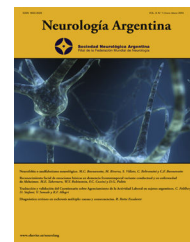




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Esclerosis tuberosa en Ecuador. Reporte de serie de casos

Gabriela Pesantez Ríos^{a,b}, Ruth Jimbo Sotomayor^{c,*}, Xavier Sánchez Choez^c, Carlos Valencia^b, Paolo Curatolo^d y Galo Pesantez Cuesta^a

^a Unidad de Neurociencias, Centro Nacional de Epilepsia, Quito, Ecuador

^b Servicio de Neurología, Departamento de Docencia e Investigación, Hospital Pediátrico 'Baca Ortiz, Quito, Ecuador

^c Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador

^d Unidad de Neurología Pediátrica, Departamento de Neurociencias, Hospital Universitario Tor Vergata, Roma, Italia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de julio de 2017

Aceptado el 3 de octubre de 2017

On-line el 19 de diciembre de 2017

Palabras clave:

Esclerosis tuberosa
Ecuador

R E S U M E N

Objetivo: Estudiar las características clínicas de la esclerosis tuberosa en pacientes de un hospital pediátrico en Ecuador.

Pacientes y métodos: Se realizó una búsqueda de historias clínicas de pacientes con esclerosis tuberosa entre los años 2012 y 2016 en un hospital pediátrico de Ecuador; se seleccionó a 31 pacientes que cumplieron los criterios de diagnóstico definitivo. Se analizaron el diagnóstico inicial, el curso clínico y las manifestaciones clínicas y radiológicas de la TSC en los distintos órganos, con particular interés sobre la patología del sistema nervioso central y su relación con los aspectos neurológicos y neuropsiquiátricos.

Resultados: El 22,5% de los pacientes tuvo historia familiar de TSC. El 61,3% de los pacientes fue diagnosticado antes de los 2 años de edad. En un 74,1% de pacientes las crisis convulsivas fueron las características clínicas más frecuentes al momento del diagnóstico; de este grupo, el 39,1% presentó epilepsia refractaria. En 21 casos (67,74%) se encontró algún tipo de deterioro cognitivo y en la mitad (51,6%) de los pacientes se evidenció trastornos de conducta, los más frecuentes reportados fueron el trastorno del espectro autista y ansiedad. Con respecto a las afectaciones multisistémicas, se encontraron en el 19,35% de los pacientes alteraciones cardíacas, en el 6,45% alteraciones renales, el 6,45% presentó alteraciones oftalmológicas; las alteraciones dermatológicas estuvieron presentes en el 70,96% de los pacientes.

Conclusiones: Esta serie de pacientes representa el primer estudio descriptivo ecuatoriano sobre la TSC. Las manifestaciones más frecuentes encontradas son de tipo neurológico: epilepsia, espectro autista y discapacidad intelectual. Consideramos que el diagnóstico inicial debe ser oportuno para prevenir las comorbilidades asociadas a esta patología.

© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: Rutheli.js@yahoo.es, rejimbo@puce.edu.ec (R. Jimbo Sotomayor).
<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2017.10.002>

1853-0028/© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tuberous sclerosis in Ecuador. Case series report

A B S T R A C T

Keywords:
Tuberous sclerosis
Ecuador

Aim: To study the clinical characteristics of tuberous sclerosis (TSC) in patients of a Pediatric Hospital in Ecuador.

Patients and methods: A search of medical records of patients with tuberous sclerosis was carried out between 2012 and 2016 at the Pediatric Hospital of Ecuador. 31 patients with definitive diagnosis criteria were selected. We analyzed the clinical records, initial diagnosis, the clinical course and the clinical and radiological manifestations of TSC at the different organs, with particular interest in central nervous system disorders and their relationship with neurological and neuropsychiatric aspects.

Results: 22.5% of patients had a family history of TSC. 61.3% of patients were diagnosed before two years of age. In 74.1% of patients, seizures were the most frequent clinical sign at the time of diagnosis. Of this group, 39.1% had refractory epilepsy. In 21 cases (67.74%), some type of cognitive impairment was found, and half (51.6%) of the patients showed behavioral disorders—with the most frequent reports being autism spectrum disorder and anxiety. Multisystem disorders found were heart (19.35%), renal (6.45%), ophthalmological (6.45%), and skin (70.96%), respectively.

Conclusions: This series of patients represents the first Ecuadorian descriptive study on TSC. The most frequent manifestations were neurological: epilepsy, autistic spectrum and cognitive disability. We believe that initial diagnosis should be timely made, in order to prevent the comorbidities associated with this pathology.

© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis tuberosa o complejo de esclerosis tuberosa (tuberous sclerosis complex, TSC por sus siglas en inglés) es una enfermedad genética poco común que afecta principalmente al sistema nervioso central. La prevalencia estimada a nivel mundial de TSC es de 6,8-12,4 por 100.000 personas. La incidencia al nacimiento es de 1 por cada 5.800 recién nacidos vivos, no encontrándose diferencias entre sexos o etnias¹⁻³. El TSC es una enfermedad de herencia autosómica dominante y expresividad variable⁴, aunque en 2 tercios de los pacientes se presenta como mutaciones de novo¹. El TSC es una patología genética multisistémica que afecta al sistema nervioso central produciendo tumores benignos tipo túberes, que suelen calcificarse o esclerosarse; no obstante, la piel, los riñones, los ojos, el corazón y los pulmones pueden también estar afectados.

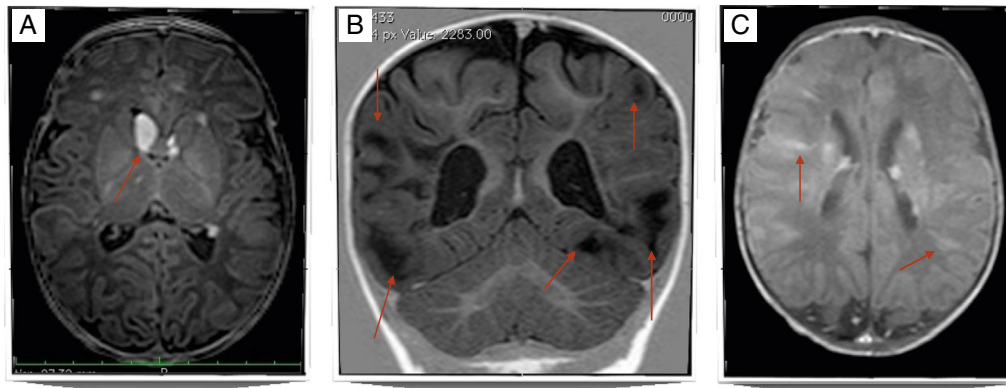
El diagnóstico de TSC suele sospecharse ante la presencia de convulsiones a temprana edad o retraso en el desarrollo. El sistema nervioso central está afectado en el 90% de pacientes con TSC debido a la presencia de lesiones patológicas como túberes corticales o subcorticales, nódulos subependimarios, astrocitomas de células gigantes, líneas de migración de la sustancia blanca (fig. 1). Estas lesiones estructurales suelen estar asociadas a alteraciones neurológicas, como epilepsia y trastornos del espectro autista y el retraso mental²⁻⁵. La tomografía computarizada (TC) o una resonancia magnética (RM) permiten la identificación de las lesiones. El ultrasonido del corazón, el hígado y los riñones puede mostrar tumores en esos órganos. Al ser una afectación multisistémica, el TSC se presenta con una variedad de síntomas que dependen del

tamaño y la ubicación de los hamartomas, como por ejemplo, convulsiones, autismo, pérdida visual, falla renal y arritmias cardíacas^{2,4,6}. Las 2 lesiones patológicas más frecuentemente encontradas en los niños son los rabdomiomas cardíacos y túberes corticales en el cerebro^{7,8}. Actualmente, el criterio genético es la clave para el diagnóstico de TSC, aunque del 10-25% de los pacientes puede no presentar mutaciones identificables^{2,6}. En países donde el análisis genético aún no es posible, los criterios clínicos siguen siendo la base del diagnóstico.

Los criterios diagnósticos fueron revisados por el Consenso Internacional en 2012 (tabla 1)^{9,10}. El diagnóstico definitivo de TSC se establece al detectar 2 criterios mayores, o un criterio mayor con 2 o más criterios menores. Un diagnóstico probable de TSC se realiza ante la presencia de un solo criterio mayor, o en caso de presentarse 2 o más criterios menores².

Pacientes y métodos

El objetivo del estudio fue describir las características de los pacientes con diagnóstico de TSC en un hospital pediátrico en Ecuador, en un periodo de 5 años (2012-2016). Se incluyó a pacientes con un diagnóstico definitivo de TSC, según criterios del Consenso Internacional del 2012. Los datos demográficos y los registros clínicos de los pacientes se ingresaron en una base de datos Microsoft Excel 2012. Se describen además las alteraciones sistémicas de los participantes, con particular interés sobre el sistema nervioso central en los aspectos neurológicos y neuropsiquiátricos.



Imágenes de RMN. A) nódulos subependimarios, astrocitoma de células gigantes SEGA, B) Túberes Corticales/subcorticales, C) líneas de migración de la sustancia blanca.

Figura 1 – Lesiones del SNC asociadas a esclerosi s tuberosa.

Tabla 1 – Criterios diagnósticos de esclerosi s tuberosa

Criterio genético	Mutación en TSC1 TSC2
Criterios clínicos	
Mayores	Menores
Manchas hipomelanóticas (3 o más, de al menos 5 mm de diámetro)	Lesiones cutáneas en confeti
Angiofibromas faciales o placa frontal (más de 3)	Pits múltiples en esmalte dentario (más de 3)
Fibromas ungueales	Fibromas gingivales (más de 2)
Placa en piel de zapa o placa chagrin	Placa acrómica en retina
Hamartomas retinianos	Quistes renales múltiples (confirmación histológica)
Displasias corticales	Hamartoma no renal (confirmación histológica)
Túberes corticales	
Tractos migratorios en la sustancia blanca cerebral	
Nódulos subependimarios	
Astrocitoma subependimario de células gigantes	
Rabdomioma cardíaco, único o múltiple	
Linfangiomiomatosis pulmonar ^a	
Angiomiolipoma renal (2 o más) ^a	

^a La combinación de linfangiomiomatosis y angiomiolipomas sin otras características acompañantes no son criterios para un diagnóstico definitivo.
Reproducida de Northrup y Krueger⁹.
Reproducida de Krueger y Krueger¹⁰.

Resultados

Se identificó a 31 pacientes con diagnóstico definitivo de TCS, 16 pacientes de sexo femenino y 15 pacientes de sexo masculino. La edad media fue de 5 meses, con un rango entre 0 y 144 meses de edad. El 22,5% de los pacientes tuvieron antecedentes familiares de TSC. En el 61,3% el diagnóstico fue realizado antes de los 2 años de edad y en el 41,9% entre el

primer y el sexto mes de vida (media: 16,57 meses). Un caso fue diagnosticado durante la vida intrauterina.

El signo clínico inicial más frecuente de TCS fue la detección de manchas hipopigmentadas (n = 8, 25,9%); mientras que el síntoma clínico más frecuente al momento del diagnóstico fue convulsiones (n = 23, 74,1%). Del grupo de 23 pacientes con convulsiones, 14 (60,8%) presentaron convulsiones de fácil control farmacológico; sin embargo, 9 (39,1%) presentaron crisis diarias y refractarias al tratamiento. Además, 2 pacientes con criterios de epilepsia refractaria candidatos a resolución quirúrgica fueron intervenidos con callosotomías; uno de los pacientes presentó una disminución significativa de sus crisis convulsivas, mientras que el otro no. El paciente que no respondió al tratamiento quirúrgico presentaba además atrofia córtico-subcortical y múltiples túberes diagnosticados por RM.

El 67,74% de los pacientes tuvieron hallazgos compatibles de TCS en la neuroimagen (TC o RM); entre ellos, los hallazgos más frecuentes fueron: calcificaciones o nódulos subependimarios periventriculares observados en la TC craneal (90%) y túberes corticales o subcorticales en la RM (57,3%); la localización más habitual fue en regiones frontoparietales. Ocho (25,8%) pacientes, a pesar de presentar alteraciones en la neuroimagen, no presentaron crisis convulsivas.

En 21 casos (67,74%) se presentó algún tipo de deterioro cognitivo, 33,33% en forma leve, 38,09% moderado y 29,58% de tipo severo. El 51,6% de los pacientes tuvo un trastorno de conducta, hiperactividad en el 6,25%, desorden de ansiedad en un 62,5% y espectro autista en un 31,25%.

En el grupo de pacientes con convulsiones, el 73,9% presentó algún tipo de deterioro cognitivo y el 56,5% presentó algún tipo de trastorno de conducta (tabla 2). Las alteraciones multisistémicas se resumen en la tabla 3.

Discusión

El TSC se produce debido a mutaciones en 2 genes diferentes. Los genes implicados son el TSC1 (gen de la hamartina, cromo-

Tabla 2 – Relación edad de inicio de las crisis, refractariedad, deterioro cognitivo y trastornos de conducta

Sexo	Edad, años	Edad de diagnóstico	Frecuencia de crisis	Deterioro cognitivo	Trastorno de conducta
M	5	9 meses	5 diarias	leve	TEA
F	13	18 meses	3-4 diarias	Moderado	Ansiedad
F	20	16 meses	2 diarias	Moderado	Ninguno
M	6	4 meses	3-4 diarias	Moderado	Ansiedad
M	4	6 meses	2- 3 diarias	Ninguno	TEA
F	12	6 meses	1-2 diarias	Grave	Ansiedad
F ^a	10	5 meses	5 diarias	Grave	TEA
M	15	12 años	4 -5 diarias	Grave	Ansiedad
M ^a	6	Intrauterino	Esporádicas	Moderado	Ninguno

F: femenino; M: Masculino; TEA: trastorno de espectro autista.

^a Pacientes poscallosotomía.

Tabla 3 – Alteraciones multisistémicas en el grupo de estudio

Alteración sistémica	N.º pacientes	%
Epilepsia	23	74,8
Deterioro cognitivo	21	67,74
Leve	7	33
Moderado	8	38
Grave	6	28,5
Trastorno de conducta	16	51,6
Hiperactividad/inatención	1	6,25
Ansiedad	10	62,5
TEA	5	31,25
Compromiso cardíaco	6	19,35
Rabdomiomas	4	66,6
Arritmia	2	33,3
Compromiso oftalmológico	2	6,45
Hamartomas retinianos	1	50
Lesiones no retinianas	1	50
Compromiso renal	2	6,45
Angiomiolipomas	1	50
Quistes benignos	1	50
Compromiso dermatológico	22	70,96
Manchas hipopigmentadas + angiofibromas + placa fibrosa	16	72,7
Angiofibroma aisladamente	1	4,5
Manchas acrómicas	5	22,72

soma 9q34) y el TSC2 (gen de la tuberina, cromosoma 16p13.3); ambas proteínas forman un complejo tuberina-hamartina que actúa inhibiendo la actividad de la vía mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero), la cual regula la síntesis proteica, la proliferación, el crecimiento, el metabolismo, la supervivencia de las células y la plasticidad sináptica^{2,4,11}. Los datos encontrados en este estudio confirman que entre el 65 y 75% de los casos no suelen tener historia familiar de TCS, y que la enfermedad se produce como consecuencia de mutaciones de novo^{3,4}; en nuestra muestra, solo el 22,78% tuvo antecedentes familiares de TSC.

Las mutaciones en cada uno de los genes se asocian a diferentes características de la patología. La mutación del gen TSC1 está asociada a una expresión menos grave de la enfermedad pero a una mayor incidencia familiar; mientras que

la mutación del gen TSC2 se asocia a formas espontáneas pero más graves de la enfermedad^{1,12}. La mutación TSC2 además se relaciona con una presentación temprana epilepsia, una mayor incidencia de refractariedad, un menor cociente intelectual y un mayor número de túberes^{1,12,13}.

Los túberes son las malformaciones focales más frecuentes del desarrollo cortical (fig. 1). Los túberes se encuentran en el 80% de los pacientes con TSC, se desarrollan debido a la proliferación descontrolada de células gliales y neuronas, y se ubican generalmente en la unión de la sustancia gris y blanca, especialmente en la región frontal^{5,8,12}. Los túberes proliferan desde la séptima a la duodécima semana de edad gestacional y pueden ser diagnosticados intraútero mediante RM fetal^{4,14}. En nuestra muestra, se identificaron túberes en el 57,34% de los casos, frecuentemente en regiones frontoparietales; un solo un caso fue diagnosticado durante la vida intrauterina.

Los nódulos subependimarios son lesiones que se presentan hasta en el 80% de los individuos con TSC y se localizan en las paredes de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo, generalmente son asintomáticos y se calcifican a lo largo de la vida^{5,8}. Los nódulos epéndimarios pueden evolucionar a un astrocitoma de células gigantes (SEGA), en un 6 al 18% de los casos (fig. 1); los SEGA generalmente son unilaterales y se sitúan en las inmediaciones de los agujeros de Monro^{5,15}. La transformación a SEGA ocurre en nódulos mayores de 5 mm no calcificados y que se realzan con gadolinio en la RM craneal. La conversión a un SEGA suele ser un proceso gradual con mayor probabilidad de que ocurra en las 2 primeras décadas de la vida^{2,4,8}. No se encontraron pacientes con SEGA; sin embargo, la presencia de nódulos subependimarios se presentó en el 90% de los pacientes de este estudio.

Las manifestaciones más frecuentes en niños con TSC son de tipo neurológico, hasta el 85% de los casos se presentan como epilepsia, espectro autista, discapacidad intelectual y, por su gravedad, constituyen la principal causa de morbimortalidad^{6,16}. Entre el 72 y 85% de los individuos con TSC tienen historia de crisis convulsivas y en el 80% de los casos empiezan antes de los 3 años de vida. Estos datos se asemejan a los encontrados en nuestra muestra; el 74,8% presentó crisis convulsivas como síntoma inicial y en el 61,25% las crisis empezaron antes de los 2 años de edad.

El tipo de crisis convulsiva más frecuentemente reportado son de espasmos infantiles o crisis parciales motoras, o un conjunto de las 2, aunque otro tipo de crisis convulsivas también pueden presentarse^{6,13,17}. Las convulsiones pueden tener un origen focal o multifocal, que suele tener correspondencia eléctrica y topográfica en el electroencefalograma (EEG) y con los túberes corticales en la RM, demostrando su potencial papel como zona epileptógena^{12,18}. El proceso de epileptogénesis que ocurre en el TSC se produce debido cambios en la expresión de receptores GABA y glutamato en las células gigantes y neuronas displásicas; el déficit de interneuronas gabaérgicas explicaría el inicio precoz de las crisis y a la gran refractariedad al tratamiento farmacológico^{18,19}, lo cual repercute negativamente en el desarrollo cognitivo del niño^{12,13,20}. En nuestra serie, el 34,7% de los pacientes presentaron epilepsias refractarias con una mayor frecuencia de deterioro cognitivo moderado a severo, además de varios trastornos de conducta (tabla 4).

Se han definido los principales factores de riesgo para un peor pronóstico en el desarrollo cognitivo, como el inicio de crisis convulsivas en el primer año de edad, la presencia de espasmos infantiles, la epilepsia refractaria, la mutación en el gen TSC2 y la presencia de más de 7 túberes^{8,13}. Algunos autores recomiendan el inicio precoz del tratamiento anti-epiléptico en pacientes en los que en el EEG se evidencie descargas paroxísticas, incluso antes de la aparición de crisis clínicas, ya que de esta manera se podría prevenir los efectos

de la epileptogénesis, con la aparición de crisis refractarias que provocan un efecto deletéreo en la cognición y conducta del individuo^{16,21}. En nuestros datos se encontró un 67,74% de deterioro cognitivo. La literatura reporta que entre el 60 y 70% de los pacientes tiene una inteligencia normal, con déficits cognitivos leves, pero entre el 30 y el 40% puede presentar un retraso mental profundo^{20,22}.

El trastorno del espectro autista se identificó en el 31,25% y el desorden de ansiedad en el 62,5% de nuestra muestra; en la literatura, estas alteraciones se han relacionado con mayor frecuencia con pacientes con mutaciones en TSC2 y con presencia de túberes corticales frontales y temporales, lo que provocaría una temprana disfunción de áreas asociativas^{12,22,23}.

Las afectaciones multisistémicas reportadas con mayor frecuencia en nuestra muestra fueron alteraciones cardíacas en el 19,35% y alteraciones renales y oftalmológicas en el 6,45%, mientras que las alteraciones dermatológicas se presentaron en el 70,96% de los pacientes.

Dado que en algunos pacientes existió un seguimiento del cuadro clínico, enfocado únicamente a los síntomas o signos iniciales, presentamos un posible esquema de diagnóstico y seguimiento que facilite la práctica clínica y el manejo a largo plazo de los pacientes (tabla 5)^{1,6,8,24}. Finalmente, consideramos que la valoración de estos pacientes debe ser integral, multidisciplinar, temprana y efectiva, ya que, podría prevenir comorbilidades asociadas y mejorar el pronóstico.

Esta serie de pacientes con TSC representa el primer estudio descriptivo en Ecuador; no obstante, a pesar de pequeñas diferencias identificadas, nuestro trabajo apoya lo publicado y fomenta la realización de nuevos estudios en esta línea de investigación.

Tabla 4 – Características de los pacientes

Característica	N (%)
Sexo	
Femenino	16 (51,6)
Masculino	15 (48,3)
Edad media	5 meses (0-144 meses)
Antecedentes	
Con antecedentes familiares	7 (22,5)
Sin antecedentes familiares	24 (77,4)
Edad de diagnóstico	
Antes 2 años	19 (61,3)
Después 2 años	12 (38,7)
Signo clínico inicial	
Crisis convulsivas	23 (74,1)
Manchas hipopigmentadas	8 (25,9)
Crisis convulsivas	
Crisis refractarias	9 (39,1)
Crisis controladas	14 (60,8)
Hallazgos de neuroimagen	
Positivo	21 (67,7)
Negativo	10 (32,2)
Deterioro cognitivo	
Positivo	21 (67,7)
Leve	7 (33)
Moderado	8 (38)
Severo	6 (29)
Negativo	10 (32,2)
Trastorno de conducta	
Presente	16 (51,6)
Ausente	15 (48,3)

Tabla 5 – Diagnóstico y seguimiento de pacientes con TSC

Diagnóstico inicial	Seguimiento Sintomático	Asintomático
Fondo de ojo	+	-
RM cerebral o TC cerebral	Según clínica	Cada 1 a 3 años
EEG, si sospecha de convulsiones	Según clínica	-
ECO y ECG cardíaco	Cada 6 meses a 1 año hasta ver involución o estabilización	Cada 3 años Hasta adolescencia
ECO renal	Cada 6 meses a 1 año hasta ver involución o estabilización	Cada 3 años Hasta adolescencia
Evaluación dermatológica	+	-
Valoración desarrollo neurológico	+	Inicio de escolarización

Adaptado de Sanz²⁴.

Financiación

Financiado por autores.

Conflicto de intereses

Los autores del presente manuscrito declaran no tener conflicto de interés con el tema en referencia.

BIBLIOGRAFÍA

- De Waele L, Lagae L, Mekahli D. Tuberous sclerosis complex: The past and the future. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:1771-80.
- Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol.* 2015;14:733-45.
- Hallett L, Foster T, Liu Z, Blieden M, Valentim J. Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: Systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1571-83.
- Rojas MLR. Actualización terapéutica en el complejo esclerosis tuberosa: el papel de los inhibidores de la vía mTOR. *Rev Neurol.* 2012;54 Supl. 3:19-24.
- Grajkowska W, Kotulska K, Jurkiewicz E, Matyja E. Brain lesions in tuberous sclerosis complex Review. *Folia Neuropathol Folia Neuropathol.* 2010;48:139-49.
- Staley BA, Vail EA, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex: Diagnostic challenges presenting symptoms, and commonly missed signs. *Pediatrics.* 2011;127:e117-25.
- Curatolo P. Historical Background. En: Curatolo P, editor. *Tuberous sclerosis complex: From basic science to clinical phenotypes.* London: Mac Keith Press; 2003. p. 1-10.
- Umeoka S, Koyama T, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, Togashi K. Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs. *Radiographics.* 2008;28:e32.
- Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: Recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49:243-54.
- Krueger D, Northrup H. Tuberous Sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2014;49:255-65.
- Jozwiak J, Jozwiak S, Wlodarski P. Possible mechanisms of disease development in tuberous sclerosis. *Lancet Oncol.* 2008;9:73-9.
- Curatolo P, Bombardieri R, Cerminara C. Current management for epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Curr Opin Neurol.* 2006;19:119-23.
- Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* 2010;51:1236-41.
- Arango J, Delgado J, Saldarriaga W, Obstetricia DG, Valle U, Universitario H, et al. Esclerosis tuberosa, diagnóstico fetal y materno. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2015;80:475-80.
- Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, Viaño J, Carceller F, Hernández-Moneo JL, et al. Astrocitoma subependimario de células gigantes en el complejo de esclerosis tuberosa. Presentación de ocho pacientes infantiles. *Neurología.* 2010;25:314-21.
- Cusmai R, Moavero R, Bombardieri R, Vigeveno F, Curatolo P. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav.* 2011;22:735-9.
- Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet.* 2006;367:499-524.
- Curatolo P, Bombardieri R, Verdecchia M, Seri S. Intractable seizures in tuberous sclerosis complex: From molecular pathogenesis to the rationale for treatment. *J Child Neurol.* 2005;20:318-25.
- Parisi P, Bombardieri R, Curatolo P. Current role of vigabatrin in infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol.* 2007;11:331-6.
- Winterkorn EB, Pulsifer MB, Thiele EA. Cognitive prognosis of patients with tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2007;68:62-4.
- Józwiak S, Kotulska K, Domańska-Pakieła D, Łojarczyk B, Syczewska M, Chmielewski D, et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15:424-31.
- De Vries PJ. Targeted treatments for cognitive and neurodevelopmental disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurotherapeutics.* 2010;7:275-82.
- Lewis WW, Sahin M, Scherrer B, Peters JM, Suarez RO, Vogel-Farley VK, et al. Impaired language pathways in tuberous sclerosis complex patients with autism spectrum disorders. *Cereb Cortex.* 2013;23:1526-32.
- Sanz LP. Síndromes neurocutáneos. *Protoc Dermatología.* 2007:209-15.