



318322  
12  
25  
**UNIVERSIDAD LATINOAMERICANA**

**ESCUELA DE ODONTOLOGIA  
INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**SINDROME ESCLEROSIS TUBEROSA DE  
PRINGLE-BOURNEVILLE Y SUS  
MANIFESTACIONES BUCO-DENTALES**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A :

GABRIEL FERNANDO PAREDES FARRERA

VEJAS CON  
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1991



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	PAG.
INTRODUCCION.....	1

### CAPITULO I

#### HISTORIA

### CAPITULO II

#### GENERALIDADES

2.1 Epidemiología.....	4
2.2 Etiología y Patogenia.....	5
2.3 Cuadro Clínico.....	6
2.4 Diagnóstico.....	21
2.5 Asociaciones.....	25
2.6 Tratamiento.....	27
2.7 Evolución y Pronóstico.....	41

### CAPITULO III

#### MANIFESTACIONES ORALES

3.1 Manifestaciones Orales del Síndrome Pringle-Bourneville.....	43
3.2 Lesiones Menos Comunes en los Huesos Maxilares en la Esclerosis Tuberosa.....	45
3.3 Diagnóstico Diferencial de las Manifestaciones Orales del Síndrome de Pringle-Bourneville, con los Síndromes Fitzgerald Gardner, Robin y Hurler-Pfaundler.....	47

## CAPITULO IV

## CASOS CLINICOS

4.1	Material y Método.....	51
4.2	Manifestaciones Orales.....	51
4.3	Observaciones Personales.....	57
4.4	Discusiones.....	77
	CONCLUSIONES .....	82
	BIBLIOGRAFIA .....	84

## INTRODUCCION

El estudio de la Esclerosis Tuberosa, comprende una gama de manifestaciones, en todo el organismo, que forman un complejo conjunto de singulares características que se traducen en un síndrome, por lo tanto, requiere de un manejo multidisciplinario de todas las especialidades y ramas de la medicina.

El objetivo, que encaminó a realizar este estudio, es por los escasos reportes en la literatura médica y odontológica de manifestaciones bucodentales en la Esclerosis Tuberosa; por su localización pueden tener mucho, - poco o ninguna influencia o asociación de la enfermedad de Bourneville - - Pringle, (Epiloia, Síndrome de Adenoma Sebaceo).

Siendo los órganos dentarios, así como otras estructuras bucales altamente sensibles a los cambios metabólicos que afectan al individuo, que se expresan en alteraciones o trastornos genéticos o congénitos.

Otro de los propósitos es de contribuir al grupo de Odontólogos al conocimiento y entendimiento de la incidencia y distribución, diagnóstico y tratamiento del Síndrome Esclerosis Tuberosa.

## CAPITULO I

### HISTORIA

La primera notificación de la enfermedad data de 1835, Raver publicó dos casos en la segunda edición de Les Maladies de la Piu las posteriores referencias fueron dadas por Virchow en 1860, que describió Escleromas en el cerebro, y a Von Recklinghausen, que las asoció con múltiples miomas en el corazón en 1862; Bourneville (1860-1890), presenta la primera descripción sistematizada de la enfermedad, al aportar el caso de una niña con retraso mental, hemiplejia, epilepsia y erupción vesiculoampollosa confluyente en nariz y mejilla, cuya autopsia evidenció la presencia de tumores en cerebro y riñón. (1), (3)

Cinco años después Balzer y Menetrier calificaron las lesiones papulosas de la cara como Adenomas Sebáceos, y en 1860 Pringle realizó una publicación en la que se incluyeron ilustraciones y descripción microscópica de las lesiones. Se debe a Besnier (1895), el mérito de haberlas reconocido por primera vez como enfermedad sistemática, mientras que Vogt (1908), delimitó la tríada clásica de epilepsia, retraso mental y adenoma sebáceo y posteriormente Hallopeau-Lereode, las manchas "piel de chagrin" en la espalda.

Sherlock (1911), introdujo el término de la epiloia, por carácter - - equívoco, encuadraba adenoma sebáceo, convulsiones, retraso mental, tumores cerebrales y en otros órganos.

Van Der Hoeve en 1921 describió los hallazgos oculares; tumores reti-

nianos y tumefacciones (Hamartomas) del nervio óptico asociados a Esclerosis tuberosa.

El llamó a esos tumores "Facomas" e introdujo el término de facomatosis en 1921. Kothe y Koenen (1903-1932), describieron los tumores perinqueales. Berg en 1913 demostró el carácter hereditario, posteriormente -- fueron presentandose lesiones en diversas localizaciones: renales, pulmonares y óseas por Hyman, Lautenbacher y Gottlieb, respectivamente, y Maolten en 1942, las agrupó en el término "Complejo Esclerosis Tuberosa" y Cockayne (1933), demostró un patrón de herencia autosómica dominante. (1)

Chao, en 1959, añadió las manchas acrómicas (ash leaf), de extraordinaria importancia para el diagnóstico precoz de la enfermedad, como más -- tarde demostrará Fitzpatrick en 1968. (1)

En 1962, Nickel y Reed, señalaron que los adenomas sebáceos eran angiofibromas. Fitzpatrick seis años más tarde insistió sobre la importancia de las manchas hipocrómicas como "vitiligo" signo inicial de la enfermedad, ya nombrada por Golt y Freeman.

En 1974 Bolande propuso el término de Neurocristopatías, para determinar enfermedades hereditarias cuya alteración radica en la cresta neural o en zonas muy relacionadas.

## CAPITULO II

### GENERALIDADES

#### 2.1 Epidemiología.

La Esclerosis Tuberosa o enfermedad de Pringle-Bourneville, es un proceso polisintomático congénito atribuido a una proliferación displásica -- que abarcaría todas las capas germinativas de penetración y expresividad variable. Un 25-30% de los casos se transmiten por herencia autosómica -- dominante, mientras que un 70-75% se consideran como mutantes espontáneos, lo que representa un caso por cada 20,000 - 50,000 habitantes, ligadas al brazo corto distal del cromosoma 9.

Hay disparidad de criterios en cuanto a su incidencia, debido a las formas engañosas que pasan desapercibidas aunque debe ser poco elevadas estimándose una proporción aproximada de 1-7 pacientes por cada 100,000 habitantes. Pero la fertilidad en estos enfermos está disminuida por lo que la transmisión en más de dos generaciones es rara, aunque Cabre y Cols describieran precedentes.

La incidencia de casos familiares varía según los distintos autores, 20% a un 30%, Cassidy y Fleurg afirman que estas cifras son mayores pues una proporción de padres "normales" de hijos afectados son heterocigóticos para el gen. El resto son mutaciones.

Los padres que presentan algún signo cutáneo de la enfermedad, tiene un 50% de posibilidades de tener un hijo afectado. Para los padres de -



hijos afectados, sin presentar ningún signo, hay un pequeño riesgo.

Sin distinción de sexo, raza y edad; no existe relación entre el sexo del portador y la gravedad de las lesiones.

## 2.2 Etiología y Patogenia.

Enfermedad genética, autosómica dominante de herencia unigénica originada por un gen único pleiotrópico o poligénico, debido a la presencia de un gen que estaría afectado por un par de genes modificadores independientes.

Aproximadamente en la tercera parte de los pacientes puede evidenciarse un patrón de herencia autosómica dominante con variabilidad de penetración. Los casos restantes se atribuyen a la mutación de un gen.

La interpretación genética de los casos esporádicos, que son la mayoría, resultan difícil debido a la presencia de formas incompletas no reconocidas entre los familiares.

Falta aún por aclarar los mecanismos patogénicos que dan lugar a las diversas manifestaciones clínicas.

Entre otras se han localizado las siguientes:

- 1.- Alteración de la síntesis de colágeno. Oikarinen (9) encuentra un au

mento de la síntesis de colágeno, obteniendo por la actividad de las enzimas prolilhidroxilasa y galactosil-hidroxilil-glucosiltransferasa, en los angiofibromas y en algún tumor blando de la cara, sin que se haya podido evidenciar dicha alteración de la piel de Chagreen.

2.- Falta de algún elemento inhibitorio del crecimiento en momentos cruciales del período embrionario que daría lugar a alteraciones en las células ectodérmicas y mesodérmicas, lo que explicaría la hiperplasia e hipertrofia de células bien diferenciadas en algunos órganos. Con carácter focal que parece excluir una deficiencia metabólica.

3.- Alteración de la inmunidad, propuesta por algunos autores con resultados desalentadores, en un intento de explicar las infecciones intercurrentes que son las principales causas de muerte en estos pacientes.

Estudios recientes han demostrado la relación de la Esclerosis Tuberosa con una alteración en la reparación del DNA en líneas celulares de fibroblastos de la piel, que son anormalmente sensibles a las radiaciones ionizantes y a la química radiomimética, lo que relacionaría esta enfermedad con el xeroderma pigmentoso, el síndrome de Cockaine y la ataxia telangiectasia.

### 2.3 Cuadro Clínico.

El Síndrome, como ya hemos mencionado anteriormente, está caracterizado por la triada sintomática: angiofibroma, epilepsia y retraso mental. -

No obstante existe gran variedad de formas de expresión que van desde la aparición de tumores en distintos órganos (hamartomas en cerebro, corazón y riñón), angiofibromas que llevan inevitablemente al fallecimiento del paciente.

El momento de aparición de las manifestaciones clínicas es variable, de manera que pueden mantenerse latentes hasta la vida adulta.

En numerosos casos una sola manifestación de la enfermedad es evidente clínicamente, la autopsia confirma que la limitación a un solo órgano es muy rara.

#### Manifestaciones Dermatológicas:

Angiofibromas; raramente aparecen en el momento del nacimiento o la lactancia, con mayor frecuencia entre los 3 y 10 años de edad. Pueden pasar desapercibidas durante años e incluso confundirse con lesiones de acné. Presentes en un 60-90 % en enfermos de más de 4 años de edad. Desde el punto de vista clínico corresponde a elevaciones globulosas firmes de color rosado o rojas, lisas brillantes, surcadas por telangiectásias, casi siempre simétricas, a veces ligeramente pigmentadas llegando a presentar en ocasiones un carácter translúcido (gelatinoso), de tamaños variables aunque generalmente miden de 2 a 5 mm.

Se localizan simétricamente en la región central facial, afectando a surcos nasolabiales, alas nasales, mejillas (distribución en alas de marí

posa), mentón y frente, respetando al labio superior y apareciendo ocasionalmente en cejas y sienes. El componente angiomatoso desaparece a la vitropresión, crecen durante la pubertad para estabilizarse posteriormente, no presentan fenómenos degenerativos. Desde el punto de vista dermatológico son hamartomas del tejido conectivo y vasos sanguíneos, apreciándose -- junto a la fibrosis dérmica, que en ocasiones puede tener una apariencia glial debido a la presencia de grandes fibroblastos estrellados, ectasias vasculares y ocasionalmente proliferación capilar. No existe tejido elástico y la glándula sebácea, generalmente hipotróficas, con participación pasiva.

La clasificación aceptada por algunos autores en angiofibromas tipo - Pringle-Rojo, tipo Balzar-Blanco y tipo Hallopeau-Leredde Dura, debe abandonarse, ya que frecuentemente un mismo enfermo presenta varios tipos de angiofibromas.

#### Fibromas Periungueales y Subungueales:

También conocidas como tumores de Koenen, constituyen para algunos autores las lesiones más características o patognomónicas de la enfermedad y en ocasiones han sido la única manifestación cutánea. (Figura 1)

Desde el punto de vista clínico, se presenta con múltiples tumoraciones, rosadas, firmes, pequeñas (5-10 mm), que emergen a los pliegues ungueales laterales y proximales. Cuando interrumpen el lecho llegan a destruir gran parte de la uña y condicionan otras alteraciones ungueales, como es--

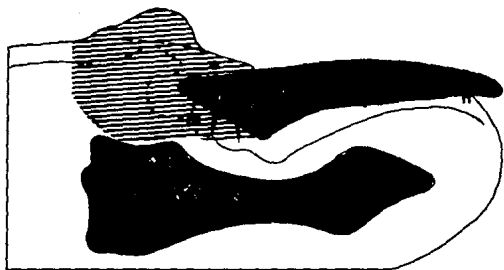


FIG. 1

Esquema de la estructura de la uña, según Lewis.

(modificada y simplificada).

- eponiquio
- f falange distal
- h hiponiquio
- l lecho ungueal
- m matriz ungueal
- k tumor de Koenen
- p placa ungueal
- ↷ sentido de la queratinización

trías transversales, surcos longitudinales y atrofia. En ocasiones confluyen dos o más tumores por su base con el extremo distal separado dando un aspecto digitiforme. "Aparecen en la pubertad y continúan en el desarrollo e incluso más tarde". Se presentan de preferencia en el segundo o tercer dedo de manos y pies.

Pueden encontrarse dos o tres en la misma uña. Histológicamente se observa fibrosis de aspecto glial generalmente sin dilataciones capilares, aunque estos pueden existir.

#### Fibromas Blandos:

Aunque con menor frecuencia que los anteriores, se aprecian fibromas grandes, elevados, blandos, ligeramente pigmentados, asimétricos, localizadas en cara, cuello y cuero cabelludo. Histológicamente muestran fibrosis concéntrica alrededor de los folículos pilosebáceos y casi siempre carecen de capilares dilatados. Se han observado también, fibromas gingivales del paladar. (Figura 2)

#### Placas de Piel Chagren:

(Piel de lija, Piel de tafilete, Piel de Zapa, Piel de elefante, Piel de cáscara de naranja)

Descrita por primera vez por Hallopeau y Leredde en 1895, se caracteriza por una placa elevada de consistencia elástica o fibrosa, superficie rugosa con aspecto de piel de zapa, de tamaño variable de pocos milímetros (1-2 cm. de diámetro). Se observa generalmente en tronco y es muy caracte

## DISTRIBUCION DE LOS FIBROMAS BLANDOS Y MANCHAS CAFE CON LECHE

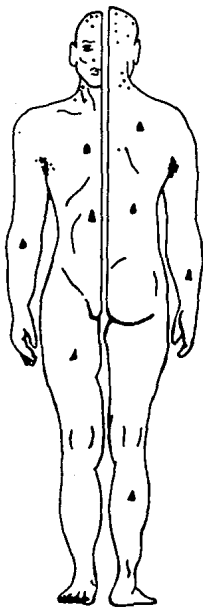


FIG. 2

- FIBROMAS BLANDOS
- ▲ MANCHAS CAFE CON LECHE

rfística la localización lumbo-sacra, en ocasiones no se hacen evidentes -- hasta la presencia de los síntomas convulsivos o hasta después de los 12 - años de edad son probablemente más frecuentes que los angiofibromas aunque su verdadera frecuencia no ha sido establecida. Desde el punto de vista - histológico se puede observar aumento de fibras colágenas en dermis media y profunda y disminución de las elásticas.

Manchas Hipomelánicas:

(Máculas hipocrómicas, máculas lineales en hoja de fresno)

Al ser las primeras lesiones cutáneas que aparecen, constituyen un -- signo de gran importancia para la detección precoz de la enfermedad. Presentes ya en el nacimiento o en la primera infancia, apoyan el diagnóstico en niños con convulsiones y a veces constituyen el único dato revelador de la enfermedad. Su frecuencia oscila entre el 50-85 % de los enfermos. (Figura 3)

Como método auxiliar de diagnóstico es el examen con luz de Wood. - Son lesiones hipocrómicas, ovaladas o lanceoladas de contorno firme y tamaño variable, únicas o múltiples, que se localizan más frecuentemente en -- tronco o raíces de miembros. A diferencia del vitíligo, no tienen hiperpigmentación alrededor de la mácula acrómica y por contener melanocitos -- presentan algo de color. Los melanocitos se encuentran en número normal, pero el tamaño, la actividad tirosinasa y el depósito de melamina en los melanosomas está disminuida.



## DISTRIBUCION DE LAS MANCHAS HIPOCROMICAS Y PIEL CHAGREEN

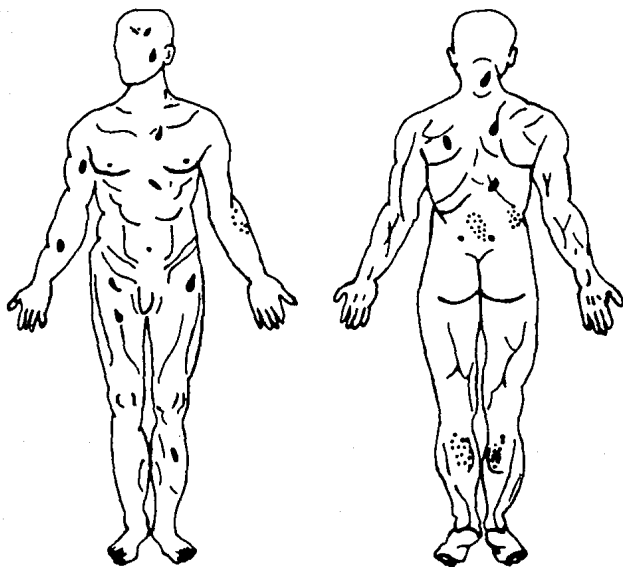


FIG.3

••• PIEL CHAGREEN

● MANCHAS HIPOCROMICAS

### Manifestaciones Neurológicas:

Las lesiones neurológicas condicionan en gran medida al pronóstico y la calidad de vida del paciente. Suelen presentarse como síntomas selectos de gravedad creciente y en ocasiones únicos.

### Lesiones Cerebrales:

Consisten fundamentalmente en nódulos de proliferación glial (gliomas) que pueden ser detectadas tempranamente mediante TAC o en etapas más tardías, por radiografías simple de cráneo, después de sufrir calcificación secundaria. Se localizan en corteza cerebral, ganglios de la base y paredes ventriculares.

Al microscopio están casi siempre compuestos por hileras de gruesos astrocitos, neuronas y células gliales de aspecto anormal, a menudo difíciles de distinguir. Aunque la degeneración maligna es rara, algunos pacientes han fallecido de gliomas malignos, formados en zonas estriotalámicas. Se han observado también meningiomas.

### Crisis Convulsivas:

Alcanzan una frecuencia del 80%. Preceden en algunos años a las lesiones dermatológicas, a excepción de las manchas hipomelánicas. Pueden ser focales o generalizadas. Aunque habitualmente su severidad va en aumento de forma progresiva, ocasionalmente pueden remitir. No existe pa-

trón EEG (Electro Encefalo Grama) diagnóstico y mientras en los primeros - años de vida las crisis comiciales suelen corresponder a espasmos salutatorios de Saalam, o síndrome de West, en etapas tardías tienden a generalizarse, recordando incluso episodios de gran mal. También pueden observarse crisis acinéticas, versivas, tónicas o hipertónicas e incluso asociaciones de varios tipos de crisis (mioclonicas en flexión, con hypsarritmia, - más tarde, crisis generalizadas motoras y psicomotoras). De estas crisis y su control depende en gran parte el pronóstico de la enfermedad.

#### Retraso Mental:

Su frecuencia varía entre el 60 y el 85 %. En una pequeña proporción el desarrollo precoz es normal, deteriorándose entre los 8 y 14 años de -- edad y termina comúnmente con moderado o severo déficit. El grado de afectación es variable desde mínimo hasta oligofrenia profunda, sin embargo, - es más frecuente que el retraso mental sea bastante intenso.

Además, hay alteración del carácter y de la conducta, esquizofrenia y sintomatología consecutiva a las calcificaciones y/o hipertensión craneal, asociándose a veces con sintomatología psicótica. Comienza con retraso -- psicomotor, aprendizaje costoso y dificultad en el habla. Cuando aparece tardíamente se interpreta como deterioro a las crisis convulsivas.

No hay relación entre la frecuencia de crisis (excepto espasmos infantiles), anomalías cutáneas y el retraso mental.

Quando el déficit es profundo se observan trastornos motores inespecíf

ficos, llantos constantes, movimientos de balanceo y torsiones corporales y digitales.

#### Manifestaciones Tumorales:

Son hamartomas múltiples bien delimitados, a veces de gran tamaño, con potencial blastomatoso benigno o maligno a nivel de corteza cerebral, más raramente en cerebro y médula.

En los ventrículos laterales se encuentran los característicos nódulos subependimarios en "gotas de cera", casi siempre calcificados, la transformación neoplásica no frecuentes, da lugar a astrocitomas de células grandes y glioblastomas, con sintomatología de expansión intracraneal; hipertensión, cefaleas, vómito, alteraciones visuales y papiledema. (tabla 1)

#### Manifestaciones Viscerales.

##### Síntomas renales:

Se manifiesta por dilatación cística, dolor, hematuria, hemorragias subcapsulares, fallo renal progresivo que conduce a insuficiencia renal. - La frecuencia varía según los distintos autores 40-80 %, por lo precoz de la afectación neurológica.

Los hamartomas renales raros antes de los 6 años de edad, son generalmente bilaterales, múltiples y variabilidad en tamaño, corresponden a An--

giomolipoma, con predominio a veces de un sólo componente celular e identificándose como angiomiomas o miolipomas.

Otras lesiones renales son: quistes pequeños, limitadas por un epitelio plano y llenos de un líquido claro en corteza, más frecuentes en niños. (Tabla I)

Otras anomalías congénitas: riñón poliúístico en herradura y anomalías del uréter.

#### Alteraciones Pulmonares:

Son de muy escasa frecuencia, inferior al 1 %, se manifiestan en la tercera década de la vida, de predominio en mujeres.

Se trata habitualmente de lesiones quísticas que al romperse pueden ocasionar disnea progresiva, hemoptisis, cianosis, neumotórax espontáneo, insuficiencia respiratoria e incluso la muerte. En el estudio radiográfico del tórax pueden encontrarse quistes o un reticulado irregular no distinguible de una fibrosis intersticial, muestra un patrón típico en "panal de miel".

#### Síntomas Cardiocirculatorios:

El hallazgo más frecuente es el Rabdomiomas múltiples que se encuentran entre el 23 y 50% de los pacientes. (Tabla I) Aunque pueden ser congénitos -

**TABLA - I**

**Tumoraciones en la Esclerosis Tuberosa**

<b>A nivel renal :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Riñon poliquístico</li> <li>- Angliomilipomas</li> <li>- Tumores sarcomatosos</li> </ul>
<b>A nivel cardiaco:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rabdomiomas</li> <li>Rabdomiosarcomas</li> <li>Angiofibromas</li> </ul>
<b>A nivel de SNC:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Astrocitomas</li> <li>- Neurogliomas</li> <li>- Meningiomas</li> <li>- Gliomas y quistes de retina</li> </ul>
<b>A nivel de mucosa oral:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibromas</li> </ul>
<b>A nivel tiroideo :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Angiomas</li> </ul>
<b>A nivel pulmonar , hepático y esplénico:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibroleiomiomas</li> <li>- Tumores mixomatosos</li> <li>- Quistes múltiples</li> <li>- Hemangiomas</li> </ul>

permanecen asintomáticos durante años, que provocan alteraciones del ritmo (arritmias) o insuficiencia cardíaca precoces, e incluso pueden ser la causa de muerte en la infancia; comunicaciones interventriculares y aorta bicuspídea, fibroelastosis endocárdica, estenosis congénita de grandes vasos, estenosis aórtica subvalvular, aneurisma de la aorta. Se han descrito casos de aneurisma abdominal.

Los síntomas clínicos de los rabdomiomas son inespecíficos. Destacan: soplos, anomalías de ECG, cianosis o muerte súbita en recién nacidos.

#### Síntomas Oculares:

La frecuencia varía según los diferentes autores, de 8 a 75%. En la Esclerosis Tuberosa fueron descritos por primera vez los "Facomas". Únicos o múltiples, hay tres tipos básicos evolutivos:

1. Tumores no calcificados, blancos, semitransparentes, de color amarillento, superficiales a los vasos de la retina y localizados en el polo posterior, son los más frecuentes.
2. Nódulos calcificados, de aspecto parecido a huevos de salmón o muriformes, cerca del disco marginal.
3. Asociación de ambos. La base o borde de la lesión tiene la apariencia de ser relativamente delgado, blando, hamartoma translúcido, en tanto que centralmente presenta una elevación, nodular, de

apariciencia calcificada.

También pueden localizarse en la porción periférica media de la retina, sobre todo calcificados.

No ha sido demostrado ningún tipo de correlación entre los tres tipos de tumores y la edad del paciente.

En ocasiones, los hamartomas retinianos surgen en la periferia como manchas grises, ovaladas, algo prominentes, semejando fibras de mielina. También se describen formas quísticas libres; otros síntomas son: edema de papila, nevus corooidales benignos, y colobomas envolventes del iris, cristalino y corooides. Otras lesiones oculares que pueden encontrarse son cataratas congénitas, coriorretinitis, atrofia óptica y áreas de pigmentación.

#### Alteraciones Oseas:

Las lesiones afectan de preferencia a cráneo y extremidades. A nivel de manos y pies se observan lesiones quísticas rodeadas de zonas de condensación. Corresponden a pseudoquistes formados por un tejido fibroso específico que reemplaza al tejido óseo rechazado en la periferia.

En cráneo, la bóveda puede tomar un aspecto pagetoide, por confluencia de opacidades densas y de las calcificaciones intracraneales, condensación difusa localizada de las regiones parieto-occipitales. En cuerpos --



vertebrales, esclerosis difusa; engrosamiento irregular de la cortical en falanges, metatarso, metacarpo, vértebras, pelvis y huesos largos, puede haber hiperostosis y osteoporosis en cráneo. Concentración abstracta de manifestaciones sistémicas (Tabla II).

#### 2.4 Diagnóstico.

Suele ser sencilla al presentarse la triada clásica "Adenoma sebáceos" epilepsia y retraso mental, difícil en las formas frustradas o en relación con la variabilidad de las manifestaciones clínicas y anomalías dermatológicas asociadas; como suele suceder en la presencia de angiofibromas sin disfunción neurológicas. Durante la niñez, las convulsiones espasmo-flexión y retraso psicomotor, pueden ser la única manifestación, por el cual el diagnóstico clínico es difícil, dado que las lesiones faciales se desarrollan más tardíamente y signos claros de retraso mental que no siempre se pueden presentar a esa edad.

Para Pampiglione y Pugh, entre el 20 y 25% los casos de espasmos infantiles se diagnosticaron de Esclerosis Tuberosa. Cuando los espasmos ocurren en un lactante con manchas acrónicas, el diagnóstico debe ser considerado. Las lesiones renales pueden ser la única manifestación e incluso la primera.

El adenoma sebáceo es fácilmente confundible con el acné vulgar del adolescente y sólo ocurre ocasionalmente.

Al descubrir un caso de epilepsia y/o demostración de una mentalidad -

**TABLA - II**

**Manifestaciones Sistémicas.**

**Manifestaciones neurológicas.**

- Retraso psicomotor
- Convulsiones
- Calcificaciones intracraniales

**Manifestaciones cutáneas. ( Signos patognomónicos )**

- Nevus fibroangiomatosos centofaciales
- Fibromas periungueales ( Tumores de koenen )
- Plás de "peau de chagrin"
- Maculas acrómicas

**( Síntomas menores )**

- Lesiones nevoideas en frente y cuero cabelludo
- Fibromas pedunculados cervicales y axiales
- Fibromas gingivales
- Manchas café con leche
- Nevus conjuntivos
- Angioma plano
- Poliosis

**Manifestaciones viscerales.**

- A nivel ocular.
  - Facomas retinianos
  - Zona de proliferación glial en retina
  - Zona de proliferación quística en retina
- A nivel pulmonar:
  - Fibrosis intersticial
  - Neumatórax recurrente y espontáneo
  - Pulmon en panal radiológico
- A nivel óseo:
  - Falanges
    - Zona de rarefacción
    - Engrosamiento cortical
    - Lesiones quísticas

torpe, es útil pero no necesario para el diagnóstico de la Esclerosis Tuberosa.

El método de diagnóstico más sensible es un cuidadoso y detallado examen cutáneo, principalmente las manchas acrómicas presentes en muchos casos en el nacimiento, a veces son visibles a la luz de Wood, seguidos del TAC.

Para Moolton, se puede hacer un diagnóstico de certeza, si se hallan presentes dos o más de las siguientes manifestaciones: (Tabla III)

- a) Antecedentes familiares de la enfermedad
- b) Adenomas sebáceos u otras lesiones cutáneas
- c) Retraso mental
- d) Epilepsia
- e) Facomas retinianos
- f) Tumores mixtos múltiples del riñón.

#### Exámenes Complementarios:

- Estudio Neuro/Oftalmológico
- Función Renal
- Rx simple de abdomen
- Rx de ambos maxilares
- Rx AP y lateral de Cráneo
- Rx de Tórax
- Rx Carpal de manos y pies (AP y lateral)

## TABLA - III

## CONDUCTAS A SEGUIR ANTE UNA SOSPECHA DE ESCLEROSIS TUBEROSA.

**Anamnesis:** Recopilación de datos para establecer un diagnóstico precoz.

- Antecedentes familiares, consanguinidad, epilepsia o convulsiones, fibroangiomas centofaciales, retraso mental.
- Antecedentes personales, valoración de la conducta, desarrollo intelectual y somático, retraso psicomotor.

**Exploraciones:**

- Dermatológicas. Maculas acrómicas congénitas  
Fibroangiomas centofaciales  
Placas papulosas en piel de naranja  
( Chagrin )  
Test valoración intelectual
- Neurológicas. Conducta  
Test psicomotores  
Rx cráneo... Calcificaciones  
EEG  
TAC cerebral
- Oftalmológicas. Fondo de ojo ... Facomas retinianos

Conductas a seguir a partir de un diagnóstico de certeza

Control de seguimiento evolutivo.

Exploración dermatológica ... Aparición de tumores de Koenen

Fondo de ojo  
Rx cráneo  
EEG  
TAC cerebral y corporal  
Rx falanges y locomotor  
Exploración sistemática  
(renal y cardíaco fundamentalmente)

### Estudios Específicos:

- Tomografía axial computarizada cerebral
- Ultrasonografía Renal
- Ecocardiografía (Resonancia Magnética)
- Estudio Neurológico y Psiquiátrico
- Electroencefalograma
- Estudio Histopatológico.

Para Gómez el criterio ante una sospecha de esclerosis tuberosa, se requiere solamente uno o dos signos para su diagnóstico (Tabla IV).

### 2.5 Asociaciones.

Se describen asociaciones de enfermedad de Pringle-Bourneville con -- procesos dermatológicos o extradermatológicos muy diversos, que deben ser tomados como cuadros circunstanciales.

La enfermedad progresa lentamente, debiendo pasar años antes de asegurar su curso progresivo con algunas asociaciones bastantes habituales: paladar ojival, espina bífida, esclerosis lumbar, descritas ante una amplia revisión de Arpa Gutiérrez. Dislepsia o hipoacusia dentro de otras lesiones cerebrales.

Otras alteraciones halladas son: hipertensión arterial, hipertricosis eritema reticulado y verrugas seborreicas, neuralgias del trigémino, nevus

TABLA - IV

CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE ESCLEROSIS TUBEROSA SEGUN GOMEZ

CRITERIOS PRIMARIOS SE REQUIERE SOLAMENTE UN SIGNO PARA SU DIAGNOSTICO	CRITERIOS SECUNDARIOS SE REQUIERE SOLAMENTE DOS SIGNOS PARA SU DIAGNOSTICO
ANGIOFIBROMAS FACIAL FIBROMAS UNQUEALES TUBEROSIDAD CORTICAL ( EN NECROPSIAS ) HAMARTOMAS SUBPENDIMIAL ( EN NECROPSIA O CT )  MULTIPLES HAMARTOMAS DE RETINA PLACA FIBROSA EN LA FRENTE	ESPASMOS INFANTILES MACULAS HIPOPIGMENTADAS PLACA CHABREEN SIGNOS DE HAMARTOMAS RETINIALES  ANGIOMIOLIPOMAS BILATERALES RENALES O QUISTES RHABDOMIOMAS CARDIACOS RELATIVAMENTE CON DIAGNOSTICO PRIMARIO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

azul, psoriasis, histiocitoma, litiasis renal y alopecia; las alteraciones en otros órganos menos frecuentes que las anteriores: poliposis intestinal, afección hepática, esplénica y pancreática, con casos aislados de malignización de los hamartomas, hamartomas en tiroides, suprarrenales y de la ve cindad del hipotálamo, trastornos endocrino-metabólicos, del tipo de puber tad precoz, hipoglucemia e hiperfunción suprarrenal, feocromocitomas, apu- domas pancreáticos de células insulino-secretantes, tumores de duodeno-yeyu no, adenoma bronquítico, hipotiroidismo, síndrome de Cushing.

## 2.6 Tratamiento.

En general el curso de la enfermedad es progresiva, en los casos seve ros el 30% mueren antes de los 15 años de edad, y un 50 a 75% mueren antes de la edad adulta. Hay deterioro progresivo en la enfermedad mental.

No existe tratamiento efectivo para detener la evolución de la enfer- medad. El tratamiento es sintomático; la terapia anticonvulsivas suprimen las crisis convulsivas epilépticas. La neurocirugía es un método auxiliar que debe ser considerado cuando las crisis epilépticas no pueden ser con- troladas por drogas y esto es permanente en focos electroencefalográficos bien circunscritos. La principal indicación para neurocirugía son hiper- tensión intracraneal e hidrocefalia. La utilización de ACTH es recomenda- ble para espasmos e hipoarritmias infantiles (Ondas lentas montañosas en - el EEG) es bastante impertinente intentar extirpar el tumor; especialmente en el individuo que son afecciones severas.

La cirugía renal para los angiomiolipomas, con la que han aumentado -

La supervivencia de los pacientes con Esclerosis Tuberosa. La radioterapia es indicada para neoplasias malignas.

La apariencia cosmética puede ser mejorada grandemente con la criocirugía, dermohabráción, curetaje, electrocoagulación y diatermia; el tratamiento de lesiones en otros órganos es poco satisfactorio. Los procesos quirúrgicos pueden ser como una ayuda o alivio de los síntomas.

#### Curetaje.

Es la destrucción o enucleación de las lesiones de la piel por medio de una cuchara afilada.

Las verrugas, especialmente periungueales, se pueden tratar usando curetaje y cauterización, en las palmas una incisión preliminar de la piel alrededor de la verruga hace más fácil la labor del curetaje. (Plan) Se requiere anestesia local, "una técnica doble" usando una cureta limpia para remover los despojos y residuos del virus, reduce el riesgo de que vuelva a aparecer, las áreas de pliegues y piel de articulaciones, nervios o matriz de la uña se deben de tratar con mucho cuidado.

Otras lesiones, tales como hiperplasia sebáceas pueden removerse fácilmente, frecuentemente sin el uso de anestesia local y esto se puede combinar con un astringente, tales como ácido tricloroacético (30 a 50%), o solución mansel para coagular la superficie de la piel.

Los pequeños quistes sebáceos e inclusiones y quistes externos pueden



ser enucleados, raspados con o sin fenolización subsecuente, la cureta se debe usar para quitar tejido muerto y escaras de úlceras indolentes y la dura piel hiperqueratónica adherente que impide la cicatrización.

La cureta debe de asirse firmemente con el pulgar cerca de la cabeza de ésta y con la piel alrededor de la lesión, sostenida con firmeza. Las verrugas seborréicas se rasparán al ras de la piel y de modo que ésta sana rá dejando una pequeña marca o sin esta; el propósito del curetaje es destruir la lesión tan completamente como sea posible, el primer resquemado debe encuadrar tanto como sea posible la lesión incluyendo la base, o alternativamente se puede llevar a cabo una biopsia primero. Para verrugas o cánceres de la piel, la cureta debe usarse con el movimiento ascendente y descendente firmemente, debe de curetarse lo más que se pueda de la lesión con "tino" y los bordes, entonces deben de rasparse y festonearse, -- preferentemente con una cureta limpia (o con la otra parte final de una doble terminación) para remover cualquier tejido, el cual puede contener algún virus o célula maligna residuales, una vez que el tejido inservible se ha removido, el raspado en todas sus paredes se deben continuar antes de la cauterización o electrodesecación, el procedimiento debe repetirse usando una cureta más pequeña para probar en las extensiones del tumor, por lo menos se debe destruir 3 mm de la "piel normal" en los bordes de la lesión.

#### Resultados.

Para lesiones superficiales menos de 1 cm de diámetro los resultados cosméticos son bastante buenos, el tratamiento de lesiones más grandes o

más profundas con curetaje y cauterizado, puede dejar una cicatriz menos - aceptable o igual a una contractura de cicatriz con una selección apropiada y una buena técnica; se tiene conocimientos de una tasa de curaciones - del 95% usando curetaje y cauterizado o electrodesecación, la técnica no - es recomendable como tratamiento primario de el carcinoma de célula basal, sin embargo, para carcinoma morfeico o de célula basal recurrente, para si tios de alto riesgo o para lesiones en las cuales previamente se practicó una biopsia incidental.

#### Quimíocirugía.

El término quimíocirugía, no sólo ha incluido quimioterapia superfi-- cial, en la aplicación de químicos cauterizadores para evocar el "peeling" o pelado de la piel y la destrucción de las lesiones superficiales, sino - también en el uso de cauterizado químico combinado con cirugía para procesos más profundos y destructivos.

El ácido nomocloroacético, el ácido dicloroacético y ácido tricloroacético pueden ser usados en conjunto con el curetaje y agregado a la cauteri zación termal en el tratamiento de verrugas queratosas y otras de las va riadas lesiones superficiales de la piel. El clorido de zinc, es un cicatrizante y fijativo el cual facilita que las células sean examinadas por - la técnica de sección de congelado después de la extracción de capas sucesivas de tejido usando una técnica de marcado, se puede obtener extracciones completas de tejido maligno; la técnica es particularmente aplicable - a los carcinomas invasivos e infiltrativos de células basales y otros ti-- pos de tumor.

Hay dos técnicas básicas, estas son: la técnica de tejido fijo, usando pasta de clorido de zinc, está ahora principalmente reservada para tumores múltiples recurrentes o profundamente invasivos.

El manejo de tejido y el exceso de grasa debe ser removido usando - ether o acetona, el ácido tricloroacético debe de ser aplicado con un aplicador "casi seco" de algodón, la concentración a usarse varía de acuerdo - al sitio, la condición a ser tratada y si el ácido tricloroacético está -- siendo usado como astringente o con cáustico superficial de piel.

Las soluciones débiles de ácido tricloroacético algunas veces se usan para tratar áreas más amplias de piel, debido a su delicadeza el ácido tricloroacético debe mantenerse en bote resistente a la corrosión, de color - ambar y mantenerse cerrado.

Ácido dicloroacético.- éste es también un poderoso cáustico y astringente de piel.

Ácido monocloroacético.- no debe considerarse como un cáustico superficial, éste penetra rápidamente y puede remover la epidermis completa por formación de ampolla, esto puede ser usado para verrugas periungueales resistentes.

Clorido de zinc.- éste es un cáustico muy poderoso, pelado químico, - este procedimiento cosmético, usado para mejorar la apariencia cuando hay envejecimiento, arrugas o piel dañada por el sol, es menos efectivo al tra

tar las cicatrices de acné, pero es una maniobra dermatológica válida para estas otras lesiones superficiales de la cara.

El pelado químico de la cara es usado en conjunción con o como una alternativa a la dermahabrisión, los pacientes con piel seca o complejón moreada son los mejores sujetos. Una de las técnicas hace uso de una mezcla de jabón de fenol croton y solución de ácido tricloroacético (de 30 a 50 %), el efecto es realizado por cintas de oclusión; el cuello no debe incluirse ya que la piel de esta área está más expuesta a cicatrices o hiperpigmentación, las preparaciones débiles como el ácido tricloroacético -- (20%) son usados generalmente en párpados y se debe de tener cuidado para no causar cicatrices hipertróficas, las cuales pueden ocurrir de la boca o mandíbula; el eritema prolongado y la sensibilidad aumentada a los rayos de sol y cambios pigmentarios, pueden presentarse después de estos procedimientos; el fenol es también asociado con el riesgo de toxemia sistemática y arritmias cardíacas particulares si es usado en una cantidad excesiva o aplicada muy rápidamente (especialmente en la cara), a pesar de todos estos problemas, muchos cirujanos cosmólogos todavía consideran la corteza del fenol como un procedimiento que vale la pena dando un mejoramiento duradero en aquellas personas con piel dañada por el sol.

#### Electrocirugía.

La destrucción del tejido utilizando corrientes eléctricas se realiza de muchas maneras, en la electrolisis es empleada una corriente directa para causar la liberación de los químicos alrededor del folículo, mucha de

la depilación es de hecho llevada a cabo usando termolisis (diatermia de -  
aguja fina o electrocoagulación), el cauterizado usa un resultado caloríf-  
ero de la conversión de la corriente por la resistencia de extremos de pla-  
tino, usando un transformador reducido y un reostato variable, las máqui--  
nas electroquirúrgicas monopolares, tales como el hifrecador puede usarse  
para electrodesecación y fulguración. Las máquinas bipolares también pue-  
den usarse para corte y electrocoagulación, en el anterior se usa una agu-  
ja se inserta directametne dentro de la lesión por electrocoagulación; en  
ambos casos los extremos permanecen fríos y ambos pueden ser usados sin --  
anestesia local si las lesiones a ser tratadas son pequeñas.

Los instrumentos bipolares requieren que el paciente sea conectado a  
un electrodo dispersivo más grande, es importante que esté en buen contac-  
to con el paciente ya que, de otro modo pueden haber quemaduras de baja --  
frecuencia.

#### Precaución.

Antes de usar algún equipo de alta frecuencia, el dermatólogo debe de  
estar seguro que el paciente no tiene implantado un marcapasos ya que pue-  
de desarrollar una fibrilación ventricular aun si el paciente está solamen-  
te en una proximidad cercana a una máquina diatermica.

#### Efecto Histológico.

El efecto de la desecación es el de marchitar la célula que está en -

contacto con la corriente condensando y alargando su núcleo. Ocurre también la muerte de la célula y la trombosis más pequeña de los vasos sanguíneos y se presenta una pequeña hemorragia, la cicatrización se presenta -- por medio de una costra, la exudación moderada y el desprendimiento de ésta presenta en un término de siete a veintinueve días, con disecación extensiva las cicatrices tienden a ser mínimas y mejorar con el tiempo, la cicatrización de costras electrocauterizadas es más lenta.

#### Electrolisis.

(Aguja fina y electrodiatermia de baja corriente). Esta se usa para la destrucción de folículos de pelo y para lesiones vasculares pequeñas, telangiectasias y pequeños nevos espirales.

#### Cauterizado.

Este puede ser usado sólo para disecación o en conjunción con el curetaje en el manejo de verrugas, quistes, granulomas piogénicos y otros tumores superficiales benignos de la piel. El uso vigoroso del cauterizado -- después del curetaje ha llegado a establecerse un método confiable, aunque la cicatrización es lenta, la cicatrización resultante es frecuentemente -- mínima y no es conspicua como aquella que resultaría de la radioterapia o el injerto. El cauterizado tipo bolígrafo es un hemostático muy efectivo y puede usarse en conjunción con tijeras para recortar y "cauterizar" pedazos de piel y condiloma acuminata, un extremo de espada es normalmente usado después del curetaje u otras medidas de extirpado. Un extremo de el --

cauterizador en "punto frío" es particularmente útil para angiomas de labio (o en cualquier otro sitio), y para telangiectasias de espiral largo, la principal desventaja de esta forma de electrocirugía es una cicatrización lenta.

#### Electrodeseccación y Coagulación.

Los principales usos son la destrucción de lesiones benignas superficiales tales como queratosis, verrugas seborréicas, virus de verrugas, - - áreas de hiperplasia sebácea, pequeños queratoacantomas y otras lesiones - superficiales dérmicas y epidérmicas, la extirpación de angiomas, telangiectasias (usando baja corriente), viejos angiomas de los labios, quistes mucosos y otras lesiones vasculares tales como rinofima y condiloma, el -- electrodo de enlace puede usarse para remover polipos o especímenes de tejidos provistos, especialmente útil para lesiones en la boca o en los genitales, la coagulación de quistes sebáceos y epidermoides, la aguja es insertada dentro del centro de el quiste y los contenidos son coagulados hasta que la piel se sienta caliente, el punto coagulado el cual se ensancha, dejando una cicatriz depresiva, esta técnica pudo ser de valor para quistes pequeños los cuales no son dóciles para manejarse con cirugía.

Nosotros mismos no debemos considerar la electrodeseccación o electrocoagulación como un método enteramente seguro, excepto para lesiones pequeñas o muy tempranas, una desventaja importante de la electrocirugía, es -- que no es posible obtener frecuentemente un espécimen histológico completo, es importante sin embargo, aun con lesiones aparentemente benignas tomar

un espécimen representativo para examinarlo histológicamente hasta donde sea posible.

#### Dermabrasión.

La técnica abrasiva para remover las lesiones pigmentarias y vasculares superficiales.

Cicatrices, depresivas, tatuajes y cuerpos extraños fueron primeramente practicados por Kromayer, su valor principal radica en tratar lesiones de la cara donde la regeneración de la epidermis es rápida generalmente no dejan cicatriz, como resultado de la abundancia de estructuras pilosebáceas cuya reparación ocurre tan ampliamente como la destrucción no se extiende a el subcutis.

Han tenido lugar considerables avances en los últimos veinte años, debido especialmente a el taladro de rotación de alta velocidad y el uso de refrigeración más eficiente, se debe de tener cuidado al seguir los detalles de la técnica rigidamente para evitar daños al paciente o al operador; brevemente la técnica (permitida para muchas modificaciones individuales) se considera como sigue:

- El paciente es sedado.
- El área es pre-enfriada con paquetes fríos.
- La piel se limpia con licor o algún sustituto recomendable después de lavarlo con agua y jabón.



- Las orejas y ventanas de la nariz son taponeadas con gasa impregnada de unguento, el pelo y oídos son cuidadosamente protegidos con toallas.
- Los ojos son cuidadosamente protegidos con unguento y escudos de plomo, con gasa en espesor sostenida por un asistente, o por las tapas plásticas usadas por los que acostumbran tomar el sol, para protegerse los ojos.
- El área a ser tratada es congelada por una corriente continua de freon (diclorotetrafluoroetano), el grado de congelamiento y de taldreado necesario es obviamente un asunto que debe de aprenderse con la experiencia. Las ruedas abrasoras (cepillos) pueden ser de alambre de acero inoxidable o de diamante.

El sangrado ocurre como de 15 a 30 minutos después del tratamiento gasa de parafina, paños secos, gasa no adherente o paños de nylon se aplican y se quitan en un periodo de 1 a 24 horas, las costras se caen en un periodo de 7 a 10 días. La cicatrización es usualmente completada dentro de -- las tres semanas siguientes, particularmente si la herida se deja abierta y seca, es raro que se presente una infección después de la dermabrasión, puede ocurrir una leve irritación o molestia con los rayos del sol o con algún cosmético por un par de semanas, las complicaciones ocasionales pueden ser milia, eritema persistente, hiperpigmentación, cicatrices hipertróficas y dermatitis. El tratamiento puede repetirse en la misma área cualquier día después de 4 semanas y la técnica puede combinarse con quimiorugía.

La dermabrasión puede ser considerada como una parte muy útil de la -

práctica dermatológica cosmética, su valor en el minimizado de cicatrices hoyosas de acné de la cara es indudable (aunque las pequeñas cicatrices de "picahielo" responden menos satisfactoriamente que las cicatrices toscas - irregulares).

#### Crioterapia.

El primer agente congelador usado en el tratamiento de las enfermedades de la piel fue la mezcla de sal y hielo, recomendada por Arnott en 1851; por 1913, la eficacia clínica en el aire líquido y el dióxido de carbono sólido (Co<sub>2</sub> NIEVE) fue bien conocido, un incremento en el conocimiento en el campo de la criobiología, junto con el desarrollo de sofisticadas criopruebas y mecheros de gas líquido, ha llevado un gran incremento en el uso de la crioterapia, durante los últimos 20 años, ahora son más comunmente usados en el nitrógeno líquido y nieve de dióxido de carbono, sus puntos de ebullición han sido -196°C para nitrógeno líquido y 79°C para dióxido de carbono; el gas de óxido nitroso es también usado como un refrigerante en sistemas de prueba cerrados dando una temperatura trabajada de 70°C.

La resolución comienza en los tres días siguientes y la cicatrización usualmente ocurre sin marcas o contracción.

#### Métodos Clínicos.

La nieve de dióxido de carbono se forma al soltar gas de un cilindro dentro de una bolsa de piel de gamuza, "la nieve" sólida, es transferida a

un tubo con embudo de plástico en el cual es comprimido, alternativamente los pequeños cilindros de gas deben ser descargados a través de una abertura estrecha dentro de un tubo colector tal aparato es útil para lesiones superficiales, la destrucción profunda sólo puede ser producida por aplicar una gran presión con aplicadores especiales. El nitrógeno líquido es universalmente disponible debido a su difundido uso en la industria, -- hospitales y lugares de investigación, es muy barato; el líquido es inestable a la temperatura de una habitación, sin embargo, un litro de contenido en un matraz no sellado puede durar un día completo y tratar de cincuenta a sesenta pacientes con éste.

Unos estropajos de lana de algodón o cobre son inmersos dentro de el líquido y aplicados a la piel de 5 a 30 segundos. Las criopruebas y mecheros de nitrógeno líquido están disponibles para cuando se requiere una gran destrucción de tejido, las criopruebas de óxido nítrico también están disponibles, el gas es obtenido fácilmente debido a su uso en anestésicos pero, es más caro y menos conveniente que el nitrógeno líquido.

#### Usos Clínicos.

Un amplio espectro de lesiones de piel han sido tratadas con congelación, la simplicidad y rapidez de el tratamiento de crioterapia lo hace particularmente atractivo para la práctica dermatológica; debe recalarse que para muchas lesiones, otros métodos de tratamiento son efectivos pero, frecuentemente son menos conveniente y dan resultados cosméticos inferiores.

Las lesiones que son superficiales benignas, se pueden tratar con el

estropajo de nitrógeno líquido o el método de nieve de dióxido de carbono, para obtener la curación de condiciones neoplásicas y pre-neoplásticas son más deseables usar la temperatura más baja y las propiedades destructivas de una crioprueba o del líquido del mechero; no cabe duda, la experiencia y el sitio a elegir son importantes, los párpados, cuero cabelludo y las aletas nasales no son sitios favorables. La temperatura alcanzada y el número de ciclos de hielo-deshielo son también críticos, estos ciclos dan más células muertas, sea cual sea el método adoptado.

Efectos secundario. El dolor es mínimo comparado con la cirugía y es usualmente pasajero debido a el efecto anestésico del congelado no es común el edema pronunciado en el tejido relajado alrededor de los ojos, labios y lengua, pueden presentarse vejigas hemorrágicas, es importante notar que la formación de vejigas no es necesaria para la cura de lesiones tales como verrugas virales. La piel dañada por el sol y atrofica se ennil y las áreas previamente tratadas con esteroides tópicos o rayos X, son más factibles a ampollarse o a necrozarse por el congelado.

La necrosis de piel es una parte deseable de el tratamiento de lesiones neoplásicas y muchas pre-neoplásicas; pueden transcurrir varias semanas antes de que la curación sea completa.

La hiperpigmentación es común después de la crioterapia de nitrógeno líquido de baja temperatura (crioprueba o mechero).

Particularmente en pacientes de piel oscura no es raro encontrar una hipopigmentación post-inflamatoria temporal después de un congelado menos

severo; la parestesia y raramente la anestesia se presenta y puede causar algún problema como resultado de el efecto local de el congelado de las terminaciones nerviosas.

Se debe de tener mucho cuidado para evitar el daño a los nervios mayores, ya que puede ocurrir la anestesia distal y la parálisis motora, el congelado profundo sobre los conductos lagrimales pueden llevar a una destrucción permanente de éstos.

Las glándulas adventicias son sensibles al congelado y es común la hiperhidrosis y pérdida del cabello temporal, pero inclusive ambas ocasionalmente pueden ser permanentes, en el tratamiento de la hiperhidrosis axilar, ésta fue considerada por los pacientes como una gratificación.

## 2.7 Evolución y Pronóstico.

La enfermedad progresa lentamente, debiendo pasar años antes de asegurar su curso progresivo. Ocasiona la muerte el estatus epilépticos o neoplasias malignas del SNC, sobre todo gliomas malignos en la región del agujero de Monro.

La mayoría de los pacientes fallecen antes de los 25 años de edad y se estima que un 30 % antes de los 5 años de edad.

La evolución depende de la afectación neurológica. En pronóstico no es uniforme, depende de las lesiones específicas de cada paciente, mien-

tras que los casos puramente cutáneos es imprevisible.

Gómez consideró que hay una buena correlación entre el desarrollo psicolomotor y la edad de aparición de las crisis, no sólo la prontitud de las crisis sugiere mayores anomalías del SNC sino que las crisis también pueden alterar la organización funcional de éste.

En la actualidad, la terapia anticonvulsiva y las posibilidades de la neurocirugía prolongan la supervivencia y permiten observar más a menudo las manifestaciones tardías viscerales, pulmonares o renales, aunque éstas últimas pueden darse en la infancia.

## CAPITULO III

### MANIFESTACIONES ORALES

#### 3.1 Manifestaciones Orales del Síndrome de Pringle - Bourneville.

Lygidakis y Lindenbaum, estudiaron treinta y seis familias, que fueron examinadas por fibromatosis oral y otras anomalías orales reportados; este estudio consiste en 48 personas con Esclerosis Tuberosa y sesenta y nueve aparentemente afectadas padres e hijos al igual fueron examinados 50 sujetos como grupo control.

Los 48 pacientes incluían 39 personas con Esclerosis Tuberosa Típica y 9 personas con signos de Esclerosis Tuberosa Atípica, de los 39 pacientes con Esclerosis Tuberosa Típica examinados, 22 habían tenido fibromatosis oral (56%), de los 9 pacientes que presentaron Esclerosis Tuberosa Atípica, no manifestaban la presencia de fibromatosis oral.

De las 69 familias, 43 padres aparentemente no afectados fueron examinados en este grupo; tres padres presentaron (7%) fibromatosis oral del tipo de Esclerosis tuberosa Típica, uno de los padres que tenía tres hijos - con Esclerosis Tuberosa Atípica presentaron fibromas orales, otro padre -- portador obligado porque su madre y hermana tenían Esclerosis Tuberosa Típica y su hijo Esclerosis Tuberosa Atípica, el cual presenta pequeños fibromas; 26 niños inafectados (provenientes de 15 familias) no habían presentado fibromas orales.

El grupo control formado por 50 personas (26 adultos y 24 niños) fueron vistos como pacientes externos en la clínica de Genética por problemas que no eran relativos a cabeza o cuello; el rango de su edad fue similar al de los pacientes con Esclerosis Tuberosa en los cuales no presentaron fibromatosis oral.

#### Resultados.

La fibromatosis oral, fue identificada como discretos nódulos asintomáticos, mayormente localizados en la encía de la porción anterior de ambos maxilares y en menor proporción se localizaron en labio, mucosa bucal, paladar y lengua, estaban usualmente cubiertas por mucosa y color normal, ocasionalmente coloreados de gris, su número y forma variaban con la edad y la gravedad del desorden, los pacientes severamente afectados habían presentado fibromas muy grandes (arriba de 1 cm. de diámetro), mientras que en los aparentemente afectados tenían pocos y de pequeños tamaños (por debajo de 1 cm. de diámetro), dentro del grupo severamente afectados, los más viejos tenían un mayor número de fibromas; seis pacientes presentaban el paladar alto, tres pacientes habían tenido macroglosia, y uno de los pacientes un proceso alveolar con engrosamiento en el que se obtuvo como resultado un gran hemangioma cavernoso, la cual no fueron vistos en ningún otro paciente. La hipoplasia del esmalte es otra característica de las manifestaciones orales de esta enfermedad, encontrada en 58% de los pacientes.

El porcentaje de pacientes con Esclerosis Tuberosa, que presentan fi-



bromatosis oral encontrados en este estudio fue diferente al reporte anterior, dado por Schuermann H, Gereitehn A, Hornstein O, en que se habían obtenido un 11% de los pacientes; se ha indicado que las lesiones reportadas aparecen ya sea entre los cuatro y diez años de edad o en la pubertad.

En este estudio ninguno de los veinte pacientes menores de los 11 - - años de edad, presentó fibromatosis oral; los pacientes más viejos con fibromas orales indicaron que la aparición de estos defectos fue durante la segunda década de su vida; estas lesiones estudiadas histológicamente reportaron lesiones fibromatosas o hiperplasia papilomatosa.

P. Papanayatou y E. Vezirtzi, reportaron un caso de una mujer de 40 - años de edad que al examen oral se observaron nódulos múltiples en la encía gingival anterior del maxilar de tamaños variados, de color blanco grisáceo, estas lesiones pueden estar unidas para formar una superficie papilomatosa única, algunas otras estaban aisladas y semejaron algunos papilomas pequeños, nódulos más escasos se observaron en el segmento lingual del maxilar y la gingiva anterior de la mandíbula. El estudio histológico de los nódulos de la gingiva del maxilar, reportaron hiperplasia gingival papilomatosa.

### 3.2 Lesiones Menos Comunes en los Huesos Maxilares en la Esclerosis Tuberosa.

A la edad de 17 años, se habían observado papulas simétricas en la cara de una niña y en su posterior; a los 23 años de edad, se cayó de la

bicicleta y se tiró los dos incisivos centrales, posteriormente en el examen bucal se encontró que la parte alveolar de la maxila superior estaba muy alargada, un cirujano bucal reseco la parte anterior de la maxila antes mencionada y se realizó un reporte de fibrosis osteotitis, al igual se le realizó cirugía menor en el maxilar inferior, después de esto, hubo agrandamiento irregular gradual de la maxila inferior, y a los 31 años de edad pidió consulta por un nódulo intrabucal con un diagnóstico de presunción de un adamantinoma, pero la biopsia reportó como diagnóstico definitivo fibroma mucoide u osteitis fibrosa, cuando el paciente tenía 36 años de edad, se puso en tratamiento con un cirujano.

La premaxila del proceso alveolar superior, estaba ausente en el sitio de la operación, pero la parte posterior del lado izquierdo estaba agrandado considerablemente por una hiperostosis de grano fino que había destruido la parte baja del antrum del maxilar, desplazando hacia arriba la zona del tercer molar que no había erupcionado. la mandíbula mostraba un agrandamiento difuso e irregular, que aparentemente se trataba de una lesión quística, desde que una inflamación globular, fluctuante se destacaba dentro de la boca en la región del incisivo central inferior. La radiografía mostraba un gran número de áreas radiolucidas separados por tejido trabecular tosco, que se extendía desde una región molar hacia la otra, con apariencia semejante a la de un fibromixoma, en exámenes clínicos las lesiones que presentaba en piel se pensó en adenomas sebáceos, también se encontró con una inflamación periosteal fibrosa en el término inferior del radio derecho asociado con una área pequeña de apariencia quística en el hueso; existían pequeños tumores fibrosos periungueales en la base de algunas uñas de los dedos de la mano y pies, además nódulos de consistencia du

ra en los huesos frontales.

Como se esperaba que las cavidades quísticas localizadas en la mandíbula podían infectarse por ruptura del quiste intraoral, se realizó una -- operación acanalada por Mr. Wass. Las cavidades se encontraron llenas de material blanco fibroso (semejando carne de langosta), en un fluido extremadamente viscoso; el material removido consistía en tejido fibroso que ha**ba** sufrido varios grados de cambio mucoide, estaba mezclado con travécula remanente y no estaba encapsulado, la corteza del hueso era deficiente y - alrededor de los dientes la membrana periodontal, había sido parcialmente reemplazada por este tejido mucoso, en vista de la hiperostosis presente - en la mandíbula superior y el desplazamiento del tercer molar bajo la órbi**ta**, se pensó que el tejido anormal no removido en el maxilar, finalmente - se diferenció para formar este hueso o provocar su formación, Por otra -- parte el tejido similar en la mandíbula puede haber sido el antecedente del tejido fibroso mixomatoso que se encontró ahí. A menos que uno tome con - recelo el que esta mujer haya tenido una gran variedad de condiciones pato**lógicas** no relacionadas, debe pensarse que todos estos signos son manifestaciones de Esclerosis Tuberosa.

### 3.3 Diagnóstico Diferencial de las Manifestaciones Orales del Síndrome de Pringle-Borneville, con los Síndromes Fitzgerald-Gardner, Robin y Hurler-Pfaundler.

Síndrome Fitzgerald-Gardner.

Fitzgerald, lo describió por primera vez en la literatura dental en -

1943, cuando reportó un caso en donde existían múltiples odontomas compuestos en la cavidad bucal. Oldfield, en 1954 reportó una forma incompleta de este síndrome; al igual Gardner y colaboradores describieron este síndrome en forma independiente.

Los cambios más notables de este síndrome son las complicaciones del maxilar, mandíbula, etmoides, esfenoides, huesos frontales y hueso cigomático con la osteomatosis múltiple y en un menor grado los cambios corticales difusos de los grandes huesos.

Los tumores óseos expanden las corticales y cuando involucran la mandíbula de una apariencia de simio. La presencia de tumores óseos en el hueso frontal y temporal producen grandes irregularidades y distorsión de la facie del paciente. El engrosamiento óseo comienza en la niñez o adolescencia y se estabiliza en la vida adulta generalmente este engrosamiento es bilateral; microscópicamente el crecimiento del hueso consiste en un hueso cortical denso y maduro con sistemas Haversianos bien marcados, no se ha observado zonas de cartilago. Los niveles de calcio, fósforo y fosfatasa están dentro de los límites normales.

La faceta más importante de esta enfermedad, es la ocurrencia simultánea de poliposis del cólon, estos pólipos tienden a sufrir una malignización.

Un tercer factor consiste en la ocurrencia de quistes epidermoides múltiples y la existencia de proliferaciones fibromatosas (dermoides), esto puede afectar cualquier parte del cuerpo.

### Síndrome de Pierr Robin.

Este síndrome complejo fue descrito por Lenstrup y por Eley y Farber, que consiste en micrognasia, macroglosia, glosoptosis y paladar elevado o hendido. El desplazamiento posterior de la inserción del músculo geniogloso al maxilar hipoplásico impide el anclaje normal de la lengua, la cual - adopta una posición atrasada por la influencia de la gravedad, lo que produce la obstrucción de la faringe. Es común encontrar una hendidura postalveolar en el paladar duro o blando, aunque no es una característica constante. A veces el paladar está elevado en arco.

La obstrucción de las vías respiratorias, sobre todo a la inspiración y los problemas nutricionales es muy frecuente en estos pacientes. Esta enfermedad puede estar asociada con otra anomalía congénita tales como anquiloglosia.

### Síndrome de Hurler-Pfaundler.

Este síndrome de Hurler (Mucopolisacaridosis; gargolismo, lipocondrodistrofia), es una alteración del metabolismo de los mucopolisacáridos que muestra diversos aspectos clínicos. Se caracteriza por una elevada excreción de mucopolisacáridos en la orina.

Por lo regular la enfermedad se manifiesta dentro de los primeros 2 - años de la vida, progresando durante la infancia y la adolescencia y termina con la muerte, generalmente antes de la pubertad.

La cabeza aparece grande y las características faciales son típicas; consiste en frente prominente, silla nasal amplia y narinas anchas, hipertelorismo, párpados hinchados con cejas bastante espesas, labios gruesos, lengua grande, boca abierta y congestión nasal con respiración ruidosa, limitación de los movimientos de la articulación temporomandibular. El enturbamiento corneal progresivo, hepatomegalia, esplenomegalia que da como resultado un abdomen protuberante. El cuello corto y las anomalías de la columna vertebral son características (hipoplasia de la segunda vertebra lumbar); mientras que las contracturas de flexión provocan la mano en garra, retraso mental y desórdenes cardíacos congénitos.

Las manifestaciones bucales de este síndrome; consisten en acortamiento y ensanchamiento de la mandíbula con gonias prominentes, una distancia intergonial amplia y una distancia mayor de la normal alrededor del arco de rama a rama que forma, en parte, el espacio entre los dientes. Se pueden encontrar áreas localizadas de destrucción ósea en los maxilares, los cuales parecen presentar folículos dentales hiperplásticos con grandes reservas de material metacromático (mucopolisacáridosis). Los dientes se describen como pequeños, ampliamente espaciados y deformes.

Se han descrito hiperplasia gingival en los pacientes con este síndrome, aunque no es un hecho constante de la enfermedad. En algunos pacientes la encía parece normal, mientras que en otros está agrandada como resultado de los factores locales, como mala higiene bucal o respiración bucal; en uno u otro enfermo los tejidos gingivales dan el aspecto de estar afectado de una manera similar a la fibromatosis gingival. Por último la lengua se agranda en forma característica.

## CAPITULO IV

### CASOS CLINICOS

#### 4.1 Material y Método.

Se estudiaron 17 pacientes con Síndrome de Esclerosis Tuberosa de - - Pringle - Bourneville, que pudimos observar en la Unidad de Odontología y con la asesoría del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, S. S. desde el año de 1989.

Los casos fueron analizados de acuerdo con los antecedentes personales y familiares, manifestaciones clínicas con la respectiva descripción - de cuadros cutáneos, psiquiátricos, neurológicos, renales, pulmonar, cardiológico y óseo, apoyándose con métodos auxiliares de diagnóstico como -- EEG (Electro Encefalograma), ECG (Electro Cardiograma), TAC (Tomografía -- Axial Computarizada), urografía excretora, fondo de ojo y estudios histopatológicos.

#### 4.2 Manifestaciones Orales.

Diecisiete pacientes con Esclerosis Tuberosa, fueron examinados clínicamente con hipoplasia del esmalte y otras anomalías orales, consistentes en 11 mujeres y 6 hombres con Esclerosis Tuberosa Típica. (Gráfica 1)

La Esclerosis Tuberosa es un desorden autosómico dominante; el 35.2%

de los casos suelen ser autosómicos dominantes y el 64.7% de mutación de novo, previamente evaluados por tomografía axial computarizada, exámenes dermatológicos.

En el presente estudio se buscó reunir datos clínicos de las anomalías orales de la Esclerosis Tuberosa especialmente, fibromas en encías e hipoplasia del esmalte.

Se describen 4 casos del Síndrome de Borneville-Pringle, con manifestaciones orales, de edad promedio de 20 años.

Las manifestaciones orales de este complejo Síndrome son:

Quistes Globulimaxilar.

Localizado en un solo paciente (5.8%), con ausencia del incisivo lateral, se localiza intraóseo en la fisura globulomaxilar, formado por la apófosis ascendente del maxilar superior y el apófosis maxilar, generalmente localizado entre el incisivo lateral maxilar y canino.

Hay pruebas de que el quiste se forma en la sutura premaxilar y maxilar (sutura incisiva). Ferenzy, sugirió el término quiste premaxila-maxilar, la cual se desconoce la causa de la proliferación de epitelio.

Christ, sugiere que es más probable que el quiste tenga origen odontógeno.



#### Aspecto Clínico.

Rara vez presenta manifestaciones clínicas, e infecciones, el paciente se queja de malestar local o dolor en el área, radiográficamente la manera más característica en que se presenta es en una área radiolúcida en forma de pera invertida, entre las raíces del incisivo lateral y canino, provocando divergencias radiculares en los órganos antes mencionados, siendo órganos dentales vitales.

#### Aspecto Histológico.

Según la literatura, la descripción clásica de este quiste, es que está revestido por epitelio escamoso estratificado o epitelio columnar ciliado.

#### Granulos de Fordyce.

Es una anomalía del desarrollo caracterizado por la presencia de glándulas sebáceas no habituales en diversos sitios de la cavidad bucal. La aparición de estas glándulas, pueden ser por la presencia de ectodermo en la cavidad bucal, teniendo una de las potencialidades de la piel durante el desarrollo de los procesos maxilares y mandibulares durante la vida embrionaria.

#### Aspecto clínico.

Estos granulos se presentan como pequeñas manchas amarillas que están

discretamente separados o formando placas grandes relativamente. Se encuentran en un patrón simétrico bilateral sobre la mucosa de los carrillos opuestos a la región retromolar lateral.

#### Macroglosia.

Se refiere a una lengua grande, secundaria, como resultado de la Esclerosis Tuberosa, este tipo de macroglosia no provoca desplazamientos de los órganos dentarios y maloclusión, se observaron dentaciones de los bordes laterales de la lengua provocado por los espacios interproximales de los órganos dentarios, así mismo es un aspecto sobresaliente del Síndrome Borneville-Pringle.

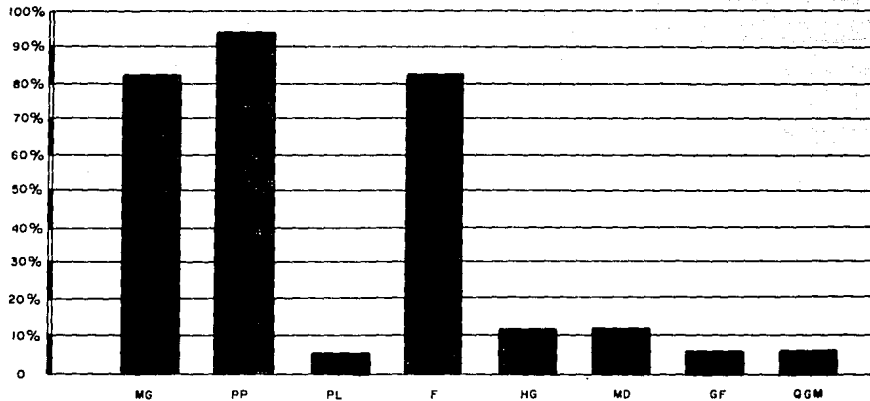
#### Microdoncia.

Este término se utiliza para denominar todo aquel órgano dentario que es más pequeño de lo normal, que están fuera de los límites normales de forma anatómica, se reconocen tres tipos; en la Esclerosis Tuberosa localizamos a la que afecta a un solo órgano dentario, se le ha descrito como una alteración común, en nuestro estudio los órganos dentarios más comunes fueron los terceros molares.

#### Papiloma.

Localizando en un solo paciente (5.8%), es una neoplasia benigna común, -- que se origina del epitelio superficial, se caracteriza por un crecimiento exófilico, formado por numerosas proyecciones que causan una lesión de su-

GRAFICA - 1



MG: MACROGLOSIA

PP: PALADAR PROFUNDO

PL: PAPILOMA

F : FIBROMA

HG: HIPERPLASIA GINGIVAL

MD: MICRODNCIA

GF: GRANULOS DE FORDYCE

QGM: QUISTE GLOBULOMAXILAR

perficie rugosa parecida a una coliflor; en la Esclerosis Tuberosa se localizó en lengua como una lesión pedunculada bien circunscrita.

#### Fibroma.

Localizado en un 82.3% de los pacientes, este tumor de tejido conectivo es la neoplasia benigna de tejido blando, más común que se presenta en cavidad bucal, esta lesión está íntimamente relacionada con la Esclerosis Tuberosa.

#### Aspecto Clínico.

El fibroma gingival, se desarrolla en la Esclerosis Tuberosa como lesión nodular múltiple con base sésil elevadas, de color normal con una superficie lisa. Este puede ser pequeño o medir varios centímetros, proyectada sobre la superficie puede presentarse como una sola lesión o formando una placa nodular de crecimiento lento, bien definido siendo más frecuente en encía.

Hipoplasia del Esmalte: En la Esclerosis Tuberosa se han hallado pequeños defectos denominados por varios autores como pits del esmalte, siendo éste un signo patognomónico del Síndrome Esclerosis Tuberosa el cual llega a -- presentarse en un 95% de los pacientes que cursan con este síndrome. Estos pits o hipoplasia del esmalte son pequeños y profundos orificios que -- van de la superficie del esmalte hasta la dentina, sin afectar esta última.

Esta formación incompleta o defectuosa de la matriz orgánica del es-

malte del diente provoca esos pequeños orificios afectando a la dentición decidua y permanente localizándose en superficie labial o vestibular de -- los órganos dentarios, la distribución de estos pits en un órgano dentario van de uno a cuatro orificios, tomando una coloración amarillo obscuro. -- (Gráfica 2).

#### 4.3 Observaciones Personales.

Manifestaciones clínicas Dermatológicas, neurológicas, Oftalmológicas y Oseas, reportados en el protocolo de estudio de diecisiete pacientes con esclerosis tuberosa, que de una manera u otra condicionan en gran medida -- el curso progresivo de este síndrome. (Ver Tabla V y Gráfica 3)

##### Observación Caso A

Paciente masculino de 20 años de edad, que cursa con angiofibromas -- centro-faciales, fibromas periunguales, piel chagrin, manchas hipocrómicas, calcificaciones intracraneales peri-ventriculares, facoma en retina, hipe--rostosis craneal y engrosamiento cortical. En radiografías carpal, se ob--servaron quistes óseos en 2do., 3ero., y 4ta. falange de ambas manos, en -- la radiografía de cráneo se observaron pequeños parches con variación de -- opacidad, lo que nos permite pensar en lesiones quísticas en zona parietal y temporal.

El estudio genético reportó una mutación de novo.



FOTOGRAFIA DE ALGIOFIBROMAS CENTROFACIALES



FOTOGRAFIA DE MANCHA HIPOCROMICA.

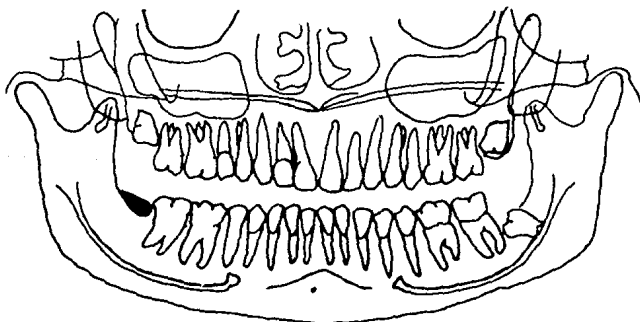


FOTOGRAFIA QUE MUESTRA DOS LESIONES.

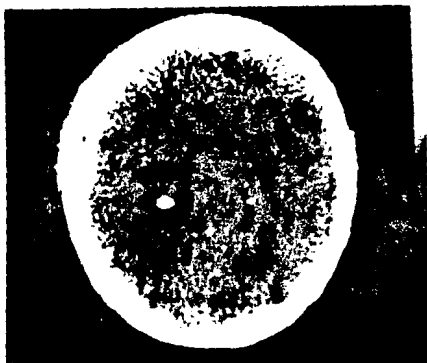
UNA EN DEDO INDICE Y PULGAR.

(TUMOR DE KOENEN)





ORTOPANTOMOGRAFIA EN LA QUE SE OBSERVA LA AUSENCIA DEL TERCER MOLAR INFERIOR DERECHO, Y PRESENCIA DE LESION QUISTICA.



TAC EN EL QUE SE OBSERVA LESION CALCIFICADA EN CEREBRO.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIDAD DE PATOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE LA S. S. A.  
SECCIÓN DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA  
MÉXICO, D. F.

B.

SECRETARÍA DE SALUBRIDAD  
Y ASISTENCIA

Nombre:	Caso A	Pabellón:	101 A
Médico:	Dr. G. Fernando Paredes Ferrera P.I.	Cama:	-----
Especimen:	Saco folicular de tercer molar Inf. 17q. Incluido	Fecha:	
Diag. Clínico:	ESCLEROSIS TUBEROSA Observación de alteraciones histológicas	Edad:	20 A Sexo: Masc.
		Exp. No.:	

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA:

Se reciben tres fragmentos de tejido , etiquetado como saco folicular de tercer molar inf. 17q. incluido, son fragmentos pequeños e irregulares , miden en conjunto 1.2x1x0.5 cm. son blandos y blancos amarillentos. Se incluyen en su totalidad en una cápsula.

DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA :

Se observa fragmentos de tejido fibroso vascularizado con degeneración mixoide y focalmente hay escaso infiltrado inflamatorio crónico inespecífico.

DIAGNÓSTICO : VEASE DESCRIPCIÓN.

México, D.F. a 28 de Marzo de 1990

am .- AAV.

Dra. María Eugenia Vazquez M.

**OBSERVACIONES CASO C.**

Paciente femenino de 20 años de edad que cursa actualmente con angio fibromas centrofaciales, fibromas periungueales, piel chagrin, manchas hi pocrómicas, manchas café con leche, poliosis, calcificaciones intracraneales periventriculares en ambos lóbulos temporales y hamartoma periental - izquierdo, retraso mental leve, quistes óseos en falanges de los dedos de los pies.

El estudio genético reporta mutación de novo.

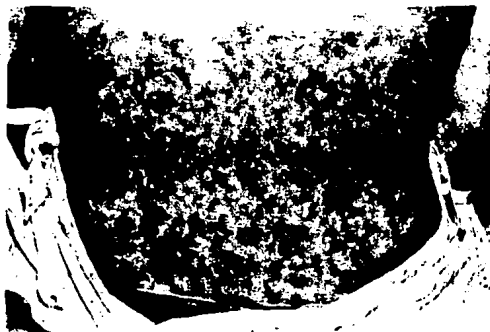
En el nacimiento se le diagnosticó comunicación auriculo-ventricular tratada.



FOTOGRAFIA CON ANGIOFIBROMAS CENTROFACIALES  
EN DISTRIBUCION DE ALAS DE MARIPOSA.



TUMOR DE KOENEN EN DEDO INDICE.

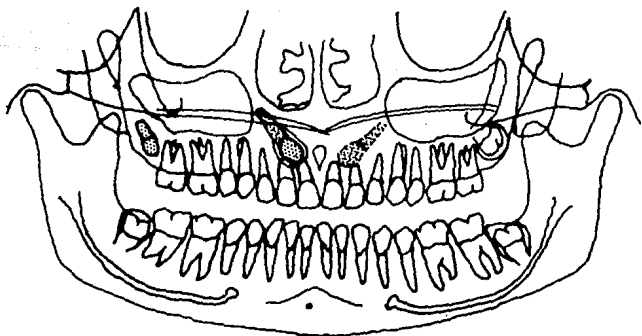


REGION LUMBAR CON LESION EN PIEL DE CASCARA DE NARANJA  
(PLACAS PIEL CHAGREN)



LESIONES BUCALES QUE CONSISTEN EN HIPOPLASIA  
DEL ESMALTE (PITS) Y FIBROMAS EN ENCIA.





ORTOPANTOMOGRAFIA EN LA QUE SE OBSERVAN ORGANOS DENTARIOS  
RETENIDOS.



TAC QUE DEMUESTRA UNA LESION CALCIFICADA EN CEREBRO.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**UNIDAD DE PATOLOGIA**  
HOSPITAL GENERAL DE LA S. S. A.  
SECCION DE PATOLOGIA QUIRURGICA  
MEXICO, D. F.

B.

SECRETARIA DE SALUBRIDAD  
Y ASISTENCIA

Nombre: Caso C

Pabellón: 404-A

Médico: Dr. G. Fernando Predes Ferrera P.I.

Cama: ----

Especimen: Biopsia de encía cervical palatina de incisivo

Fecha:

Central superior der.

Edad: 20 A. Sexo: Fem.

Diag. Clínico: HIPERPLASIA GINGIVAL (ESCLEROSIS TUBEROSA)

Exp. No.:

DESCRIPCION MACROSCOPICA:

Se reciben dos fragmentos de tejido etiquetado como bopsia de encía cervical palatina de incisivo central superior derecho. Mide en conunto 0.3x0.2x0.1, Su superficie es lisa y homogénea, su color es blanco de consistencia blanda. Se incluyen en su totalidad en una Cápsula.

DIAGNOSTICO : HIPERPLASIA GINGIVAL Y FIBROSIS

México, D.F. 7 de Junio 1990

Dra. Ma. Eugenia Vázquez M.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**UNIDAD DE PATOLOGIA**  
HOSPITAL GENERAL DE LA S. S. A.  
SECCION DE PATOLOGIA QUIRURGICA  
MEXICO, D. F.

B.

SECRETARIA DE SALUBRIDAD  
Y ASISTENCIA

Nombre: Caso C  
Médico: Dr. G. Fernando Paredes Farrera  
Especimen: Lesión Tumoral de papila interdentaria  
Diag Clínico: FIBROMA (ESCLEROSIS TUBEROSA)

Pabellón: 404 A  
Cama: -----  
Fecha:  
Edad: 20 A. Sexo: Fem.  
Exp. No.:

DESCRIPCION MACROSCOPICA:

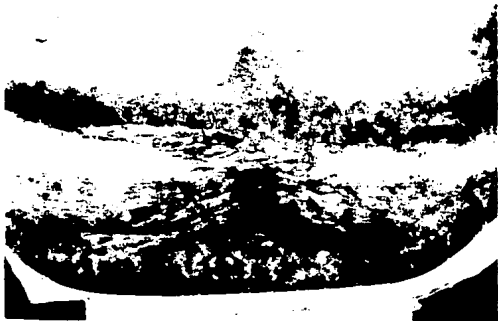
Se recibe fragmento de tejido etiquetado como tumor de papila interdentaria, mide 0.5x0.3x0.2 cm. es blanda, blanca e irregular, se incluye en su totalidad en una cápsula.

DIAGNOSTICO : FIBROMA

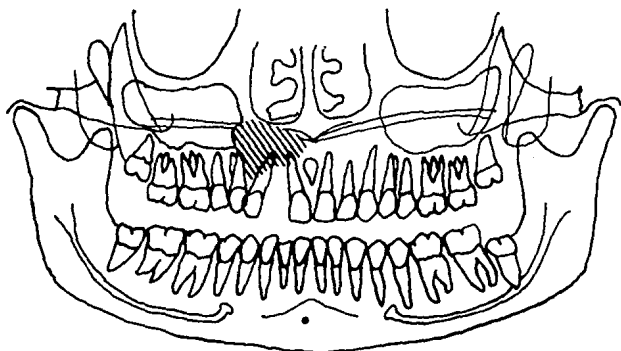
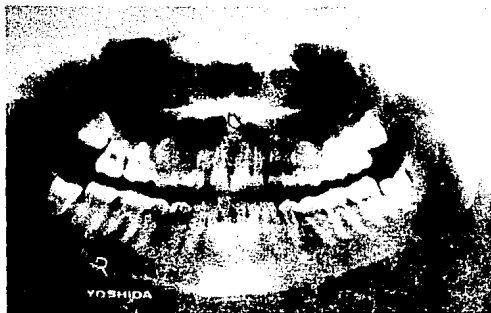
México, D.F. a 20 de Julio de 1990

Dra. Guillermina Pedroza Herrera.

gcm.



FOTOGRAFIA QUE MUESTRA LA MAGNITUD DE LESIONES  
LUMBARES  
(PLACA PIEL CHAGREN)



ORTOPANTOMOGRAFIA EN EL QUE SE OBSERVA LESION QUISTICA.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIDAD DE PATOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL DE LA S. S. A.  
SECCION DE PATOLOGIA QUIRURGICA  
MEXICO, D. F.

B.

SECRETARIA DE SALUBRIDAD  
Y ASISTENCIA

Nombre: Casó K	Pabellón: 404 A
Médico: Dr. G. Fernando Paredes Farrera	Cama: -----
Espécimen:	Fecha:
Diag. Clínico: Lesión quística de paladar duro región premaxilar	Edad: 19 A Sexo: Fem.
QUISTE GLOBULO MAXILAR (ESCLEROSIS TUBEROSA)	Exp. No.:

DESCRIPCION MACROSCOPICA:

Se recibe lesión quística de paladar duro, zona premaxila, el tejido esta constituido por varios fragmentos de tejido que miden en conjunto 1x1x0.5 cms. redondos, irregulares de color café claro y de consistencia media, se incluyen integramente en una cápsula.

DESCRIPCION MICROSCOPICA :

Se observa una lesión constituida por un estroma laxo con gran cantidad de vasos capilares e infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, células plásmaticas e histiositos.

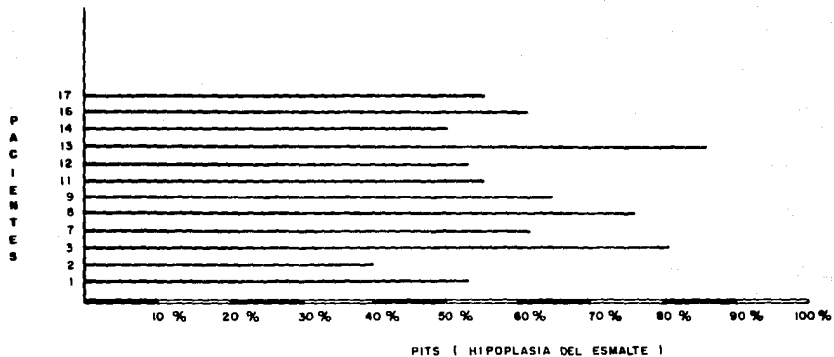
DIAGNOSTICO : TEJIDO DE GRANULACION.

México D.F. a 29 de Agosto de 1990

Dra. Guillermina Pedroza H.

GRAFICA - 2

TOTAL DE PITS HALLADOS EN CADA PACIENTE





#### 4.4. Discusiones.

Las alteraciones dermatológicas y el compromiso de algunos órganos es frecuentemente hallados en pacientes que cursan con Esclerosis Tuberosa.

En nuestro estudio de 17 pacientes con Esclerosis Tuberosa, se encontró con el 94.1% de angiofibromas, 58.8% de fibromas periunguales, 82.3% de piel chagre, 47% de manchas café con leche, 82.3% de manchas hipocrómicas, 5.8% de poliosis, 41.1% de epilepsia, 58.8% de retraso mental, 70.5% de calcificaciones intracraneales, 29.4% de facomas de retina, 11.7% de hiperostosis craneal, 23.5% de engrosamiento cortical, 41.1% de quistes óseos, 16.7% de fibromas en cuello, 16.7% de fibromas en axila y en ninguno de los pacientes del estudio presentó angiomiolipoma renal, quistes renales y rabdomiomas subendocárdicos; este porcentaje puede ser relacionado o comparado con las manifestaciones orales enlistadas a continuación 70.6% de fibromas orales, 82.3% de macroglosia, 100% de paladar profundo, 11.7% de hiperplasia gingival, 5.8% de papiloma, 11.7% de microdoncia, 100% de hipoplasia del esmalte y 5.8% de granulos de Fordyce.

Se ha indicado que estas lesiones de cavidad oral, aparecen entre los 4 y 10 años de edad o en pubertad.

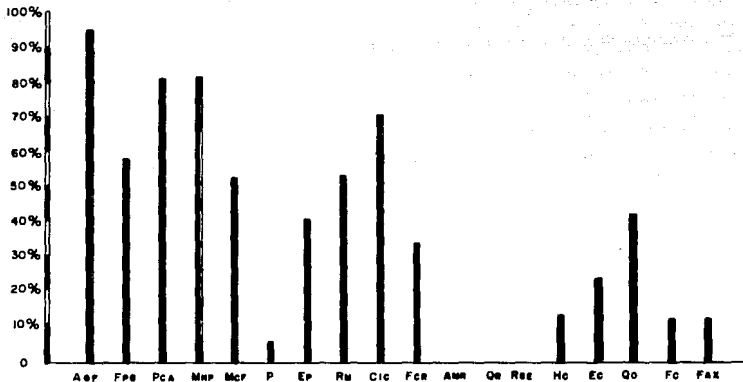
En nuestro reporte ninguno de nuestros cuatro pacientes menores de 10 años de edad (3 mujeres y 1 varón), manifiestan fibromas orales en la población restante que consiste en cinco hombres y ocho mujeres de edad promedio de 20 años de edad, indicaron que la primera aparición de lesiones orales fue a la edad de 15 años.

TABLA - V

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS TUBEROSA

CASO	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	PORCENTAJE
Sexo	H	M	M	M	M	M	H	M	M	H	M	M	M	H	M	H	M	11 M / 6 H
Edad	20	15	20	7	10	8	20	23	20	9	18		23		1	35	27	
Angiofibromas	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	94.1 %
Fibromas Perilungueales	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	58.8 %
Piel Change	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	82.3 %
Manchas Hipocrómicas	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	82.3 %
Manchas Café con leche	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	47.0 %
Poliosis	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.8 %
Epilepsia	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	41.1 %
Retraso Mental	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	58.8 %
Calcificaciones Intra-craneales	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	70.5 %
Focomas de Retina	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	29.4 %
Angliomilipoma Renal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0 %
Quistes Renales	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0 %
Rabdomiomas Subendocárdico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	0 %
Hiperostosis Craneal	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	11.7 %
Engrosamiento Cortical	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	23.5 %
Quistes Oseos	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	41.1 %
Fibromas en Cuello	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	16.7 %
Fibromas en Axila	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	16.7 %

GRAFICA - 3



Asf : ANGIOFIBROMAS  
 Fpe : FIBROMAS PERIUNGUEALES  
 Pca : PIEL CHAGREN  
 Mhp : MANCHA HIPOCROMICA  
 Mcf : MANCHA CAFE CON LECHE  
 P : POLIOSIS

Ep : EPILEPSIA  
 Rm : RETRASO MENTAL  
 Cic : CALCIFICACIONES INTRACRANEALES  
 Fcr : FACOMA DE RETINA  
 Amr : ANGIOMIOLIPOMA RENAL  
 Qr : QUISTE RENAL

Rre : RABDOMIOMA SUBENDOCARDICO  
 Hc : HIPEROSTOSIS CRANEAL  
 Ec : ENGROSAMIENTO CORTICAL  
 Qo : QUISTES OSEOS  
 Fc : FIBROMA EN CUELLO  
 Fax : FIBROMA EN AXILA

La ubicación y forma clínica de los fibromas gingivales en nuestro -- protocolo, confirman los pocos reportes encontrados en la literatura.

Los resultados histopatológicos, reportan fibromas en encía libre y - adherida.

Se ha sugerido que los fibromas orales, pueden no ser lesiones marcantes de la Esclerosis Tuberosa, sino que pueden resultar de una farmacoterapía para las enfermedades neurológicas.

Es bien comprendido que la fenitoina produce hiperplasia gingival fibrosa, esto no lo es del todo suficiente, por la razón de que la fenitoina afecta solamente a la gingiva y en lo particular a la papila interdental y no a la mucosa bucal, lengua, labios y paladar; mientras tanto en pacientes con Esclerosis Tuberosa, se localizan frecuentemente fibromas gingivales; en relación a lo anterior el 70.6% de los pacientes incluidos en el - protocolo presentaron fibromas orales, de los cuales no habían sido tratados jamás con fenitoina u otras drogas anticonvulsivas.

Sin embargo el tratamiento con drogas anticonvulsivas pueden enmascarar, modificar o incrementar las lesiones gingivales.

La presencia del paladar alto curvado y la macroglosia encontradas - en el 95% de los pacientes en este estudio y reportados por otros autores es un descubrimiento importante; faltaría realizar un estudio con su prevalencia en población normal.

A consecuencia de que la Esclerosis Tuberosa, es un desorden dominante autosómica, el cual resulta de un gen que exhibe una expresión variable y una penetración reducida.

La heterogeneidad genética complica los esfuerzos para clonizar los genes causantes y limpia el uso de pruebas de unión para detectar a los portadores y el diagnóstico prenatal.

Los comentarios realizados por genética dan como resultado un 35.2% de mutación autosómica dominante y un 64.7% de mutación de "novo" y el riesgo de recurrencia para los descendientes de los pacientes es de un 50%; independientemente del sexo. En caso de descendientes afectados, estos pueden presentar expresividad completa de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

El Síndrome de Pringle - Bourneville, es una enfermedad genética, que se transmite en todas las generaciones, sin saltarse ninguna, sin intervención del sexo (autosómica dominante) o por mutación espontánea, por un gen pleiotrópico o poligénico (cromosoma 9 u 11); este proceso está constituido de muchas expresiones objetivas y subjetivas de una función morfológica congénita, que actúa en una proliferación displásica que abarca todas las capas germinativas con penetración y expresividad variable.

No obstante la penetración y expresividad variable, van desde la presencia polisintomática o la manifestación de un solo síntoma, forma frustrada de la enfermedad que llevan al fallecimiento del paciente.

No existe tratamiento efectivo para detener la evolución de la enfermedad. El tratamiento es sintomático, la terapia anticonvulsiva suprime las crisis epilépticas, la neurocirugía es un tratamiento quirúrgico auxiliar, que debe ser considerado cuando las crisis convulsivas, no pueden ser controladas por drogas antiepilépticas; la cirugía renal para los angiomiolipomas y la radioterapia es indicada para neoplasias malignas.

Estos tratamientos han permitido que los pacientes puedan vivir más tiempo y así poder estudiar la evolución de algunas otras alteraciones en el organismo.

Las manifestaciones bucales como fibromas, hiperplasia gingival sea -

medicamentosa o idiopática, el tratamiento a seguir es la enucleación de fibromas y la gingivectomía en la hiperplasia gingival. Los quistes de origen dentario e idiopáticos, y órganos dentarios retenidos o incluidos en el espesor óseo, es importante realizar su enucleación y exodoncia quirúrgica respectiva; ya que pueden dar origen a lesiones degenerativas como ameloblastomas.

Las lesiones de hipoplasia del esmalte, se pueden tratar con restauraciones de resina o sellador de fosetas y fisuras.

## BIBLIOGRAFIA

1. R. NARANJO, J.P. DEVESA y V. DELGADO  
"Esclerosis Tuberosa de Pringle-Bourneville"  
Departamento de Dermatología Médico-Quirúrgico y Venereología,  
Hospital Clínico Universitario, San Cecilio, Facultad de Medicina Granada.  
Actas Dermo-Sif 76, p-10 (485-502), 1985.
2. R. PEDRAGOZA, M. SABAM, C. VILAMAJO, A. SANCHEZ DE TOLEDO  
"Esclerosis Tuberosa. Asociaciones Tumorales"  
Universidad Autónoma de Barcelona, Unidad Docente de la S.S.  
Departamento de Dermatología.  
Actas Dermo-Sif 76, p-4 (110-115), 1983.
3. MARIA P. GRASA, P. MARTES, N. PORTA Y P.J. CARAPETO  
"Esclerosis Tuberosa de Pringle-Bourneville"  
Catedra de Dermatología Médico-Quirúrgico y Venereología,  
Facultad de Medicina de Zaragoza.  
Actas Dermo-Sif 76, p-9-10 (477-483), 1985.
4. MARTIN A. RUSHTON, MD., F.D.S., LONDON, ENGLAND.  
"Some Less Common Bone Lesions Affecting the Jaws"  
Oral Pathology Feb. 9, 1955, p- (284-296).
5. ROBERT D. MILLEDGE, MD., BARRY E. GERALD, MD., WILLIAM J. CARTER,  
MD. LITTLE ROCK, ARKANSAS.  
"Pulmonary Manifestations of Tuberous Sclerosis"  
Radiology Vol. 98, No. 3 November 1966.
6. VASILIS TSAKRALIDES, MD., BARBARA BURKE, MD., ANGELINE MASTRI  
MD., WALTER RUNGE, MD., ELSA ROSE, MD., RAY ANDERSON, MD.  
"Rhabdomyomas of heart, a Report or four Cases"  
Am J Dis Child Vol. 128, November 1974.
7. ARIEL L. ALKALAY, MD., DAVID A. FERRY, MD., BERWYN LIN, MD.,  
MPH, BURTON W. FINK, MD., JEFFREY J. POMERANCE, MD., MPH.  
"Sontaneous Regression of Cardiac Rhabdomyoma in Toberous Sclerosis"  
Clinical Pediatrics Vol. 26 No. 10. October 1987.
8. T.B. FITZPATRICK, Y. HORI, G. SZABO, W.B. REED Y M.H. GREENBERG.  
"La Naturaleza y el Significado de los Nevus Hipomelánicos en la Esclerosis Tuberosa"  
Actas del VI Congreso Ibero-Latinoamericano de Dermatología, 1986.



- 9.- P. UNAMUNO, C. ROMAN Y J.M. MORALES  
 "Esclerosis Tuberosa de Pringle-Bourneville. Revisión a Propósito de 19 Casos".  
 Departamento de Dermatología. Hospital Clínico Universitario, Salamanca.  
 Revista Piel Vol. 3 No. 5, Mayo 1988.
10. BY J.J. PRINGLE, M.B., M.R.C.P.  
 "A Case of Congenital Adenoma Sebaceum"  
 The British Journal of Dermatology, January 1890.
11. WILLIAM B. REED, MD, BURBANK, CALIF, WALTER R. NICKEL, M.D. SAN DIEGO, CALIF y GEORGE CAMPION, MD. BURBANK, CALIF.  
 "Integral Manifestations of Tuberous Sclerosis"  
 Archives of Dermatology Vol. 87, June 1963.
12. G. PAMPIGLIONE AND E.J. MOYNAHAN  
 "The Tuberous Sclerosis Syndrome: Clinical and Eeg Studies in 100 Children"  
 Departments of Clinical Neurophysiology and Dermatology the Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, London.  
 Journal Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1976
13. JEAN-PAUL ORTONNE, MD. NICE, FRANCE, RENE JEUNE, MD. ROBERT FULTON, MD., JEAN TRIVOLET, MD., LYONS, FRANCE  
 "Primary Localized Gigantism and Tuberous Sclerosis"  
 Arch Dermatol Vol. 118, Nov. 1982.
14. BENJAMIN C.P. LEE AND JEFFRY GAWLER  
 "Tuberous Sclerosis, Comparison of Computed Tomography and Conventional Neuroradiology"  
 Department of Radiology, Section of Neuroradiology New York Hospital - Cornell Medical Center  
 Radiology 127 (403-407), May. 1978.
15. MANUEL R. GOMEZ, MD.  
 "Strokes in Tuberous Sclerosis: Are Rhabdomyomas a Cause?"  
 Section of Pediatric Neurology, Department of Neurology, Mayo Medical School, Rochester.  
 Brain & Development, Vol. 11 No. 1, 1989.
16. THOMAS B. FITZPATRICK, MD., GEORGE SZABO, PHD, YOSHIKI HORI, MD., ANDREUC A. SIMONE, MD., WILLIAM B. REED, MD., AND MARTIN H. GREENBERG, MD., BOSTON.  
 "White Leaf-Shaped Macules, Earliest Visible Sign of Tuberous Sclerosis"  
 Arch Derm, Vol. 98, July 1968.

17. REYMOND GARRICK, M.B.B.S., F.R.A.C.P., RESIDENT IN NEUROLOGY  
 MANUEL R. GOMEZ, MD.  
 "Deyelination of the Brain in Toberous Sclerosis, Computed  
 Tomography Evidence"  
 Section of Pediatric Neurology, Department of Neurology,  
 Department of Diagnostic Radiology.  
 Mayo Clin Proc, Vol. 54 (695-689), 1979.
18. SUZANNE B. CASSIDY, MD., ROBERTA A. PAGON, MD., MELANIE PEPIN  
 MD., JOEL D. BLUMHAGEN, MD.  
 "Evaluation of Apparently Unaffected Parents, family studies in  
 Tuberous Sclerosis"  
 Jama, Vol. 249 No. 10, March 1983.
19. Chpter 5: Genetics in Dermatology (1, 10, 16)  
 "Tuberous Sclerosis, Syn, Epiloia, Bourneville's Disease" 1986.
20. GORLIN, CHAUDHRY AND KELLN  
 "Oral manifestations of the Fitzgerald-Gardner, Pringle-  
 Bourneville, Robin, Adrenogenital, and Hurler-Pfaundler  
 Syndromes"  
 American Academy of Oral Pathology  
 Oral Pathology, Vol. 13 No. 10 (1233-1243), October 1960
21. EDWAR V. ZEGARELLI, AUSTIN H. KUTSCHER, GEORGE A. HYMAN  
 "Hiperplasia Epitelial, Hipoplasia del Esmalte"  
 Diagnóstico en Patología Oral,  
 Segunda Edición Salvat. 1982.
22. DR. AMADO SAUL  
 "Lesiones de Dermatología"  
 Décima Edición, 1986, p-(419-557)
23. P. PAPANAYATOU, D.D.S., MD. AND E. VEZIRTZI, D.D.S., THESSALONIKI,  
 GREECE  
 "Tuberous Sclerosis with gingival lesions"  
 Arch Neural, Vol. 39 No. 4, p-(579-581), April 1975.
24. ROBERT K. DAVIS, D.D.S., PAUL N. BAER, D.D.S., HOWELL O. ARCHARA,  
 D.D.S., AND JOHN H. PALMER, D.D.S., BETHESDA AND LAUREL, M.D.  
 "Tuberous Sclerosis with oral manifestations"  
 Federal Dental Services, Vol. 17 No. 3 p-(395-400), March 1964.
25. N.S. LYGIDAKIS, DMD., MScM., MScD AND R.H. LINDENBAUM, MA., MB.,  
 CHB, FRCP., OXFORD ENGLAND.  
 "Oral Fibromatosis in Tuberous Sclerosis"  
 Oral Surg, oral med, oral pathol, vol. 68 p-(725-728), 1989.

26. BRENINGSTALL GN., FAERBER EN., KOLANU R.  
"Fibrous Dysplasia in a patient with Tuberous Sclerosis"  
J. Chil Neurol, Vol. 3 No. 2 p-(131-134), April 1988.
27. SAMPSON JR., YATES JR., PIRRIE LA., FLEURY P., WINSHIP I.  
BEIGHTON P., CONNOR JM.  
"Evidence for Genetic Heterogeneity in Tuberous Sclerosis"  
J. Med Genet, Vol. 26 No. 8 P-(511-516), Aug. 1989.
28. SAMPSON JR., SCAHILL SJ., STEPHENSON JB., MANNL CONNOR JM.  
"Genetic Aspects of Tuberous Sclerosis in the west of Scotland"  
J. Med Genet, Vol. 26 No. 1 p-(28-31), Jan 1989.
29. CUMMINGS MF., VAN HOF-VAN DUIN J., MAYER DL., HANSEN RM.,  
FULTON AB.  
"Visual Fields of young children"  
Behav Brain Res, Vol. 29 No. 1-2 p-(7-16), Jul. 1988.
30. SCAPPATICCI S. CERIMETE D., TONDI M., VIVARELLI R., ROIS A.,  
FRACCARD M.  
"Chromosome Abnormalities in Tuberous Sclerosis"  
Hum Genetic, Vol. 79 No. 2 p-(151-156), Jun. 1988.
31. MORIMOTO K., MOGAMI H.  
"Sequential ct. Study of Subependy al Giant-cell Astrocytoma  
Associated with Tuberous Sclerosis"  
Case Report  
J. Neurosurg, Vol. 65 No. 6, p-(874-877), Dec. 1986.
32. TERWEY B., DOOSE H.  
Tuberous Sclerosis: Magnetic Imaging of the Brain  
Neuropediatrics; 1987 May; 18 (2); p 67-9.
33. LYGIDAKIS NA; LINDENBAUM RH.  
"Pitted Enamel Hypoplasia in Tuberous Sclerosis Patients and  
First-Degree Relatives.  
Clin Genet: 1987 Oct.; 32 (4); p 216-21.
34. FRYER AE; CHALMERS A; CONNOR JM. FRASER I; POVEY S; YATES AD;  
YATES JR; OSBORNE JP.  
Evidence That the Gene for Tuberous Sclerosis is on Chromosome 9.  
Lancet: 1987 Mar 21; Vol. 1 No. 8534; p-(659-61).
35. MORAN V., O'KEEFFE F.  
"Giant Cell Astrocytoma in Tuberous Sclerosis: Computed  
Tomographic Findings"  
Clin Radiol, Vol. 37 No. 6, p-(543-545), Nov. 1986.

36. JORDAN J., RODRIGUEZ C., ORTIZ P., PEREZ HIGUERA A., PASCUAL CASTROVIEJO I.  
"Usefulness of Cerebral Computed Axial Tomography in the early Diagnosis of Tuberous Sclerosis"  
An Esp. Peditry, Vol. 24 No. 3, p-(165-170), Mar 1986.
37. LIJEUSKI N.,  
"Tuberous Sclerosis Diagnosis and Diferential Diagnosis"  
Srp Arh Celok Lek, Vol. 116 No. 2, p-(133-143), Feb. 1988.
38. FLIICLINGER F.  
"Skeletal Changes in Tuberous Sclerosis"  
Et al Genblatter, Vol. 41 No. 6, p-(246-250), Jun. 1988.
39. ARTHUR ROO / D.S. WILKINSON, F.J.G. EBLING / R.H. CHAMPION,  
J.L. BURTON.  
"Textbook of Dermatology"  
Foud Edition, Vol. 3 p-(2588-2607), 1986.