

Esclerosis tuberosa. Enfermedad de Pringle Bourneville

Ricardo Ruiz Villaverde, José Blasco Melguizo, M. Cruz Martín Sánchez y Ramón Naranjo Sintés

Servicio de Dermatología. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

Resumen.—La esclerosis tuberosa es una genodermatosis con importante afectación cutánea y nerviosa de la que revisaremos sus características clínicas, bases moleculares, diagnóstico y pronóstico. Este trastorno sistémico se caracteriza por el desarrollo en numerosos órganos de proliferaciones benignas, denominadas hamartias y hamartomas, que dan lugar a las diferentes manifestaciones clínicas. Los estudios de biología molecular han demostrado la existencia de dos regiones implicadas en el origen de la esclerosis tuberosa que se localizan en los cromosomas 9q y 16p, respectivamente, aunque estudios recientes también implican a los cromosomas 11 y 12 en su desarrollo. Asimismo revisamos los procedimientos diagnósticos que debemos emplear en el momento del diagnóstico inicial del paciente con vistas a identificar futuras complicaciones.

Palabras clave: esclerosis tuberosa, bases moleculares, diagnóstico, pronóstico.

Ruiz Villaverde R, et al. Esclerosis tuberosa. Enfermedad de Pringle Bourneville. *Actas Dermosifiliogr* 2002;93(1):1-7.

TUBEROUS SCLEROSIS. PRINGLE-BOURNEVILLE'S DISEASE

Abstract.—Tuberous sclerosis is a genetic disease with prominent cutaneous and brain involvement whose clinical and molecular genetics, diagnosis and prognosis are reviewed. This systemic disorder is characterized by benign growths (hamartias and hamartomas) in multiple organ systems. They are going to explain the clinical signs and symptoms who shows the patients. Molecular genetic studies have implicated two chromosomal regions in the genesis of tuberous sclerosis, one on chromosome 9q and the other on chromosome 16p. Recent studies suggest the role of 11 and 12 chromosomes in the development of tuberous sclerosis. We reviewed also the diagnostic evaluation that should be made at the time of diagnosis to establish it and identify potential complications.

Key words: Tuberous sclerosis, molecular basis, diagnosis, prognosis.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis tuberosa es una entidad clínica que se clasifica dentro del grupo de las facomatosis o síndromes neurocutáneos, en el cual se incluyen neurofibromatosis tipos I y II, síndrome de Von Hippel-Lindau y enfermedad de Sturge Weber. Se caracteriza por la aparición de múltiples hamartomas y se distingue de ellos por numerosas características diferenciales, siendo la más significativa la afectación de casi todos los órganos y sistemas. El mecanismo fisiopatológico responsable no se conoce en última instancia, pero algunas formas escapan al desarrollo polivisceral y determinan las formas *fústres* o incompletas. Afecta por igual a todos los sexos y razas, aunque algunas series señalan un ligero predominio en varones y su incidencia poco frecuente en la raza negra.

Las primeras referencias de la enfermedad corresponden a Virchow¹ quien en 1860 describió escleromas en el cerebro, pero fue Vogt² quien definiría la tríada clásica «adenomas sebáceos», retraso mental y epilepsia». Los hallazgos oculares de la enfermedad, a los que llamaría facomas se deben a Van der Hoeve³

y así introdujo el término facomatosis en 1921. En 1942 las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad quedaron finalmente englobadas al constituir el «complejo esclerosis tuberosa» gracias a Moolten⁴.

La esclerosis tuberosa se debe a un trastorno disembrionoplásico que afecta a las tres hojas blastodérmicas con un patrón de herencia autosómico dominante de expresividad variable y penetrancia incompleta que se traduce clínicamente por la aparición de múltiples hamartomas. La prevalencia de la esclerosis tuberosa se estima entre 1/ 5.800 y 1/ 15.000, lo cual hace de ella una de las enfermedades genéticas más frecuentes. Su fisiopatología no está bien determinada, aunque a grandes rasgos el trastorno radica en la migración, proliferación y diferenciación celular⁵, habiéndose identificado células anormales que asemejan parcialmente neuronas y parcialmente astrocitos (N-cells) tanto en los túberes cerebrales como en las lesiones cutáneas procedentes de la cresta neural durante la embriogénesis⁶.

BASES GENÉTICAS Y MOLECULARES

Este proceso es muy variable en cuanto a sus manifestaciones clínicas, y su expresividad parece estar condicionada por las mutaciones experimentadas. La frecuencia de mutaciones parece oscilar entre el 50% y el

Correspondencia:

Ricardo Ruiz Villaverde. Doctor López Font, 10, 5.º A4. 18004 Granada.

Aceptado el 7 de septiembre de 2001.

70%, lo que, como veremos, hace el consejo genético poco útil. Es importante explorar a los padres para un adecuado consejo genético, ya que si puede demostrarse que son portadores sería un dato a tener en cuenta de cara a futuros embarazos. Es muy raro que aquellas personas que padecen una forma oligosintomática no tengan algún signo cutáneo característico. En caso de no hallarse ninguno es recomendable realizar un fondo de ojo (con dilatación), una tomografía axial computarizada (TAC) craneal y una ecografía renal. La resonancia magnética nuclear (RMN) puede dar falsos positivos y además no puede evidenciar la presencia de calcio⁷. El objeto de las mutaciones radica en dos *loci* diferentes⁸: 9q34 (que codifica la proteína denominada hamartina) y 16p13.3 (que codifica la proteína denominada tuberina), y por ello hablamos de esclerosis tuberosa tipo 1 y 2, respectivamente⁹. Los estudios de ligamiento se iniciaron de manera precoz en la década de los ochenta y fueron difíciles debido a la ausencia de largas series familiares. En 1987 se demostró el ligamiento de los genes de la esclerosis tuberosa con el grupo ABO en el cromosoma 9p34, ya mencionado; sin embargo, no estaban presentes en todas las familias. También se había descrito ligamiento en otros cromosomas (11q y 12q), aunque otros grupos de investigación no pudieron confirmar otros resultados. La mitad de las familias presentan ligamiento en los genes que codifican la hamartina y la otra mitad de las familias en los genes que codifican la tuberina. Tan sólo en el 10% de los casos no existe ligamiento, lo cual parece deberse a errores de tipificación genotípica¹⁰. La gran variabilidad en la expresión clínica de la esclerosis tuberosa entre los miembros de una misma familia se explica por la necesidad de una segunda mutación en el par homólogo para que la enfermedad se manifieste^{5,6}. El índice de nuevas mutaciones es muy elevado (50% a 75% de todos los casos), y como en nuestro estudio, se han descrito casos de familias con padres aparentemente normales y uno o varios hijos afectados. Un mosaicismo somático puede explicar la variable expresión intrafamiliar y la aparente falta de penetrancia de la enfermedad. De hecho se han descrito numerosos casos de discordancia genética, incluso entre gemelos idénticos¹¹. Estos casos, sin embargo, no son muy frecuentes, aunque su existencia se revela importante si no crucial en el estudio de la fisiopatología de esta enfermedad. Los diferentes autores consideran diversas hipótesis para explicar este fenómeno:

- Influencia de factores medioambientales.
- Efectos de orden aleatorio de manera análoga a lo que sucede en el modelo genético del retinoblastoma.
- Que las mutaciones en el gen casual de la esclerosis tuberosa sucedan tras la división del cigoto inicial en dos cigotos que evolucionen hacia dos embriones diferentes.

- Que la versatilidad intergemelar sea debida a un fenómeno de *imprinting*¹².

Schnur¹³ en 1995 ya dejó en el aire algunas preguntas que comienzan a contestarse en la actualidad: ¿hay otros genes que interactúen y puedan modificar la progresión de la enfermedad?, ¿hay genes adicionales que pueden determinar una especial susceptibilidad individual para experimentar una segunda mutación?, ¿es necesaria una terapia mucho más directa para prevenir las serias complicaciones congénitas asociadas a la esclerosis tuberosa y evitar su progresión posterior? Por ello, para diagnosticar de una manera definitiva esta enfermedad habrá que recurrir a la identificación de la mutación genética de la esclerosis tuberosa en sangre periférica, fibroblastos o hamartomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de múltiples tumores benignos (hamartomas) y malformaciones y anomalías (hamartrias; **tabla 1**) que afectan a la mayoría de los órganos y configuran un complejo conjunto de criterios diagnósticos (**tabla 2**) que de manera periódica son revisados por la *National Tuberos Sclerosis Association* (NTSA), lo que supone alejarnos de la tríada que clínicamente ha definido a esta entidad durante tantos años. Algunas formas escapan al desarrollo polivisceral y permanecen estáticas, localizadas en uno o varios órganos y determinan las formas *fustres* o incompletas¹⁴.

Manifestaciones dermatológicas

Las manifestaciones dermatológicas son las más fáciles y menos invasivas para llegar al diagnóstico.

- Los mal llamados adenomas sebáceos de Pringle (fig. 1) están presentes en el 83% al 90% de los casos. Son patognomónicos y se localizan de forma preferente en surcos nasolabiales, mejillas, mentón, cuero cabelludo, frente y más raramente en

TABLA 1. ANOMALÍAS ASOCIADAS A ESCLEROSIS TUBEROSA

Labio leporino
Paladar ojival
Macro y microcefalia
Agnesia de circunvoluciones cerebrales
Quistes del <i>septum pellucidum</i>
Anomalías oftálmicas
Malformaciones de pabellones auditivos
Escoliosis
Anomalías genitourinarias
Tumores renales o intestinales

TABLA 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA ESCLEROSIS TUBEROSA

Primarios

- Angiofibromas faciales
- Fibromas ungueales múltiples
- Túberes corticales
- Nódulos subependimarios o astrocitomas de células gigantes
- Nódulos subependimarios calcificados múltiples
- Astrocitomas retinianos múltiples

Secundarios

- Familiar de primer grado afecto
- Rabdomioma cardíaco
- Tumores cerebrales
- Nódulos subependimarios no calcificados
- Placas *chagrin*
- Placa frontal
- Linfangiomiomatosis pulmonar (histológicamente)
- Angiomiolipoma renal
- Quistes renales

Terciarios

- Manchas hipomelanóticas
- Manchas en confeti
- Quistes renales
- Pits* dentales
- Pólipos rectales hamartomatosos
- Quistes óseos
- Linfangiomiomatosis pulmonar (radiográficamente)
- Fibromas gingivales
- Convulsiones infantiles
- Tractos migratorios en la sustancia blanca cerebral
- Otros hamartomas

Diagnóstico cierto: un criterio primario, dos secundarios o un secundario más dos terciarios; diagnóstico probable: un secundario más un terciario o tres terciarios.

orejas. Rara vez aparecen en el nacimiento y suelen hacerlo entre los 3-10 años y se estabilizan en la adolescencia para persistir de por vida. En raras ocasiones pueden formar masas fungosas de mayor tamaño. Histológicamente son angiofibromas faciales con intensa fibrosis dérmica y dilatación de los capilares. La morfología estrellada de los fibroblastos le confieren un aspecto glial. Existe proliferación perivascular y perifolicular de fibroblastos con disminución y/ o desaparición de fibras elásticas (fig. 2).

- Los tumores de Koenen (fig. 3) son fibromas periungueales o subungueales rosados y más o menos alargados de 5-10 mm de longitud que pueden llegar a destruir el lecho ungueal. Aparecen en la pubertad y continúan con el desarrollo. A veces coexisten varios en la misma uña.
- En la región lumbosacra se sitúan de forma característica las placas *chagrin* (fig. 4), caracterizadas por ser áreas de piel ligeramente ele-



FIG. 1.—Fibroangiomas múltiples en mejillas.

vada, amarillenta, de tacto similar a la lija, cuyo tamaño oscila entre 1 y 5 cm de diámetro y que en ocasiones se rodean de otras más pequeñas. La histología muestra la disposición esclerótica del colágeno en dermis profunda de manera similar a la morfea. Suele existir disminución y fragmentación de fibras elásticas.

- Sin embargo, para un precoz diagnóstico de la enfermedad son de extraordinaria importancia las manchas acrómicas congénitas o de aparición en los primeros meses de vida. Están presentes en el 85% de los casos y junto con la presencia de convulsiones no febriles en la infancia son

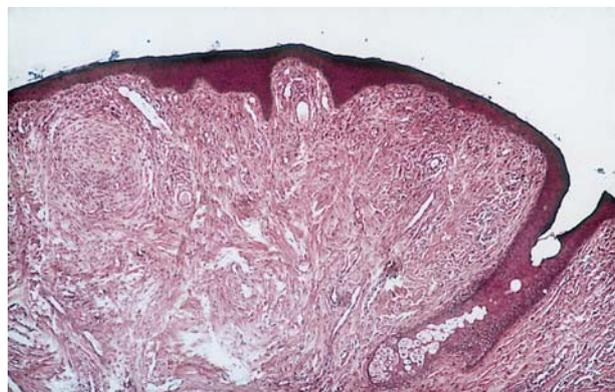


FIG. 2.—Angiofibroma: dilatación capilar y fibrosis dérmica.



FIG. 3.—Tumor de Koenen en periniquio.

dos datos clave para establecer un diagnóstico de sospecha sólido. Son de aspecto oval o lanceolado (fig. 5), de 1-3 cm de longitud y con morfología en hoja de fresno tal y como describen los textos clásicos, situándose sobre todo en tronco y extremidades¹⁵. En muchos casos es necesaria una exploración con luz de Wood para su observación. Desde el punto de vista histopatológico se caracteriza por presentar un número normal de melanocitos con atenuación de la doparreacción (fig. 6). Con microscopía electrónica se aprecia una disminución de función y tamaño de los melanosomas.



FIG. 4.—Placa *chagrin* en zona lumbar.



FIG. 5.—Manchas acrómicas en pierna.

— Con menos frecuencia, pero también presentes, se hallan fibromas *molluscum*, hiperplasia gingival, angiomas, manchas de café con leche, poliosis, onicolisis, *pits* dentales, etc.

Manifestaciones neurológicas

Las principales alteraciones neurológicas de la esclerosis tuberosa son las convulsiones tónico-clónicas (las padecen el 90% de los pacientes), el retraso mental y las alteraciones de la conducta. Estas convulsiones pueden adoptar la forma de crisis mioclónicas, espasmos infantiles (hipsarritmias de West) o en adultos crisis generalizadas tónico-clónicas o parciales¹⁶. La aparición de túberes corticales está en estrecha relación con el pronóstico neurológico del paciente y son los principales responsables de los episodios convulsivos¹⁷. Parece que la evolución favorable, tanto de las funciones neuropsíquicas como de las crisis epilépticas está relacionada con menor número de túberes que en los sujetos más retrasados y con crisis de difícil control¹⁸. Al comprobar que el pronóstico depende del adecuado control de las convulsiones, no deben ahorrarse medios para conseguirlo. Incluso si las convulsiones provienen de un nódulo identificable debe pro-

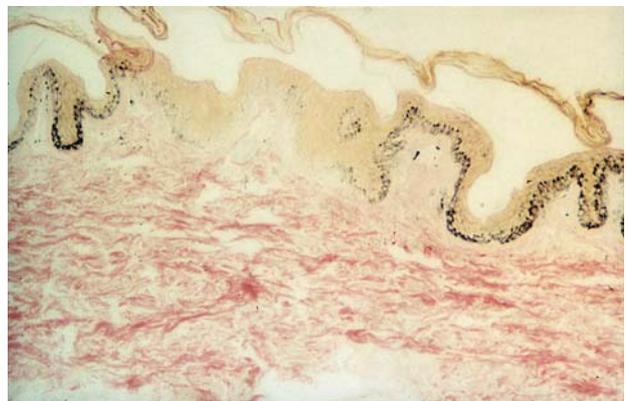


FIG. 6.—Aspecto histológico de una mancha acrómica (Fontana).

cederse a cirugía de la epilepsia, especialmente si el túbér identificado como responsable de las crisis es fácilmente accesible a la cirugía. Sin embargo, no hay relación entre la frecuencia de las crisis, anomalíadas cutáneas y el retraso mental. Otras manifestaciones son ataxia, oftalmoplejía, parálisis espásticas, hemianopsias, etc.

Las manifestaciones tumorales son hamartomas tuberosos múltiples, bien delimitados, con potencial blastomatoso, benigno o maligno que se encuentran a nivel de corteza cerebral y más raramente en cerebelo o en médula espinal. Su transformación maligna puede conducir a astrocitomas de células gigantes y glioblastomas con sintomatología de expansión intracraneal: hipertensión, cefaleas, vómitos, alteraciones visuales y papiledema. El electroencefalograma (EEG) está alterado en el 80% de los pacientes, pero las anomalías encontradas no son específicas de la enfermedad. El líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal o, como mucho, puede presentar una ligera elevación de las proteínas. En los estudios radiológicos simples se pueden observar calcificaciones de los ganglios de la base o paraventriculares (fig. 7) y en la TAC o en la RMN cerebrales tubérculos corticales, nódulos subependimarios, lesiones en la materia blanca periventricular profunda, etc.

Manifestaciones oftalmológicas

Los signos oculares son fortuitos y se descubren con una frecuencia del 50% durante la consulta oftalmológica rutinaria, pues al ser asintomáticos pasan inadvertidos, sobre todo si no existe un componente extracocular orientativo. Su lesión característica es el hamartoma astrocítico del nervio óptico (fig. 6). Tiene escasa tendencia a crecer aunque sí se calcifica formando drusas. El sangrado de los vasos anómalos del tumor determina hemorragia vítrea¹⁹. La angiografía fluoresceínica permite observar en el tiempo arterial el llenado rápido de los vasos dilatados intratumorales, y en la fase venosa la existencia de capilares tortuosos y dilatados. En ocasiones los hamartomas retinianos surgen en la periferia como manchas grises, ovaladas, algo prominentes, semejando fibras de mielina o como formaciones quísticas libres, aunque tanto unas como otras no son específicas de la enfermedad. Respecto a ellos es necesaria una observación minuciosa, así como controles periódicos, por la elevada tendencia a la mortalidad debida a la aparición de complicaciones generales cuya incidencia se ve incrementada después de los 30 años de edad.

Manifestaciones renales

En la esclerosis tuberosa se pueden hallar quistes renales bilaterales, angiomiolipomas y en ocasiones oncocitomas renales²⁰. El angiomiolipoma renal es un

tumor de rara observación en la población general, si bien casi el 50% de los casos aparecen en pacientes con esclerosis tuberosa. Son únicos y más frecuentes en el sexo femenino. Clínicamente son asintomáticos, pero a veces se manifiestan como masa abdominal palpable, dolor en zona lumbar y más raramente como hematuria, uremia o albuminuria. La incidencia de insuficiencia renal crónica es baja y el fallecimiento del paciente por causa renal es debido al desarrollo de una enfermedad poliquistica y requiere diagnóstico diferencial con otras neoplasias renales.

Otras manifestaciones

La clínica de la esclerosis tuberosa se completa con manifestaciones óseas²¹ (lesiones quísticas en falanges, metacarpo y metatarso, lesiones osteoescleróticas en columna (fig. 7), pelvis y cráneo, formación de nuevo hueso perióstico, osteoartropatía hipertrófica, gigantismos monomiélicos, etc.), cardíacos²² (rabiomioma cardíaco, mucho más común en niños que en adultos; comunicaciones intraventriculares, aorta bicuspídea, fibroelastosis endomiocárdica, etc.), pulmonares^{23, 24}. Por otro lado son raras, ya que se presentan en menos del 1% de los casos: manifestaciones pleurales, fibrosis pulmonar, se manifiesta clínicamente por medio de tos seca, disnea, hemoptisis y neumotórax espontáneo, asociándose los casos de mortalidad a la aparición de insuficiencia respiratoria aguda y/o *cor pulmonale*); poliposis intestinal, afectación hepática, esplénica, pancreática, hamartomas en tiroides, suprarrenales y trastornos endocrinometabólicos, del tipo pubertad precoz y malformaciones de diferente

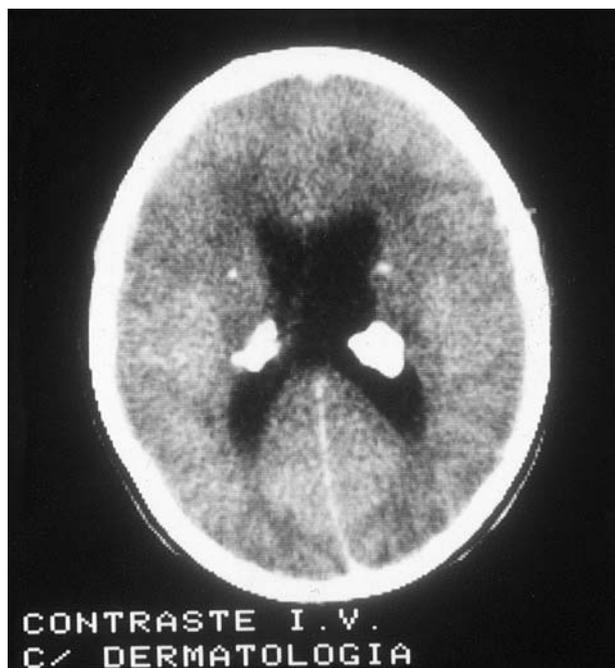


FIG. 7.—Calcificaciones paraventriculares (tercer ventrículo).

índole y consideración^{15,25}, son otras manifestaciones a tener en cuenta.

DIAGNÓSTICO

Una vez realizado el diagnóstico clínico en virtud a los criterios clínicos ya expuestos, mencionamos a continuación las pruebas complementarias para evaluar a un paciente diagnosticado *de novo* de esclerosis tuberosa, según las recomendaciones efectuadas en el documento de consenso elaborado por Roach²⁶ et al en 1999:

- *TAC y RMN craneal*²⁷. Son imprescindibles para evaluar disfunción neurológica y la presencia simultánea de astrocitoma glial subependimario, muchas veces presente en el momento del diagnóstico inicial. Deberá ser reevaluado cada 1-3 años.
- *Electroencefalograma*. Sólo tiene utilidad manifiesta cuando el paciente ha comenzado su cuadro clínico inicial con crisis epilépticas.
- *Ecografía renal*. Debe realizarse en el momento del diagnóstico para evaluar la presencia de angiomiolipomas²⁸, tumores renales y/ o riñones poliquísticos. Debe repetirse con una frecuencia que oscila entre 1 y 3 años.
- *Electrocardiograma*. Debe realizarse en el momento del diagnóstico dada la probabilidad de desarrollar arritmias que presentan estos pacientes. El síndrome de Wolff-Parkinson-White es el más frecuente y suele presentarse tras el inicio del tratamiento con carbamacepina para el tratamiento de crisis epilépticas²⁹.
- *Ecocardiograma*. Se recomienda realizar ecocardiograma sólo en aquellos pacientes que muestren síntomas compatibles con rabdomioma cardíaco, puesto que las arritmias de mayor incidencia no se detectan con este método, sino mediante electrocardiograma (ECG) y las posibilidades de desarrollar disfunción cardiológica disminuyen con el crecimiento del paciente si en principio no ha presentado sintomatología adicional.
- *Examen oftalmológico*. Es obligado realizar fondo de ojo en el momento del diagnóstico de estos pacientes para examinar la aparición de maculopatía asociada que puede condicionar el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes.
- *Examen dermatológico*. El examen dermatológico, también fundamental, es especialmente útil cuando las manifestaciones cutáneas son atípicas o cuando el diagnóstico de esclerosis tuberosa no es claro y deberemos incidir en el uso de la luz de Wood para el examen de lesiones hipocrómicas.

- *Pruebas psicomotrices y de desarrollo neurológico*³⁰. El panel de recomendaciones al inicio recomienda un *screening* de las características psicomotrices, neurológicas y comportamentales del paciente, el cual debe ser repetido en el caso de los niños en el momento de inicio de escolarización y en caso de detectar posibles anomalías a lo largo de su proceso educacional.
- *Diagnóstico molecular*. Las pruebas de diagnóstico molecular no están disponibles de manera rutinaria en la mayoría de los hospitales, pero en el momento que puedan llegar a estarlo la caracterización de los defectos génicos podría llegar a identificar un menor o mayor riesgo de desarrollo de las diferentes complicaciones. En un futuro será un método válido para determinar qué fenotipos se correlacionan con uno u otro defecto genético y de esta manera establecer un pronóstico acertado en el diagnóstico inicial.

Como apreciamos, el protocolo que es preciso aplicar para estudiar al paciente es amplio y queda recogido en la **tabla 3**, en la cual completamos los criterios referidos por Naranjo y Jiménez-Devesa¹⁵ con los recientemente incorporados por Roach en la última Conferencia de Consenso referida al tema que nos ocupa.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La supervivencia de un paciente con esclerosis tuberosa está ligada a la gravedad de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad, y en su defecto al desarrollo de una insuficiencia renal crónica debido a la

TABLA 3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

En el momento del diagnóstico

Exploración analítica fundamental
Exploración oftalmológica
Exploración dermatológica
ECG
Ecografía renal
TAC-RMN craneal
Pruebas psicomotrices y neurobiológicas

En virtud de la clínica del paciente

Exploración ósea
Biopsia cutánea
Radiografía de cráneo
Pielografía intravenosa y arteriografía renal selectiva
Radiografía de tórax
Ecografía cardíaca
TAC toracoabdominal

ECG: electrocardiograma; TAC: tomografía axial computarizada; RMN: resonancia magnética nuclear.

sustitución de tejido renal parenquimatoso por hamartomas o la aparición de neoplasias malignas. No existe tratamiento específico. La clínica neurológica se controlará de forma sintomática con farmacología anti-comicial y en los casos de hipsarritmia de West con ACTH (adrenocorticotropina).

En conclusión, la esclerosis tuberosa o enfermedad de Pringle Bourneville es una facomatosis cuyas manifestaciones clínicas son extremadamente variables y ante cuya sospecha es indispensable aplicar un complicado pero necesario protocolo diagnóstico, que necesita colaboración interdisciplinaria para facilitar el mejor trato y la mejor calidad de vida al paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Short MP, Adams RD. Enfermedades neurocutáneas, En: Fitzpatrick TB, Eisen A, Wolgg K, Freedberg IM, Austen KF, editores. *Dermatología en Medicina General*. 84.ª ed. MacGraw-Hill; 1993. p. 2249-90.
- Vogt H. Zur diagnostik der tuberosen sklerose. *Z Eerfosch Behandl. Jugendl. Schwachsinn*, 1908;2:1-16.
- Van der Hoeve J. Eye symptoms in phacomatoses. *Trans Ophthal Soc UK* 1932;52:380-401.
- Moolten SE. Hamartial nature of tuberous sclerosis complex and its bearing on the tumor problem. *Arch Intern Med* 1942;69:589-98.
- Sola-Casas MA, Salleras-Rodonet M. Síndromes neurocutáneos discrómicos. *Rev Neurol* 1997;25(S):259-64.
- Prats-Viñas JM. Facomatosis que cursan con manchas acrómicas, esclerosis tuberosa de Bourneville. Criterios diagnósticos y protocolos de seguimiento. *Rev Neurol* 1996;24(133):1056-9.
- Jhonson WG, Gómez MR. Tuberous scleriosis and allied disorders. *Ann NY Acad Scienc* 1991;615:397.
- Guttmann DH, Zhang Y, Hasbani MJ, Goldberg MP, Plank TL, Petri Henske E. Expressions of tuberous sclerosis complex gene products, hamartin and tuberin in central nervous system tissues. *Acta Neuropathol* 2000;99:223-30.
- Short MP. Does tuberin function as a tumor suppressor in the cerebral lesions of tuberous sclerosis? Early observations. *Brain Pathol* 1996;6:375-6.
- Kwiatkowski DJ, Short MP. Tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 1994;130:348-54.
- Kondo S, Yamashina U, Sato N, Aso K. Discordant expression of tuberous sclerosis in monozygotic twins. *J Dermatol* 1991;18:178-80.
- Hall J. Genomic imprinting: review and relevance for human diseases. *Am J Hum Genet* 1990;46:857-73.
- Schnur RE. Tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 1995; 231:1460-2.
- Jeremías Torruela FJ, Giménez Camarasa JM, Pou Serradel A. Nódulos conjuntivales y dismorfia craneal en una esclerosis tuberosa atípica. *Actas Dermosifiliogr* 1989; 80:857-62.
- Naranjo R, Devesa JP, Delgado V. Esclerosis tuberosa de Pringle Bourneville. A propósito de 20 observaciones. *Actas Dermosifiliogr* 1985;76:485-502.
- Rubio Barbón S, García Fernández ML. Esclerosis tuberosa. *Med Clin* 1991;96:784-7.
- Pampiglione G, Pugh EJ. The tuberous sclerosis syndrome: clinical and EEG studies in 100 children. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:666-73.
- Shepherd CW, Gómez MR, Lie TJ, Crowson CS. Cause of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991;66:792-6.
- Jiménez Alfaro I, Bueno-Palacín JL. Síndromes neurocutáneos con afectación ocular. *Monogr Dermatol* 1999; 12:181-90.
- Ferebeau P, Benezech J, Harbi H. Intraventricular tumor in tuberous sclerosis. *Child's nervous system* 1985;1:45-8.
- Merino Angulo J, Martínez Ortiz de Zárate JM, Álvarez Blanco, et al. Esclerosis tuberosa. *Rev Clin Esp* 1997; 152:9-11.
- Ginss JJ. The heart and tuberal sclerosis. *Br J Journal* 1985; 54:596-9.
- Dwyer JM, Hickie JB, Garvan J. Pulmonary tuberous sclerosis. *Q J Med* 1971;40:115-21.
- Slingerland JM, Grossman RF, Chamberlain D, Tremblay CE. Pulmonary manifestations of tuberous sclerosis in first degree relatives. *Thorax* 1989;44:212-4.
- Bayliss Mallory S, Leal Khouri S. *Diccionario ilustrado de Síndromes dermatológicos*. New York: the Parthenon Publishing Group; 1998. p. 75-6.
- Roach ES, Di Mario SJ, Kandt RS, Northup H. Tuberous sclerosis consensus conference: recommendations for diagnostic evaluation. National tuberous sclerosis association. *J Child Neurol* 1999;14:401-7.
- Roach ES, Gómez MR, Northup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13:624-8.
- Hendren WG, Monfort CJ. Symptomatic bilateral renal angiomyolipomas in a child. *J Urol* 1987;137:256-7.
- Weig SJ, Pollack P. Carbamazepine-induced heart block in a child with tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma: implications for evaluation and follow up. *Ann Neurol* 1993;34:617-9.
- Hunt A, Dennis J. Psychiatric disorders among children with tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29:190-8.