



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD PEMEX

**Caracterización clínica y molecular de pacientes con Esclerosis
Tuberosa**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
PEDIATRÍA

PRESENTA:
Yamile Nadir Esquivel Torruco

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS Y/O
ASESOR(ES) PRINCIPAL(ES)

David Eduardo Cervantes Barragan
MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
Marisela Hernandez Hernandez
Marco Antonio Carmona Escamilla

Ciudad de México, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Introducción.

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno multisistémico que presenta un patrón de herencia autosómico dominante, con una incidencia de 1 en 6,000 a 10,000 habitantes. Se debe a variantes patogénicas heterocigotas en uno de dos genes supresores de tumor *TSC1* (9q34) y *TSC2* (16p13), que codifican para las proteínas hamartina y tuberina respectivamente. El CET, a pesar de ser una enfermedad con herencia autosómica dominante, un 80% de los casos son de *novo*.

La hamartina y la tuberina interactúan al formar un complejo funcional denominado complejo hamartina-tuberina que se involucra en el proceso de señalización de la vía mTOR (por sus siglas en inglés, Mammalian Target of Rapamycin). La proteína mTOR es una serina/treonina cinasa, que tiene funciones pleiotrópicas debido a la participación en la regulación del inicio de la transcripción del ARNm y en la traducción de múltiples proteínas que intervienen en la organización del citoesqueleto, en el transporte de la membrana, en la degradación de proteínas, en la biogénesis de los ribosomas y en el control del ciclo celular.

Una variante patogénica, se describe como aquella que produce una pérdida de la función, en el CET por los genes *TSC1* y *TSC2* (proteínas: hamartina y tuberina). En los casos de *novo*, las variantes patogénicas de *TSC2* son aproximadamente cuatro veces más comunes que las variantes patogénicas de *TSC1*; mientras que los casos de CET familiar, la prevalencia de las variantes patogénicas de *TSC1* y *TSC2* es aproximadamente igual. El gen *TSC2*, se encuentra adyacente al gen de la poliquistosis renal autosómica autosómica dominante tipo 1 (*PKD1*), por lo cual variantes patogénicas en este gen, tienen mayor predisposición de presentar quistes o angiomiolipomas renales.

El CET tiene un amplio rango de manifestaciones clínicas, causadas por un crecimiento celular localizado, lo cual genera la presencia de hamartomas en cerebro, ojos, riñones, corazón, pulmones y piel. La expresión de la enfermedad varía sustancialmente desde la edad diagnóstica y manifestaciones clínicas, por lo que se han consensuado diversos criterios clínicos, radiológicos y moleculares para establecer el diagnóstico (Criterios del complejo de Esclerosis Tuberosa, 2012)(Figura 1). Aún con el advenimiento de las herramientas moleculares, los criterios clínicos continúan siendo muy importantes, debido a que un 25% de los pacientes no se detectan variantes patogénicas asociadas a la enfermedad.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS GENÉTICOS

Identificación de una mutación patogénica en TSC1 o TSC2 en ADN obtenido de tejido normal (habitualmente linfocitos de sangre periférica) es suficiente para hacer un diagnóstico definitivo de CET. Una mutación patogénica se define como aquella que claramente inactiva la función de las proteínas codificadas por TSC1 y TSC2 (por ejemplo: una mutación sin sentido o una inserción o deleción que rompa el marco de lectura), o que impide la síntesis proteica (por ej.; grandes deleciones genómicas), o una mutación de cambio de sentido cuyo efecto en la función de la proteína ha sido establecida mediante estudios funcionales (www.lovd.nl/TSC1, www.lovd.nl/TSC2, y Hoogeveen-Westerveld et al, 2012 y 2013 (63)(64)). Cualquier variante en TSC1 o TSC2 cuyo efecto en la función es menos cierto, no cumple criterio de patogenicidad y no es suficiente para hacer un diagnóstico definitivo de CET. Dado que entre un 10 y un 25% de pacientes afectados de CET tienen estudios mutacionales de TSC1/TSC2 negativos, un resultado normal no excluye el diagnóstico y no afecta al uso de los criterios clínicos.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS:

Criterios Mayores

1. Máculas hipocrómicas (3 o más, de al menos 5 mm de diámetro)
2. Angiofibromas faciales (3 o más) o placa fibrosa cefálica
3. Fibromas ungueales (2 o más)
4. Placa chagrin
5. Hamartomas retinianos múltiples
6. Displasias corticales*
7. Nódulos subependimarios
8. Astrocitoma subependimario de células gigantes
9. Rabdomioma cardíaco
10. Linfangioleiomiomatosis**
11. Angiomolipomas (2 o más)**

Criterios Menores

1. Lesiones cutáneas hipomelanóticas en "confetti" (<5mm)
2. Hoyuelos múltiples en esmalte dentario (3 o más)
3. Fibromas intraorales (2 o más)
4. Placa acrómica en retina
5. Quistes renales múltiples
6. Hamartoma no renal

* El término displasia cortical incluye a los túberes corticales y a la líneas de migración radial en sustancia blanca

** Cuando estos dos criterios están presentes contabilizan sólo como un criterio mayor y se requiere la presencia de otros factores de CET para el diagnóstico definitivo.

*** En los criterios revisados de 2012 se eliminaron los criterios menores de pólipos rectales y quistes óseos por su inespecificidad. El antiguo criterio menor de líneas de migración radial en sustancia blanca han pasado a formar parte del criterio mayor de displasias corticales.

Diagnóstico definitivo: dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores.

Diagnóstico posible: un criterio mayor o dos o más criterios menores

Manifestaciones dermatológicas:

Las lesiones son detectables en todas las edades, y afectan a más del 90% de los pacientes CET. (9) Las lesiones dérmicas se pueden incrementar durante la adolescencia, estabilizándose en la vida adulta.

-La placa fibrosa cefálica es una de las lesiones dermatológicas más específicas en los pacientes con CET, esta presente en el 25% de los pacientes, localizándose en un lado de la frente como zona más común, pudiéndose encontrar en cara y cuero cabelludo.

-Los angiofibromas faciales, se observan en un 83-90% de los pacientes, y suelen aparecer la primera década de la vida alrededor del tercer al cuarto año de vida. Son papulas que afectan región malar, dorso nasal y región nasolabial, frente y mentón. Se caracterizan por presentar tejido fibroso con coloración violácea debido al predominio de vasos sanguíneos. Estos suelen ser asintomáticos, aunque pueden sangrar de forma espontánea.(10).

-Las máculas hipocrómicas están presentes en el 90% de los casos, y suelen presentarse al nacer o en los primeros meses de vida, con lo que se puede sugerir el diagnóstico de manera temprana. Las máculas suelen tener forma de hoja (lanceolada) con un tamaño mayor a 5mm.

-El fibroma ungueal o tumor de Koenen, son fibromas periungueales y subungueales que pueden desarrollarse durante la adolescencia o la edad adulta e incrementan su tamaño de forma progresiva. Se presenta con mayor frecuencia en sexo femenino y se localizan usualmente en dedos de las extremidades inferiores.

-La Placa de Shagreen es una lesión localizada usualmente en la región lumbosacra, con apariencia de piel de naranja e histología similar a los colagenomas. Su incidencia varía del 21 al 80% y generalmente aparecen alrededor de la pubertad, pero pueden pasar desapercibidas dado que suelen tener un diámetro menor de 3 cm.

- La lesión hipomelanótica en "confetti", son lesiones que aparecen durante la infancia y se distribuyen de forma asimétrica en el cuerpo. Presentan una medida menor 5mm.

-El fibroma intraoral, es tejido fibroso que se localiza en la región gingival y se presenta en el 20-50% de los pacientes. Se presenta con mayor frecuencia en edad adulta.

-Los hoyuelos o pits del esmalte dentario, son ulceraciones del esmalte de los dientes, en ocasiones se evidencia con tinciones.

Manifestaciones Neurológicas:

Lesiones cerebrales:

La principal manifestación neurológica del CET es la epilepsia, la cual se presenta con una frecuencia del 70-90% de los pacientes, siendo la manifestación más frecuente y es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes. La epilepsia suele presentarse dentro de los tres primeros años de vida, como espasmos infantiles y epilepsias focales. Así mismo presentan una mayor comorbilidad, ya que tienen mayor riesgo de padecer retraso global del desarrollo, trastorno espectro autista, discapacidad intelectual y diversas alteraciones de estado de ánimo.

Las lesiones cerebrales suelen ser de tres tipos: Tuberosidades corticales, anomalías en la sustancia blanca y nódulos ependimarios:

-Las Tuberosidades corticales son las lesiones más características cerebrales del CET se presentan en más del 90% de los casos, usualmente en los lóbulos frontales. Las tuberosidades son hamartomas principalmente en la corteza cerebral, en las que histológicamente se pierde la distribución normal de las capas y aparecen neuronas dismórficas, astrocitos grandes y un tipo especial de célula conocido como célula gigante. Estas lesiones persisten a lo largo de la vida y su comportamiento está vinculado a la sintomatología que puedan ocasionar. (12)

-Las líneas de migración radial representan heterotopias de neuronas con patrones de migración neuronal. Generalmente localizadas en la sustancia blanca subocortical y ocasionalmente se asocian a la presencia de tubers corticales.

-Los Nódulos Subependimarios, se localizan en cualquier parte de la pared lateral de los ventrículos, siendo la cabeza del núcleo caudado (giro caudotálamico) la región mas común, con el riesgo de obstrucción del foramen de Monro, provocando hidrocefalia. En el 95% de los casos, su curso es benigno, sin embargo en un 5 a 10% de los casos estos pueden degenerarse en Astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGAs). Los SEGAs son los tumores cerebrales característicos que suelen incrementar su tamaño de una forma indolente, sin embargo, pueden generar obstrucción ventricular e hidrocefalia. Estos requieren seguimiento estrecho, ya que su comportamiento puede ser errático desde un crecimiento súbito exagerado hasta mantenerse estables por mucho tiempo.

-Dentro de las lesiones oftálmicas se encuentran los hamartomas en la retina, que son la alteración ocular más frecuente a CET y aparecen en un 30-50% de los pacientes, tienden ser bilaterales y múltiples, con una mayor aparición durante la infancia. En la mayoría permanecen estables y asintomáticos toda la vida, ocasionalmente afectan la agudeza visual. Son lesiones semitransparentes, planas y con bordes bien definidos. Así mismo puede presentarse hipopigmentación de zonas de la retina, conocida como placa acrómica.

Manifestaciones Viscerales.

-Cardiovasculares: Los rhabdomiomas son los tumores benignos cardíacos más comunes, los cuales suelen presentarse en forma multifocal en CET. Los rhabdomiomas cardíacos se desarrollan prenatalmente detectándose ocasionalmente en la ecografía prenatal alrededor de la semana 20-30 de gestación, siendo la lesión más temprana de CET. Se presentan con mayor frecuencia en la pared ventricular(8). La mayoría son asintomáticos y suelen sufrir una regresión espontánea en el 80 a 90% de los casos, durante los primeros años de vida.

Lesiones renales: Los angiomiolipomas son la tumoración renal más común, en CET con una prevalencia de 55-80%, con predominio en sexo femenino e incremento en la aparición de número y tamaño con la edad; suelen ser múltiples y bilaterales con contenido de tejido muscular, adiposo y vascular. Los estudios moleculares muestran una mayor prevalencia y gravedad de angiomiolipomas y quistes renales en pacientes que presentan mutación de *TSC2* en comparación con *TSC1*. Los pacientes con CET y lesiones renales pueden presentar hipertensión renina-dependiente y enfermedad renal crónica debido a la sustitución y compresión del parénquima renal. Una de las complicaciones con mayor morbimortalidad es el riesgo de sangrado, debido al componente vascular de las tumoraciones.

-Los quistes renales, son la segunda manifestación renal con una incidencia del 40-50%, tienen una mayor frecuencia en pacientes con mutación en *TSC2*, su prevalencia incrementa con la edad siendo más comunes en etapa prepuberal y a diferencia de los angiomiolipomas los quistes renales tienen una mayor prevalencia en el sexo masculino. Estas lesiones pueden presentarse como quistes únicos o múltiples los cuales tienden a ser asintomáticos, sin embargo pueden llegar a presentar complicaciones si estos alcanzan tamaño significativos.

-La poliquistosis renal, es una afectación renal autosómica dominante la cual se presenta en un porcentaje pequeño de pacientes con CET con delección de *TSC2* y *PKD1*, la afectación de ambos genes se conoce como delección de genes contiguos, la cual se caracteriza por presencia de quistes renales de aparición temprana los cuales suelen tener una localización cortical y son de tamaño variables, estos pacientes tienen riesgo de presentar cáncer de células renales por lo cual se requiere seguimiento estrecho de las lesiones.

Lesiones pulmonares: La lesión pulmonar más común es la linfangioleiomatosis pulmonar, aunque poco frecuente dentro de la CET, aparece usualmente en mujeres fértiles, principalmente entre la segunda o tercera década de la vida. Se caracteriza por la proliferación de células musculares lisas que provocan espacios quísticos y riesgo de hemotorax y neumotórax.

Las lesiones hamartomatosas pueden aparecer en otros sitios como, hígado, bazo y páncreas.

Los Genes TSC1/TSC2

TSC1 localizado en el cromosoma 9q34, encontrándose 405 variantes patogénicas en dicho gen, el cual codifica para la proteína hamartina la cual está constituida por 23 exones. El gen *TSC2* se encuentra en el cromosoma 16p13.3 con más de mil variantes patogénicas identificadas, está constituido por 41 exones y codifica para la proteína tuberina. La sobreexpresión de tuberina inhibe el crecimiento celular, la hamartina se une a la tuberina, estos resultados sugirieron que la hamartina estabiliza la tuberina y que esto contribuye a la inhibición del crecimiento celular, ambas proteínas

funcionan en el mismo complejo y no en vías separadas.

Los individuos con CET son heterocigotos para una variante patogénica en un alelo del gen afectado, y un segundo golpe da como resultado la pérdida completa de la función de la proteína y, finalmente, el desarrollo de las tumoraciones.

Los variantes patogénicas *TSC2* tienen mayor prevalencia así como mayor incidencia.

Tratamiento

El tratamiento de CET está basado en las manifestaciones que presentan los pacientes. Existen terapias dirigidas con inhibidores de mTOR, la cual utiliza inmunosupresores inhibidores de la molécula Diana de rapamicina, como lo son sirolimus, everolimus y temsirolimus.

Temsirolimus es un profármaco de sirolimus, el cual es una molécula inhibidora de la vía de señalización mTOR, el cual se une a la proteína FKBP-12, y el complejo inhibe la quinasa Diana de rapamicina de mamífero (mTOR). La inhibición de la señal mTOR interrumpe la progresión de ciclo celular y angiogénesis.

Dentro de los fármacos everolimus es un inmunosupresor macrólido e inhibidor de la rapamicina (mTOR), con propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas, debido a su mecanismo de acción se utiliza para el tratamiento de las lesiones tumorales características, también existen ensayos los cuales muestran reducción en las epilepsias de difícil manejo. Sirolimus es otro inmunosupresor el cual inhibe la activación de células T esto mediante el bloqueo de la transducción de señales intracelulares de calcio. El uso de Sirolimus en pacientes con angiomiolipomas muestra reducción de un 50%.

En Latinoamérica no existen muchos datos sobre la prevalencia. En México existen tres estudios moleculares, uno en el cual se estudian pacientes con riñones poliquísticos los cuales fueron confirmados con presencia de *TSC2/PKD1*, uno descriptivo de caso de rabdomiomas cardiacos documentados de manera prenatal, y un estudio de análisis de mutaciones del complejo *TSC1/TSC2* en que se encontraron diversas variantes patogénicas novedades en este complejo.

OBJETIVO.

Debido a la gran diversidad de manifestaciones que presentan los pacientes con esclerosis tuberosa, se pretende realizar una comparación de nuestra población en comparación con lo descrito en la literatura.

Se realizará descripción de los criterios diagnósticos más comunes, así como mutación patogénica más común encontrada en nuestra población.

METODOLOGÍA.

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo. Se revisarán los expedientes clínicos en el Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH) de los pacientes del sistema de salud petroleros mexicanos con diagnóstico de esclerosis tuberosa. Se recabaran datos epidemiológicos de los pacientes y se hará un análisis descriptivo de los criterios diagnósticos que cumplen nuestros pacientes, así como de la mutación encontrada en estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El complejo de esclerosis tuberosa se debe a alteraciones del complejo TSC1/TSC2 el cual presenta diversos tipos de mutaciones, así como manifestaciones clínicas y fenotípicas variables en cada paciente. En América Latina se encuentran pocos reportes acerca de la prevalencia de esta enfermedad.

OBJETIVOS.

Se intenta caracterizar a los pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa de nuestro sistema de salud y realizar una correlación entre la mutación patogénica encontrada y el fenotipo presentado de acuerdo a la mutación.

El protocolo pretende hacer una descripción de las manifestaciones clínicas en nuestros pacientes, lo cual nos serviría para diagnóstico oportuno. Y el estudio de las mutaciones en conjunto a la comparación de las manifestaciones presentes en los pacientes sirviera para realizar correlación fenotipo/genotipo.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

- a) Por temporalidad del estudio: TRANSVERSAL
- b) Por la participación del investigador: DESCRIPTIVO
- c) Por la lectura de los datos: RETROSPECTIVO
- d) Por el análisis de datos: DESCRIPTIVO

se utilizará medida de tendencia central al examinar nuestros pacientes.

En nuestra población contamos con 10 pacientes con diagnóstico de complejo de esclerosis tuberosa, un 40% de nuestros pacientes son de sexo femenino en relación a un 60% de sexo masculino, en cuanto a la relación genética solo se encontró un caso de patrón de herencia dominante, viéndose afectado padre e hija de la misma familia, en el 80% de nuestros pacientes se encontró una relación de novo, lo cual se relaciona con lo descrito dentro de la bibliografía internacional. Se corrobora diagnóstico de complejo de esclerosis tuberosa, por medio de mutación patogénica en el 60% de nuestra población, el 30% de nuestros pacientes solo cumple diagnóstico clínico sin contar con reporte genético, lo reportado en la bibliografía menciona que un 25% de los pacientes no se encuentra mutación.

En la base de datos "Leiden Open variation database" se describen más de 2000 mutaciones patogénicas, de las cuales un 21-26% están localizadas en TSC1 y 69-79% en TSC2 (13) a lo descrito se menciona que las variantes patogénicas de TSC2 aproximadamente cuatro veces más comunes que las variantes patogénicas de TSC1; en nuestra población la mutación que se encontró con mayor prevalencia fue en el gen TSC1 en el 40% de los pacientes que cuentan con estudio genético.

Dentro de los criterios clínicos, se describe mayor porcentaje los que afectan sistema nervioso central y los dermatológicos; se describe como principal manifestación neurológica la epilepsia, la cual tiene una incidencia del 70-90% de los pacientes a nivel mundial, 7 de nuestro 10 pacientes son tratados por epilepsia en su mayoría de tipo focal, 3 de nuestros pacientes con retardo mental; los tuberos corticales los cuales son la principal lesiones cerebrales se observan en 40 % de los pacientes, y en uno de ellos se aprecia la presencia de nódulos subependimarios (9). De las manifestaciones dermatológicas la más encontrada en los pacientes fue placa de chagrin. Nuestra población 7 de 10 pacientes tiene antecedente de alteraciones a nivel renal, siendo la más común angiomiolipomas en un 60 % de la población en nuestro hospital. Solo 3 de nuestros pacientes cuentan con diagnóstico de rabdomioma cardíaco, que son los tres pacientes los cuales fueron diagnosticados en edad pediátrica, el resto de nuestros pacientes se realiza diagnóstico en edad fuera de lo descrito como normal en la bibliografía.

Resultados:

Dentro de las manifestaciones con mayor prevalencias encontramos las cutáneas, como lo descrito por la literatura, seguidos de las lesiones cerebrales siendo estas las que llevan a un mayor número de repercusiones. En nuestra serie se cuenta con reporta de un paciente con variante TSC2, el cual es el único en nuestra población con SEGA

se reportaron 7 Variantes patogénicas reportadas:

+ 72% de variantes en *TSC2* y 28% en *TSC1*. (57% sin sentido, 28% frameshift y 15% de splicing).

+ 28% son casos familiares. (72% son casos *de novo*).

- Los dos casos familiares con variantes en *TSC1*- Menor severidad.

- Se encuentran dos variantes no previamente reportadas en la literatura (28% de la serie)- LOVD Database

+ Una frameshift y una de splicing.

Discusión : Al realizar la comparación con un estudio del 2020 realizado en población mexicana de 66 pacientes.

Las principales manifestaciones encontradas en ambos estudios fueron dermatológicas y neurológicas.

En el estudio previo sobre población mexicana se describen 25 nuevas variantes, en nuestro estudio se encontraron un 18.1% de nuevas mutaciones.

Conclusiones

Del estudio preliminar realizados en los pacientes del sistema de salud de Petróleos Mexicanos que se llevo a cabo en 11 pacientes, el 63.3% cuenta con variante patogénica para CET, mientras que en el 9% no cuenta con diagnóstico de variante patogénica.

En nuestro estudio se encontraron 2 variantes las cuales no han sido descritas en la literatura hasta el momento.

Las variantes con mayor prevalencia en un 57% fueron variantes sin sentido.

Y por las características encontradas podemos concluir que las mutaciones en *TSC1* son de menor severidad en comparación con aquellas en *TSC2*

BIBLIOGRAFIA:

- 3.-Davis PE, Filip-Dhima R, Sideridis G, et al. Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infants. *Pediatrics*. 2017;140(6):e20164040
- 4.- D. Halpenny et al. The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipomadcurrent status.*Clinical Radiology* 65 (2010) 99–108
- 5.- Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, et al.Renal Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex: Key Findings From the Final Analysis of the TOSCA Study Focussing Mainly on Renal Angiomyolipomas.*Front. Neurol.* 11:972.
- 6.-Dixon BP, Hulbert JC, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex renal disease. (2011) 118:e15–20. doi:10.1159/000320891
- 7.-. Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex: finding from the TuberOus Sclerosis registry to increase disease awareness. *Nephrol.* (2019) 34:502–8. doi: 10.1093/ndt/gfy063Dial Transplant.
- 8.- Hinton RB, Prakash A, Romp RL, Krueger DA, Knilans TK, International Tuberous Sclerosis Consensus Group. Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the International Tuberous Sclerosis Consensus Group. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001493.
- 9.-Portocarrero LKL, Quental KN et.al.Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria.*An Bras Dermatol.* 2018;93(3):323-31.
- 10.-Balestri R, Neri I, Patrizi A, Angileri L, Ricci L, Magnano M. Analysis of current data on the use of topical rapamycin in the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:14-20.
11. M. Fernández-Guarino, P. Boixeda et.al. Esclerosis tuberosa. Hallazgos clínicos en 67 pacientes. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:596-601.
- 12.- Y. Inoue et al. / *Brain & Development* 20 (1998) 209–221
- 13.- Miriam E . Reyna-Fabián et.al. First comprehensive TSC1/TSC2mutational analysis in Mexican patients with Tuberous Sclerosis Complex reveals numerous novel pathogenic variants. (2020) 10:6589