

Complejo de la esclerosis tuberosa, revisión de tema y presentación de caso

The tuberous sclerosis complex, review and case presentation

Vanessa Torres¹, Gustavo Adolfo Contreras², Norma Serrano³, María Carolina Páez⁴, María Claudia Guzmán¹

1. Médica, residente II año dermatología, Facultad de Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia
2. Médico, especialista en Genética, Facultad de Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia
3. Médica, MSc., especialista en Genética, Facultad de Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia
4. Médica, MSc., Facultad de Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia

Resumen

La esclerosis tuberosa fue descrita por primera vez en 1880 y corresponde a un trastorno autosómico dominante, en el que se ha identificado la mutación de dos genes responsables de la enfermedad. Desencadena una enfermedad sistémica que cursa con convulsiones y manifestaciones cutáneas, además de compromiso de riñón, pulmón y corazón.

El compromiso del sistema nervioso central genera una gran morbilidad en los pacientes que la padecen, usualmente ante la presencia de tubérculos corticales, y el desarrollo a mediano plazo de las capacidades cognitivas depende su manejo temprano. El diagnóstico se establece por el cuadro clínico a partir de criterios mayores y menores establecidos, además del apoyo de estudios de imágenes y moleculares que permiten identificar las mutaciones de los genes *TSC1* y *TSC2*. El manejo quirúrgico de las lesiones mejora la evolución clínica y el aspecto físico del paciente.

PALABRAS CLAVE: esclerosis tuberosa, EPILOIA, hamartomas, angioliomas,

Summary

Tuberous sclerosis was first described in 1880 and corresponds to an autosomic dominant disorder, where the mutation has been identified two genes responsible for disease. It triggers a systemic disease characterized by seizures and skin manifestations, as well as kidney, lung, and heart involvement.

The central nervous system involvement causes high morbidity in affected patients, usually in the presence of cortical tubers, and the medium-term development of cognitive abilities depends on the early management of them. Clinical diagnosis is made using major and minor established criteria, in addition to imaging and molecular studies to identify *TSC1* and *TSC2* mutations. Surgical management of lesions improves the clinical course and appearance of the patient.

KEY WORDS: tuberous sclerosis, EPILOIA, hamartoma, angiolioma

Introducción

El complejo de la esclerosis tuberosa (OMIM 191100 y 613254) es un trastorno que se hereda en forma autosómica dominante y que resulta de las mutaciones en dos

genes, el *TSC1* o el *TSC2*¹. Fue descrito por primera vez por Bourneville en 1880 como una enfermedad sistémica caracterizada por la tríada de epilepsia, bajo coeficiente intelectual y angiofibromas, como lo define su sigla en inglés EPILOIA (*Epilepsy, Low Intelligence, Angyofibroma*).

Correspondencia: Norma Serrano

Email: nserrano@unab.edu.co

Recibido: 12 de agosto de 2010

Aceptado: 5 de diciembre de 2010

No se reportan conflictos de interés.



FIGURA 1. a. Mácula hipocrómica en la espalda b. Mácula hipocrómica en la región glútea. Obsérvense los bordes bien delimitados. c. Lesión hipocrómica en la escápula izquierda.

Los pacientes afectados por esta entidad presentan un amplio rango de manifestaciones que afectan diversos órganos y sistemas, como piel, retina, riñones, corazón, pulmón y sistema nervioso central; este último es el que genera mayor morbilidad y mortalidad²⁻⁴.

Los criterios diagnósticos descritos no permiten sugerir ningún signo o síntoma que por sí solo defina la enfermedad, aunque se ha establecido que se requieren, por lo menos, dos o más órganos o sistemas afectados para hacer el diagnóstico clínico de la enfermedad⁵.

Presentamos el caso de un paciente atendido en la consulta de Genodermatosis, el cual se caracterizaba por presentar inicialmente manifestaciones en el sistema nervioso central, que se correlacionaban con hallazgos cutáneos de aparición temprana.

Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo masculino de 21 meses de edad, natural y procedente de Bucaramanga, remitido a la consulta de Genodermatosis de la Clínica Carlos Ardila Lulle en convenio con la Universidad Autónoma de Bucaramanga. El paciente fue llevado a consulta por haber presentado un cuadro convulsivo con retroversión de la mirada a los 6 meses de edad, y máculas hipopigmentadas en abdomen, dorso, glúteos y miembros inferiores. Recibió medicamentos anticonvulsivos como manejo inicial, los cuales han sido administrados de forma irregular, por lo que persisten las convulsiones.

Fue producto de una segunda gestación, aparentemente normal, con control prenatal. El parto fue vaginal, eutócico, sin complicaciones. El peso al nacer fue de 3.520 g y no hay información de la talla. No tiene antecedentes familiares de importancia.

En el examen físico se evidenció ausencia de contacto visual, sin patrón de lenguaje, sólo emitía sonidos, con tendencia al aislamiento y movimientos corporales re-

petitivos, especialmente de las manos. Las medidas antropométricas se encontraron en los percentiles acordes para la edad. En la piel se observaron lesiones de tipo mácula hipocrómica de borde romo y agudo (en forma de hoja), localizadas en el hombro izquierdo, el abdomen, los glúteos y los miembros inferiores (**FIGURA 1 A, B Y C**). Se apreciaba una placa de Shagreen en el dorso. No se observó otro tipo de lesiones cutáneas.

Los exámenes practicados reportaron los siguientes hallazgos:

- En la tomografía computadorizada (TC) de cerebro, depósitos cálcicos en el ganglio basal derecho y periventriculares.
- En el electroencefalograma (EEG), signos de irritación cortical generalizada intercrítica de moderada intensidad.
- En la resonancia magnética (RM), lesiones de menor intensidad en T1 y de mayor intensidad en T2, que comprometían la región córtico-subcortical en ambos hemisferios cerebrales, además, nódulos subependimarios (algunos de ellos calcificados) y asimetría de los ventrículos laterales.

Con los hallazgos descritos, en este paciente se concluye que sufre de un complejo de la esclerosis tuberosa, según los criterios diagnósticos establecidos para este trastorno genético⁶. En la actualidad está siendo valorado por los servicios de Oftalmología, Neuropediatría, Genética y Dermatología, siguiendo la guía de manejo preventivo⁷.

Discusión

El complejo de la esclerosis tuberosa es un trastorno autosómico dominante que resulta de mutaciones en cualquiera de los dos genes, el *TSC1* o el *TSC2*, los cuales codifican para las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente. Estas dos proteínas, en su estado normal, funcionan como un complejo que inhibe la proliferación

celular^{8,9}. Sin embargo, 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^{6,8}. La enfermedad tiene una expresión variable con penetración completa en su forma clásica¹⁰.

La incidencia del complejo de la esclerosis tuberosa se estima en 1 de 6.000 recién nacidos vivos. Dos de cada tres casos tienen presentación esporádica, producto de una mutación *de novo*. La base molecular de esta entidad se asocia a la inactivación de uno de los dos genes, de *TSC1* localizado en el cromosoma 9q34 o de *TSC2* localizado en el cromosoma 16p13.3^{9,11}. Las mutaciones en *TSC1* y *TSC2* están igualmente representadas en la forma familiar de la enfermedad; sin embargo, las mutaciones en *TSC2* se encuentran con mayor frecuencia en los casos esporádicos¹⁰.

Aunque se han identificado en el gen *TSC2* grandes deleciones y mutaciones de cambio de sentido (que generan un cambio en la secuencia de los aminoácidos de la proteína), la mayoría de mutaciones del gen *TSC1* son pequeñas y dan como resultado una proteína truncada –sin sentido^{9,10}.

Para que el complejo de la esclerosis tuberosa se manifieste clínicamente, se requiere que ambos genes se inactiven, de acuerdo con la teoría de los dos impactos, o hipótesis de Knudson, propuesta por Alfred Knudson en 1971^{5,6}; en ella se plantea que ambos alelos del gen supresor tumoral deben tener la mutación (dos impactos), en el que el primer impacto es hereditario y está presente en todas las células (línea germinal), pero no tiene efecto biológico debido a la existencia de un segundo alelo que lo compensa. El problema sucede cuando este alelo es alterado por una segunda mutación (segundo impacto); es entonces cuando se pierde totalmente la función de la supresión tumoral. El complejo de la esclerosis tuberosa de segundo golpe, de manera general, se debe a grandes deleciones, lo que genera pérdida del estado de heterocigoto, mecanismo patogénico que se ha descrito para la mayoría de las lesiones de este complejo⁶. Cuando los dos genes se encuentran inactivos, la célula no puede producir la proteína que codifica en condiciones basales, por lo cual, en este caso, a nivel celular la enfermedad se comporta como “recesiva” ya que requiere de la inactivación de ambos genes¹¹.

La pérdida del estado de heterocigoto en los genes que codifican para la hamartina y la tuberina, se encuentra en todos los tumores asociados al complejo de la esclerosis tuberosa, excepto en los astrocitomas gigantes subependimarios y los rabdomiomas, en los cuales ocurre esporádicamente, aproximadamente, en 25% de los pacientes con fenotipo de complejo de la esclerosis tuberosa, y no tiene mutaciones ni en *TSC1* o *TSC2*, lo que haría

pensar que existen otros mecanismos patogénicos. Otras hipótesis que se han planteado para los pacientes en los cuales no se evidencia la mutación de *TSC1* o *TSC2* es la posible existencia del gen *TSC3* y de mosaicos^{6,8,11}.

Los productos proteicos de *TSC1* y *TSC2* interactúan con gran afinidad para formar un heterodímero funcional hamartina-tuberina (*TSC2:TSC1*). El producto de *TSC2* contiene un dominio para las proteínas activadoras de la GTPasa que actúan inhibiendo la activación de la cascada mTOR (*Short Mammalian Target of Rapamycin*); esta cinasa tiene un papel central en el crecimiento y la proliferación celulares, por medio de la regulación de la síntesis de ribosomas y, por ende, en la traducción del ARN. Por otra parte, la función específica del producto de *TSC1* en el heterodímero está menos establecida, pero parece que tiene que ver con la estabilidad de este complejo⁹.

Sin la hamartina ni la tuberina actuando sobre el mTOR, la cascada de proliferación celular estaría en constante actividad, causando un aumento del crecimiento y dando lugar a los hamartomas, que son tumores benignos característicos del complejo de la esclerosis tuberosa¹¹.

Las manifestaciones neurológicas están presentes en el 80% de los pacientes con este complejo, incluyen epilepsia, trastornos cognitivos, anormalidades en el comportamiento como trastorno del espectro autista, trastorno de déficit de atención e hiperactividad y del sueño, y son causadas por la presencia anatómica de los tubérculos corticales, principalmente, y los nódulos subependimarios^{6,10}.

Nuestro paciente presentó inicialmente estas lesiones y ha tenido convulsiones. Sin embargo, las otras manifestaciones neurológicas sólo se podrán ver cuando el niño alcance una mayor edad.

Los tubérculos corticales pueden estar presentes desde la semana 20 de gestación, persisten durante toda la vida, no se vuelven malignos y, en general, sufren una transformación quística o se calcifican. Las convulsiones alcanzan una prevalencia del 70% al 80%, pueden ser de cualquier tipo y, generalmente, son resistentes al tratamiento farmacológico, debido a que el foco que dispara la epilepsia pertenece a la lesión cortical. El desarrollo intelectual de estos pacientes y su deterioro se relacionan con el inicio del tratamiento anticonvulsivo, y la cantidad y el tamaño de las lesiones. Por lo tanto, aquéllos que no han presentado lesiones anatómicas cerebrales con sus subsecuentes manifestaciones neurológicas a los 5 años, tienen un pronóstico muy favorable desde el punto de vista intelectual¹¹.

Los angiomiolipomas renales, generalmente, asintomáticos en la niñez, están presentes entre el 55% y el 75% de los pacientes con complejo de la esclerosis tuberosa y la edad de presentación es alrededor de los 10 años; son tumores benignos compuestos por vasos anormales, células musculares inmaduras y células adiposas.

La presentación más usual es bilateral y múltiple⁶. Otras lesiones que se pueden presentar en el riñón son quistes, enfermedad renal poliquística y carcinoma renal, a menor de edad (25 años antes) pero con la misma incidencia que en la población sana⁶.

El rabdomioma cardíaco, intramural o intracavitario, es el tumor benigno más común en la niñez. En el complejo de la esclerosis tuberosa se presenta, aproximadamente, en 60% de los pacientes y puede ser la primera manifestación, ya que se puede diagnosticar *in útero* por medio de ecografía⁶. Tiene un curso benigno, con tendencia a la desaparición con el tiempo sin ocasionar mayor sintomatología, sólo en algunos casos con arritmias⁶.

La piel es otro de los órganos afectados en la mayoría de los pacientes, con diferentes tipos de lesiones a determinadas edades. Desde el nacimiento se pueden presentar máculas hipopigmentadas, llamadas “en hoja de fresno” por su apariencia morfológica similar a esta planta –como las que presentó nuestro paciente– en tronco, glúteos y escápulas. A esta misma edad se pueden presentar lesiones hipopigmentadas del pelo (poliosis). Alrededor de los 5 años, se presentan los angiofibromas –antes llamados adenomas sebáceos– que son característicos de los pacientes con complejo de la esclerosis tuberosa. Se caracterizan por ser pápulas entre pardas y rojas con milímetros de longitud, que se presentan principalmente sobre el surco nasolabial, la nariz, las mejillas y la quijada¹⁰. En orden cronológico, seguirían los parches de Shagreen que son placas levantadas, firmes, en la región lumbosacra, con pliegues longitudinales en su interior, de color pardusco-amarillento o del mismo tono de la piel^{6,10,12}.

En la adolescencia se pueden presentar los fibromas alrededor de las uñas y debajo de ellas, llamados tumores de Koenen; son de un tono parecido a la piel o eritematosos, con un tamaño que puede ir hasta un cm, múltiples, en manos o pies, y que tienden a crecer con el pasar de los años. Por último, las lesiones menos frecuentes y que se pueden presentar en los adultos, son las lesiones hipopigmentadas en las extremidades, en forma de confeti^{6,7,10,12}.

La linfangiomatosis es un trastorno raro, de etiología desconocida, en la cual hay presencia de células musculares atípicas peribronquiales, perivasculares y perilinfáticas en el tejido pulmonar. Es más frecuente en mujeres jóvenes y se asocia con el complejo de la esclerosis tuberosa en 26% de los casos. Es una enfermedad progresiva, que se caracteriza clínicamente por disnea, neumotórax, hemoptisis, tos, *cor pulmonale*, dolor torácico y, eventualmente, falla respiratoria. Se presenta de manera casi exclusiva en mujeres, lo cual sugiere una relación con los estrógenos como posible causa de la migración de estas células hacia el pulmón, lo que recuerda que en el *TSC2* existe un sitio de unión para los estrógenos que *in vitro* se ha demostrado que actúa como receptor de esta hormona⁶.

Debido a la gran variabilidad de expresiones clínicas y la 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 entidad¹³.

El diagnóstico se establece inicialmente por la clínica, identificando los criterios mayores y menores. 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.

Los criterios diagnósticos mayores y menores para el complejo de la esclerosis tuberosa son los siguientes:

Criterios mayores

- Angiofibroma facial.
- Fibroma unguar no traumático.
- Parche de Shagreen (nevus de tejido conjuntivo).
- Máculas hipomelanóticas (más de tres).
- Túbérculo 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^{4,5}:

- **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.

El paciente de este caso presenta clínicamente máculas hipocrómicas, parche de Shagreen, nódulos subependimarios y túbérculo cortical, con presencia de convul-

1. PADRES ASINTOMÁTICOS 2. FAMILIAR DE 1° GRADO	CASO SOSPECHOSO EVALUACIÓN INICIAL	CASO CONOCIDO SINTOMÁTICO (NIÑO O ADULTO)
<ul style="list-style-type: none"> • Fondo de ojo • Imagen cerebral (TAC/RNM) • ECO renal • Tamizaje dermatológico 	<ul style="list-style-type: none"> • Fondo de ojo • Imagen cerebral (TAC/RNM) • EEG (convulsiones+) • EKG-ecocardio" • ECO renal* • Tamizaje dermatológico 	<ul style="list-style-type: none"> • Fondo de ojo • Imagen cerebral (TAC/RNM) • EEG • EKG-ecocardio* • Tamizaje dermatológico • ECO renal* • TAC pulmonar**

CUADRO 1. Recomendaciones para el seguimiento de familiares, casos sospechosos y pacientes con diagnóstico de complejo esclerosis tuberosa.

ECO: Ecocardiograma, EEG: Electroencefalograma, EKG: Electrocardiograma, TAC: Tomografía Axial Computarizada, RNM: Resonancia Nuclear Magnética.

* Cada 6 meses ó cada año hasta evidenciar estabilización del crecimiento tumoral.

** Solo para mujeres a los 18 años.

siones desde los primeros meses de vida, con lo que se establece el diagnóstico definitivo de complejo de la esclerosis tuberosa en presencia de tres criterios mayores.

Con relación a las manifestaciones dermatológicas y mencionando específicamente las lesiones hipopigmentadas, puede ser una herramienta útil la utilización de la lámpara de Wood (radiación ultravioleta A), especialmente para aquellos pacientes con piel muy clara, para realzar las lesiones iniciales o en confeti que se presentan con la enfermedad¹⁴.

Con base en la evolución natural del complejo de la esclerosis tuberosa, debe establecerse un manejo preventivo interdisciplinario, que incluye la valoración por oftalmología, neurología, dermatología, nefrología, odontología y genética.

Los estudios moleculares para *TSC1* y *TSC2* están disponibles desde el 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 tuberosa¹⁵. 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 especializadas⁶. El seguimiento debe realizarse a corto, mediano y largo plazo, con la aplicación de guías preventivas, en relación con las manifestaciones de la enfermedad a lo largo de la vida, con el fin de evitar las complicaciones propias del curso natural de la enfermedad.

Se debe incluir la valoración y el seguimiento del crecimiento de masas cerebrales, renales y pulmonares con estudios de imágenes, cada tres años. Si las lesiones son múltiples, o con aumento progresivo desde el último es-

tudio, deben parctarse anualmente, hasta determinar la estabilización del tamaño.

Se presenta un esquema para la orientación del médico clínico, en el seguimiento en la niñez y en la edad adulta, apoyados en la literatura revisada. Se plantean algunas modificaciones teniendo en cuenta el acceso a las imágenes diagnósticas disponibles en nuestro medio (Tabla 1).

Entre las opciones terapéuticas actuales para el complejo de la esclerosis tuberosa, se cuenta con la rapamicina, aislada en 1965 de *Streptomyces hygroscopicus*, inicialmente descubierta como un agente antifúngico con efectos inmunosupresores y antiproliferación en mamíferos. Actualmente, está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el manejo del rechazo renal agudo posterior al trasplante. La rapamicina actúa inhibiendo el mTOR, implicado en el crecimiento celular y en la formación de los tumores característicos del complejo de la esclerosis tuberosa. Inicialmente fue usado en la prevención del rechazo al trasplante renal pero, incidentalmente, se documentó la disminución de angiofibromas faciales de los pacientes con el complejo de la esclerosis tuberosa. Los avances en la administración del medicamento, se basan en estudios realizados y seguimiento a la disminución del tamaño de angiomiolipomas y linfangiomatosis, que puede ser del 30% al 50% para las lesiones renales, con mejoría significativa de las variables pulmonares en los pacientes con alteraciones restrictivas secundarias al efecto mecánico; sin embargo, una vez suspendido el tratamiento, las lesiones crecen nuevamente en un periodo de 12 meses¹⁵.

Lo anterior permite concluir que se requieren más estudios clínicos para definir el beneficio real y la eficacia de la administración de la rapamicina, teniendo en

cuenta su mecanismo de acción y las posibles complicaciones asociadas con el tratamiento¹⁶.

El manejo quirúrgico de las lesiones puede mejorar la evolución clínica y el aspecto físico del paciente. Por consiguiente, se ha recomendado para el manejo de las convulsiones graves asociadas a tubérculos corticales, en la falla cardíaca causada por rhabdomyosarcomas y ante la presencia de angiomiolipomas renales, pero, sus riesgos son mayores por ser procedimientos invasivos. Los fibromas faciales pueden ser tratados con láser de CO₂ o láser de erbio, para disminuir el tamaño y la mejorar la apariencia vascular¹⁴.

En cuando a la asesoría genética, la mutación del complejo de la esclerosis tuberosa se hereda de forma autosómica dominante. 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 familia¹⁷.

Conclusión

El complejo de la esclerosis tuberosa es una entidad poco frecuente en nuestro medio; 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

- Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex. *Ann NY Acad Sci.* 2010;1184:87-105.
- Bourneville DM. Sclérose tubéreuse: mise au point et actualités. *Epilepsies.* 2009;21:34-40.
- Hernández O, Way S, McKenna J, Gambello MJ. Generation of a conditional disruption of the *Tsc2* gene. *Genesis.* 2007;45:101-6.
- Fortea JM. Enfermedades neurocutáneas. Valencia, España: Universidad de Valencia; 2003. Fecha de consulta: febrero de 2010. Disponible en: <http://www.uv.es/derma/CLindex/CLnfb/CLneurofibromatosis.pdf>
- Roach E, Sparagana S. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004;19:643-9.
- Crino P, Nathanson K, Petri E. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2006;355:1345-56.
- Wilson GN, Cooley WC. Preventive management of children with congenital anomalies and syndromes. *Arch Dis Child.* 2001;84:531.
- Jozwiak J, Jozwiak S, Wlodarski P. Possible mechanisms of disease development in tuberous sclerosis. *Lancet Oncol.* 2008;9:73-9.
- Mozaffari M, Hoogeveen-Westerveld M, Kwiatkowski D, Sampson J, Ekong R, Povey S, *et al.* 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.
- Napolioni V, Curatolo P. Genetics and molecular biology of tuberous sclerosis complex. *Curr Genomics.* 2008;9:475-87.
- Osborne J, Merrifield J, O'Callaghan F. Tuberous sclerosis-what's new? *Arch Dis Child.* 2008;93:728-31.
- Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine.* Seventh edition. United States of America. McGraw-Hill; 2008. p. 1325-30.
- Sparagana SP, Roach ES. Tuberous sclerosis complex. *Curr Opin Neurol.* 2000;13:115-9.
- Mann J, Siegel D. Common genodermatoses: What the pediatrician needs to know. *Pediatr Ann.* 2009;38:91-8.
- Paul E, Thiede E. Efficacy of sirolimus in treating tuberous sclerosis and lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2008;358:190-2.
- Bissler J, McCormack F, Young LR, Elwin JM, Chuck G, Leonard JM, Schmithorst VJ, *et al.* Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2008;358:140-51.
- Northrup H, Au KS. *Tuberous Sclerosis Complex.* Seattle: University of Washington; 1993. Fecha de consulta: 9 de agosto de 2010. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220>