

Síndromes Neurocutáneos identificables por el Médico General Integral mediante examen físico

Identifiable Neurocutaneous Syndromes at General Comprehensive Medical physical examination

Dra. Odalys Salas San Juan; MSc. Mireya Brooks Rodríguez; MSc. Tania Acosta Elizastigui

Escuela Latinoamericana de Medicina. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el Síndrome Neurocutáneo es el término general que se utiliza para referirse a determinados trastornos neurológicos. Constituye un grupo heterogéneo de desórdenes congénitos que afectan principalmente a las estructuras derivadas del neuroectodermo embrionario.

Objetivo: caracterizar los hallazgos clínicos de los Síndromes Neurocutáneos identificables al examen físico por el Médico General Integral.

Métodos: se realizó un trabajo de revisión donde se utilizaron métodos teóricos en el proceso de revisión de la bibliografía actualizada seleccionada, específicamente en el campo de la neurología, la dermatología y la genética.

Resultados: las características clínicas de la Esclerosis Tuberosa, Neurofibromatosis Tipo 1, Tipo 2, Schwannomatosis y Enfermedad de Sturge-Weber (Síndromes Neurocutáneos) se pueden identificar durante el examen físico.

Conclusiones: el adecuado conocimiento por el Médico General Integral, de las características clínicas del síndrome neurocutáneo, considerando su heterogeneidad y expresividad clínica, permite realizar al examen físico el diagnóstico oportuno de la enfermedad, lo que favorece el manejo del paciente.

Palabras clave: Síndrome Neurocutáneo, alteraciones neurológicas, alteraciones congénitas, neuroectodermo embrionario.

ABSTRACT

Introduction: the neurocutaneous syndrome is the general term used to refer to certain neurological disorders. It is a heterogeneous group of congenital disorders that primarily affect structures derived from the embryonic neuroectoderm.

Objectives: to characterize the clinical features of neurocutaneous syndromes that are identifiable at physical examination by the general comprehensive physician.

Methods: a review of the selected current literature was performed for theoretical methods, specifically, in the field of neurology, dermatology and genetics.

Results: the clinical characteristics of tuberous sclerosis, types 1 and 2 neurofibromatosis, Schwannomatosis and Sturge-Weber disease (Neurocutaneous Syndromes) can be identified during the physical examination.

Conclusions: knowledge of clinical features of the neurocutaneous syndrome, considering its clinical heterogeneity and expressiveness, physical examination allows early diagnosis of the disease by general comprehensive physician. This knowledge favors patient management.

Keywords: neurocutaneous syndrome, neurological disorders, birth defects, embryonic neuroectoderm.

INTRODUCCIÓN

Los Síndromes Neurocutáneos (SN) son afecciones poco frecuentes, sus características clínicas pueden favorecer su difícil diagnóstico por el Médico General Integral, fundamentalmente en edades tempranas de la vida, por lo que conocer sus manifestaciones clínicas es de gran utilidad. Se determinan por la asociación de trastornos neurológicos y manifestaciones dermatológicas entre otras, que a menudo son lo suficientemente específicas para realizar un diagnóstico precoz con implicaciones pronósticas, genéticas y de seguimiento, que redundan en una mejor atención al paciente pediátrico, aún en ausencia de un tratamiento etiológico.^{1,2}

Estos criterios aseveran que generalmente se pueden identificar algunas de estas especificidades clínicas desde el nacimiento.^{1,2}

La definición de SN se utiliza como término general para referirse a un grupo de trastornos neurológicos, como por ejemplo del Sistema Nervioso Central (SNC), la columna vertebral y nervios periféricos, que se manifiestan de forma congénita. Agrupan enfermedades que duran toda la vida y que pueden originar el crecimiento de tumores en: Sistema Nervioso y Cardiovascular, Renal, así como en la piel y en el Sistema Osteomioarticular, siendo las lesiones cutáneas los trastornos que se observan con mayor frecuencia.^{1,2}

Los tipos más comunes de Síndromes Neurocutáneos son los siguientes:

- Esclerosis Tuberosa
- Neurofibromatosis (NF): Tipo 1, Tipo 2, y Schwannomatosis
- Enfermedad de Sturge-Weber

Su identificación como síndrome data desde 1861 por (Rokitansky), quien describió a una paciente de 14 años de edad, afectada de un nevus pigmentado gigante, asociado con una hidrocefalia sintomática secundaria a una melanosis leptomeníngea. Un año más tarde (Von Recklinhausen), diagnosticó un recién nacido afectado de rabiomioma cardíaco, que al practicarle la necropsia se detectó una necrosis cerebral; a partir de ahí, diversos autores comenzaron a describir cuadros específicos que fueron configurando el amplio espectro de los trastornos Neurocutáneos actuales.²

Epidemiología, bases genéticas y principales manifestaciones clínicas

Desde el punto de vista epidemiológico hay que considerar todas las manifestaciones clínicas del SN. En el caso de la Esclerosis Tuberosa (ET), aunque se desconoce su verdadera prevalencia, se calcula que afecta a 50 000 personas en Estados Unidos, es un trastorno autosómico dominante y su incidencia varía entre 1:6 000 y 1:15 000 nacidos vivos. La manifestación de la condición es completa y se produce por la mutación de uno de dos genes TSC1 o TSC2 (cromosoma 9 y 16) que regulan aspectos del crecimiento celular (genes supresores de tumores).^{3,4}

Esta enfermedad determina la formación de hamartomas en múltiples órganos. Los cambios cutáneos son una de las características primarias de la misma y dentro de éstos, los angiofibromas constituyen una forma común de presentación.^{3,4,5}

Ha sido descrita también como un trastorno neurocutáneo hereditario y multisistémico de expresión clínica muy variable, generalmente incluyendo retraso mental, con neoplasias benignas (hamartomas) que afectan el cerebro, retina, riñón y la piel, aunque con menor frecuencia también pueden verse afectados corazón, pulmón, hígado, testículos y tiroides.⁵

Por lo antes descrito, consideramos que en estos casos la interpretación oportuna de los cambios cutáneos como lesiones primarias, se convierte en un valioso instrumento diagnóstico para la identificación temprana de lesiones en órganos internos.

La Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1) se estima en alrededor de uno por cada 3 000 nacimientos en Estados Unidos; es un trastorno autosómico dominante causado por un gen del cromosoma 17, que se hereda de un progenitor que tiene la enfermedad (en la mitad de los casos).^{6,7}

En el caso de la Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2) se presenta con menor frecuencia, ya que afecta alrededor de uno por cada 25 000 nacimientos en Estados Unidos. El gen que provoca la (NF2) se encuentra en el cromosoma 22. Es decir, una persona que padece de NF2 tiene un 50 % de posibilidades de que su hijo nazca con la enfermedad.^{7,8}

La Neurofibromatosis también puede ser el resultado de un nuevo cambio en un gen (mutación). Se dice que entre un 30 a 50 % de los casos diagnosticados con (NF) son causados por una nueva mutación y no son heredados. Desde el punto de vista del sexo, tanto hombres como mujeres, se ven afectados por igual, sin importar cuál sea el origen de la enfermedad.⁷

La Schwannomatosis es una forma recientemente reconocida de Neurofibromatosis, que es genéticamente distinta de la NF1 y la NF2, se presenta raras veces y sólo en el 15 % de los casos, es una manifestación de la forma hereditaria.^{7,9}

En cuanto a la enfermedad de Sturge-Weber, la causa es desconocida y se considera esporádica (ocurre al azar). A veces, personas que no padecen la enfermedad pueden tener hemangiomas en menor grado que las personas que la padecen, lo que pudiera confundirse durante el diagnóstico, de ahí la importancia del estudio complementario correspondiente.¹⁰

Lo anterior tributa a que estas enfermedades pueden diagnosticarse mediante el examen físico y exámenes complementarios. Es importante obtener los antecedentes prenatales y postnatales, haciendo énfasis en los antecedentes patológicos familiares de la enfermedad (genéticos), así como en el desarrollo psicomotor en las primeras etapas de la vida, dado que estos trastornos pueden estar asociados a problemas neurológicos.^{11,12}

A nuestro juicio, como parte del fortalecimiento de la atención primaria de nuestro sistema de salud, es necesario que en las consultas de puericultura se piense en estas afecciones durante el interrogatorio y el examen físico.

A nivel internacional el comportamiento epidemiológico de los SN está en correspondencia con la variedad clínica. Específicamente en el caso de la neurofibromatosis I algunos autores plantean una incidencia de 33 casos por cada 100 000 habitantes, y en la neurofibromatosis II de 2 casos por cada 100 000 habitantes aproximadamente.

En Cuba no se conoce con exactitud la prevalencia de estas enfermedades, lo que incrementa la necesidad de enfatizar en el conocimiento de las manifestaciones clínicas que permiten el diagnóstico de las mismas.^{6-8,13}

Estas entidades aunque son poco frecuentes, son bien identificables y requieren de seguimiento y tratamiento oportuno en los casos necesarios, por lo que el conocimiento de sus características, fundamentalmente durante la inspección de la piel, adquiere cada vez mayor importancia. Esto garantiza la atención médica temprana con un impacto favorable en la calidad de vida del paciente, ya que la esclerosis tuberosa, la neurofibromatosis y la enfermedad de Sturge-Weber son enfermedades de por vida, que no pueden corregirse, pero sí se pueden disminuir sus secuelas.^{10,14}

El tratamiento desde nuestras áreas de salud se debe centrar en prevenir o minimizar las secuelas y en maximizar las capacidades del niño en el hogar y en la comunidad. Estimular el esfuerzo positivo a través de juegos, lo animará a fortalecer su autoestima y fomentará su independencia.^{4,14,15}

La extensión de la enfermedad no se aprecia inmediatamente después del nacimiento, pero puede ponerse de manifiesto cuando el niño crece y se desarrolla. La asesoría genética puede ser recomendada por el médico para proporcionar información sobre los riesgos de recurrencia de estos trastornos y los exámenes disponibles,⁵ razones que evidencian la necesidad de hacer más extensivo el conocimiento de las características de las enfermedades agrupadas en los llamados Síndromes Neurocutáneos, lo que constituye la principal inquietud que nos ha motivado a realizar esta investigación con el objetivo de caracterizar los principales hallazgos clínicos de los Síndromes Neurocutáneos identificables por el médico general integral.

MÉTODOS

Se realizó un trabajo de revisión relacionado con los Síndromes Neurocutáneos identificables por el Médico General Integral. Se utilizaron métodos teóricos en el proceso de revisión de la bibliografía actualizada seleccionada, específicamente en el campo de la neurología, la dermatología y la genética.

Se hizo una búsqueda de las referencias bibliográficas relacionadas con el tema en Internet e Infomed, donde se seleccionaron artículos en revistas biomédicas digitales, monografías, etc.

DESARROLLO

Las enfermedades neurocutáneas constituyen un campo extremadamente amplio en las ciencias médicas; los síntomas de los SN pueden parecerse a los de otros trastornos médicos. El niño puede padecer distintos grados de síntomas asociados a cada trastorno, estos deben ser bien conocidos para no hacer diagnósticos erróneos o pasar por alto síntomas específicos de cualquier manifestación de Neurofibromatosis.¹

En el caso de la Esclerosis Tuberosa los síntomas pueden incluir crecimientos llamados tuberosidades, que generalmente se encuentran en el interior del cerebro y el área de la retina; afecta a muchos órganos del cuerpo como son: cerebro, columna vertebral, pulmones, corazón, riñones y huesos. Además provoca retraso mental, retraso en el desarrollo, convulsiones y dificultades en el aprendizaje.¹⁵ La clásica triada de convulsiones, retraso mental y angiofibromas faciales ocurre sólo en el 50 % de los casos (Triada de Vogt). No todos los rasgos pueden estar presentes en el momento del nacimiento, así los nódulos cerebrales se detectan mejor por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) a partir de los 16 a 18 meses de edad, cuando la mielinización cerebral es completa.¹⁵⁻¹⁷

Los pacientes con (ET) pueden presentar crisis epilépticas en un 65 % de los casos, con frecuencia estas se acompañan de espasmos infantiles. Para el manejo de estos pacientes se deben considerar los criterios de evaluación del paciente epiléptico, que incluyen la clasificación y la respuesta del paciente a los diferentes tratamientos que se aplican, según las características individuales de cada uno de ellos y el tipo de crisis que presenten. Para complementar el diagnóstico se realiza una correlación electro-clínica a través de estudios de electroencefalograma.¹⁸

Algunos casos se relacionan con problemas neurológicos diversos y debe sospecharse en pacientes con cambios de conducta inexplicables, trastornos del sueño o estatus no convulsivos, en cuyos casos se debe realizar RMN, preferiblemente si los síntomas o signos señalan un aumento de la presión intracraneal.¹⁹

Los síntomas cardíacos desencadenados por el desarrollo de rabdomiosarcomas cardíacos son frecuentes en los neonatos, aunque en estos es raro que produzcan complicaciones cardíacas. Los estudios de ecocardiografía han evidenciado una incidencia de rabdomiomas cardíacos en un 50 - 64 % de los pacientes con ET, que se manifiestan con arritmias, especialmente síndrome de Wolf-Parkinson-White, en cuyos casos debe monitorizarse el paciente con electrocardiograma si la clínica lo sugiere.^{20,21}

Las alteraciones renales presentes pueden ser de tres tipos: angioliomas renales, riñón poliúístico y carcinoma de células renales, para lo que se recomienda monitorizar la tensión arterial, examinar la función renal periódicamente y realizar ecografía renal anualmente en búsqueda de lesiones conocidas o recientes. Siempre se debe tener en cuenta si se trata de un caso nuevo o de seguimiento. Todos los pacientes deben ser evaluados en las interconsultas correspondientes.²²⁻²⁴

Es importante desde el área de salud tener en cuenta los trastornos del desarrollo y dificultades en el aprendizaje que suelen presentarse en el 60 % de los individuos con esta enfermedad, por lo que el seguimiento del desarrollo psicomotor de los niños puede facilitar su diagnóstico y tratamiento precoz.¹⁶ De forma similar los problemas psicológicos, en especial los trastornos de la conducta, se pueden presentar asociados o no a los handicaps cognitivos, y muchas veces son la preocupación fundamental de la familia, por lo que es necesaria la pesquisa en el momento de la entrada a la escuela o en el curso de la adolescencia, realizando las valoraciones e interconsultas afines a estos casos.¹⁵

En la Neurofibromatosis Tipo 1, conocida también como enfermedad de Von Recklinghausen, el síntoma clásico consiste en manchas de color marrón claro en la piel, llamadas manchas color café con leche. Los tumores cutáneos benignos asociados a este trastorno se denominan neurofibromas, que habitualmente se desarrollan en los nervios y diversos órganos del cuerpo del niño.^{1,2}

Entre los pacientes se observa una alta tasa de tumores cerebrales que se asocian a la Neurofibromatosis. Del 3 al 5 % de los individuos que padecen NF desarrollarán cambios malignos en los neurofibromas. Los nódulos de Lisch, pequeños tumores en el iris, pueden aparecer cerca de la adolescencia, también puede presentarse pérdida de audición, dolores de cabeza, convulsiones, escoliosis y dolor o adormecimiento faciales. Se dice que el 1 % de las personas que tienen NF1 padecen retraso mental, mientras que otras pueden tener problemas de aprendizaje e hiperactividad.¹ Esta enfermedad se diagnostica mediante el examen físico con la inspección de la piel y estudios complementarios como radiografía, Tomografía Axial Computarizada y RMN; así como las pruebas genéticas que confirman el diagnóstico.^{1, 2, 8}

Signos mayores al examen físico:

- *Manchas café con leche:* se producen por un aumento de la melanina, suelen aparecer durante el primer año de vida y se presentan en número de 6 ó más. El mayor o menor número de manchas no guarda relación con la gravedad de la enfermedad.
- *Neurofibromas dérmicos:* son nódulos pequeños en la piel que pueden variar en tamaño, color y forma. Suelen comenzar en la adolescencia y aumentar en número con el decursar de la vida, no son dolorosos, ni pruriginosos. Pueden afectar a cualquier nervio del cuerpo.
- *Nódulos de Lisch:* son pequeñas masas en el iris del ojo, que aparecen en la niñez y se hacen visibles a simple vista en la edad adulta, y no afectan la visión.

Signos menores al examen físico:

Se da en un porcentaje importante de los afectados:

- Corta estatura.

- Aumento de la circunferencia cefálica.
- Pecas: en lugares poco frecuentes como en las axilas o región inguinal.^{1,2,8}

La Neurofibromatosis Tipo 2, conocida como Neurofibromatosis Acústica Bilateral es menos frecuente. Esta enfermedad se caracteriza por tumores en el VIII par craneal que pueden causar pérdida de audición, dolores de cabeza, alteración de los movimientos faciales, problemas de equilibrio y dificultad para caminar; puede aparecer pérdida de la audición en la adolescencia; se pueden presentar además convulsiones, neurofibromas; las manchas de color café con leche se presentan en menor cantidad y se caracterizan por ser planas, de contorno redondeado, que se tornan más oscuras con el sol.^{7,8}

La Schwannomatosis se diferencia de la NF1 y la NF2 por el crecimiento de múltiples schwannomas en todo el cuerpo, con la diferencia de que el nervio vestibular no está afectado. El síntoma principal es dolor extremadamente agudo, que aparece cuando un schwannoma aumenta de tamaño o presiona un nervio o tejido cercano. Otros síntomas que se pueden experimentar incluyen entumecimiento, hormigueo o debilidad en los dedos de las manos y los pies.⁹

El Síndrome de Sturge-Weber es una facomatosis cuya etiología no está claramente determinada y cursa con manifestaciones neurológicas, oftalmológicas y dermatológicas. La principal anomalía vascular intracraneal es la Angiomatosis Leptomeningéa que puede afectar a uno o ambos lóbulos. Aunque la mancha facial es una lesión relativamente común, esta ocurre solo en 3 por cada 1 000 nacidos vivos y solo el 5 % de los infantes con esta malformación padecen la enfermedad; por el contrario, el 13 % de los pacientes con manifestaciones cerebrales no muestran el nevus facial.¹⁰

Entre el 75 y 90 % de los pacientes presentan convulsiones focales o generalizadas, las cuales frecuentemente aparecen en el primer año de vida y pueden progresar hasta llegar a ser refractarias a la medicación y desarrollar una hemiparesia permanente o transitoria, así mismo, alrededor del 70 % de los casos desarrollan retraso psicomotor en diferentes grados y requieren educación especial, siendo esta complicación menor en aquellos que no desarrollan epilepsia.²⁵

El síntoma clásico es una mancha plana localizada en la cara del niño, generalmente cerca del ojo o alrededor de él, y en la zona de la frente. Dicha mancha está presente desde el nacimiento, su color puede variar entre el rojo y el violeta oscuro. También puede haber anomalías cerebrales asociadas en el mismo lado donde está la mancha de la cara. Los trastornos neurológicos que produce esta enfermedad incluyen: convulsiones, debilidad muscular, cambios en la visión y retraso mental. El glaucoma también puede estar presente desde el nacimiento.^{25,26}

De manera general se describen en el curso de esta enfermedad: angiomas cutáneos (Nevus Plano o Nevus Flammeu), angiomas cerebrales y angiomas ocular-coroideos.^{10,27}

El Nevus Plano es un hemangioma plano cutáneo con las características de manchas en "vino de oporto" que aparecen en los recién nacidos en un 0,3 a 0,5 %, generalmente compromete el territorio de las tres ramas del nervio Trigémico, abarcando la órbita, párpados, globos oculares, mucosas, labios, lengua y orofaringe; la manifestación bucal más común es la lesión hemangiomatosa de la encía, usualmente proyectada al maxilar ipsilateral, mandíbula, piso de la boca, labios, paladar y lengua; en algunos casos existe hiperplasia de tejidos blandos adyacentes al angioma y en las mucosas frecuentemente puede haber sangrado.^{10,27-29}

Las convulsiones en un 70 % son tónico-clónicas, focalizadas contralateralmente al nevo facial y usualmente aparecen en el primer año de vida, solo un 30 % suelen ser generalizadas. Estas convulsiones con frecuencia son exacerbadas por la fiebre o enfermedades infecciosas y suelen hacerse resistentes a los anticonvulsivantes.²⁵

Eventos isquémicos también pueden ocurrir, con la aparición súbita de debilidad, hemiparesia o dialteración en la campimetría, cefalea a tipo migrañas, y las migrañas son comunes y pueden estar asociadas a convulsiones o episodios de isquemia. Los retrasos del desarrollo en las áreas del lenguaje y motora fina pueden estar presentes desde el nacimiento o desarrollarse durante el primer año de vida. En un paciente pediátrico que debuta con convulsiones y lesiones dérmicas faciales congénitas debe plantearse el síndrome de Sturge-Weber como uno de los diagnósticos diferenciales.^{10,29}

Está indicada la medición periódica de la presión intraocular debido al riesgo de padecer glaucoma, además la estimulación temprana, la terapia psicomotora y la terapia del lenguaje son aspectos importantes en el tratamiento de estos pacientes, que debe tener un carácter multifactorial y multidisciplinario.^{10,29}

Aunque en orden de frecuencia la literatura recoge la NF1, la NF2 y la Esclerosis Tuberosa, como las tres primeras dentro de los Síndromes Neurocutáneo,^{1-3,12,16-18} algunos autores consideran la Hipomelanosis de Ito como la tercera enfermedad más frecuente entre los SN, solamente superada por la NF1 y la Esclerosis Tuberosa.³⁰

Esta enfermedad fue descrita inicialmente por Ito en 1952, en ella al examen clínico aparecen lesiones cutáneas (manchas hipocrómicas dispuestas irregularmente), alopecia en parches, así como alteraciones neurológicas, ortopédicas y visuales típicas.²³ Se caracteriza por hipopigmentación cutánea progresiva de distribución y formas muy variables que configuran parches, trayectos lineales o espirales, capaces de extenderse a todo el cuerpo, excepto cráneo, palmas de las manos y plantas de los pies. Además de la hipomelanosis pueden observarse algunas alteraciones cutáneas en alrededor del 38 % de los pacientes, sobre todo las semejantes a manchas de café con leche, nevos marmorata, mancha azul mongólica, heterocromía del iris y del pelo, alopecia difusa y otras.³⁰ En resumen la Hipomelanosis de Ito se considera un SN caracterizada por una tríada clásica: hipopigmentación cutánea de aspecto peculiar, retraso mental y convulsiones.³⁰

A juicio de las autoras el conocimiento de las manifestaciones clínicas del síndrome neurocutáneo por el Médico General Integral, permiten realizar un diagnóstico oportuno para valorar el tratamiento específico con un enfoque multidisciplinario, a partir del dominio de las causas y las diversas manifestaciones descritas, sin dejar a un lado aspectos generales como la edad, el estado general, antecedentes patológicos personales y familiares, y signos de posibles complicaciones.

Pensar en la posibilidad de estas afecciones ante la presencia de las evidencias o hallazgos durante las consulta de puericultura, de seguimiento en la adolescencia temprana y tardía, entre otras, proporcionará calidad de vida de estos enfermos pues se puede paliar en tiempo las posibles secuelas de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Los Síndromes Neurocutáneos más frecuentes son: Esclerosis Tuberosa (TS), Neurofibromatosis Tipo 1, Tipo 2, Schwannomatosis y Enfermedad de Sturge-

Weber. El conocimiento de las características clínicas de estos síndromes permite el diagnóstico temprano por el Médico General Integral al examen físico, lo que favorece el manejo adecuado del paciente con la consiguiente calidad de vida que esto le aporta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rufo-Campos M, Castro-Méndez E, Ruizdel Portal L. Melanosis neurocutánea y síndrome de Dandy-Walker. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 318-20.
2. De Bella K, Szudek J, Marshall J. Use of the National Institutes of Health Criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000; 105: 608-614.
3. Puttgen KB, Lin DD. Neurocutaneous vascular syndromes. *Childs Nerv Syst.* 2010 Oct [fecha de acceso 26 de junio de 2013]; 26(10):1407-15. Epub 2010 Jun 27. Review. Disponible en: [http:// preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20582592](http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20582592)
4. Yale Medical Group. 2012 Yale School of Medicine. Síndrome Neurocutáneo. (sitio en internet)[fecha de acceso 26 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.yalemedicalgroup.org/stw/Page.asp?PageID=STW028402>.
5. Belmar P, Boixeda P, Baniandrés O, Fernández-Lorente M, Arrazola JM. Seguimiento a largo plazo de angiofibromas tratados con láser de CO₂ en 23 pacientes con esclerosis tuberosa. *Actas Dermo- Sifiliogr.* 2005. MMWR [en línea] 2005 octubre 1 [fecha de acceso 12 noviembre 2012]; 96(8). URL disponible en: <http://db.doyma.es/egi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.resumen?pidet=13080236>
6. La migración neuroblástica: aspectos embriológicos y mecanismos". *Sarta. Ev. Neurology* 1998;27 (156): 242-246.
7. Orlow SJ. Congenital disorders of hypopigmentation. *Semin. Dermatol.* 1995 [fecha de acceso 12 noviembre 2012];14:27-32. On line <http://www.dermaamin.com/site/images/stories/food/dermatology-andermatological-therapy%20ofpigmentedskins.pdf>
8. Technosite (Fundación ONCE). Neurofibromatosis. *Boletín Salud.* (Sitio en internet) [fecha de acceso 12 noviembre 2012]. Disponible en: <http://www.trabucom.com/Discapnet.mht> .
9. Roach ES. Diagnosis and management of neurocutaneous syndromes. *Sem Neurol* 1988; 8:83-96.
10. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R. Sturge-Weber syndrome: study of 55 patients. *Can J Neurol Sci* 2008;35:301-307.
11. Gomez MR, Bebin EM. Sturge-Weber Syndrome. In: Butterworths Boston. *Neurocutaneous Diseases: A Practical Approach.* 1987:356-367.
12. Pascual-Castroviejo I. Neurofibromatosis. Fundación ONCE edit. Madrid: Gráfica Monterreina S.A. 2001.

13. Rufo-Campos M, Rufo-Muñoz M. Trastornos neurocutáneos. *Pediatr Integral* 2003;VII(8):603-613.
14. Maria BL, Deidrick KM, Roach ES, Gutmann DH. Tuberous sclerosis complex: pathogenesis, diagnosis, strategies, therapies, and future research directions. *J Child Neurol*. 2004 Sep;19(9):632-42.
15. Ruggieri VL, Arberas CL. Fenotipos conductuales. Patrones neuropsicologicos biologicamente determinados. Servicio de Neurologia, Hospital J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina. *Rev Neurol* 2003 Aug 1-15;37(3):239-53.
16. Puig Sanz L. Síndromes neurocutáneos. En: Moraga Llop FA. *Protocolos de Dermatología. Asociación Española de Pediatría* (on line). 2007. [Consultado: 26 de junio de 2013]. Disponible en:
<http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/neurocutaneos.pdf>
17. Burneo JG. Manejo de autoagresión en esclerosis tuberosa con risperidona. *Rev. Neurol. MMWR* [en línea] 2002 Feb 28 [fecha de acceso 26 de junio de 2013]; 34(4):397-8. URL disponible en:
<http://www.neurologia.com/pdf/Web/3404/m040397.pdf>
18. Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol. MMWR* [en línea] 2004 Sep; [fecha de acceso 27 de noviembre de 2012]; 19(9):680-6. Disponible en:
<http://www.infodoctor.org/www/esclerosistuberosa.htm>
19. Ridler K, Suckling J, Higgins N, Bolton P, Bullmore E. Standardized whole brain mapping of tubers and subependymal nodules in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol. MMWR* [en línea] 2004 Sep [fecha de acceso 6 de noviembre de 2012]; 19(9):658-65. URL disponible en:
<http://www.infodoctor.org/www/esclerosistuberosa.htm>
20. Jiménez C, Benito B, Sánchez F. Rbdomiomas cardiacos en la esclerosis tuberosa: manifestaciones clínicas y evolución de 18 casos diagnosticados en la infancia. *An. Esp. Pediatr. MMWR* [en línea] 2000 Jan [fecha de acceso 27 de noviembre de 2012]; 52(1):36-40. On line:
<http://www.infodoctor.org/www/esclerosistuberosa.htm>
21. Miranda C, Muñoz C, Buendía H, Aranda F, Erdmenger O, Ramírez M. Rbdomioma gigante intracardiaco en la etapa neonatal. Reporte de un caso. *Arch. Cardiol. Mex. . MMWR* [On línea] 2004 Jan-Mar [fecha de acceso 27 de noviembre de 2012]; 74(1):49-52. URL disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S140599402004000100007&script=sci_arttex
22. Gutiérrez G, Mansilla A, Rubio F, Martínez AP, Villar J, Ferrón A. Angiomiolipoma renal gigante. *Actas Urol. Esp. MMWR* [en línea] 2003 [fecha de acceso 26 de 06 de 2013]; 27 (6): 462-464. URL disponible en:
http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13144405&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=292&ty=148&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=292v27n06a13144405pdf001.pdf
23. Álvarez-Rodríguez E, Torres-Garate R, Rojano M, Gutiérrez L, Maroto R, Lozano T. Angiomiolipomatosis renal y esclerosis tuberosa. *An Med Interna MMWR* [en línea] 2004 Sep [fecha de acceso 27 de noviembre de 2012]; 21(9):469. URL disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021271992004000900018&lng=es&nrm=iso&tlng=es .

24. Azze Pavón MA, Rodríguez García R, Saínez Ballesteros J, Portales Pérez R, Aboy Capote L, Echavarría Miyares J. Esclerosis tuberosa y angiomiolipomas múltiples del riñón. VI Congreso Virtual Iberoamericano de Anatomía Patológica.[fecha de acceso 16 de agosto de 2013] (on line) Disponible en:

<http://conganat.uninet.edu/6CVHAP/autores/trabajos/T296/>

25. Zaroff CM, Isaacs K. Neurocutaneous syndromes: behavioral features. *Epilepsy Behav* 2005; 7:133-142.

26. Mencia-Gutiérrez E, Gutiérrez -Díaz E, Ricoy JR, Saenz-Madrado N. Lesiones palpebrales y cutáneas como única manifestación de esclerosis tuberosa. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol. MMWR* [en línea] 2004 Aug. [fecha de acceso 6 de noviembre de 2012]; 79(8):401-4. URL disponible en: <http://www.oftalmo.com/seo/archivos/articulo.php?idSolicitud=1370&numR=8&mesR=8&anioR=2004&idR=85>

27. Bernard Ackerman. *Histology diagnosis of inflammatory skin diseases*. Second edition. Williams y Wilkins 1997.

28. Palencia-Luaces R. *Síndromes neurocutáneos en la infancia*. Secretariado de Publicaciones e Intercambio Científico Universidad de Valladolid ed. Salamanca: Gráficas Verona. 1998.

29. Méndez Sánchez TJ, Otero Alba IC, García García R, Pérez Tamayo B. Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber: presentación de un caso. *Rev. Cubana Oftalmol. MMWR* [en línea] 2001 [fecha de acceso 6 de noviembre de 2012]; 14(1):47-9. URL disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/oft/vol14_1_01/oft08101.pdf

30. Ritter CL. Chromosome mosaicism in hypomelanosis of Ito. *AJMG*1990;35:14. *MMWR* [en línea] 2012 [fecha de acceso 16 de agosto de 2013]; 129 (1). Disponible en: http://www.sld.cu/revistas/san/vol7_4_02/san12402.pdf

Recibido: 20 de mayo de 2013.

Aprobado: 18 de junio de 2013.

Dra. Odalys Salas San Juan

Escuela Latinoamericana de Medicina. La Habana, Cuba. Correo electrónico: odalys salas@infomed.sld.cu