

COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Nigerma B. Moreno Aponte (1), Joselic Tamayo Campos (2), Nigieria Moreno Aponte (3), Mariana Materán Ramírez (1).

Recepción: 12-06-2012
Aceptación: 01-10-2012

RESUMEN

El complejo esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad, multisistémica, autosómica, dominante caracterizada por una diversidad de manifestaciones clínicas. El 85% de los niños con esta enfermedad presenta manifestaciones neurológicas que por su gravedad, constituyen la principal causa de morbilidad. Los rabdomiomas cardíacos están presentes en 66% en recién nacidos y las lesiones mucocutáneas en un 100%. Se produce por mutaciones de los genes TSC1 del cromosoma 9q34 y TSC2 del cromosoma 16p13.3. Se hereda con un rasgo autosómico dominante, pero el 60%-70% de los casos son esporádicos y representarían nuevas mutaciones. La prevalencia de esta enfermedad varía entre 1/6000 a 1/10000 de los niños nacidos vivos. **Objetivos:** Presentar la evolución clínica de un lactante masculino de 3 meses de edad, con diagnóstico de esclerosis tuberosa y revisar los aspectos más relevantes de esta anomalía congénita. **Caso-Informe:** lactante de 3 meses de edad, referido por presentar rabdomioma cardíaco diagnosticado por ecografía perinatal. En la resonancia magnética cerebral, se evidenciaron nódulos subependimarios adyacentes al cuerno frontal del ventrículo lateral. Evaluación dermatológica con lámpara de Wood: se observaron máculas en hojas de fresno, compatibles con una enfermedad neurocutánea. **Conclusión:** La esclerosis tuberosa puede originar manifestaciones clínicas muy diversas, por lo que requiere de un diagnóstico precoz para garantizar la calidad de vida de estos pacientes, a través de la intervención multidisciplinaria de todo el equipo de salud.

Palabras Clave: Complejo Esclerosis tuberosa, Rabdomioma, Síndrome neurocutáneo.

TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX. CASE REPORT

SUMMARY

The tuberous sclerosis complex (TSC) is a multisystemic disease, autosomic dominant, characterized by a variety of clinical manifestations. Eighty five percent of children with this disease present neurological manifestations which, due to their severity, are the main cause of mortality. Cardiac rhabdomyomas occur in 66% of newborns and mucocutaneous lesions in 100%. This disease is caused by mutations in the TSC1 gene of chromosome 9q34 and TSC2 of chromosome 16p13.3. It is inherited as an autosomic dominant trait, but 60% -70% of cases are sporadic and represent new mutations. The prevalence of this disease varies from 1/6000 to 1/10000 live births. **Objectives:** To report the clinical course of a 3 month old infant male, diagnosed with tuberous sclerosis and to review the most relevant aspects of this congenital disease. **Case-Report:** This is a 3 month old infant, referred because of a cardiac rhabdomyoma diagnosed in a perinatal ultrasound. The brain MRI showed subependymal nodules adjacent to the frontal horn of the lateral ventricle. Dermatological evaluation with Wood's lamp revealed ash-leaf macules consistent with neurocutaneous disease. **Conclusion:** Tuberous sclerosis may cause a variety of clinical manifestations, and therefore requires early diagnosis to ensure the quality of life of these patients through multidisciplinary intervention by the entire health team.

Keywords: Tuberous Sclerosis Complex, Rhabdomyoma, Neurocutaneous syndrome.

INTRODUCCIÓN

El Complejo de Esclerosis Tuberosa (CET) es una enfermedad genética multisistémica, caracterizado por lesiones plasmáticas que comprometen a diversos órganos y sistemas, riñón y piel (1-2). En 1880, Bourneville le dió un nombre descriptivo “esclerosis tuberosa de las circunvoluciones cerebrales”, debido a los cambios patológicos que halló en el cerebro de una niña epiléptica de 15 años, con retardo mental (3). Se trata de un trastorno en la diferenciación y prolifera-

ción celular hereditario, caracterizado por la formación de tumores hamartomatosos benignos: neurofibromas y angiofibromas localizados en diferentes órganos. Afecta comúnmente al sistema nervioso central y es el resultado de una combinación de síntomas, entre los que se encuentran convulsiones, retraso en el desarrollo, problemas de conducta, anomalías de la piel y enfermedades renales (4).

El Complejo Esclerosis Tuberosa es un trastorno que resulta de las mutaciones en los genes TSC1 (cromosoma 9q34) y TSC2 (cromosoma 16p13.3). La mutación en el gen TSC1 inactiva la proteína hamartina, mientras que la afectación del gen TSC2 altera la función de la proteína tuberina. Estas proteínas están ampliamente distribuidas en el cerebro, riñón, corazón entre otros. El complejo hamartina - tuberina podría participar en numerosas vías de señalización celular, incluyendo las que regulan el crecimiento celular (en respuesta a algunos factores como insulina), el tráfico intracelular y la proliferación, adhesión y migración celulares (5-6). Asimismo existe evidencia que indica que ambos genes TSC son supresores tumorales. Las mutaciones en TSC1 y TSC2

- (1) Pediatra Adjunto. Hospital de Niños Dr. Jorge Lizárraga. Valencia. Estado Carabobo., Profesora de la Cátedra de Pediatría. Universidad de Carabobo.
- (2) Pediatra Adjunto. Hospital de Niños Dr. Jorge Lizárraga. Valencia. Estado Carabobo.
- (3) Pediatra Neurólogo. Servicio de Pediatría del Hospital. Dr. Ángel Larralde. Valencia. Estado Carabobo.

Autor correspondiente:
Dra. Nigerma Moreno.
Teléfonos: 0414-4423197, 0241-8578712, 0241-8574653
Correo electrónico: nigerma@hotmail.com

están igualmente representadas en la forma familiar de la enfermedad; sin embargo, las mutaciones en TSC2 se encuentran con mayor frecuencia. Entre el 15% y el 20% de los pacientes con el fenotipo característico para el complejo de la esclerosis tuberosa, no presentan mutaciones en ninguno de estos dos genes y las manifestaciones clínicas son menos evidentes (7-8). La enfermedad tiene una expresión variable con penetración completa en su forma clásica (9); estimándose una prevalencia de 1 de 6.000 recién nacidos vivos (9). El CET se caracteriza por la heterogeneidad clínica (6-9). Se ha reportado una prevalencia de 1/6000-10000 personas. (1-4,10).

En este sentido, las manifestaciones clínicas dependen de la edad del paciente, los órganos afectados y la gravedad de las lesiones (11,12); siendo extremadamente heterogénea, incluso dentro de una misma familia, lo cual explica desde casos con retardo psicomotor grave y epilepsia incapacitante hasta otros en los que la inteligencia es rigurosamente normal y no hay crisis. Puede decirse que existe mayor probabilidad de deterioro cognitivo cuanto más precoz sea el inicio de los síntomas de esta enfermedad. Aunque son muchos órganos los que pueden verse afectados en esta enfermedad, predominan las manifestaciones cutáneas, renales y neurológicas.

Con respecto a las lesiones cutáneas, se pueden presentar máculas hipopigmentadas, llamadas “en hoja de fresno” en más del 90% de los casos de forma congénita, se localizan predominantemente en el tronco o en las extremidades (4-6,10). Las manifestaciones cardíacas más frecuentes suelen ser los rabdomiomas intramural o intracavitario, tumores benignos más comunes en la niñez. Se presentan aproximadamente, en 60% de los pacientes y puede ser la primera manifestación ya que se puede diagnosticar in útero por medio de ecografía (7).

Otras de las manifestaciones del CTE, son los tumores del sistema nervioso central, los cuales son la principal causa de morbilidad y mortalidad. Más del 80% de los pacientes tiene convulsiones. Es una causa conocida de espasmos infantiles e ipsiarritmias, menos del 50% de los pacientes desarrollan retardo mental (13-16). La enfermedad renal es la segunda causa de muerte temprana. Se ha estimado que el 80% de los niños tienen lesión renal identificable aproximadamente a los 10,5 años. Los tumores quísticos pueden relacionarse con hipertensión de comienzo precoz y en último caso con insuficiencia renal (13,17).

Debido a la gran variabilidad de expresiones clínicas y la gravedad de la enfermedad, el diagnóstico del complejo de la esclerosis tuberosa puede ser difícil, especialmente en pacientes jóvenes o con hallazgos subclínicos. El diagnóstico se establece inicialmente por la clínica, identificando los criterios mayores y menores (18). Las pruebas de biología molecular no son rutinarias en el estudio de la enfermedad, sin embargo, constituyen un elemento adicional que optimiza el enfoque del paciente y que permite brindar una adecuada asesoría genética. Las imágenes diagnósticas han permitido

la identificación de varias lesiones que caracterizan esta entidad (18).

En relación al tratamiento de la esclerosis tuberosa, no existe ninguno específico, debido a que la enfermedad puede diferir de una persona a otra, el tratamiento se basa en los síntomas. Consiste básicamente, en el control de las crisis y un seguimiento de las lesiones asociadas que existan o vayan apareciendo (18).

CASO CLÍNICO

Se trata de lactante menor masculino de 3 meses de edad, producto de madre de 32 años, II gesta, embarazo controlado, complicado con amenaza de parto prematuro por infección del tracto urinario en el primer trimestre del embarazo, fiebre a los 6 meses por proceso viral, obtenido por cesárea segmentaria anterior, a término. Peso al nacer 2600 kg. Talla al nacer 48cms. Paciente con diagnóstico intrauterino de Rabdomioma cardíaco por ecografía perinatal (Figura 1) motivo por el cual fue referido al Hospital de Niños Dr. Jorge Lizárraga de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, se le realizó resonancia magnética evidenciándose nódulos subependimarios adyacentes al cuerno frontal del ventrículo lateral (01/03/11), confirmando el diagnóstico de Esclerosis Tuberosa. Permaneció hospitalizado por sepsis neonatal durante un mes continuando con los estudios complementarios.



Figura 1.
Ecografía



Figura 2.
Lesión en piel

Es referido a la consulta de Neurología Pediátrica acudiendo por primera vez a los 3 meses de nacido, encontrándose al examen físico neurológico: Sostén cefálico en vías de consolidación (cabeza pende a la tracción), apertura ocular

espontánea, pupilas isocóricas normorreactivas a la luz, movimientos oculares conservados con seguimiento visual acorde a su edad; fondo de ojo normal, simetría facial, reflejos arcaicos presentes. Reflejos osteotendinosos: II/IV; con manos que alternan cerradas y abiertas. Lenguaje: llanto fuerte y buena respuesta a estímulos. Glasgow de 15/15 puntos. Piel: máculas hipermelanóticas, en número de tres localizadas en pierna, glúteo y mejilla izquierda (Figura 2).

Evaluación oftalmológica normal. La evaluación dermatológica con lámpara de Wood, reportó maculas en hojas de fresno, compatibles con una enfermedad neurocutánea.

Eco cardíaco: reportó tumor cardíaco, presentando arritmias cardíacas (taquicardia), por tal motivo se le indicó propranolol. Se mantiene en control con el servicio de cardiología pediátrica. Hasta los momentos no ha convulsionado. Se refirió al genetista para evaluación y asesoramiento genético. Pendiente evaluación renal, eco renal normal, estimulación temprana y control neurológico.

DISCUSION

El Complejo de esclerosis múltiple es una enfermedad genética caracterizada por una diversidad de manifestaciones clínicas, correspondiendo a las lesiones cutáneas las más frecuentes y en menor proporción los rabdinomas.

Respecto a la clínica, las manifestaciones cutáneas más frecuentes son las máculas hipomelanóticas, encontradas en más del 90% de los pacientes (4,12,19). Constituyen el signo dermatológico más común, desde el período neonatal aparecen en forma de hoja de fresno en tronco y extremidades (4, 10, 15,20). En este caso estuvieron presentes tres: una en pierna izquierda, en glúteo y mejilla. Estos hallazgos coinciden con lo reportado por Serrano y colaboradores (21). Otros autores reportan que el signo extraneurológico más constante fueron las máculas hipocrómicas (100%) (22).

Por otra parte, las complicaciones renales son la segunda causa de mortalidad, siendo el angiomiolipoma la lesión más común ocurriendo en 75-80% de los niños enfermos mayores de 10 años (20). Dentro de lo cardíaco, especial importancia tienen los rabdomiomas cardíacos, presentes en dos tercios de los recién nacidos con CET, usualmente múltiples y asintomáticos (20,23). Los rabdomiomas son los tumores cardíacos más frecuentes en la infancia y niñez, desarrollándose en útero, con posible regresión en los primeros años de vida (24). Es importante resaltar que no todos los rasgos de la esclerosis tuberosa están presentes en el momento del nacimiento y por el contrario, comienzan a manifestarse en diferentes etapas de la vida; por lo tanto, el seguimiento clínico de los pacientes con manifestaciones que sugieren esta condición, como el rabdomioma cardíaco, o con componente genético asociado, son indispensables para tomar las conductas apropiadas en el momento indicado. En el caso específico del rabdomioma cardíaco, el diagnóstico puede hacerse mediante ecografía prenatal, y de esta forma se facilita el tratamien-

to precoz, si es indicado, con resultados favorables (24). Mientras la obstrucción severa del flujo sanguíneo cardíaco necesita resección quirúrgica urgente, la mayoría de estos tumores involucionan de manera espontánea y su localización anatómica se convertirá en el factor que predecirá el desarrollo de arritmias cardíacas (25).

En este caso el paciente fue referido por diagnóstico ecográfico intrauterino de Rabdiomioma cardíaco. Este hallazgo coincide con lo señalado por varios autores quienes reportan que las manifestaciones cardíacas representan los primeros hallazgos en la CET, siendo detectadas en el tercer trimestre del embarazo mediante la ecografía (20,26). Este tumor cardíaco representa el 53% de las neoplasias benignas del corazón (27). Estudios realizados por diversos autores han encontrado un 58% de rabdomiomas en pacientes con CET, entre los cuales el 61% corresponde a edades entre 0 y 4 años y 39% a niños de 5 a 18 años (28).

Los trastornos neurológicos constituyen la causa más frecuente de morbimortalidad, siendo la epilepsia la secuela más común e importante (4, 22). Además, es la complicación que más afecta a la calidad de vida. Un 92% de los enfermos presenta convulsiones y más del 70% debuta antes de los 2 años de vida (27). Asimismo, otro trastorno neurológico es el retardo mental en el 50% de los pacientes (29). Se observa correlación entre este deterioro a nivel neurológico y el desarrollo de tres tumores cerebrales característicos: tubérculos corticales, nódulos subependimarios y astrocitomas de células gigantes los cuales a diferencia de los rabdomiomas no regresan (20, 26). Este deterioro es primeramente progresivo, pero el curso individual es variable (26).

Los problemas de conducta son habituales en niños con CET, sobre todo el autismo. El porcentaje de autismo en pacientes con CET es variable: 25-50% (30). Por ende, una intervención adecuada junto con un manejo del estrés parental asociado debe incluirse al enfrentarse a estos pacientes (31,32). Los problemas de conducta son habituales en niños con CET, sobre todo el autismo. En el Hospital de Mérida se realizó un estudio en doce pacientes con criterios diagnósticos de CET, obteniéndose que 10 niños (83%) fueron epilépticos, de éstos el 50% cursó con epilepsia de difícil control, 60% tuvo crisis parciales y 40% generalizadas. El 100% mostró alteraciones electroencefalografías, 30% con patrón ipsarrítmico, 50% tenían alteraciones estructurales, tipo túbulo cortical en 80% (22).

Es importante resaltar que no todos los rasgos de la esclerosis tuberosa están presentes en el momento del nacimiento y por el contrario comienzan a manifestarse en diferentes etapas de la vida; por lo tanto, el seguimiento clínico de los pacientes con manifestaciones que sugieren esta condición, como el rabdomioma cardíaco, o con componente genético asociado, son indispensables para tomar las conductas apropiadas en el momento indicado.

En el caso específico del rabdomioma cardíaco, el diagnóstico puede hacerse mediante ecografía prenatal, y de esta

forma se facilita el tratamiento precoz, si es indicado, con resultados favorables (33).

Durante el seguimiento de los niños se espera que los rabdomiomas tengan una regresión espontánea y por ello debe hacerse una evaluación periódica con ecocardiografía que la certifique y que además permita detectar complicaciones a tiempo (9).

En relación al diagnóstico de CET, hay que considerar que debido a la gran variabilidad de expresiones clínicas y gravedad de la enfermedad, el diagnóstico de complejo de la esclerosis tuberosa puede ser difícil, especialmente en pacientes jóvenes o con hallazgos subclínicos. Las imágenes diagnósticas han permitido la identificación de varias lesiones que caracterizan esta entidad. De manera, que el diagnóstico se establece inicialmente por la clínica, identificando los criterios mayores y menores.

Los criterios diagnósticos para esta enfermedad fueron definidos por el National Institute of Health (NIH) (4,20, 25).

Criterios mayores

- Angiofibroma facial.
- Fibroma ungular no traumático.
- Parche de Shagreen (nevus de tejido conjuntivo).
- Máculas hipomelanóticas (más de tres).
- Tubérculo cortical.
- Nódulos subependimarios.
- Hamartoma retiniano.
- Tumor de célula gigante subependimario.
- Rabdomioma cardíaco único o múltiple.
- Angiomiolipoma renal.
- Linfangiomatosis.

Criterios menores

- Hipoplasia del esmalte dental.
- Pólipos de tipo hamartoma del recto.
- Quistes óseos.
- Migración radial de las líneas cerebrales.
- Fibromas gingivales.
- Parche de retina acrómico.
- Lesiones cutáneas en confeti (grupo de máculas pequeñas e hipopigmentadas).
- Múltiples quistes renales.

De acuerdo con la presencia simultánea de algunos de estos criterios, se ha planteado la siguiente clasificación (9,34)

- Diagnóstico definitivo: dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores.
- Diagnóstico probable: un criterio mayor y un criterio menor.
- Diagnóstico posible: un criterio mayor o dos o más criterios menores.

Tomando en cuenta los criterios de diagnósticos antes señalados, el paciente de este caso presenta clínicamente máculas hipocrómicas y rabdomioma cardíaco, con lo que se establece diagnóstico definitivo de complejo de la esclerosis tuberosa, ya que están presentes dos criterios mayores (9-34).

Entre los métodos de diagnósticos: el uso de la lámpara de Wood (radiación ultravioleta A), para las lesiones hipopigmentadas, especialmente para aquellos pacientes con piel muy clara, permite resaltar las lesiones iniciales o en confeti que se presentan en la enfermedad (35). Los estudios moleculares para TSC1 y TSC2 están disponibles desde el año 2002 en los Estados Unidos. La implementación de estas pruebas es de gran utilidad en los pacientes que presentan un cuadro clínico bizarro y en los cuales no es posible definir con claridad si se trata de un complejo de la esclerosis tuberosa (36). Los estudios prenatales y antes de la concepción cada vez están tomando más auge en los países desarrollados, con la posibilidad y acceso a este tipo de pruebas especializadas. En los últimos años, se ha logrado diagnosticar el CET de forma prenatal (24).

A través de la ultrasonografía o resonancia magnética se pueden detectar múltiples rabdomiomas cardíacos, marcadores de CET (3, 17,19, 23). Por lo general, estos tumores son asintomáticos y se encuentran de forma incidental como por ejemplo a través de ultrasonido gineco-obstétrico de rutina (3,17). Arritmias fetales en estos exámenes también pueden ser observados (5,17).

De esta forma, la evaluación prenatal no sólo es necesaria por el hecho de ser una herramienta en el consejo, sino porque facilita un mejor cuidado postnatal y seguimiento en los recién nacidos enfermos (24).

Con respecto a la evolución natural del complejo de la esclerosis tuberosa y a la asesoría genética, debe establecerse un manejo preventivo interdisciplinario, que incluye la valoración por oftalmología, neurología, dermatología, nefrología, odontología y genética, considerando que la mutación del complejo de la esclerosis tuberosa se hereda de forma autosómica dominante (16). Dos terceras partes de los individuos afectados tienen complejo de la esclerosis tuberosa como resultado de una mutación de novo. La descendencia de un individuo afectado tiene un riesgo de 50% de heredar la mutación causante de dicho complejo. Las pruebas prenatales para los embarazos con riesgo aumentado son posibles, si la mutación causante de la enfermedad ha sido identificada en la familia (24,37).

En base a las consideraciones anteriores, se concluye que el complejo de la esclerosis tuberosa es una entidad poco frecuente en Venezuela; sin embargo, es posible establecer un diagnóstico clínico temprano a partir de las manifestaciones dermatológicas y del sistema nervioso central. El abordaje inicial permite definir pautas de manejo terapéutico y preventivo, que eviten enfermedades asociadas al curso normal de la enfermedad y al deterioro de los pacientes que la padecen.

REFERENCIAS

1. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference revised clinical diagnos-

- tic criteria. *J Child Neurol* 1998; 1: 624-628
2. Chu-Shore CJ, Major P, Camposando S. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010; 51:1236
3. Bourneville DM. Sclerosis tubéreuse: mise au point ET actualités. *Epilepsies* 2009; 21: 34- 40.
4. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. The Tuberous sclerosis. Disponible en: http://www.abc-pediatria.com/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=2565 [Consultado: 21 de octubre 2012].
5. Schuartz RA, Fernandez G, Kotulska K, Jozwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(2):189-202
6. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. Morbidity associated with tuberous sclerosis a population study. *Dev. Med Child Neurol* 1996; 38(2):146-155
7. Crino P, Nathanson K, Petri E. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355: 1345-1356.
8. Jozwiak J, Jozwiak S, Wlodarski P. Possible mechanisms of disease development in tuberous sclerosis. *Lancet Oncol* 2008; 9:737-739.
9. Roach E, Sparagana S. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19:643-649.
10. Napolioni V, Moavero R, Curatolo P. Recent advances in neurobiology of tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2009; 31: 104-113.
11. Porras BM, Núñez L, Plascencia N, Quiñones S, Sauri S. Esclerosis Múltiple. *Rev Mex Neurod* 2007;8(1):57-66
12. Torres V, Contreras GA, Serrano N, Páez MC, Guzmán MC. Complejo de la esclerosis tuberosa, revisión de tema y presentación de caso. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2011; 19: 76-81.
13. Napolioni V, Curatolo P. Genetics and molecular biology of tuberous sclerosis complex. *Curr Genomics* 2008; 9: 475-487.
14. Mozaffari M, Hoogeveen-Westerveld M, Kwiatkowski D, Sampson J, Ekong R, Povey S. Identification of a region required for TSC1 stability by functional analysis of TSC1 missense mutations found in individuals with tuberous sclerosis complex. *BMC Med Genet* 2009; 10:88-90
15. Osborne J, Merrifield J, O'Callaghan F. Tuberous sclerosis what's new? *Arch Dis Child* 2008; 93: 728- 731
16. Guerrero-Fernández J. Complejo de Esclerosis Tuberosa. [Monografía en Internet]. Guerrero-Fdez. J: Web Pediátrica [en línea]. Disponible en: <http://www.webpediatria.com>. [Consultado el 20/04/2012].
17. Díaz RJ, Pinill O. Sénior Síndrome de esclerosis Tuberosa. *Rev. Colomb Salud Libre* 2009; 4 (2):87-89
18. Haslam RHA. Neurocutaneous syndromes. In: R.M. Kliegman, R.E. Behrman, H.B. Jenson, B.F. Stanton (editores) *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Saunders Elsevier. Philadelphia 2007, pp:130-310
19. Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1184:87-105
20. Leung AK, Robson WL. Tuberous sclerosis complex: a review. *J Pediatr Health Care* 2007; 21(2):108-114
21. Serrano MJ, Ramírez RG, Vaca GS, Hernández A. Informe de cuatro casos. *Rev Med IMSS* 2003; 41 (6): 517-519
22. Rengel MA, Jiménez MG, Scalisi F. Epilepsia en niños con esclerosis tuberosa experiencia en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida. 2005-2011. *Arch Venez Puer Ped* 2011;74(3):112-117
23. Gamzu R, Achiron, Hegesht J. Evaluating the risk of tuberous sclerosis in cases with prenatal diagnosis of cardiac rhabdomyoma. *Prenat Diagn* 2002; 22:1044-1047
24. Bader RS, Chitayar D, Kelly E. Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex. *J Pediatr* 2003; 143 (5):620-624
25. Ba-Cohen Y, Silka MJ, Sklansky MS. Neonatal tuberous sclerosis and multiple cardiac arrhythmias. *Circulation* 2007; 115: e395-e397.
26. Kand RS. Tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis type 1: The two most common neurocutaneous diseases. *Neurol Clin* 2003; 21(4):983-1004
27. Verhaaren HA, Vanakker O, De Wolf D. Left ventricular outflow obstruction in rhabdomyoma of infancy: meta-analysis of the literature. *J Pediatr* 2003; 143 (2):620-624
28. Yates JR, Macieean C, Higgins JN. The Tuberous Sclerosis 2000 study presentation initial assessments and implications for diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2011;96:120
29. Dimario FJ. Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19 (9):650-657
30. Wiznitzer M. Autism and tuberous sclerosis. *J Child Neurol* 2004; 19(9):675-679
31. Roser T, Oanigrafi A, Mc Clinock W. The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13(1):27-36
32. Erdmenger J, Vásquez C, Ortega J. Valor de la ecocardiografía en el diagnóstico contemporáneo de tumores cardíacos en Pediatría. *Arch Cardiol Mex* 2005; 75 (2): 154-158.
33. Arnaiz P, Toledo I, Borzutzky A, Urcelay G, Heusser F, Garay F, et al. Comportamiento clínico de los tumores cardíacos desde el feto hasta el adulto: serie multicéntrica de 38 pacientes. *Rev Med Chile* 2006; 134: 1135-1145.
34. Fortea JM. Enfermedades neurocutáneas. Valencia, España: Universidad de Valencia 2003. Disponible en: <http://www.uv.es/derma/CLindex/CLnfb/CLneurofibromatosis.pdf>. [Consultado en: febrero de 2012].
35. Mann J, Siegel D. Common genodermatoses: What the pediatrician needs to know. *Pediatr Ann* 2009; 38:91-98
36. Paul E, Thiede E. Efficacy of sirolimus in treating tuberous sclerosis and lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 190-192.
37. Northrup H, Au KS. Tuberous Sclerosis Complex. University of Washington. Seattle, WA 1993. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220>. [Consultado: 9 de agosto de 2012].