

Esclerosis Tuberosa. Aporte de un Caso Clínico y Revisión de La Literatura

Tuberous sclerosis. Contribution with a case and review of the literature

Silvia Mancía*, Beatriz Di Martino Ortiz**, Rosalba Riveros***, Mirtha Rodríguez Masi****, Oilda Knopfelmacher*****, Lourdes Bolla de Lezcano*****,

*Residente de primer año de Dermatología, **Dermatopatólogo, ***Residente de tercer año de Dermatología, ****Profesor adjunto de Dermatología, *****Profesor titular de Dermatología. Jefe de Departamento, *****Profesor titular de Dermatología. Jefe de Cátedra, Cátedra de Dermatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción. Paraguay, Autor correspondiente: Dra. Silvia María Mancía Zelaya. Dirección: Padre Elizeche 2137- Asunción Paraguay. Telefax: 0981150436. e-mail: silviamancia@gmail.com

Resumen

La Esclerosis Tuberosa es un síndrome neurocutáneo autosómico dominante que se manifiesta con diversas lesiones en piel, tales como angiofibromas faciales, manchas hipocrómicas, fibromas subungueales, entre otros. Además afecta al sistema nervioso central, corazón, riñón y otros órganos.

Se presenta el caso de una paciente internada en la unidad de cuidados intensivos con afectación a nivel de varios órganos y sistemas.

Palabras clave: esclerosis tuberosa, facomatosis, angiofibromas, hamartomas.

Summary

Tuberous sclerosis is an autosomal dominant neurocutaneous syndrome that manifests as various skin lesions such as facial angiofibromas, hypochromic spots, subungual fibromas among others. Also affects the central nervous system, heart, kidney and other organs.

We report the case of a patient admitted into the intensive care unit with affectation of various organs and systems.

Keywords: tuberous sclerosis, phacomatosis, angiofibromas, hamartomas.

Introducción

La Esclerosis Tuberosa es un síndrome neurocutáneo autosómico dominante que aparece como consecuencia de una hiperplasia genéticamente determinada de las células ectodérmicas y mesodérmicas. Se manifiesta en forma de diversas lesiones en piel como angiofibromas faciales, manchas hipomelanóticas, fibromas subungueales entre otros. Además afecta al sistema nervioso central, corazón,

riñón y otros órganos. La sintomatología varía considerablemente, desde personas poco afectadas, con inteligencia normal y sin convulsiones, hasta personas severamente afectadas con un profundo retardo mental y convulsiones frecuentes y difíciles de controlar o tumores graves.¹

Se presenta el caso de una paciente con afectación a nivel de varios órganos y sistemas.

Caso Clínico

Mujer de 43 años, soltera, de profesión quehaceres domésticos, que procede de medio urbano, que presenta 1 semana antes del ingreso, una caída de propia altura sin pérdida del conocimiento y 24 horas antes, convulsiones tónico-clónicas sin náuseas, ni vómitos.

Como antecedentes patológicos personales presenta retraso mental y epilepsia desde la infancia en tratamiento regular con carbamazepina y ácido valproico.

Queda internada en la unidad de cuidados intensivos (UCIA) y se encuentra en el posquirúrgico de drenaje de hematoma subdural, solicitándose evaluación dermatológica por la presencia de lesiones sobre elevadas en piel del rostro de varios años de evolución.

Examen físico dermatológico: Dermatosis constituida por:

- Pápulas color piel de límites netos, bordes regulares, de 0,5 cm de diámetro en región centroracial, múltiples. (Figura 1)
- Máculas hipocrómicas de límites netos, bordes regulares, en hoja de fresno, que miden entre 3 a 6 cm. de diámetro, en muslos.
- Máculas hipocrómicas de límites netos, bordes regulares, en confeti, que miden entre 0,5 a 1 cm. de diámetro, en miembros inferiores. (Figura 2)
- Pápulas periungueales, color piel, de límites netos, bordes regulares, de 0,5 cm de diámetro. (Figura 3)

Métodos auxiliares del diagnóstico:

- Laboratorio:
 - o Hemograma: Hemoglobina 9g/lit, Hematocrito 29, GB: 8.400 (N: 83%) Plaquetas: 274.000
 - o Bioquímica sanguínea: Glicemia: 128, Urea: 175, Creatinina: 3,6
 - o Electrolitos: Na: 141, K: 6
 - o Perfil hepático: GOT: 30, GPT: 5, FA: 178, BT: 0.6
- ECG: ondas T picudas.
- Rx. de tórax: normal.
- Ecografía renal: ambos riñones aumentados de tamaño con pérdida total de la diferenciación corticomedular.
- TAC de cráneo: imagen hiperdensa en región parietotemporal izquierda, desvío de la línea media, calcificaciones en plexos coroideos.

FIGURA 1



Clínica. Pápulas color piel de límites netos, bordes regulares, de 0,5 cm de diámetro en región centroracial, múltiples, que corresponden a angiofibromas

FIGURA 2



Máculas en hoja de fresno y en confeti en miembros inferiores

FIGURA 3



Fibroma ungueal y máculas en confeti

• Anatomía patológica de lesión en rostro: Adelgazamiento epidérmico con pérdida focal de redes de crestas. En dermis tumoración caracterizada por proliferación de haces de colágeno (fibrosis) con disposición de fibras perpendiculares a la superficie cutánea y dispuesta en capas de cebolla alrededor de capilares, los cuales se hallan proliferados (Figura 4). Fibroblastos aumentados de tamaño. Folículos pilosos atróficos y ausencia de glándulas sebáceas (Figura 5). Diagnóstico anatomopatológico: Angiofibroma (Adenoma sebáceo de Pringle).

Diagnósticos finales:

1. Esclerosis Tuberosa.
2. Hematoma subdural.
3. Insuficiencia renal crónica agudizada.
4. Anemia de enfermedades crónicas.

Evolución: se realizó drenaje del hematoma subdural, luego de lo cual pasa a la unidad de cuidados intensivos, donde fallece al 15° día de internación por neumonía asociada al respirador.

Comentarios

La Esclerosis tuberosa (ET) (enfermedad de Bourneville-Pringle) es una anomalía congénita del desarrollo embrionario que se transmite de forma autosómica dominante. Presenta diferentes formas de expresión clínica y se encuentra dentro de las llamadas facomatosis, que son anomalías del desarrollo susceptibles de originar tumores y/o hamartomas. Es importante destacar que las lesiones del sistema nervioso se acompañan, prácticamente siempre, de anomalías cutáneas.^{1,2}

Se presenta en 1/6.000 RN vivos y dos tercios son de presentación esporádica, producto de una mutación de novo.^{1,2}

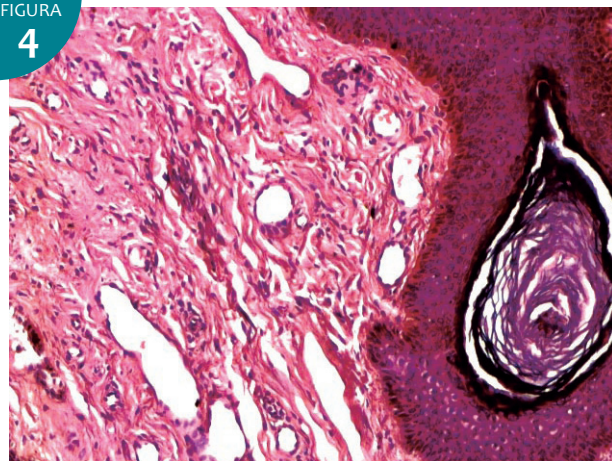
La tríada clásica descrita por Vogt en 1908 comprende epilepsia, retraso mental y angiofibromas faciales (epiloia) frecuentes alrededor de nariz, mejilla y mentón y en forma de alas de mariposa. Esta tríada se encuentra en menos de un tercio de los pacientes y hasta en un 6% de los casos no se presenta ninguno de esos síntomas.^{1,2}

En cuanto a la etiopatogenia su etiología es desconocida. Algunos trabajos refieren que moléculas de adhesión celular neurológicas (NCAM), cuyo locus genético se localiza en 11q23, podrían ser las responsables de la alteración tisular presente en la ET. Para otros autores esta alteración podría ser debida a un gen mutante localizado en 9q34 (TSC1) o 16 (16p13.3) (TSC2) los cuales codifican para las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente. Estas dos proteínas, en su estado normal, funcionan como un complejo que inhibe la proliferación celular.^{1,2}

Las manifestaciones cutáneas se presentan en la mayoría de los pacientes, a determinadas edades (Cuadro 1):

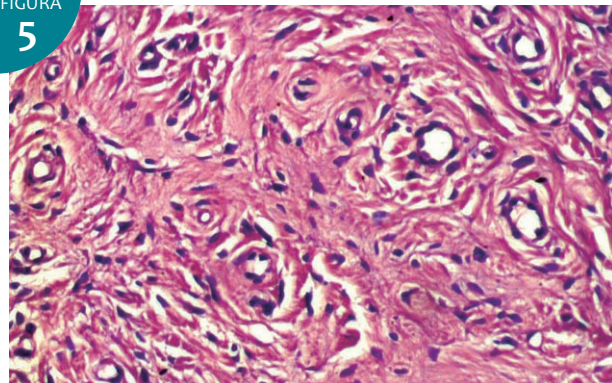
- Desde el nacimiento se pueden observar máculas hipopigmentadas, “en hoja de fresno”, por su apariencia morfológica similar a esta planta, en tronco, glúteos y escápulas y lesiones hipopigmentadas del pelo (poliosis).
- Alrededor de los 5 años aparecen angiofibromas –mal llamados adenomas sebáceos– característicos

FIGURA 4



Histopatología. Adelgazamiento epidérmico con pérdida focal de redes de crestas. En dermis tumoración caracterizada por proliferación de haces de colágeno (fibrosis) con disposición de fibras perpendiculares a la superficie cutánea y en capas de cebolla alrededor de capilares, los cuales se hallan proliferados

FIGURA 5

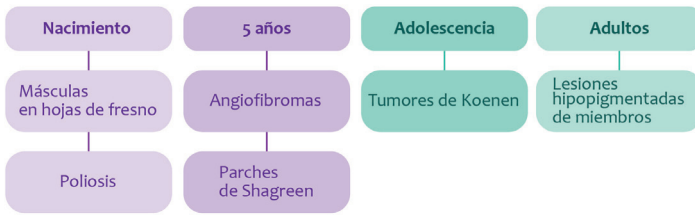


Folículos pilosos atróficos y ausencia de glándulas sebáceas. Se observan fibroblastos grandes y proliferación capilar

de estos pacientes, son pápulas pardas a rojas, milimétricas en surco nasolabial, nariz, mejillas y quijada; y parches de Shagreen o piel de zapa, que son placas, en la región lumbosacra, con pliegues longitudinales en su interior, parduzco-amarillentas o color piel.

- En la adolescencia pueden aparecer fibromas alrededor de las uñas y subungueales (tumores de Koenen), color piel o eritematosos, hasta 1 cm, múltiples, en manos o pies, que tienden a crecer con el pasar de los años.
- Las lesiones menos frecuentes y que se pueden presentar en los adultos son lesiones hipopigmentadas en las extremidades (en forma de confeti).^{1,3,5}

Cuadro N°1 – Cronología de aparición de lesiones cutáneas



Con relación a las manifestaciones dermatológicas y mencionando específicamente las lesiones hipopigmentadas, puede ser una herramienta útil la utilización de la lámpara de Wood, para aquellos pacientes con piel muy clara, para realzar las lesiones iniciales o en confeti que se presentan en la enfermedad.²

Otras manifestaciones clínicas que pueden presentarse son:

- **Neurológicas (80%):** epilepsia, trastornos cognitivos, anormalidades en el comportamiento como trastorno del espectro autista, trastorno de déficit de atención e hiperactividad y del sueño. Causadas por la presencia anatómica de los tubérculos corticales y nódulos subependimarios.
- **Renales:** Angiomiolipomas renales, asintomáticos en la niñez (55-75%): la edad de presentación es alrededor de los 10 años. Tumores benignos compuestos por vasos anormales, células musculares inmaduras y células adiposas. La presentación más usual es bilateral y múltiple. Quistes, enfermedad renal poliquística y carcinoma renal, a menor edad pero con la misma incidencia que en la población sana.
- **Cardíacas:** Rabdomioma cardíaco (60%), intramural o intracavitario. Tumor benigno más común en la niñez. Puede ser la primera manifestación, se puede diagnosticar in útero por medio de ecografía. Curso benigno, tendencia a la desaparición con el tiempo sin ocasionar mayor sintomatología, sólo en algunos casos arritmias.
- **Linfangiomas (26%),** trastorno raro, etiología desconocida. Presencia de células musculares atípicas peribronquiales, perivasculares y perilinfáticas en el tejido pulmonar, más frecuente en mujeres jóvenes.
- **Anomalías de retina (80%):** Astrocitomas y hamartomas retinianos. Áreas acrómicas en la retina. Cuando se presentan 2 o más astrocitomas retinianos, esto es específico de la ET. En algunos pacientes defectos de pigmentación del iris, que tienen la misma

significación diagnóstica que las manchas hipomelanóticas en la piel.

- **Otros:** Pólipos rectales hamartomatosos, lesiones hamartomatosas en ovarios, hipotiroidismo congénito a causa de una glándula tiroidea disgenética, adenomas papilares tiroideos (hamartomas), lesiones en el esmalte dentario en forma de pequeños agujeros (enamelpitting).^{1,3,4}

En el cuadro 2 se presentan los criterios diagnósticos propuestos para la enfermedad.

Cuadro N°2 - Criterios diagnósticos

Criterios mayores
Angiofibroma facial
Fibroma ungular no traumático.
Parche de Shagreen (nevus de tejido conectivo).
Máculas hipomelanóticas (más de tres).
Tubérculo cortical.
Nódulos subependimarios.
Hamartoma retiniano.
Tumor de célula gigante subependimario.
Rabdomioma cardíaco único o múltiple.
Angiomiolipoma renal.
Linfangiomiomatosis.
Criterios menores
Hipoplasia del esmalte dental
Pólipos de tipo hamartoma del recto.
Quistes óseos.
Migración radial de las líneas cerebrales.
Fibromas gingivales.
Parche de retina acrómico.
Lesiones cutáneas en confeti (grupo de máculas pequeñas e hipopigmentadas).
Múltiples quistes renales.

De acuerdo con la presencia simultánea de algunos de estos criterios, se ha planteado la siguiente clasificación:

- **Diagnóstico definitivo:** dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores.
- **Diagnóstico probable:** un criterio mayor y un criterio menor.
- **Diagnóstico posible:** un criterio mayor o dos o más criterios menores.

En nuestra paciente el diagnóstico fue definitivo debido a que se presentaron al menos tres (3) criterios mayores (angiofibroma facial, fibroma unguilar no traumático, máculas hipomelanóticas) y al menos un (1) criterio menor (lesiones cutáneas en confeti).

Opciones terapéuticas

La rapamicina aislada en 1965 del *Streptomyces hygroscopicus*, inicialmente descubierta como un agente antifúngico con efectos inmunosupresores y antiproliferativos en mamíferos fue aprobada por la FDA para el manejo del rechazo renal agudo posterior al trasplante. Actúa inhibiendo el mTOR, implicado en el crecimiento celular y en la formación de los tumores característicos del complejo de la ET. Los avances en la administración del medicamento, se basan en estudios realizados y seguimiento a la disminución del tamaño de angiomiolipomas y linfangiomatosis que puede ser del 30-50% para lesiones renales, con mejoría significativa de las variables pulmonares en los pacientes con alteraciones restrictivas secundarias al efecto mecánico. Una vez suspendido el tratamiento, las lesiones crecen nuevamente en un periodo de 12 meses.⁵

En cuanto al manejo quirúrgico de lesiones puede mejorar la evolución clínica y el aspecto físico del paciente. Se ha recomendado para convulsiones graves asociadas a tubérculos corticales, falla cardíaca causada por rhabdomyosarcomas y ante la presencia de angiomiolipomas renales. Sus riesgos son mayores por ser procedimientos invasivos.⁵

Los fibromas faciales pueden ser tratados con láser de CO₂ o láser de erbio, para disminuir el tamaño y mejorar la apariencia vascular.^{1,2,5}

Recomendaciones para el seguimiento de familiares, casos sospechosos y pacientes con diagnóstico de complejo esclerosis tuberosa.²

1. Padres asintomáticos y familiares de primer grado:

- Fondo de ojo
- Imagen cerebral (TAC/RMN)
- ECO renal
- Tamizaje dermatológico

2. Evaluación inicial de caso sospechoso:

- Fondo de ojo
- Imagen cerebral (TAC/RMN)
- EEG (convulsiones+)
- ECG-ecocardio
- ECO renal
- Tamizaje dermatológico

3. Caso conocido sintomático (niño o adulto):

- Fondo de ojo
- Imagen cerebral (TAC/RMN)
- EEG
- ECG-ecocardio
- Tamizaje dermatológico
- ECO renal
- TAC pulmonar

Interés del caso

1. En esta afección, poco frecuente, es posible establecer un diagnóstico clínico temprano a partir de manifestaciones dermatológicas.

2. El abordaje inicial permite definir pautas de manejo terapéutico y preventivo, que eviten enfermedades asociadas al curso de la enfermedad y al deterioro de los pacientes que la padecen.

Debe establecerse un manejo interdisciplinario, que incluye la valoración por oftalmología, neurología, dermatología, nefrología, odontología y genética.

Bibliografía

1. Darling T. Complejo de la esclerosis tuberosa. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 7ma ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2009.p. 1325-1331.
2. Torres V, Adolfo G, Serrano N, Páez M, Guzmán M. Complejo de la esclerosis tuberosa, revisión de tema y presentación de caso. RevAsocColombDermatol. 2011; 19: 76-81.
3. López Lopez J, Rodríguez de Rivera Campillo E, Marques Soares MS, FinestresZubeldia F, ChimenosKustner E, Rosello-Llabres X. Esclerosis tuberosa y manifestaciones orales. Caso clínico. Med Oral. 2004; 9:216-23.
4. Orellana A, Valdés M, Alé C, Varela U., Esclerosis tuberosa en el adulto: Hallazgos en tomografía computada multicorte, presentación de un caso clínico y revisión de literatura. Revista Chilena de Radiología. 2011; 17: 109-112.
5. Foster RS, Bint LJ, Halbert AR. Topical 0.1% rapamycin for angiofibromas in pediatric patients with tuberous sclerosis: A pilot study of four patients. Australas J Dermatol. 2012;53(1):52-6.