

Complejo Esclerosis Tuberosa: diagnóstico en la edad adulta

Irene Sorokin¹, M. Cecilia Remes Lenicov¹, Valeria Pereira², Rocío Raffaeli², Guillermina Nave³, Guadalupe Pereyra Ramos¹, Lorena Vazzano Masson², Sandra Martínez Etchevest⁴, M. Elina Benetti⁵ y Fabricio Torchiari⁶

RESUMEN

El complejo esclerosis tuberosa es una genodermatosis de herencia autosómico dominante, producido por mutaciones en dos genes supresores tumorales llamados TSC1 y TSC2. Se caracteriza por el desarrollo de múltiples hamartomas en distintos órganos de la economía, entre ellos la piel. El diagnóstico es clínico, pero puede verse demorado debido a la variedad fenotípica entre pacientes, incluso dentro de un mismo grupo familiar, ya que muchas veces las manifestaciones de la enfermedad son sutiles. Se presenta un caso clínico diagnosticado en la edad adulta, donde los angiofibromas faciales alertaron sobre esta condición. Posteriormente se sumaron otros signos dermatológicos y sistémicos que permitieron confirmarla.

Palabras clave: esclerosis tuberosa, genodermatosis, hamartomas, angiofibromas, diagnóstico

ABSTRACT

Tuberous sclerosis complex diagnosed during adulthood

Tuberous sclerosis complex is an autosomal dominant inheritance genodermatosis produced by mutations in two tumorous suppressor genes called TSC1 and TSC2. It is characterized by the development of multiple hamartomas on different economy organs, such as the skin. Diagnosis is clinical, but it may be delayed not only due to the phenotypic variety among patients- even in the same family group- but also to the subtle clinic manifestations. A case diagnosed in adulthood, where facial angiofibromas warned about this condition, is reported. Later, other dermatological and systemic signs allowed confirmation.

Key words: tuberous sclerosis, genodermatosis, hamartomas, angiofibromas, diagnosis

► INTRODUCCIÓN

El **complejo esclerosis tuberosa** (CET) es un desorden multisistémico, de herencia autosómico dominante y expresividad variable, con frecuentes casos esporádicos. Se caracteriza por el desarrollo de hamartomas en distintos órganos de la economía, debido a mutaciones en dos genes supresores tumorales TSC1 y TSC2. Los órganos más afectados son el sistema nervioso central, piel, riñón, corazón, ojos y pulmón^{1,2}.

Se presenta una paciente con diagnóstico de CET en la edad adulta, donde la presencia de angiofibromas faciales permitió arribar al diagnóstico de esta enfermedad.

► CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 28 años de edad, argentina, ama de casa. Sin antecedentes familiares de relevancia.

Motivo de consulta: derivada del Servicio de Neurología por lesiones cutáneas en rostro.

¹ Médica Concurrente

² Médica de planta

³ Médica de la Carrera de Especialistas Universitarios en Dermatología. Universidad Nacional de La Plata

⁴ Médica Jefe de la Unidad de Internación

⁵ Médica asistente

⁶ Médico Patólogo

Unidad de internación de Dermatología. Hospital Zonal General de Agudos "San Roque". Gonnet, La Plata, Buenos Aires, Argentina

Conflictos de interés: no declarados

Correo electrónico: irenesorokin@hotmail.com

Antecedentes personales: trastornos del aprendizaje. Estudios primarios incompletos. Cefalea orbito-frontal persistente, la cual motiva a la consulta en Neurología.

Antecedentes de enfermedad actual: comienza en la infancia con máculas hipocrómicas en tronco y miembros. En la adolescencia aparecen pápulas cupuliformes eritematosas en región cefálica. Todas asintomáticas.

Enfermedad actual: Al examen físico presenta en región central del rostro, abarcando mejillas y dorso de nariz, pápulas milimétricas, cupuliformes de superficie lisa y coloración rojiza, que respetan labio superior. En frente, dos placas amarillentas de consistencia blanda de 1x1cm y 2 x 3 cm de diámetro y lesión de similares características ubicada en sien izquierda de 2,5 x 3,5 cm (Fig. 1). En zona del escote, tronco y cuatro miembros, máculas hipopigmentadas lanceoladas que siguen las líneas de tensión (Fig. 2), otras redondeadas y milimétricas en antebrazos. A nivel de área dorsolumbar, dos placas amarillentas de superficie rugosa y consistencia firme, de 3 cm x 3,5 cm la de mayor tamaño (Fig. 3). En cavidad oral, puntillado del esmalte dental y múltiples fibromas en mucosa gingival superior e inferior (Fig. 4). En uñas de quinto dedo de ambos pies, pápulas rojizas en eponiquio y estría blanquecina en tabla ungueal de uña de hálux izquierdo. Dichas lesiones aparecen en la infancia y adolescencia y son asintomáticas.

Diagnósticos diferenciales: nevo despigmentario, nevo anémico, piebaldismo, vitiligo, hipomelanosis guttata idiopática, pitiriasis alba, pitiriasis liquenoide, síndrome de Cowden, elastoma juvenil, nevo elástico, síndrome MEN 1, síndrome de Birt-Hogg-Dubé, pápula fibrosa, verrugas planas, tricoepiteliomas, fibrofolículos/tricodiscosomas, siríngomas, nevos melanocíticos dérmicos, acné y rosácea.

Métodos complementarios: laboratorio completo: parámetros normales. TAC de encéfalo con contraste endovenoso (Protocolo 1966): lesión nodular con calcificación periférica, subependimaria intraventricular derecha, de aproximadamente 1,6 x 1,7 x 1cm, compatible con nódulos subependimarios. RMN de encéfalo con contraste (Protocolo N°9833): lesiones intraventriculares en región frontal de ventrículo lateral derecho y lateral izquierdo, hamartomas corticosubcorticales en ambos lóbulos temporales y parietales hiperintensos en T2 y Flair. Ecografía Renal y vesical (Protocolo 32965): angioliipomas renales. TAC de abdomen sin contraste: angiomioliipomas renales (Fig. 5). Radiografía y TAC de tórax: sin alteraciones. Ecocardiograma y electrocardiograma: sin anomalías. Radiografía de huesos largos y calota: normales.

Estudio histopatológico: de lesión cutánea de frente (Protocolo B2020/11): sectores cutáneos ortoqueratósicos con epidermis levemente sobre elevada, sobre área de fibroplasia dérmica con proliferación vascular y aislados fibroblastos estrellados. Cuadro compatible con placa fibrosa de la cara (Fig. 6).

Interconsulta con Oftalmología: Fondo de Ojo normal. Genética. Gastroenterología: videoendoscopía y colonoscopia sin alteraciones.

Diagnóstico: complejo esclerosis tuberosa.

► DISCUSIÓN

El **complejo esclerosis tuberosa** (CET) fue descrito por primera vez por Friedrich Daniel von Recklinghausen en 1862. El término *esclerosis tuberosa* fue acuñado en 1880 por Bourneville. En 1908 Vogt describe la clásica triada convulsiones, retraso mental y angiofibromas faciales. Con una prevalencia que ronda 1 en 6000 a 1 en 10000 recién nacidos, constituye la segunda facomatosis neurocutánea en frecuencia luego de la neurofibromatosis tipo 1. Se cree que la prevalencia sería mayor debido a la existencia de casos no diagnosticados a causa de su escaso compro-



Fig. 1: Pápulas eritematosas milimétricas en mejillas, nariz y surcos nasogenianos; Angiofibromas faciales. Placas hiperpigmentadas en frente y ángulo externo de ojo izquierdo compatibles con placa fibrosa de la frente.



Fig. 2: Máculas hipopigmentadas en hoja de fresno siguiendo las líneas de tensión de miembros inferiores.



Fig. 3 Placa color piel normal en región dorsal. Placa en piel de Zapa.



Fig. 5. TAC de abdomen sin contraste concordante con angiomi-lipomas renales.



Fig. 4 Puntillado del esmalte dental y múltiples fibromas en muco-sa gingival superior e inferior.

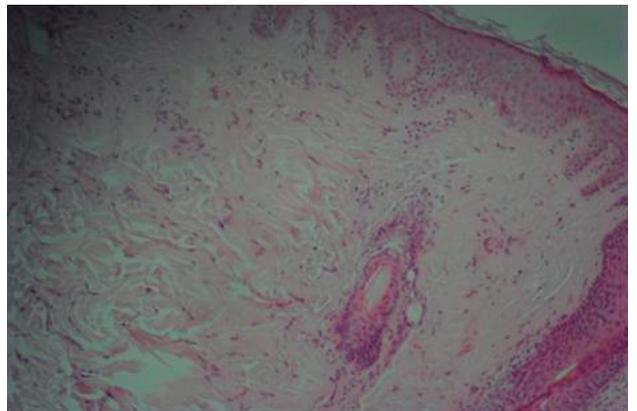


Fig. 6. Sectores cutáneos ortoqueratósicos con epidermis leve-mente sobrelevada, sobre área de fibroplasia dérmica con proli-feración vascular y aislados fibroblastos estrellados. Cuadro com-patible con placa fibrosa de la cara. (HE 10x)

miso clínico. Se presenta con la misma frecuencia en hom-bres y mujeres de distintos grupos étnicos¹⁻⁸.

Las **manifestaciones clínicas** surgen de mutaciones en dos genes supresores de tumores: **TSC1** (OMIM 605284) localizado en 9q34, codifica para la proteína *Hamartina*, y **TSC2** (OMIM 191092) localizado en 16p13, codifica para la proteína *Tuberina*, quienes determinan disminución de la apoptosis y una proliferación celular descontrolada^{2,6}.

Entre el 60-89% de los enfermos que cumplen los cri-terios de diagnóstico para CET, se identifica una mutación causante de la enfermedad. Se estima que alrededor del 50% corresponden a mutaciones en TSC2 y el 17% a mu-taciones en TSC1. No existe una correlación genotipo-fe-notipo estricta; sin embargo, las personas con mutaciones

en el gen TSC2 experimentan síntomas de enfermedades más graves y no se observan antecedentes familiares de la enfermedad^{1,4}. Debido a que el gen PKDI (gen de la poli-quistosis renal) se localiza adyacente al locus del TSC2, algunos pacientes tienen una enfermedad quística renal grave de inicio temprano, producidas por delección conti-gua PKDI/TSC2^{9,10}.

Las **manifestaciones cutáneas** pueden ocurrir en el 81-95% de los casos y no revisten riesgo de transforma-ción maligna. Entre las más frecuentes se observan:

- **Angiofibromas faciales:** aparecen en la infancia, entre los 2 y 6 años de edad, como pápulas milimétricas lisas eritematosas, rosadas o hiperpigmentadas. Se distribuyen simétricamente en región centrofacial y se concentran en

pliegues nasolabiales. En nuestra paciente comienzan a aparecer a la edad de 5 años, de coloración rojiza, tornándose algunas rosadas hacia la pubertad.

•**Fibromas ungulares o periungulares (tumores de Könen):** se observan predominantemente en pies y aparecen en la pubertad en el 20 al 50% de los casos. Son pápulas y nódulos eritematosos no asociados a traumatismo, localizados sobre el lecho ungueal o en repliegues ungueales (como se observa en quintos dedos de ambos pies de nuestra paciente). Si compromete la matriz, pueden producir un surco o leuconiquia longitudinal como en nuestro caso.

•**Fibromas orales:** inician en la pubertad en encías, como en nuestra paciente, así como en mucosa bucal y labial, paladar duro y lengua.

•**Máculas albinóticas:** máculas color hueso que pueden adoptar formas muy variadas, siendo las más conocidas la forma en “hoja de fresno o lanceolada”, de 1 a 12 cm, ubicadas en tronco y miembros, en “huella dactilar” siguiendo un dermatoma, o en “confeti”. Estas últimas son milimétricas y se localizan simétricamente en región pretibial y antebrazos. Cuando afectan cuero cabelludo se observan zonas de poliosis. Pueden aparecer hasta los 6 años de edad y desaparecen en la vida adulta. En nuestro caso se observan máculas lanceoladas en escote, tronco y cuatro miembros, siguiendo el eje longitudinal, y tipo confeti en antebrazos.

•**Nevos o hamartomas de tejido conectivo (piel de zapa o lija):** se encuentran con una frecuencia del 25 a 85% y se localizan principalmente en región lumbosacra, como en nuestro caso, y con menor frecuencia en nalgas y muslos, presentes en lactantes, pero se evidencian más tarde como placas irregulares amarillo-marrón o rosadas, firmes, de 1 a 10 cm de diámetro, con superficie irregular.

•**Placa facial fibrosa:** placa blanda o firme, lisa y sobreelevada, color piel, roja o hiperpigmentada, ubicada en cuero cabelludo y región frontal, que aparecen en la pubertad^{2,4-6,10-14}. En nuestra paciente aparecen tres placas blandas y amarronadas en frente y sien, a los 12 años.

Las **manifestaciones neurológicas**, presentes en el 85% de los casos, son la principal causa de morbimortalidad y marcan el pronóstico de la enfermedad. Los tubérculos corticales son hamartomas de la sustancia gris, se ubican predominantemente en los lóbulos frontales, y el número y volumen total están relacionados con la presencia de disfunción cerebral grave, epilepsia refractaria y/o deterioro cognitivo moderado a grave. En nuestro caso, se ubican en ambos lóbulos temporales y parietales y se asocian a trastornos del aprendizaje. Nódulos subependimarios (90%): protruyen en los ventrículos, ocasionalmente intraventriculares y casi siempre están calcificados, como en nuestra paciente. Astrocitoma de células gigantes subependimario (6%-15%): capaces de causar hidrocefalia obstructiva^{2,4}.

Entre el 50-60% de los enfermos con CET presentan **compromiso cardíaco**. El rabdomioma cardíaco es un tumor benigno, a menudo multifocal, asintomático. Se presentan en el 58% de los recién nacidos, incluso pue-

den llevar al diagnóstico intrauterino, y en el 18% de los adultos. Pueden causar insuficiencia cardíaca en la niñez y tienden a involucionar espontáneamente entre la infancia y la adolescencia. Cerca del 80% al 95% de los pacientes con rabdomiomas múltiples padecen CET^{4,10,15}.

Las **manifestaciones renales** están presentes en el 60-80% de los pacientes. Los angiomiolipomas representan la segunda causa de muerte. Están compuestos por vasos anormales, células musculares inmaduras y células adiposas; son pequeños, benignos, múltiples, bilaterales y asintomáticos. Pueden complicarse con hematuria, ruptura y sangrado. Se los encuentra con una frecuencia del 70% y su incidencia aumenta con la edad. Presentan alto riesgo para desarrollar hipertensión e insuficiencia renal crónica, debido a la compresión y la sustitución del parénquima renal. Se los observa de forma bilateral en nuestra paciente, sin complicaciones al día de la fecha. Los quistes renales pueden ser múltiples y se producen debido a la proximidad del gen de la poliquistosis renal 1 (PKD1) con el gen TSC2 en el cromosoma 16. Ocurre en edad pediátrica y lleva al deterioro progresivo de la función renal, pudiendo derivar en una insuficiencia renal crónica. El carcinoma de células renales presenta una frecuencia similar a la población general, pero a menor edad^{4,15,16}.

Las **manifestaciones pulmonares** están presentes en 1% a 6% y pueden dar lugar a disnea, cor pulmonare y neumotórax espontáneo. La patología más característica es la linfangioleiomiomatosis. Se observa en 1 a 3% de los casos, afecta de forma casi exclusiva a las mujeres entre la 3ª y 5ª década de la vida y es debido a la acción reguladora de los estrógenos sobre vías de señalización celular implicadas en el CET. Con menor frecuencia se observan quistes pulmonares, hiperplasia nodular focal de neumocitos y tumor de células claras^{4,9,11,15}.

El **compromiso oftalmológico** ocurre con una frecuencia del 87%. La expresión más característica son los hamartomas retinianos. Afectan un 30 a 50% de los pacientes, son asintomáticos, rara vez afectan a la agudeza visual y no requieren tratamiento. Las máculas hipocrómicas en la retina son el equivalente a las maculas cutáneas^{2,4,15}.

Se encuentran **manifestaciones óseas** en casi el 50% de los pacientes. Las lesiones más frecuentes de observar son quistes en falanges, metacarpo y metatarso; neoformación ósea perióstica; áreas de esclerosis en columna, pelvis y cráneo y depresiones puntiformes del esmalte dentario. Se observan en el 70-100% de los pacientes, son irregulares, de 1 a 2 mm de diámetro, presentes tanto en dientes deciduos como en permanentes (único dato de compromiso óseo de nuestro caso)^{4,5}.

Con menor frecuencia se pueden hallar pólipos rectales, generalmente hamartomatosos y pocas veces adenomatosos, afectación hepática, esplénica, pancreática, hamartomas en tiroides, suprarrenales y trastornos endocrinometabólicos^{5,10}.

El **diagnóstico es fundamentalmente clínico** y surge a partir de las manifestaciones cutáneas. La mayoría de los estudios coinciden en que la edad promedio de diagnóstico

es entre 10 y 12 años de edad. En 2012, en el Consenso Internacional de Complejo Esclerosis Tuberosa, se establecen criterios diagnósticos basados en los criterios clínicos de Gómez de 1998 (Cuadro I). Existen criterios mayores y menores que asociados determinan el diagnóstico definitivo, probable o posible de esclerosis tuberosa^{1,2}. Nuestra paciente consulta por primera vez a la edad de 28 años, momento en que se realiza el diagnóstico definitivo de CET, cumpliendo 7 criterios clínicos mayores y 4 menores.

Dentro de los **tratamientos** descriptos para los angiofibromas, se han empleado diversas opciones, incluyendo la escisión simple, criocirugía, curetaje, dermoabrasión, láser argón, láser de CO2 y terapia fotodinámica. Ningún tratamiento ha demostrado ser efectivo para controlar su aparición y/o evitar las recidivas^{2,11,15,17,18}. La rapamicina (Sirolimus) es un antibiótico derivado de *Streptomyces hygroscopicus*⁶. Se lo utiliza como fármaco inmunosupresor en pacientes con trasplantes renales e interfiere en la vía

de la proteína mTOR, responsable de la proliferación celular y de la inhibición de la apoptosis en los pacientes con CET. Se ha sugerido que las vías por las que la rapamicina disminuye el número y el tamaño de los tumores en CET serían la inhibición de la angiogénesis y de factores de crecimiento aberrantes^{2,11}. La administración oral demostró reducir el volumen de los angiomiolipomas renales y el tamaño y número de los angiofibromas faciales, por lo que se planteó su uso en forma de ungüento al 1% en dos aplicaciones diarias, observándose luego de una semana disminución del eritema y, luego de seis, reducción del número y tamaño de angiofibromas. Existen nuevas terapias que asocian rapamicina 0,2% con tacrolimus 0,03% en ungüento para el tratamiento de angiofibromas, observándose resultados prometedores y un perfil bajo de efectos adversos^{2,19}.

La supervivencia de un paciente con CTE está ligada a la gravedad de las manifestaciones neurológicas de la

Cuadro I. Criterios diagnósticos según el CONSENSO INTERNACIONAL DE CET 2012.

A. CRITERIOS GENÉTICOS		
Mutación patológica en los genes TSC1 o TSC2 en el ADN de tejidos normales. ^a		
B. CRITERIOS CLÍNICOS		
MAYORES	MENORES	
1. Mplacaras hipomelanóticas (> de 3 de al menos 5 mm de diámetro).	1. Máculas en confetti.	
2. Angiofibromas (>3) o placa fibrosa cefálica (cara o cuero cabelludo).	2. Puntillado del esmalte dental (>3).	
3. Fibromas ungueales o periungueales (>2) no traumáticos.	3. Fibromas en cavidad oral (>2).	
4. Placa "shagreen" (nevo conectivo).	4. Parches acrómicos retinales.	
5. Hamartomas retinianos múltiples.	5. Quistes renales múltiples.	
6. Tuberculos/ Displasia cortical/ tractos de migración de sustancia blanca cerebral.	6. Hamartomas no renales.	
7. Nódulos subependimarios.		
8. Astrocitoma de células gigantes subependimarios.		
9. Rabdomiomas cardíacos.		
10. Linfangiomatosis pulmonar.		
11. Angiomiolipoma renal (>2).		
Diagnóstico Definitivo: Dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores.		
^a Una mutación en los genes TSC1 o TSC2 es suficiente para hacer el diagnóstico definitivo del CET.		
Diagnóstico probable: 1 criterio mayor y 1 criterios menores.		
Diagnóstico posible: 1 criterio mayor, o 2 o más criterios menores.		

enfermedad, y en su defecto al desarrollo de una insuficiencia renal crónica debido a la sustitución de tejido renal parenquimatoso por hamartomas o la aparición de neoplasias malignas⁵. La paciente se encuentra con controles periódicos a cargo de los servicios de Dermatología, Neurología y Nefrología, sin aparición de nuevas lesiones y clínicamente estable.

► CONCLUSIÓN

El CET es un trastorno multisistémico con gran variedad de manifestaciones dermatológicas. El compromiso extra-cutáneo es el que marca el pronóstico. Conocer y diagnosticar esta patología mediante un enfoque interdisciplinario es esencial para detectar precozmente neoplasias internas, no sólo en el paciente, sino en su grupo familiar, por medio de estudios complementarios adecuados². El dermatólogo desempeña un papel fundamental en la historia de la enfermedad, ya que la participación cutánea es frecuente, permitiendo el diagnóstico precoz del síndrome y la intervención en su curso natural¹⁹.

Se presenta un paciente adulto, sin diagnóstico previo de CET hasta la edad de 28 años, cuyas manifestaciones cutáneas floridas alentaron el estudio de órganos y constataron compromiso sistémico con importantes implicancias en la expectativa de vida.

► BIBLIOGRAFÍA

- Mettin, R.R.; Merckenschlager, A.; Bernhard, M.K.; Elix, H.; Hirsch, W.; Kiess, W.; Syrbe, S.: Wide spectrum of clinical manifestation in children with tuberous sclerosis complex. Follow-up of 20 children. **Brain Dev** 2014; 36: 306-331.
- Oborski, M.R.; Garuti, R.A.; Carmona Cuello, L.E.; Capelli, L.; Sanz, A.; Cañadas, N.G.; Carabajal, G.; Mazzini, M.A.: Esclerosis Tuberosa. Presentación de un caso. **Arch Argent Dermatol** 2013; 63: 157-161
- Staley, B.A.; Vail, E.A.; Thiele, E.A.: Tuberous Sclerosis Complex: diagnostic challenges, presenting symptoms, and commonly missed signs. **Pediatrics** 2011; 127: 117-125.
- Monteiro, T.; Garrido, C.; Pina, S.; Chorão, R.; Carrilho, I.; Figueiroa, S.; Santos, M.; Temudo, T.: Esclerosis tuberosa: caracterización clínica e intento de correlación fenotipo/genotipo. **An Pediatr (Barc)** 2014; 81: 289-296.
- Ruiz Villaverde, R.; Blasco Melguizo, J.; Martín Sánchez, M.C.; Naranjo Sintés, R.: Esclerosis tuberosa. Enfermedad de Pringle Bourneville. **Actas Dermosifiliogr** 2002; 9: 1-7.
- Liu, C.M.; Zone, J.J.: Enfermedad neurocutánea. En: Callen, J.P.; Jorizzo, J.L. Signos cutáneos de las Enfermedades Sistémicas. 4ª Ed.; España; Elsevier; 2011; Cap. 34; págs.: 325-333.
- Schwartz, R.A.; Fernandez, G.; Kotulska, K.; Józwiak, S.: Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. **J Am Acad Dermatol** 2007; 57: 189-202.
- Pietropaolo, N.; Dei-Cas, I.; Lacassagne, J.; Wright, D.; Rigo, B.; Cohen Sabban, E.; Paz, L.; Cabo, H.: Esclerosis tuberosa. A propósito de un caso con compromiso multisistémico y evolución fatal. **Arch Argent Dermatol** 2005; 55: 59-62.
- Kothare, S.V.; Singh, K.; Chalifoux, J.R.; Staley, B.A.; Weiner, H.L.; Menzer, K.; Devinsky, O.: Severity of manifestations in tuberous sclerosis complex in relation to genotype. **Epilepsia** 2014; 55: 1025-1029.
- Darling, T.N.: Enfermedades y modificaciones de la piel durante el embarazo. En: Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 7ª Ed. Buenos Aires: Panamericana; 2010; Cap. 141; págs.: 1325-1331.
- Santos Muñoz, A.: Esclerosis tuberosa. En: Larralde, M.; Abad, E.; Luna, P. Dermatología Pediátrica. 2ª Ed.; Buenos Aires; Ediciones Journal; 2010; Cap. 3; págs.: 57-61.
- Józwiak, J.; Galus, R.: Molecular implications of skin lesions in tuberous sclerosis. **Am J Dermatopathol** 2008; 30: 256-261.
- Aldrich, C.S.; Hong, C.H.; Groves, L.; Olsen, C.; Moss, J.; Darling, T.N.: Acral lesions in tuberous sclerosis complex: insights into pathogenesis. **J Am Acad Dermatol** 2010; 63: 244-251.
- Mazzuocolo, L.; Cappetta, E.; Maskin, M.: Forum de residentes. Esclerosis tuberosa. **Arch Argent Dermatol** 2009; 59: 129-133.
- Torres, V.; Contreras, G.A.; Serrano, N.; Páez, M.C.; Guzmán, M.C.: Complejo de la esclerosis tuberosa, revisión de tema y presentación de caso. **Rev Asoc Colomb Dermatol** 2011; 19: 76-81.
- Sparling, J.D.; Hong, C.H.; Brahim, J.S.; Moss, J.; Darling, T.N.: Oral findings in 58 adults with tuberous sclerosis complex **J Am Acad Dermatol** 2007; 56: 786-790.
- Araujo Rodrigues, D.; Martins Gomes, C.; Carvalho Costa, G.: Tuberous sclerosis complex. **An Bras Dermatol** 2012; 87: 184-196.
- Biondo G, Greco S, Mavilia L, Mercuri SR. Treatment of nodular facial angiofibromas in tuberous sclerosis, using ultrapulse carbon dioxide laser. **Clin Exp Dermatol** 2014; 39: 738740.
- Haddad, L.A.; Rosemberg, S.: Call for awareness of the updated diagnostic criteria and clinical management for patients with tuberous sclerosis complex. **Rev Assoc Med Bras** 2014; 60: 94-96.