

Esclerosis tuberosa

Felipe Padilla-Vázquez¹, Rafael Mendizábal-Guerra¹, Arturo Ayala Arcipreste¹, Rubén Acosta-Garces¹, Gustavo Melo-Guzmán², Ivonne Rosas-Mora³

RESUMEN

La esclerosis tuberosa fue reportada en 1880 por Desire Maloire Bourneville. La asociación entre lesiones cerebrales, renales, cardíacas y dermatológicas fue reconocida en 1905, formando así la triada de Vogt: epilepsia, retraso mental y adenoma sebáceo. El 85% de niños y adolescentes con esclerosis tuberosa presentan complicaciones del sistema nervioso central (SNC), en las que incluyen epilepsia, trastornos cognitivos, cambios del comportamiento y autismo. Generan también lesiones cerebrales como *tubers* corticales, nódulos subependimarios, astrocitomas subependimarios y anomalías de la sustancia blanca. La esclerosis tuberosa, es una enfermedad genética, autosómica dominante, con defectos en la producción de hamartina (TSC1) en el *locus* del cromosoma 9, y de tuberina (TSC2) en el *locus* del cromosoma 16, estas tienen un efecto inhibitor en las células de crecimiento. En el siguiente artículo, se reportan 3 pacientes con esclerosis tuberosa, y posteriormente se realiza la revisión de tal patología.

Palabras clave: esclerosis tuberosa, astrocitoma subependimario, Bourneville, hamartina.

Tuberous sclerosis

ABSTRACT

The first descriptions of tuberous sclerosis were reported in 1880 by Desire Maloire Bourneville, who determines thereafter the descriptions of the cerebral pathology and the neurologic signs. It was until the beginnings of the XX century that were acquired more image and clinic information about the tuberous sclerosis. The association of cerebral, renal, cardiac and dermatologic damages was recognized in 1905, making that way the Vogt *triads*, that consists of epilepsy, cognitive alterations and behavior changes. They generate cerebral disorders like cortical tubers, subependimariou nodules, subependimariou astrocytoms and white substance anomalies. The tuberous sclerosis is a genetic disease, with defects in the production of hamartin (TSC1) in the locus of chromosome 9, and of tuberin (TSC2) in the locus of chromosome 16. The hamartin and tuberin have an inhibitor effect in the growing cells. We reported 3 cases with tuberous sclerosis, a 7 years boy who has uniquely sebaceous adenomas and subependimaria astrocytoma, a 31 years old woman who presents sebaceous adenomas, large evolution seizures and subependimariou astrocytoma, and 35 year old man who presents seizures, sebaceous adenom and psychomotor deficit.

Key words: tuberous sclerosis, subependimary astrocytoma, Bourneville, hamartin.

Las características de las lesiones en piel se describieron por primera vez en 1835, por Pierre Francois Olive, el cual publica un atlas de ilustraciones en donde reporta un caso con múltiples pápulas eritematosas *angiofibromas faciales* los cuales se denominaron erróneamente adenomas sebáceos.

El 25 de marzo de 1862, Friedrich Daniel Von Recklinghausen, presenta en la Sociedad de Obstetricia de Berlín los hallazgos patológicos de un neonato quien fallece a las pocas horas de nacimiento en donde encontró lesiones cardíacas y escleróticas en el encéfalo sin hacer la asociación de estas dos patologías.

Las primeras descripciones de esclerosis tuberosa cerebral fueron reportadas en 1880 por Desire Maloie Bourneville, quien determinó después las descripciones de la patología cerebral y signos neurológicos. Fue hasta inicios del siglo XX en que se obtuvo más información imagenológica y clínica sobre la esclerosis tuberosa. La asociación entre lesiones cerebrales, renales, cardíacas y dermatológicas fue reconocida en 1905, formando así la triada de Vogt, la cual consiste en epilepsia, retraso mental y adenoma sebáceo. Cerca del 85 % de niños y adolescentes con esclerosis tuberosa presentan complicaciones del sistema nervioso central, en las que incluyen epilepsia, trastornos cognitivos, cambios del comportamiento, autismo, que generan también lesiones cerebrales como tubers corticales, nódulos subependimarios, tumores de células gigantes subependimarias y anomalías de la sustancia blanca. La esclerosis tuberosa, es una enfermedad genética, autosómica dominante, con defectos en la producción de hamartina (TSC1) en el *locus* del cromosoma 9, y de tuberina (TSC2) en el *locus* del cromosoma 16. La hamartina y tuberina, tienen un efecto inhibitor en las células de crecimiento.

La esclerosis tuberosa genera defectos en el citoesqueleto celular, con alteraciones en la adhesión celular, procesos de crecimiento y migración celular.

Presentación de casos

Caso 1: masculino de 7 años de edad, quien presenta cefalea, de tipo opresiva, generalizada, asociada con vómito, náuseas, amaurosis bilateral transitoria e incapacidad para la marcha. A la exploración física, con IQ dentro de rangos normales, hay presencia de pápulas rojizas en dorso nasal y en región paranasal de 0.2 a 0.3 cm, en cuello presenta 2 lesiones de 0.5 cm, rojizas, supraclaviculares derechas. En región torácica, se observa una lesión hipocrómica con bordes regulares, sin elevaciones. En la exploración cardiológica se encuentra soplo holosistólico, con foco mitral. Abdomén se encuentra con lesión hipocrómica de 2.4 x 3 cm, paraumbilical izquierda. En extremidad inferior derecha con lesión hiperocrómica en región pretibial, lineal, de 12 x 6 cm.

Neurológicamente, funciones mentales adecuadas para su edad, desarrollo psicomotor normal. Fondo de ojo se encuentra con papiledema, se observa en retina izquierda lesión con bordes elevados, amarillenta, compatible con hamartoma, con macula y disco óptico normal, ausencia de pulso venoso, relación arteria vena 1:2 bilateral, resto de nervios craneales sin alteraciones.

Se realizan posteriormente estudio de ecocardiograma, tomografía computada de abdomen descartando otras lesiones cardíacas, renales, entre otros figura 1, 2 y 3.



Figura 1. Pápulas rojizas en dorso nasal y en región paranasal de 0.2 a 0.3 mm.

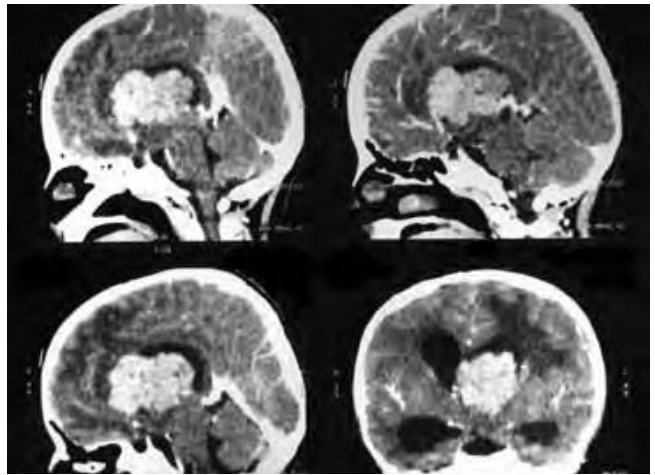


Figura 2. TAC de cráneo en donde se observa astrocitoma subependimario con invasión intraventricular y obstrucción del sistema ventricular.

Se realiza resección tumoral por vía transcallosa anterior con resultado histopatológico de astrocitoma subependimario.

Caso 2: femenino de 31 años de edad, quien presenta cefalea, asociada con náuseas y presencia de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas. A la exploración física, IQ en rangos normales, se encuentra

Recibido: 13 abril 2011. Aceptado: 27 abril 2011.

¹Médico Residente de Neurocirugía del Hospital Juárez de México, Jefe de Servicio de Neurocirugía del Hospital Juárez de México. Médicos Adscritos al servicio de Neurocirugía del Hospital Juárez de México, ²Médico Adscrito del Hospital 20 de Noviembre. Médico General, egresada de la U.A.T. ³Médicos Adscritos al servicio de Neurocirugía Correspondencia: Felipe Padilla Vázquez. Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5133, Col. Magdalena de las Salinas, Deleg. Gustavo A. Madero, 07760, México, D.F. E-mail: fepavar@hotmail.com

con presencia de pápulas rojizas en dorso nasal, rojizas, fibromas periungueales y lesión hipocromica paraumbilical de 2x1 cm. Neurológicamente, funciones mentales conservadas. Fondo de ojo se encuentra con papiledema, con disminución de excavación fisiológica, disminución de pulso venoso, relación arteria vena 1:1 bilateral, nervios craneales sin alteraciones.

No hubo evidencia de lesiones en otros órganos figura 4.

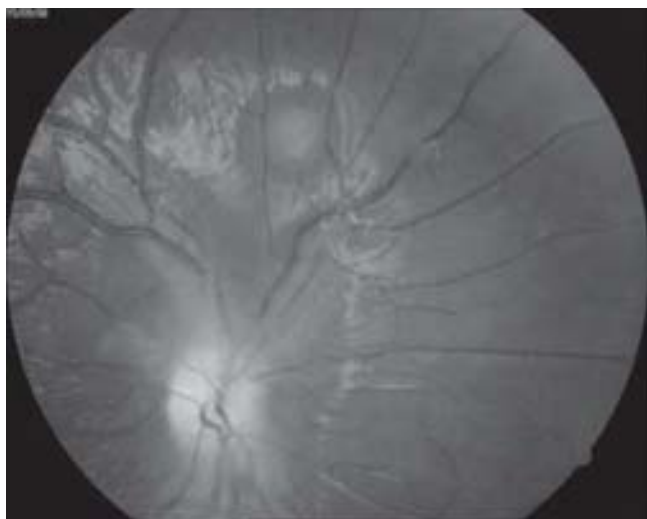


Figura 3. Fondo de ojo, en donde se encuentra papiledema; así mismo, lesión con bordes elevados, amarillenta, compatible con hamartoma, con mácula y disco óptico normal.

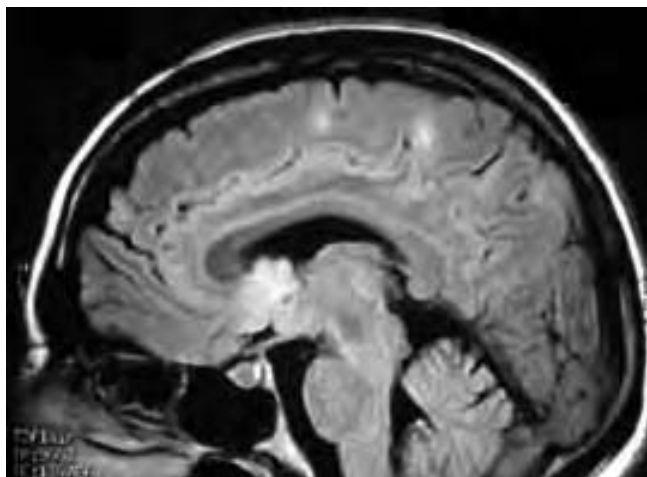


Figura 4. RM de cráneo, FLAIR, en donde se observa lesión en III ventrículo con diagnóstico de astrocitoma subependimario.

Caso 3: masculino de 35 años de edad, con historial de crisis convulsivas tonico-clonicas generalizadas y retraso psicomotor leve. A la exploración física, se encuentra presencia de pápulas rojizas en dorso nasal y en región paranasal, con lesiones rojizas, las cuales presentan además lesiones de este tipo con diámetro de

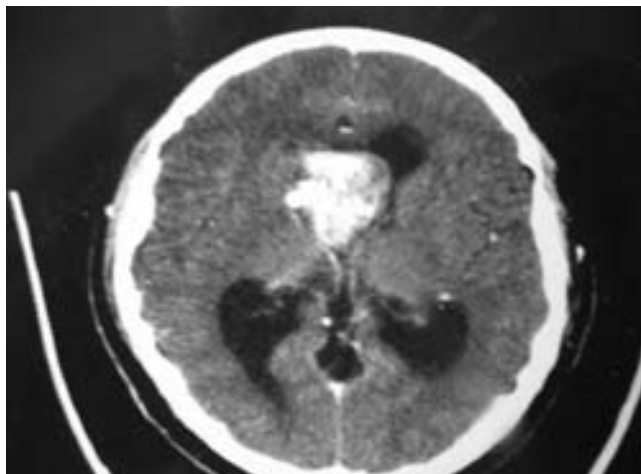


Figura 5. TAC de cráneo en donde se observa astrocitoma subependimario intraventricular.



Figura 6. Pápulas de color café en brazo derecho de 0.3 a 0.4 mm.



Figura 7. Pápulas de color rojizas en dorso nasal, de 0.4 mm.

0.4 mm en región axilar bilateral. Presentan; asimismo, lesiones acrómicas en el brazo derecho y en región escapular.

Neurológicamente, con retraso psicomotor. Fondo de ojo se encuentra con papiledema, con mácula y disco óptico normal, ausencia de pulso venoso, relación arteria vena 1:2 bilateral. Se realiza TAC de cráneo encontrando astrocitoma subependimario figura 5, 6, 7 y 8.



Figura 8. Lesión hipocrómica, en región paraumbilical izquierda, de 2x2 cm.

Cuadro 1.

Criterios mayores; uno de los siguientes es suficiente para el diagnóstico

- Tuberosidades corticales
- Nódulos subependimarios
- Astrocitomas subependimarios de células gigantes
- Hamartomas retinianos múltiples
- Angiofibromas faciales
- Rabdomiomas cardíacos
- Linfangiomiomatosis
- Angiomiolipomas renales
- Lesiones Shagreen (lesión nerviosa de tejido conectivo)
- Maculas hipomelanóticas (>3)
- Fibromas periungueales o tumores de Koenen (los dos primeros precisan confirmación histológica ya que su aspecto por neuroimagen admite un diagnóstico diferencial con otros procesos que podrían conducir a confusión),

Criterios menores; (2 de los signos siguientes son necesarios para diagnóstico)

- Espasmos infantiles con hipsarritmia (síndrome de West)
- Manchas acrómicas
- Zonas cutáneas en "piel de Chagrin"
- Facoma retiniano único
- Aspecto de neuroimagen (por TAC y RM) sugerentes
- Quistes óseos
- Fibromas gingivales
- Hamartomas extrarrenales
- Polipos hamartomatosos rectales
- Lesiones acromicas en retina
- Quistes múltiples renales
- Lesiones dérmicas "en confeti"
- Heterotopias corticales
- Tumores renales múltiples
- Rabdomioma cardíaco
- Familiar de primer grado con esclerosis tuberosa

Diagnóstico definitivo: 2 criterios mayores,
 Diagnóstico probable: un criterio mayor mas dos criterios menores
 Diagnóstico posible: un criterio mayor, o dos o más criterios menores.

DISCUSIÓN

La esclerosis tuberosa, se menciona por primera vez en 1835. En 1905, se asocia a lesión cerebral, renal, cardíaca y dermatológica. Es una enfermedad here-

ditaria caracterizada por formación de hamartomas los cuales se originan en sistema nervioso, en piel, riñones y región oftálmica.

Tiene una incidencia mundial de 1/10,000 e incluso hay estudios en donde se reporta incidencia de 1/50,000 casos. Se estima que aproximadamente hay 50,000 americanos y 1 millón de individuos alrededor del mundo.

Los criterios diagnósticos de la esclerosis tuberosa, de acuerdo con el Consenso del Instituto Nacional de la Salud (NIH), descritos por Gomez Roach 1998.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con esclerosis tuberosa presentan hamartomas retinales unilateral, y sólo un 25% los forman de manera bilateral. En la exploración física, los pacientes presentan lesiones centofaciales, rojizas, de 0.1 a 0.3 cm, pápulas exofíticas y placas, las que se encuentran principalmente en dorso nasal y en áreas paranasales de las mejillas, también presentan pápulas rojizas en prominencias interdentes, numerosas, otra lesión son las maculas hipopigmentadas en las extremidades, las que presentan cifras normales de melanocitos con disminución de la melanina.

Después del 5^{to} o 6^{to} año de vida los infantes con esclerosis tuberosa, pueden desarrollar angiofibromas y astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGAs). Estos SEGAs son manifestaciones poco comunes en los pacientes con esclerosis tuberosa, los cuales generan hidrocefalea obstructiva por lo general por obstrucción del foramen de Monro. SEGAs ocurren en el 5 al 10% de los casos de pacientes con esclerosis tuberosa, hacia la segunda década de la vida. Estos son tumores benignos, de crecimiento lento. En la esclerosis tuberosa, del 88 al 95% tienen evidencia radiográfica de nódulos subependimarios.

En las manifestaciones neurológicas, se encuentran tumores de células gigantes subependimarios, el que se desarrolla en el 15%, por lo general no crece sino hasta la infancia, adolescencia y en adultos jóvenes, la probabilidad de su crecimiento disminuye después de los 20 años. Es un tumor benigno, por lo cual no se debe utilizar tratamiento de radiación para su tratamiento. Otro problema neurológico son los nódulos subependimarios, que son pequeñas acumulaciones de células que se localizan en las paredes de ventrículos cerebrales, estos nódulos suelen acumular calcio siendo así identificados con facilidad por TAC. Las tuberosidades corticales se visualizan mejor en la resonancia magnética de cerebro, la cual es un área desorganizada del cerebro que contiene células anormales.

La triada clásica clínica (Vogt), se compone de crisis convulsivas, retraso mental y adenoma sebáceo, en la actualidad los criterios de Gómez-Roach 1998. Las

crisis convulsivas y el *status epilepticus* son las principales causas de morbilidad de esta población. Se ha concluido que la cirugía para epilepsia en estos pacientes es un tratamiento efectivo, la meta de este tratamiento en la esclerosis tuberosa, es la eliminación de crisis tan pronto posible para mejorar el desarrollo cognitivo y mejorar así la conducta y calidad de vida.

La esclerosis tuberosa puede presentar varias alteraciones neurocognitivas y psicopatológicas. En la misma familia, algunos individuos pueden presentar autismo severo y otros cambios de la conducta. La distribución del coeficiente intelectual puede ser desde un déficit severo con IQ de 30 a 40 hasta un déficit leve con IQ de 93. Cerca del 50 % de pacientes con esclerosis tuberosa presentan un IQ = 70, aunque suelen presentar deficiencias en la memoria y atención. Los niños con alteraciones cognitivas, pueden presentar más fácilmente trastornos de autismo o déficit de atención con hiperactividad.

Maculas hipomelanocíticas, son las manifestaciones dermatológicas más frecuentes, las que se presentan del 90 al 98 % de los pacientes con esclerosis tuberosa. Estas lesiones se ven mejor con luz ultravioleta de *Woods*, principalmente en el tronco y extremidades. Estas lesiones hipomelanocíticas suelen ser las únicas lesiones de la piel en los niños. Si estos niños presentan convulsiones focales o espasmos infantiles hay que considerar el diagnóstico de esclerosis tuberosa. Los angiofibromas faciales y hamartomas del tejido conectivo o vascular; por lo general, se presentan en eminencias malares y en bordes nasales de la cara. Su frecuencia es del 80 % en niños con esclerosis tuberosa que son mayores de 5 años. Estas lesiones por lo general aparecen a los 3 o 4 años de edad.

Otras lesiones son placas fibrosas de coloración amarillo café, de tamaño variable desde pocos milímetros hasta varios centímetros. Estas lesiones se encuentran en el 36 % de las personas con esclerosis tuberosa. Estas lesiones se clasifican como angiofibromas, aunque en algunos niños no se encuentra el componente vascular.

Los fibromas ungueales, también llamados tumores de Koenen, son hamartomas de tejido conectivo que se encuentran en el lecho ungueal; por lo general, se desarrollan hacia los 15 a 29 años, con más frecuencia en mujeres.

Los rhabdomiomas son las principales alteraciones cardíacas en los fetos o recién nacidos. El 96 % de niños con rhabdomiomas serán diagnosticados con esclerosis tuberosa. Por lo general, estos pacientes presentan arritmias o muerte. Estos tumores son con frecuencia de 3 a 25 mm de diámetro, se localizan principalmente dentro de los ventrículos hacia los bordes

internos de las paredes más que en el *septum*. En un porcentaje pequeño de pacientes, pueden presentar taquicardias supraventriculares, secundarias a un síndrome de pre-excitación ventricular como el síndrome de *Wolf Parkinson White*, el cual suele asociarse con lesiones septales. Lesiones grandes pueden generar obstrucciones cardíacas o embolias.

Las complicaciones renales, son la principal causa de muerte. Habitualmente son angiomiolipomas bilaterales, múltiples, en el 70 a 90 % de pacientes adultos. Su frecuencia es baja en niños, cerca del 16 %. Este tumor consiste en anomalías de los vasos, del músculo liso y del tejido adiposo. Tienen un crecimiento en promedio de 3 a 4 cm cada 2 años.

Los pacientes con ET, cerca del 88 al 95% tienen evidencia radiográfica de nódulos subependimarios, y cerca del 2 al 14% presentan astrocitomas subependimarios de células gigantes. Los astrocitomas subependimarios de células gigantes ASCG, son benignos, de crecimiento lento, y aunque suelen afectar cerca del foramen de Monro generan hidrocefalia. Shepard, encontró que la incidencia de ASCG es en el 10% de pacientes con ET. La incidencia de crisis convulsivas no aumenta en pacientes con ASCG, mientras que la principal causa de crisis convulsivas en esta población es por presentar *tubers* corticales.

Nabbout, sugiere que la cirugía temprana en estos pacientes puede reducir el riesgo de morbilidad y muerte. En 1982, Eisenberg, recomienda la cirugía sólo si el paciente presenta sintomatología. Al respecto, la principal causa de cirugía es por hipertensión endocraneana. Ahora varias publicaciones han expuesto el tema en donde se concluye en cirugía temprana para evitar secuelas de hidrocefalia. La resección completa de lesión, presenta bajo riesgo de recurrencia tumoral.

Para el diagnóstico prenatal, puede hacerse por *test* genético el cual presenta un error de hasta el 30 %. El ultrasonido, es la primer modalidad para diagnóstico fetal, pudiendo observar tumores intracardiacos, aunque está limitado su uso para valoración encefálica.

En caso de presentar crisis epilépticas, el mejor tratamiento inicial en el paciente es la terapia con medicamentos anticonvulsivantes y dieta cetogénica. Se ha observado que la vigabatrina, es un inhibidor de la transaminasa del ácido g-aminobutírico, el cual es el anticonvulsivante de elección en estos pacientes con ET. Si el tratamiento anticonvulsivante y la dieta cetogénica no son efectivas, la intervención neuroquirúrgica se puede considerar, realizando un EEG para localizar el foco epileptógeno para localizar la lesión cortical. La resección del foco epileptógeno en estos pacientes, elimina las crisis convulsivas en un 25 al 69 %. Se ha observado que la rapamicina (también

referida como *sirolimus*), tiene un efecto poderoso como antiproliferativo e inmunosupresor. En estudios realizados con rapamicina, se ha observado que tiene actividad sobre los receptores intracelulares FKBP12. *sirolimus*, disminuye la producción del VEGF, lo que es beneficioso para tumores vasculares por sus efectos antiangiogénicos. La terapia con *sirolimus* oral, puede inducir la regresión de los astrocitomas asociados con esclerosis tuberosa. Valerio Napolioni, estudio 5 pacientes con esclerosis tuberosa y astrocitomas, fueron tratados con *sirolimus* oral a dosis inmunosupresoras (niveles séricos entre 5-15 ng/mL), cerca de 2.5 a 20 meses, y mostraron regresión de los astrocitomas, pero que este aumentaba de volumen al dejar la terapia. *Raukty*, demostró que la administración tópica de rapamicina es efectiva para tumores relacionados con esclerosis tuberosa en modelos animales, lo cual pudiera ser efectivo en manejo de angiofibromas faciales. Si se pudiera establecer el diagnóstico prenatal de ET e iniciar tratamiento con *sirolimus* tempranamente, quizás se pudiera prevenir el desarrollo de las manifestaciones de la ET. Aún se encuentra en estudio estos tratamientos.

CONCLUSIÓN

La esclerosis tuberosa es una enfermedad que no es muy frecuente, y de este grupo de pacientes aún es más raro aquellos quienes presentan astrocitoma subependimario, lo cual involucra sólo al 15% de estos individuos siendo con frecuencia en las dos primeras décadas. En los niños, llama la atención que suelen presentar clínicamente sólo lesiones en piel las cuales aparecen; por lo general, a partir de los 3 a 4 años. Es importante tomar en cuenta la triada de Vogt, la cual consiste en retraso mental, crisis convulsivas y adenomas sebáceos aunque no todos los pacientes con esclerosis tuberosa presentan este cuadro clínico. En estos pacientes, llama la atención la aparición de astrocitoma subependimario en los tres casos, se refiere en la literatura que después de los 20 años disminuye la probabilidad de que aparezca un astrocitoma de esta estirpe; sin embargo, en dos de estos pacientes presentan esta estirpe tumoral. Sólo uno de estos pacientes, el de 35 años, presentó la triada de Vogt completa, el de 31 años presentó dos características de esta triada y el paciente de 7 años únicamente presentó adenomas sebáceos. El pronóstico de estos pacientes es malo para la función y la vida por la alta probabilidad de generar tumores cardíacos, renales y en sistema nervioso central.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. A Karim. Le sclerose tubereuse de Bourneville's manifestations.

- J Fr Ophthalmol* 2006;29,3,338-9.
2. Michelle J. Imagin characteristic and growth of subependymal giant cell astrocytomas. *Neurosurgery Focus* 2006;20(1);5.
 3. Todd McCall. Tuberous sclerosis; a syndrome of incomplete tumor suppression. *Neurosurgery Focus* 2006;20(1);E3.
 4. Jacques Poirner, Desiré Bourneville. *J Neurol* 2000; 247:481.
 5. Hao Ding. A review of astrocytoma models. *Neurosurgery Focus* 2000;8 (4),article 1.
 6. Jozwiak S. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course and diagnostic significance. *Int J Dermatol* 1998;37:911.
 7. Roach ES. Tuberous sclerosis consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13:624.
 8. Narayanan V. Tuberous sclerosis complex: genetics to pathogenesis. *Pediatr Neurol* 2003;29:404.
 9. Birchenall-Roberts MC. Tuberous sclerosis complex 2 gene product interacts with human SMAD proteins: a molecular link of two tumor suppressor pathways. *J Biol Chem* 2004 Apr 2 [Epub ahead of print].
 10. Laass MW. Tuberous sclerosis and polycystic kidney disease in a 3-month-old infant. *Pediatr Nephrol* 2004; Mar 9 [Epub ahead of print].
 11. Heenan PJ. Tumors of the fibrous tissue involving the skin. In: Elder D. Eds. *Lever's Histopathology of the Skin*. Eighth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,1997: 847.
 12. Robert J Bollo. Epilepsy surgery and tuberous sclerosis complex, special considerations. *Neurosurg Focus* 2008;25 (3): E13.
 13. Leandro R, Tuberous sclerosis complex: molecular pathogenesis and animal models. *Neurosurg Focus* 2006;20 (1).7
 14. Stefan Mennel, Auto fluorescence and angiographic findings of retinal astrocytic Hamartomas in tuberous sclerosis. *Ophthalmologica* 2005;219:350-6.
 15. Vinodh Narayanan. Tuberous sclerosis complex; genetic to pathogenesis. *Pediatric Neurol* Vol 29,25.
 16. Rodriguez GM. History of the tuberous sclerosis complex. *Brain Developm* 1995;17:55-7.
 17. Patrick J Morrison. Tuberous sclerosis: epidemiology, genetics and progress towards treatment. *Neuroepidemiol* 2009; 33:342-3.
 18. Valerio Napolioni. Genetics and molecular biology of tuberous sclerosis complex. *Current Genomics* 2008;9,475-87.
 19. Daniela Dumitrescu. Tuberous sclerosis complex: report of two intrafamilial cases, both in mother and daughter. *Romanian J Morphol Embryol* 2009;50(1):119-24.
 20. Susana Camposano. Distinct clinical characteristics of tuberous sclerosis complex patients with no mutation identified. *Ann Hum Genet* 2009 march; 73(2):141-6.
 21. Dworakowska. Are neuroendocrine tumours a feature of tuberous sclerosis? A systematic review. *Endocrine-related Cancer* 2009;16:45-58.
 22. Khanna. Ultrafast MRI in the prenatal diagnosis of Bourneville's tuberous sclerosis. *Neurology India* 2005;53:3.
 23. Patrick J. Morrison. Tuberous sclerosis: epidemiology. Genetics and progress towards treatment. *Neuroepidemiol* 2009; 33:342-3.
 24. Valerio Napolioni. Genetics and molecular biology of tuberous Sclerosis Complex. *Current Genomics* 2008;9,475-87.
 25. Susana Camposano. Distinct clinical characteristics of tuberous sclerosis complex patients with no mutation identified. *Ann Hum Genet* 2009; march;73(2):141-6.
 26. Dumitrescu Daniela. Tuberous sclerosis complex: report of two intrafamilial cases, both in mother and daughter, *Romanian J Morphol Embryol* 2009, 50(1):119-24.