26. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res.* 2008;64:550-5.
27. Villalta JD, Sorensen MD, Durack JC, Kerlan RK, Stoller ML. Selective arterial embolization of angiomyolipomas: A comparison of smaller and larger embolic agents. *J Urol.* 2011;186:921-7.
28. Johnson SC, Graham S, d'Agostino H, Elmajian DA, Shingleton WB. Percutaneous renal cryoablation of angiomyolipomas in patients with solitary kidneys. *Urology.* 2009;74:1246-9.
29. Bissler J, Cappell K, Charles H, Song X, Liu Z, Prestifilippo J, et al. Rates of interventional procedures in patients with tuberous sclerosis complex-related renal angiomyolipoma. *Curr Med Res Opin.* 2015;31:1501-7.
30. Han Z, Liang P, Yu X, Cheng Z, Liu F, Yu J. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of sporadic renal angiomyolipoma: Preliminary results. *Acta Radiol.* 2015;56:56-62.
31. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: Extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:111-9.
32. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Belousova E, Frost MD, et al. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. *PLoS One.* 2017;12, e0180939.
33. Somers MJG, Paul E. Safety considerations of mammalian target of rapamycin inhibitors in tuberous sclerosis complex and renal transplantation. *J Clin Pharmacol.* 2015;55:368-76.
34. Bissler JJ, Budde K, Sauter M, Franz DN, Zonnenberg BA, Frost MD, et al. Effect of everolimus on renal function in patients with tuberous sclerosis complex: Evidence from EXIST-1 and EXIST-2. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:1000-8.
35. Chen A, Chen L, al-Qaisi A, Romond E, Awasthi M, Kadamyani-Melkumyan V, et al. Everolimus-induced hematologic changes in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2015;15:48-53.
36. Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplant Rev.* 2014;28:126-33.
37. Grünwald V, Weikert S, Pavel ME, Hörsch D, Lüftner D, Janni W, et al. Practical management of everolimus-related toxicities in patients with advanced solid tumors. *Onkologie.* 2013;36:295-302.
38. Thudium K, Gallo J, Bouillaud E, Sachs C, Eddy S, Cheung W. Bioavailability of everolimus administered as a single 5 mg tablet versus five 1 mg tablets: A randomized, open-label, two-way crossover study of healthy volunteers. *Clin Pharmacol.* 2015;7:11-7.
39. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1 disease in multiple organs. *Am J Hum Genet.* 2001;68:64-80.
40. Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ, Thompson P, Hughes J, Maheshwar MM, et al. Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease — a contiguous gene syndrome. *Nat Genet.* 1994;8:328-32.
41. Back SJ, Andronikou S, Kilborn T, Kaplan BS, Darge K. Imaging features of tuberous sclerosis complex with autosomal-dominant polycystic kidney disease: A contiguous gene syndrome. *Pediatr Radiol.* 2015;45:386-95.
42. Gimpel C, Avni EF, Breysem L, Burgmaier K, Caroli A, Cetiner M, et al. Imaging of kidney cysts and cystic kidney diseases in children: An international working group consensus statement. *Radiology.* 2019;290:769-82.
43. Malaga-Dieguez L, Spencer R, Pehrson LJ, Vento S, Menzer K, Devinsky O, et al. Early manifestations of renal disease in patients with tuberous sclerosis complex. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017:91-5.
44. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Press.* 2014;23:3-16.
45. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2017;140, e20171904.
46. Siroky BJ, Yin H, Dixon BP, Reichert RJ, Hellmann AR, Ramkumar T, et al. Evidence for pericyte origin of TSC-associated renal angiomyolipomas and implications for angiotensin receptor inhibition therapy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;307:F560-70.
47. Duerr M, Glander P, Diekmann F, Dragun D, Neumayer HH, Budde K. Increased incidence of angioedema with ACE inhibitors in combination with mTOR inhibitors in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:703-8.
48. Charmillon A, Deibener J, Kaminsky P, Louis G. Angioedema induced by angiotensin converting enzyme inhibitors, potentiated by m-TOR inhibitors: Successful treatment with icatibant. *Intensive Care Med.* 2014;40:893-4.