

Revisión

Eduardo Núñez^{1,2}, Yaniana Bonilla¹, Douglas Varela^{3,4}

¹Facultad de Ciencias Médicas/ Universidad Nacional Autónoma de Honduras. ²Unidad de Investigación Científica Fundación Lucas para la Salud. ³Departamento de Neurología Pediátrica, Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Municipio del Distrito Central. ⁴Departamento de Fisiología Médica (Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras).

Actualización de métodos diagnósticos en el Complejo de Esclerosis Tuberosa

Update on diagnostic methods in tuberous sclerosis complex

Resumen

El Complejo de Esclerosis Tuberosa (CET) se ha descrito como la enfermedad más comúnmente transmitida por herencia autosómica dominante, consiste en un conjunto de manifestaciones neurocutáneas de alta variabilidad que ocasiona con frecuencia falla multiorgánica; siendo los órganos mayormente afectados: piel, cerebro, riñones, pulmones y corazón. Su cuadro clínico se caracteriza clásicamente por una tríada de manifestaciones clínicas, consistentes en: retraso mental, epilepsia y adenomas sebáceos; la epilepsias la más común de ellas. Sin embargo, las manifestaciones clínicas varían entre los pacientes, por lo que se han consensuado criterios clínicos y radiológicos para establecer su diagnóstico. El diagnóstico certero a temprana edad, posibilita elevar el porcentaje de sobrevida y reduce considerablemente la morbi-mortalidad de dichos pacientes.

Palabras clave

Esclerosis tuberosa, enfermedad neurocutánea, hamartomas

Abstract

Tuberous sclerosis complex (TSC) has been described as the disease most commonly transmitted by autosomal dominant inheritance. It represents a set of highly variable neurocutaneous manifestations often causing multiple organ failure. The most affected organs are: skin, brain, kidneys, lungs and heart. His clinical features are characterized by a triad consistent in demonstrations of mental retardation, epilepsy and sebaceous adenomas, being epilepsy the most common. However, the clinical manifestations vary between patients, and therefore, there exist consensus diagnostic clinical and radiological criteria for diagnosis. The accurate early diagnosis may possible improve survival and reduces morbidity and mortality of these patients.

Keywords

Tuberous sclerosis, Neurocutaneous disease, hamartomas

Correspondencia:

Dr. Eduardo Salomón Núñez Solórzano,
Res. Villas de la Concepción, bloque F, Comayagüela, Municipio del Distrito Central, Francisco Morazán, Honduras.
Tel.:504-22297038.
Correo electrónico: emastersal@gmail.com

Introducción

El complejo esclerosis tuberosa (CET) fue descrita inicialmente por von Recklinghausen en el año 1862, consiste en una enfermedad neurocutánea de extrema variabilidad que puede afectar cualquier órgano, siendo los hallazgos más comúnmente descritos: tumoraciones benignas en piel, cerebro, riñones, hígado, pulmones y corazón,^{1,2} provocando disfunción multiorgánica, sustituyendo el parénquima normal por una variedad de células alteradas.^{1,3}

Su prevalencia a nivel mundial es mínima, sin embargo es considerada como la enfermedad más comúnmente transmitida por herencia autosómica dominante.^{1,4,5} Diferentes estudios han descrito mutaciones en dos genes diferentes, que codifican respectivamente sendas proteínas que ejercen un efecto de supresión tumoral.^{1,2,5,6} No obstante el 15-25% de los casos no poseen mutaciones en ninguno de ellos y aproximadamente dos tercios se producen por mutaciones espontáneas.^{4,6}

El cuadro clínico se caracteriza clásicamente por una tríada de manifestaciones clínicas (triada de Vogt), consistentes en: retraso mental, epilepsia y adenoma sebáceo,^{3,4} siendo las epilepsias la más común de ellas.^{6,7} Sin embargo, la expresión de las manifestaciones clínicas varía entre los pacientes, determinados estudios han descrito que la mitad de los pacientes presentan inteligencia normal y un cuarto de ellos no manifiesta epilepsia, por lo que se han consensuado criterios diagnósticos basados en el hallazgo de manifestaciones clínicas mayores y menores para confirmar su diagnóstico, teniendo en consideración los hallazgos imagenológicos y pruebas genéticas obtenidas.^{1,4,6}

El presente trabajo pretende detallar explícita y abreviadamente las características básicas del CET, así como también epidemiología, aspectos genéticos y manifestaciones clínicas, haciendo hincapié en los actuales métodos diagnósticos, reforzando la idea que su detección temprana propicia una mejor y mayor esperanza de vida en la mayoría de los pacientes.

Se realizó búsqueda bibliográfica en el período comprendido entre agosto de 2015 a enero de 2016, en las siguientes bases de datos: PubMed/Medline, SCIELO (Biblioteca Científica Electrónica en Línea), LILACS (Literatura Latinoamericana del Caribe en Ciencias de la Salud), Redalyc (Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal) y google académico.

Desarrollo

DEFINICIÓN:

El complejo de la esclerosis tuberosa es un trastorno clasificado dentro del grupo de desórdenes conocidos como facomatosis, que se hereda en forma autosómica dominante.^{1,4,5,8,10} Se caracteriza por ser un proceso hamartomatoso (crecimiento tumoral benigno) progresivo que origina alteraciones en la proliferación, migración y diferenciación celular caracterizadas por afecciones en citoesqueleto, procesos de crecimiento y migración celular que afectan cualquier órgano.^{2,3,9,11,12,13}

EPIDEMIOLOGÍA:

El grado de incidencia del CET es variable, según ciertos autores debido a las diferentes manifestaciones clínicas y por la penetrancia genética.^{6,9,13,14} Antes de 1980, las tasas de incidencia de CET oscilaban entre 1 / 100.000 y 1 / 200.000, actualmente se estima que por cada 6,000 a 10,000 nacidos vivos, uno se ve afectado.^{1,3,4,5,7,8,11,14} Asimismo dos de cada tres casos tienen presentación esporádica, no se encuentran antecedentes familiares en algunos casos, producto de una mutación de novo (espontánea).^{5,6,8,10,12,13,15} Se considera que en el mundo hay aproximadamente 2 millones de personas afectadas, sin importar grupo étnico, sexo o raza a la que pertenecen.^{12,16}

En Latinoamérica, no se han encontrado reportes globales sobre el CET, no obstante se han documentado escasos reportes individuales, tal es el caso de Brasil, donde se registra una incidencia de 1 por 10 mil a 50 mil nacidos vivos, con mutaciones espontáneas en el 85% de los casos.^{16,17}

ETIOPATOGENIA:

Aunque el CET fue reconocido como una enfermedad genética hace más de 100 años, la etiología molecular subyacente no fue reemplazada hasta el descubrimiento de los dos genes causantes, TSC1 y TSC2.^{1,3,4,5,7,10,11,13}

Para que la enfermedad se manifieste clínicamente, se requiere que ambos genes se inactiven, esto según la teoría de los dos impactos o hipótesis de Knudson, propuesta por Alfred Knudson en 1971, en la que plantea que ambos alelos del gen supresor tumoral deben tener la mutación (dos impactos), en el que el primer impacto es hereditario.^{8,16,18} El CET de segundo golpe, se debe a grandes deleciones, que provocan la pérdida del estado heterocigoto. Al encontrarse los genes inactivos, la célula no puede producir la proteína que codifica en condiciones basales, por lo que a nivel celular la enfermedad se comporta como “recesiva” ya que requiere de la inactivación de ambos genes.^{15,16,19}

Ambas proteínas forman un complejo que inhibe la vía de señalización celular mTOR, (mammalian Target of Rapamycin). Ante la ausencia o falta de función de este complejo, se activa la cascada mTOR con lo que las células permanecen menos tiempo en el ciclo G1, con lo cual células entran al ciclo celular, estimulando el crecimiento y la proliferación celular.^{16,20,21}

Se han identificado múltiples mutaciones en cada uno de los dos genes. En TSC1 se han descrito más de 200 mutaciones y TSC2 aproximadamente 700. Se estima que existe incidencia importante de patologías y características de severidad en aquellos pacientes con una mutación del TSC2 que en el TSC1 como inicio precoz de epilepsia, mayor incidencia de espasmos infantiles y epilepsia refractaria, menor coeficiente intelectual y enfermedad renal poliústica tipo ^{1,12,17}

CORRELACIÓN GENOTIPO Y FENOTIPO EN CET

En la última década el descubrimiento de los genes implicados y los modelos observados en la *Drosophila melanogaster*, ayudan a comprender por qué existen pacientes con signos mínimos y otros

con afecciones importantes.²² Varios estudios consideran que mutaciones del gen TSC1 pueden estar asociadas a un fenotipo menos grave que las del TSC2. Se ha encontrado que las mutaciones en TSC2 suelen vincularse con un fenotipo neuropsiquiátrico más agresivo, encontrando una mayor incidencia de epilepsia refractaria, deterioro cognitivo y cambios de comportamiento, espasmos infantiles, menor coeficiente intelectual y mayor riesgo de autismo, también se han descrito fenotipos leves de mutación en TSC2.^{12,17,19,23}

Se han realizado diversos estudios para determinar la correlación genotipo-fenotipo en el CET, el más reciente se hizo en Portugal y concuerda con las diversas teorías que indican que el grado de severidad de la enfermedad depende de la variabilidad y la penetrancia durante la mutación. En este estudio se analizaron 35 casos con diagnóstico definitivo de CET, de los cuales 24 niños fueron sometidos en un estudio genético y se identificó mutación en el 79,2% de los casos, siendo la mutación en el gen TSC2 la más frecuente (58,3%), en relación con la del gen TSC1 (20,8%). Igualmente, se asociaron 6 de 11 casos de epilepsia refractaria a la mutación en TSC2 y solo un caso a la mutación en TSC1, y 3 de 16 participantes con epilepsia de inicio precoz y espasmos epilépticos presentaron un desarrollo psicomotor normal.²³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

La expresión clínica del CET es extremadamente heterogénea y se desarrolla principalmente en la infancia, por lo general antes de los 10 años de vida, manifestándose habitualmente con epilepsia, autismo y falla cardíaca. Al contrario, en el adulto se caracteriza por la presencia de falla renal, alteraciones pulmonares o dermatológicas. Al ser su evolución de carácter progresivo, su expectativa de vida en la mayoría de los casos es de 35 años.^{1,2,3,9,11,13,19,20,21}

Los principales hallazgos clínicos descritos en orden de frecuencia son: lesiones dérmicas con más del 90%, lesiones cerebrales 90%, anomalías renales 70-90%, hamartomas retinianos 50%, y rabdomiomas en aproximadamente 40-60% de los pacientes.^{1,2,6,9,12} En la actualidad la tríada clásica

(retraso mental, epilepsia y adenoma sebáceo) se manifiesta en menos de un tercio de los pacientes y hasta en 6% de los casos no se presentan ninguna de dichas características.^{12,20,22,24} A continuación se describen los principales hallazgos clínicos encontrados:

I. Manifestaciones dermatológicas y dentales

Las máculas hipocrómicas son las más frecuentes, encontrándose en el 90% de los casos. Se presentan desde el nacimiento o en la infancia, pudiendo manifestarse en forma única o múltiple (ésta en patrón de confetti), su localización habitual es en tronco o en extremidades, son diagnosticadas con facilidad a través de la lámpara ultravioleta de Wood.^{1,9,13,19,20}

Los angiofibromas o adenomas sebáceos ocupan el segundo lugar en frecuencia, ocurren en aproximadamente el 75% de los pacientes, su comienzo habitual es entre los 2 a 5 años de edad y por lo general se presentan de forma múltiple. Su aspecto es de nódulos rojizos sobre un fondo eritematoso, en algunos casos suele confundirse con acné, únicamente que dichas lesiones no menguan. Suelen presentarse en nariz, mejilla y mentón. Por lo general confluyen entre sí y se tornan en apariencia carnosa.^{1,16,19,25}

La placa de Chagrin es considerada un criterio mayor (*ver Cuadro No.1*), siendo descrita en 65% de los casos, consiste en una lesión rugosa, elevada, de coloración anaranjada, localizada habitualmente en la región lumbosacra.^{1,13,19,25,26} Por otra parte, las manifestaciones dentales que se describen con mayor frecuencia, son la hipoplasia del esmalte dentario en forma de agujeros o depresiones, distribuidos de forma aleatoria y los fibromas intraorales, que aparecen mayormente en adultos que en niños, pudiendo presentarse en mucosa labial, bucal, gingival, etc.^{1,19,25}

II. Manifestaciones oftálmicas

Las lesiones retinianas son descritas en el 87% de los pacientes, siendo los hamartomas retinianos los más frecuentes con una incidencia que oscila entre 30-50% de los casos. Por lo general son múltiples, no alteran la visión y son considerados como un

marcador confiable para su diagnóstico sobre todo en pacientes jóvenes que carecen de otras características.^{1,3,19,27}

III. Manifestaciones a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC)

La principal anomalía observada consiste en la presencia de células germinales displásicas. Dichas células no pueden diferenciarse, migrar ni organizarse normalmente, provocando una serie de alteraciones estructurales, neurológicas y neuropsiquiátricas que dependiendo de su severidad aumentan el riesgo de morbi-mortalidad.^{20,23,28}

Los tubérculos corticales son las principales alteraciones estructurales descritas, observadas en 90% de los pacientes, son un tipo de displasia cortical focal que rara vez malignizan, se asocian a alteraciones en la sustancia blanca, epilepsia, alteraciones del comportamiento y deterioro cognitivo. Pueden ser únicos o múltiples y su sitio habitual de aparición es en los lóbulos frontales, seguido de los lóbulos parietales, occipitales y temporales.^{1,6,19,26,28,29}

Otros hallazgos muy frecuentes son los hamartomas y astrocitomas subependimarios presentes en 80% de los pacientes, son pequeñas lesiones ubicadas en las paredes de los ventrículos laterales, son bilaterales en el 95% y suelen calcificarse conforme avanza en edad el paciente. Los astrocitomas subependimarios, son tumores benignos formados por células gigantes, la edad habitual de aparición es entre los 8 y 18 años, su localización típica es en los agujeros de Monro, por lo que provocan hidrocefalia obstructiva.^{1,6,19,28}

Las manifestaciones neurológicas más notorias comprenden varios tipos de epilepsia presentes en 60-90% de los casos, por lo general aparecen en el segundo año de vida y suele ser el principal motivo de consulta. Asimismo, se aprecia retardo neurocognitivo en 48% de los pacientes, estando estrechamente relacionado con la edad temprana de inicio de convulsiones.^{13,16,26,28} Los trastornos mentales están presentes en 60 al 80% de los pacientes, se caracterizan por una variabilidad de manifestaciones que van desde trastornos

de conducta y comportamiento con tendencias psicóticas hasta retraso psicomotor; siendo el autismo el trastorno del comportamiento mayormente observado.^{3,6,13,20,22,25}

IV. Manifestaciones cardíacas

El rabdomioma cardíaco se manifiesta en 50-70% de los casos, es un tumor benigno que rara vez es observado en pacientes no vinculados con el CET, usualmente no ocasionan problemas médicos severos. Su localización habitual es en los ventrículos, pueden provocar arritmias cardíacas incluyendo las arritmias atriales y ventriculares e insuficiencia cardíaca. Es una de las primeras manifestaciones del CET, pudiendo detectarse intrauterino.^{1,9,22}

I. CRITERIOS CLÍNICOS MAYORES

1. Máculas hipocrómicas
2. Angiofibromas
3. Fibromas en lecho ungueal
4. Placa de Chagrin
5. Hamartomas retinianos múltiples
6. Displasias corticales
7. Nódulos subependimario
8. Astrocitoma subependimario de células gigantes.
9. Rabdomioma cardíaco,
10. Linfangiomatosis única o múltiple
11. Angiomiolipoma renal

II. CRITERIOS CLÍNICOS MENORES

1. Lesiones cutáneas tipo confeti
2. Defectos del esmalte dental
3. Fibromas intra-orales.
4. Lesiones acrómicas en retina.
5. Anomalías de la migración en sustancia blanca del SNC.
6. Hamartomas no renales.

Cuadro No.1. Criterios diagnósticos del CET del 2014, adaptado REF.: Haddad L, Rosemberg S. Call for awareness of the updated diagnostic criteria and clinical management for patients with tuberous sclerosis complex.

V. Manifestaciones Renales

Las afecciones renales se observan en 50% al 80% de los pacientes, son consideradas como la segunda causa de mortalidad en el CET, usualmente se manifiestan con angiomiolipomas, quistes renales, oncocitomas y carcinomas. El primero de estas lesiones representa el 80% de las lesiones renales y suelen ser la principal causa de muerte debido a la compresión vascular y hemorragia.^{9,13,16,23,30}

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico del CET se basan en un conjunto de criterios clínicos (de Gómez) propuestos desde 1998, siendo reevaluados en la convención internacional de 2012, complementados con hallazgos imagenológicos, biopsias y pruebas genéticas. No obstante, el consenso internacional de 2012, estableció que su diagnóstico se basa en hallazgos clínicos.^{1,2,3,9,12,19,20,22,31} Cabe destacar que el diagnóstico precoz se ha relacionado con una mejor calidad de vida, permitiendo enfocar tratamientos específicos, reduciendo ampliamente incidencias de morbi-mortalidades, siendo la población infantil la más beneficiada.^{10,32} A continuación se describen los principales métodos diagnósticos usados hoy en día:

I. Criterios Diagnósticos Genéticos:

Los test genéticos facilitan el diagnóstico del CET particularmente en la población infantil, permitiendo dirigir tratamientos y cuidados más efectivos; incrementando eventualmente la esperanza de vida en dichos pacientes.^{1,19}

Diferentes estudios han detallado que la detección patológica de uno o ambos genes implicados, presentes en el ADN del tejido normal es suficiente para realizar un diagnóstico confirmatorio.^{1,8,19,21}

Dichas mutaciones inactivan la función de las proteínas TSC1 y TSC2, impiden la síntesis proteica o pueden realizar mutaciones en sentido erróneo sobre la función de dichas proteínas. Sin embargo, otras variantes observadas en TSC1 o TSC2 no ejercen una alteración significativa sobre estas proteínas y por ende no son consideradas para realizar un diagnóstico definitivo.^{1,19,33}

Se debe de tener en consideración que en una proporción significativa (10-25%), no se identifica una mutación por medio de los test genéticos convencionales, por lo que un resultado normal no excluye el diagnóstico, en dichos casos la información obtenida deberá complementarse con hallazgos clínicos.^{1,19}

II. Criterios diagnósticos clínicos

Consiste en la presencia de manifestaciones clínicas mayores y menores (*Ver Cuadro No.1*), se consideran definitivos cuando están presentes dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores; por su lado se consideran de diagnóstico probable al estar presentes un criterio mayor y uno menor y de diagnóstico posible si están presentes más de dos menores o un criterio mayor.^{4,13,19,33}

Dichos criterios clínicos son particularmente esenciales sobretodo en lugares donde se carece de estudios complementarios (principalmente genéticos) donde además de brindar un diagnóstico presuntivo, orientan a establecer una guía terapéutica fidedigna.

III. Criterios diagnósticos imagenológicos.

Los hallazgos imagenológicos además de ser de mucha importancia en el diagnóstico, desempeñan un papel importante en el seguimiento de la enfermedad, permitiendo tratamientos oportunos, reduciendo significativamente la morbi-mortalidad.³⁴ No obstante, su evidencia se debe de complementar con criterios clínicos.

Algunos autores sostienen que el factor esencial para el reconocimiento del diagnóstico del CET consiste en los hallazgos imagenológicos de hamartomas.²¹ Dichos tumores están compuestos de células normales pero con tejido desorganizado, de potencial blastomatoso benigno o maligno, poseen una cantidad variable de vasos anormales, musculo liso inmaduro y tejido adiposo, en 80% de los casos son unilaterales y al ser bilaterales su evidencia imagenológica (ecografía, TAC, IRM, etc.) es más precisa para realizar el diagnóstico.^{21,26}

En el ultrasonido, los hamartomas son descritos como masas heterogéneas predominantemente

hiperecogénicas en relación con el alto contenido de tejido graso, la TAC permite un diagnóstico específico y demuestra la presencia de grasa intratumoral, los hallazgos típicos son los tumores corticales no calcificados con contenido graso. En IRM, aparece comúnmente como lesiones hiperintensas ponderadas en T1 y en la angiografía, se aprecian con distorsión de las arterias interlobares e interlobulares con pequeños aneurismas arteriales y ectasias.^{21,26}

TRATAMIENTO:

No existe un tratamiento específico para el CET, por lo que su manejo es paliativo en la mayoría de los casos y dependerá del órgano afectado; habitualmente oscila desde tratamiento médicos para crisis convulsivas (ácido valproico, ACTH, fenitoína, fenobarbital, etc.) o para complicaciones cardíacas (antiarrítmicos, hipotensores), hasta quirúrgicos en el caso de los rabdiomiomas, tumores subependimarios gigantes o los angiomiolipomas. Asimismo, se deberá brindar un seguimiento a las lesiones asociadas y emergentes,^{6,9,13,20,25,26,34} mejorando así considerablemente la calidad de vida, reduciendo eventualmente la morbi-mortalidad en dichos pacientes.

PRONÓSTICO:

El pronóstico dependerá de las manifestaciones clínicas y complicaciones presentes, se debe recordar que los hallazgos clínicos varían entre pacientes y con el transcurso del tiempo, existiendo por ende pacientes con más complicaciones que otros. El riesgo de morbi-mortalidad se eleva en aquellos pacientes que presentan mayor afección a nivel de SNC y renal, en quienes su pronóstico es muy reservado.^{6,12,22,30}

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

CET: Complejo Esclerosis Tuberosa

SNC: Sistema Nervioso Central

LAM: Linfangioleiomatosis

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

TAC: Tomografía Axial Computarizada

IRM: Imágenes por Resonancia Magnética

mTOR: mammalian Target of Rapamycin

Conclusión

Dada la variabilidad de las manifestaciones clínicas observadas en el CET, a partir del año 1998 se estableció un consenso para definir los criterios diagnósticos, siendo reevaluados en el año 2012; consisten en hallazgos clínicos complementados con características imagenológicas, que orientan al personal médico tratante hacer un diagnóstico certero, pronóstico adecuada y tratamiento orientado a cada una de las complicaciones y lesiones emergentes asociadas. No obstante, el avance de la ciencia en el campo de la biología molecular, ha permitido establecer mediante el análisis genético una confirmación diagnóstica

incluso en aquellos individuos con enfermedad subclínica, permitiendo un seguimiento estricto de su evolución, mejorando eventualmente la calidad de vida, y reduciendo considerablemente la morbimortalidad en dichos pacientes. Lamentablemente los estudios genéticos son muy costosos y de difícil acceso, por lo que las manifestaciones clínicas siguen siendo el pilar diagnóstico en la mayoría de los casos, siendo necesarias evaluaciones periódicas y sistémicas como método de seguimiento y detección temprana, con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Agradecimiento

Al personal de la Hemeroteca de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras, por su valioso apoyo en la búsqueda de citas bibliográficas para la elaboración del presente trabajo.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Northrup H, Krueger AD, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2012; 49(4): 243-254.
2. Falsafi P, Taghavi-Zenouz A, Khorshidi-Khiyavi R, Nezami N, Asghari-Estiar M. A Case of Tuberous Sclerosis Without Multiorgan Involvement. *Global Journal of Health Science.* 2015; 7(5): 124-131.
3. Padilla-Vázquez F, Mendizábal-Guerra R, Ayala-Arcipreste A, Acosta-Garcés R, Melo-Guzmán G, Rosas-Mora I. Esclerosis tuberosa, reporte de un caso. *Arch Neurocién (Mex).* 2012; 17(2): 132-137.
4. Pozo-Alonso D, Aboy-Sarduy L, García-Menocal SJ, Oller-Gómez J, Valle-Alonso O, Díaz-Pérez J. Presentación de caso radiológico. Esclerosis tuberosa. *Revista Habanera de Ciencias Médicas.* 2010; 9 (5): 673-679.
5. Erol İ, Savaş T, Şekerci S, Yazıcı N, Erbay A, Demir Ş, et al. Tuberous sclerosis complex; single center experience. *Turk Pediatri Ars.* [Internet]. 2015; 50(1): 51-60.
6. Falcó-Ruiz LM. Actualización terapéutica en el complejo de esclerosis tuberosa: el papel de los inhibidores de la vía mTOR. *Rev Neurol.* 2012; 54(3): s19-s24.
7. Chu-Shore JC, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele AE. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *PCM.* 2010; 51(7): 1236-1241.
8. Torres V, Contreras AG, Serrano N, Páez CM, Guzmán CM. Complejo de la esclerosis tuberosa, revisión de tema y presentación de caso clínico. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2011; 19 (1): 76-81.
9. Curi M, Cardoso C, Ikuta C, Koga D, Zardetto C. Tuberous sclerosis: a case report with oral manifestation. *Int. J. Odontostomat.* 2014; 8(2):185-189.
10. Orellana Y, Valdés E, Alé A, Varela C. Esclerosis tuberosa en el adulto: Hallazgos en tomografía computada multicorte, Presentación de un caso clínico y revisión de literatura. *Revista Chilena de Radiología.* 2011; 17(3): 109-112.
11. López-Buitrago M, Piedecuada-Selfa M, Escolano Hortelano C, Martín-Hidalgo A. Hipertensión e insuficiencia renal ligadas al complejo de esclerosis tuberosa, Revisión de Caso de Clínico. *Elsevier Doyma España.* 2011; 28(5): 204-207.
12. Sorokin I, Remes-Lenicov M, Pereira V, Raffaeli R, Nave G et al. Complejo Esclerosis Tuberosa: Diagnóstico en la edad adulta. *Arch. Argent. Dermatol.* 2015; 65(3):104-109.
13. Guerrero-Fernández J. Complejo esclerosis tuberosa. [Monografía en Internet]. *Revista Web PEDIátrica.* 2012;1-3
14. Carrasco Cubero C, Bejarano Moguelb V, Fernández-Gil M, Álvarez-Vega J. Asociación lupus eritematoso sistémico y esclerosis tuberosa, Caso clínico. *Reumatol Clin.* 2015; 1-4.
15. López MF. Complejo esclerosis tuberosa: aspectos moleculares y genéticos. Actualización. *Revista Chilena de Epilepsia.* 2012; 12(1): 105-110.
16. Medina-Malo C, Carreño O, Velez A, Lizcano L, Ortiz L, Becerra H. Complejo Esclerosis Tuberosa. *Acta Neurol. Colomb.* 2012; 28(1): 6-13.
17. Santos-Revilla G, Schreiber -Álvarez K, Manrique-Acha A, Orellana-Solís L, Holguín J, Loja Oropeza D. Esclerosis Tuberosa asociada a Síndrome Nefrótico y falla renal aguda, Caso clínico. *Horiz Med* 2014; 14(1): 54-58.
18. Serrano M, García R, Sánchez G, García A. Esclerosis Tuberosa: Reporte de cuatro casos. *Rev. Med. IMSS.* 2003; 41(6):517-519.
19. Boronat S, Sábado C, Vendrell T. Complejo de Esclerosis Tuberosa. Grupo de Trabajo Sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos.GT-CSGP. Asociación Española de Genética Humana. 2015; (7):1-34
20. Rebolledo Enriquez E, Cuen Ojeda C, Migoya Nuño A, Eudave Ramos L, Esclerosis Tuberosa: Reporte de caso. *Update Journal of Medicine* 2013; 2(1):3-6.
21. Barboza M, Bermúdez I, Díaz D. Trastorno generalizado del desarrollo y esclerosis tuberosa, Presentación de caso clínico. *Acta Neurol Colomb.* 2014; 30(4):331-336.
22. Fernández-Guarino M, Boixeda P, Anaya MJ, Belmar P, Jaén P. Esclerosis tuberosa. Hallazgos clínicos en 67 pacientes. *Actas Dermosifiliogr.* 2009; 100(1):596-601.
23. Monteiro T, Garrido C, Pina S, Chorão R, Carrilho I, et al. Esclerosis tuberosa: Caracterización clínica e intento de correlación fenotipo/genotipo. *An Pediatr (Barc).* 2014; 81(5): 289-296.

24. Cabrera-Acea G, López-Marquet AD. Esclerosis tuberosa. Presentación de un caso. *MediSur*. 2009; 7(1):51-53.
25. López- López J, Rodríguez E, Marques-Soares SM, Finestres-Zubeldia F, Chimenos-Küstner E, Roselló-Llabrés X. Esclerosis tuberosa y manifestaciones orales. Caso clínico. *Med. Oral patol. oral cir. bucal*. 2004; 9(3):216-223.
26. Ruiz-Villaverde R, Blasco-Melguizo J, Martín-Sánchez C, Naranjo-Sintes R. Esclerosis tuberosa. Enfermedad de Pringle Bourneville. *Actas Dermosifiliogr*. 2002; 93 (1):1-7.
27. Mencía-Gutiérrez E, Gutiérrez-Díaz E, Ricoy Jr, Sáenz-Madrado N. Lesiones palpebrales y cutáneas como única manifestación de esclerosis tuberosa. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2004; 79(8):401-404.
28. Docampo J, Cabrini M, Bruno C, Morales C. Esclerosis tuberosa: evaluación de las lesiones intracraneanas. *Revista Argentina de Radiología*. 2013; 77(4):275-283.
29. Salgado AG, Belaunzarán A, Gandini A. Esclerosis tuberosa: Hallazgos radiológicos en SNC y riñones: A propósito de un caso. *Revista del Hospital Privado de Comunidad*. 2013; 16(1):25-28.
30. Vallmánya F, Placer J, Pou-Serradell A, Cortadellas R, Gelabert-Mas A. Tuberous sclerosis complex. Forty-years of follow-up of a patients affected. *Archivos Españoles de Urología*. 2006; 59(1): 105-107.
31. Riikonen R, Simell MD. Tuberous Sclerosis and Infantile Spasms. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010; 32(3):203-209.
32. Haddad L, Rosemberg S. Call for awareness of the updated diagnostic criteria and clinical management for patients with tuberous sclerosis complex. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2014; 60(2):94-96.
33. Tramontini-Jens C, Moreno DP, Mora-Salazar JA, Castaño-Restrepo NE. Esclerosis tuberosa: Presentación de un caso y revisión de hallazgos en Resonancia Magnética Cerebral. *Rev. Medica. Sanitas*. 2013; 16(4):188-193.
34. Grande-Sáez C, González-Quijada S, Dueñas-Gutiérrez C, Martín-Ezquerro A, Marrero-Calvo M, Ceballos-Barón I. Afección pulmonar en la esclerosis tuberosa. *Rev Clin Esp*. 2002; 202(7):412.