



Región de Murcia  
Consejería de Salud

Dirección General de Planificación,  
Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano

**SIER**



SISTEMA DE INFORMACIÓN  
SOBRE ENFERMEDADES RARAS  
DE LA REGIÓN DE MURCIA

**IER - 1902**  
**Informes sobre Enfermedades Raras**

**Esclerosis tuberosa**

**Mayo 2019**

Puede acceder a información relacionada en [www.murciasalud.es/sier](http://www.murciasalud.es/sier).  
Si desea suscribirse a otros documentos de la serie, solicítelo por  
correo electrónico a [sier@listas.carm.es](mailto:sier@listas.carm.es).



Región de Murcia  
Consejería de Salud

Dirección General de Planificación,  
Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano



**EDITA:**

SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud. Región de Murcia.

**ANÁLISIS Y REDACCIÓN:**

Pedro Yepes García, María Pilar Mira Escolano, Fernando Cano Candela, Luis A. Maceda Roldán, Antonia Sánchez Escámez, Cristina Seiquer de la Peña, Antonio Serrano Pinto, Pilar Ciller Montoya, Joaquín A. Palomar Rodríguez.

**REVISIÓN:**

Rocío García Pina y Lauro Hernando Arizaleta.

**CITA RECOMENDADA:**

Yepes García P, Mira Escolano MP, Cano Candela F, Maceda Roldán LA, Sánchez Escámez A, Seiquer de la Peña C, Serrano Pinto A, Ciller Montoya P, Palomar Rodríguez JA. Esclerosis tuberosa. Informe sobre Enfermedades Raras, IER 1902. Murcia: Consejería de Salud; 2019.

© Se permite la reproducción parcial o total, siempre que se indique la fuente.

Antes de imprimir este documento, piense si es necesario. Puede imprimirse en blanco y negro.

**Agradecimientos:** A los profesionales de la salud que han permitido la obtención de la información necesaria para la elaboración de este informe.



## Resumen

**Introducción:** La Esclerosis Tuberosa (ET) es una enfermedad genética rara, de transmisión autosómica dominante en un tercio de los casos. Su prevalencia estimada en Europa es de 1 caso cada 8.000 a 50.000 personas, sin diferencias por sexo o etnia. Esta enfermedad está causada generalmente por mutaciones en los genes TSC1 y TSC2, que codifican proteínas relacionadas con el control de la proliferación celular (hamartina y tuberina), lo que da lugar a la aparición de tumores inicialmente benignos, principalmente en la piel y el sistema nervioso central. El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia de personas con ET en la Región de Murcia (RM) y conocer sus principales características demográficas, clínicas, el grado de discapacidad y dependencia, la frecuentación hospitalaria y morbilidad registrada de las personas estudiadas.

**Métodos:** Se realiza un estudio descriptivo a partir de los datos del Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm). La población de estudio comprende las personas registradas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de ET (código 759.5 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica o código Q85.1 de la CIE10-ES) a 31 de diciembre del año 2016. Se excluyen del estudio aquellos que a esta fecha hubiesen fallecido o no residieran en la RM. Se revisa la historia clínica electrónica de los pacientes para la confirmación del diagnóstico y completar la información de las variables de interés.

**Resultados:** A 31 de diciembre del año 2016 hay 54 personas registradas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de ET (tasa de prevalencia de 0,37 casos por 10.000 habitantes), de los cuales el 46,3% son varones. La edad media de los afectados es de 33,2 años y en el momento de la detección de la enfermedad de 23,3 años. La mutación más frecuente es la del gen TSC2 (70,8% de los casos genotipados) y en el 11,1% de los estudiados existe constancia de algún familiar afectado por la enfermedad. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las dermatológicas (90,7%), la afectación neuropsiquiátrica (75,9%) y la afectación renal (75,9%), y el 81,7% de todas las personas con la enfermedad tienen registrada la afectación de más de un sistema orgánico. Durante el período de años 2012-2016, el 60,0% de los hombres y el 48,3% de las mujeres tuvieron al menos un ingreso hospitalario con internamiento por cualquier causa. Además, el 61,1% de los pacientes tienen reconocida la situación de discapacidad y el 38,9% la de dependencia.



## Contenido

1.	Introducción .....	1
2.	Metodología .....	3
3.	Resultados .....	6
	3.1. Prevalencia de esclerosis tuberosa. Análisis por sexo y edad. ....	6
	3.2. Prevalencia de esclerosis tuberosa según área de salud de residencia. ....	7
	3.3. Antecedentes familiares y mutaciones implicadas. ....	8
	3.4. Manifestaciones clínicas y comorbilidades registradas más frecuentes. ....	8
	3.5. Estratificación según morbilidad .....	10
	3.6. Frecuentación hospitalaria y causas de ingreso. ....	12
	3.7. Grado de discapacidad y dependencia. ....	13
4.	Discusión.....	15
5.	Bibliografía.....	18

## Abreviaturas

CIAP: Clasificación Internacional de Atención Primaria

CIE9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica

CIE10-ES: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión, Modificación Clínica. Edición Española. 2ª edición

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

CREM: Centro Regional de Estadística de Murcia

DASE: Datos de Asistencia Sanitaria Extrahospitalaria

DE: Desviación Estándar

ER: Enfermedad/es Rara/s

ET: Esclerosis Tuberosa

GMA: Grupos de Morbilidad Ajustados

RM: Región de Murcia

SIERrm: Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia

SpainRDR: Red Española de Registros de Enfermedades Raras

TSC: Complejo de esclerosis tuberosa



## 1. Introducción

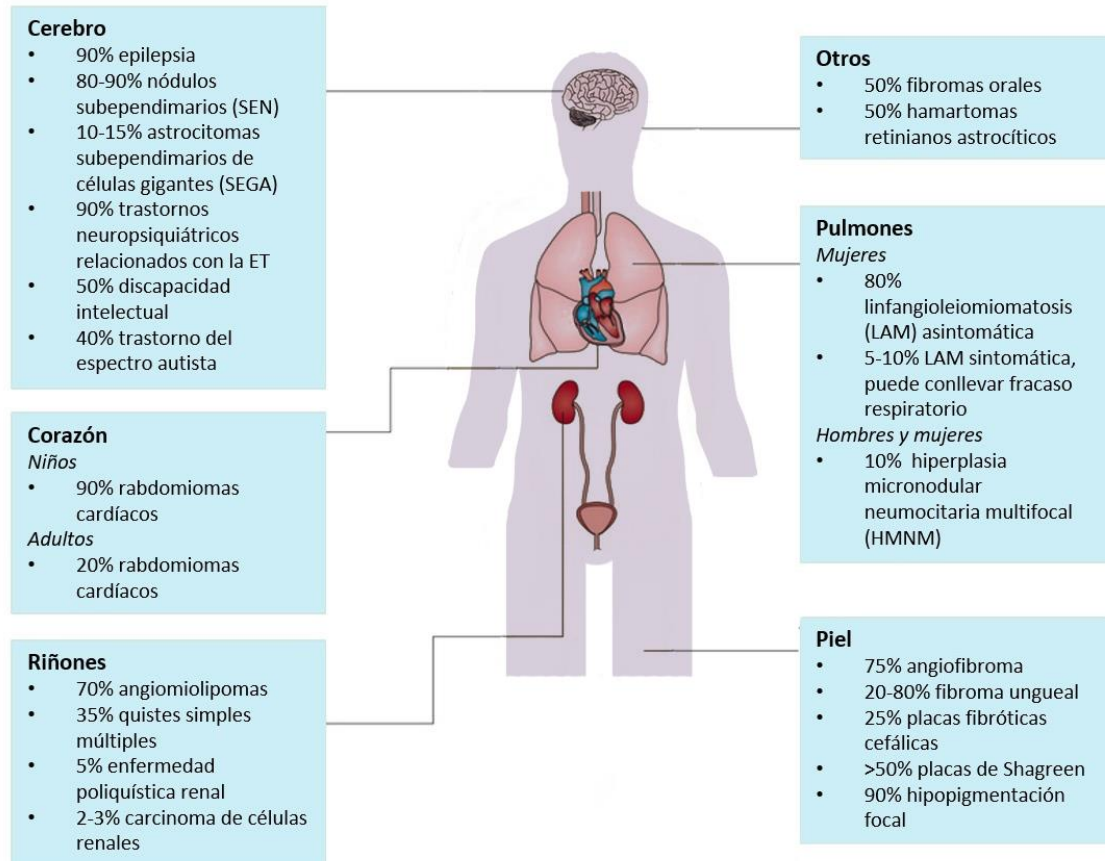
La esclerosis tuberosa (ET), también denominada complejo de esclerosis tuberosa (*tuberous sclerosis complex*, *TSC*, por sus siglas en inglés)<sup>1</sup>, síndrome de Bourneville<sup>2</sup> o epilolia<sup>3</sup>, es una enfermedad genética rara<sup>4</sup>. Su incidencia se sitúa alrededor de 1 caso cada 6.000 recién nacidos<sup>5</sup>, sin diferencias entre sexo o etnia<sup>4</sup>, y su prevalencia en Europa oscila entre 1 caso cada 8.000 a 50.000 personas<sup>6-9</sup>.

En torno a un tercio de todos los casos se asocian a un tipo de herencia autosómica dominante<sup>10</sup>, mientras que el resto se corresponden con mutaciones *de novo*<sup>1,4,11-14</sup>. La enfermedad está causada por alteraciones en alguno de los dos genes implicados (*TSC1* en el cromosoma 9 o *TSC2* en el cromosoma 16)<sup>1</sup> en el 85% de los casos, mientras que en el 15% restante<sup>15</sup> no se detecta ninguna de ellas, lo que sugiere la presencia de otras vías genéticas implicadas en la enfermedad o posibilidad de mosaicismo genético<sup>1</sup>. En las mutaciones *de novo*, es más frecuente la afectación del gen *TSC2*, en proporción 4:1, mientras que en mutaciones heredadas la proporción *TSC2/TSC1* es cercana al 1:1<sup>11-14</sup>. Estas alteraciones genéticas dan como resultado que las proteínas hamartina y tuberina, implicadas en la regulación de la proliferación celular, no sean generadas o lo hagan de forma disfuncional, con la consiguiente desregulación del crecimiento celular y la aparición de tumoraciones benignas (generalmente hamartomas), en distintos órganos o sistemas<sup>1,4,16</sup>.

La ET es, por tanto, una enfermedad crónica multisistémica cuyas manifestaciones clínicas son muy variables, pudiendo constituir desde una patología leve a un problema de salud altamente incapacitante<sup>17</sup>. Entre las más comunes se encuentra la clínica derivada de los problemas de distorsión estructural y funcional causados por los tumores benignos que asocia y la posible malignización de éstos. Estas neoformaciones aparecen más frecuentemente en piel y sistema nervioso central, aunque otros órganos comúnmente afectados son riñones, corazón, ojos o pulmones. Otras manifestaciones que pueden observarse son el retraso psicomotor, la epilepsia y las alteraciones de conducta<sup>18</sup>. La figura 1 muestra las manifestaciones más habituales de la enfermedad y una aproximación a la proporción en que se presentan<sup>4</sup>.

En cuanto a la edad de detección de la enfermedad, ésta es variable, en gran medida determinada por los órganos comprometidos en un inicio. Así, aunque es posible la detección intraútero de la ET por la presencia de rabdomiomas cardíacos en el feto, lo más común es que se diagnostique por la existencia de manifestaciones clínicas en la primera infancia, con la presencia de convulsiones y la detección posterior de lesiones cutáneas características. Los pacientes con clínica menos perceptible son diagnosticados en edades más avanzadas. De hecho, se han documentado casos detectados en la edad adulta, en los que, tras el diagnóstico de un descendiente, se advierte la afectación multiorgánica del progenitor<sup>19</sup>.

Figura 1. Frecuencia de manifestaciones clínicas en esclerosis tuberosa\*.



\*Traducido y adaptado de Henske *et al.* (2016)<sup>4</sup>.

El presente documento tiene como objetivo conocer, a partir de los datos del Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm), la prevalencia y características demográficas y clínicas de las personas con diagnóstico de ET en la Región de Murcia (RM). También se analiza el porcentaje y grado de discapacidad y dependencia reconocida, así como la frecuentación hospitalaria y morbilidad registrada en las personas estudiadas.





## 2. Metodología

**Fecha de estudio / fecha de prevalencia:** 31/12/2016

**Población de estudio:** Personas registradas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de ET (código 759.5 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica o código CIE10-ES Q85.1), y cuya fecha de detección de la enfermedad sea igual o anterior a 31 de diciembre del 2016.

**Criterios de exclusión:** Personas fallecidas o no residentes en la RM en la fecha de estudio.

**Fuentes de información:** Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm)<sup>20</sup>, Estratificación poblacional<sup>21</sup>, Registro Regional del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), e historia clínica electrónica.

**Funcionamiento del SIERrm:** Se trata de un registro poblacional sobre enfermedades raras (ER) en la RM. Tiene entre sus objetivos identificar a las personas con alguna de estas enfermedades, estimar su magnitud y distribución espacio-temporal en la población regional, así como valorar el impacto que tienen en la calidad de vida de los afectados<sup>22</sup>.

Para la captación de personas con algún posible diagnóstico de ER (caso sospechoso), el SIERrm se nutre de casi 50 fuentes de información y un listado de 1.126 códigos de la CIE9-MC (hasta el año 2016) y su equivalencia con 2.820 códigos CIE10-ES (a partir del 1 de enero de 2016). Este listado está constituido en su mayoría por códigos incluidos en el SpainRDR (Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación)<sup>23</sup>.

Tras la incorporación de los casos sospechosos, éstos son sometidos a un exhaustivo proceso de validación a partir de la revisión de la historia clínica electrónica del paciente, en el que la ER puede ser descartada o confirmada si cumple con los criterios de confirmación preestablecidos. Para este estudio, la revisión de la historia clínica permitió tanto la confirmación del diagnóstico de ET, como completar las variables de análisis.

**Variables de análisis:** Sexo, edad (a la detección de la enfermedad y a 31 de diciembre de 2016), nacionalidad, área de salud de residencia, antecedentes familiares con diagnóstico de ET, mutación implicada en la enfermedad, manifestaciones clínicas hasta la fecha de prevalencia, morbilidad registrada, frecuentación hospitalaria (únicamente ingresos hospitalarios con internamiento), y porcentaje y grado de discapacidad y dependencia reconocida a la fecha de estudio.

**Discapacidad y dependencia:** Esta información se emplea como aproximación a la evaluación del impacto que la enfermedad tiene sobre la calidad de vida del paciente. Siguiendo la

normativa vigente, se considera discapacidad reconocida cuando el resultado de la valoración efectuada alcanza un resultado igual o superior al 33%<sup>24,25</sup>, diferenciando entre grado 3 (del 33% al 64% de discapacidad), grado 4 (entre el 65% y el 74%) y grado 5 (igual o superior al 75%). En cuanto al análisis de la dependencia, se considera reconocida dicha situación cuando el resultado de la valoración es de grado 1 (dependencia moderada), grado 2 (dependencia severa), o grado 3 (gran dependencia)<sup>26</sup>.

**Frecuentación de ingresos hospitalarios:** Se estudia el número de altas tras internamiento por cada 1.000 personas con ET durante los años 2012-2016. Se contabilizan los ingresos independientemente de su causa, a excepción de aquellos derivados de embarazo y/o parto, que son excluidos del análisis para una mejor comparabilidad entre sexos.

**Estratificación de la población:** Se agrupan las personas estudiadas a partir de la morbilidad registrada en la historia clínica del paciente y su nivel de complejidad. Para ello se emplea la herramienta de estratificación Grupos de Morbilidad Ajustados (GMA V0.9)<sup>21</sup>.

Para cada individuo se obtuvieron los diagnósticos registrados en la historia clínica de AP (sistema DASE-AP), y en las altas con internamiento y de hospital de día médico quirúrgico (CMBD) de los últimos 5 años (en este informe, período 2012-2016) de los hospitales públicos y privados. La estratificación en Grupos de Morbilidad Ajustados (GMA) clasifica a cada persona en función de su morbilidad (7 grupos) y complejidad (5 niveles), obteniéndose una medida resumen (código GMA) que tiene en cuenta ambos ejes y distribuye a la población en 31 grupos excluyentes entre sí, tal como muestra la tabla siguiente:

Grupo de morbilidad	Nivel de complejidad				
Personas con neoplasias activas	1	2	3	4	5
Personas con patología crónica en 4 o más sistemas	1	2	3	4	5
Personas con patología crónica en 2-3 sistemas	1	2	3	4	5
Personas con patología crónica en 1 sistema	1	2	3	4	5
Personas con patología aguda	1	2	3	4	5
Embarazos y partos	1	2	3	4	5
Población sana	1				

De este modo, en función del peso específico de cada persona (complejidad individual), se obtienen 4 estratos de riesgo, siguiendo el modelo de la pirámide de Kaiser permanente: población sin patología crónica relevante, población con patología crónica de bajo riesgo, población con patología crónica de riesgo moderado y población con patología crónica de alto riesgo.

Utilizando los diagnósticos registrados y la versión 0.9 del agrupador se estimó la complejidad individual y se asignó a cada paciente un GMA y un estrato de riesgo.





**Análisis estadístico:** Las diferencias de promedios de las variables numéricas continuas se evalúan con la prueba t-Student, considerándose significativa una  $p < 0.05$ , o mediante el cálculo de intervalos de confianza al 95%. Para el cálculo de las tasas de prevalencia por 10.000 se ha utilizado la población a 1 de enero de 2017 del Padrón Municipal de Habitantes, publicado por el Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM)<sup>27</sup>. Para los análisis se emplea el paquete estadístico SPSS versión 25.0 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE.UU.).

### 3. Resultados

#### 3.1. Prevalencia de esclerosis tuberosa. Análisis por sexo y edad.

A 31 de diciembre del 2016, el número de personas vivas y residentes en la RM registradas en SIERrm con un diagnóstico confirmado de ET es de 54, con una tasa de prevalencia de 0,37 casos por 10.000 habitantes. De ellos, el 46,3% son hombres y 96,3% de nacionalidad española (tabla 1). Se han excluido de este análisis los casos pendientes de confirmación diagnóstica que sí figuraban en la última publicación de prevalencia de ER de la RM<sup>20</sup>.

**Tabla 1. Prevalencia de personas con diagnóstico de esclerosis tuberosa. Número de casos y tasa por 10.000 habitantes según sexo. Región de Murcia, 2016.**

	Mujeres	Hombres	Total
Nº de casos	29	25	54
Tasa por 10.000 hab.	0,40	0,34	0,37
Españoles (%)	96,6	96,0	96,3
Edad (años) a 31/12/2016			
Media ± DE	34,3±22,4	31,9±21,4	33,2±21,7
Mediana (25-75)	38,0 (13,0-46,0)	29,0 (16,0-43,0)	30,5 (13,3-45,0)
Edad (años) a la detección			
Media ± DE	25,1±21,6	21,2±22,2	23,3±21,8
Mediana (25-75)	19,0 (5,0-38,0)	18,0 (1,0-29,0)	19,0 (1,8-36,8)

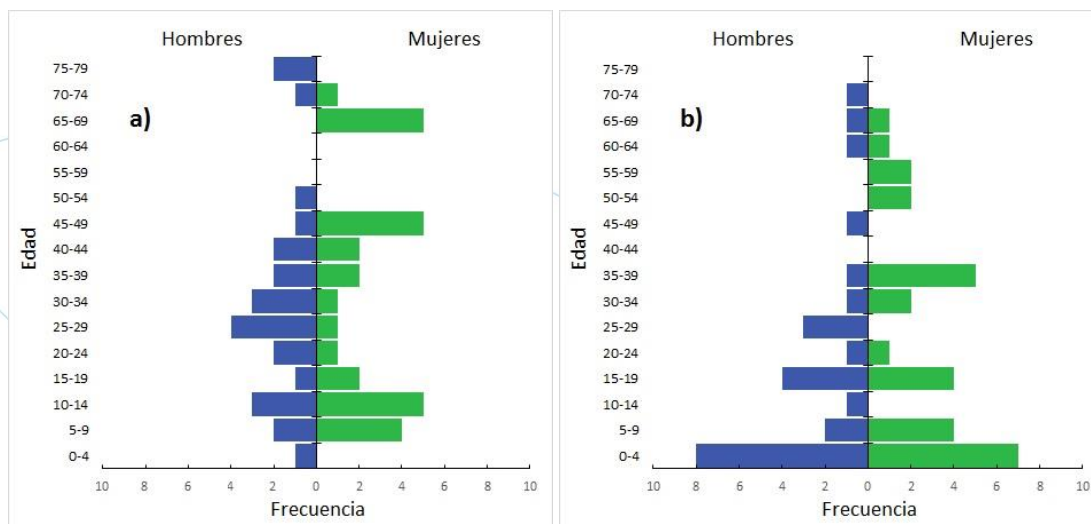
DE = Desviación estándar; 25-75=Percentil 25-75.

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

La media de edad de los afectados es de 33,2 años, 31,9 en hombres y 34,3 años en mujeres, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos ( $p=0,68$ ). Los adultos (mayor de 17 años) constituyen el 66,7% del total de los casos (tabla 1 y figura 2a).

La edad media en el momento de la detección de la enfermedad fue de 23,3 años (tabla 1), 21,2 años en hombres y 25,1 en mujeres, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,52$ ). En el 27,8% de los casos ( $n=15$ ), la enfermedad fue detectada a los 4 años de edad o antes (tabla 1 y figura 2b).

**Figura 2. Distribución de personas con diagnóstico de esclerosis tuberosa en la Región de Murcia según sexo y edad a 31 de diciembre del año 2016 (a) y en el momento de detección de la enfermedad (b).**



Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria.

### 3.2. Prevalencia de esclerosis tuberosa según área de salud de residencia.

La tabla 2 muestra la distribución según el área de salud de residencia en la fecha de prevalencia. Tal como se observa, el mayor número de casos se registra en las de Cartagena, Vega Media del Segura y Murcia Este, que se encuentran entre las áreas de salud con mayor población. En cuanto a las tasas de prevalencia, oscilan entre la más alta, correspondiente a Vega Alta del Segura (con 0,55 casos por 10.000 habitantes), y Noroeste, con el dato menor (0,14 casos por 10.000 habitantes). No obstante, cabe tener precaución con la interpretación de los datos dado el pequeño número de casos.

**Tabla 2. Distribución de las personas con diagnóstico de esclerosis tuberosa por áreas de salud de residencia. Región de Murcia, 2016.**

Área de salud	Número de casos	Tasa de prevalencia*
Área I: Murcia Oeste	6	0,23
Área II: Cartagena	13	0,46
Área III: Lorca	7	0,40
Área IV: Noroeste	1	0,14
Área V: Altiplano	1	0,17
Área VI : Vega Media del Segura	10	0,38
Área VII : Murcia Este	9	0,45
Área VIII: Mar Menor	4	0,38
Área IX: Vega Alta del Segura	3	0,55
<b>Total Región de Murcia</b>	<b>54</b>	<b>0,37</b>

\*Casos/10.000 habitantes

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria.

### 3.3. Antecedentes familiares y mutaciones implicadas.

En el 11,1% de las personas estudiadas existe constancia en la historia clínica de algún familiar, vivo o fallecido, con diagnóstico de ET. En el 44,4% de los afectados (n=24) se dispone de información sobre el genotipo, siendo la alteración genética más frecuente la del gen TSC2, presente en el 70,8% de los casos genotipados (tabla 3), seguida por la del gen TSC1 (16,7%). En 3 pacientes (12,5%) se detectaron mutaciones para genes distintos de los habituales implicados en esta enfermedad.

Tabla 3. Mutaciones genéticas implicadas en las personas con diagnóstico de esclerosis tuberosa. Región de Murcia, 2016.

Mutaciones genéticas	Nº pacientes	% sobre total	% sobre genotipados
TSC1	4	7,4	16,7
TSC2	17	31,5	70,8
No relacionada con ET	3	5,6	12,5
Sin información	30	55,5	-
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria.

### 3.4. Manifestaciones clínicas y comorbilidades registradas más frecuentes.

La tabla 4 muestra las principales manifestaciones clínicas de la población de estudio. La más frecuente es la afectación dermatológica, presente en el 90,7% de los pacientes. Los angiofibromas faciales son las manifestaciones más comunes (66,7% del total de casos estudiados), seguidas por las máculas hipocrómicas (40,7%) y la presencia de tumores de Köenen (24,1%).

Las siguientes en frecuencia son la afectación neuropsiquiátrica y la renal (ambas en el 75,9% de los pacientes). En el primer caso, la epilepsia es la manifestación más habitual (72,2%), con distintas formas de gravedad que abarcan desde las crisis focales hasta el síndrome de Lennox-Gastaut (9,3%). Un 42,6% de las personas con ET padecen deterioro cognitivo (20,4%, moderado o grave) y un 33,3% trastornos de conducta (20,4% de todos los casos estudiados con signos de heteroagresividad). Respecto a la afectación renal, tiene como sus principales manifestaciones la presencia de angiomiolipomas renales (68,5%) y quistes simples (31,5%).

Por último, otras menos comunes son las manifestaciones cardíacas de la enfermedad (37,0%), representadas en su casi totalidad por la presencia de rabdomiomas cardíacos, las oftalmológicas (24,1%) y las pulmonares (13,0%).

Tabla 4. Manifestaciones clínicas más frecuentes en las personas con diagnóstico de esclerosis tuberosa. Región de Murcia, 2016.

Manifestaciones clínicas	Mujeres N (%)	Hombres N (%)	Total N (%)
<b>Afectación dermatológica</b>	<b>28 (96,6)</b>	<b>21 (84,0)</b>	<b>49 (90,7)</b>
Tumores de Köenen	8 (27,6)	5 (20,0)	13 (24,1)
Angiofibromas faciales	20 (69,0)	16 (64,0)	36 (66,7)
Máculas hipocrómicas	11 (37,9)	11 (44,0)	22 (40,7)
Placa de chagrín	5 (17,2)	5 (20,0)	10 (18,5)
Lesiones hipopigmentadas (tipo confeti)	1 (3,4)	2 (8,0)	3 (5,6)
<b>Afectación neuropsiquiátrica</b>	<b>19 (65,5)</b>	<b>22 (88,0)</b>	<b>41 (75,9)</b>
Epilepsia	17 (58,6)	22 (88,0)	39 (72,2)
<i>Crisis totales</i>	1 (3,4)	4 (16,0)	5 (9,3)
<i>Síndrome de Lennox-Gastaut</i>	1 (3,4)	4 (16,0)	5 (9,3)
<i>Síndrome de West</i>	0 (0,0)	2 (8,0)	2 (3,7)
Deterioro cognitivo	11 (37,9)	12 (48,0)	23 (42,6)
<i>Retraso psicomotor moderado o grave</i>	6 (20,7)	5 (20,0)	11 (20,4)
Alteraciones de conducta	11 (37,9)	7 (28,0)	18 (33,3)
<i>Heteroagresividad</i>	9 (31,0)	2 (8,0)	11 (20,4)
SEGA (Astrocitoma subepend. de c. gigantes)	4 (13,8)	8 (32,0)	12 (22,2)
<b>Afectación renal</b>	<b>22 (75,9)</b>	<b>19 (76,0)</b>	<b>41 (75,9)</b>
Angiomiolipomas	20 (69,0)	17 (68,0)	37 (68,5)
Quistes simples	7 (24,1)	10 (40,0)	17 (31,5)
<b>Afectación cardíaca</b>	<b>8 (27,6)</b>	<b>12 (48,0)</b>	<b>20 (37,0)</b>
Rabdomiomas	8 (27,6)	11 (44,0)	19 (35,2)
<b>Afectación oftalmológica</b>	<b>4 (13,8)</b>	<b>9 (36,0)</b>	<b>13 (24,1)</b>
Hamartomas retinianos	3 (10,3)	9 (36,0)	12 (22,2)
<b>Afectación pulmonar</b>	<b>6 (20,7)</b>	<b>1 (4,0)</b>	<b>7 (13,0)</b>
Linfangioleiomiomatosis	3 (10,3)	1 (4,0)	4 (7,4)
<b>Otras afectaciones</b>	<b>10 (34,5)</b>	<b>5 (20,0)</b>	<b>15 (27,8)</b>
Hemangioma hepático	7 (24,1)	4 (16,0)	11 (20,4)
Angiofibroma gingival	3 (10,3)	2 (8,0)	5 (9,3)

Fuente: Historia clínica electrónica y SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria.

La manifestación inicial de la enfermedad se obtuvo en el 66,7% de los pacientes. En el 63,9% de ellos la clínica más habitual fue la epilepsia, seguido de la afectación renal (13,9%) y la cutánea y cardíaca (11,1% en ambos casos).

Respecto a la presencia de lesiones del sistema nervioso central en pruebas radiológicas (RMN o TC), éstas se hallaron en 47 pacientes (87,0% del total), siendo las más habituales las tuberosidades corticales y la presencia de nódulos subependimarios (en ambos casos, 87,2% de estos pacientes). Destaca también la presencia de astrocitomas subependimarios de células



gigantes (SEGA) en un 25,5% de los afectados con hallazgos radiológicos y de líneas de migración radial en un 12,8%.

De los 6 pacientes sin evidencia de lesiones neurológicas mediante técnicas de imagen, 2 de ellos sí mostraron signos de afectación neuropsiquiátrica (epilepsia, deterioro cognitivo o alteraciones de conducta). Por último, hubo un paciente sin estudio de imagen disponible.

### 3.5. Estratificación según morbilidad

La tabla 5 muestra la comparativa de la distribución de la población de estudio y regional según grupo de morbilidad. Tal como se observa, el 91,9% de la población con ET registra una o más enfermedades crónicas relevantes, dato superior a lo observado para la población regional (73,8%). Además, el 81,7% de los pacientes con ET presentan multimorbilidad, es decir, afectación de más de un sistema orgánico, frente al 52,0% de la población general.

El 11,3% de la población regional no registra patologías crónicas relevantes, no existiendo ningún caso en las personas incluidas en el estudio (tabla 5).

Tabla 5. Distribución de la población con esclerosis tuberosa\* y población regional por grupos de morbilidad. Región de Murcia, 2016.

Grupo de morbilidad	Población de estudio		Población regional	
	N	%	N	%
Población sin patología crónica relevante	0	0,0	162.784	11,3
Patología aguda	2	4,1	162.858	11,3
Embarazo y/o parto	0	0,0	28.413	2,0
Enfer. Crónica en 1 sistema	5	10,2	313.258	21,8
Enfer. Crónica en 2 o 3 sistemas	14	28,6	440.212	30,7
Enfer. Crónica en 4 o más sistemas	26	53,1	306.106	21,3
Neoplasias activas	2	4,1	21.444	1,5
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100,0</b>	<b>1.435.075</b>	<b>100,0</b>

\* Se excluyen las personas con esclerosis tuberosa que no cumplen criterios de inclusión para la estratificación (n=5).

Fuente: Estratificación poblacional (año 2016). Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria.

Por otro lado, la tabla 6 contiene el promedio del índice de complejidad individual asignado por el agrupador para cada grupo de edad y sexo, tanto en pacientes con ET como para población general. No obstante, hay que tener cautela con la interpretación de estos datos dado el reducido número de casos. Tal como se muestra, en todos los grupos etarios y para ambos sexos, el valor medio del índice es superior en la población estudiada respecto a los datos publicados para el total de la población de la RM<sup>21</sup>. Además, entre los pacientes con ET, los valores en hombres son superiores respecto a las mujeres en todas las edades, siendo esta diferencia más marcada en el grupo de mayor edad.

Tabla 6. Promedio del índice de complejidad individual asignado en GMA según edad y sexo en población con esclerosis tuberosa (ET)\* y población regional. Región de Murcia, 2016.

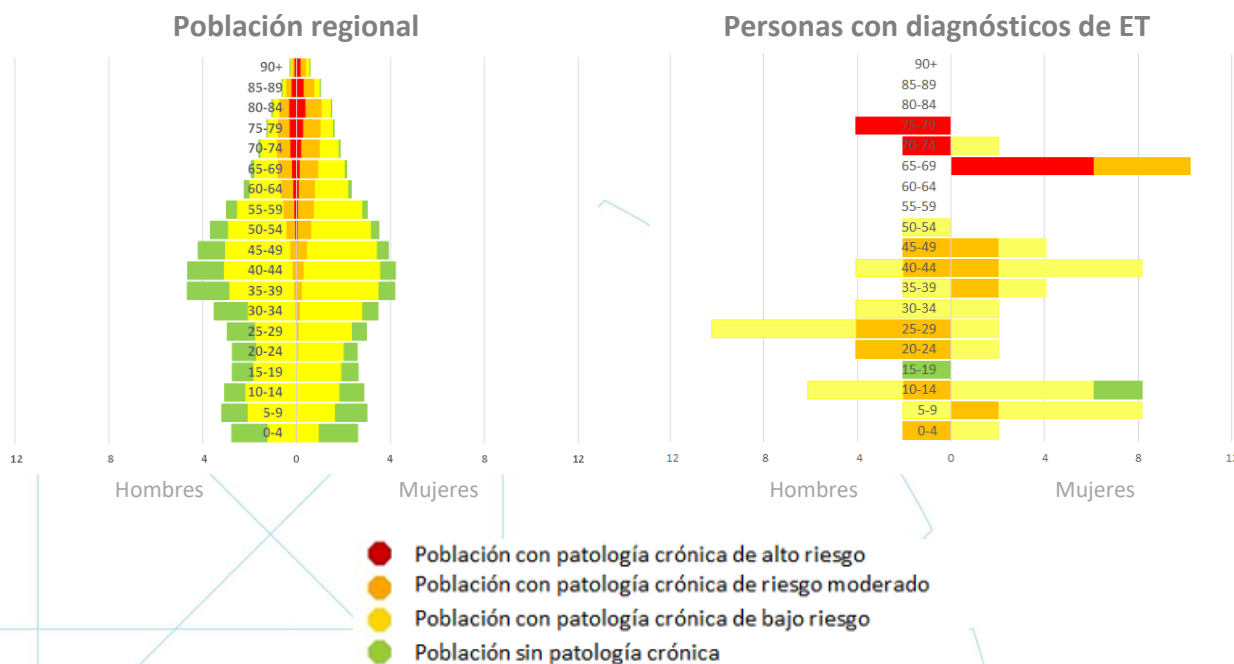
Grupo de edad	Promedio del índice de complejidad individual asignada en GMA población ET											
	Mujeres				Hombres				Total			
	Mediana	Media	IC 95%		Mediana	Media	IC 95%		Mediana	Media	IC 95%	
0-14	3,0	4,7	1,6	7,9	4,0	5,9	1,1	10,7	3,8	5,2	3,0	7,5
15-39	5,7	4,8	1,3	8,3	6,2	6,8	3,9	9,8	5,8	6,2	4,1	8,2
40-64	6,4	7,2	2,4	12,0	7,8	8,0	2,3	13,8	6,4	7,6	4,7	10,4
65+	18,1	17,5	7,4	27,6	26,6	27,7	4,8	50,5	20,0	20,9	13,0	28,8
<b>Total</b>	6,3	8,4	5,3	11,5	7,1	9,7	5,9	13,5	6,3	9,0	6,7	11,4
Grupo de edad	Promedio del índice de complejidad individual asignada en GMA población regional											
	Mujeres				Hombres				Total			
	Mediana	Media	IC 95%		Mediana	Media	IC 95%		Mediana	Media	IC 95%	
0-14	2,1	2,6	2,6	2,6	2,3	2,7	2,6	2,7	2,2	2,6	2,6	2,6
15-39	2,6	3,1	3,1	3,2	2,0	2,5	2,5	2,5	2,3	2,9	2,8	2,9
40-64	4,3	5,2	5,2	5,2	3,4	4,8	4,8	4,8	3,9	5,0	5,0	5,0
65+	9,3	11,4	11,4	11,5	9,3	12,1	12,1	12,2	9,3	11,7	11,7	11,8
<b>Total</b>	3,1	5,1	5,1	5,1	3,9	5,6	5,6	5,6	3,5	5,4	5,4	5,4

\* Se excluyen las personas con esclerosis tuberosa que no cumplen criterios de inclusión para la estratificación (n=5).

Fuente: Estratificación poblacional (año 2016). Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

Por último, la figura 3 representa la pirámide poblacional que refleja la distribución porcentual de la población con ET y la población regional según grupo de edad, sexo y el estrato de riesgo asignado. Como se puede observar, en personas con diagnóstico de ET, la distribución por edades es muy variable, influida principalmente por el reducido número de casos. Por otro lado, la proporción de población con patología crónica de riesgo moderado y alto es mayor respecto a la población total en ambos sexos y para casi todos los grupos de edad (excepto el de 15 a 19 años). A su vez, la proporción de población de estudio sin patología crónica relevante es menor a la existente para el conjunto de la población regional en cada uno de los estratos de edad (salvo en el intervalo antes citado).

Figura 3. Distribución porcentual de la población regional y diagnosticada de ET\* según edad, sexo y estrato de riesgo. Región de Murcia, 2016.



\* Se excluyen las personas con esclerosis tuberosa que no cumplen criterios de inclusión para la estratificación (n=5).  
Fuente: Estratificación poblacional (año 2016). Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

### 3.6. Frecuentación hospitalaria y causas de ingreso.

Al analizar la frecuentación hospitalaria durante el quinquenio 2012-2016, se constata que el 53,7% registran al menos un ingreso (tabla 7). Además, por cada 1.000 personas afectadas por la enfermedad se producen 285,2 ingresos anuales.

En función del sexo, en el 60,0% de los hombres existe constancia de ingreso hospitalario en los 5 años previos a la fecha de prevalencia, siendo algo inferior el porcentaje (48,3%) en el caso de las mujeres. La frecuentación anual media también es superior en el sexo masculino, con 312 ingresos anuales por cada 1.000 hombres, frente a las 262 hospitalizaciones anuales por cada 1.000 mujeres diagnosticadas de la enfermedad. Por último, la mediana del número de ingresos por persona fue de 2 en ambos sexos.

**Tabla 7. Frecuentación hospitalaria (años 2012-2016) en pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa según sexo. Región de Murcia.**

Frecuentación hospitalaria	Mujeres	Hombres	Total
Número de personas estudiadas	29	25	54
Número de personas con ingreso (%)	14 (48,3)	15 (60,0)	29 (53,7)
Número total de ingresos	38	39	77
Media de ingresos por persona*	2,7	2,6	2,7
Mediana de ingresos por persona *	2	2	2
Frecuentación anual media x 1.000	262,1	312,0	285,2

\*Se calcula sólo respecto aquellas personas con algún ingreso durante el período.

Fuente: Conjunto mínimo básico de datos (CMBD). Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

Al estudiar los diagnósticos principales en los informes de alta hospitalaria, se observa cómo los más frecuentes son aquéllos propios de la enfermedad objeto de este informe, así como de manifestaciones características de ésta, tales como epilepsia o lesiones renales (tabla 8).

**Tabla 8. Diagnósticos principales más frecuentes en los ingresos hospitalarios (años 2012-2016) en pacientes con esclerosis tuberosa. Región de Murcia.**

	N (%)	Diagnóstico y código CIE9-MC o CIE10-ES
<b>Hombres</b>	5 (12,8%)	Epilepsia no especificada sin mención de epilepsia incurable (345.90)
	4 (10,3%)	Esclerosis tuberosa (759.5)
	3 (7,7%)	N. benigna de riñón salvo pelvis (223.0)
	2 (5,1%)	Trastornos de la válvula aortica (424.1)
<b>Mujeres</b>	7 (18,4%)	Epilepsia parcial sin mención alt. conoc sin mención epil. incu. (345.50)
	7 (18,4%)	Esclerosis tuberosa (759.5 y Q85.1*)
	2 (5,3%)	N. benigna de riñón salvo pelvis / Neoplasia benigna de riñón derecho (223.0 y D30.01*)

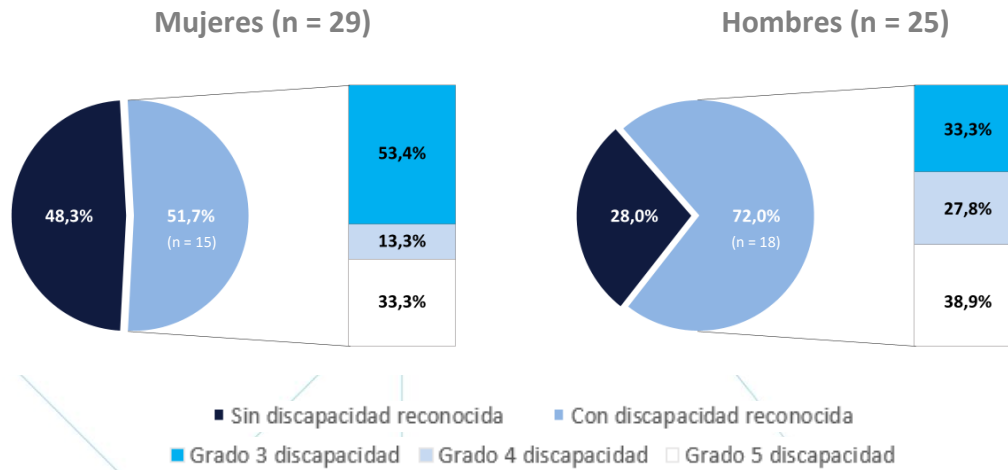
\*Se indican los códigos CIE10-ES en caso de que el ingreso se produjera en el año 2016. Los códigos CIE9-MC se corresponden con ingresos ocurridos entre los años 2012-2015.

Fuente: Conjunto mínimo básico de datos (CMBD). Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

### 3.7. Grado de discapacidad y dependencia.

Del total de casos, el 61,1% tienen reconocimiento oficial de discapacidad (limitación igual o mayor al 33%). De ellos, el 42,4% presentan un grado 3 (entre el 33-64%), el 21,2% un grado 4 (entre el 65-74%) y el 36,4% el grado 5 o máximo de discapacidad ( $\geq 75\%$ ). La figura 4 muestra la proporción de personas con discapacidad y grado en función del sexo. Se observa que la proporción de hombres con discapacidad reconocida es mayor que la de mujeres. Además, en aquellas personas con reconocimiento de discapacidad, el porcentaje con grados mayores (4 y 5) es superior en los hombres.

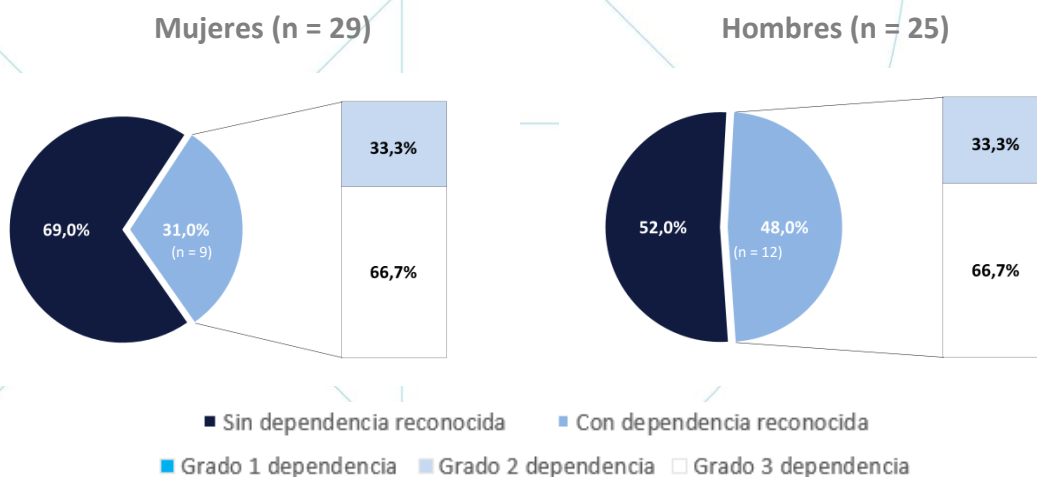
Figura 4. Porcentaje de personas con diagnóstico de esclerosis tuberosa con discapacidad reconocida y grado según sexo. Región de Murcia, 2016.



Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria.

Respecto a la situación de dependencia, el 38,9% disponen de reconocimiento oficial, dentro de los cuales el 33,3% presenta un grado 2 o dependencia severa y el 66,7% grado 3 o gran dependencia. La figura 5 muestra la proporción en función del sexo. Tal como se observa, es mayor el porcentaje de hombres con dependencia reconocida respecto a las mujeres. Sin embargo, la distribución de los grados es igual en ambos sexos.

Figura 5. Porcentaje de personas con diagnóstico de esclerosis tuberosa con dependencia reconocida y grado según sexo. Región de Murcia, 2016.



Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria.





## 4. Discusión

Este informe tiene como finalidad ofrecer información sobre la situación de la ET en la RM, aportando una descripción de las principales características y una aproximación a la calidad de vida de los afectados a partir de un registro de base poblacional como es el SIERm.

A 31 de diciembre del 2016, la prevalencia de personas con diagnóstico de ET en la RM fue de 0,37 casos por 10.000 habitantes. Numerosos autores sitúan la prevalencia de esta enfermedad entre 0,67 y 1,47 casos por 10.000 habitantes<sup>7,28,29</sup>. No obstante, estudios más recientes muestran cifras menores, de 0,54 casos por 10.000 habitantes<sup>30</sup>, e incluso inferiores, como de 0,16 casos por 10.000<sup>31</sup>.

A nivel nacional, otros registros regionales de enfermedades raras han descrito resultados próximos a los de este informe. Por ejemplo, en Asturias, para el período 1996-2012 se obtuvo una prevalencia en torno a 0,51 casos por 10.000 habitantes<sup>32</sup>, mientras que en las Islas Baleares, para los años 2010-2015 fue de 0,22<sup>33</sup> y en el País Vasco de 0,21 en el año 2017<sup>34</sup>.

En cuanto la edad a la detección de la enfermedad, fue de 23,3 años de media, aunque cabe señalar la importante variabilidad encontrada. Esto puede ser consecuencia de la diferente edad de aparición de las heterogéneas manifestaciones clínicas<sup>18</sup>, que van desde el período prenatal (por ejemplo, en el caso de la aparición de rabdomiomas cardíacos), hasta la edad adulta (como en el caso de la afectación pulmonar).

La comparabilidad de estos resultados con otros estudios es compleja, ya que los datos de la mayoría proceden de hospitales pediátricos. Por ejemplo, un estudio retrospectivo en el que se seleccionaron a 278 niños atendidos en un hospital pediátrico estadounidense<sup>35</sup> mostró una edad media al diagnóstico de 7,5 años, con un 80% de los casos diagnosticados antes de los 10 años, siendo este porcentaje del 38,8% en nuestra población de estudio. En otro artículo<sup>36</sup>, se seleccionan 86 pacientes de hasta 18 años, presentando una media de edad al diagnóstico de 11 meses excluyendo los casos con diagnóstico prenatal. Incluso en el estudio inicial del registro internacional de pacientes con ET, TOSCA (*TuberOus Sclerosis registry to increase disease Awareness*), en el que se incluyeron 2.093 pacientes de diversos países<sup>37</sup>, se describe una edad mediana al diagnóstico de 1 año, frente a los 19 de nuestro informe. No obstante, también existen otros trabajos que muestran resultados cercanos a los encontrados en el SIERm<sup>38</sup>.

Respecto a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, si establecemos una comparativa con los resultados obtenidos por el registro internacional de pacientes con ET (estudio TOSCA)<sup>37</sup>, así como lo descrito por Henske *et al.*<sup>4</sup> en su reciente revisión bibliográfica de la enfermedad, no observamos diferencias notables entre nuestros hallazgos y los obtenidos en el primer caso<sup>37</sup> (tabla 9). En cambio, sí se observa una mayor disparidad con la prevalencia de

algunas manifestaciones clínicas entre nuestros datos y lo descrito por Henske<sup>4</sup>, lo cual puede ser explicado, al menos en parte, por lo heterogéneo de la metodología y poblaciones incluidas en dicho trabajo.

**Tabla 9. Proporción de pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa según manifestaciones clínicas propias de la enfermedad. Comparación entre SIERrm\*, TOSCA† y Henske *et al.* ‡**

Manifestaciones clínicas	SIERrm N (%)	TOSCA N (%)	Henske <i>et al.</i> (%)
SEGA	12 (22,2)	510 (24,4)	(10-15)
Tuberosidades corticales	41 (75,9)	1721 (82,2)	-
Nódulos subependimarios	41 (75,9)	1636 (78,2)	(80-90)
Líneas de migración radial	6 (11,1)	429 (20,5)	-
Angiomiolipomas renales	37 (68,5)	987 (47,2)	(70)
Quistes renales	17 (31,5)	477 (22,8)	(35)
Linfangioleiomiomatosis	4 (7,4)	144 (6,9)	(5-10)
Rabdomiomas cardíacos	19 (35,2)	717 (34,3)	(20 en adultos, 90 en niños)
Máculas hipomelanóticas	22 (40,7)	1399 (66,8)	(90)
Angiofibromas faciales	36 (66,7)	1199 (57,3)	(75)
Placas de chagrín	10 (18,5)	573 (27,4)	(>50)
Tumores de Köenen	13 (24,1)	350 (16,7)	(20-80)
Lesiones tipo confeti	3 (5,6)	179 (8,6)	-
Hamartomas retiniano	12 (22,2)	294 (14,0)	(50)
Epilepsia	39 (72,2)	1748 (83,5)	(90)

\*Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia.

†*TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness*. Obtenido de Kingswood et al. (2017)<sup>37</sup>.

‡Obtenido de Henske et al. (2016)<sup>4</sup>.

Además, considerando que la ET es causa generalmente de una afectación multiorgánica, son congruentes los resultados hallados, que muestran una mayor proporción de pacientes con afectación de más de un sistema orgánico (multimorbilidad), respecto al total de la población murciana.

En relación al genotipo, las mutaciones genéticas implicadas en este documento coinciden con lo descrito por otros autores, que muestran la asociada al gen TSC2 como la más frecuente<sup>1</sup>. No se ha estudiado la correlación entre clínica y tipo de mutación detectada en los pacientes, dado el reducido número de casos y el alto porcentaje de ellos en los que no se disponía de información genética. Esto puede ser de interés en futuros estudios, ya que otros autores describen que la mutación del gen TSC2 se asocia con una mayor gravedad clínica<sup>39</sup>, debida, por ejemplo, a una mayor incidencia de SEGA en las personas con esta mutación<sup>40</sup> o de poliquistosis renal<sup>41</sup>.



Por otro lado, se analizó la morbilidad registrada y se incluyó a cada uno de los pacientes en un estrato de riesgo. Se observó que, para casi todos los grupos de edad, las personas con ET fueron clasificadas en un estrato superior que en la población general para mismo sexo y edad. Sin embargo, la herramienta utilizada presenta algunas limitaciones. Por ejemplo, aunque la enfermedad a estudio es crónica, un reducido porcentaje de los pacientes quedó englobado en el grupo de “Patología aguda”, debido a errores en la codificación CIAP o CIE10-ES.

También se ha analizado la frecuentación hospitalaria, registrándose 285 ingresos con internamiento por cada 1.000 personas con ET, superior a lo publicado para el conjunto de la población regional, situado en 107 por cada 1.000 habitantes en el año 2016<sup>42</sup>. Pese a que fueron incluidas todas las causas de ingreso, no sólo aquéllas dependientes de la enfermedad, las más frecuentes se correspondieron con sintomatología propia de la ET (epilepsia y problemas renales, principalmente).

Cómo influye la enfermedad en la calidad de vida de los afectados por ET en la RM fue también uno de los objetivos de este trabajo. Existen otras publicaciones<sup>43,44</sup> que han empleado para el estudio de esta enfermedad cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud general, como EQ-5D<sup>43</sup>, u otros específicos, como QOLCE y QOLIE, para pacientes afectados por epilepsia<sup>44</sup>. En este estudio no se han empleado instrumentos específicos para medir la calidad de vida de los afectados, sino que se ha realizado una aproximación a ésta a través del grado de discapacidad y dependencia reconocido en los pacientes. De hecho, otros informes han reportado que las personas con alguna ER y mayores grados de discapacidad y dependencia presentan valores más bajos de calidad de vida<sup>45</sup>.

En nuestros resultados, el 61,1% de los pacientes tiene reconocimiento oficial de discapacidad a fecha de 31 de diciembre de 2016, cifra muy superior al 7,3% para población general a nivel nacional o el 11,6% en el total de la Región en esa misma fecha<sup>23</sup>. De igual manera, la cifra de dependencia reconocida en este informe (38,9%), es mayor a las publicadas tanto a nivel regional como estatal (alrededor del 2% en ambos casos)<sup>46</sup>.

Finalmente, atendiendo a la distribución por sexos de estos datos, se observa que los porcentajes de hombres con diagnóstico de ET y reconocimiento de discapacidad o dependencia fueron superiores a los observados en mujeres. Además, la proporción de hombres en los grupos de grado de discapacidad más alto fue mayor. No obstante, conviene recordar que dado el reducido tamaño de la población estudiada, estos datos deben ser interpretados con cautela. Además, es reseñable que en el análisis de este trabajo no se ha discriminado en qué medida el grado de discapacidad y dependencia reconocida es atribuible a la ER de estudio.



## 5. Bibliografía

1. Zarranz Imirizaldu JJ. Neurología. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018.
2. Zarranz JJ. Tuberous sclerosis or Bourneville disease: the birth of an eponym. *Neurosciences and History* 2015;3(4):136-146.
3. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Adams y Victor. Principios de neurología. 10ª ed. Ciudad de México: McGrawHill; 2017.
4. Henske EP, Józwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16035.
5. Hallett L, Foster T, Liu Z, Blieden M, Valentim J. Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(8):1571-83.
6. Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;615:125-7.
7. O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet*. 1998;351(9114):1490.
8. Devlin LA, Shepherd CH, Crawford H, Morrison PJ. Tuberous sclerosis complex: clinical features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(6):495-9.
9. Coi A, Santoro M, Pierini A, Marrucci S, Pieroni F, Bianchi F. Prevalence Estimates of Rare Congenital Anomalies by Integrating Two Population-Based Registries in Tuscany, Italy. *Public Health Genomics*. 2017;20(4):229-234.
10. Farach LS, Pearson DA, Woodhouse JP, Schraw JM, Sahin M, Krueger DA, et al. Tuberous Sclerosis Complex Genotypes and Developmental Phenotype. *Pediatr Neurol*. 2019 Mar 13 [Epub ahead of print].
11. Jones AC, Daniells CE, Snell RG, Tachataki M, Idziaszczyk SA, Krawczak M, et al. Molecular genetic and phenotypic analysis reveals differences between TSC1 and TSC2 associated familial and sporadic tuberous sclerosis. *Hum Mol Genet*. 1997 Nov;6(12):2155-61.
12. Au KS, Williams AT, Roach ES, Batchelor L, Sparagana SP, Delgado MR, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med*. 2007 Feb;9(2):88-100.
13. Randle S, Firth HV, Pappo AS, Patterson MC, Dashe JF. Tuberous sclerosis complex: Genetics, clinical features, and diagnosis. In: *UpToDate*, Rose, BD (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2019.
14. Caban C, Khan N, Hasbani DM, Crino PB. Genetics of tuberous sclerosis complex: implications for clinical practice. *Appl Clin Genet*. 2016 Dec 21;10:1-8.
15. Nellist M, Brouwer RW, Kockx CE, van Veghel-Plandsoen M, Withagen-Hermans C, Prins-Bakker L, et al. Targeted Next Generation Sequencing reveals previously unidentified TSC1 and TSC2 mutations. *BMC Med Genet*. 2015 Feb 25;16:10.
16. Crino PB. mTOR: A pathogenic signaling pathway in developmental brain malformations. *Trends Mol Med*. 2011 Dec;17(12):734-42.
17. 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 Oct;49(4):255-65.





18. Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP). Complejo esclerosis tuberosa. GT-CSGP; 2015. [https://www.orpha.net/data/patho/Cpg/es/ComplejoEsclerosisTuberosa\\_ES-es\\_CPG\\_ORPHA805.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Cpg/es/ComplejoEsclerosisTuberosa_ES-es_CPG_ORPHA805.pdf) [Consultado 09/05/2019].
19. Islam MP, Roach ES. Tuberous sclerosis complex. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:97-109.
20. Mira Escolano MP, Cano Candela F, Maceda Roldán LA, Sánchez Escámez A, Seiquer de la Peña C, Serrano Pinto A, et al. Prevalencia de enfermedades raras en la Región de Murcia 2015. [Internet]. Murcia: Consejería de Salud; 2018. [Consultado 09/05/2019]. Disponible en: [http://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar\\_publicacion&id=2638&idsec=88](http://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar_publicacion&id=2638&idsec=88)
21. Estratificación poblacional según la morbilidad, Región de Murcia 2016. Informes sobre el Sistema Regional de Salud 1801. [Internet]. Murcia: Consejería de Sanidad; 2018. [Consultado 09/05/2019]. Disponible en: [http://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar\\_publicacion&id=2582&idsec=88](http://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar_publicacion&id=2582&idsec=88)
22. Orden de 16 de diciembre de 2009 de la Consejería de Sanidad y Consumo por la que se crean y modifican ficheros con datos de carácter personal gestionados por la Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia. (BORM nº 5, de 08/01/2010).
23. Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación (SpainRDR). [Internet]. Proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III. [Consultado 09/05/2019]. Disponible en: <https://spainrdr.isciii.es/es/Paginas/default.aspx>
24. Real Decreto 1971/1999, de 23 de diciembre, de procedimiento para el reconocimiento, declaración y calificación del grado de discapacidad (BOE nº 22, de 26/01/2000).
25. IMSERSO. Base Estatal de Datos de Personas con Valoración del Grado de Discapacidad (Informe a 31/12/2016). [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. 4 de julio de 2018. [Consultado 09/05/2019]. Disponible en: [https://www.imserso.es/InterPresent1/groups/imserso/documents/binario/bdepcd\\_2016.pdf](https://www.imserso.es/InterPresent1/groups/imserso/documents/binario/bdepcd_2016.pdf)
26. Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia (BOE núm. 299, de 15/12/2006).
27. Padrón Municipal de Habitantes 2017 [Internet]. Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM). [Consultado 09/05/2019]. Disponible en: [http://econet.carm.es/web/crem/inicio/-/crem/sicrem/PU\\_padron/p17/Indice1.html](http://econet.carm.es/web/crem/inicio/-/crem/sicrem/PU_padron/p17/Indice1.html)
28. Sampson JR, Scahill SJ, Stephenson JB, Mann L, Connor JM. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J Med Genet*. 1989 Jan;26(1):28-31.
29. Yates JR. Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet*. 2006 Oct;14(10):1065-73.
30. Welin KO, Carlqvist P, Svensson A, Althin R, Eklund E, Rask O. Epilepsy in tuberous sclerosis patients in Sweden - Healthcare utilization, treatment, morbidity, and mortality using national register data. *Seizure*. 2017 Dec;53:4-9.
31. Hong CH, Tu HP, Lin JR, Lee CH. An estimation of the incidence of tuberous sclerosis complex in a nationwide retrospective cohort study (1997-2010). *Br J Dermatol*. 2016 Jun;174(6):1282-9.
32. Pruneda González L, García González E, Argüelles Suárez M, Margolles García P, Margolles Martins M. Enfermedades Raras en Asturias, 1996-2012. [Internet]. Asturias: Consejería de Sanidad; 2014. [Consultado 09/05/2019]. Disponible en: <https://www.astursalud.es/documents/31867/36150/Enfermedades+Raras+en+Asturias.pdf>
33. Cáfaro Rovira M, Marí Marí FJ, Nicolau Riutort A. Informe del Registro poblacional de Enfermedades raras de las Illes Balears. 2010-2015. [Internet]. Islas Baleares: Consejería de Salud; 2018. [Consultado 09/05/2019]. Disponible en:





<https://www.caib.es/sites/epidemiologia/ca/archivopub.do?ctrl=MCRST337ZI177136&id=177136>

34. Oregi Lizarralde LM, Echevarría González de Garibay LJ. Informe del Registro de Enfermedades Raras de Euskadi (RER-CAE). 2017. [Internet]. País Vasco: Departamento de Salud; 2018. [Consultado 09/05/2019]. Disponible en: [http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/registro\\_enfermedades\\_raras/es\\_def/adjuntos/informe-rer-2017.pdf](http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/registro_enfermedades_raras/es_def/adjuntos/informe-rer-2017.pdf)
35. Staley BA, Vail EA, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex: diagnostic challenges, presenting symptoms, and commonly missed signs. *Pediatrics*. 2011 Jan;127(1):e117-25
36. Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, Graf N, von Kries R, Heinrich B, et al. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Jul 17;13(1):117.
37. Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Jan 5;12(1):2.
38. Seibert D, Hong CH, Takeuchi F, Olsen C, Hathaway O, Moss J, et al. Recognition of tuberous sclerosis in adult women: delayed presentation with life-threatening consequences. *Ann Intern Med*. 2011 Jun 21;154(12):806-13, W-294.
39. Papadopoulou A, Dinopoulos A, Koutsodontis G, Pons R, Vorgia P, Koute V, et al. Screening for TSC1 and TSC2 mutations using NGS in Greek children with tuberous sclerosis syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 May;22(3):419-426.
40. Kotulska K, Borkowska J, Mandera M, Roszkowski M, Jurkiewicz E, Grajkowska W, et al. Congenital subependymal giant cell astrocytomas in patients with tuberous sclerosis complex. *Childs Nerv Syst*. 2014 Dec;30(12):2037-42.
41. Consugar MB, Wong WC, Lundquist PA, Rossetti S, Kubly VJ, Walker DL et al. Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. *Kidney Int*. 2008 Dec;74(11):1468-79.
42. Flujo de pacientes entre Áreas de Salud. Implicaciones económico-asistenciales y poblacionales. CMBD-AH, 2016. Informes sobre el Sistema Regional de Salud 1706. [Internet]. Murcia: Consejería Sanidad; 2017. [Consultado 10/05/2019]. Disponible en: [https://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar\\_publicacion&id=2541&idsec=88](https://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar_publicacion&id=2541&idsec=88)
43. Tritton T, Bennett B, Brohan E, Grant L, Cooper A, Fladrowski C, et al. Health utilities and quality of life in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC) who experience epileptic seizures: A web-based survey. *Epilepsy Behav*. 2019 Mar;92:213-220.
44. de Vries PJ, Franz DN, Curatolo P, Nabbout R, Neary M, Herbst F, et al. Measuring Health-Related Quality of Life in Tuberous Sclerosis Complex - Psychometric Evaluation of Three Instruments in Individuals With Refractory Epilepsy. *Front Pharmacol*. 2018 Aug 30;9:964.
45. IMSERSO. Los costes socioeconómicos y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedades raras en España. Año 2012. Proyecto de IMSERSO nº 167/10. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. [Consultado 10/05/2019]. Disponible en: [http://www.imserso.es/InterPresent2/groups/imserso/documents/binario/010\\_167idi.pdf](http://www.imserso.es/InterPresent2/groups/imserso/documents/binario/010_167idi.pdf)
46. IMSERSO. Análisis explicativo de las estadísticas mensuales del sistema para la autonomía y atención a la dependencia. Situación a 31 de diciembre de 2016. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. [Consultado 10/05/2019]. Disponible en: [http://www.imserso.es/InterPresent1/groups/imserso/documents/binario/estsisaad20161231\\_analisis.pdf](http://www.imserso.es/InterPresent1/groups/imserso/documents/binario/estsisaad20161231_analisis.pdf)