



ESCLEROSIS TUBEROSA DE BOURNEVILLE-PRINGLE. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Autores: Wendy Domínguez Morales¹, Arelys Morales López², Perla Margarita Pachecho Morffi³, Iliana del Carmen Morffi García⁴, Lisabell Echevarría Regojo⁵.

¹Estudiante de quinto año de la Carrera de Medicina. FCM Raúl Dorticós Torrado, Cienfuegos, Cuba. Email: wendydm@nauta.cu.

² Licenciada en Enfermería. Máster en Medicina Natural y Tradicional. Profesora Asistente. FCM Raúl Dorticós Torrado, Cienfuegos, Cuba.

³ Estudiante de cuarto año de la Carrera de Estomatología. FCM Raúl Dorticós Torrado, Cienfuegos, Cuba.

⁴Especialista en I Grado de Pediatría. Máster en Medicina Bioenergética. Profesora Asistente. FCM Raúl Dorticós Torrado, Cienfuegos, Cuba.

⁵Estudiante de segundo año de la Carrera de Estomatología. FCM Raúl Dorticós Torrado, Cienfuegos, Cuba.

RESUMEN

La Esclerosis Tuberosa es una enfermedad genética que se transmite con carácter dominante y se caracteriza por la aparición de tumores (por lo general hemartomas) en múltiples órganos. El Complejo Esclerosis Tuberosa es causado por defectos o mutaciones en dos genes, TSC1 y TSC2. Describir la Esclerosis tuberosa como enfermedad multisistémica que afecta los principales órganos diana del organismo fue el objetivo de la presente revisión bibliográfica, contando con un total de 27 fuentes bibliográficas. Se concluyó que es una patología poco frecuente que produce hemartomas multisistémicos en los principales órganos diana. Los niños afectados pueden tener epilepsia, retraso mental, autismo, trastorno del aprendizaje o problemas de conducta. Los lactantes pueden tener convulsiones llamadas espasmos del lactante.

Palabras clave: *Esclerosis tuberosa, hemartomas multisistémicos, tumores.*



ABSTRACT

The Tuberous Sclerosis is a genetic illness transmitted by a dominant character and characterized by the appearance of tumors (in general, hemartomas) in multiple organs. The Complex Tuberous Sclerosis, caused by defects or mutations in two genes, locates in TSC1 and TSC2. To describe the Tuberous Sclerosis as a multisystemic illness that affects the main organs of the organism was the objective of the present bibliographical revision, counting on 27 bibliographical sources. In conclusion, Tuberous Sclerosis a not very frequent pathology that produces multisystemic hemartomas in the main organs. The affected children can have epilepsy, mental delay, autism, dysfunction of the learning or behavior problems.

The nurslings can have convulsions.

Key words: *Tuberous sclerosis, multisystemic hemartomas, tumors.*

INTRODUCCIÓN

El complejo de Esclerosis Tuberosa (CET), adenoma sebáceo, Esclerosis Tuberosa de Bourneville-Pringle o epiloga, es un síndrome neurocutáneo,¹ una enfermedad generalmente autosómica dominante asociada con 2 locus responsables 9q34 (TSC1) y 16p13 (TSC2). Ambos genes son supresores de tumores. La mitad de los casos son espontáneos debido a mutaciones de novo. La penetrancia se acerca a 95% y la expresividad varía enormemente entre miembros de una misma familia.²⁻³.

El nombre Esclerosis Tuberosa proviene de los crecimientos en el cerebro tipo tubérculo, es decir, en forma de raíz, que se calcifican con la edad y se vuelven duros o escleróticos. Fue descrita por *Bourneville* en 1880. Otros autores clásicos que han contribuido al desarrollo de los criterios iniciales de la entidad son Von Recklinghausen (la definió en 1863), Bourneville y Pringue.

El CET puede presentarse en el nacimiento, pero las muestras del trastorno pueden ser sutiles y los síntomas completos pueden tomar un cierto tiempo para



desarrollarse. Por lo tanto, el CET con frecuencia es desconocido y puede pasar desapercibido por años.¹

El trastorno afecta a entre 25 mil a 40 mil individuos en los Estados Unidos y cerca de 1 a 2 millones de individuos en todo el mundo, y se estima que está presente en uno de cada 6 mil recién nacidos. Se ha estimado que la prevalencia varía entre 1/25.000 y 1/11.300 en Europa. El CET ocurre en todas las razas y grupos étnicos y en ambos sexos. Así, mientras ciertos autores mencionan como fiables 1:100.000 individuos¹, otros manejan cifras de 1:5-15.000 habitantes.⁴ La ET se caracteriza por hamartomas multisistémicos que afectan generalmente a la piel, el cerebro, los riñones, los pulmones y el corazón. La afectación cutánea incluye: máculas hipopigmentadas (en forma de hoja de fresno) que se manifiestan durante los primeros años de vida, angiofibromas desde los 3-4 años de edad (lesiones eritematosas y papulonodulares), fibromas ungueales (tumores de Koënen), placas fibrosas en la frente o el cuero cabelludo y lumbares (placas chagrin) y lesiones cutáneas en "confeti" que aparecen desde la infancia hasta el inicio de la adolescencia. Todos los casos de ET presentan una afectación cerebral, que se manifiesta por diferentes lesiones neurológicas, tales como tuberomas corticales/subcorticales, líneas radiales de migración de la sustancia blanca cerebral, nódulos subependimarios y astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA). Este último puede causar una hidrocefalia (con un riesgo de crecimiento más elevado durante las tres primeras décadas).^{5,6}

El 85% de los pacientes presenta una epilepsia de aparición temprana (espasmos infantiles y/o convulsiones focales). También se han descrito manifestaciones neuropsiquiátricas, tales como problemas de aprendizaje, trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad, trastornos del espectro autista, ansiedad y trastornos obsesivos-compulsivos, siendo la automutilación menos frecuente. Los angiomiolipomas (AML) renales se desarrollan durante la infancia y presentan un riesgo de crecimiento más elevado durante la adolescencia y la edad adulta. Se manifiestan con una masa abdominal, dolor, hematuria/hemorragia retroperitoneal, hipertensión e insuficiencia renal.⁷



La linfangioleiomiomatosis (LAM) la hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal (HMNM) y los quistes pulmonares se desarrollan durante la edad adulta y se manifiestan con disnea, neumotórax o quilotórax. Los rabdomiomas cardíacos (RC) aparecen durante el periodo fetal y pueden volverse sintomáticos (obstrucción de la vía de eyección o interferencia con la función valvular) después de la infancia temprana. Otras manifestaciones incluyen múltiples erosiones en el esmalte dental, fibromas intraorales y anomalías esqueléticas. 6-

8

Las manifestaciones mayores incluyen los tuberomas corticales, angiofibroma facial, máculas hipomenalóticas (3 ó más), los nódulos subependimarios, angiomiolipoma renal, el tumor subependimario de células gigantes y otras.⁹ Por otro lado, las manifestaciones menores incluyen los pólipos hamartomatosos rectales, quistes óseos y renales, alteración de la sustancia blanca cerebral, fibromas gingivales, entre otras. ¹⁰ El diagnóstico de ET es definitivo cuando están presentes dos manifestaciones mayores o una mayor y dos menores; es probable, cuando están presentes una menor y una mayor, y es posible cuando están presentes más de dos menores o una mayor.^{11,12}

En el país se reportan muy pocos casos con esta patología.

Describir la Esclerosis tuberosa como enfermedad multisistémica que afecta los principales órganos diana del organismo, es el objetivo de la presente revisión bibliográfica.

DESARROLLO

La esclerosis tuberosa (ET) es la más representativa de las enfermedades neurocutáneas que evolucionan con manchas acrómicas. Consiste en un trastorno de la diferenciación y proliferación celular, que puede afectar el cerebro, la piel, el corazón, el ojo y el riñón y otros órganos y originar manifestaciones clínicas muy diversas. Es la segunda en frecuencia de las facomatosis, superada únicamente por la neurofibromatosis . ¹³



El CET es causado por defectos o mutaciones en dos genes, TSC1 y TSC2. Solamente uno de los genes necesita ser afectado para que ocurra el CET. El gen TSC1, descubierto en 1997, se encuentra en el cromosoma 9 y produce una proteína llamada hamartina. El gen TSC2, descubierto en 1993, se encuentra en el cromosoma 16 y produce la proteína llamada tuberina.

Los científicos creen que estas proteínas actúan como supresores del crecimiento del tumor, agentes que regulan los procesos de proliferación y diferenciación celular, en los cuales las células nerviosas se dividen para formar las nuevas generaciones de células y adquirir características individuales.¹⁴ Aunque algunos individuos pueden heredar el trastorno de un padre que padezca de CET, la mayoría de los casos ocurren por mutaciones espontáneas. En estas situaciones, ninguno de los dos padres tiene el trastorno o el gen o los genes defectuosos. En cambio, el gen defectuoso ocurre primero en el individuo afectado. En la paciente no se comprobó en ninguno de los padres el defecto genético.¹⁵

Es una enfermedad donde aparecen manifestaciones clínicas en todos los sistemas:

Manifestaciones Dermatológicas

Las lesiones cutáneas típicas de la ET son: máculas hipocrómicas, angiofibromas faciales, fibromas periungueales, parches lijosos y placa fibrosa.¹⁶

Las máculas hipocrómicas o manchas hipomelánicas son habitualmente visibles desde el nacimiento y se pueden identificar en el 90 % de los casos; aunque en ocasiones se precisa de iluminación con luz ultravioleta, lo que las muestra con mayor facilidad. La forma y el tamaño de estas manchas son variables; clásicamente está descrita la forma de hoja de fresno, pero realmente son múltiples, en ocasiones adoptando un patrón de confeti.¹⁷ El número varía desde escasas hasta docenas. La presencia de este tipo de lesión cuando es única o son escasas se puede ver en niños sanos, por lo que no es patognomónica de la enfermedad. Un trabajo reciente de *Orozco-Cobarrubias* en México,¹⁶ demostró que la estimulación simpática con pilocarpina en las manchas produce



enrojecimiento y sudación comparable con el resto de la piel normal, en caso de que el niño no presente la enfermedad. Por el contrario, en los enfermos de ET, el eritema y la sudación son prácticamente nulos. Este nuevo elemento, pudiera ser de gran utilidad para el diagnóstico precoz de la enfermedad.¹⁷ Otro elemento importante para sospechar la ET, es la asociación de las máculas hipocrómicas con espasmos infantiles o con cardiomegalia. La presencia de una mancha blanca en el pelo puede tener la misma significación que las máculas en la piel.¹³

Los angiofibromas faciales, antiguamente mal llamados adenomas sebáceos, están constituidos por elementos de tejido vascular y conectivo. Estas lesiones comienzan como una lesión papular eritematosa entre los 4 y 10 años de edad (excepcionalmente antes) y después crecen gradualmente.¹³ Se distribuyen sobre la nariz, los pliegues nasolabiales y el mentón. Los angiofibromas faciales múltiples son patognomónicos de la ET; sin embargo, su utilidad para el diagnóstico precoz es escasa, pues aparecen en la infancia tardía y sólo entre el 70 al 83 % de los casos.¹⁸

Manifestaciones Renales

Los angiomiolipomas (AML) renales son tumores benignos constituidos por músculo liso, tejido adiposo y elementos vasculares. Están presentes, según algunas series, entre el 50 al 80 % de los casos.¹⁹ Un estudio reciente en Suiza y Alemania con 207 pacientes demostró el 48 % con manifestaciones renales, las cuales eran, por orden de frecuencia: quistes renales, angiomiolipomas, combinación de ambos y carcinoma renal. Aproximadamente el 2 por ciento de los individuos que padecen de CET desarrollan una gran cantidad de quistes en un patrón similar al de la enfermedad renal poliquística durante la niñez.

En estos casos, la función renal se ve afectada y pueden ocurrir fallas renales serias. Los quistes pueden sangrar, conllevando a la pérdida de la sangre y anemia. Haciendo el análisis a la inversa, en un estudio norteamericano sobre 35 casos de angiomiolipomas, el 17 % tenía otros elementos clínicos de ET otros estudios refieren que al menos la mitad de todos los casos de angiomiolipomas



se debe a una ET.²⁰ Se sugiere que en todo paciente en que se detecte este tumor renal se deben buscar otros elementos de la enfermedad.

Existen varios elementos que pueden ayudar a distinguir los AML debido a una ET: Se presentan en edades más jóvenes, con mayor incidencia de afectación bilateral, son más sintomáticos y más grandes (con mayor tendencia a crecer) y además requieren frecuentemente de cirugía. El síntoma más frecuente es el dolor abdominal o en el flanco. ²¹

Las complicaciones más frecuentes son la insuficiencia renal crónica de causa obstructiva, la hematuria, la hipertensión arterial y la hemorragia retroperitoneal. En pocos casos se puede desarrollar un síndrome nefrótico o tumores renales malignos.^{14,15} El diagnóstico se debe realizar con estudios imagenológicos: ultrasonido, urograma descendente, tomografía axial computadorizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN).

Manifestaciones Neurológicas

Hace pocos años la tríada clínica de Vogt, constituida por epilepsia, retraso mental y angiofibromas definían la enfermedad; sin embargo, se calcula que esta asociación se encuentre sólo en un tercio de los casos y que en el 6 % de los casos no existe ninguna de estas manifestaciones.²²

Las crisis epilépticas están presentes en el 80 al 90 % de los enfermos. Son particularmente frecuentes los espasmos infantiles en menores de 1 año y ya nos referimos a la importancia diagnóstica de su asociación con manchas hipocrómicas. En niños mayores y adultos se desarrollan habitualmente crisis parciales simples y/o complejas y con menos frecuencia crisis tónicoclónicas generalizadas, atónicas, tónicas, mioclónicas o ausencias atípicas. Es común la combinación de 2 o más tipos de crisis.²²

El retraso mental (RM) está presente en aproximadamente el 60 % de los casos y la severidad de éste varía desde el tipo fronterizo al profundo. Se ha establecido como regla que los pacientes que presentan RM desarrollan epilepsia; por el contrario, muchos pacientes epilépticos son intelectualmente



normales. Parece que la evolución favorable, tanto de las funciones neuropsíquicas como de las crisis epilépticas está relacionada con el menor número de tuberosidades que en los individuos más retrasados y con crisis de difícil control.^{22,23} Muchas veces los trastornos de conducta y el autismo están presentes en los pacientes con ET, habitualmente asociados con la epilepsia y el RM. Un estudio realizado en la Universidad de Goteborg en Suiza, halló que alrededor del 9 % de los niños autistas mostraban ET.²²

Las estadísticas de varias series reportan que entre el 6 al 14 %² de los pacientes con ET desarrollan astrocitomas de células gigantes, neoplasia derivada de astrocitos patognomónica de la enfermedad. Esto ocurre con mayor frecuencia en las 2 primeras décadas de la vida. El aumento de la presión intracraneal, la aparición de nuevos signos neurológicos deficitarios focales, cambios en el comportamiento o la pérdida del control de las crisis nos deben alertar sobre un posible crecimiento tumoral. La oclusión súbita del sistema ventricular (con frecuencia a nivel de un agujero de Monro), así como el sangramiento tumoral, constituyen la causa de un deterioro neurológico agudo en estos pacientes. Esta eventualidad de modo directo o indirecto es responsable del 25 % de los fallecimientos de estos pacientes. Se resume entonces, que la afectación neurológica de la ET está ocasionada por: crisis epilépticas, retraso mental, trastornos de conducta y astrocitomas cerebrales.²²

Manifestaciones Oftalmológicas

Las anomalías de la retina constituyen las manifestaciones más frecuentes desde el punto de vista oftalmológico, y se reporta que hasta el 80 %²⁴ de los casos desarrollan este tipo de alteraciones. Las más comunes son: astrocitomas retinianos, hamartomas retinianos y áreas acrómicas en la retina. Ocasionalmente en pacientes sanos se pueden observar las 2 últimas; pero cuando se presentan 2 o más astrocitomas retinianos, esto es específico de la ET.²⁵



Estas lesiones excepcionalmente provocan afectación visual y cuando ésta se muestra, se debe a desprendimiento de retina y hemorragia vítrea. En algunos pacientes se pueden apreciar defectos de pigmentación del iris, que tienen la misma significación diagnóstica que las manchas hipomelánicas en la piel. ²⁵

El diagnóstico de la enfermedad se puede realizar en distintas etapas de la vida. Muy frecuentemente en un lactante en que se inicia con espasmos de flexión con hipsiarritmia unido al hallazgo de manchas acrómicas en la piel. Más tardíamente, a propósito de una epilepsia con aparición de angiofibroma facial o asociado con la constatación de calcificaciones intracraneales en la región de las paredes ventriculares. En otras ocasiones, más hacia la edad adulta, a propósito de alguna manifestación visceral, si se tiene en cuenta que no son tan frecuentes las formas paucisintomáticas e incluso asintomáticas.

La National Tuberous Sclerosis de los Estados Unidos de Norteamérica ha creado una serie de criterios para el diagnóstico de la enfermedad, y clasifica las manifestaciones clínico-patológicas de la enfermedad de acuerdo con su importancia diagnóstica en: patognomónicas (rasgos primarios), susceptibles de ofrecer un diagnóstico definitivo (rasgos secundarios) y de presunción (rasgos terciarios). ²⁶

Rasgos Primarios

Angiofibromas faciales, fibromas ungueales, tuberosidades corticales (confirmación histológica), nódulos subependimarios o astrocitomas de células gigantes (confirmación histológica), calcificaciones de múltiples nódulos subependimarios hacia el ventrículo (confirmación radiológica), astrocitomas retinarios múltiples. ²⁶

Rasgos Secundarios

Afectación de familiares de primer grado, rabdomioma miocárdico (confirmación radiográfica o histológica), hamartoma o manchas acrómicas retinianas, tuberosidades cerebrales (confirmación radiográfica), nódulos subependimarios no calcificados (confirmación radiológica), parches lijosos, placa en la frente, linfangioleiomiomatosis pulmonar (confirmación histológica), angiomiolipoma



renal (confirmación histológica o radiológica), quistes renales típicos de ET (confirmación histológica).²⁶

Rasgos Terciarios

Manchas hipomelánicas, lesiones de piel "en confeti", quistes renales (confirmación radiográfica), defectos azarosos del esmalte decidual o dientes permanentes o ambos, pólipos hamartomatosos renales (confirmación histológica), quistes óseos (confirmación radiográfica), linfangioleiomatosis pulmonar (confirmación radiográfica), tractos migratorios o heterotopias en la sustancia blanca cerebral (confirmación radiográfica), fibromas gigantes, angiomiolipomas no renales (confirmación histológica), espasmos infantiles.²⁶

El manejo de la ET es multidisciplinar e incluye el uso de vigabatrina (inhibidor de la GABA transaminasa), eficaz contra los espasmos infantiles y las convulsiones de aparición temprana, y el everolimus (inhibidor de la ruta de señalización mTOR) se puede utilizar para tratar el SEGA no extirpable por cirugía en niños y adultos, y para el tratamiento de AML en los adultos.²⁷

La ET es una enfermedad crónica. En la transición a la edad adulta, las convulsiones pueden persistir, las afectaciones renales y/o pulmonares pueden ser más importantes e inducir riesgos de morbilidad significativa y de mortalidad ocasional, y los problemas psicológicos y de conducta pueden aparecer, persistir o ser más significativos.²⁷

CONCLUSIONES

La Esclerosis Tuberosa es una enfermedad neurocutánea, generalmente autosómica dominante asociada a afectación en el *locus* génico 9q34 y otros en el 16p13 la cual resulta de una mutación esporádica en la mayoría de los pacientes aunque no tengan antecedentes familiares.

Enfermedad multisistémica, poco común que causa tumores benignos en el cerebro y en otros órganos vitales como los riñones, el corazón, los ojos, los pulmones y la piel. La tríada clásica descrita por Vogt en 1908 comprende



epilepsia, retraso mental y angiofibromas faciales. Los angiomiolipomas representan la afectación renal más importante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pou Serradell A, Giménez Arnau AM, Alameda Quillet F. Facomatosis y otras alteraciones del desarrollo. In: Teixidor Rodés J, Guardia Massó J. Medicina Interna. Barcelona: Masson; 2017. p. 2114-23.
2. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. N Engl J Med. 2016;355: 1345-1356.
3. Umeoka Sh, Koyama T, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, Togashi K. Pictorial Review of Tuberous Sclerosis in Various Organs. RadioGraphics. 2008; 10.1148/rg.e32.
4. Harrison MG, O'Neil ID, Chadwich BL. Adolescent with tuberous sclerosis. J Oral Pathol Med. 1997; 26:339-41.
5. Arenas R. Atlas, diagnóstico y tratamiento. México: Mc Graw- Hill Interamericana; 2013. p. 230-50.
6. Machado CA, Ramos GA. Adenoma sebáceo. Rev Cent Dermatol Pascua [Internet]. 2008[cited 4 Ene 2019]; 17(1): [aprox. 12p]. Available from: <http://www.medigraphic.com/espanol/e-htms/e-derma/ecd2008/e-cd08-1/emcd081d.htm>.
7. Pascual- Castroviejo I, Pascual-Pascual S, Velásquez R, Van den AMW,Ouweland Halley DJJ. Complejo esclerosis tuberosa tipo 1 (CET1): importancia diagnóstica de las mini lesiones cutáneas en los casos de presentación familiar. Neurologia. 2016; 21(7):386-388.
8. Fitzpatrick T, Freedberg I, Eisen A, Wolff C, Austen F, Goldsmith L, et al. Dermatología en Medicina General. 5ta ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 110-7.



9. Gomez MR. Diagnostic criteria. In: Gomez MR, eds. Tuberous sclerosis. 2nd ed.
New York, NY: Raven; 1995, p. 9-20.
10. Leung AK, Robson WL. Tuberous sclerosis complex: a review. J Pediatr Health Care. 2017;21: 108-114.
11. Logue LG, Acker RE, Sienko AE. Best cases from the AFIP: angiomyolipomas in tuberous sclerosis. Radiographics. 2013;23: 241-246.
12. Mencias Gutiérrez E, Gutiérrez-Díaz E, Ricoy JR, Saenz-Madrason. Lesiones palpebrales y cutáneas como única manifestación de esclerosis tuberosa. Archivos de la Sociedad Española de Oftamología. 2014; 79(8):401-4.
13. Roach ES. Neurocutaneous syndromes. Pediatr Clin North Am 2012;39(4):591600.
14. Fleury S, Groot WP, Delleman JW, Connor JM, Baraitser M. Tuberous sclerosis: The incidence of sporadic cases versus familial cases. Brain Dev 2015;2:107.
15. Fryer AE, Chalmes AH, Osbone JP. The value of investigation for genetic counseling in tuberous sclerosis. J Med Genet 2015;27:217.
16. Kwiatkowski DJ, Short MP. Tuberous sclerosis. Arch Dermatol 2014;130(3):348-54.
17. Prats Viñas JM. Facomatosis que cursan con manchas acrómicas, esclerosis tuberosa de Bomeville. Criterios diagnósticos y protocolo de seguimiento. Rev Neurol 2011;24(133):1056-9.
18. Orozco-Covarrubias ML, Ridaura C, Tamayo Sánchez L: Tuberous sclerosis. Early diagnosis with autonomic nervous system responses in hypopigmented skin. Rev Invest Clin 2014;46(5):349-54.



19. Zimmerhackl LB, Rehm M, Kaufmehl K, Weiss SM, Stein JH. Renal involvement in tuberous sclerosis complex: a retrospective survey. *Pediatr Nephrol* 2014;8(4):451-7.
20. Bernstein J, Robbins TO. Renal involvement in tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 2011;615:36.
21. Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK. The natural history of renal angiomyolipoma. *J Urology* 2013;150(6):782-6.
22. Jhonson WG, Gómez MR. Tuberous sclerosis and allied disorders. *Ann NY Acad Sci* 1991;615:397.
23. Shepperd CW, Gómez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991;66:792-6.
24. Gillberg IC, Gillberg C, Ahisen G. Autistic behaviour and attention deficits in tuberous sclerosis: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2014;36(1):50-6.
25. Sathymoorthy P. Acute presentation of tuberous sclerosis: cases report. *Singapore Med J* 2014;34(4):358-60.
26. Pou Serradell A. Evolución natural de las facomitosis en la edad adulta. *Rev Neurol* 2016;24(133):1085-127.
27. La esclerosis tuberosa – Enciclopedia Orphanet de la Discapacidad www.orpha.net/data/patho/Han/Int/es/EsclerosisTuberosa_Es_es_HAN_ORPH A805.pdf | octubre de 2017