



Esclerosi tuberosa en la infància. Revisió de 64 pacients.

P. PEREZ OLARTE, I. FABREGUES ALADREN, M. RAURICH BOETTIGER, A. VERNET MORI, E. FERNÁNDEZ ALVAREZ

Hospital Infantil Sant Joan de Déu. Barcelona.

RESUM

L'esclerosi tuberosa (ET) o malaltia de Bourneville presenta una àmplia variabilitat en la seva expressivitat clínica. Hem fet una revisió dels nens amb aquest diagnòstic (64 en total) atesos en el Servei de Neurologia de l'Hospital Infantil de St. Joan de Déu de Barcelona. L'objectiu d'aquest estudi retrospectiu és precisar la incidència i les característiques dels aspectes genètics, clínics i radiològics, i comparar-los amb els d'altres sèries similars. Els resultats més remarcables són: una incidència molt elevada de taques hipocròmiques (superior al 95 %) i de calcificacions periventriculars en la TAC cerebral (al voltant del 70 %) i la troballa, en sis nens, d'imatges corticals de baixa densitat en la TAC que traduirien lesions patològiques no clarament definides fins ara. Destaquem les troballes en la TAC cerebral que han donat noves perspectives en el coneixement d'aquesta malaltia. Una millor coneixença d'aquest procés permetrà un diagnòstic precoç i possibilitarà així una atenció i un consell genètic primerencs. Paraules clau: Esclerosi tuberosa. Malaltia de Bourneville. Facomatosis.

RESUMEN

La esclerosi tuberosa (ET) o enfermedad de Bourneville presenta una amplia variabilidad en su expresividad clínica. Hemos efectuado una revisión de los niños con este diagnóstico (64 en total) atendidos en el Servicio de Neurología del Hospital Infantil de S. Juan de Dios de Barcelona. El objetivo de este estudio retrospectivo es precisar la incidencia y características de los aspectos genéticos, clínicos y radiológicos, y compararlos con los de otras series similares. Los resultados más sobresalientes son: una elevada incidencia de manchas hipocrómicas cutáneas (superior al 95 %) y de calcificaciones periventriculares en la TAC cerebral (alrededor del 70 %), y el hallazgo, en seis niños, de imágenes corticales de baja densidad en la TAC que traducirían lesiones patológicas aún no claramente definidas. Destacamos los hallazgos en la TAC cerebral, que han dado nuevas perspectivas para el conocimiento de esta enfermedad. Conocer mejor este proceso permitirá un diagnóstico precoz y éste a su vez una atención y consejo genético precoces. Palabras clave: Esclerosi tuberosa. Enfermedad de Bourneville. Facomatosis.

SUMMARY

Tuberous sclerosis or Bourneville disease has a great variability of its clinical expressivity. We have made a revision on children with that diagnosis (64 in total) attended at the Neurology Service on Children Hospital of S. Juan de Dios at Barcelona. The objective of this retrospective study is to pinpoint the incidence and characteristics of genetics, clinical and radiological aspects, and to compare them with other series. The most notable results have been: a very high incidence of hypochromic spots (above 95%) and periventricular calcifications in the cerebral Scanner (70% approx.), and the finding, in six children, of cortical images of low density in the Scanner which would express pathological lesions not clearly definite yet. We emphasize the cerebral Scanner findings that have given new perspectives in the knowledge of that disease. A better knowledge of that disease shall permit an early diagnosis that is the basis of an early intervention and genetic advice.

Key words: Tuberous sclerosis. Bourneville's disease. Phakomatosis.



INTRODUCCIÓ

Aquest treball amplia l'estudi efectuat sobre aquesta malaltia pel Servei de Neurologia de l'Hospital Infantil de Sant Joan de Déu de Barcelona l'any 78.¹ L'esclerosi tuberosa és una malaltia hereditària de transmissió autosòmica dominant amb penetrància variable i un alt índex de noves mutacions. Etiopatogènicament s'ha implicat un mecanisme que s'iniciaria en la diferenciació cel·lular amb manifesta predilecció per a les estructures derivades de l'ectoderm i en menor grau del mesoderm i condicionaria la presència d'uns focus de teixit hamartomatosos indiferenciat i amb potencial neoplàstic. Les malformacions a còrtex cerebral consisteixen en una alteració múltiple i focal de l'orientació i distribució neuronals amb marcada gliosi i presència de cèl·lules gegants. Aquests canvis serien deguts a una alteració de la migració cel·lular i organització neuronals.² A nivell clínic destaquen els signes cutanis (adenoma sebaci, taques hipocròmiques, "peau de chagrin", fibroma subungueal) i neurològics (epilèpsia, retardament mental). L'afectació retiniana (facomes) es considera important per a la confirmació diagnòstica. En els últims anys s'ha destacat el valor de les taques hipocròmiques (TH) com un signe precoç i molt suggestiu d'aquesta malaltia. Els treballs de Gold³, Fitzpatrick⁴ i Debard-Richardet⁵ són les primeres aportacions en aquest sentit. L'objectiu d'aquesta comunicació és presentar les característiques clíniques i genètiques, i també les troballes radiològiques fonamentalment de la T.A.C. cerebral.

MATERIAL I MÈTODE

La nostra casuística consta de 64 observacions (40 nens i 24 nenes) que pertanyen a 62 famílies estudiades i seguides en el Servei de Neurologia de l'Hospital Infantil de St. Joan de Déu de Barcelona, durant un període de 12 anys. La diferència en les proporcions d'ambedós sexes és estadísticament significativa (prova chi quadrat, $p < 0,05$).

L'edat mitjana a la primera visita en el nostre servei és de 5 anys, i varia entre 10 dies y 16 anys. El temps de seguiment és inferior a l'any en 28 malalts, i entre 1 i 6 anys en 26 i superior a 6 anys en 10 nens. Els criteris diagnòstics utilitzats s'exposen en la Taula núm. I. La recollida de dades s'ha fet revisant les històries clíniques dels malalts que complien els criteris diagnòstics.

RESULTATS

A) Antecedents familiars

Són negatius en 15 observacions i positius en 19 i es consideren poc estudiats en els 30 malalts restants. Els familiars del 19 malalts formen un grup de 23 persones també afectades, que segons parentesc es distribueixen en: 10 progenitors (6 mares i 4 pares), 6 germans (4 d'ells inclosos a la sèrie), 2 avis i 5 familiars més llunyans. Els familiars ascendents tendien a tenir manifestacions clíniques més lleus que els nostres malalts. Entre aquests destaquen 3 progenitors que únicament presentaven múltiples taques hipocròmiques típiques d'esclerosi tuberosa, mentre els seus fills tenien formes clíniques greus amb retardament mental. La nostra casuística inclou 2 bessons amb clínica greu superponible, i uns altres dos germans amb manifestacions diferents. El germà gran, diagnosticat en estudiar el seu germà, presentava únicament TH i retardament mental lleu. L'altre, un any més jove, tenia un quadre complet amb retardament mental greu.



TAULA I. Criteris diagnòstics

LLISTAT A

1. Adenoma sebaci
2. Taques hipocròmiques
3. "Peau de chagrin"
4. Fibroma subungueal
5. Tuberositat cortical
6. Hamartoma subependimari
7. Hamartoma retinià

LLISTAT B

1. Adenoma sebaci
2. Taques hipocròmiques (3 elements com a mínim)
3. "Peau de chagrin"
4. Fibroma subunguial
5. Tumor renal múltiple
6. Rabdomioma cardíac
7. Astrocitoma gegant-cel·lular
8. Parent immediat amb diagnòstic d'esclerosi tuberosa
9. Hamartoma retinià.

LLISTAT C

1. Retardament mental
2. Epilèpsia
3. Calcificacions periventriculars.

DIAGNÒSTIC POSITIU AMB QUALSEVOL DE LES POSSIBILITAT SEGÜENTS:

1. Una condició del llistat A amb confirmació anatomo-patològica d'esclerosi tuberosa.
2. Dues condicions del llistat B.
3. Una condició del llistat B i una condició del llistat C.

TAULA II. Motius de consulta

Convulsions (espasmes infantils inclosos)	43 casos
Espasmes infantils	7 casos
Retard psicomotor o mental	14 casos
Signes d'hipertensió intracranial	3 casos
Fracàs escolar	2 casos
Troballa oftalmològica	3 casos
Transtorns de caràcter	2 casos
Hemiparèsia	3 casos
Lesió cutània	1 cas
Masses abdominals	1 cas
Completar estudi	4 casos

(Diversos casos amb més d'un motiu de consulta)



TAULA III.
Manifestacions cutànies

Taques hipocròmiques (3 elements com a mínim)	62 observacions
Adenoma sebaci	30 observacions
Taques "café amb llet"	15 observacions
"Peau de Chagrin"	8 observacions
Fibromes subunguals	2 observacions

B) Motiu de consulta

Els motius de consulta es recullen en la Taula II. Els més freqüents van ésser les convulsions (43 observacions) i el retardament psicomotor o mental (14 observacions). Alguns malalts varen consultar per motius múltiples.

C) Manifestacions clíniques

a) Cutànies:

En la Taula III es resumeix aquest aspecte. En les fotografies 1 a 4 podem veure alguns exemples de les troballes dermatològiques més característiques. Les manifestacions cutànies més freqüents són les taques hipocròmiques (TH) i l'adenoma sebaci. A la gràfica núm. 1 es detalla l'edat de detecció de l'adenoma sebaci. Les TH es detecten majorment en el moment de fer l'exploració inicial i suposem que estan ja presents en els primer mesos de vida.

b) Neurològiques:

1. Epilèpsia: Dels 64 nens, 52 varen presentar crisis epilèptiques en algun moment de la seva evolució. En la Taula IV hem sintetitzat els diferents tipus de crisis recollides i la seva freqüència. L'edat d'inici de l'epilèpsia es representa a la gràfica núm. 2.

Com hem reflectit, 25 nens varen presentar síndrome de West. En 21 aquest va ser el tipus inicial de manifestació epilèptica i en els 4 restants s'havien precedit per un altre tipus de crisi. L'evolució posterior dels nens amb síndrome de West, relacionada amb l'epilèpsia, s'esquematitza en la Taula V. El desenvolupament psicomotor podia considerar-se normal en 4 dels 25 nens, encara que només en 1 hi havia un temps de seguiment prou llarg (4 anys). Les crisis en la síndrome de West varen començar sempre durant el primer any de vida, entre el 2 i 12 mesos.

2. Desenvolupament psicomotor o mental: En 63 nens es va poder avaluar aquesta dada. Els resultats es sintetitzen en la Taula VI. La relació entre epilèpsia i retardament mental es resumeix en les Taules VII i VIII. Tres nens presentaven trets de tipus autista.

3. Tumor cerebral: Quatre malalts varen presentar tumor cerebral. En tots ells es tractava d'un astrocitoma gegant-cel·lular subependimari i amb diferents graus de protusió intraventricular. En tres observacions es localitzava adjacent al foramen de Monro i en la quarta ocupava la cavitat frontal d'un ventricle lateral.

c) Viscerals:

Es va detectar tumor renal en 6 de les 33 observacions estudiades en aquest sentit. En 5 d'aquests 6 nens el diagnòstic es va fer mitjançant pielografia intravenosa. Amb aquesta

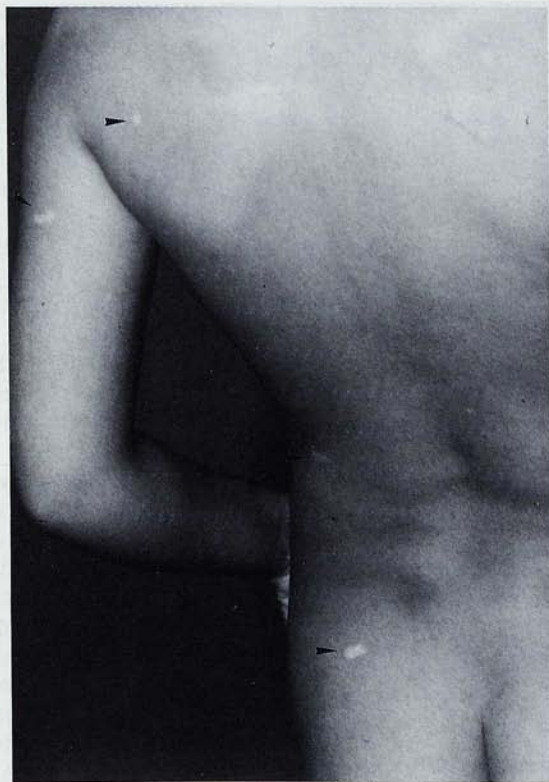


Fig. 1. Lesions cutànies del tipus "taque hipocròmiques" (TH).

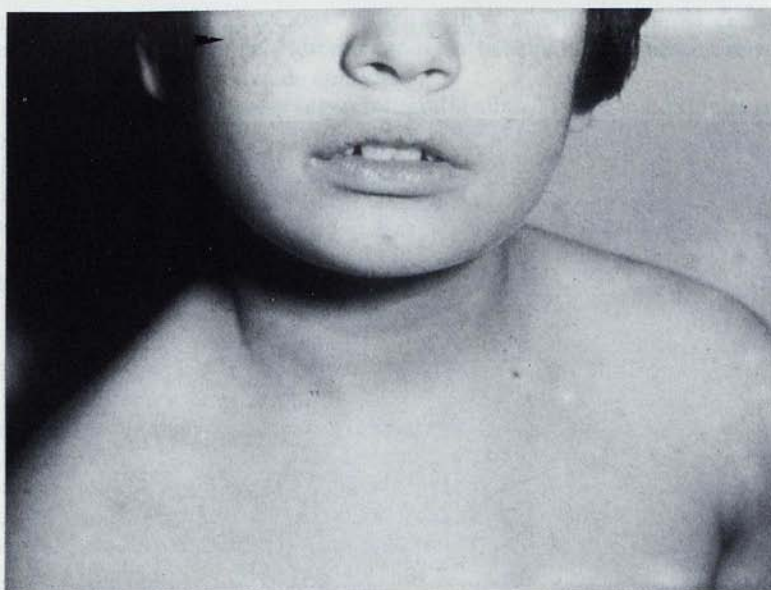


Fig. 2. Adenoma sebaci.



Fig. 3. "Peau de chagrin". Generalment es troba a la zona lumbo-sacra.



Fig. 4. Fibroma subungual.



tècnica és difícil diferenciar entre un angiomiolipoma (lesió renal més freqüent a l'esclerosi tuberosa) y el ronyó poliquístic tipus adult o bé una combinació d'ambdós. En el sisé cas es va sospitar clínicament en trobar-se unes masses abdominals. El diagnòstic necròptic va ser ronyó poliquístic amb àrees hamartomatoses. Es va detectar patologia cardíaca en 5 dels 34 malalts investigats. Quatre representaven trastorns del ritme en el E.C.G. i en un altre es trobà un hamartoma intramiocàrdic a l'estudi necròptic. El fons d'ull s'estudià en 24 malalts i es van trobar facomes ritinians en 8. Es van investigar possibles lesions òssies en 20 malalts. En 2 es varen trobar lesions quístiques a les falanges de les mans. No s'ha trobat afectació pulmonar en cap malalt.

D) Troballes radiològiques

Es va practicar RX de crani a 57 pacients i es va observar algun tipus d'alteració en 19. En 13 observacions consistien en calcificacions i en les 6 restants es tractava de troballes inespecífiques com esclerosi de vores suturàries, àrees d'esclerosi a calota o diàstasi de sutures secundària a hipertensió endocranial.

En 46 nens es va practicar tomografia axial computaritzada (TAC) cerebral. En la Taula IX es resumeixen les seves troballes. L'edat de detecció de les calcificacions està en relació al moment en què es practicà l'estudi. En el cas més precoç, les calcificacions periventriculars es van detectar als 3 mesos d'edat. En 8 pacients van ser objectivades dins del primer any de vida. Aquestes calcificacions periventriculars són múltiples, de petita mida i situades generalment sobre les parets laterals dels ventricles laterals (vegeu fotografia núm. 5). Les calcificacions parenquimatoses (vegeu fotografia núm. 6), úniques o múltiples, es localitzen a la zona còrtico-subcortical i poden ser de mida superior a les anteriors. No hem localitzat calcificacions a tronc cerebral. Com a característica general, les calcificacions no es modifiquen amb l'administració de contrast. A la majoria de casos únicament disposen d'un únic estudi tomogràfic. Això impossibilita la valoració evolutiva de les lesions en aquests pacients. Hem objectivat un augment de la mida de calcificacions parenquimatoses en un cas, augment del nombre de calcificacions periventriculars en un altre i aparició d'aquest darrer tipus de lesió entre els 8 mesos i 4 anys en estudis tomogràfics múltiples en un tercer pacient.

La hidrocefàlia, en 3 observacions, estava sempre associada a tumor cerebral. Les característiques tomogràfiques dels tumors varen ser la seva major mida en relació a les calcificacions i la captació positiva de contrast.

Les àrees hipodenses corticals (vegeu fotografia núm. 7) no es modifiquen amb l'administració de contrast. Són de mida variable, múltiples i bilaterals, excepte en un cas en què era única. La seva localització és sempre cortical i es van detectar entre el 8 mesos i 8 anys d'edat. En una nena en què les hipodensitats es varen apreciar als 3 anys d'edat, no es visualitzaven en una TAC als 5 mesos.

El nivell mental dels nens amb TAC normal seguia una distribució similar a la del conjunt de 64 pacients.

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

L'esclerosi tuberosa és una malaltia relativament freqüent a la nostra població. El reconeixement diagnòstic de la forma completa no presenta gran dificultats. L'existència de formes poc simptomàtiques fa difícil el diagnòstic en alguns pacients.

A la nostra sèrie observem una major freqüència de barons afectes, dada també destacada per altres autors.⁶⁻¹¹ Altres treballs troben proporcions similars entre el dos sexes.^{12, 13}

La major part d'autors situen la freqüència de pacients amb antecedents familiars positius entre el 15 i el 40 %.^{7, 9, 14, 15} Aquesta proporció augmenta a mesura que l'estudi dels

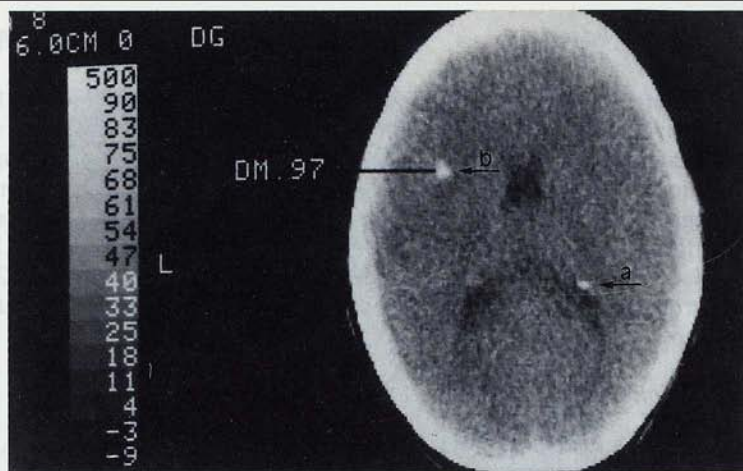


Fig. 5. Calcificacions periventriculars a la TAc cerebral.

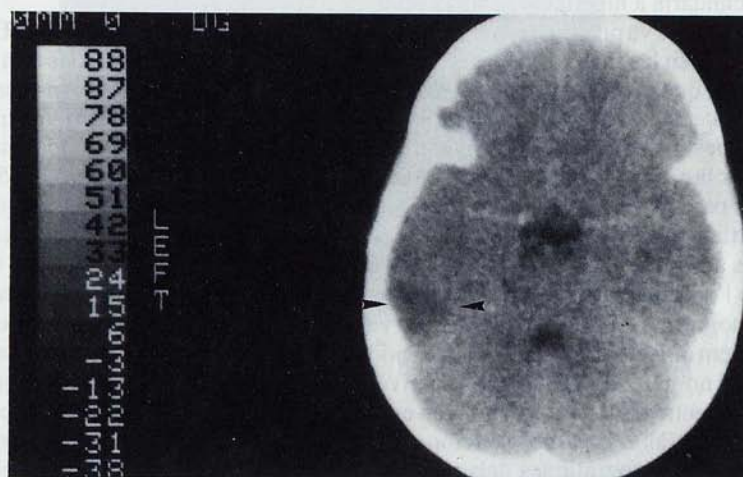


Fig. 6. (a) Calcificació periventricular. (b) Calcificació parenquimatosa.



Fig. 7. Àrea cortical de baixa densitat.



familiars és més complet. Cassidy i cols.¹⁶ detecten signes de la malaltia en completar i aprofundir les exploracions en 4 pares considerats prèviament sans. Fleury i cols.¹⁷ amb un protocol complet (examen neurològic, dermatològic, oftalmològic i TAC cerebral) d'estudi familiar detecten un 44% d'antecedents positius. En el nostre estudi detectem 19 casos familiars entre 34 pacients amb estudi familiar complet. La possibilitat de donar un consell genètic fa important investigar la malaltia en altres membres de la família. El polimorfisme d'aquesta entitat en membres de la mateixa família, observada per nosaltres i altres autors⁸ pot plantejar dubtes diagnòstics. Alguns treballs assenyalen l'examen dermatològic amb làmpara de Wood, la TAC cerebral i l'exploració renal com les proves més fiables.^{18, 19}

Com a motiu de consulta destaquen les convulsions i el retard mental. És important efectuar un estudi cutani curiós a tot malalt epilèptic, especialment si es tracta d'una síndrome de West.²⁰⁻²²

El signe dermatològic més freqüent en la nostra casuística han estat les taques hipocròmiques (en 62 dels 64 pacients). Des dels primers treballs de Gold i cols.³ i Fitzpatrick i cols.⁴ confirmats per Debard-Richardet,⁵ la freqüència d'aquest signe s'ha anat incrementant en les sèries posteriors.^{6-8, 10, 12, 13, 14, 23 i 24} especialment quan els malalts són examinats amb llum ultravioleta.^{7, 25} Possiblement la seva freqüència es situï al voltant del 90%. Això fa que se les hagi de considerar com el signe cutani més important d'aquesta malaltia a la infància i que pot trobar-se des del naixement.

La freqüència de l'altre signe dermatològic bàsic de la malaltia, l'adenoma sebaci, depèn de la distribució d'edats de la mostra considerada. En el nostre estudi hem observat que entre els 3 i 6 anys se situa l'edat més probable per detectar aquest signe per primera vegada. D'altres autors descriuen dades similars.^{7, 8, 10, 11, 26}

Les altres manifestacions cutànies són menys freqüents a les edats pediàtriques. No obstant això, la seva presència pot portar a confirmar el diagnòstic.

La manifestació neurològica més freqüent és l'epilèpsia. L'observem en un 81% del nostres malalts, xifra similar a la trobada per altres autors.^{6-10, 12-15, 24, 26, 27} El tipus més freqüent ha estat la síndrome de West. El percentatge d'esclerosi tuberosa en la síndrome de West oscil·la entre el 0,5 i el 25% segons diferents autors.^{3, 20, 22, 27, 28} En tot nen amb aquesta síndrome cal plantejar la possibilitat d'una esclerosi tuberosa.

A la nostra sèrie 18 nens seguien un desenvolupament psicomotor normal i 45 tenien un retardament evolutiu de diferents graus. Aquestes xifres coincideixen amb altres sèries.^{6, 7, 9, 11, 12, 13, 15, 24, 27} on el retardament mental se situa entre el 56 i el 88%. A diferència d'altres revisions,^{7, 12, 13, 24, 27} hem trobat malalts amb retardament i sense crisis. No hem trobat diferències significatives entre els nens amb o sense epilèpsia en relació al dèficit intel·lectual. L'inici de l'epilèpsia durant el primer any de vida és, tal com assenyalen altres autors,^{8, 13, 24} un signe de mal pronòstic pel que fa al desenvolupament intel·lectual. La relació epilèpsia-retardament mental coincideix amb la referida per altres autors.^{29, 30}

Hi ha poques referències de les manifestacions cerebel·loses en aquesta malaltia. Van Bogaert i cols.³¹ descriuen 3 malalts amb atàxia i extenses lesions anatòmiques al cerebel. Altres autors^{7, 32, 33} han comunicat pacients sense síndrome cerebel·losa i extenses calcificacions al cerebel. A la nostra sèrie hem detectat tres pacients amb troballes similars. Pensem que la síndrome cerebel·losa pot ser una manifestació més, encara que poc freqüent, de l'esclerosi tuberosa, sense que pugui demostrar-se una clara correlació clínicopatològica.

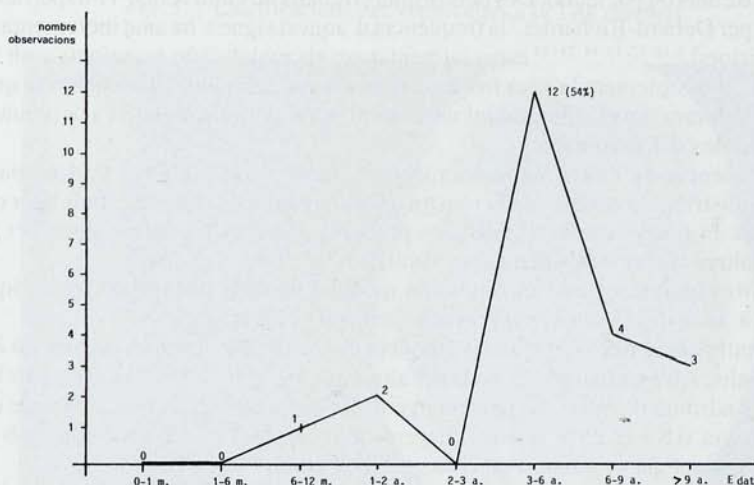
Vàrem trobar facomes retinians en 8 dels 44 malalts estudiats. Aquest signe se situava entre el 4 i el 53%^{8, 10, 11, 12, 14, 26}, cosa que depèn de les edats de la mostra estudiada.

La T.A.C. cerebral s'ha revelat una prova bàsica per a la detecció de patologia cerebral. A la nostra sèrie va ésser patològica en 37 nens sobre un total de 46 estudiats. Això representa un 80%, xifra similar al 87% de la sèrie de Gómez.⁷ Igual que altres autors^{7, 27, 34, 35} hem objectivat la superioritat de la TAC sobre la RX de crani per a la detecció de calcificacions intracranials. En 21 observacions amb RX de crani normal vàrem trobar calcificacions intracranials en la TAC. La troballa més freqüent a la TAC són les petites calcificacions

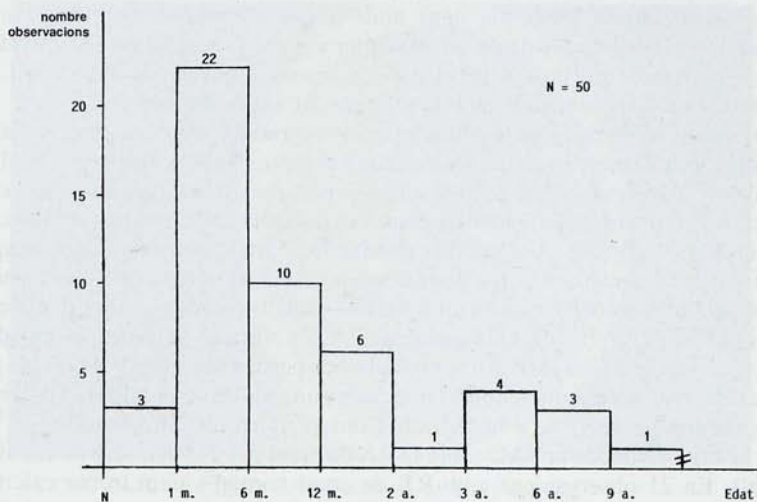
periventriculars (69% del total estudiat). Aquestes lesions, com ja s'ha mencionat en altres comunicacions³⁶, constitueixen una troballa molt suggestiva d'esclerosi tuberosa. La seva freqüència a les diferents sèries se situa entre el 75 i el 100%.

Volem destacar les imatges corticals de baix valor d'atenuació o hipodenses en la TAC ja que el seu coneixement és recent i escasses les seves descripcions.³⁷⁻⁴¹ Per part nostra les hem trobades en 6 pacients i associades sempre a calcificacions periventriculars. La naturalesa patològica d'aquestes lesions encara no està clarament definida: teixit heterotòpic, mielinització defectuosa o lisencefàlia focal. La seva interpretació és distinta segons l'autor considerat. L'evolució d'aquestes lesions en la TAC, en dos dels nostres pacients, no concorda amb altres comunicacions^{40,41} on es refereix l'absència d'activitat o progressió.

GRAFICA NUM 1. — EDAT DE DETECCIÓ DE L'ADENOMA SEBACI



GRAFICA NUM 2. — EDAT D'INICI DE L'EPILEPSIA





Sí que coincidim en l'absència de modificacions d'aquestes lesions després de l'administració de contrast.

Con altres autors pensem que la TAC cerebral ha significat un avanç notable en el coneixement d'aquesta malaltia i la seva pràctica, especialment en casos oligosimptomàtics o per a l'estudi de familiars (consell genètic) es ja gairebé imprescindible. Scotti i cols.⁴² subratllen la importància de practicar una TAC cerebral amb contrast per detectar neoplàsies ocultes.

No tenim experiència en la utilització de ressonància nuclear magnètica (RNM) en aquesta malaltia. Com altres autors^{40, 41} pensem que serà el mètode millor per reconèixer i avaluar les lesions hipodenses, i permetrà aprofundir en el coneixement patogènic de l'esclerosi tuberosa.

TAULA IV
Manifestacions epilèptiques

Crisis generalitzades	51 observacions
— Espasmes en flexió	25 observacions
— Crisis tònico-clòniques generalitzades	17 observacions
— Crisis mioclòniques	6 observacions
(espasmes en flexió exclosos)	
— Crisis atòniques	12 observacions
— Crisis tòniques	18 observacions
— Crisis d'absències	13 observacions
Crisis parcials	19 observacions
Epilèpsia present en 52 del total de 64 pacients	
Alguns nens presentaven més d'un tipus de crisis	

TAULA V
Evolució posterior dels nens amb síndrome de West en relació a l'epilèpsia

ESPASMES INFANTILS 25 observacions			
SENSE CRISIS POSTERIORIS		AMB CRISIS POSTERIORIS	
Seguiment inferior a 2 anys	Seguiment superior a 2 anys	Iniciades abans de l'any dels espasmes	Iniciades després de l'any dels espasmes
3 observacions	1 observació	17 observacions	4 observacions



TAULA VI
Desenvolupament psicomotor - mental

Desenvolupament normal	18 observacions
Retardament lleu	9 observacions
Retardament mitjà	9 observacions
Retardament sever	10 observacions
Retardament indeterminat	17 observacions
Total	63 observacions

TAULA VII
Correlació entre epilèpsia i retardament mental

	amb epilèpsia	sense epilèpsia
amb retardament mental	6	12
sense retardament mental	6	39

No diferència significativa (prova chi-cuadrat)

TAULAVIII
Correlació entre retardament mental i edat d'inici de l'epilèpsia

	sense retardament mental	amb retardament mental
crisis iniciades en el primer any	4	30
crisis iniciades a partir del segon any de vida	8	9

Diferència probablement significativa ($p < 0,05$)



TAULA IX

Resultats de la TAC cerebral

Troballes a la TAC cerebral	Nombre casos
Normal	9
Patològic	37
Calcificacions periventriculars	32
Calcificacions parenquimatoses	12
Calcificacions cerebel·loses	3
Signes d'atròfia cerebral	8
Àrees corticals de baixa densitat	6
Tumor cerebral	3
Hidrocefàlia activa	3
Malformació cerebral	1

BIBLIOGRAFIA

1. Fabregues, I. Fernández Alvarez, E. Pineda M.: Esclerosis tuberosa en la infancia: estudio de 26 casos. *Med. clín.* 1978, 71: 249-257.
2. Ferrer J; Fabregues, I.; Coll J.; Ribalta, T.; Rives, A.: Tubes sclerosis: A Golgi study of cortical tuber. *Clin. Neuropathol.*, 1984, 3: 47-51.
3. Gold, A.P.; Freeman; J.M. Depigmented nevi: the earliest sign of tuberous sclerosis. *Pediatrics*, 1965, 35: 1003-1005.
4. Fitzpatrick, T.B.; Szabo, J.; Yoshiaki, H.; Simone, A.A.; Reed, W.B.; Greenberg, M.H.: White leaf-shaped macules: earliest visible sign of tuberous sclerosis. *Arch. Derm.*, 1968, 98: 1-6.
5. Debard, A.; Richardet, J.M.: Les phacomatoses dans l'enfance; aspects pratiques. *Journées Parisiennes de Pédiatrie*. Ed. Flammarion, París. 1976: 133.
6. Pampiglione, G.; Moynahan, J.: The tuberous sclerosis syndrome: Clinical and EEG studies in 100 children. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 1976, 39: 666-673.
7. Gomez, M.R.: Tuberous sclerosis. Raven Press. New York, 1979.
8. Ponsot, G.; Lyon, G.: La sclérose tubéreuse de Bourneville: étude clinique et génétique de 59 observations chez l'enfant. *Arch. Franç. Pediatr.*, 1977, 34: 9-22.
9. Nevin, N.C.; Pearce, W.G.: Diagnostic and genetical aspects of tuberous sclerosis. *J. Med. Genet.*, 1968, 5: 273-280.
10. Arpa-Gutierrez, J.; Pascual-Castroviejo, I.: Esclerosis tuberosa en la infancia. Estudio de 26 observaciones. *An. Esp. Pediatr.*, 1973, 6: 289-308.
11. Pou Serradell, A.: Aspectos etiológicos de la hipsarritmia. Esclerosis tuberosa de Bourneville. II Congreso Nacional de Neurología. Ponencia sobre facomatosis. Edit: II Congreso Nac. Neurología Saragossa, 1973: 17-65.
12. Lagos, J.C.; Gomez, M. R.: Tuberous sclerosis: Reappraisal of a clinical entity. *Proc. Mayo Clin.*, 1967, 42, 26-49.
13. Monaghan, H.P.; Krafchik, B.R.; MacGregor, D.L.; Fitz, C.R.: Tuberous sclerosis complex in children. *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135: 912-917.
14. Zaremba, J.: Tuberous sclerosis: A clinical and genetical investigation. *J. Ment. Defic. Res.*, 1968, 12: 63-80.
15. Fitz, C.R.; Harwood-Nash, D.C.F.; Thompson, J.R.: Neuroradiology of tuberous sclerosis in children. *Radiology*, 1974, 110: 635-642.
16. Cassidy, S.B.; Pagon, R.A.; Pepin, M.; Blumhagen, J.D.: Family studies in Tuberous Sclerosis. Evaluation of Apparently unaffected parents. *JAMA*, 1983, 249: 1302-1304.
17. Fleury, P.; Groot, W.P.; Delleman, J.W.; Verbeeten, B.; Frankenmolen-wit-Kiezwicz, I.M.: Tuberous sclerosis: The incidence of sporadic cases versus familial cases. *Brain Dev.*, 1980, 2: 107-117.
18. Frijia, J.; Larde, D.; Belloir, C.; Botto, H.; Martin, N.; Vasile, N.: Computed Tomography Diagnosis of Renal Angiomyolipoma. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1980, 4: 843-846.

19. Totty, W.G.; McGlennan, B.L.; Melson, G.L.; Patel, R.: Relative Value of Computed Tomography and Ultrasonography in the Assessment of Renal Angiomyolipoma. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1981, 5: 173-178.
20. Aicardi, J.; Goutierres, F.; Arnaud, M.B.; Thieffry, S.: Sclérose tubéreuse de Bourneville et spasmes en flexión du nourrisson. *Ann. Pediatr.*, 1986, 50: 770-777.
21. Roth, J.C.; Epstein, C.J.: Infantile spasms and hypopigmented macules. Early manifestations of tuberous sclerosis. *Arch. Neurol.*, 1971, 25: 547-551.
22. Foix, A.; Pindinelli, A.C.; Berardi, R.: Early signs of tuberous sclerosis in infancy and childhood. *Helv. paediat. Acta*, 1973, 28: 313-321.
23. Hurwitz, S.; Braveman, I.M.: White spots in tuberous sclerosis. *J. Pediatr.*, 1970, 77: 587-594.
24. Maky, Y.; Enomoto, T.; Maruyama, H.; Mekama, K.: Computed tomography in tuberous sclerosis - with special reference to relation between clinical manifestations and CT findings. *Brain Dev.*, 1979, 1: 38-48.
25. Sybert, V.P.; Hall, J.G.: Inheritance of tuberous sclerosis. *Lancet*, 1979, 1 (8119): 783.
26. Bunday, S.; Evans, K.: Tuberous sclerosis: a genetic study. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 1969, 32: 591-603.
27. Pou Serradell, A.; Pascual, J.; Ugarte, A.; Florensa, R.; Soler, L.: A study of 14 cases of Bourneville's tuberous sclerosis. *Rev. Neurol.*, 1979, 135: 693-703.
28. Pampiglione, G.; Pugh, E.: Infantile spasms and subsequent appearance of tuberous sclerosis syndrome. *Lancet*, 1975, 2: 1046.
29. Alliez, J.; Moutin, P.: L'évolution de l'intelligence chez les sujets atteints de phacomatoses cérébrales. Deuxième Colloque International sur les malformations congénitales de l'encéphale. Les phacomatoses cérébrales. Paris, S.P.E.I., 1963: 307-329.
30. Donegani, J.; Grattarola, F.R.; Wildi, E.: Tuberous sclerosis, Bourneville disease. *Handbook of Neurology*. Tomo 14. North Holland Pub. Com., Amsterdam, 1972: 340.
31. Van Bogaert, L.; Paillas, J.E.; Berard Padier; Payan, H.: Etude sur la sclérose tubéreuse de Bourneville à forme cérébelleuse. *Rev. Neurol.*, 1958, 98: 673-689.
32. Teplick, G.J.; Haskin, M.E.: Diagnóstico radilógico. Edit. Interamericana, México. 1972: 98.
33. Schafer, J.A.; Bruce, O.B.; Norman, D.: Cerebellar calcifications in tuberous sclerosis. *Arch. Neurol.*, 1975, 32: 642-643.
34. Martin, G.I.; Kaiserman, D.; Liegler, D.; Amorosi, E.D.; Nadel, H.: Computer-assisted cranial tomography in early diagnosis of tuberous sclerosis. *JAMA*, 1976, 235: 2323-2324.
35. Lee, B.C.; Gawler, J.: Tuberous sclerosis. Comparison of computer tomography and conventional neuroradiology. *Radiology*, 1978, 127: 403-407.
36. Gomez, M.R.; Mellinger, J.F.; Reese, D.F.: The use of computerized axial tomography in the diagnosis of tuberous sclerosis. *Mayo Clin. Proc.*, 1975, 50: 553-556.
37. Kuhlendahl, H.D.; Gros Selbeck, G.; Doose, H.; Klinge, H.; Jensen, H.P.: Cranial computer-tomography in children with tuberous sclerosis. *Neuropädiatrie*, 1977, 8: 325-332.
38. Probst, F.P.; Erasmie, U.; Nergardh, A.; Brun, A.: CT appearances of brain lesions in tuberous sclerosis and their morphological basis. *Ann. Radiol.*, 1979, 22: 171-183.
39. Garrick, R.; Gomez, M.R.; Houser, O.W.: Demyelination of the brain in tuberous sclerosis. Computed tomography evidence. *Mayo Clin. Proc.*, 1979, 54: 685-689.
40. McLaurin, R.L.; Towbin, R.B.: Tuberous sclerosis: Diagnostic and Surgical Considerations. *Pediat. Neurosci.*, 1985-86, 12: 43-48.
41. Curatolo, P.; Cusmai, R.; Pruna, D.: Tuberous Sclerosis: Diagnostic and Prognostic Problems. *Pediat. Neurosci.*, 1985-86, 12: 123-125.
42. Scotti, L.N.; Bartoletti, S.C.; Bosenbaum, A.; Ackerman, M.I.: The value of CT in genetic counseling in tuberous sclerosis. *Pediatr. Radiol.*, 1980, 9: 1-4.