

Respuesta a la rapamicina en un paciente trasplantado renal con esclerosis tuberosa

Mónica Pazos¹, Bettina Rigo¹, Paula Friedman¹, María Belén Marin¹, Mariana Tula¹, Emilia Cohen Sabban² y Horacio Cabo³

RESUMEN

La esclerosis tuberosa (ET) es un síndrome neurocutáneo autosómico dominante causado por mutaciones en los genes de supresión tumoral TSC1/TSC2, con la consecuente formación de hamartomas y tuberomas en múltiples órganos. Reportamos una paciente que a los 21 años de edad es trasplantada por insuficiencia renal crónica idiopática, a la cual se le diagnostica ET posterior a trasplante renal. A nivel mucocutáneo presentaba las manifestaciones características de la enfermedad. Además refería el antecedente de sufrir crisis comiciales que se correlacionaron con el hallazgo de tuberomas corticales en encéfalo, como así también en el parénquima pulmonar. Dentro del esquema terapéutico inmunosupresor post-trasplante que recibió la paciente se encontraba la rapamicina, un inhibidor de la proteína mTOR (mammalian Target of Rapamycin), que participa en la proliferación y muerte celular. Durante el tratamiento se pudo observar una mejoría clínica de los angiofibromas faciales y del tuberoma pulmonar.

Palabras clave: esclerosis tuberosa, mTOR, rapamicina, trasplante renal

ABSTRACT

Response to rapamycin in a renal transplant patient with tuberous sclerosis

Tuberous sclerosis (TS) is an autosomal dominant neurocutaneous syndrome caused by mutations in tumor suppressor genes TSC1/TSC2, with the consequent formation of hamartomas and tuberomas in multiple organs. A female patient diagnosed with TS after kidney transplantation because idiopathic chronic kidney disease at the age of 21-year-old is reported. Characteristic mucocutaneous manifestations of the disease were present at the examination. Patient also referred a history of seizures which were correlated with cortical tuberomas found in brain, as well as in the lung parenchyma. Patient was treated with rapamycin in the post-transplant immunosuppressive scheme, an inhibitor of mTOR (mammalian Target of Rapamycin), which is involved in proliferation and cell death. Clinical improvement of facial angiofibromas and pulmonary tuberoma were observed during treatment.

Key words: tuberous sclerosis, mTOR, rapamycin, kidney transplantation

► INTRODUCCIÓN

La **esclerosis tuberosa** (ET) es un síndrome neurocutáneo de herencia autosómica dominante, causada por mutaciones en dos genes, TSC1/TSC2. Estos ejercen su acción

como supresores tumorales, en consecuencia, su mutación produce la formación de múltiples hamartomas y tuberomas en diversos órganos.

La **rapamicina**, un inhibidor de la proteína mTOR (mammalian Target of Rapamycin), es utilizada en diversos

¹ Médica de Planta del Servicio de Dermatología

² Docente adscripta de Dermatología UBA. Subjefa del Servicio de Dermatología

³ Profesor Titular UBA. Jefe del servicio de Dermatología

Servicio de Dermatología. Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari. Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Conflictos de interés: no declarados

Correo electrónico: monypazos@gmail.com

esquemas de inmunosupresión en pacientes trasplantados renales, ya que participa en la proliferación y muerte celular.

Comunicamos la mejoría clínica sobre las diferentes lesiones que expresa esta genodermatosis en una paciente de sexo femenino de 23 años de edad con diagnóstico de ET, post-trasplante renal, durante el tratamiento inmunosupresor con rapamicina vía oral.

► CASO CLÍNICO

En el Servicio de Dermatología del Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari se recibe a una paciente de sexo femenino, de 21 años de edad, en interconsulta de la unidad de trasplante renal, por la presencia de lesiones

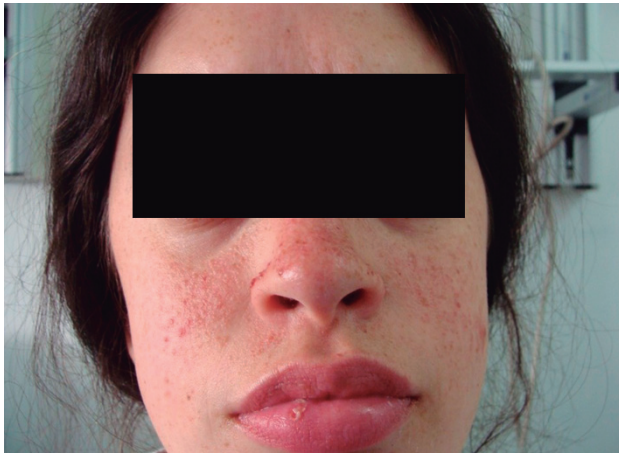


Fig. 1: Angiofibromas faciales.



Fig. 2: Angiofibromas, fibromas gingivales, "parche de shagreen" y máculas hipomelanóticas.

faciales que fueron apareciendo desde la infancia, habiendo sido trasplantada 24 horas antes de donante vivo relacionado (madre), por insuficiencia renal crónica idiopática. Como antecedentes personales la paciente padecía crisis comiciales tonicoclónicas generalizadas y crisis de ausencia desde hacía 3 años.

Al **examen clínico** mucocutáneo se observaron múltiples angiofibromas faciales en surcos nasogenianos y en ambas mejillas, máculas hipomelanóticas en miembro superior y en tronco, una placa névica compatible con parche de "shagreen" en el área lumbar, fibromas gingivales y "pits" en el esmalte dental (Figs. 1 y 2).

Estos hallazgos cumplen con los criterios de diagnóstico definitivo para el complejo de esclerosis tuberosa, por lo que se procedió al examen de la familia consanguínea.

Los padres no presentaban lesiones, pero sí una hermana 6 años mayor, en la que se constató la típica placa de "shagreen", máculas hipomelanóticas en tronco y fibromas ungueales.

Dentro de los exámenes complementarios, a nuestra paciente se le solicitó un *screening* tomográfico en el que se corroboró la presencia de tuberomas corticales en encéfalo y en parénquima pulmonar (Fig. 3). Se realizó una toma biopsia de una lesión facial que confirmó el diagnóstico de angiofibroma. La hermana se negó a ser estudiada.

El esquema terapéutico inmunosupresor post-trasplante que recibió fue meprednisona 8 mg/día, mofetil micofenolato 250 mg/cada 12 hs y **rapamicina** (sirolimus) 2 mg/día vía oral. Además estaba medicada con lamotrigina 300mg/día por el antecedente neurológico.

La evolución post-trasplante se complicó con neumonías a repetición y el hallazgo de un linfoma B difuso de células grandes que originaba la obstrucción del bronquio fuente derecho, por lo que requirió la colocación de un *stent* y esquema quimioterápico con rituximab.

A los pocos meses de recibir rapamicina vía oral, se pudo observar mejoría clínica con involución parcial de los angiofibromas faciales y de las máculas hipomelanóticas (Fig.4 A/B pre tratamiento y C/D pos tratamiento). También se evidenció disminución del tuberoma pulmonar y no presentó nuevos episodios de crisis comiciales.

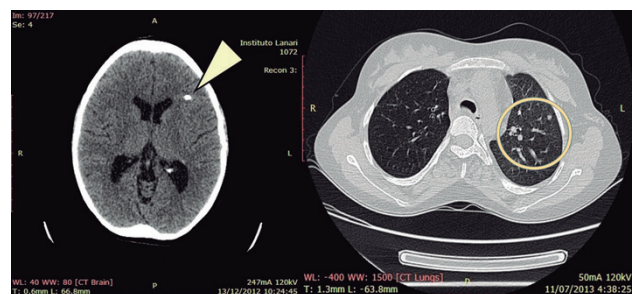


Fig. 3: Tuberomas corticales en encéfalo y en parénquima pulmonar.

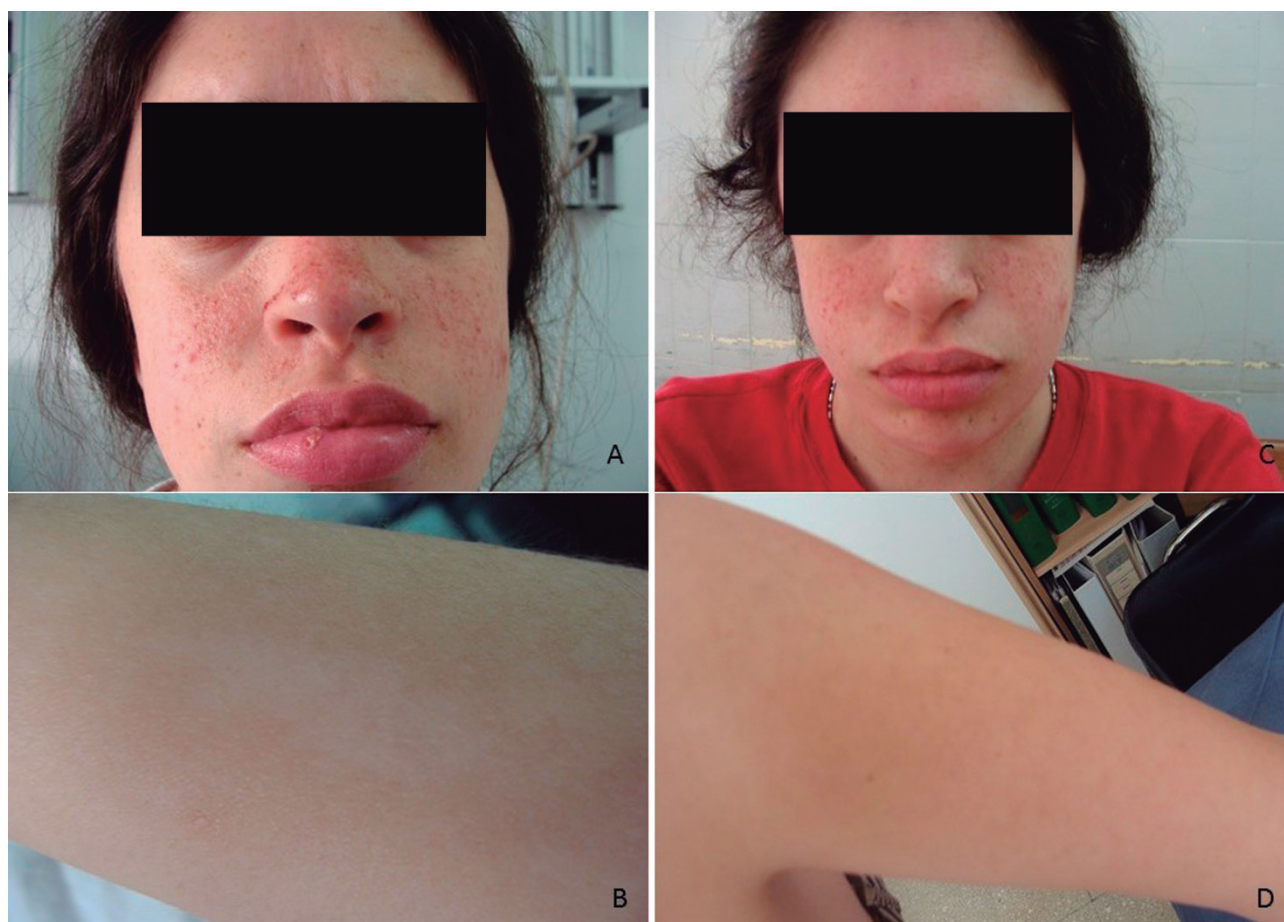


Fig. 4: A/B Pre tratamiento. C/D Pos tratamiento.

► DISCUSIÓN

La **esclerosis tuberosa** (ET) es un síndrome neurocutáneo de herencia autosómica dominante con penetrancia completa y expresión variable, que se debe a la mutación de dos genes de supresión tumoral, el TSC1 y TSC2.

Fue descrita por Bourneville en 1880 bajo el acrónimo de EPILOIA debido a la triada clásica que la caracteriza, sólo presente en el 30% de los casos, constituida por epilepsia, bajo coeficiente intelectual (retardo mental) y angiofibromas, siendo una enfermedad que expresa fenotipos variables y el desarrollo principalmente de hamartomas y/o tuberomas en diferentes órganos.

Su incidencia se estima en 1/6000 nacidos vivos, de los cuales dos de cada tres casos son producidos por mutaciones de *novο* o son el resultado de mosaicismos. Debido a que las manifestaciones clínicas pueden ir apareciendo gradualmente a lo largo de la vida y el diagnóstico puede ser evidente recién en la adolescencia, es que algunos autores consideran que su incidencia podría alcanzar o superar el 1/10.000 en la población general¹⁻³.

Fueron descritas cerca de 400 mutaciones diferentes en los genes de supresión tumoral que intervienen en esta genodermatosis. En el 85% de los casos fueron encontrados sobre TSC1 (cr 9q34) y TSC2 (Cr16p13), que codifican para las proteínas hamartina y tuberina respectivamente.

Hamartina y tuberina interactúan con gran afinidad para formar un heterodímero funcional que inhibe la activación de la vía mTOR (molécula diana de la rapamicina en mamíferos)^{3,4}. La vía mTOR es una serina/treoninaquinasa que tiene un papel central en la biosíntesis de proteínas, lípidos y factores de crecimiento relacionados con la progresión del ciclo celular, proliferación y angiogénesis^{3,5}. Al estar mutados TSC1/TSC2, sin hamartina ni tuberina actuando sobre m-TOR, la cascada de proliferación celular está en constante actividad y el resultado final consiste en un crecimiento celular descontrolado, diferenciación anormal y la formación de hamartomas en múltiples órganos³⁻⁶.

Más aún, la activación aberrante de mTOR en células símil fibroblastos de la dermis hace que éstas liberen un factor de crecimiento epidérmico, epiregulina, que a su vez estimula la proliferación de las células epidérmicas que,

junto a la angiogénesis, promueven la aparición y perpetuación en el tiempo de los angiofibromas faciales⁷.

Las **manifestaciones mucocutáneas** de la ET se presentan en la mayoría de los pacientes en forma diversa y en diferentes momentos de la vida.

En el 90% de los pacientes con ET, al nacimiento o primera infancia, se evidencian máculas hipopigmentadas, que pueden aparecer junto con las típicas lesiones llamadas en hoja de fresno por su forma lanceolada, distribuidas en tronco y glúteos. Su tamaño es mayor a los 5 mm y su número mayor a 3. También pueden estar presentes en el pelo como poliosis circunscripta. A mayor edad se pueden presentar lesiones hipopigmentadas pequeñas y numerosas, descritas como lesiones en “confeti”, que asientan a nivel de los miembros.

Entre los 2 a 5 años, en el 75% de los pacientes con ET, aparecen los característicos angiofibromas faciales, siendo tumores milimétricos de color pardo-rojizos. En un 25 % de los pacientes también puede presentarse una placa fibrosa a nivel cefálico.

Durante la primera década de la vida, en el 50% de los pacientes con ET, se presentan los llamados “parches de shagreen”, que son placas alargadas, sobreelevadas, de color pardo-amarillento, localizadas en región lumbosacra.

En el 20 % de los pacientes adolescentes comienzan a aparecer los llamados tumores de Koënen en manos o

pies. Son múltiples fibromas ungueales y subungueales de color piel o eritematosos, con un tamaño que puede llegar hasta 1 cm. Tienden a crecer en número y tamaño con el pasar de los años, llegando a estar presentes en el 80 % de los pacientes adultos mayores.

Entre las lesiones orales más frecuentemente descritas están los “pits” del esmalte dental y los fibromas gingivales^{1,6}.

El **diagnóstico** de ET es fundamentalmente clínico y generalmente se hace en base a las lesiones cutáneas, de acuerdo con las recomendaciones realizadas en el Consenso Internacional de Esclerosis Tuberosa, en 1998. En el mismo se establecieron criterios mayores y menores, los cuales fueron reafirmados en el 2012 con la inclusión de criterios genéticos determinados a través de la realización de estudios moleculares, que resultan positivos en el 75 a 90 % de los casos (Tabla I). Sin embargo, es importante remarcar que un resultado genético normal no excluye el diagnóstico de ET, ya que siempre prevalece el uso de criterios clínicos⁶.

En el caso particular de nuestra paciente, debido al antecedente de trasplante renal en tratamiento inmunosupresor, se pudo evaluar la respuesta terapéutica de los inhibidores m-TOR (rapamicina) sobre la proliferación de células defectuosas, con la consiguiente mejoría clínica de las manifestaciones mucocutáneas y sistémicas.

Tabla I. Criterios diagnósticos del complejo esclerosis tuberosa (2012).

	EPI Epilepsy	LOI Low intelligence	A Angiofibroma
A. CRITERIOS CLÍNICOS			
			<ul style="list-style-type: none"> • CRITERIOS MAYORES: <ul style="list-style-type: none"> ▶ MÁCULAS HIPOMELANÓTICAS (más de tres) ▶ ANGIOFIBROMAS FACIALES (más de tres) y/o PLACA FIBROSA CEFÁLICA ▶ FIBROMAS UNGUEALES (más de 2) ▶ PARCHE DE SHAGREEN ▶ HAMARTOMAS RETINIANOS ▶ TUBÉRCULO CORTICAL ▶ NÓDULOS SUBEPENDIMARIOS ▶ TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES SUBEPENDIMARIO –ASTROCITOMA- ▶ RABDOMIOMA CARDÍACO ▶ LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS ▶ ANGIOMIOLIPOMAS • CRITERIOS MENORES <ul style="list-style-type: none"> ▶ LESIONES CUTÁNEAS EN CONFETTI ▶ PITS DEL ESMALTE DENTAL (más de 3) ▶ FIBROMAS INTRAORALES (más de 2) ▶ PARCHE DE RETINA ACRÓMICO ▶ MÚLTIPLES QUISTES RENALES
DIAGNÓSTICO CLÍNICO			<ul style="list-style-type: none"> ✓ DEFINITIVO: 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 2 o más menores ✓ POSIBLE: 1 criterio mayor o 2 o más criterios menores
B. CRITERIOS GENÉTICOS			<ul style="list-style-type: none"> • Identificación de una mutación patogénica del ADN de TSC1/TSC2 de tejido normal

La **rapamicina** (sirolimus) es un antibiótico macrólido producido por la fermentación del *Streptomyces hygroscopicus*. Este agente fue primeramente desarrollado como una droga antifúngica, pero más tarde se encontró que poseía propiedades inmunosupresoras y antiproliferativas^{5,7}.

Se comercializa y está indicada para la profilaxis del rechazo agudo en trasplantados renales, con bajo riesgo inmunológico y aceptable perfil de seguridad. Su mecanismo de acción es a través del bloqueo de receptores intracelulares de la vía mTOR, disminuyendo la síntesis de proteínas claves involucradas en la regulación del ciclo y crecimiento celular y actividad glicolítica.

Además tienen la capacidad de reducir la expresión de factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial (VEGF) y el factor inducible por hipoxia-1 (HIF-1), disminuyendo de este modo la angiogénesis. Como en la morfogénesis de los angiofibromas intervienen estos factores angiogénicos, este efecto es particularmente evidente en pacientes con complejo ET en tratamiento inmunosupresor con inhibidores de la vía m-TOR por trasplante renal, en quienes se pudo evidenciar una regresión de diferentes tumores, pudiendo ser también acreditado por nosotros sobre las lesiones que presentaba nuestra paciente^{5,8-11}.

Otro importante mecanismo de los inhibidores m-TOR es inhibir una kinasa ribosomal responsable de la traslación del ARNm, que interviene en la regulación del cre-

cimiento celular y su diferenciación hacia la conformación de tumores^{3,5}.

Los tuberomas corticales son altamente epileptógenos y, cuando a edades tempranas son refractarios al tratamiento anticomicial, predice un mayor déficit intelectual, por lo que el tratamiento con rapamicina podría cambiar la evolución de esta genodermatosis^{3,6}.

Si bien la patogénesis de las máculas hipomelanóticas es desconocido, hay estudios que muestran un número normal de melanocitos pero con pobre desarrollo dendrítico, encontrándose disminuidos en número, tamaño y función. La rapamicina contrarresta esto, aumentando la síntesis del factor de transcripción de microftalmia (MITF), implicado en la expresión génica e inducción de la melanogénesis^{4,10,12}.

El uso terapéutico de rapamicina y sus análogos para la ET se encuentra documentada en la literatura desde el año 2006, en diferentes estudios clínicos y reportes que acreditan su eficacia terapéutica en lesiones tumorales, como en el astrocitoma subependimario, el angiomiolipoma renal y en la linfangiomatosis, en los que el tamaño se redujo hasta en un 55%, así como se observó también una involución parcial de las manifestaciones cutáneas (Tabla II).

No obstante, el sirolimus aún no se encuentra aprobado por la FDA para el tratamiento de esta enfermedad, faltando estudios de investigación que establezcan su se-

Tabla II. Casos de ET tratados con Rapamicina sistémica o análogos reportados en la literatura.

Autores	Casos	Tumor blanco	Inhibidor mTOR/dosis
Franz 2006	4	Astrocitoma subependimario	Rapamicina 2-6 mg/día 20 meses
Bisler 2008	25	Linfangiomatosis	Rapamicina, 25 mg/m ² 24 meses
Krueger 2010	28	Astrocitoma subependimario	Everolimus 3 mg/m ² 6 meses Aprobado por FDA
Debora 2011	36	Angiomiolipoma renal Angiolipoma hepático Astrocitoma subependimario	Rapamicina 2 mg/día 12 meses
Cabrera López 2011	17	Angiolipoma renal Lesiones cutáneas	Rapamicina 1 mg/día 12 meses
Davies 2011	16	Angiolipoma renal Linfangiomatosis	Rapamicina 1 mg/día 24 meses
Nathan 2015	14	Linfangioleiomiomatosis Lesiones cutáneas	Rapamicina 2-7 mg/día 12 meses
Casos individuales 2006 al 2015	6	Angiomiolipoma renal Astrocitoma subependimario	Rapamicina 2-3 mg/día

guridad, eficacia clínica y dosis óptima a largo plazo. Sólo fue aprobado el everolimus en pacientes con ET para el astrocitoma subependimario y el angiomiolipoma renal^{15,8,13-15}.

Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia son las infecciones oportunistas, estomatitis, hipertriglicéridemia, diarrea, microcitosis e hipocromía, microalbuminuria y rash acneiforme^{2,8}.

Aunque existen múltiples tratamientos para mejorar la apariencia clínica de los angiofibromas faciales (curetaje, criocirugía, peelings químicos, dermoabrasión, laser, cirugía, etc.), estos tienen el inconveniente de ser poco confortables, con riesgo de formar cicatrices y resultar poco duraderos, por lo que deben repetirse a intervalos periódicos^{11,16}.

En los últimos años se han publicado casos de tratamiento de angiofibromas con rapamicina tópica 0,1% al 0,2 % y hasta el 1% en diferentes vehículos como gel, ungüento o solución, evidenciándose mejorías clínicas significativas¹⁷⁻²¹. También se han reportado resultados alentadores sobre las máculas hipomelanóticas con la consecuente repigmentación^{12,19} y sobre los fibromas subungueales, en los que se obtuvo buena respuesta a los 2 meses de seguimiento²².

► CONCLUSIÓN

La ET es una entidad poco frecuente con manifestaciones cutáneas floridas que nos permiten realizar un diagnóstico temprano, con la consiguiente detección de comorbilidades. Hasta ahora no había una alternativa terapéutica, aunque en los últimos años los inhibidores de la vía mTOR como la rapamicina, tanto tópica como sistémica, ofrecen una nueva esperanza.

Si bien carecemos de estudios a largo plazo que determinen la eficacia y seguridad de la utilización de los inhibidores m-TOR en esta genodermatosis, las experiencias publicadas hasta la fecha demuestran que es una droga segura y que favorecería la evolución y calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, una vez suspendido el tratamiento, las lesiones crecen nuevamente. Es por ello que es conveniente su indicación en etapas tempranas de la vida.

► BIBLIOGRAFÍA

- Torres, V.; Contreras, G.; Serrano, N.; Páez, M.; Guzmán, M.: Complejo de la esclerosis tuberosa, revisión de tema y presentación de caso. **Rev Asoc Colomb Dermatol** 2011; 19: 76-81.
- Oborski, M.R.; Garutti, R.A.; Carmona Cuello, L.; 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.
- Borkowska, J.; Schwartz, R.A.; Kotulska, K.; Jozwiak, S.: Tuberous sclerosis complex: tumors and tumorigenesis. **Int J Dermatol** 2011; 50: 13-20.
- Knöpfel, N.; Martín-Santiago, A.; Bauza, A.; Hervás, J.A.: Rapamicina tópica al 0,2% para el tratamiento de angiofibromas faciales y máculas hipomelanóticas en la esclerosis tuberosa. **Actas Dermosifiliogr** 2014; 105: 802-803.
- Curatolo, P.; Moavero, R.: mTOR Inhibitors in Tuberous Sclerosis Complex. **Current Neuropharmacol** 2012; 10: 404-415.
- Northrup, H.; Krueger, D.: Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. **Pediatr Neurol** 2013; 49: 243-254.
- Koenig, M.K.; Hebert, A.A.; Roberson, J.; Samuels, J.; Slopis, J.; Woerner, A.; Northrup, H.: Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex: a double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied rapamycin. **Drugs RD** 2012; 12: 121-126.
- Cabrera-López, C.; Martí, T.; Catalá, V.; Torres, F.; Mateu, S.; Vallarin, J.; Torra, R.: Assessing the effectiveness of rapamycin on angiomyolipoma in tuberous sclerosis: a two years trial. **Orphanet J Rare Dis** 2012; 7: 87.
- Rosado, C.; García-Cosmes, P.; Fraile, P.; Vázquez-Sánchez, F.: Tuberous sclerosis associated with polycystic kidney disease: effects of rapamycin after renal transplantation. **Case Rep Transplant** 2013; 2013: 397087.
- Tarasiewicz, A.; Debska-Slizieñ, A.; Konopa, J.; Zdrojewski, Z.; Rutkowski, B.: Rapamycin as a therapy of choice after renal transplantation in a patient with tuberous sclerosis complex. **Transplant Proc** 2009; 41: 3677-3682.
- Hofbauer, G.F.; Marcollo-Pini, A.; Corsenca, A.; Kistler, A.D.; French, L.E.; Wüthrich, R.P.; Serra, A.L.: The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in a patient with tuberous sclerosis. **Br J Dermatol** 2008; 159: 473-475.
- Wataya-Kaneda, M.; Tanaka, M.; Nakamura, A.; Matsumoto, S.; Katayama, I.: A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. **Arch Dermatol** 2012; 148: 138-139.
- MacKeigan, J.P.; Krueger, D.A.: Differentiating the mTOR inhibitors everolimus and sirolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex. **Neuro Oncol** 2015; 17: 1550-1559.
- Nathan N, Wang J. Improvement of tuberous sclerosis complex (TSC) skin tumors during long-term treatment with oral sirolimus. **J Am Acad Dermatol** 2015; 73: 802-808.
- Sasongko, T.H.; Ismail, N.F.; Nik Abdul Malik, N.M.; Zabidi-Hussin, Z.A.: Rapamycin and its analogues (rapalogs) for Tuberous Sclerosis Complex-associated tumors: a systematic review on non-randomized studies using meta-analysis. **Orphanet J Rare Dis** 2015; 10: 95.
- Salido, R.; Garnacho-Saucedo, G.; Cuevas-Asencio, I.; Ruano, J.; Galán-Gutiérrez, M.; Vélez, A.; Moreno-Giménez, J.C.: Sustained clinical effectiveness and favorable safety profile of topical sirolimus for tuberous sclerosis associated facial angiofibroma. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2012; 26: 1315-1318.
- Mutizwa, M.M.; Berk, D.R.; Anadkat, M.J.: Treatment of facial angiofibromas with topical application of oral rapamycin solution (1mgmL(-1)) in two patients with tuberous sclerosis. **Br J Dermatol** 2011; 165: 922-926.
- Tanaka, M.; Wataya-Kaneda, M.; Nakamura, A.; Matsumoto, S.; Katayama, I.: First left-right comparative study of topical rapamycin vs. vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex. **Br J Dermatol** 2013; 169: 1314-1318.
- Tu, J.; Foster, R.; Bint, L.; Halbert, A.: Topical rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous sclerosis: Follow up of a pilot study and promising future directions. **Australasian J Dermatol** 2014; 55: 63-69.
- DeKlotz, C.; Ogram, A.; Singh, S.; Dronavalli, S.; MacGregor, J.: Dramatic Improvement of Facial Angiofibromas in Tuberous Sclerosis with Topical Rapamycin: Optimizing a Treatment Protocol. **Arch Dermatol** 2011; 147: 1116-1117.
- 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.
- Muzic, J.; Kindle, S.; Tollefson, M.: Successful treatment of subungual fibromas of tuberous sclerosis with topical rapamycin. **JAMA Dermatol** 2014; 150: 1024-1025.