

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de La Habana

ESCLEROSIS TUBEROSA. REVISIÓN.

Dr. Otman Fernández Concepción,¹ Dr. Ariel Gómez García¹ y Dr. Norberto Sardiñaz Hernández²

RESUMEN

Se realiza una revisión actualizada sobre las peculiaridades clínicas, radiológicas y neuropatológicas de la esclerosis tuberosa, la más representativa de las enfermedades neurocutáneas que evolucionan con manchas hipocrómicas y segunda en frecuencia de las facomatosis. Las manchas hipocrómicas asociadas con espasmos infantiles o cardiomegalia en lactantes y la evidencia de crisis epilépticas y angiofibromas faciales en la infancia tardía, constituyen las formas habituales de presentación de la enfermedad, aunque no es raro observar formas paucisintomáticas en la adultez. Los nódulos subependimarios, las tuberósidades corticales y los astrocitomas de células gigantes son las manifestaciones neuropatológicas características de este proceso, identificables radiológicamente mediante tomografía axial computadorizada y resonancia magnética nuclear craneales. El diagnóstico precoz permite brindar consejo genético a los padres; y la evaluación periódica de los casos, la identificación temprana de posibles complicaciones.

Descriptores DeCS: ESCLEROSIS TUBEROSA; ESPASMOS INFANTILES; LACTANTE; EPILEPSIA; MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS.

La esclerosis tuberosa (ET) descrita por *Bourneville* en 1880 es la más representativa de las enfermedades neurocutáneas que evolucionan con manchas acrómicas.¹ Consiste en un trastorno de la diferenciación y proliferación celular, que puede afectar el cerebro, la piel, el corazón, el ojo y el riñón y otros órganos y originar manifestaciones clínicas muy diversas. Es la segunda en frecuencia de las facomatosis,

superada únicamente por la neurofibromatosis y se calcula una prevalencia entre 10 y 14 en 100 000 personas.^{1,2}

Constituye un trastorno heredado en forma autosómica dominante con alta penetrancia y muy variable expresividad fenotípica; aunque entre el 56 y el 86 % son casos.^{1,3,4} Análisis recientes de ligamiento genético indican un origen muy heterogéneo. Algunos estudios indican que

¹ Especialista de I Grado en Neurología.

² Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurología. Investigador Titular.

alrededor de la mitad de los casos de las familias con ET tienen afectación en el *locus* génico 9q34 y otros en el 16p13.⁵ Se han implicado también los *locus* 11q21¹ y en menos, al cromosoma 14.⁵ Fenotípicamente todos los individuos son indistinguibles.

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

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

Las máculas hipocrómicas o manchas hipomelánicas son habitualmente visibles desde el nacimiento y se pueden identificar en el 90 % de los casos; aunque en ocasiones se precisa de iluminación con luz ultravioleta, lo que las muestra con mayor facilidad. La forma y el tamaño de estas manchas son variables; clásicamente está descrita la forma de hoja de fresno, pero realmente son múltiples, en ocasiones adoptando un patrón de confeti.² El número varía desde escasas hasta docenas. La presencia de este tipo de lesión cuando es única o son escasas se puede ver en niños sanos, por lo que no es patognomónica de la enfermedad. Un trabajo reciente de *Orozco-Cobarrubias* en México,⁶ demostró que la estimulación simpática con pilocarpina en las manchas produce enrojecimiento y sudación comparable con el resto de la piel normal, en caso de que el niño no presente la enfermedad. Por el contrario, en los enfermos de ET, el eritema y la sudación son prácticamente nulos. Este nuevo elemento, pudiera ser de gran utilidad para el diagnóstico precoz de la enfermedad. Otro elemento importante para sospechar la ET, es la asociación de las máculas hipocrómicas con espasmos infantiles o con cardiomegalia. La presencia de una mancha blanca en el pelo puede tener la misma significación que las máculas en la

piel.²

Los angiofibromas faciales, antiguamente mal llamados adenomas sebáceos, están constituidos por elementos de tejido vascular y conectivo. Estas lesiones comienzan como una lesión papular eritematosa entre los 4 y 10 años de edad (excepcionalmente antes) y después crecen gradualmente. Se distribuyen sobre la nariz, los pliegues nasolabiales y el mentón. Los angiofibromas faciales múltiples son patognomónicos de la ET; sin embargo, su utilidad para el diagnóstico precoz es escasa, pues aparecen en la infancia tardía y sólo entre el 70 al 83 % de los casos.²

Los fibromas ungueales, descritos por *Koehen*, son lesiones carnosas que se originan de alrededor o debajo de las uñas, mucho más frecuente en los dedos de los pies y afectan generalmente a las hembras. Estas lesiones pueden observarse en sólo el 15 al 20 % de los casos y es raro que se aprecien antes de la adolescencia. Este tipo de lesión aislada se puede deber a trauma continuado sobre la región; sin embargo, múltiples fibromas ungueales son patognomónicos de la ET.^{1,2}

El parche lijoso es una lesión ligeramente elevada, de bordes irregulares y una superficie que asemeja el papel de lijar, que se localiza habitualmente en la espalda o los flancos. Se observa en el 20 al 35 % de los pacientes después que alcanzan la pubertad y no es patognomónica de la ET.^{1,2}

Las placas fibrosas son formaciones de color rosado y prominentes, localizadas en la frente o en las mejillas, que están presentes desde el nacimiento y son típicas de esta enfermedad.^{1,2}

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Hace pocos años la tríada clínica de Vogt, constituida por epilepsia, retraso

mental y angiofibromas definían la enfermedad; sin embargo, se calcula que esta asociación se encuentre sólo en un tercio de los casos y que en el 6 % de los casos no existe ninguna de estas manifestaciones.⁷

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

El retraso mental (RM) está presente en aproximadamente el 60 % de los casos y la severidad de éste varía desde fronterizo a profundo. Se ha establecido como regla que los pacientes que presentan RM desarrollan epilepsia; por el contrario, muchos pacientes epilépticos son intelectualmente normales. Parece que la evolución favorable, tanto de las funciones neuropsíquicas como de las crisis epilépticas está relacionada con el menor número de tuberosidades que en los individuos más retrasados y con crisis de difícil control.^{8,9} Muchas veces los trastornos de conducta y el autismo están presentes en los pacientes con ET, habitualmente asociados con la epilepsia y el RM. Un estudio realizado en la Universidad de Goteborg en Suiza, halló que alrededor del 9 % de los niños autistas mostraban ET.¹⁰

Las estadísticas de varias series reportan que entre el 6 al 14 %² de los pacientes con ET desarrollan astrocitomas de células gigantes, neoplasia derivada de astrocitos patognomónica de la enfermedad.

Esto ocurre con mayor frecuencia en las 2 primeras décadas de la vida. El aumento de la presión intracraneal, la aparición de nuevos signos neurológicos deficitarios focales, cambios en el comportamiento o la pérdida del control de las crisis nos deben alertar sobre un posible crecimiento tumoral. La oclusión súbita del sistema ventricular (con frecuencia a nivel de un agujero de Monro), así como el sangramiento tumoral, constituyen la causa de un deterioro neurológico agudo en estos pacientes.¹¹ Esta eventualidad de modo directo o indirecto es responsable del 25 % de los fallecimientos de estos pacientes.⁹ Se resume entonces, que la afectación neurológica de la ET está ocasionada por: 1. Crisis epilépticas. 2. Retraso mental. 3. Trastornos de conducta. 4. Astrocitomas cerebrales.

MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS

Las anomalías de la retina constituyen las manifestaciones más frecuentes desde el punto de vista oftalmológico, y se reporta que hasta el 80 %¹² de los casos desarrollan este tipo de alteraciones. Las más comunes son: 1. Astrocitomas retinianos. 2. Hamartomas retinianos y 3. Áreas acrómicas en la retina. Ocasionalmente en pacientes sanos se pueden observar las 2 últimas; pero cuando se presentan 2 o más astrocitomas retinianos, esto es específico de la ET.²

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

AFECTACIÓN RENAL

Los angiomiolipomas (AML) renales son tumores benignos constituidos por músculo liso, tejido adiposo y elementos vasculares. Están presentes, según algunas series, entre el 50 al 80 % de los casos.³ Un estudio reciente en Suiza y Alemania con 207 pacientes demostró el 48 % con manifestaciones renales, las cuales eran, por orden de frecuencia: quistes renales, angiomiolipomas, combinación de ambos y carcinoma renal.¹³ Haciendo el análisis a la inversa, en un estudio norteamericano sobre 35 casos de angiomiolipomas, el 17 % tenía otros elementos clínicos de ET;¹⁴ otros estudios refieren que al menos la mitad de todos los casos de angiomiolipomas se debe a una ET.¹⁵ Se sugiere que en todo paciente en que se detecte este tumor renal se deben buscar otros elementos de la enfermedad. Existen varios elementos que pueden ayudar a distinguir los AML debido a una ET:¹⁶ 1. Se presentan en edades más jóvenes. 2. Tienen mayor incidencia de afectación bilateral. 3. Son más sintomáticos. 4. Son más grandes y con mayor tendencia a crecer. 5. Requieren frecuentemente de cirugía. El síntoma más frecuente es el dolor abdominal o en el flanco.

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

AFECTACIÓN CARDÍACA

Más de 2 tercios de los pacientes con ET presentan rabdomioma cardíaco,¹⁶ tumor

dependiente de las fibras musculares miocárdicas. Estos tienden a ser múltiples y su número y tamaño disminuyen con la edad.^{1,2} Se plantea además, que al menos la mitad de los pacientes con este tumor miocárdico muestran ET. Aunque la mayoría evoluciona de forma asintomática, algunos pacientes desarrollan una insuficiencia cardíaca rápidamente después del nacimiento,¹⁷ por obstrucción por tumor intraluminal o porque éste desplaza al miocardio normal. El diagnóstico se realiza mediante ecocardiograma o RMN. Con estos estudios, se puede identificar el rabdomioma intraútero, lo que sin dudas constituiría un elemento importante en el diagnóstico prenatal de la enfermedad.¹⁸

AFECTACIÓN PULMONAR

Se presenta solamente en el 1 % de los pacientes y es 5 veces más frecuente en hembras que en varones.¹⁹ El tipo de alteración que se observa es una linfangoioleiomatosis que se aprecia como un infiltrado intersticial difuso de tejido linfoide, vascular y músculo liso, lo cual produce obstrucción del flujo de aire y disminución de la capacidad respiratoria.

El inicio de los síntomas respiratorios se produce entre los 20 y 50 años, con un promedio de 33 años² y las manifestaciones clínicas que se pueden observar son: disnea, hemoptisis, insuficiencia respiratoria, neumotórax espontáneos repetidos. En la mayoría la evolución clínica es declinante, con pronóstico malo.^{19,20} El tratamiento con hormonoterapia según algunos autores, no tiene una eficacia demostrada;² sin embargo, un ensayo de la Clínica Mayo,²¹ ha demostrado la utilidad del tratamiento con progesterona para los pacientes sintomáticos o con función pulmonar declinante.

Estos pacientes deben ser estudiados con radiografía de tórax, TAC de tórax y

pruebas funcionales respiratorias; estas últimas de gran utilidad para valorar el grado de afectación pulmonar de manera evolutiva y la respuesta al tratamiento. En todo paciente con linfangioleiomiomatosis se deberá sospechar ET.

AFECTACIÓN DE OTROS ÓRGANOS

Existen varios reportes de casos de ET con pólipos rectales hamartomatosos y con lesiones hamartomatosas en ovarios;² también hay un reporte de hipotiroidismo congénito asociado con ET, a causa de una glándula tiroidea disgenética. Se mencionan pocos casos de fallecidos con ET, en cuyas autopsias se mostraron adenomas papilares tiroideos (hamartomas).²² Se pueden hallar lesiones en el esmalte dentario en forma de pequeños agujeros conocidos como Enamel Pitting.¹

NEURORRADIOLOGÍA

La marca radiográfica de la ET son los nódulos subependimarios calcificados, los cuales se pueden observar en radiografía de cráneo; pero se pueden demostrar mejor mediante TAC. Estas calcificaciones tienden a aumentar en tamaño y en número con el tiempo, por lo que en ocasiones pueden estar ausentes en los lactantes. También se pueden observar, pero con menos frecuencia, lesiones calcificadas en la superficie de los hemisferios cerebrales.

Los defectos corticales y las tuberosidades pueden aparecer a veces en la TAC; sin embargo, son mejor demostrados mediante RMN con densidad T2.²³ Lesiones lineales hiperintensas perpendiculares a la corteza se relacionan con un tracto residual debido a una

migración neuronal anormal. En un cuarto de los pacientes se pueden ver lesiones cerebelosas.²⁴

Las lesiones visibles en la RMN se correlacionan con las manifestaciones electroencefalográficas. En pacientes con varias y grandes lesiones corticales o subcorticales tienen retraso mental más severo y crisis epilépticas intratables.^{24,25} Un estudio en Francia donde se utilizó RMN para detectar anomalías cerebrales fetales, reportó 1 caso donde se evidenció la presencia de tuberosidades corticales en 1 feto de 32 semanas.²⁶

NEUROPATHOLOGÍA

Las lesiones cerebrales fundamentales de ET se dividen en 3 categorías:

1. Tuberosidades corticales, descritas por *Virchow* como los “escleromas” que le dieron nombre a la enfermedad, son tuberosidades grisáceas, bien delimitadas, que miden entre 1 y 2 cm de diámetro y varían desde ninguna hasta varias docenas y se localizan preferentemente en lóbulos frontales y parietales.⁷ Históricamente, estas lesiones consisten en neuronas estrelladas pequeñas y elementos astrogiales que evidencian una línea residual de células primitivas, sin una diferenciación normal.²⁷
2. Nódulos gliales subependimarios, múltiples, bilaterales, localizados en la región periventricular del tercer ventrículo cerca del agujero de Monro y en los cuernos anteriores de los ventrículos laterales.⁷ Están constituidos principalmente por elementos gliomatosos y vasculares y tienden a calcificarse. Contienen células grandes idénticas a los astrocitomas de células gigantes.²⁷
3. Astrocitomas subependimarios de células gigantes, son los únicos tumores de la enfermedad y se distinguen de los nódulos subependimarios únicamente por su tamaño más grande y la posibilidad de dar signos de hipertensión endocraneana.⁷

Los defectos en el manto cortical, derivados probablemente de un fallo en la migración neuronal durante el período de formación neocortical, se identifican como islas de materia gris heterotópica o áreas hipomielinizadas, habitualmente alrededor de estos defectos corticales. Microscópicamente se observa una alteración del patrón de organización cortical.²⁷

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad se puede realizar en distintas etapas de la vida. Muy frecuentemente en un lactante en que se inicia con espasmos de flexión con hirsutismo unido al hallazgo de manchas acrómicas en la piel. Más tardíamente, a propósito de una epilepsia con aparición de angiofibroma facial o asociado con la constatación de calcificaciones intracraneales en la región de las paredes ventriculares. En otras ocasiones, más hacia la edad adulta, a propósito de alguna manifestación visceral, si se tiene en cuenta que no son tan frecuentes las formas paucisintomáticas e incluso asintomáticas.⁷ La National Tuberous Sclerosis de los Estados Unidos de Norteamérica ha creado una serie de criterios para el diagnóstico de la enfermedad, y clasifica las manifestaciones clínico-patológicas de la enfermedad de acuerdo con su importancia diagnóstica en: patognomónicas (rasgos primarios), susceptibles de ofrecer un diagnóstico definitivo (rasgos secundarios) y de presunción (rasgos terciarios).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ESCLEROSIS TUBEROSA

RASGOS PRIMARIOS

Angiofibromas faciales, fibromas ungueales, tuberosidades corticales

(confirmación histológica), nódulos subependimarios o astrocitomas de células gigantes (confirmación histológica), calcificaciones de múltiples nódulos subependimarios hacia el ventrículo (confirmación radiológica), astrocitomas retinarios múltiples.

RASGOS SECUNDARIOS

Afectación de familiares de 1^{er} grado, rabioma miocárdico (confirmación radiográfica o histológica), hamartoma o manchas acrómicas retinianas, tuberosidades cerebrales (confirmación radiográfica), nódulos subependimarios no calcificados (confirmación radiológica), parches lijosos, placa en la frente, linfangiomiomatosis pulmonar (confirmación histológica), angiomiolipoma renal (confirmación histológica o radiológica), quistes renales típicos de ET (confirmación histológica).

RASGOS TERCIARIOS

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

ET definida. Un rasgo primario o 1 rasgo secundario más 2 rasgos terciarios.

ET probable. Un rasgo secundario más 1 terciario o 3 rasgos terciarios.

ET sospechosa. Un rasgo secundario o 2 rasgos terciarios.

COMENTARIO FINAL

Consideramos útil realizar algunas sugerencias en relación con la conducta que se deberá seguir ante un paciente donde se detecten algunos de los rasgos sugestivos de la enfermedad (ver criterios diagnósticos).

En primer lugar, se debe realizar un interrogatorio exhaustivo sobre los antecedentes de la enfermedad en busca de nuevos elementos sintomáticos o signológicos que apoyen el diagnóstico. Se debe proceder después a la realización de un examen físico detallado donde cobran especial importancia el examen cuidadoso de la piel con el paciente totalmente desnudo, el examen cardiovascular y respiratorio, la palpación renal y desde luego el examen neurológico donde incluimos el fondo de ojo.

Existen varios estudios imagenológicos que consideramos imprescindibles para evaluar el posible compromiso de órganos y con los cuales contamos en nuestro medio: 1. TAC de

cráneo. 2. Ultrasonido renal o TAC renal. 3. Ecocardiograma. 4. Radiografía de tórax. Una vez definido el diagnóstico se hace necesaria la búsqueda de todos los signos posibles en padres y hermanos, y llevar a cabo el mismo procedimiento diagnóstico. De esta manera aseguramos, en alguna medida, que no pasen inadvertidas manifestaciones sutiles o asintomáticas de la enfermedad.

El diagnóstico precoz y la identificación de un modo de transmisión de padres a hijos nos brinda la posibilidad de ofrecerle a los padres un consejo genético en relación con las posibilidades de una nueva descendencia enferma. Esto debe constituir el objetivo fundamental de nuestra conducta médica.

En el seguimiento de los casos, se deberá realizar una evaluación periódica, que nos permitirá identificar de manera temprana la aparición de crecimientos tumorales u otras complicaciones, con la consecuente implementación de medidas terapéuticas oportunas.

SUMMARY

An updated review on the clinical, radiological and neuropathological peculiarities of tuberous sclerosis is made. This is the most representative of the neurocutaneous diseases that evolve with hypochromic stains and is the second in frequency of phacomatosis. The hypochromic stains associated with infantile spasms or cardiomegaly in infants and the evidence of epileptic seizures and facial angiofibromas in late childhood are the habitual forms of presentation of this disease, although it is not rare to observe oligosymptomatic forms in adults. The subependymal nodules, the cortical tuberousities and the astrocytomas of giant cells are the characteristic neuropathological manifestations of this process that may be radiologically identified by CAT and cranial magnetic resonance imaging. The early diagnosis allows to give genetic counseling to parents, to periodically evaluate the cases, and to identify the possible complications early.

Subject Headings: TUBEROUS SCLEROSIS; SPAMS, INFANTILE; INFANT; EPILEPSY; NEUROLOGIC MANIFESTATIONS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prats Viñas JM. Facomatosis que cursan con manchas acrómicas, esclerosis tuberosa de Bomeville. Criterios diagnósticos y protocolo de seguimiento. *Rev Neurol* 1996;24(133):1056-9.
2. Roach ES. Neurocutaneous syndromes. *Pediatr Clin North Am* 1992;39(4):591-600.
3. Fleury S, Groot WP, Delleman JW, Connor JM, Baraitser M. Tuberous sclerosis: The incidence of sporadic cases versus familial cases. *Brain Dev* 1980;2:107.
4. Fryer AE, Chalmes AH, Osbone JP. The value of investigation for genetic counseling in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1990;27:217.
5. Kwiatkowski DJ, Short MP. Tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 1994;130(3):348-54.
6. Orozco-Covarrubias ML, Ridaura C, Tamayo Sánchez L: Tuberous sclerosis. Early diagnosis with autonomic nervous system responses in hypopigmented skin. *Rev Invest Clin* 1994;46(5):349-54.
7. Pou Serradell A. Evolución natural de las facomatosis en la edad adulta. *Rev Neurol* 1996;24(133):1085-127.
8. Jhonson WG, Gómez MR. Tuberous sclerosis and allied disorders. *Ann NY Acad Sci* 1991;615:397.
9. Shepperd CW, Gómez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991;66:792-6.
10. Gillberg IC, Gillberg C, Ahisen G. Autistic behaviour and attention deficits in tuberous sclerosis: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 1994;36(1):50-6.
11. Sathymoorthy P. Acute presentation of tuberous sclerosis: cases report. *Singapore Med J* 1993;34(4):358-60.
12. Stefan C, Cartocea B, Mercas V. Boumeville's tuberous sclerosis. *Oftalmología* 1994;38(4):322-5.
13. Zimmerhackl LB, Rehm M, Kaufmehl K, Weiss SM, Stein JH. Renal involvement in tuberous sclerosis complex: a retrospective survey. *Pediatr Nephrol* 1994;8(4):451-7.
14. Bernstein J, Robbins TO. Renal involvement in tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991;615:36.
15. Gibbs JL. The heart and tuberous sclerosis an echocardiographic and electrocardiographic study. *Br Heart J* 1985;54:596.
16. Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK. The natural history of renal angiomyolipoma. *J Urology* 1993;150(6):782-6.
17. Fenoglio JJ, Mc Allister HA, Ferrans VJ. Cardiac rhabdomyoma: A clinicopathologic and electron microscopy study. *Am J Cardiol* 1976;38:241.
18. Guerrero H, Campos P, Harrison C. Images in cardiovascular medicine. Cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis (Boruneville's disease). *Circulation* 1994;90(6):3113-4.
19. Dwyer JM, Hickie JB, Garran J. Pulmonary tuberous sclerosis: report of three patients and review of the literature. *QJ Med* 1971;40:115.
20. Bwver AJ, Kierland RR, Schmidt HW. Pulmonary tuberous sclerosis: report of a case. *Am J Roentgenol* 1956;75:748.
21. Castro M, Sheperd CW, Gómez MR, Specola N. Pulmonary tuberous sclerosis. *Chest* 1995;107(1):189-95.
22. Bereket A, Wilson TA. Thyroid dysgenesis and the dysplasia hypothesis in tuberous sclerosis. *Am J Med Genet* 1993;47(3):417-9.
23. Gulati P, Jena A, Sanchetec PC, Gobbi G. Demonstration of brain lesions in tuberous sclerosis by magnetic resonance imaging. *Indian Pediatr* 1993;30(4):533-6.
24. Curatollo P, Cusmai R. Magnetic resonance imaging in Boumeville's disease: to the EEG. *Neurophysiologic Clinique* 1988;459.
25. Curatollo P, Cusmai R, Cortesi F, Ester AD, Chen MY. Neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991;615:8.
26. Revel MP, Pons JC, Lelaidier, Chalmers A. Magnetic resonance of the fetus: a study of 20 cases performed without curarization. *prenat Diagn* 1993;13(9):775-99.
27. Cavinessis VS, Takahashi T. Cerebral lesions of tuberous sclerosis in relation to normal histogenesis. *Ann NY Acad Sci* 1991;615:187.

Recibido: 28 de octubre de 1998. Aprobado: 14 de enero de 1999.

Dr. *Otman Fernández Concepción*. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Calle 29 y D, vedado, municipio Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.