CASO CLINICO PATOLOGICO

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA
Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología
ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

Reporte de una familia con Esclerosis tuberosa

REPORT OF A FAMILY WITH TUBEROUS SCLEROSIS

Ene- Mar 2019 | Vol. 100 N°1

Caso clínico patológico
Rev. argent. dermatol. 2019: 100 (1): 43 – .64
Publicado en línea 2019. Marzo / Published online March 2019.
Reporte de una familia con esclerosis tuberosa

Autores | Contacto

LA Romero [1] y ME Torres-Cruz [2]

1 Médico Tratante de Dermatología Hospital pediátrico Baca Ortiz
2 Médico Posgradista de Dermatología Universidad Central del Ecuador
Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Av. 6 de Diciembre s/n y Av. Colón, Quito, Ecuador. www.hbo.gob.ec

Los autores declaramos no poseer ningún tipo de conflicto de interés.

Recibido: 08.05.2018
Aceptado para su Publicación: 28.01.2019

RESUMEN

La esclerosis tuberosa es una enfermedad neurocutánea autosómica dominante, con afectación multisistémica. Se caracteriza por la tríada adenoma sebáceo, retraso mental y epilepsia. Presentamos una serie de casos de esclerosis tuberosa familiar en primera y segunda generación, con importante penetrancia y expresión completa de la enfermedad.

PALABRAS CLAVES

esclerosis tuberosa, genodermatosis, autosómica dominante, síndromes neurocutáneos.

SUMMARY

Tuberous sclerosis is an autosomal dominant neurocutaneous disease, with multisystem involvement. It is characterized clinically by the triad sebaceous adenoma, mental retardation and epilepsy. We present a series cases of familial tuberous sclerosis with obvious manifestations in first and second generation.

KEY WORDS

tuberous sclerosis, genetic skin disease, autosomal dominant, neurocutaneous syndromes.

INTRODUCCIÓN

El complejo esclerosis tuberosa, es una genodermatosis de herencia autosómica dominante que se presenta en todas las razas, sin distinción de sexo, con una incidencia de 1:6000 a 1:10000 nacido vivos; se encuentra clasificada junto a la neurofibromatosis y la enfermedad de Sturge Weber, dentro de los síndromes neurocutáneos.

Esta entidad se destaca por penetrancia y expresividad variable, debido a la presencia de mutaciones en varios genes y a la necesidad de un segundo par homólogo mutado, para que se manifieste la enfermedad; sólo el 7-37% de los afectados tienen antecedentes familiares. El complejo está constituido por múltiples hamartomas que afectan a varios órganos, entre ellos: la piel, el sistema nervioso central, el corazón y riñones. Su característica distintiva, son las manifestaciones cutáneas múltiples que pueden presentarse a temprana edad, que podrían ayudar al diagnóstico precoz de la enfermedad y a la detección de alteraciones en varios órganos diana, que afectarían la morbilidad e incluso mortalidad del individuo.

CASO CLÍNICO

Presentamos una serie de tres casos con afectación familiar: una madre y dos hijos.

Caso 1, la madre, es una paciente femenina de 32 años, sin antecedente de esclerosis tuberosa familiar quien presentó desde el año de edad, múltiples manchas hipopigmentadas laceoladas; luego aparecieron múltiples máculas acrómicas en confetti en piernas y pies bilaterales (Fig 1) y además desde ese mismo año, presentó convulsiones que continuaron hasta los 3 años y recurrieron a los 12, por lo que se mantiene en tratamiento con carbamazepina hasta la actualidad, sin convulsiones al momento. A los 4 años de edad, presentó pápulas centrofaciales que progresan en número y tamaño (Fig 2) y múltiples tumores periungueales en dedos de manos y pies (Fig 1).

El Caso 2 es una paciente femenina de 10 años y 5 meses (hija del Caso 1), quien debuta con convulsiones tónico-clónicas generalizadas a los 4 meses de edad de difícil manejo; al momento: controladas por Neurología con ácido valproico y carbamazepina, sin convulsiones en la actualidad. Desde el año de edad presenta múltiples manchas definidas, hipopigmentadas laceoladas en hojas de fresno dispersas en tórax, abdomen y brazos; además presenta múltiples pápulas pardas y otras eucrómicas agrupadas en la región centrofacial (Fig 2) y una placa parda brillante en maxilar inferior derecho de 7 cm aproximadamente, asociada a una tumoración periungueal eucrómica exofítica en el primer dedo del pie derecho.

Se realizaron estudios complementarios, reportando en la tomografía simple de cráneo a nivel temporal, múltiples calcificaciones paraventriculares bilaterales; en el electroencefalograma: presentó registro de vigilia y sueño paroxístico, lento y difuso sobre un fondo desestructurado, compatible con período intercrítico de epilepsia generalizada secundaria. Además se observó afectación cardíaca con la presencia de un rabdomioma cardíaco asintomático. Se realizó una biopsia cutánea de la placa (parche de Shagreen) en maxilar inferior derecho, que reportó: signos discretos de lesión acantósica epitelial central e hipermelanosis. Todos estos signos son de esclerosis tuberosa, con afectación cardíaca y del sistema nervioso central.

El Caso 3 es un paciente masculino de 15 meses de edad (hijo del Caso 1) y hermano propio del Caso 2, sin antecedentes personales prenatales y posnatales de importancia, quien a los 15 días de edad presenta múltiples máculas acrómicas, de bordes definidos en confetti en el abdomen y varias manchas en hoja de fresno en cara y tórax (Figs 2 y 3). No ha presentado convulsiones hasta la actualidad, ni lesiones centrofaciales o perinungueales. Fue valorado por Neurología que luego de exploraciones e imágenes diagnósticas con tomografía simple de cráneo, descartan alteración neurológica hasta el momento.

COMENTARIO

El complejo esclerosis tuberosa (ET), conocida como enfermedad de Bourneville, epiloia (epi: epilepsy, loi: low inteligence, a: adenoma sebaceum) o simplemente esclerosis tuberosa [1], es una entidad clínica que afecta a 1:6000 a 1:10000 nacidos vivos sin predominio de sexo o raza [2] y se encuentra clasificada junto a la neurofibromatosis y la enfermedad de Sturge Weber, dentro de las facomatosis o síndromes neurocutáneos. [1]

La esclerosis tuberosa, se caracteriza por la aparición de múltiples hamartomas cutáneos y se la distingue gracias a las manifestaciones clínicas agrupados en criterios, que afectan múltiples órganos y sistemas. Se encuentra descrita desde el siglo XIX en 1835 por Rayer; luego en 1908, Voght describe la tríada clásica de la enfermedad (adenoma sebáceo, retraso mental y epilepsia) [1]. Se la considera una enfermedad genética multisistémica, de herencia autosómica dominante; sus manifestaciones clínicas tienen penetrancia variable y su expresividad parece estar condicionada por las mutaciones presentes.[3] Algunas personas muestran signos leves de la enfermedad, a veces sin síntomas claros, mientras que otros desde temprana edad se encuentran gravemente afectados con alteraciones multisistémicas. Sólo el 7-37% tienen antecedentes familiares, la mayoría (65-75%) de individuos afectados corresponden a mutaciones de novo o mosaicismos [4].

Las mutaciones radican en dos loci diferentes: 9q34 (TSC1; 130 kDa) que codifica la proteína denominada hamartina y 16p13.3 (TSC2; 200 kDa) que codifica la proteína denominada tuberina, estas definen a la esclerosis tuberosa tipo 1 y 2 respectivamente [5] y poseen más de 400 mutaciones diferentes para cada gen. [6] También se han descrito ligamientos en otros cromosomas como el 11q y 12q.[4] TSC1 y TSC2 forman un complejo proteínico 1 (TORC1) que actúa como regulador central del metabolismo celular. [7] En la esclerosis tuberosa con antecedentes familiares y transmisión genética, la localización de la mutación no difiere; mientras que los casos con mutación de novo a nivel del gen TSC2, son cuatro veces más frecuentes y se asocian con fenotipos más severos que al afectar el gen TSC1.[6]

La gran variabilidad en la expresión clínica de la esclerosis tuberosa entre miembros de una familia, se explica por la necesidad de una segunda mutación en el par homólogo para que la enfermedad se manifieste [3]; según la teoría de los dos impactos o hipótesis de Knudson, ambos alelos del gen supresor tumoral deben tener la mutación, en la que el primer impacto es hereditario y está presente en todas las células germinales, pero no tiene su efecto biológico debido a la existencia de un segundo alelo que lo compensa.[8] La enfermedad se expresa cuando el alelo restante es alterado por una segunda mutación (segundo impacto), perdiendo totalmente su función supresora tumoral. El índice de nuevas mutaciones es muy elevado (50% a 75% de todos los casos). El mosaicismo somático puede explicar la expresión variable intrafamiliar y la falta de penetrancia de la enfermedad; esto se encuentra demostrado en numerosos casos de gemelos idénticos con discordancia genética.[9]

Los productos proteicos de TSC1 y TSC2 interactúan formando un heterodímero funcional hamartina-tuberina. El producto de TSC2 inhibe la cascada mTOR (target de Rapamicina), que permite el crecimiento y la proliferación celular. El producto de TSC1 está menos establecida, pero parece que tiene que ver con la estabilidad de este complejo.[10] Sin la hamartina ni la tuberina actuando sobre el mTOR, la cascada de proliferación celular estaría en constante actividad, causando un aumento del crecimiento y dando lugar a los hamartomas cutáneos, tumores benignos característicos del complejo de la esclerosis tuberosa.[11]

La esclerosis tuberosa se considera un complejo de manifestaciones que afectan no solo la piel sino otros órganos. La afectación del sistema nervioso central es la más frecuente afectando al 80% de los individuos y la que provoca mayor morbilidad y mortalidad; dentro de las alteraciones se incluyen: epilepsia, trastornos cognitivos, anormalidades en el comportamiento como trastorno del espectro autista, trastorno del déficit de atención e hiperactividad y trastorno del sueño.[10]

La epilepsia es una manifestación común presentándose en el 98% de los individuos, se inicia antes del año de vida en el 75% y se caracterizan por convulsiones de difícil control, el 50% de estas refractarias e intratables.[11] Otras manifestaciones del SNC incluyen: tubérculos corticales, nódulos subependimarios y astrocitoma subependimario de células gigantes, que pueden conducir a ataques convulsivos. El desarrollo intelectual y su deterioro se relacionan con el inicio del tratamiento anticonvulsivo, la cantidad y el tamaño de las lesiones. Por lo tanto, aquéllos que no han presentado lesiones anatómicas cerebrales con manifestación clínica a los 5 años, tienen un pronóstico favorable intelectualmente.[12]

Las manifestaciones cutáneas son muy frecuentes dentro del complejo esclerosis tuberosa. El 97% de los pacientes al nacer presentan máculas hipopigmentadas diseminadas al tronco, los glúteos y el área escapular denominadas “en hoja de fresno” por su apariencia a la planta, además pueden presentar poliosis en pelos terminales. A los 5 años de edad, pueden aparecer neoplasias centrofaciales definidas como angiofibromas, antes llamados adenomas sebáceos, caracterizados por pápulas pardo-rojizas milimétricas, localizadas en el surco nasolabial, la nariz, las mejillas y el mentón, característicos del complejo esclerosis tuberosa.[10] Cronológicamente, luego aparecen las parches de Shagreen observados en el 50% de los individuos afectados en la primera década de la vida, como placas levantadas y firmes, pardas, amarillentas o eucrómicas con superficie de naranja localizadas frecuentemente en la región lumbosacra. También se pueden observar nevos de tejido conjuntivo pero no son específicos de esclerosis tuberosa, encontrándose en otros síndromes como MEN 1 [13] y Cowden [14].

En la adolescencia, aparecen los fibromas ungueales llamados tumores de Koenen, menos frecuentes que otras manifestaciones cutáneas pero con predominio del 80% en adultos, en la segunda década de la vida o más [15]; tienden a ser eucrómicos o eritematosos, múltiples, en manos o pies, que crecen hasta poseer varios cm de diámetro. Las lesiones en confetti son máculas hipopigmentadas de 1 a 3 mm localizadas en brazos y piernas, son las menos frecuentes encontrándolas del 3% al 58%, sobre todo en adultos.[14]

El corazón se afecta desde la infancia; el rabdomioma cardíaco, intramural o intracavitario, es el tumor benigno más común en la niñez, encontrado en el 60% de los pacientes; con tendencia a la involución y usualmente asintomático, aunque también puede producir arritmias [16]; el rabdomioma cardíaco puede constituir la primera manifestación del complejo esclerosis tuberosa, ya que, se puede diagnosticar durante la gestación. [17]

Los angiomiolipomas renales, asintomáticos en la niñez, están presentes entre el 55% y el 75% de los pacientes alrededor de los 10 años; son tumores benignos bilaterales y múltiples compuestos por vasos atípicos, células musculares inmaduras y células adiposas. Otras lesiones renales observadas son: quistes, enfermedad renal poliquística y carcinoma renal antes de los 25 años.

A la esclerosis tuberosa se la diagnostica clínicamente mediante los criterios clínicos diagnósticos de Rouch, que contiene criterios mayores y menores.[18] (Tabla I)

TABLA I. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA 2012
GENÉTICOS
Identificación de una mutación en TSC1 o TSC2 Esta mutación debe inactivar la función de las proteínas de TSC1 o TSC2, previene la síntesis de proteínas o la presencia de mutaciones sin sentido. Del 10% al 25% de los pacientes con complejo esclerosis tuberosa no presentan mutación alguna y pruebas genéticas normales no excluyen la enfermedad.
CRITERIOS MAYORES
1. Máculas hipomelanóticas (más de tres =>5mm) 2. Angiofibroma facial > 3 o placa fibrosa cefálica 3. Tumor ungular no traumático > 2 (tumor de Koenen) 4. Parche de Shagreen (nevus de tejido conjuntivo) 5. Hamartomas retiniano múltiples 6. Displasias corticales 7. Nódulos subependimarios 8. Astrocitoma subependimario de células gigantes 9. Rabdomioma cardíaco único o múltiple. 10. Linfangiomiomatosis (LAM) 11. Angiomiolipoma renal >=2
CRITERIOS MENORES
1. Lesiones cutáneas en confetti 2. Hipoplasia del esmalte dental (>3) 3. Fibromas intraorales (>2) 4. Parche acrómico de la retina

5. Múltiples quistes renales

6. Hamartomas no renales

Se clasifica a la esclerosis tuberosa como **definitiva** si están presentes 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 menores; **probable** si se registran 1 mayor y 1 menor y **posible** cuando se observa 1 criterio mayor o 2 menores o más. Northrup, H. Krueger, D.A. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatric Neurology, 2013,49.[18]

La evaluación genética y pruebas de biología molecular no son rutinarias en el estudio de la enfermedad; sin embargo, constituyen un elemento adicional que optimiza el enfoque del paciente y que permite brindar una adecuada asesoría genética. [19]

Las pruebas de ADN convencional, identifican una mutación en TSC1 o TSC2 en el 75 al 90% de los individuos categorizados como esclerosis tuberosa [20]. Los individuos restantes podrían tener una mutación indetectable bajo métodos convencionales o una mutación aún no identificada.

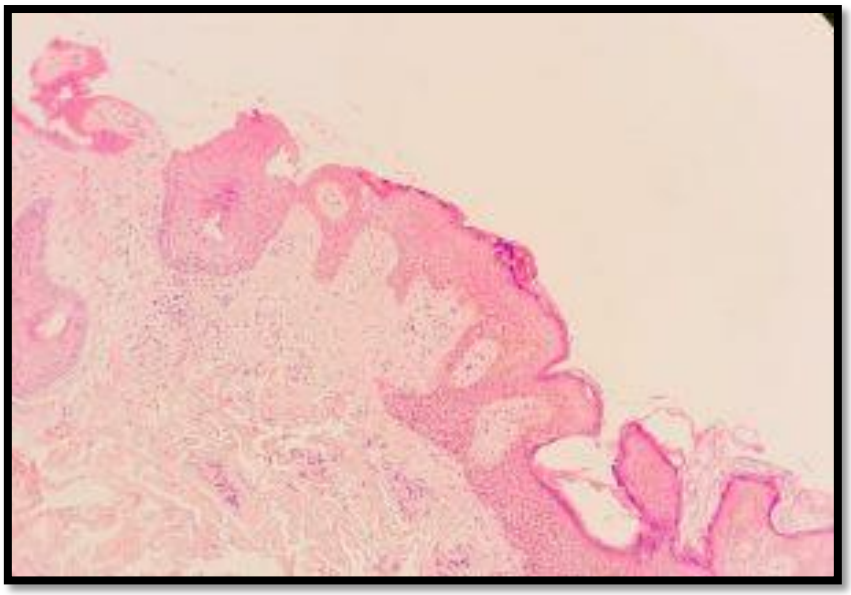
Al ser una genodermatosis el tratamiento es de mantenimiento, las lesiones cutáneas pueden permitir una detección precoz del complejo, los controles son multidisciplinarios y la detección temprana de alteraciones en otros órganos diana, es primordial.

Fig 1: múltiples tumores de Koenen en dedos de los pies.

Fig 2: angiofibromas centrofaciales en madre e hija y manchas hipopigmentadas en hoja de fresno en hijo.

Fig 3: múltiples manchas hipopigmentadas en hoja de fresno y confetti en cara y tronco de hermana mayor y hermano menor.

Fig 4: epidermia acantósica con hipermelanosis central.



REFERENCIAS

- Giovanna P y Loriente D. Complejo esclerosis tuberosa. Revisión con énfasis en su genética, manifestaciones cutáneas y avances terapéuticos. En: Rondon-Lugo A. Pautas Diagnósticas y Terapéuticas en Dermatología. CILAD 2006; cap.153.
- Korula S, Ekbote A, Kumar N, Danda S, Agarwal I y Chaturvedi S. Renal manifestations of tuberous sclerosis among children: an indian experience and review of the literature. Clin Kidney J 2014; 7: 134-137.
- Villaverde R. Esclerosis tuberosa. Enfermedad de Pringle Bourneville, Actas Dermosifiliogr 2002; 93 (1): 1-7.
- Curatolo P, Bombardieri R y Jozwiak S. Tuberous sclerosis. Lancet 2008; 372: 657-668.
- Short MP. Does tuberin function as a tumor supressor in the cerebral lesions of tuberous sclerosis? Early observations. Brain Pathol 1996; 6: 375-376.
- Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K y Jozwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. J Am Acad Dermatol 2007; 57: 189-202.
- Laplante M y Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. Cell 2012; 149: 274-293.
- Dibble CC y Manning BD. Signal integration by mTORC1 coordinates nutrient input with biosynthetic output. Nat Cell Biol 2013; 15: 555-564.
- Kondo S, Yamashina U, Sato N y Aso K. Discordant expression of tuberous sclerosis in monozigotic twins. J Dermatol 1991; 18: 178-180.
- Torres V, Contreras G, Serrano N, Páez M y Guzmán M. Complejo de la esclerosis tuberosa: revisión de tema y presentación de caso. Rev Asoc Colomb Dermatol 2011; 19: 76-81.
- Tonekaboni SH, Tousi P, Ebrahimi A, Ahmadabadi F, Keyhanidoust Z, Zamani Gh, Rezvani M, Amirsalari S, Tavassoli A, Rounagh A y Rezayi A. Clinical and Para clinical Manifestations of Tuberous Sclerosis: A Cross Sectional Study on 81 Pediatric Patients. Iran J Child Neurol 2012; 6 (3): 25-31.
- Osborne J, Merrifield J y O'Callaghan F. Tuberous sclerosis- what's new? Arch Dis Child 2008; 93; 728-731.
- Darling TN, Skarulis MC, Steinberg SM, Marx SJ, Spiegel AM y Turner M. Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Arch Dermatol 1997; 133: 853-857.
- Darling T, Moss J y Mausner M. Dermatologic manifestations of tuberous sclerosis complex (TSC). In: Kwiatkowsi D, Whittemore V y Thiele E Editors. Tuberous Sclerosis Complex: Genes, Clinical Features, and Therapeutics. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010.
- Aldrich CS, Hong CH, Groves L, Olsen C, Moss J y Darling TN. Acral lesions in tuberous sclerosis complex: insights into pathogenesis. J Am Acad Dermatol 2010; 63: 244-251.
- O'Callaghan FJ, Clarke AC, Joffe H, Keeton B, Martin R, Salmon A y col. Tuberous sclerosis complex and Wolff-Parkinson-White syndrome. Arch Dis Child 1998; 78: 159-162.
- Nath J, Dubey A y Pavan R. Analysis of twenty pediatric cases of tuberous sclerosis complex: Are we doing enough? Indian J Dermatol Venereol Leprol 2015; 81: 23-28.

- Northrup, H. Krueger, D.A. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol 2013; 49.
- Monteiro T, Garrido C, Pina S, Chorão R, I. Carrilho, Figueiroa D, Santos M y Temudo T. Esclerosis tuberosa: caracterización clínica e intento de correlación fenotipo/genotipo. An Pediatr 2014; 81(5): 289-926.
- Nellist M, Brouwer R, Kockx C, Veghel-Plandsoen M, Withagen-Hermans C and Prins-Bakker L. Targeted Next Generation Sequencing reveals previously unidentified TSC1 and TSC2 mutations. BMC Medical Genetics. 2015; 16: 10.
- ctas Dermosifiliogr 2004; 95 (4): 231-234.