

Revista Mexicana de
Medicina Física y Rehabilitación

Volumen
Volume 13

Número
Number 3

Julio-Septiembre
July-September 2001

Artículo:

**Esclerosis tuberosa. Presentación de
un caso y revisión de la literatura**

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Sociedad Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Esclerosis tuberosa. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Dra. María del Carmen Velasco,* Dr. José Luis Chávez Olvera**

RESUMEN

Se presenta un caso de esclerosis tuberosa, cuyo cuadro clínico presenta datos típicos del padecimiento en concordancia a lo publicado en la literatura. Es una enfermedad que tiene un origen autosómico dominante, con alteraciones en los cromosomas 9 y 16. El padecimiento ha sido estudiado en el Reino Unido, los Estados Unidos y Holanda, con grandes avances en su conocimiento. El cuadro clínico es característico y los estudios de laboratorio y de gabinete hacen con precisión el diagnóstico. No así en la forma frustrada o en aquellos casos de afección discreta del síndrome neurodérmitico. La evolución es muy variada, al igual que la sobrevida. Los cuidados médicos y de rehabilitación deberán estar orientados a detectar tempranamente las complicaciones, a la realización de estudios para el manejo de las mismas. No hay manera de prevenirla, aunque con los nuevos avances en genética se vislumbra la posibilidad de tener una oportunidad para un tratamiento más dirigido a la etiopatogenia. El consejo genético es la única manera de prevenir por el momento nuevos casos. Se anotan las recomendaciones generales para el seguimiento de los casos de acuerdo a la edad. Se deben ofrecer a estos casos los beneficios de la Medicina Moderna y de la Medicina de Rehabilitación con todos sus recursos para que tengan una calidad de vida óptima dentro de las limitaciones que permite la historia natural del padecimiento.

Palabras clave: Esclerosis tuberosa, cognitivo, epilepsia, diagnóstico, enfermedad neurocutánea, anomalidades.

ABSTRACT

It's presented a case of Tuberous sclerosis complex, which clinical picture has typical signs of the disease accordance with published literature. It's a disease with dominant autosomic source, with alterations in 9 and 16 chromosomes. This disease has been studied in United States, United Kingdom and Holland, with great advances performed. The clinical picture is typical and laboratory and gabinet evaluations make a precised diagnosis. It's not easy in cases of "forme frustre" or discrete neurodermic syndromes. Evolution is very varied, and surveillance. Medical care and rehabilitation must be oriented to detect complications early, and asses evaluations for opportune management of them. There is not prevention, although new advances in Genetics will become the possibility of having a change por leading ethiopathogenic treatment. Genetic counseling is only way for preventing new cases. General recommendations are noted for following cases according with age. Modern Medicine and Rehabilitation must offer all resources for getting optimal quality of life in spite of the limitations of natural course of this disorder.

Key words: Tuberous sclerosis complex, cognitive, epilepsy, diagnosis, neurocutaneous disease, abnormalities.

INTRODUCCIÓN

Virchow fue el que describió por primera vez los esclerosomas del cerebro en 1860 mientras que Von Recklinghausen había reportado una lesión similar combinada con múltiples tumoraciones miomatosas en el corazón en 1862, pero Bourneville más tarde, entre 1880 y 1900, publica la primera descripción sistemática de la enfermedad y relacionada con las lesiones cerebrales y las de la piel facial. Vogt, en 1890 identifica plenamente la relación de las lesiones y establece la tríada del adenoma sebáceo, epilepsia y déficit cognitivo. El término Epiloia, introducido por Sherlock en 1911, no tuvo aceptación en la comunidad médica.¹ Gó-

mez² publica más información de la enfermedad en 1979, con detalles de la patología, del diagnóstico, del tratamiento y su experiencia personal. Más tarde, Roach^{3,4} en 1992, publica los criterios diagnósticos de lo que él llamó el Complejo de la Esclerosis Tuberosa. En 1998, tanto Gómez como Roach, junto con Northrup^{5,6} establecen en forma definitiva los criterios del diagnóstico de la esclerosis tuberosa (ET). Con los avances actuales en genética y en neuroimagenología, se han ido aclarando más misterios de este trastorno hasta hace poco no bien conocido y que tienden a ser resueltos de una manera más eficaz con los avances de la ciencia moderna.

Se presentará un caso con datos típicos de la ET, cuya discusión permitirá hacer una revisión de la bibliografía publicada sobre el tema, para finalmente emitir conclusiones que nos permitan una mejor comprensión de este padecimiento.

* CRIT Tlalnepantla, Edo. México.

** Jefe de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación del Hospital Central Militar. Lomas de Sotelo, México D. F.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenino de 5 años de edad, con antecedente de un tío paterno que falleció por crisis convulsivas, sin conocerse la causa, cuya madre refiere que la niña tuvo un crecimiento y desarrollo normales hasta la edad de un año y seis meses cuando inicia con la presencia de espasmos flexores en número de 7-10 por día, motivo por el cual es llevada al servicio de urgencias de un hospital de seguridad social en donde ingresa con diagnóstico de crisis convulsivas en estudio, fue manejada con valproato y difenilhidantoína con mejoría de su sintomatología por lo cual es egresada con diagnóstico de síndrome de West.

Dos meses después la niña es nuevamente llevada al servicio de urgencias por presentar crisis convulsivas tónico-clónicas y desviación conjugada de la mirada hacia arriba, las cuales se fueron presentando paulatinamente con más frecuencia, hasta llegar a 30-40 por día, acompañadas de cianosis peribucal y relajación de esfínteres, por lo que es hospitalizada para su estudio en donde se realizan electroencefalograma, electrocardiograma, tomografía axial computarizada de cráneo y se pide interconsulta al servicio de neuropediatría.

Al ser valorada por neuropediatría, se establece diagnóstico de esclerosis tuberosa por encontrar a su exploración física manchas hipocrómicas distribuidas en forma lineal en hemicuerpo izquierdo, en forma de hojas de fresno, en número aproximado de 10 manchas lanceoladas y crisis convulsivas de difícil control; el electroencefalograma mostró actividad epileptógena focal en región frontocentral derecha con hipsarritmia y paroxismos de polipunta y punta onda aguda; el electrocardiograma sin datos patológicos y la tomografía axial computarizada reveló calcificaciones periventriculares y hamartoma (tuberoma) en región frontoparietal derecha.

En la consulta de medicina de rehabilitación, a la exploración física se encuentra preescolar femenino de edad aparente similar a la cronológica, despierta, tranquila, cooperadora, impresiona con adecuado coeficiente intelectual, lenguaje de acuerdo a su edad, con mala alineación de segmentos corporales a expensas de pie equino-varo derecho, manchas hipocrómicas lanceoladas en hemitórax izquierdo y miembro pélvico izquierdo, una mancha café con leche en hemitórax derecho, arcos de movilidad pasivos completos global excepto tobillo derecho en equino a 25° que no reduce a 90° y varo de 30° que reduce a neutro, tono muscular aumentado en forma generalizada en 1 de la escala de Ashworth, trofismo conservado, control volitivo del 90% generalizado excepto tobillo derecho del 20%, reflejos miotáticos presentes y normales, sensibilidad conservada, gateo heterólogo adecuado, posiciones intermedias a parada deficientes, bipedestación asistida por familiares o muebles con apoyo en equi-

no-varo derecho, deambulación asistida por familiar con buen equilibrio estático y dinámico, con adecuadas funciones básicas de manos y funciones bimanuales deficientes, independiente en alimentación, parcialmente independiente en vestido, higiene y traslados (*Figuras 1 y 2*). La tomografía axial computada revela calcificaciones paraventriculares (*Figura 3*).

Se envía para su valoración y tratamiento a neuropediatría, oftalmología, ortopedia, urología, cardiología, terapia física, terapia ocupacional, electroencefalografía, psicología, escuela para padres e integración social.

Oftalmología, cardiología y urología reportan estudios sin datos patológicos: telerradiografía PA de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma y ultrasonido renal; en el electroencefalograma se observó actividad de base lenta en las



Figura 1. Se aprecia mancha hipocrómica característica, como hoja de árbol de fresno.



Figura 2. Cara anterior del muslo izquierdo de la paciente donde se aprecian las manchas hipocrómicas dispuestas linealmente, con forma lanceolada de hoja de fresno.

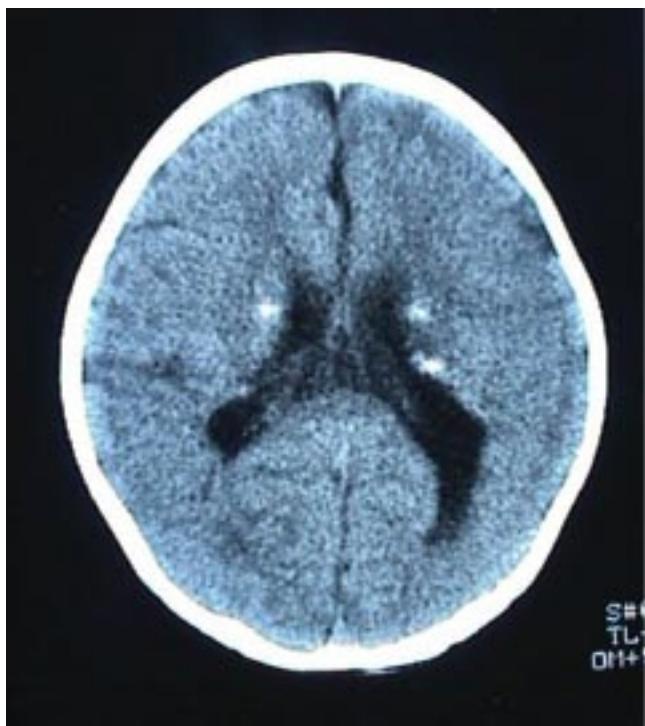


Figura 3. Tomografía axial computarizada donde se aprecian las calcificaciones paraventriculares características de las ET.

bandas theta de alto voltaje, simétrico y asincrónico, no forma adecuadamente los grafoelementos característicos de sueño, poca reactividad ante el estímulo auditivo. Algunos brotes de ondas delta, con puntas ocasionales multifocales, de predominio en región frontal izquierda sin llegar a generalizarse, lo cual es compatible con alteración cortical con actividad irritativa difusa, con tendencia a focalización en la región frontal izquierda.

Para su manejo de las alteraciones musculoesqueléticas estuvo asistiendo a sesiones de ejercicios terapéuticos junto con fluidoterapia e hidroterapia con la finalidad de relajar, estirar y fortalecer el tríceps sural derecho, con lo cual mejoró el acortamiento del tendón de Aquiles a 15 grados. Ha continuado mejorando por lo que se estima que no será necesaria una elongación del tendón de Aquiles que ya estaba programada, al igual que la tendencia al adducto del pie derecho. Se le prescribió férula articulada de polipropileno para tobillo derecho con la finalidad de alinear el segmento y prepararla para la reeducación de la marcha.

Su coeficiente de desarrollo se encontró dentro de límites normales sin evidencia de déficit cognitivo. Controlada por neurología para las crisis convulsivas mediante vigabatrina y clonacepam, sin crisis convulsivas desde hace un año.

En terapia ocupacional se han manejado técnicas de rela-

jación, coordinación visomotriz, ejercicios funcionales bimanuales, con buena evolución ya que puede realizar sus actividades de la vida diaria de alimentación, con asistencia para realizar sus actividades de higiene, vestido y de traslado.

Posteriormente a la valoración de Coeficiente de Desarrollo y habilidades y aptitudes por Psicología, Integración Social logró su ingreso a kinder regular. Se hará un seguimiento del caso conforme a los lineamientos de detección oportuna de las complicaciones que estos casos presentan.

DISCUSIÓN

El caso presentado corresponde a las descripciones clásicas de la ET, ya que se encuentra un síndrome neurodérmico, con epilepsia, alteraciones cutáneas típicas, historia de un familiar fallecido de epilepsia, alteraciones en el EEG, en los estudios de imagen la presencia de alteraciones compatibles con el padecimiento. A pesar de que existe una gran semejanza con los casos descritos en la literatura, es conveniente hacer un repaso de lo que se ha escrito sobre la ET y con lo cual se podrá tener un mejor conocimiento del padecimiento.

La (ET) es una enfermedad congénita de tipo hereditaria la cual tiene una variedad de lesiones, debida a una hipoplásia de células ectodérmicas y mesodérmicas, que aparece en la piel, sistema nervioso, corazón, riñón y otros órganos. Se caracteriza clínicamente por la tríada de adenoma sebáceo, epilepsia y déficit cognitivo.^{7,8}

La prevalencia estimada es de 1 a 10,000 en la población general y una incidencia de 1 por cada 6,000 nacidos vivos. La ET afecta a ambos sexos y a todas las razas y grupos étnicos; ha sido descrita en todas partes del mundo. Hay aproximadamente de 25,000 a 40,000 individuos con ET en los Estados Unidos y alrededor de 1,000,000 en el mundo entero. De tal manera que es el segundo síndrome neurocutáneo más frecuente después de la neurofibromatosis. Afecata a miembros de la misma familia quienes pueden tener una inteligencia normal, o pueden estar severamente afectados con convulsiones de difícil control. Más de la mitad de los casos son atribuidos a una mutación genética, cuya frecuencia se ha calculado de 1:20,000 a 1:50,000.^{8,9}

Se calcula que un 60 por ciento de los casos de ET son causados por mutación espontánea de los genes en el momento de la concepción. El otro 40 por ciento es por herencia ligada a transmisión genética autosómica dominante. No se conoce el mecanismo que causa la mutación espontánea. En individuos afectados por el padecimiento tienen un 50% de posibilidades de transmitir el gen anormal a un hijo.^{10,11} En el presente caso hubo un tío que padeció epilepsia por el lado materno.

La investigación genética ha identificado a dos genes, uno está localizado en el brazo largo del cromosoma 9 y el otro en el cromosoma 16, de tal manera que la enfermedad puede ser

causada por una supresión en esos genes. Uno de éstos, el TSC2, (cromosoma número 16) fue descubierto en 1993 y probablemente afecta a la mitad de las familias con esta enfermedad, mientras que el TSC1, conocido desde 1987 (cromosoma número 9) ha sido estudiado con más retraso.¹²⁻¹⁴

Las lesiones afectan a las células derivadas del ectodermo y también del mesodermo. Los elementos celulares en las lesiones son anormales tanto en número como en tamaño (fibroblastos, mioblastos cardiacos, angioblastos, glioblastos y neuroblastos), y su número es localmente excesivo. Algo parece afectar el proceso proliferativo del desarrollo embriológico, el cual habitualmente está bajo control, en el sentido de que excepcionalmente los crecimientos dan lugar a una transformación maligna. Células altamente especializadas en las lesiones pueden alcanzar un tamaño gigante, las neuronas pueden tener un tamaño 3 ó 4 veces de lo normal. Estos hechos enfatizan el carácter blastomatoso de la ET y sugiere que algún factor inhibitorio del crecimiento está fallando en momentos cruciales de la vida embrionaria y más tarde la hiperplasia y la hipertrofia de células bien diferenciadas.^(1,8,9,15)

El cerebro presenta múltiples anormalidades: ensanchamiento, emblanquecimiento de las circunvoluciones cerebrales, que no se observan en ninguna otra enfermedad. Son las llamadas tuberosidades que da lugar al nombre de la enfermedad. Sobre la superficie del cerebro su anchura es de 5 mm a 2 ó 3 cm. Al corte no se aprecia una demarcación precisa entre la materia blanca y la materia gris y la presencia de depósitos de calcio visibles en la tomografía computada (TC) y en la resonancia magnética (RM) del cráneo.^{2,16} Ocasionalmente los tubérculos producen bloqueos del agujero de Monro y causan hidrocefalia. Los nódulos subependimarios con frecuencia se calcifican y pueden ser apreciados en placas simples de cráneo, pero se aprecian mejor con la TC, cuya presencia es altamente sugestiva de la ET (*Figuras 1 y 2*).

Los pisos de los ventrículos laterales pueden ser infiltrados por masas blancas o de color blando rosado que recuerdan las gotas de las velas encendidas. Cuando se calcifican, se aprecian en las radiografías como unas opacidades curvilíneas que delinean la forma del ventrículo. Raramente, nódulos de tejido anormal se observan en los ganglios basales, tálamo, cerebelo, tallo cerebral y médula espinal.

En la observación microscópica las tuberosidades se ven como filas compuestas por filas intercruzadas de astrocitos fibrosos engrosados (como un astrocitoma, aunque sin la proteína glial fibrilar). En la corteza cerebral y estructuras ganglionares, alteraciones de la arquitectura por la presencia de células anormales, neuronas monstruosas y células gliales, a menudo dificultan la distinción de una de otra y desplazan a las neuronas de tamaño normal y contribuyen a su apariencia caótica. Los depósitos gliomatosis pueden obstruir los forámenes de Monro o el acueducto o el piso del cuarto ventrículo, causando hidrocefalia. La transformación

neoplásica de células gliales anormales no es frecuente, puede llegar a semejar un astrocitoma de células grandes y menos a menudo la de un glioblastoma o un meningioma.

Los tumores malignos raramente ocurren en pacientes con ET, sin embargo, más del 8 por ciento desarrollan astrocitomas subependimarios de células gigantes, muy cerca del agujero de Monro. Los astrocitomas pueden originarse de un nódulo subependimario. Estas lesiones son circunscritas, pueden confundirse con astrocitomas malignos o con el glioblastoma multiforme.

Raramente, los astrocitomas de células gigantes tienen una transformación maligna, son avasculares sin necrosis, y están integrados por una población homogénea de astrocitos bien diferenciados. La progresión a la malignidad está asociada con la aparición de figuras mitóticas y una zona de necrosis.

La función mental se deteriora lentamente aunque puede mantenerse dentro de límites normales. Excepcionalmente hay una debilidad espástica o coreoatetosis leve de las extremidades, en algunos casos hay hidrocefalia de tipo obstructivo. Como en cualquier estado de déficit cognitivo severo, una variedad de peculiaridades motoras no específicas tales como el llanto, balbuceo, movimientos de balanceo estereotipados, movimientos anormales de las manos y de los dedos. Aproximadamente en la mitad de los casos, hay alteraciones afectivas y de la conducta, a menudo de tipo hipercinético o agresivo, además del déficit cognitivo, que a menudo se diagnostica erróneamente con un tipo primario de psicosis. Pueden existir deformidades musculoesqueléticas como resultado de alteraciones del tono, tales como contracturas en flexión, tendencia al pie equino, etc.⁹

La enfermedad afecta muchos órganos además de la piel y cerebro; puede asumir muy diversas formas de presentación, desde la menos severa (“*forme frusté*”), de difícil diagnóstico, la cual no es posible detectar fácilmente y que no se diagnostica con precisión.

La epilepsia en la ET puede presentarse desde el nacimiento con crisis de flexión o salaam.^{1,9,10} Los ataques epilépticos pueden persistir a lo largo de toda la vida, aunque en la edad adulta se pueden convertir en crisis parciales complejas o tónico-clónicas. En un momento, las crisis afectan al 80 por ciento de los pacientes con ET.¹⁷ Las crisis se pueden presentar desde antes de los dos años de edad. La inteligencia es normal en un cuarto de los pacientes con epilepsia, pero todos los pacientes con déficit cognitivo tienen epilepsia. Las crisis pueden ser controladas con la medicación antiepileptica habitual.^{3,5,6,14, 18-22}

La literatura médica contiene numerosos reportes de pacientes en los cuales las funciones mentales están preservadas y que nunca han tenido convulsiones. Gómez^{5,6} y cols. hablan de que la presencia del déficit cognitivo se ha exagerado especialmente en poblaciones hospitalarias.

Las manifestaciones en la piel se observan en aproximadamente el 90 por ciento de los pacientes con ET, las man-

chas congénitas hipomelánicas aparecen antes de cualquier otra lesión dérmica, las cuales adoptan un patrón lineal sobre el tronco o los miembros y el tamaño puede variar desde unos cuantos milímetros a varios centímetros; su configuración es oval, con uno de los extremos redondeado y el otro puntiagudo, con la forma de hojas de fresno, que son apreciadas fácilmente con la lámpara de Wood de rayos ultravioleta, con lo que se demuestra la ausencia de melanoblastos, los cuales normalmente absorben esta luz que está en el rango de los 360 nm de longitud de onda. Estas lesiones pueden hacerse rosadas cuando se frotan y contienen glándulas sudoríparas. Aunque con frecuencia no están presentes en la cara o en la cabeza, hay ocasionalmente un mechón de pelo blanco (poliosis) (*Figuras 1 y 2*).

A la microscopía electrónica se aprecia un número normal o reducido de melanocitos, pero su doparreacción está reducida y los melanosomas son pequeños. Gold y Freeman al igual que Fitzpatrick²³ y colaboradores han enfatizado en la frecuencia de estas lesiones leucodérmicas y de su valor en el diagnóstico de la ET durante la infancia, antes que la apariencia misma de las lesiones cutáneas.

Otras alteraciones dermatológicas típicas, tales como los angiofibromas faciales que se presentan en el 75% de los casos,²⁴ las cuales aparecen antes de los cuatro años de edad²³ y pueden confundirse con acné y pueden requerir de dermoabrasión repetida.

Las lesiones faciales bien desarrolladas (adenomas de Pringle), patognomónicas de la ET, están presentes en el 90 por ciento de los pacientes mayores de 4 años. Típicamente son nódulos de color rojo o rosado con superficie lisa y brillosa, con tendencia a localizarse en los surcos nasolabiales, las mejillas y la barba; algunas veces son angiofibromas. Las glándulas sebáceas están afectadas de manera pasiva. La manifestación más temprana de la angiofibromatosis facial puede ser un ligero eritema sobre las mejillas, la frente, que se intensifica con el llanto. La presencia de grandes placas de tejido conectivo sobre la frente es habitualmente considerada como una forma severa de la ET.

Sobre el tronco, el diagnóstico de una placa con piel con aspecto de piel de gallina, en realidad una placa de fibrosis subepidérmica, se encuentran más a menudo en la región lumbosacra. Aparece como un área plana, ligeramente elevada, de color carne de 1 a 10 cm de diámetro, con apariencia de piel de puerco o de elefante o de piel de naranja.. Otros cambios comunes, no son por sí mismos diagnósticos, e incluyen impresiones fibroepiteliales (fibromas blandos), manchas de café con leche y hemangiomas color vino. Esta lesión se presenta en el 21% de los pacientes con ET² y se inician entre los 2 y los 6 años de edad.

Los fibromas ungueales son pápulas rojas que pueden desplazar y distorsionar el lecho ungual. Estas lesiones se encuentran en el 19% de los pacientes con ET,²⁵ son más frecuentes en

los adolescentes que en los adultos y son específicos de la ET. Otro sitio de afección fibromatosa es el lecho ungual, con fibromas subungueales que aparecen durante la pubertad y se desarrollan conforme aumenta la edad. Los pacientes pueden presentar fibromas sublinguales o perilinguales.

Dentro de las manifestaciones oculares, en la mitad de los casos, se pueden observar en el fondo de ojo placas grises o amarillas (en realidad tumores gliomatosos) en la retina cerca del disco óptico o alejados de él. Van der Hoeve usó el término facoma, término que se ha usado para todas las enfermedades neurocutáneas de esta clase. Las facomatosis son un grupo de enfermedades que afectan piel, sistema nervioso central, vasos sanguíneos y globo ocular. La mayoría de ellas se presentan desde la niñez. En la ET el dato más frecuente fue la hipopigmentación del iris en el 10% de los pacientes. Los facomas retinianos están compuestos principalmente de componentes neuronales y gliales, pero ocasionalmente se agrega tejido fibroso. Para su diagnóstico es necesario un grupo multidisciplinario, incluyendo al oftalmólogo pediatra.²⁶

El facoma retiniano, a menudo llamadas "lesiones en mora", son astrocitomas de la retina. El médico puede sospechar esta lesión cuando hay la ausencia del "reflejo rojo" en el recién nacido. La presencia de dos o más facomas retinianos sugiere altamente la presencia de ET.²⁰ Las lesiones se presentan en el 50 al 75% de los pacientes. Un facoma retiniano tiene la apariencia característica de una gran lesión multinodular con apariencia de frambuesa, la cual se puede confundir con un retinoblastoma, lo que sería indicación de enucleación del ojo. También se pueden observar placas retinianas acróomicas o hematomas, las cuales no producen cambios en la visión.²⁶

Las alteraciones cardíacas son lesiones que pueden ser detectadas por el ecocardiograma, pueden dar lugar a insuficiencia cardíaca en niños por la obstrucción del flujo a uno o a ambos ventrículos, los cuales disminuyen de tamaño con la edad. La mitad de los rhabdomios del corazón se asocian con ET y sí están ubicados en la pared de la aurícula y pueden causar defectos en la conducción.^{27,28}

A nivel del riñón la más común de las lesiones en la ET son los angiomiolipomas (AML), que afectan aproximadamente al 40-80 por ciento de los pacientes. Estos hamartomas tienden a ser múltiples y bilaterales y consisten en la presencia de músculo liso, vasos sanguíneos y tejido adiposo. Los quistes renales, se ven en 25% de los casos, son la segunda lesión más común en la ET.^{29,30} Aunque no hay evidencia que sugiera que la AML sea una lesión premaligna pero cabe la posibilidad de que se transforme en maligna, sobre todo de carcinoma de células renales, a partir de células hiperplásicas como las encontradas en la enfermedad de Hippel-Lindau. Se ha emitido la teoría de que los quistes renales son el resultado de la compresión provocada por los

hamartomas renales con obstrucción de arteriolas, y también se ha observado que los hamartomas solos, sin quistes, están menos asociados a la insuficiencia renal.³¹⁻³³

Las lesiones permanecen silenciosas hasta ser sólo hallazgos de autopsia. Cuando dan sintomatología pueden manifestarse con hematuria, dolor en el flanco o la fosa renal, dolor abdominal, náusea, vómito, fiebre, distensión abdominal y la palpación de una masa. La presencia de daño renal con insuficiencia tienden a ser más frecuentemente encontradas en la actualidad. En 1982, sólo se habían reportado en la literatura siete casos de insuficiencia renal crónica asociada a ET; en 1991, ya se habían agregado veintidós casos nuevos. Lo cual se explica por el mejor manejo médico y la mayor sobrevida de los casos. La mortalidad era de 40 por ciento antes de los cinco años, y de 75 por ciento a la edad de veinte años, aparejado al mejor control de las crisis convulsivas.

Los quistes renales pueden presentarse en los niños con ET mientras que los angiomiolipomas renales pueden presentarse en los adultos. La insuficiencia renal y la hemorragia de los angiomiolipomas pueden causar la muerte.³⁴ El dolor es el síntoma más frecuente de estas lesiones. Un angiomiolipoma mayor a 3.5 a 4 cm de diámetro debe ser evaluado por angiografía para su manejo. Si es de un diámetro menor pero está produciendo síntomas, se debe también evaluar con angiografía. Los angiomiolipomas sangrantes pueden provocar un shock hipovolémico, por lo que los pacientes con ET deben ser valorados periódicamente con ultrasonido renal, cada año a cada tres años. Si el angiomiolipoma crece o está siendo sintomático se debe valorar una embolización o una nefrectomía total o parcial.³⁵⁻³⁷

Algunos expertos recomiendan una TC o ultrasonido renal cada seis meses en las lesiones renales de más de 3.5 a 4 cm de diámetro. Una TC o un ultrasonido renal se recomienda cada año en pacientes asintomáticos con lesiones de menos de 3.5 a 4 cm de diámetro.^{35,38-40} Una incidencia ligeramente aumentada de carcinomas de células renales se ha observado en pacientes con ET, donde el carcinoma de células renales estuvo presente en dos de once pacientes con ET y que fallecieron por enfermedad renal.

En México se han publicado casos de AML asociados a ET y de su manejo exitoso en un caso de paciente joven que se manejó con nefrectomía y otro caso en una mujer embarazada con la misma cirugía y con la recomendación de no embarazarse por el peligro de sangrado.⁴¹⁻⁴⁴

Dentro de las manifestaciones de la ET en el pulmón, la linfoangiomiomatosis (LAM) ocurre en menos del uno por ciento en casi exclusivamente pacientes del sexo femenino con ET. Se deben tomar radiografías del tórax a intervalos regulares a los pacientes con ET y revisar la función respiratoria con pruebas funcionales. Se le ha considerado como una forma frustrada de la ET.⁴⁵

La LAM es una rara enfermedad que resulta de la proliferación benigna de músculo liso en el pulmón y otros órganos. Los análisis morfológicos de los pulmones muestran múltiples lesiones de tipo quístico que miden unos cuantos milímetros de diámetro. Los pacientes con enfermedad avanzada pueden presentar cambios quísticos y aspecto de panal de abeja en sus pulmones, que orientan a un cuadro mixto de enfermedad intersticial y obstructiva. Las complicaciones incluyen al neumotórax, el quilotórax y la hemoptisis. Es a menudo fatal y se ha observado que puede responder a la administración de progesterona y/o la ooforectomía. Debido al hecho que son las mujeres en edad reproductiva las principalmente afectadas, se supone que hay un efecto hormonal, más aún que se han encontrado receptores de estrógeno en las lesiones, por lo que se ha observado que el tamoxifeno ha sido probado en procesos de lenta evolución con efectos benéficos. Dado que los estrógenos son excretados por el riñón en forma de esteroides sulfatados, ante la presencia de insuficiencia renal, el nivel de los estrógenos séricos aumenta y puede acelerar las alteraciones de la LAM.⁴³ Por otro lado, la mayor sobrevida de los casos de ET ha permitido observar la asociación de LAM con daño renal. El trasplante de pulmón puede llegar a ser necesario en casos de enfermedad severa. Con respecto al tratamiento de la LAM hasta el momento no se puede ofrecer nada en el aspecto preventivo más que el consejo genético.⁴⁶

Para realizar el diagnóstico de la ET no hay una prueba precisa para su detección. Solamente los datos clínicos de los órganos afectados pueden dar una idea de si el paciente es portador del padecimiento. El diagnóstico no es difícil en los pacientes con manifestaciones claras del padecimiento. Sin embargo, se debe ser más acucioso en las formas leves y moderadas de la ET. En estos casos hay que contemplar la indicación de ultrasonido renal y cardíaco, TC, RM y la confirmación histológica de las lesiones, etc.^{47,48} El uso de la lámpara de Wood para explorar las lesiones hipopigmentadas.⁶

Otras exploraciones para apoyar el diagnóstico de base para el seguimiento del caso, deberán realizarse después, entre los cuales se incluyen aquellos estudios para detectar anomalías congénitas, la búsqueda intencionada de lesiones cutáneas características y su seguimiento, realizar una historia familiar, explorar el cerebro con TC o RM,²⁰ interconsultas con el neurólogo, cardiólogo, oftalmólogo, urólogo, genetista, psicólogo, participación del paciente y su familia en grupos de apoyo, desde antes de que el paciente cumpla 3 años, etc.

No hay paralelismo entre la severidad de la epilepsia, el déficit mental y de las alteraciones cutáneas, lo cual ha sido observado por muchos médicos que han tenido experiencia con la ET. Algunos pacientes tienen convulsiones recurrentes con una función mental normal, mientras que en otros, lesiones cutáneas o un facoma retiniano pueden sugerir el

diagnóstico de una persona mentalmente normal con pocas convulsiones. En tales casos, el reconocimiento de la ET puede pasar desapercibido aun a neurólogos y dermatólogos con experiencia.

Por regla general, el inicio temprano de las convulsiones puede preceder al déficit cognitivo. Gómez y sus colaboradores^{5,6} han sugerido que las convulsiones dañan al cerebro, en lo cual todo mundo está de acuerdo, sin embargo, más bien, tanto la epilepsia como el déficit cognitivo son el resultado de una afección creciente del cerebro por las lesiones de la ET.

Cuando se conjuntan las convulsiones, el déficit cognitivo y las alteraciones dermatológicas, el diagnóstico es relativamente fácil. Es en el estadio temprano y la *forme frusté* cuando hay dificultad, es cuando la experiencia del clínico da la oportunidad de un diagnóstico temprano. La epilepsia, por ejemplo los espasmos en flexión en la infancia y el retraso en el desarrollo psicomotor no significa que exista una ET, puesto que se pueden presentar en muchos padecimientos. Es en estos casos en los que hay que ahondar en los antecedentes familiares de epilepsia o déficit cognitivo, si no es determinante, la presencia de las lesiones epiteliales como las manchas en forma de hojas de fresno hipomeláni- cas, el adenoma sebáceo, las alteraciones del tejido subcutáneo en forma de placas, los facomas de la retina, los fibromas subungueales o gingivales, son sugestivas de ET. El adenoma sebáceo puede presentarse solo y se puede confundir con un acné vulgar en el adolescente. La historia de epilepsia y la demostración de alteración en las funciones mentales son de ayuda, pero no es un requisito para el diagnóstico de la ET.^{5,6,49,50}

Las manifestaciones dermatológicas pueden ser las únicas claves para el médico familiar para el diagnóstico del trastorno, además la presencia de convulsiones desde la infancia y el déficit cognitivo. Los signos característicos de la ET pueden variar ampliamente en severidad y pueden incluir manchas hipopigmentadas en forma de hojas de fresno, placas fibrosas en la frente, angiofibromas en la cara (adenoma sebáceo), placas de piel con aspecto de cáscara de naranja en la espalda baja y fibromas en las uñas. La TC o la RM pueden revelar nódulos subependimarios o "tubérculos" corticales en el cerebro. Las lesiones asociadas a nivel del corazón, la retina, los pulmones y los riñones pueden incrementar la morbilidad y la mortalidad. El consejo genético es útil pero es de uso limitado por la diferente expresión genética y la frecuencia de las mutaciones genéticas que causan esta enfermedad.²⁶

Por ejemplo los tumores cerebrales son los que provocan la epilepsia y el déficit cognitivo. El complejo sindromático es extremadamente variable. Se estima que el 80 por ciento de los casos presentan epilepsia; 15% tienen déficit cognitivo y de éstos, el 25% tienen autismo; el 18% tienen alguna manifestación cutánea como son las placas blanquecinas,

tumores faciales o placas de engrosamiento de la piel. El 60% tienen afección renal y el 3% tienen afectados los pulmones. El 18% tienen tumoraciones oculares y ya en la edad adulta tienen caries dental. Otros órganos como el hígado, páncreas, pulmones y el esqueleto son menos afectados.

Los estudios más útiles son la TC y la RM. Las calcificaciones periventriculares se ven de preferencia en la CT, mientras que la RM es más sensible para detectar las lesiones corticales. Un aspecto que desconcierta es la ausencia de edema en el tejido circundante. Un aumento en el número de las lesiones corticales demostradas en la RM habitualmente se correlaciona con un incremento en las alteraciones de las funciones nerviosas.^{3,4,6,51,52}

Los criterios diagnósticos para la ET han sido revisados recientemente en una conferencia para su consenso.⁶ El diagnóstico del trastorno requiere de la presencia ya sea de dos de las características mayores o uno de los mayores con dos menores. Los pacientes con uno de los criterios mayores más uno de los menores posiblemente tenga ET. La ET puede sospecharse en pacientes que tienen un criterio mayor o dos o más menores:

Criterios mayores:

1. Angiofibromas faciales o placa en la frente.
2. Fibromas no traumáticos ungueales o periungueales.
3. Manchas hipomelánicas (más de tres).
4. Placa de piel de naranja (nevus de tejido conectivo).
5. Hamartomas nodulares múltiples retinianos.
6. Tuberosidades corticales.
7. Nódulo subependimario.
8. Astrocytoma subependimario de células gigantes.
9. Rabdomioma cardiaco, único o múltiple.
10. Linfoangiomatosis pulmonar.
11. Angiomolipoma renal.

Criterios menores:

1. Caries dentales múltiples del esmalte.
2. Pólipo rectal hamartomatoso.
3. Quistes óseos.
4. Migración de la sustancia blanca cerebral de las líneas a, d, e.
5. Fibromas gingivales.
6. Hamartoma no renal.
7. Placa acrómica retiniana.
8. Lesiones cutáneas en "confeti".
9. Múltiples quistes renales.

ET definida: dos criterios mayores o uno mayor con dos criterios menores.

ET probable: un criterio mayor y un criterio menor.

ET posible: ya sea un sólo criterio mayor o dos criterios menores.

- a. Cuando hay displasia cortical cerebral y migración de la materia blanca de las vías conjuntamente, se debe considerar como una característica y no dos criterios de ET.
- b. Cuando coexisten linfoangiomiomatosis y angiolipomas renales, deberán considerarse otras características de la ET antes de realizar el diagnóstico definitivo.
- c. Se sugiere la confirmación histológica.
- d. La confirmación imagenológica es suficiente.
- e. Un panelista sugirió que tres o más líneas radiales de migración de sustancia blanca constituye un criterio mayor.

El curso de la enfermedad desde el nacimiento, el diagnóstico tiene que ser hecho con CT en los neonatos, pero en un 75 por ciento de los casos los pacientes han sido evaluados y considerados como normales, por lo que hay que tener presente la presencia de la enfermedad o de epilepsia o de retardo en el desarrollo psicomotor en los antecedentes familiares. Sin embargo, la presencia de convulsiones y déficit cognitivo se hacen más aparentes entre los 2 y los 3 años. La presencia de alteraciones cutáneas faciales, el llamado adenoma sebáceo, aparece más tarde, entre los 4 y los 10 años y de evolución progresiva. Conforme los años pasan, las convulsiones cambian en su patrón de presentación, en los dos primeros años son del tipo espasmo en flexión, con mioclonias en flexión e hipsarritmia. Las descargas irregulares disrrítmicas o de espigas de alto voltaje y ondas lentas en el EEG son las anomalías más comunes. Alrededor del 25 por ciento de los pacientes con ET presentan el espasmo en flexión. Más tarde, las convulsiones cambian a ataques más típicos de convulsiones generalizadas y ataques psicomotores o un atípico pequeño mal. En cualquiera de los tipos de convulsiones, pueden ser breves, especialmente si el paciente está recibiendo medicación anticonvulsiva. Las crisis son siempre un índice de que hay una lesión cerebral con anomalías nerviosas focales, pero no están en relación con la extensión de las lesiones.⁵¹

La evolución lenta de la enfermedad, una vez detectada, no puede ser alterada. La terapia anticonvulsiva puede ser eficaz y es permanente. La ACTH suprime los espasmos flexores y tiende a normalizar el EEG anormal. No es de utilidad el intento de extirpación de los tumores, aún en pacientes severamente afectados. Sin embargo, hay pacientes que no tienen deterioro de su aspecto mental y pueden beneficiarse con la dermabrasión de las lesiones faciales, con la advertencia de que pueden recidivar. Mientras que los neurocirujanos pueden realizar extirpaciones de los tumores cerebrales que den lugar a una epilepsia incontrolable o hacer derivaciones ventriculares en pacientes con incremento de la presión intracraneana.⁵²

En general, la enfermedad avanza tan lentamente que se puede decir que no tiene progresión o se ha estancado su

progresión. En los casos severos, el 30 por ciento aproximadamente muere antes de los 5 años y el 50 al 75 por ciento antes de alcanzar la edad adulta. El empeoramiento se aprecia en la esfera mental. El status epiléptico provocaba muchas de las muertes en el pasado, en la actualidad se ha mejorado la terapia anticonvulsivante. Las neoplasias también son causa de mortalidad, sobre todo por la malignización de los gliomas que surgen de las zonas estriatotálámicas. El consejo genético puede ayudar a reducir la transmisión de la ET, más si en la familia se presenta con frecuencia el síndrome neurocutáneo, hay un 50% de posibilidades de que un nuevo miembro nazca con el padecimiento. No se conoce la curación, se hace un manejo sintomático de los síntomas y de las alteraciones que se vayan presentando.

Las personas con la forma intermedia de ET pueden tener una vida sin pérdida de la función. Otros, con incapacidad severa, con epilepsia, infecciones, tumores, afección renal o complicaciones pulmonares que causan gran mortalidad. La clásica tríada de convulsiones, déficit cognitivo y angiofibromas se presenta únicamente en personas con ET severa.

No hay un tratamiento específico para la ET. El tratamiento está orientado al manejo de los síntomas. La medición antiepiléptica para el control de las convulsiones, lo cual puede ser difícil. Escolaridad especial o de cuidados de custodia que va a ser determinado por la severidad del déficit cognitivo. El adenoma sebáceo de la cara puede ser manejado con laserterapia. Estas lesiones tienden a recurrir y se deben repetir los tratamientos.^{3,4,6,27,51} El manejo por parte del equipo de rehabilitación, con la participación del médico de rehabilitación, quien realiza el seguimiento y el progreso del caso, junto con el terapista físico, terapista ocupacional, terapista del lenguaje, psicólogo, el maestro de educación especial, el orientador vocacional, ortopista, etc., equipo al cual hay que agregar a los médicos especialistas que a su vez están pendientes de la evolución del caso, con la revisión periódica del caso para detectar tempranamente las complicaciones y dar el tratamiento oportuno de las mismas.

El pronóstico de los niños con mínima afección evolucionan bien. Los niños con déficit cognitivo profundo o con epilepsia incontrolable responden pobremente.

Las complicaciones tales como el déficit cognitivo severo, tumores cerebrales (astrocitoma), convulsiones incontrolables, rabdomioma del corazón, sangrado de los angiofibromas renales, etc., con complicaciones que ponen en peligro la vida del paciente y requieren de una participación multidisciplinaria y de recursos hospitalarios médico-quirúrgicos de avanzada para su correcto control.

Dentro de la prevención de nuevos casos, el consejo genético se recomienda en la pareja con antecedente de una historia familiar con ET. El diagnóstico prenatal no es posible aún con los recursos médicos actuales,⁴⁷ aunque el ultra-

sonido prenatal pudiera aportar un avance en tal sentido. La ET puede aparecer con una nueva mutación, por lo que en estos casos no existe la posibilidad de prevención alguna.

Por todo lo ya referido, se concluye que el caso presentando corresponde a una ET, de posible origen hereditario, cuya severidad es moderada, sin afección importante a la esfera mental, que ha producido una discapacidad para sus actividades escolares, que amerita de un seguimiento estrecho por parte del equipo multidisciplinario de rehabilitación.

Ante lo ya mencionado, los expertos sugieren el siguiente plan de seguimiento:

Seguimiento en todas las edades:

- Revisión periódica, análisis de los signos y los síntomas,
- Observación de los cambios y su magnitud, mantener el seguimiento por los especialistas consultados.
- Solicitar las RM y las TC cuando sea necesario,
- Solicitar las biopsias que se requieran, control urológico con TC, US renales, si es necesario centelleografía renal, etc.,
- Monitorización de las crisis convulsivas por el neurólogo, valorar cirugía para la epilepsia y el implante vagal en caso de crisis refractarias al manejo medicamentoso, etc.
- Valoración por cirujanos cuando se requiera.
- Monitorización de la presión arterial,

Niñez: (1 a 13 años):

- Monitorización de los angiofibromas faciales, desde la edad de 4 a 5 años.
- Monitorización de la función renal usando la creatinina sérica cada tres años; tomar un ultrasonido renal cuando sea necesario.
- Cuidado dental.
- Referir a terapia del lenguaje si es necesario.
- Referir a evaluación psiquiátrica y del comportamiento si es necesario.
- Referir a terapia física y a terapia ocupacional si es necesario.
- Monitorizar el progreso escolar.
- Referir a un programa de educación especial cuando sea apropiado.

Adolescencia y edad adulta (13 años o más)

- Monitorizar los fibromas periungueales y subungueales.
- Tomar telerradiografía PA del tórax, TC, RM en mujeres en la pubertad para detectar signos pulmonares.
- Discutir la posibilidad de la resección quirúrgica de los angiofibromas faciales o de los fibromas subungueales, ya sea por dermabrasión o por laserterapia.
- Discutir los aspectos educacionales o vocacionales así como las necesidades básicas a largo plazo cuando sea necesario.

CONCLUSIÓN

Se presenta un caso de ET, se hace una discusión del cuadro clínico que presentó el caso, en relación a lo publicado en la literatura. Se concluye que es una enfermedad que tiene un origen autosómico dominante, con alteraciones en los cromosomas 9 y 16. El cuadro clínico es característico y los estudios de laboratorio y de gabinete hacen con precisión el diagnóstico. No así en la forma frustrada o en aquellos casos de afección discreta del síndrome neurodérmino. La evolución es muy variada, al igual que la sobrevida. Los cuidados médicos y de rehabilitación deberán estar orientados a detectar tempranamente las complicaciones, a la realización de estudios para el manejo oportuno de las mismas. No hay manera de prevenirla, aunque con los nuevos avances en genética se vislumbra la posibilidad de tener una oportunidad para un tratamiento más dirigido a la etiopatogenia. El consejo genético es la única manera de prevenir por el momento nuevos casos. Se anotan los lineamientos que expertos en ET han sugerido para el seguimiento de los casos.

REFERENCIAS

1. Adams RD, Victor M. Developmental diseases of the nervous system. In: *Principles of Neurology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill. 1997: 1027-30.
2. Houser OW, McLeod RA. Roentgenographic experience at the Mayo Clinic. In: Gomez MR, ed. *Tuberous sclerosis*. New York: Raven, 1979: 27-53.
3. Roach IS, Smith M, Huttenlocher P. Diagnostic criteria: tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 1992; 7: 221-4.
4. Roach, E. Neurocutaneous Syndromes. *Pediatric Clinics of North America*. 1992; 36: 4: 591-620.
5. Gomez MR. History of the tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 1995: 17 Suppl:55-7.
6. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998; 13: 624-8.
7. Mizuguchi M, Kato M, Yamanouchi H, Ikeda K, Takashima S. Loss of tuberin from cerebral tissues with tuberous sclerosis and astrocytoma. *Ann Neurol* 1996; 40: 941-4.
8. Bradley W. Neurology in Clinical Practice: Principles of Diagnosis and Management. Boston. Butterworth-Heinemann 1991: 1327-1342.
9. Wyngaarden J. *Cecil Textbook of Medicine*. 19th ed. Philadelphia. W.B. Saunders Co. 1992: 2143.
10. Lyon G, Evrard PH. *Neuropediatria*. 1ª. Edición en español. Barcelona. Editorial Masson. 1990; 323-35.
11. Haslam RH. Neurocutaneous syndromes. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. Philadelphia. Saunders. 1996: 1707.
12. Marjor TJ. TSC1 gene. *Science* 1997. 277: 805-808.
13. Wolf HK, Normann S, Green AJ, von Bakel I, Blumcke I, Pietsch T, Wiestler OD, von Deimling A. Tuberous sclerosis-like lesions in epileptogenic human neocortex lack allelic loss at the TSC1 and TSC2 regions. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997; 93: 93-6.
14. The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993; 75: 1305-1315.

15. Provenzale J, Deluca S. Tuberous Sclerosis. *American Family Physician* 1991; 43: 2; 470-472.
16. Griffiths PD, Martland TR. Tuberous sclerosis complex: the role of neuroradiology. *Neuropediatrics* 1997; 28: 244-52.
17. Katogal P. Epilepsy in the setting of neurocutaneous syndromes. In: Wyllie E. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. 2d ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 646-53.
18. Shepherd CW, Stephenson JB. Seizures and intellectual disability associated with tuberous sclerosis complex in the west of Scotland. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 766-74.
19. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. Morbidity associated with tuberous sclerosis: a population study (see comments). *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 146-55.
20. Osborne JP. Diagnosis of tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1423-5.
21. Gutowski NJ, Murphy RP. Late onset epilepsy in undiagnosed tuberous sclerosis. *Postgrad Med J* 1992; 68(806): 970-1.
22. Seri S. Frontal Lobe Epilepsy Associated with Tuberous Sclerosis: Electroencephalographic-Magnetic Resonance Imaging Fusion. *Journal of Child Neurology* 1998; 13 (1): 33-38.
23. Thomas FB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Neurocutaneous diseases. In: Fitzpatrick TB, ed. *Dermatology in general medicine*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1993: 2255-9.
24. Kwiatkowski DJ, Short MP. Tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 348-54.
25. Hurst JS, Wilcoski S. Recognizing an index case of tuberous sclerosis. *Am Fam Physician* 2000; 61: 703-8,710.
26. López-Rodríguez E, Fernández-Alvarez H, Ordaz-Favila JC. Manifestaciones oftalmológicas de las facomatosis en niños. *Rev Mex Oftalmol* 1998; 72(6): 302-306.
27. Weig SG, Pollack P. Carbamazepine-induced heart block in a child with tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma: implications for evaluation and follow-up (see comments). *Ann Neurol* 1993; 34: 617-9.
28. Bordarier C, Lellouch-Tubiana A, Robain O. Cardiac rhabdomyoma and tuberous sclerosis in three fetuses: a neuropathological study. *Brain Dev* 1994; 16: 467-71.
29. Thelmo WL, Lefkowitz M, Seemayer TA. Renal failure secondary to angiomyolipoma. Case of Forme-Fruste tuberous sclerosis. *Urology* 1978; 11(4): 389-92.
30. Va Baal JG, Fleury P, Brummelkamp WH. Tuberous sclerosis and the relation with renal angiomyolipoma. A genetic study on clinical aspects. *Clin Genetics* 1989; 35: 167.
31. Manno C, Claudatus J, La Raia E, Savino L, Schena FP. Chronic Renal Failure for Bilateral Spontaneous Kidney Rupture in a Case of Tuberous Sclerosis. *Am J Nephrol* 1991; 11: 416-21.
32. Okada R, Platt M, Fleishman J. Chronic renal failure in patients with tuberous sclerosis: association with renal cysts. *Nephron* 1982; 30: 85-88.
33. Stillwell TJ, Gomez M, Kelalis PP. Renal lesions in tuberous sclerosis. *J Urol* 1987; 138: 477.
34. Jones JC, Montoya SF, Jonnson JW. Tuberous sclerosis presenting as chronic renal failure. *South Med J* 1980; 73(5): 551-4.
35. Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, Marshall FF. The management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1986; 135: 1121-4.
36. Bardot S, Montie J. Renal Angiomyolipoma: Current Concepts of Diagnosis and Management. *AUA Update Series* 1992; 11(39): 306-311.
37. Hartweit F, Halleraker B. Diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma (based on 15 cases). *Eur Urol* 1980; 6: 69.
38. Murphy SC, Velázquez MRF, González PF et al. Esclerosis tuberosa y embarazo. Informe de un caso. *Rev Mex Urol* 1995; 55(5): 95-98.
39. Ricardez EA, Zonana FE, Pámanes OA et al. Hematoma retroperitoneal espontáneo, por angiomiolipoma bilateral en una paciente con esclerosis tuberosa. *Rev Mex Urol* 1996; 56(3): 124-130.
40. Farrow GM, Harrison EG Jr., Utz DC, Jones DR. Renal Angiomyolipoma: Clinicopathologic Study of 32 Cases. *Cancer* 1968; 22: 564.
41. Lynne CM, Carrion HM, Bakshandeh K, Nadji M, Russel E, Politano VA. Renal Angiomyolipoma; polycystic kidney, and renal cell carcinoma in patient with tuberous sclerosis. *Urology* 1979; 14(2): 174-6.
42. O'Callaghan T, Edwards J, Tobin M, et al. Tuberous sclerosis with striking renal involvement in a family. *Arch Int Med* 1975; 135: 1082-87.
43. Brisman J, Andrew J, Kirsch JA, Taylor BD, Birch HH, Kaplan SA. Pulmonary Lymphangiomyomatosis in Tuberous Sclerosis: Association with Chronic Renal Failure P&S Medical Review 199;2: 21-22.
44. Bongers, V. The Value of Renal Scintigraphy in the Conservative Management of a Patient with Tuberous Sclerosis. *Clinical Nuclear Medicine* 1997; 22 (3): 176-178.
45. Luna C, Gene R. Pulmonary lymphangiomyomatosis associated with tuberous sclerosis. *Chest* 1985; 88: 473-75.
46. Simonoff E. Genetic counseling in autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 447-56.
47. Werner, H. Prenatal Diagnosis of Tuberous Sclerosis: Use of Magnetic Resonance Imaging and Its Implications for Prognosis. *Prenatal Diagnosis* 1994; 14 (12): 1151-1154.
48. Zvulunov A. Neurocutaneous Syndromes Associated with Pigmentary Skin Lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1995; 32 (6): 915-935.
49. Korf BR. Neurocutaneous syndromes: neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2, and tuberous sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 131-6.
50. Clarke A, Cook P, Osborne JP. Cranial computed tomographic findings in tuberous sclerosis are not affected by sex. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 139-45.
51. Lago P, Boniver C, Casara GL, Laverda AM, Fiore A, Salvadori S, Carollo C, Saia OS. Neonatal tuberous sclerosis presenting with intractable seizures. *Brain Dev* 1994; 16: 257-9.
52. Avellino AM, Berger MS, Rostomily RC, Shaw CM, Ojemann GA. Surgical management and seizure outcome in patients with tuberous sclerosis. *J Neurosurg* 1997; 87: 391-6.