

Esclerosis Tuberosa. Su repercusión en la cavidad Bucal

Presentación de dos casos clínicos

Dra. Graciela Trevellini¹, Dr. Alexis Vacca¹, Dra. Carmen Gonzalez¹, Dra. Andrea Salvatore¹, Dr. Fernando Motz¹, Dra. Verónica Keochgerian^{1,2}.

Resumen

Se comunican dos casos de Esclerosis Tuberosa asistidos en la Unidad de Salud Bucal de Instituto del Niño y Adolescente del Uruguay (INAU). Se trata de una enfermedad de carácter genético transmitida de padres a hijos en forma autosómica dominante, aunque un alto porcentaje de casos corresponden a nuevas mutaciones. Actualmente se prefiere denominarla Complejo de Esclerosis Tuberosa por su repercusión multisistémica que también incluye a la cavidad bucal.

Muchos de los pacientes manifiestan la tríada diagnóstica de Vogt: epilepsia, retardo mental y angiofibromas faciales.

Existen formas leves, moderadas y severas. Las formas leves cursan con inteligencia normal pudiendo pasar desapercibidas. En las formas severas la calidad de vida es mala y raramente llegan a la edad adulta.

Las manifestaciones clínicas bucales más frecuentes son las alteraciones del esmalte dentario y los crecimientos fibromatosos en la mucosa bucal. Los dos casos presentes expresan alguna de estas alteraciones, particularmente se destaca hipoplasia del esmalte e hipomineralización. Esta última alteración no ha sido referida en la bibliografía internacional disponible.

Palabras clave: Enfermedad de Bourneville, Epiloia, Facomatosis, Síndrome autosómico dominante, Crecimientos hamartomatosos, Tríada de Vogt, Hipoplasia del esmalte, fibromas mucosos.

Abstract

Two new cases of severe Tuberous Sclerosis in children attended at the Oral Health Unit, Uruguayan National Institute for the Child (INAU) are reported. It is mainly an autosomal dominant transmitted congenital anomaly, with a high percentage of new identified mutations. Known as Tuberous Sclerosis Complex (TSC) due to multiple organ involvement, it also includes the oral cavity. Most patients have all three diagnostic Vogt's triad: epilepsy, mental impairment and facial angiofibromas, with mild, moderate and severe variants of the disease. Mild cases have normal intelligence level, and may be underdiagnosed. On the other hand severe variants have a bad quality of life; as a matter of fact, few patients will reach adult life. Dental enamel defects and oral mucosal fibromas are frequent associated oral lesions. Present cases show some of these alterations, particularly enamel hypoplasia and hypomineralization. The last one was not actually referred in the international literature disposable.

Key Words: Bourneville Disease, Epiloia, Phakomatosis, Autosomical dominant syndrome, Hamartomatous growth, Vogt's Triad, Enamel hypoplasia, Mucosal fibromas.

¹ Odontólogos del Equipo de la Unidad de Salud Bucal de INAU que asiste pacientes discapacitados.

² Prof. Agregada de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la UDELAR. Encargada de la Dirección, Unidad de Salud Bucal de INAU.

Introducción

La Esclerosis Tuberosa es una anomalía congénita del desarrollo embrionario de naturaleza genética, que se caracteriza por la aparición de crecimientos benignos de tipo hamartomatoso en diferentes sitios de la economía. Es transmitida en forma autosómica dominante, aunque 60 a 70 % de los casos son producidos por mutaciones genéticas esporádicas (1,2); por esta razón algunos casos no son familiares.

El defecto ha sido mapeado en los cromosomas 9 y 16. Los genes implicados son el TSC2, alterado en el 80-90% de los pacientes y el TSC1 en el 5-10% (3). En condiciones normales estos genes actúan como potentes reguladores negativos del crecimiento; codifican dos proteínas, la hamartina y la tuberina que intervienen en la proliferación, migración y crecimiento celular. Su mutación lleva a formas de crecimiento celular aberrante y disrupción de la migración normal de las células. Esto ha determinado que los genes TSC1 y TSC2 sean catalogados como genes supresores tumorales (4).

El diagnóstico temprano de esta condición es poco probable debido a que los signos clínicos presentes en el momento del nacimiento son sutiles; con el desarrollo del individuo se expresan diferentes tipos de alteraciones, por lo cual la enfermedad pasa desapercibida por años. En aquellos pacientes con signos más severos el diagnóstico se realiza alrededor de los 8 años y en los casos leves, con inteligencia normal, el diagnóstico puede postergarse hasta edades más avanzadas o nunca realizarse (5).

La Esclerosis Tuberosa es una enfermedad conocida desde mucho tiempo atrás. La primera comunicación fue una breve descripción clínica realizada en 1862 por von Recklinghausen. En 1880 Bourneville le dio el nombre de "Esclerosis tuberosa de las circunvoluciones cerebrales" tomando en cuenta los crecimientos semejantes a tubérculos que halló en el cerebro de una joven de 15 años con retardo mental.

En 1911 Sherlock sugirió llamarle Epiloia considerando dos de sus posibles manifestaciones clínicas: epilepsia y retardo mental o anoia (6,7);

hasta la fecha esta denominación ha tenido poca aceptación en la comunidad médica.

Roach en 1992 sugirió llamarle "Complejo de esclerosis tuberosa" (CET) por su presentación multisistémica (7). Esta terminología es la más aceptada actualmente; los órganos más frecuentemente afectados son: cerebro, piel, retina, riñón, corazón, pulmón, testículo, hígado y tiroides. En cambio el sistema nervioso periférico, músculo esquelético y glándula pineal, nunca se ven involucrados (5).

Pringle, un dermatólogo de origen escocés, describió las lesiones cutáneas faciales del CET y las catalogó, erróneamente, como adenomas sebáceos. Estas lesiones son morfológicamente angiofibromas; las glándulas sebáceas acompañan en forma pasiva a estos crecimientos. La descripción de Pringle ha determinado que también se la denomine enfermedad de Bourneville- Pringle (8).

El Complejo de Esclerosis Tuberosa forma parte de las facomatosis, anomalías del desarrollo genéticamente determinadas, con potencial evolutivo variable, susceptibles de originar tumores o hamartomas, especialmente del sistema nervioso (8).

También es incluido dentro de los síndromes neurocutáneos o neurocrinopatías debido a las alteraciones cutáneas presentes (8).

En el año 1908 Vogt describió la clásica tríada clínica de esta enfermedad: epilepsia, retraso mental y angiofibromas faciales que se distribuyen en las mejillas, mentón y alrededor de la nariz, a veces en forma de alas de mariposa (8,9). En aquellos pacientes que presentan esta tríada el diagnóstico es sencillo. Sin embargo en los pacientes con expresión clínica sutil se hace dificultoso catalogarla. Por esta razón recientemente un comité de expertos estableció nuevos criterios (cuadro) para el diagnóstico de esta enfermedad (6,10).

Si bien el complejo de esclerosis tuberosa es una entidad patológica multisistémica rara, sus manifestaciones en el territorio orofacial jerarquizan su importancia para la profesión odontológica.

El objetivo de este trabajo es presentar dos casos clínicos de Esclerosis Tuberosa severa tratados odontológicamente en la Unidad de Salud Bucal de INAU (Instituto del Niño y Adolescente del Uruguay). En ambos casos la expresión fenotípica

de la enfermedad es variada y tienen repercusiones patológicas en la cavidad bucal.

Caso clínico 1

Paciente de género femenino de 24 años con diagnóstico de Esclerosis Tuberosa realizado a los 5 años de edad. Aparentemente sin antecedentes familiares de la enfermedad; a pesar de la sugerencia médica los padres nunca concurren a realizarse el estudio genético correspondiente.



Foto 1. Angiofibromas faciales dispuestos en “alas de mariposa”.

A los cinco meses de vida, la paciente comenzó con crisis convulsivas. El estudio electroencefalográfico mostró actividad epileptógena, en un principio focal y luego generalizada. Entre los 10 y 19 meses se trató con ACTH para regularizar estas crisis. Sin ningún otro signo clínico hasta ese momento, se le diagnosticó psicosis infantil. Más adelante se evidenció retardo mental severo.



Foto 2. Esmalte hipomineralizado; piezas 45 y 46 con bandas horizontales amarillentas.

Recién a los cinco años comenzaron a aparecer los angiofibromas faciales que contribuyeron al diagnóstico definitivo. Estos angiofibromas presentan tamaño y color variables que varía del rosa al amarillo; las lesiones de mayor tamaño se ubican en el surco nasogeniano y en el mentón (foto 1). En estos primeros años de vida se expresaron, además, otras lesiones como mancha hipocrómica en el muslo derecho y facoma retiniano que no afectó la visión central.

A los seis años las alteraciones en el comportamiento fueron notorias, con episodios de agresividad y conductas autistas.

Debido al aumento de la presión intracraneana se le realizó TAC (tomografía axial computarizada) de cráneo que mostró calcificaciones gruesas subependimarias y proceso tumoral intraventricular extendido hasta casi la totalidad del tercer ventrículo. Se realizó intervención quirúrgica con resección parcial del tumor intraventricular; el diagnóstico anatómico patológico fue de astrocitoma de células gigantes.

La RNM (resonancia nuclear magnética) de control mostró aumento de la masa tumoral que determinó la realización de dos intervenciones más, una a los 13 y otra a los 19 años. Actualmente la paciente tiene dos derivaciones ventrículo-peritoneales (izquierda y derecha) debido a la hidrocefalia y al crecimiento tumoral persistente.

También existen alteraciones en la marcha.



Foto 3. Fositas puntiformes adamantinas teñidas con colorante azul. Compárese con la foto de la izquierda, sin aplicación de colorante no se visualizan las fositas.

El examen de la cavidad bucal destaca alteracio-

nes en el color del esmalte de las piezas dentarias 15,11, 21, 22, 23, 35, 36, 46, 45. Estas alteraciones corresponden a manchas con formas redondeadas blanquecinas o bandas amarillentas o marrones (foto 2). También discretas fositas hipoplásicas ubicadas en cara vestibular de los dientes 14, 13, 12, 25, 32, 42, 45. Las lesiones de ambos tipos se ubican de la mitad de la corona hacia el borde incisal (foto 3).

Caso clínico 2

Paciente de género femenino, de 16 años con Esclerosis Tuberosa, sin antecedentes familiares de la enfermedad. Su padre tiene mancha hipopigmentada tipo helechito en miembro superior izquierdo y en muslo, sin ningún otro signo a destacar. Los padres no accedieron a realizarse el examen genético.



Foto 4. Cicatriz residual por eliminación de angiofibromas faciales.

La paciente mostró a los dos meses y medio de edad manchas hipocrómicas en la piel del tronco y miembros.

Tuvo episodios esporádicos de alteración de la conciencia, sin pérdida de conocimiento y convulsiones clónicas en miembros superior e inferior derechos. Se le medicó con anticonvulsivantes y se realizaron diversos estudios tales como: electroencefalograma, ecocardiograma y TAC de cráneo. El EEG (electroencefalograma) evidenció actividad epileptógena con trazado hipsarrítmico. La TAC muestra áreas hipodensas en el lóbulo temporal derecho a nivel córtico-subcortical y zona calcificada subependimaria en el techo y pa-

red del ventrículo lateral izquierdo.



Foto 5. Hiperplasia gingival en zona molar ocasionada por medicación anticonvulsivante.

El ecocardiograma fue normal.

A los cuatro años el examen visual mostró sufrimiento en ambas vías ópticas, más notorio en la izquierda. Otras manifestaciones fueron retardo mental y marcha inestable.

A los seis años comienzan a aparecer lesiones cutáneas faciales ubicadas en la frente, zona periorcular, perinasal, mejillas y mentón. También se hicieron notorias placas en forma de piel de naranja en muslo derecho. Estas lesiones orientaron al diagnóstico de Esclerosis Tuberosa.

A medida que pasaron los años las lesiones faciales se hicieron cada vez más notorias y de color rojo vinoso. La lesiones perinasales crecieron y limitaron la respiración normal. Debieron ser eliminadas quirúrgicamente y dejaron cicatriz residual (foto 4).

A los 13 años se le detecta una tumoración renal derecha con diagnóstico de angiomiolipoma.

La cavidad bucal presenta crecimientos gingivales de tipo firme, rosado, superficie lisa, localizados en la hemiarcada inferior izquierda, que cubren las caras vestibulares de los molares y otro crecimiento independiente del anterior ubicado en zona incisiva (foto 5).

Discusión

El CET constituye un síndrome poco frecuente. Carece de predilección por grupo étnico o género y tiene expresiones fenotípicas variadas.

Su prevalencia es incierta; se ha establecido que

| Características primarias | Características secundarias |
|--|--|
| Angiofibromas faciales o placa frontal Fibromas ungueales múltiples o periungueales no traumáticos Manchas hipomelánicas (más de 3) Placas de piel de naranja Hamartomas nodulares múltiples retinianos Tuberosidades corticales Nódulos subependimarios Astrocitoma subependimario a células gigantes Rabdomioma cardíaco, único o múltiple Linfangiomatosis pulmonar Angiomolipoma renal | Fositas múltiples en esmalte dentario <u>Pólipos rectales hamartomatosos</u> Quistes óseos Tractos migratorios en la sustancia blanca cerebral Fibromas gingivales <u>Hamartoma no renal</u> Placa acrómica en la retina Lesiones cutáneas en confeti <u>Quistes renales múltiples</u> |
| Dos criterios mayores o uno mayor con dos menores: - ET definida Un criterio mayor y un criterio menor: - ET probable Un solo criterio mayor o dos criterios menores: - ET posible | |
| <p><i>Los criterios subrayados requieren estudio histopatológico para su confirmación.</i></p> <p><i>Los quistes óseos requieren confirmación radiográfica.</i></p> | |

una de cada 23.000 a 170.000 personas padecen CET (11). En Estados Unidos se estima que hay 25.000-40.000 individuos afectados y cerca de 1 a 2 millones en todo el mundo (7). Hoy día se acepta que cada 6000 nacidos vivos uno puede padecer CET (3,7). En el Uruguay no se cuenta con datos oficiales de prevalencia, por lo cual se toman en cuenta los datos internacionales.

En este trabajo se presentan dos casos clínicos de Esclerosis Tuberosa severa, en adolescentes mujeres que manifiestan clínicamente la tríada diagnóstica de Vogt: crisis convulsivas, retardo mental y angiofibromas faciales.

Las crisis convulsivas se dan en el 60 al 98% de los pacientes afectados (5, 8,12).

Al igual que en los dos casos presentes, constituyen el problema neurológico más importante y suelen ser la primera causa de consulta médica debido a su expresión temprana en la vida (8,12).

El retraso mental se observa en 45 a 60% de los pacientes y puede variar de mínimo a profundo. En instituciones americanas para personas con retardo mental el porcentaje del CET es de 0.1 a

0.5%; en instituciones europeas se detecta una frecuencia semejante: 0.6 a 0.7% (9).

Las crisis convulsivas no controladas influyen directamente en el mayor deterioro intelectual. Estas crisis tienen estrecha relación con la presencia de tuberosidades corticales cerebrales. El número y situación de estas lesiones juega importante papel en el desarrollo de las crisis convulsivas que, si no se controlan, causan disrupción cerebral y déficit intelectual importante (13). Las tuberosidades corticales pueden detectarse en el feto, estar al nacimiento y calcificarse en los primeros meses o años de vida.

Otro tipo de lesiones del SNC son los nódulos subependimarios que corresponden microscópicamente a astrocitomas a células gigantes. Estos son asintomáticos, aunque en 8% de los pacientes su crecimiento genera presión intracraneana por obturación de la foramina de Monro (7).

Para el diagnóstico precoz de las lesiones del Sistema Nervioso Central es de gran utilidad la Tomografía Computarizada (TC) que detecta las calcificaciones y los nódulos periventriculares presentes

en los primeros meses de vida e incluso al nacer. Cuando se completa la mielinización cerebral (a partir de los 16 a 18 meses), estos nódulos también pueden ser diagnosticados con Resonancia Nuclear Magnética (RNM).

El tercer elemento de la tríada son los angiofibromas cutáneos. Su expresión fenotípica determina el diagnóstico definitivo del CET, como ocurrió en estos casos.

La clásica tríada diagnóstica se observa en la mitad de los pacientes con CET (6). Sin embargo otro grupo de afectados manifiestan otras alteraciones clínicas (tabla).

En la piel se pueden ver máculas hipomelanóticas con diversos contornos o en forma de hojas de fresno, parches rugosos con aspecto de piel de naranja (parche de Shagreen), fibromas ungueales o periungueales múltiples y placas fibrosas atricóticas en el cuero cabelludo que generalmente están rodeadas de mechones de cabello blanco y fino (12).

En un tercio de los pacientes se encuentran angiomiolipomas renales (14), alteraciones de tipo hamartomatoso constituidas por tejido maduro, vasos de paredes gruesas y fascículos irregulares de músculo liso. Son lesiones benignas que no adquieren grandes tamaños, pueden ser únicas o múltiples, a veces bilaterales, más prevalentes en el género femenino y frecuentemente asociadas a quistes. La paciente N° 2 presenta una tumoración renal derecha con este diagnóstico.

La ubicación extrarrenal de estas lesiones es excepcional. Otras localizaciones son: hígado, peritoneo, pared abdominal, útero, orofaringe, parótida, cavidad nasal y piel. Existen comunicaciones de su hallazgo dentro de la cavidad bucal, lengua, paladar y mejilla (14, 15, 16).

Los pacientes con Esclerosis Tuberosa suelen manifestar trastornos en la conducta, signos de autismo, déficit de atención, hiperactividad, trastornos de agresividad y ansiedad (17). De las dos pacientes de este trabajo los trastornos en la conducta se hacen notorios en el caso N°1. La madre relata que se han ido agudizando con los años.

En 50 a 64% de los pacientes se observan rabdomiomas cardíacos únicos o múltiples, casi siempre asintomáticos. No se observan en los dos presentes casos.

Los defectos oculares se dan en 57% de los afectados (12). Se detectan hamartomas retinianos, defectos en la pigmentación y manchones blancos sin pigmentación del iris.

La mayoría de los hamartomas retinianos son asintomáticos pero hay pacientes que manifiestan déficit visual o pérdida de la visión ocasionada por su crecimiento. Los dos casos presentes tienen alteraciones visuales.

Un capítulo muy especial para el odontólogo es el que se refiere a la repercusión del CET en la cavidad bucal. Se estima que 11 a 56% de los individuos afectados presentan alguna alteración en esta área (2). Las manifestaciones clínicas más frecuentes se observan en la mucosa bucal y en las estructuras dentarias, aunque también se han descrito tumores de los maxilares (18), asimetría facial, úvula bífida, retraso en la erupción dentaria, hiperostosis alveolar, labio fisurado y paladar hendido (8).

Las lesiones más notorias de la mucosa bucal son crecimientos múltiples nodulares, asintomáticos, rojo amarillentos o rosados, morfológicamente diagnosticados como angiofibromas. Afectan la encía, labios, dorso de la lengua y paladar, variando de tamaño según la edad del paciente y la severidad de la afección. También se observan otros crecimientos gingivales relacionados a la medicación anticonvulsivante; éstos se ubican preferentemente en el sector gingival anterior involucrando a la papila interdental. Son clínicamente de aspecto homogéneo, se agravan con la presencia de placa microbiana y abarcan varias piezas dentarias. Se estima que la prevalencia total de las fibromatosis es de 46% (19). En ninguno de estos casos se manifestaron crecimientos nodulares, en cambio la paciente N° 2 muestra agrandamiento gingival en un amplio sector de la encía ocasionado por la medicación anticonvulsivante (foto 5).

Otra importante manifestación clínica bucal son las alteraciones del esmalte.

En las coronas dentarias de ambas denticiones se presentan zonas hipoplásicas múltiples, no simétricas, en forma de pequeñas fositas o pequeñas depresiones crateriformes (20). Fueron descritas por primera vez por Hoff y col. en 1975 (9) quien las clasificó en tres tipos: pequeños defectos de 4 micrones de diámetro, indentaciones de 60 mi-

crones de diámetro y estructuras tipo cráter de 100 micrones (9). En su estudio encontró un promedio de tres fositas por cara dentaria. Russell analizó la dentición temporaria de afectados con CET y halló un alto porcentaje de esas fositas hipoplásicas en la superficie vestibular de incisivos y caninos (21). Sin embargo son menos notorias que en la dentición permanente (20).

Cuando las lesiones adamantinas son puntiformes pueden no ser visibles clínicamente. Mlynarczyk utiliza un colorante, el de revelado de placa microbiana, para ponerlas en evidencia (20). En el caso N° 1 las fositas se visualizaron claramente cuando se colorearon (foto 5). En esta paciente también se observan áreas hipomineralizadas en forma de bandas horizontales blanquecinas, amarillentas o amarronadas que recuerdan al esmalte veteado de la fluorosis (foto 2).

Las comunicaciones científicas que tratan las lesiones del esmalte en pacientes con CET, describen fundamentalmente las hipoplasias. Las hipomineralizaciones adamantinas, tal cual se presentan en la paciente N° 1 no fueron descritas. Cabe aclarar que del interrogatorio a la madre no surge consumo excesivo de flúor. Además su patrón de distribución en dientes no simétricos alejan la hipótesis de una fluorosis asociada.

Hoff (9) considera que en la Esclerosis Tuberosa la amelogénesis está alterada desde sus etapas más tempranas. La existencia de ameloblastos no funcionantes explica este defecto clínico que será más o menos severo según la cantidad de ameloblastos inactivos.

Las áreas de menor mineralización de la paciente N° 1 demuestran que durante el desarrollo dentario, además de la aposición de la matriz, también puede estar afectada la mineralización en forma independiente.

En conclusión se presentan dos casos de Esclerosis Tuberosa que aparentemente corresponden a nuevas mutaciones. El padre de la paciente N° 2 tiene una alteración cutánea sugestiva de esta enfermedad, que no ha podido ser corroborada aún por la falta de estudios genéticos. La confirmación diagnóstica es de vital importancia ya que su reconocimiento puede advertir a los progenitores que tienen alta probabilidad de transmitir el gen anormal a su descendencia. Esta probabilidad se

estima en un 50%(7).

Por otra parte las manifestaciones clínicas bucales del CET pueden ser orientadoras hacia un diagnóstico definitivo, sobre todo en aquellos casos en los que la enfermedad ha pasado desapercibida por su expresión fenotípica leve. El odontólogo debe estar alerta ante la presentación de alteraciones adamantinas estructurales de desarrollo desordenadas, que no siguen un patrón de distribución simétrico. Por lo tanto la profesión odontológica puede jugar un importante papel en el diagnóstico definitivo del CET.

Bibliografía

1. Rosser T, Panigrahy A, McClintock W . The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review. *Sem. Pediatr. Neurol.* 2006; 13(1): 27-36.
2. López E, Escovich L, Vigna A. Esclerosis tuberosa: presentación de un caso clínico con manifestaciones estomatológicas. *Med. Oral* 2003; 8(2):122-28.
3. Rendtorff ND, Bjerregaard B, Frödin M, Kjaerregaard S., Hove H, Skovby F. Analysis of 65 tuberous sclerosis complex (TSC) patients by TSC2 DGGE, TSC1/TSC2 MLPA, and TSC1 long-range PCR sequencing, and report of 28 novel mutations. *Hum. Mutat.* 2005; 26 (4):374-83.
4. Gan B, Yoo Y, Guan JL. Association of focal adhesion kinase with tuberous sclerosis complex 2 in the regulation of s6 kinase activation and cell growth. *J. Biol. Chem.* 2006; 281(49):37321-29.
5. Serrano JM, García Ramirez R, Sanchez Vaca G, García Hernandez A. Esclerosis tuberosa. Informe de 4 casos. *Rev. Med Inst. Mex. Seg. Soc.* [publicación electrónica] 2003; 41(6): 517-519. [Fecha de acceso: 16.04.08] <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2003/im036j.pdf>
6. Arora V, Nijjar JS, Singh J, Sadhu PS. Tuberous sclerosis--a multi system disease. *Indian J. Pediatr.* 2008; 75(1): 77-9.
7. Velazco MC, Chavez OJL. Esclerosis tuberosa. Presentación de un caso y revisión de la literatura *Rev. Mex. Med. Fis . Rehab.* [publicación

- electrónica] 2001; 13(3):89-98. [Fecha de acceso: 7.4.08] <http://www.medigraphic.com/pdfs/fisica/mf-2001/mf013e.pdf>
8. López JL, Rodríguez E, Marques MS, Fines-tres F. Esclerosis tuberosa y manifestaciones orales: caso clínico. *Med. Oral Pat. Oral Cir. Bucal* 2004; 9: 216-23.
 9. Hoff M, van Grunsven MF, Jongebloed WL, Gravenmade EJ. Enamel defects associated with tuberous sclerosis: a clinical and scanning-electron-microscope study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1975; 40(2): 261-69.
 10. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. La esclerosis tuberosa [publicación electrónica]. Bethesda: NINDS, 2006. NIH publication N° 04-1846s [Fecha de acceso: 7.4.08] URL: [//espanol.ninds.nih.gov/trastornos/esclerosis_tuberosa.htm](http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/esclerosis_tuberosa.htm)
 11. Harrison MG, O'Neill ID, Chadwick BL. Odontogenic myxoma in an adolescent with tuberous sclerosis. *J. Oral Pathol. Med.* 1997; 26(7): 339-41.
 12. Fleury JE, Deboets D, Maffre N, Auclair-Assaad C, Brocheriou C, Soulie A. Manifestations muqueuses buccales de la sclérose tubéreuse de Bourneville. A propos de 3 cas. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* 1984; 85(5): 375-82.
 13. Winterkorn EB, Pulsifer MB, Thiele EA. Cognitive prognosis of patients with tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2007; 68(1): 62-64.
 14. Piattelli A, Fioroni M, Rubini C, Fiera E. Angiomyolipoma of the palate. Report of a case. *Oral Oncology* 2001; 37(3): 323-25.
 15. Foschini MP, Corti B, DaCol M, Cenzi M, Zanella F, Barbazza R. Angiomyolipoma of the parotid gland : a case report. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1999; 87(6): 738-41.
 16. Ide F, Shimoyama T, Horie N. Angiomyolipomatous hamartoma of the tongue. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod* 1998; 85(5):581-4
 17. Wong V. Study of the relationship between tuberous sclerosis complex and autistic disorder. *J. Child Neurol.* 2006; 21(3): 199-204.
 18. Miyamoto Y, Satomura K, Rikimaru K, Hayashi Y. Desmoplastic fibroma of the mandible associated with tuberous sclerosis. *J. Oral Pathol. Med.* 1995; 24(2):93-6.
 19. Lygidakis NA, Lindenbaum RH. Oral fibromatosis in tuberous sclerosis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1989; 68(6):725-8.
 20. Mlynarczyk G. Enamel pitting: a common symptom of tuberous sclerosis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1991; 71(1):63-7.
 21. Russell BG, Russell MB, Praetorius F, Russell CA. Deciduous teeth in tuberous sclerosis. *Clin Genet.* 1996; 50(1):36-40.

Agradecimientos.

Al Directorio del INAU: Prof. Lic. Víctor Giorgi, Lic. Cristina Alvarez y Lic. Jorge Ferrando por su apoyo a este equipo de trabajo.
A la Dra. (Neuropediatra) Graciela Barros y a los Dres. en Odontología Silvio Scardovi, Enrique Laxague y Mercedes Lariccia, por su amable colaboración en la obtención de las historias clínicas de los casos aquí presentados.

Dra. Verónica Keochgerián: verokeoc@hotmail.com