

COMPLEJO NODULO SUBPENDIMARIO-ASTROCITOMA SUBPENDIMARIO GIGANTOCELULAR EN NIÑOS CON ESCLEROSIS TUBEROSA

LUCAS BONGIORNI¹, HUGO A. ARROYO¹, FABIANA LUBIENICKI²

¹Servicio de Neurología, ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires

Resumen El objetivo fue describir las características clínico imagenológicas de niños con esclerosis tuberosa que presentaron el complejo Nódulo Subependimario (NS)-Astrocitoma Subependimario Gigantocelular (ASGC) y analizar el comportamiento evolutivo de dicho "complejo" para detectar precozmente su crecimiento y evitar las complicaciones de la hipertensión endocraneana (HTE). Evaluamos 22 pacientes con diagnóstico anatómico patológico de ASGC. El diagnóstico del tumor se realizó a una media de 10.1 años. Pudimos observar la evolución de NS a ASGC; estos NS se ubicaron adyacentes al agujero de Monro y con el tiempo tuvieron un importante crecimiento con intensa captación de contraste e hidrocefalia. La aceleración en el crecimiento de estos NS y su "transformación" en ASGC se produjo a los 10 años de edad promedio, con un diámetro medio de 9 mm. Ningún NS alejado de los forámenes de Monro evolucionó a ASGC. Quince pacientes (68%) fueron operados con síntomas de hipertensión endocraneana. La edad media de la cirugía fue 10.8 años. Seis pacientes presentaron déficit visual. En estos últimos, el diámetro medio mayor del tumor fue 31.5 mm, mayor que los 18.7 mm del grupo de pacientes que no presentó secuela visual. El seguimiento clínico imagenológico periódico de toda lesión subependimaria próxima a los agujeros de Monro, permitiría en etapa presintomática anticipar un tratamiento quirúrgico, que reduciría la incidencia de HTE. Estudios prospectivos podrían determinar si el complejo NS-ASGC corresponde a una misma entidad en distinta etapa evolutiva, o son dos lesiones con diferente potencial de crecimiento.

Palabras clave: esclerosis tuberosa, complejo nódulo subependimario-astrocitoma subependimario gigantocelular, hipertensión endocraneana, discapacidad visual

Abstract *Subependymal nodules-subependymal giant cell astrocytoma complex in children with tuberous sclerosis.* The object of this paper is to describe the imaging and clinical characteristics of subependymal nodule (SN) - subependymal giant cell astrocytoma (SGCA) complex in tuberous sclerosis and analyze its evolution in order to attempt early detection and the prevention of intracranial hypertension. We evaluated 22 patients with the pathological diagnosis of SGCA. The diagnosis was made at a median of 10.1 years old. We were able to observe the evolution of SN to ASGC: these SN were localized adjacent to the foramen of Monro and with time they underwent an important development with intense contrast enhancement and hydrocephalus. The acceleration in SN growth and its "transformation" into SGCA occurred at an average of 10 years of age, with a mean diameter of 9 mm. No SN located far from the foramen of Monro evolutioned to SGCA. Fifteen patients (68%) were operated with symptoms of intracranial hypertension. Average age at surgery was 10.8 years old. Six patients presented visual deficit and in these, the average diameter of the tumor was 31.5 mm, a high value when compared to 18.7 mm in the patients without visual deficit. The imaging and clinical follow-up of any subependymal lesion close to the foramen of Monro will permit, at a presymptomatic stage, an anticipation of surgical treatment thus reducing intracranial hypertension incidence. Prospective studies could determine whether the SN-SGCA complex corresponds to the same entity in distinct evolution stages or to two lesions with different growth potential.

Key words: tuberous sclerosis, intracranial hypertension, visual loss, subependymal giant cell astrocytoma

La Esclerosis Tuberosa (ET) es una hamartomatosis congénita multisistémica que afecta principalmente al encefalo, piel, riñones, ojos y corazón. La epilepsia y el retardo mental constituyen las manifestaciones neurológicas

más frecuentes. Los estudios de neuroimagen muestran hamartomas corticales, alteración de sustancia blanca, nódulos subependimarios (NS) y astrocitomas subependimarios gigantocelulares (ASGC) como lesiones características. Los NS están presentes en el 90% de los individuos afectados, mientras que 5 a 15% desarrollan ASGC¹⁻³. Cuando crecen, generalmente lo hacen en forma lenta, y permanecen asintomáticos hasta que causan hidrocefalia obstructiva debido a su típica locali-

zación adyacente al agujero de Monro. Esto se asocia a hipertensión endocraneana (HTE) con aumento de morbilidad y alteraciones visuales secundarias que pueden ser severas.

Los objetivos del presente estudio son: 1) describir las características clínico imagenológicas de niños con ET que presentaron el complejo NS-ASGC; 2) analizar el comportamiento evolutivo de dicho "complejo" para detectar precozmente su crecimiento y evitar las complicaciones de la HTE.

Materiales y métodos

Evaluación de las historias clínicas y archivos imagenológicos de 22 pacientes con diagnóstico anátomo patológico de ASGC, que fueron intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan durante el período 1987-2007.

Todos los pacientes cumplieron con los criterios diagnósticos de ET según lo establecido por el Consenso del año 1998⁴.

Los síndromes epilépticos fueron clasificados según las nuevas propuestas de la ILAE⁵.

Definimos Trastorno Generalizado del Desarrollo según lo establecido por el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales⁶.

Se analizaron los siguientes datos: sexo, edad de diagnóstico de ET, trastornos cognitivos y conductuales asociados, síndrome epiléptico inicial, edad de diagnóstico del ASGC, edad de la cirugía, secuelas y evolución.

Se define como ASGC a lesiones subependimarias adyacentes al foramen de Monro, con diámetro mayor de 12 mm, incompletamente calcificadas y que refuerzan luego de la administración de contraste^{3, 7, 8}.

Evaluamos las características y el comportamiento del complejo NS-ASGC: número y ubicación, tamaño inicial y crecimiento, diámetro máximo al momento quirúrgico, presencia de calcificaciones, comportamiento luego de la administración de contraste y producción de hidrocefalia por medio de estudios imagenológicos, resonancia magnética (RM) y tomografía computada (TC).

La indicación quirúrgica incluyó las siguientes causas: síntomas o signos de hipertensión endocraneana, signos neurológicos focales atribuibles al tumor, dilatación ventricular progresiva o evidencia de crecimiento tumoral en imágenes secuenciales.

Resultados

Los resultados se presentan en las Tablas 1 y 2.

Se identificaron 22 niños con ET y ASGC de los cuales once son varones y once mujeres. El diagnóstico del ASGC se realizó a una edad promedio de 10.1 años con un rango de 0.5 a 15 años. Diecinueve pacientes (86%) presentaron retardo mental (cuatro cumplían criterio de trastorno generalizado del desarrollo). Igual porcentaje padecía epilepsia, siendo el síndrome de West el cuadro epiléptico inicial en 13 (59%).

En 13 niños (59%) se llegó al diagnóstico del tumor por la presencia de síntomas y signos de hipertensión

endocraneana (cefalea, irritabilidad, vómitos, disminución de la visión con papiledema); en cuatro por déficit neurológico focal (hemiparesia). Los restantes cinco no presentaban síntomas y el ASGC fue un hallazgo de los estudios imagenológicos secuenciales.

Todos los pacientes se estudiaron con TC y los últimos doce, además, con RM.

Las imágenes iniciales por TC mostraron que todos los niños presentaron, a lo largo de la superficie subependimaria de los ventrículos laterales, entre uno a diez NS iso-hiperdensos en relación a la corteza cerebral y con escaso o nulo refuerzo tras la administración de contraste. El diámetro máximo promedio de estos NS fue siempre inferior a los 10 mm, y cursaban asintomáticos sin hidrocefalia.

La TC mostró a los ASGC como imágenes tumorales isodensas en relación a la corteza cerebral, parcialmente calcificados y que reforzaban intensamente con el contraste. En once pacientes en que se realizó RM el ASGC era hipoisointenso en T1 e hiperintenso en T2, mostrando realce con gadolinio. Todos los tumores se ubicaron próximos a los agujeros de Monro, trece comprometieron al ventrículo lateral derecho, cinco al ventrículo lateral izquierdo y cuatro fueron tumores "dobles" con ubicación en sendos ventrículos laterales. De los 22 ASGC, tres comprometieron al tercer ventrículo y cuatro presentaron un componente pseudoquistico.

En nueve pacientes que contaban con archivos imagenológicos secuenciales pudimos observar la evolución de NS a ASGC; estos NS se ubicaron adyacentes al agujero de Monro y con el tiempo tuvieron un importante crecimiento con desarrollo de hidrocefalia obstructiva y cambios en el comportamiento radiológico con intensa captación de contraste, lo que nos permitió definirlos como ASGC. La aceleración en el crecimiento de estos NS y su "transformación" en ASGC se produjo a los 10 años de edad promedio, con un diámetro medio de 9 mm (Fig. 1).

Los NS que se ubicaron alejados de los forámenes de Monro presentaron un comportamiento más estable con escaso crecimiento o incluso involución, manteniendo su perfil radiológico; ninguno evolucionó a ASGC (Figs. 2, 3).

La edad promedio de la cirugía fue 10.8 años; una media de nueve meses (rango 2-72 meses) transcurrió entre el diagnóstico inicial de ASGC y la cirugía. Quince pacientes (68%) fueron operados de urgencia con signos de HTE (13 la presentaban al momento del diagnóstico del ASGC y dos la desarrollaron durante el tiempo que transcurrió hasta la cirugía), dos presentaban hemiparesia y en los cinco restantes, estudios radiológicos secuenciales mostraron crecimiento tumoral y la cirugía fue programada sin signos de HTE.

De los pacientes intervenidos con HTE, seis presentaron déficit visual irreversible grave. En estos últimos, el diámetro medio mayor del tumor fue 31.5 mm, notoria-

TABLA 1.- Características clínicas e imagenológicas de 22 pacientes con ASGC

Pte.	Sexo	Edad diag. ET (años)	Retardo mental inicial	Síndrome epiléptico (años)	Edad diagn. ASGC tumor	Sintomas/signos al diagn. del tumor	Tumor único o doble
1	M	¿?	Sí	S. de West	6.6	cefalea, vómitos, disminución AV	Doble
2	M	2	Sí	S. de West	12.5	cefalea, irritabilidad hemiparesia izquierda	Unico
3	F	8	Sí	Epi focal	8.6	hemiparesia derecha,	Unico
4	F	2.1	Sí	S. de West	8.5	cefalea, vómitos,	Unico
5	M	0.2	Sí	S. de West	12.1	disminución AV	Doble
6	F	0.4	Sí. TGD	S. de West	12	irritabilidad, vómitos	Doble
7	M	0.7	Sí	Epi focal	12.9	edema de papila	Unico
8	M	¿?	Sí. TGD	S. de West	9.6	hemiparesia izquierda	Unico
9	F	2.1	Sí	No	13.8	cefalea, vómitos, disminución AV	Unico
10	F	3.5	Sí	S. de West	3.5	irritabilidad	Unico
11	F	1	Sí. TGD	S. de West	5	irritabilidad	Unico
12	F	0.7	Sí	S. de West	6.9	cefalea, vómitos	Doble
13	F	15	No	No	15	irritabilidad, visión borrosa	Unico
14	M	10	Sí	No	10	cefalea, vómitos	Unico
15	M	6	No	No	14.2	hemiparesia izquierda	Unico
16	M	0.8	Sí	S. de West	9.9	cefalea, vómitos	Unico
17	M	0.1	Sí	S. de West	14	cefalea, vómitos, disminución AV	Unico
18	F	1.5	Sí	Epi focal	14.1	asintomático	Unico
19	M	1	Sí. TGD	S. de West	9	asintomático	Unico
20	F	3	Sí	Epi focal	13	asintomático	Unico
21	M	12	No	Epi focal	12	asintomático	Unico
22	F	0.5	Sí	S. de West	0.5	asintomático	Unico

ET: esclerosis tuberosa; ASGC: astrocitoma subependimario gigantocelular;

Pte: paciente; F: femenino; M: masculino; TGD: trastorno generalizado del desarrollo; AV: agudeza visual.

mente mayor que los 18.7 mm del grupo de pacientes que no presentó secuela visual. Previo al año 1995, los ASGC fueron intervenidos quirúrgicamente con un diámetro máximo promedio de 31.5 mm; luego del mismo año se operaron con un diámetro medio de 18 mm; en el primer grupo se ubicaron los pacientes con secuela visual severa.

El tiempo de seguimiento promedio luego de la cirugía fue 3 años (rango 0.2-8.1 años).

Discusión

Se presenta una serie de 22 pacientes con esclerosis tuberosa y astrocitoma subependimario gigantocelular. La distribución según el sexo (once varones, once mujeres) fue similar a lo reportado en otras publicaciones^{3, 7, 8}.

La epilepsia y el retardo mental como parte de la clásica triada de Vogt sumaron morbilidad en nuestros pacientes, con una incidencia de 86% cada uno. Este porcentaje se encuentra dentro del rango de incidencia que reportan otras publicaciones para pacientes con ET, 80%

a 96% para la epilepsia⁹⁻¹³ y 50% a 85% para el retardo mental^{7, 9, 10, 12}. La edad promedio del diagnóstico de los ASGC fue 10,1 años, mayor que los 7.5 años informados por Clarke MJ y col⁸. Esta mayor edad al diagnóstico podría deberse a la alta incidencia de retardo mental que encontramos en nuestra serie, lo que demoraría la identificación de síntomas como cefalea, y a la falta de un seguimiento periódico imagenológico que impidió anticipar el crecimiento de estas lesiones.

Más del 90% de los niños con ET presentan NS ubicados en toda la extensión de la superficie subependimaria de los ventrículos laterales, mientras que sólo 5 a 15% desarrollan ASGC con ubicación casi exclusiva adyacente a los forámenes de Monro, Goh y col, y Nabbut y col^{3, 7} consideran que los ASGC se originarían de un NS, sugiriendo una misma entidad histopatológica y que se diferenciarían por el tamaño, posición y características radiológicas.

Recientemente se menciona la utilidad de la espectroscopia como herramienta para diferenciar ambas lesiones; los ASGC tendrían un comportamiento espec-

TABLA 2.- Características clínicas e imagenológicas de 22 pacientes con ASGC

Pte.	Localización ASGC	Edad cirugía	Indicación quirúrgica	Diámetro a la cirugía	Secuela visual	Tiempo de seguimiento
1	Ag.Monro bilateral	6.6	cefaleas, vómitos, disminución AV, hidrocefalia	46 mm	Sí	3.8 años
2	Ag. Monro der	13.1	cefalea, vómitos, disminución AV, hidrocefalia	22 mm	Sí	2 años
3	Ag. Monro der	9.1	hemiparesia izquierda, Irritabilidad, hidrocefalia	40 mm	Sí	9 años
4	Ag. Monro izq	8.7	hemiparesia derecha, disminución AV, hidrocefalia	22 mm	Sí	2.3 años
5	Ag.Monro bilateral	12.3	cefalea, vómitos, disminución AV	28 mm	Sí	4 años
6	Ag.Monro bilateral	12.5	cefalea, vómitos, disminución AV, hidrocefalia	31 mm	Sí	5.5 años
7	Ag. Monro der	13.5	edema de papila, hidrocefalia	20 mm	No	3.7 años
8	Ag. Monro izq	9.9	hemiparesia izquierda, crecimiento tumoral	20 mm	No	3.8 años
9	Ag. Monro der	13.8	cefalea, vómitos, disminución AV, hidrocefalia	28 mm	No	0.2 años
10	Ag. Monro izq	5.1	irritabilidad, vómitos, disminución AV, hidrocefalia	10 mm	No	5 años
11	Ag. Monro der	5.2	estrabismo, irritabilidad, crecimiento tumoral	16 mm	No	4 años
12	Ag.Monro bilateral	7	cefalea, vómitos, disminución AV, hidrocefalia	21 mm	No	6.8 años
13	Ag.Monro der	15.1	irritabilidad, visión borroso, hidrocefalia	12 mm	No	2.5 años
14	Ag. Monro der	10.2	cefalea, vómitos, disminución AV, hidrocefalia	30 mm	No	1.3 años
15	Ag. Monro der	14.6	hemiparesia izquierda, crecimiento tumoral	30 mm	No	4.1 años
16	Ag. Monro der	9.5	cefalea, vómitos, disminución AV, hidrocefalia	20 mm	No	8.1 años
17	Ag. Monro der	14.1	cefalea, vómitos, disminución AV, hidrocefalia	21 mm	No	1 años
18	Ag. Monro der	15	asintomático, crecimiento tumoral	17 mm	No	2.5 años
19	Ag. Monro izq	15	asintomático, crecimiento tumoral	10 mm	No	2.3 años
20	Ag. Monro izq	15	cefalea, vómitos, disminución AV, hidrocefalia	16 mm	No	5.4 años
21	Ag. Monro der	12	asintomático, crecimiento tumoral	10 mm	No	0.9 años
22	Ag. Monro der	0.8	asintomático	15 mm	No	0.5 años

ASGC: astrocitoma subependimario giganteocelular; Pte: paciente; AV: agudeza visual; Ag: agujero; mm: milímetros.

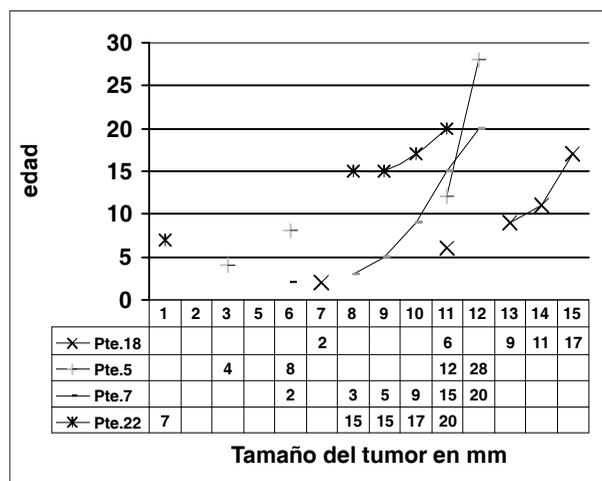


Fig. 1.- Crecimiento del complejo NS-ASGC según la edad en cuatro pacientes

trocóptico similar a otros tumores, es decir aumento de la relación colina/creatinina y disminución de la realación N-acetilspartato/creatinina¹⁴.

En cuanto al origen de estos tumores surgen distintos interrogantes ¿NS y ASGC son dos lesiones diferentes o constituyen una misma entidad en distinta etapa evolutiva?; en caso de tratarse de una misma entidad, ¿por qué sólo evolucionan a ASGC los NS ubicados en proximidades de los forámenes de Monro y no lo hacen los NS que se localizan en el resto de la superficie subependimaria?; ¿los "nódulos" localizados cercanos a los agujeros de Monro son desde un inicio ASGC que a partir de un momento crecen aumentando de tamaño?

Nosotros pudimos observar que los NS ubicados en la superficie subependimaria alejados de los forámenes de Monro presentaron un comportamiento estable, permaneciendo sin cambios o con mínimo aumento de tamaño durante un largo período de tiempo y que ninguno de ellos evolucionó a ASGC.

Mientras que los NS ubicados próximos a los agujeros de Monro presentaron un importante crecimiento, cambiando su perfil radiológico con intensa captación de contraste y produciendo hidrocefalia. Esto nos permitió observar que los ASGC crecieron a partir de NS preexistentes cercanos al agujero de Monro. En este es-

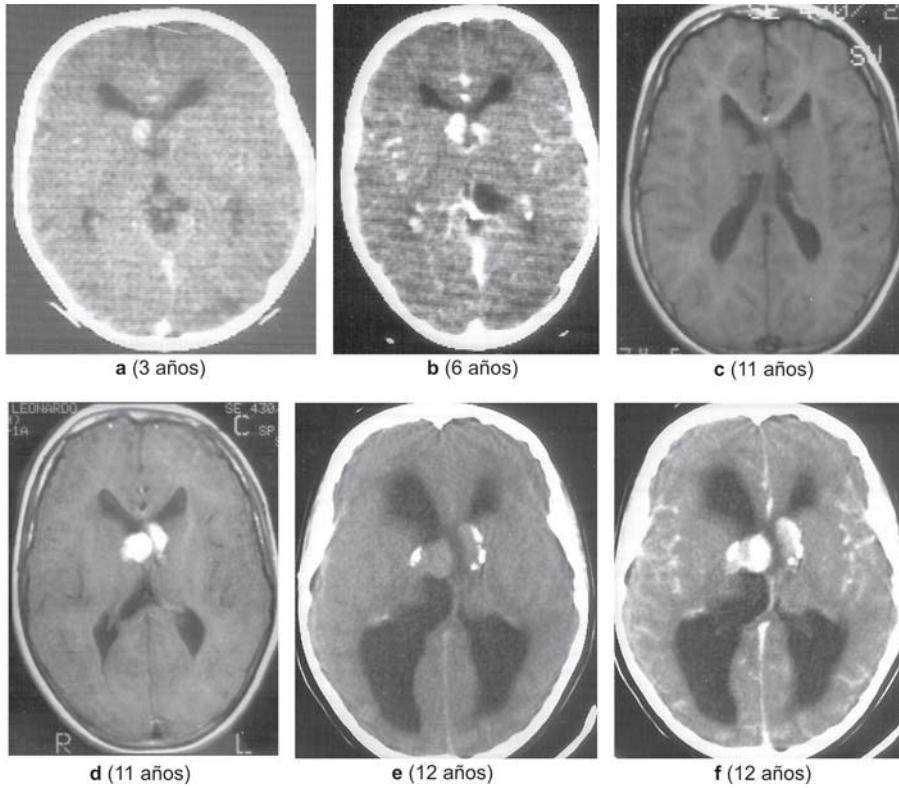


Fig. 2 a-f.- paciente 5. Crecimiento evolutivo de ASGC "doble" y desarrollo de hidrocefalia. a) y b). TC contrastada c) y d). RM secuencia T1 sin y con gadolinio. e) y f). TC sin y con contraste: ASGC doble parcialmente calcificado y que refuerza con contraste. Hidrocefalia evolutiva.

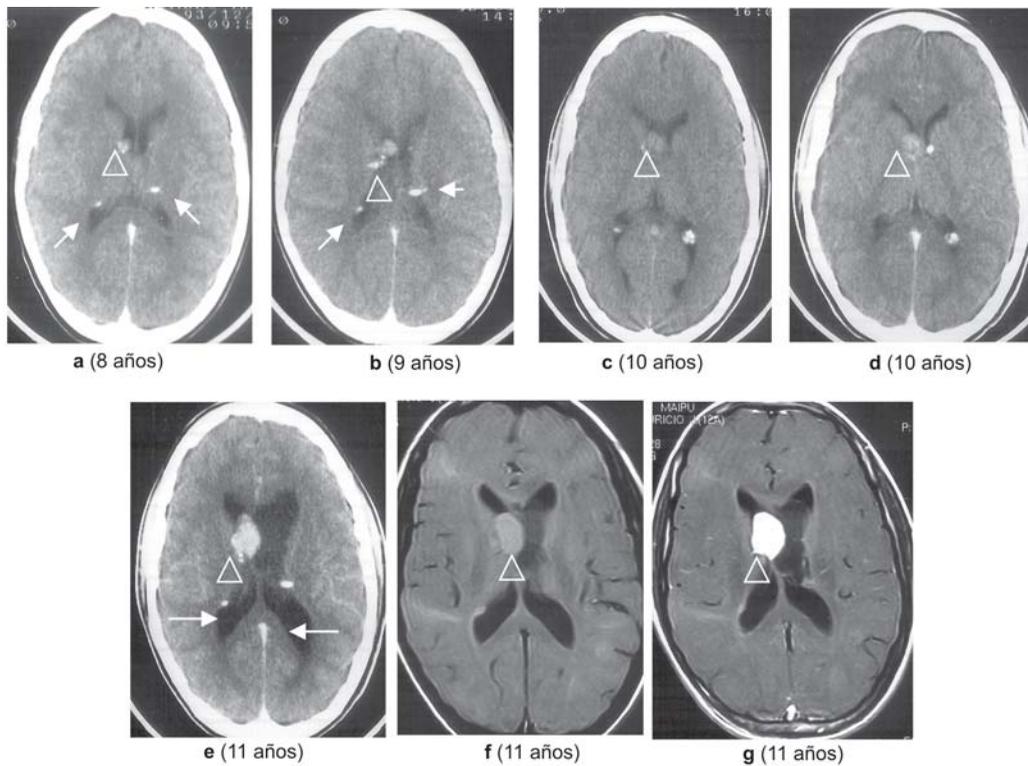


Fig. 3 a-g.- Paciente 7. Evolución temporal de ASGC derecho (cabeza de flecha). Puede observarse NS bilaterales en antro y cuernos occipitales (flechas) que no presentaron cambios de tamaño en el tiempo. a), b). TC con contraste c) y d). TC sin y con contraste. e) TC contrastada (11 años) f), g). RM sin y con gadolinio que muestra intenso refuerzo.

tudio, la aceleración en el crecimiento de NS y su “transformación” en ASGC se produjo a los 10 años de edad promedio, con un tamaño medio de 9 mm. Sin embargo, nos preguntamos si estas lesiones no constituyeron desde el inicio lesiones tumorales (ASGC) primarias.

NS-ASGC son histológicamente similares con una variabilidad microscópica constitucional, con distinto potencial de crecimiento¹⁵. Permanece incierta aún, la evolución de las lesiones en relación a su localización y crecimiento.

La edad quirúrgica media fue 10.8 años, similar a lo reportado en la bibliografía^{3, 8}.

Quince pacientes fueron operados de urgencia con signos de HTE. En los siete restantes, estudios imagenológicos secuenciales mostraron crecimiento tumoral y la cirugía fue programada sin signos de HTE. Estas causas de indicación quirúrgica coinciden con lo reportado por otros autores^{3, 9, 10}. De los veintidos individuos con ASGC, seis (27%) desarrollaron déficit visual grave, probable consecuencia del aumento crónico de la presión intracraneana con el consecuente edema de papila crónico y eventual daño axonal óptico o lesión de ambos lóbulos occipitales por compresión de la arteria cerebral posterior^{16, 17}. En estos seis pacientes el diámetro promedio máximo de los ASGC al momento quirúrgico fue 31.5 mm notoriamente superior a los 18.7 mm del grupo que no presentó secuela visual. No encontramos publicaciones al respecto para establecer comparaciones.

Tumores “dobles” (un tumor en cada uno de los ventrículos laterales) podrían ser un factor de riesgo para secuela visual ya que de los cuatro pacientes que presentaron tumores dobles, tres desarrollaron déficit visual severo.

De lo expuesto surge que todo NS ubicado en las proximidades de los agujeros de Monro debe ser estrecha y periódicamente controlado por la posibilidad de que se “transforme” en ASGC, si es que esta lesión no es un ASGC desde el inicio.

Nabbout y col⁷, el consenso de ET de la NIH del año 2000⁴ y otras publicaciones^{3, 8, 9} sugieren realizar neuroimágenes periódicas y proponen un tratamiento quirúrgico precoz de los ASGC para disminuir la morbimortalidad.

Recientes publicaciones proponen como alternativa terapéutica el uso de rapamicina, agente inmunosupresor que induciría regresión de los ASGC¹⁸.

Nosotros creemos que el seguimiento oftalmológico e imagenológico secuencial con TC debería aumentar su periodicidad luego de que el tumor alcance valores próximos a los 9 mm o el paciente cumpla 9 años; y que un tratamiento quirúrgico temprano sin signos de HTE y con ASGC de pequeño tamaño reduciría la morbi-mortalidad, y entre las primeras las complicaciones visuales.

Estudios prospectivos podrían determinar si el Complejo NS-ASGC corresponde a una misma entidad en distinta etapa evolutiva, o son dos lesiones con diferente potencial de crecimiento.

Conflicto de interés. No se presentaron conflictos de interés.

Bibliografía

1. Braffman B, Bilaniuk L, Naidich T, et al. MR imaging of tuberous sclerosis: pathogenesis of this phacomatosis, use of gadopentate dimeglumine, and literature review. *Radiology* 1992; 183: 227-38.
2. Kingsley D, Kendall B, Fitz C. Tuberous sclerosis: a clinicalradiological evaluation of 110 cases with particular reference to a typical presentation. *Neuroradiology* 1986; 28: 28-36.
3. Goh S, Butler W, Thiele EA. Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2004; 63: 1457-61.
4. Hyman M, Vicky H, Whittemore, PhD. National Institutes of Health Consensus Conference: Tuberous Sclerosis Complex. *Arch Neurol* 2000; 57: 662-65.
5. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
6. DSM IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV. *American Psychiatric Association*. Cuarta revisión (Texto revisado), 2000.
7. Nabbout R, Santo E, Rolland Y, Delalande O, Dulac O, Chiron O. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 370-5.
8. Clarke M, Foy A, Wetjen M, et al. Imaging characteristics and growth of subependymal giant cell astrocytomas. *Neurosurg Focus* 2006; 20(1): E5.
9. Cuccia V, Zuccaro G, Sosa F, Monges J, Lubieniek F, Taratuto L. Subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *Child Nerv Syst* 2003; 19: 232-43.
10. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R: Tuberous sclerosis complex: a review of neurological aspects. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6: 15-23.
11. Di Rocco C, Iannelli A, Marchese E. On the treatment of subependymal giant cell astrocytomas and associated hydrocephalus in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurosurg* 1995; 23:115-21.
12. Devlin L, Shepherd CH, Crawford H, Morrison P. Tuberous sclerosis complex: clinical, features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland. *Dev Med Child Neurol* 2006, 48: 495-99.
13. Husain AM, Foley CM, Legido A, Chandler D, Miles D, Grover W. West syndrome in tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 233-35.
14. Carvalho Neto A, Gasparetto E, Bruck I. Subependymal giant cell astrocytoma with high choline/creatine ratio on proton MR spectroscopy. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64: 877-80.
15. Sharma M, Ralte A, Arora R, et al: Subependymal giant cell astrocytoma: a clinicopathological study of 23 cases with special emphasis on histogenesis. *Pathology* 2004; 10: 139-44.

16. Dotan SA, Trobe JD, Gebarski SS. Visual loss in tuberous sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 1915-17.
17. Arroyo HA, Jan JE, McCormick A, Farrell K. Permanent visual loss after shunt malfunction. *Neurology* 1985; 35: 25-9.
18. Franz DN, Leonard J, Tudor C, et al. Rapamycin causes regression of astrocytoma in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2006; 59: 490-98.
19. Nishio S, Morioka T, Suzuki S, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: clinical and neuroimaging features of four cases. *J Clin Neurosc* 2001; 8: 31-4.
20. Roach ES, Gomez MR, Northrup H: Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998; 13: 624-28.
21. Gomez M: History of the tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 1995; 17: 55-7.
22. Shepherd CW, Gomez MR: Mortality in the Mayo Clinic Tuberous Sclerosis Complex Study. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 615: 375-77.
23. Shepherd CW, Scheithauer B, Gomez MR: Brain tumors in tuberous sclerosis. A clinicopathologic study of the Mayo Clinic experience. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 23: 378-79.

The flame of conception seems to flare and go out, leaving a man shaken, and at once happy and afraid. Everyone knows about Newton's apple. Charles Darwin said that his Origin of species flashed complete in one second, and he spent the rest of his life backing it up; and the theory of relativity occurred to Einstein in the time it takes to clap your hands. This is the greatest mystery of the human mind - the inductive leap. Everything falls into place, irrelevancies relate, dissonances become harmony, and nonsense wears a crown of meaning. But the clarifying leap springs from the rich soil of confusion and the leaper is not unfamiliar with pain.

La llama de la idea parece destellar y apagarse, dejándolo a uno conmovido, y al mismo tiempo feliz y temeroso. Todos saben lo de la manzana de Newton. Charles Darwin dijo que la idea del Origen de las especies le relampagueó completa en un segundo, y pasó el resto de su vida sosteniéndola; y la teoría de la relatividad se le ocurrió a Einstein de golpe. Este es el mayor misterio de la mente humana - el salto inductivo. Todo cae en su lugar, lo irrelevante encaja, las disonancias se convierten en armonía, y el destino se corona con el significado. Pero el salto iluminador surge del rico suelo de la confusión y el que salta no está libre de dolor.

John Steinbeck (1902-1968)
Sweet Thursday