

Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), noviembre-diciembre 2024,
Volumen 8, Número 6.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i6

MANIFESTACIONES RADIOLÓGICAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LA ESCLEROSIS TUBEROSA. REPORTE DE CASO

**RADIOLOGICAL MANIFESTATIONS OF CENTRAL
NERVOUS SYSTEM ON TUBEROUS SCLEROSIS. A
CASE REPORT**

Gabriela Fernanda Claudio Pombosa
Universidad San Francisco de Quito, Ecuador

José Arturo Sosa Ruiz
Hospital Carlos Andrade Marín, Ecuador

Marlon Andrés López García
Universidad San Francisco de Quito, Ecuador

Dennis Ismael Segovia Sarango
Unidad Metropolitana Sur, Ecuador

Daniela Karina Guerrón Revelo
Universidad San Francisco de Quito, Ecuador

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i6.15178

Manifestaciones Radiológicas del Sistema Nervioso Central en la Esclerosis Tuberosa. Reporte de Caso

Gabriela Fernanda Claudio Pombosa¹gabynanditaclaudio91@gmail.com<https://orcid.org/0009-0000-4853-2661>Universidad San Francisco de Quito
Ecuador**José Arturo Sosa Ruiz**joseruiz1990@gmail.com<https://orcid.org/0000-0002-8021-2702>Hospital Carlos Andrade Marín
Ecuador**Marlon Andrés López García**malopez@estud.usfq.edu.ec<https://orcid.org/0000-0001-5886-1872>Universidad San Francisco de Quito
Ecuador**Dennis Ismael Segovia Sarango**dennis.seg143@gmail.com<https://orcid.org/0009-0009-0187-9751>Unidad Metropolitana Sur
Ecuador**Daniela Karina Guerrón Revelo**danyguerron20@gmail.com<https://orcid.org/0009-0009-2793-6320>Universidad San Francisco de Quito
Ecuador

RESUMEN

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad genética poco frecuente que se caracteriza por el riesgo de desarrollar múltiples tumores predominantemente benignos en varios órganos, lo que resulta en un aumento de la morbilidad y la mortalidad del paciente. Las manifestaciones clínicas son heterogéneas se desarrollan principalmente en la infancia por lo general antes de los 10 años de vida; representados en un 30-40% por la tríada clásica de Vogt (convulsiones, discapacidad intelectual y angiofibromas faciales). El diagnóstico se define por una serie de criterios clínicos mayores y menores, en los cuales se refleja la importancia de las pruebas de imagen como para la confirmación, vigilancia y seguimiento de esta a patología.

Palabras clave: esclerosis, tuberosa, convulsión, epilepsia

¹ Autor principal

Correspondencia: gabynanditaclaudio91@gmail.com

Radiological Manifestations of Central Nervous System on Tuberous Sclerosis. A case report

ABSTRACT

Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is a rare genetic disease which is related to the risk of developing multiple tumours in various organ systems. Even though most of them are considered benign, TSC increases patient's morbidity and mortality. Clinical manifestations are heterogenous. They develop mostly on childhood, generally before the age of 10 and are encompassed 30- 40% by the classic Vogt's triad (seizure, intellectual disabilities, and facial angiofibromas). Diagnosis is conducted by a set of clinical criteria considering major and minor features on which imaging test are relevant for the confirmation, surveillance, and the follow-up of this pathology.

Keywords: tuberous, sclerosis, seizure, epilepsy

Artículo recibido 15 octubre 2024

Aceptado para publicación: 21 noviembre 2024



INTRODUCCIÓN

El complejo de esclerosis tuberosa (TSC) o enfermedad de Bourneville, es una patología neurocutánea (facomatosis) de origen genético, hereditaria autosómica dominante (Escariz et al., 2018) (Wang et al., 2021). Puede presentarse a cualquier edad; en la infancia se manifiesta habitualmente con epilepsia, autismo y falla cardíaca, en el adulto se caracteriza por la presencia de falla renal, alteraciones pulmonares o dermatológicas. Por su carácter progresivo la expectativa de vida es de 35 años (Lacámara et al., 2021). Las pruebas de imagen permiten afianzar el diagnóstico ante la sospecha clínica de la existencia de esta enfermedad o sospechar de la misma cuando los síntomas son poco específicos; la presencia de túbers corticales, subcorticales o nódulos subependimarios, heterotopía de la sustancia blanca y astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA.) son los hallazgos clásicos del sistema nervioso central asociados con esta patología que representan las principales causas de morbilidad y mortalidad, observándolos en más del 80% de estos pacientes (Escariz et al., 2018) (Wang et al., 2021). Otros hallazgos descritos en estos individuos son los rabdomiomas cardíacos o angiomiolipomas renales (Escariz et al., 2018). La tomografía, resonancia magnética de encéfalo, ecocardiograma y ecografía renal son las técnicas de imagen seleccionadas que proporcionan una alta especificidad diagnóstica ante la sospecha clínica de esta entidad (Leiva Pomacahua et al., 2021).

METODOLOGÍA

El objetivo principal de esta revisión es examinar un caso clínico de las manifestaciones radiológicas del sistema nervioso central en la esclerosis tuberosa y proporcionar una visión integral de esta patología, abarcando aspectos clave como su epidemiología, etiología, diagnóstico por imágenes. Esta enfermedad rara y de manejo complejo requiere una comprensión detallada para optimizar la atención clínica y promover un diagnóstico oportuno.

Para lograr este propósito, se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva utilizando fuentes confiables y reconocidas en la literatura médica. Las plataformas consultadas incluyeron PubMed, SERAM, RadioGraphics, Radiology, Google Scholar y Scopus, seleccionadas por su capacidad para proporcionar acceso a investigaciones actualizadas y de alta calidad. Las referencias utilizadas fueron evaluadas cuidadosamente en función de su relevancia científica y metodológica, y se citan de acuerdo con los estándares de la normativa APA 7 para garantizar una presentación académica rigurosa y coherente.



En la primera sección de este trabajo, se ofrece una descripción general que incluye los hallazgos imagenológicos más relevantes. Se analizan tanto las características radiológicas directas como indirectas, así como las alteraciones anatómicas y fisiológicas comúnmente asociadas con esta patología. Este enfoque permite identificar los elementos diagnósticos clave y resaltar la importancia del diagnóstico diferencial para evitar tratamientos inadecuados o retrasos en la intervención. Además, se discuten las implicaciones clínicas y los desafíos asociados con el manejo de esta enfermedad, lo que subraya su relevancia en el ámbito médico.

Caso Clínico

Presentamos el caso clínico de una niña de 4 años diagnosticada de autismo hace tres años; acude a la emergencia por presentar convulsiones en racimo, aproximadamente veinte al día. Al examen físico se evidencia seis lesiones hipomelánicas en la región dorso lumbar, agarre en pinza ausente y retraso en el lenguaje en relación para la edad. Dentro de los estudios complementarios se solicitó una resonancia magnética de cerebro simple en donde se visualizó incipiente disminución del volumen cerebral y del cuerpo calloso, áreas hiperintensas subcorticales y en el centro de las circunvoluciones (gyral core) a nivel frontal, temporo-parietal y occipital bilateral las mismas que se presentan hipointensas en T1 sugestivos de túbers; en el sistema ventricular se evidenciaron lesiones nodulares subependimarias de distribución difusa. Con estos hallazgos la paciente presentó tres criterios mayores para el diagnóstico clínico definitivo de esclerosis tuberosa por lo que se procedió a su tratamiento respectivo.

DISCUSIÓN

La esclerosis tuberosa es un síndrome neurocutáneo raro que afecta a 2.000.000 personas en todo el mundo, en Latinoamérica no se ha establecido la epidemiología de esta entidad; sin embargo, un estudio realizado en Brasil determinó una incidencia de uno por 10,000 a 50,000 nacidos vivos. (Escariz et al., 2018) (Araujo-Polaina et al., 2021). Es producido por la mutación en los genes TSC1 (cr.9q34) o TSC2 (cr16p13.3). El 30% de los casos se hereda de forma autosómica dominante y el 70% son consecuencia de mutaciones espontaneas. (Lacámara et al., 2021) (Leiva Pomacahua et al., 2021) (Araujo-Polaina et al., 2021).

Se caracteriza por la disfunción de la hamartina y tuberina moléculas que conforman un complejo proteico que ayuda a regular la hiperplasia celular, lo que provoca un trastorno de la diferenciación y

proliferación celular permitiendo así la formación de tumores de estirpe neuroglial, hamartomas neuro cutáneos-retinal multisistémicos, trastorno genético subependimario con tumores de células hormiga, rabdomiomas cardíacos, angiomiolipomas renales y extrarrenales. (Escariz et al., 2018) (Leiva Pomacahua et al., 2021) (Chihi et al., 2019).

Las manifestaciones clínicas de la esclerosis tuberosa son heterogéneas dependen de la edad del paciente y se desarrollan principalmente en la infancia sin embargo al menos el 6 % de los pacientes son asintomáticos. (Leiva Pomacahua et al., 2021) (Durá & de Santos, s/f)

Los principales hallazgos clínicos en orden de frecuencia son:

Lesiones dérmicas (>90%) representadas por máculas elípticas hipopigmentadas de 1-3 mm localizadas en su mayoría en tórax y miembros, angiofibromas faciales y fibromas ungueales. Las lesiones suelen aumentar de tamaño y número en la pubertad estabilizándose posteriormente, sin presentar riesgo franco de transformación maligna. (Wang et al., 2021) (Leiva Pomacahua et al., 2021) (Fernández-Guarino et al., 2009)

Las convulsiones son la complicación neurológica más común (75-90%), seguido del retraso mental (50%), autismo, déficit de atención, hidrocefalia obstructiva y trastornos del sueño, sintomatología que tienen estrecha relación con las displasias corticales como la heteropía de la sustancia blanca y sobre todo el número de tubérculos corticales y subcorticales con afectación bilateral de los hemisferios cerebrales (Wang et al., 2021). La triada de Vogt (epilepsia, retraso mental, adenoma sebáceo) se manifiesta en menos de la tercera parte de los pacientes con esclerosis tuberosa. (Lacámara et al., 2021)

La hipoplasia del esmalte dentario, fibromas intraorales son otros signos relacionados de la esclerosis tuberosa. (Wang et al., 2021)

La compresión de la vía urinaria, dolor en flancos e hipertensión arterial refractaria son síntomas que se asocian con la presencia de anomalías renales (70-90%) como angioliomas, carcinomas y quistes renales. (Leiva Pomacahua et al., 2021)

La insuficiencia cardíaca, disfunción valvular y el síndrome de Wolff Parkinson White son complicaciones graves por la presencia de rabdomiomas cardíacos (40-60%) que son tumores benignos multifocales. (2-4-9-10)

La linfangioleiomiomatosis (30-80%) es una manifestación pulmonar de la esclerosis tuberosa (predominantemente en mujeres) que provoca disnea, tos, neumotórax, quilotórax y hemoptisis. Los hamartomas retinianos (50%) se asocian con manchas acrómicas retinianas. (Leiva Pomacahua et al., 2021)

Se ha establecido que los métodos de imagen diagnósticos de elección son la tomografía, resonancia magnética, ecocardiograma y ecografía renal. La frecuencia sugerida es la siguiente:

Resonancia magnética de cerebro: Cada 1-3 años hasta los 25 años. (Lacámara et al., 2021)

Resonancia magnética de abdomen: Cada 1-3 años. (Lacámara et al., 2021)

Ecocardiograma: Cada 1-3 años en pacientes asintomáticos hasta la regresión de los rabdomiomas comprobada. (Lacámara et al., 2021)

Tomografía de tórax de alta resolución: Cada 5-10 años en mujeres asintomáticas >18 años o cada 2-3 años en pacientes con quistes pulmonares. (Lacámara et al., 2021)

Las manifestaciones neurológicas aproximadamente se presentan en el 90% de los pacientes con esclerosis tuberosa, además es la primera causa de morbilidad y mortalidad dentro de esta patología. (Lacámara et al., 2021). Dentro de las manifestaciones del sistema nervioso central se pueden describir:

Displasia cortical: Para su valoración la prueba de imagen más indicada es la resonancia magnética. (Leiva Pomacahua et al., 2021). Entre los hallazgos se menciona:

Túbers corticales: Presentes en un 90% de los pacientes, están compuestos por elementos neuronales y gliales atípicos. Reflejan desorganización laminar cortical caracterizada por neuronas dismórficas y astrocitos de gran tamaño. (Wang et al., 2021) (Lacámara et al., 2021). Se visualizan como áreas de alteración de la intensidad a nivel cortical-subcortical, con mayor frecuencia en los lóbulos frontales seguidos de los parietales, occipitales y temporales, a nivel del cerebelo se observan en un 25% de los pacientes (Leiva Pomacahua et al., 2021) (Boronat et al., JUL/2015) (Gómez Cerdas & Vargas Morales, 2019). Los túbers corticales se mantienen estables en cuanto a su tamaño, pero su aspecto puede variar con el tiempo, observándolos progresivamente más calcificados o con una apariencia quística (Boronat et al., JUL/2015).

En la tomografía los tubérculos están hipoatenuados y en ocasiones están asociados con calcificaciones (Lacámara et al., 2021).

En la resonancia magnética, en secuencias ponderadas en T1 se observan hipointensos e hiperintensos en las imágenes ponderadas en T2 y FLAIR. Este patrón es inverso en los lactantes por el déficit de mielinización fisiológico. (Lacámara et al., 2021). Cuando presentan calcificaciones muestran defecto de señal en la secuencia de susceptibilidad magnética. (Wang et al., 2021) (Lacámara et al., 2021). El 10% de estas lesiones realzan tras la administración del medio de contraste (Lacámara et al., 2021).

Se pueden clasificar en dos tipos:

- a) Gyral Core : La lesión se sitúa en el centro de una circunvolución expandida o con corteza de dimensiones normales.
- b) Surcal island: La lesión se localiza en la sustancia blanca comprometiendo dos circunvoluciones contiguas. (Lacámara et al., 2021)

Heterotopía de la sustancia blanca (líneas de migración radial): Es consecuencia de la errónea migración de células neuronales y gliales durante el desarrollo. Es poco valorable en tomografía. Se observa como nódulos, finas bandas, focos de gliosis e hipomielinización a lo largo del camino de migración desde el ventrículo hasta la corteza cerebral con predominio frontal bilateral. (Wang et al., 2021) (Lacámara et al., 2021). En T1 es de carácter hipo - isointenso y en T2 -FLAIR hiperintenso. Es poco frecuente el realce tras la administración del medio de contraste. (Wang et al., 2021) (Lacámara et al., 2021).

Nódulos subependimarios y astrocitoma de células gigantes: Lesiones histológicamente similares, formadas por células gigantes. (Lacámara et al., 2021)

Nódulos subependimarios: Se presentan en más del 90% de pacientes con esclerosis tuberosa. Tienden a calcificarse con la edad de la persona, por esta razón la tomografía es primordial en su visualización (Wang et al., 2021) (Boronat et al., JUL/2015). Se presentan como pequeños nódulos <10 mm a lo largo de la superficie ependimaria de los ventrículos laterales; en la tomografía se evidencian como múltiples focos pequeños con calcificación densa; en la resonancia magnética en recién nacidos son hiperintensos en T1 en relación con la sustancia blanca y heterogéneos en T2/FLAIR, en adultos son iso- hiperintensos en T1 e iso-hiperintensos en T2/, FLAIR, presentan un realce variable tras la administración del medio de contraste y defecto de señal en las secuencias de susceptibilidad magnética cuando se asocia a calcificaciones. (Wang et al., 2021) (Lacámara et al., 2021) (Lee et al., 2023).

Astrocitoma de células gigantes (SEGA): Aparecen durante la niñez tardía en el 10%–15% de los pacientes con esclerosis tuberosa (Wang et al., 2021). Surgen de los nódulos subependimarios, se ubican cerca al foramen de Monro (Alfredo et al., 2022). Presentan menor grado de calcificación y son > de 10 mm de tamaño (Wang et al., 2021) (Lacámara et al., 2021). En resonancia magnética se evidencian como lesiones iso-hipointensas en T1 y de señal heterogénea o iso-hiperintensas en secuencias ponderadas en T2. Muestran intenso realce tras la administración del medio de contraste (Wang et al., 2021) (Alfredo et al., 2022). Se asocian con escaso edema cerebral y baja invasión local y a distancia, característica que permite diferenciarlo de otros tipos de astrocitomas (Lacámara et al., 2021).

Quistes aracnoideos: Se presentan en un 5% de los casos, pudiendo evidenciarse en pacientes que no presenten otro hallazgo radiológico del sistema nervioso central. (Gómez Cerdas & Vargas Morales, 2019)

El diagnóstico de esclerosis tuberosa se puede realizar basado en las características clínicas, los hallazgos genéticos o una combinación de ambos (Leiva Pomacahua et al., 2021) (Tatiana Paula Pire García, Sabela Castañeda Pérez, Lucía Ordieres-Ortega, 2023).

Existen varios criterios diagnósticos, sin embargo, los que se rigen actualmente son del Grupo Internacional de Esclerosis Tuberosa actualizado en el 2018:

Criterios genéticos: La identificación de una mutación en TSC1 o TSC2 es suficiente para realizar el diagnóstico definitivo aun así al menos el 10 al 25% de los pacientes no tienen mutación identificada en los genes TSC1 o TSC2 sin embargo esto no excluye el diagnóstico, por lo que se deben emplear los criterios clínicos. (Chihi et al., 2019) (Northrup et al., 2021)

Criterios clínicos:

Criterios mayores: >3 Angiofibromas faciales, >3 Máculas hipopigmentadas, túbers corticales o líneas de migración radial de sustancia blanca, nódulos subependimarios, hamartomas retinianos múltiples, linfangioleiomiomatosis pulmonar (*), >2 angiomiolipomas (*), rabdomiomas cardíacos, placas de Shagreen (colagenomas), >2 fibromas ungueales o periungueales, astrocitoma subependimario de células gigantes. (Escariz et al., 2018) (Lacámara et al., 2021) (Chihi et al., 2019) (Gómez Cerdas & Vargas Morales, 2019).

Criterios menores: Piqueteado del esmalte dental, hamartomas no renales, quistes renales múltiples, fibromas gingivales, manchas acrómicas retinales. (Escariz et al., 2018) (Lacámara et al., 2021) (Chihi et al., 2019) (Gómez Cerdas & Vargas Morales, 2019).

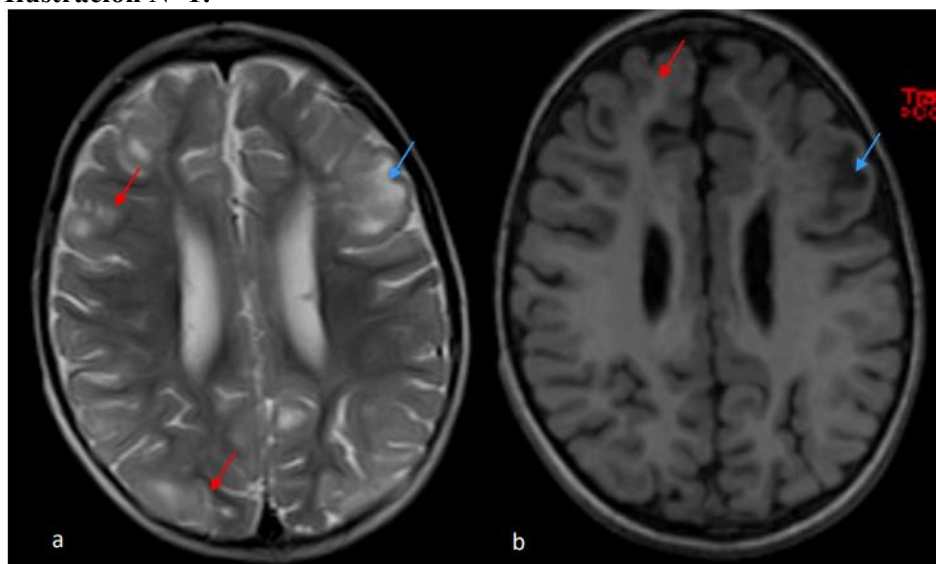
Diagnóstico definitivo clínico: 2 criterios mayores o 1 criterio mayor con ≥ 2 criterios menores. (Lacámara et al., 2021) (Chihi et al., 2019)

Diagnóstico posible clínico: 1 criterio mayor o ≥ 2 criterios menores. (Lacámara et al., 2021) (Araujo-Polaina et al., 2021) (Tatiana Paula Pire García, Sabela Castañeda Pérez, Lucía Ordieres-Ortega, 2023)

(*) *Una combinación de estos dos criterios mayores sin otros hallazgos no cumplen con el criterio de diagnóstico definitivo.* (Lacámara et al., 2021)

ILUSTRACIONES

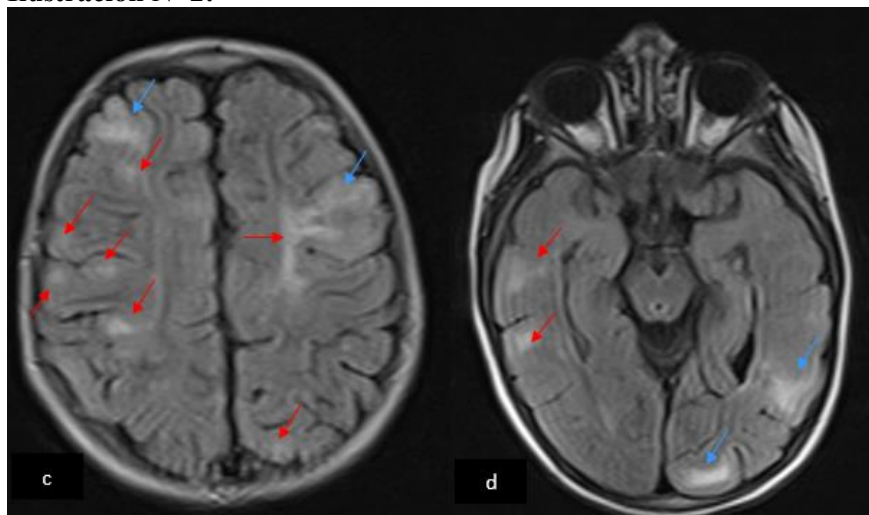
Ilustración N- 1:



Obtenido de: los autores

Descripción: Se observa incipiente disminución del volumen cerebral y del cuerpo calloso. En las secuencias de T2 y FLAIR se observaron áreas hiperintensas subcorticales y en el centro de las circunvoluciones (gyral core) a nivel frontal, temporo-parietal y occipital bilateral las mismas que se presentan hipointensas en T1 sugestivos de túbers.

Ilustración N- 2:

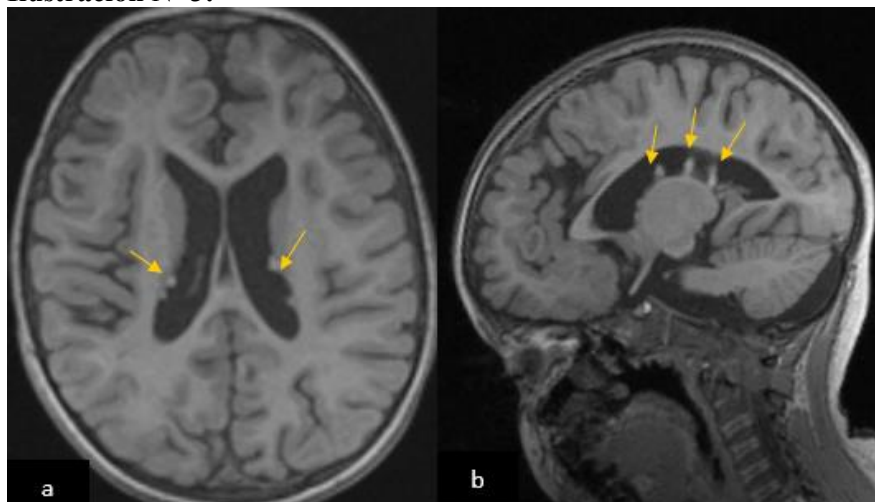


Obtenido de: los autores

Descripción: RM simple de encéfalo. **a.** Axial ponderada en T2. **b.** Axial ponderada en T1.

c-d Axial en secuencia FLAIR. Áreas focales cortico-subcorticales (flechas rojas) y en el centro de las circunvoluciones “Gyrals core” (flecha azul) de alteración en la intensidad de señal a nivel frontal, temporo-parietal bilateral y occipital izquierdo, que se muestran hiperintensas en T2 y FLAIR (a,c,d) e hipointensas en T1 (b); compatibles con túbers.

Ilustración N- 3:



Obtenido de: los autores

Descripción: RM simple de encéfalo **a.**Axial FLAIR ,**b.**Sagital FLAIR. Nódulos subependimarios subcentimétricos a lo largo de la superficie endimaria de los ventrículos laterales, hiperintensos en relación con la corteza adyacente (a-b flechas amarillas).

CONCLUSIÓN

La esclerosis tuberosa es una anomalía congénita rara con compromiso multiorgánico, en donde las manifestaciones cutáneas y neurológicas son las más comunes siendo esta última la que presenta mayor relación con la morbilidad y mortalidad del paciente, por ello es fundamental que el radiólogo conozca y se familiarice con los hallazgos radiológicos asociados con el fin que el paciente reciba un adecuado tratamiento oportuno al igual que un seguimiento continuo. En el presente reporte de caso clínico constatamos que la resonancia magnética nos brindó información fundamental para establecer un diagnóstico clínico definitivo.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Fuente de financiamiento: Recursos propios.

Comité de Ética: Es una presentación de caso, no requiere de autorización de comité de ética.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Escariz, L. I., Víctor, M. C., Mederos, K., Dorien, S. S., Belén, A. V. M., Escariz, L. I., Víctor, M. C., Mederos, K., Dorien, S. S., & Belén, A. V. M. (s. f.). *ESCLEROSIS TUBEROSA: a PROPÓSITO DE UN CASO*. http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2528-79072018000300044
2. Wang, M. X., Segaran, N., Bhalla, S., Pickhardt, P. J., Lubner, M. G., Katabathina, V. S., & Ganeshan, D. (2021). Tuberous sclerosis: current Update. *Radiographics*, 41(7), 1992-2010. <https://doi.org/10.1148/rg.2021210103>
3. Lacámara, S. L. S., Lorente, S. M. C., Caballero, S. L. M., Campo, S. R. N., Arranz, S. E. Á., & Peribáñez, D. M. J. G. (2021, 18 mayo). *MANIFESTACIONES RADIOLÓGICAS DE LA ESCLEROSIS TUBEROSA*. <https://piper.espacioseram.com/index.php/seram/article/view/4508>
4. Pomacahua, D. B. o. L., Tello, D. Q., Sánchez, P. P., Soto, F. D. G., Cejudo, D. C. L., & Ruiz, A. P. (2021, 18 mayo). *Esclerosis tuberosa: Hallazgos inhabituales de una enfermedad rara y papel del radiólogo en el tratamiento de complicaciones*. <https://piper.espacioseram.com/index.php/seram/article/view/4465>



5. Araujo-Polaina, A. F., Espinosa-García, E. T., Andrea-Cubides, P., Martínez-Córdoba, N., & García-Martín, D. (2021). Esclerosis tuberosa: hallazgos clínicos e imagenológicos en una serie de pacientes pediátricos colombianos. *Revista Mexicana de Pediatría*, 88(1), 10-17. <https://doi.org/10.35366/99413>
6. Chihi, M., Gembruch, O., Oppong, M. D., Chen, B., Dinger, T. F., Barthel, L., Pierscianek, D., Wrede, K. H., Özkan, N., Sure, U., & Jabbarli, R. (2019). Intracranial aneurysms in patients with tuberous sclerosis complex: a systematic review. *Journal Of Neurosurgery Pediatrics*, 24(2), 174-183. <https://doi.org/10.3171/2019.2.peds18661>
7. Smeyers Durá P, De Santos MT. Complejo de esclerosis tuberosa. *Protoc diagn ter pediatri*. 2022;1:353-359
8. Fernández-Guarino, M., Boixeda, P., Anaya, M., Belmar, P., & Jaén, P. (2009). Esclerosis tuberosa. Hallazgos clínicos en 67 pacientes. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 100(7), 596-601. [https://doi.org/10.1016/s0001-7310\(09\)71907-6](https://doi.org/10.1016/s0001-7310(09)71907-6)
9. Lee, M. H., Lubner, M. G., Kennedy, T. A., Ross, A., Gegios, A., Mellnick, V., Bhalla, S., Buehler, D., & Pickhardt, P. J. (2023). Multimodality Imaging of Hamartomas: Interactive Case-based Approach. *Radiographics*, 43(4). <https://doi.org/10.1148/rg.220127>
10. Monteiro, T., Garrido, C., Pina, S., Chorão, R., Carrilho, I., Figueiroa, S., Santos, M., & Temudo, T. (2014). Esclerosis tuberosa: caracterización clínica e intento de correlación fenotipo/genotipo. *Anales de Pediatría*, 81(5), 289-296. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.03.022>
11. Boronat, S., Sábado, C., & Vendrell, T. (JUL/2015). Complejo esclerosis tuberosa (Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP), Ed.). GT-CSGP. https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Cpg/es/ComplejoEsclerosisTuberosa_ES-es_CPG_ORPHA805.pdf
12. Cerdas, M. T. G., & Morales, J. A. V. (2019). Esclerosis tuberosa. *Revista Medica Sinergia*, 4(3), 21-37. <https://doi.org/10.31434/rms.v4i3.182>

13. Alfredo Cerisola, Lucía Cibils, María Eugenia Chaibún, Virginia Pedemonte, Melania Rosas. (2022a). Complejo de esclerosis tuberosa: diagnóstico y tratamiento actual. ISSN 1669-910. www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol82-22/s3/71s3.pdf
14. García, T. P. P., Pérez, S. C., & Ordieres-Ortega, L. (2023). Esclerosis tuberosa. *Galicla Clínica*, 84(3), 24. <https://doi.org/10.22546/70/4081>
15. Northrup, H., Aronow, M. E., Bebin, E. M., Bissler, J., Darling, T. N., De Vries, P. J., Frost, M. D., Fuchs, Z., Gosnell, E. S., Gupta, N., Jansen, A. C., Jóźwiak, S., Kingswood, J. C., Knilans, T. K., McCormack, F. X., Pounders, A., Roberds, S. L., Rodriguez-Buritica, D. F., Roth, J., . . . Young, L. (2021). Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatric Neurology*, 123, 50-66. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011>