

Lesiones faciales acneiformes en niña de 5 años

R. Cabeza Martínez, V. Leis Dosil, M. Campos Domínguez, P. Zamberk, M. González-Carrascosa Ballesteros, J.M. Hernanz Hermosa
Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid

Resumen

La esclerosis tuberosa es una enfermedad neurocutánea de herencia autosómica dominante y expresividad variable que afecta a la diferenciación y proliferación celular con la formación de hamartomas en distintos órganos. A pesar de que se han identificado dos genes, TSC1 y TSC2, situados en los cromosomas 9q34 y 16:16p13, respectivamente, el diagnóstico de la enfermedad es clínico ya que los tests genéticos tienen un porcentaje elevado de falsos negativos (15%). Las manifestaciones clínicas varían enormemente, incluso entre familiares. La presencia de lesiones cutáneas características es de gran utilidad para orientar el diagnóstico. El enfoque debe ser multidisciplinario ya que puede existir afectación renal, pulmonar, cardíaca o del sistema nervioso central con importante morbilidad. Es importante prestar atención a dichas complicaciones sistémicas para minimizar las secuelas de la esclerosis tuberosa.

Palabras clave

Enfermedades neurocutáneas, angiofibromas, hipocromías cutáneas

Abstract

Title: Acne-like facial lesions in a five-year-old girl

Tuberous sclerosis is an autosomal dominant disorder involving tumor-like growth or hamartomas in multiple organ systems. Although two genes, TSC1 and TSC2, localized on chromosomes 9q34.3 and 16p13.3, have been identified, the disease requires clinical diagnosis because genetic tests are associated with a high false-negative rate (15%). The clinical manifestations of tuberous sclerosis vary greatly, even among members of the same family. The recognition of the characteristic cutaneous lesions may contribute to its early diagnosis. The approach should be multidisciplinary, as the involvement of the kidneys, lungs, heart and central nervous system may result in severe morbidity. Close attention to these manifestations is necessary to ensure the appropriate treatment of the sequelae of tuberous sclerosis.

Keywords

Neurocutaneous syndromes, angiofibroma, cutaneous hypochromia

30

Caso clínico

Niña de 5 años que acude a la consulta de dermatología por presentar lesiones faciales asintomáticas de varios meses de evolución. El número de lesiones ha ido aumentando de forma progresiva, por lo que ha realizado diferentes tratamientos tópicos, entre los que se incluyen hidrocortisona acetato y productos de limpieza y antiacné, sin resultados eficaces. Como antecedentes personales refiere epilepsia en tratamiento con ácido valproico y retraso mental. Sin antecedentes familiares de interés.

En la exploración física se observan múltiples lesiones papulosas, que van adquiriendo una coloración rosada a medida que aumentan de tamaño, cuya consistencia es firme y su superficie lisa; no presenta otras lesiones faciales como pústulas ni comedones sugestivos de acné. Las lesiones se distribuyen en región perinasal, dorsonasal y ambas mejillas (figuras 1 y 2).

En el resto del tegumento se distinguen 6 máculas hipocrómicas de diferentes tamaños, de forma lanceolada, distribuidas en tronco y extremidades (figura 3). La exploración con la lámpara de luz ultravioleta (lámpara de Wood) pone de mani-

fiesto de forma más clara las máculas hipocrómicas (figura 4). No se observan otras lesiones cutáneas.

El diagnóstico clínico fue esclerosis tuberosa. Las lesiones faciales correspondían a angiofibromas, y las manchas hipocrómicas asociadas, junto con el retraso mental y la epilepsia, apoyaron el diagnóstico.

Se remitió a la paciente al servicio de neurología para proseguir su estudio con la realización de las exploraciones complementarias pertinentes (tomografía axial computarizada [TAC] o resonancia magnética nuclear [RMN]).

Discusión

La esclerosis tuberosa es una enfermedad neurocutánea de herencia autosómica dominante con un 100% de penetrancia, expresividad variable y un 60-75% de nuevas mutaciones. Esta enfermedad ha recibido otras denominaciones, como epiloia o enfermedad de Pringle Bourneville. La incidencia es de 1/15.000 recién nacidos, y se han identificado dos locus genéticos. El primer gen (TSC1) se encuentra en el cromosoma



Figura 1. Lesiones faciales papulosas en mejillas



Figura 2. Mayor detalle de las lesiones de la mejilla



Figura 3. Una de las seis lesiones hipopigmentadas localizada junto a la areola mamaria



Figura 4. Visualización de la anterior lesión hipocrómica con la luz de Wood

9:9q34, mientras que el segundo (TSC2) está en el cromosoma 16:16p13. El gen TSC1 codifica la proteína hamartina y el TSC2, la tuberina. Ambas proteínas se expresan en los tejidos normales del cerebro, hígado, suprarrenales, corazón y riñón. El gen TSC2 se localiza en proximidad al gen de la poliquistosis renal autosómica dominante y existen familias afectadas de ambas enfermedades. Las dos proteínas –hamartina (TSC1) y tuberina (TSC2)– funcionan como genes de supresión. El complejo hamartina-tuberina podría participar en numerosas vías de señalización celular, incluyendo las que regulan el crecimiento celular (en respuesta a algunos factores como la insulina), el tráfico intracelular y la proliferación, adhesión y migración celulares.

El diagnóstico de la enfermedad es clínico y se suele establecer a una edad temprana (2-6 años) basándose en los criterios que se exponen en la tabla 1.

Manifestaciones

Las manifestaciones dermatológicas están presentes en el 60-90% de los pacientes, e incluyen:

- **Máculas hipomelanóticas:** son máculas hipocrómicas distribuidas en tronco y extremidades. Pueden ser de formas muy variables, siendo las más conocidas en «hoja de fresno», en marca de dedo, siguiendo un dermatoma o en «confetti» (de localización pretibial). Constituyen el signo más precoz de la enfermedad, son muy útiles para su diagnóstico temprano y aparecen en un 50-90% de los casos. Aparecen en la población normal con una frecuencia de 0,2-0,3%. Se acentúan con la lámpara de Wood.
- **Angiofibromas:** son las lesiones más frecuentes, pero aparecen de forma más tardía, alrededor de los cinco años de

Criterios diagnósticos de esclerosis tuberosa

Criterios mayores

- Angiofibromas faciales o placa en la frente
- Fibromas ungueales o periungueales múltiples no traumáticos
- Máculas hipomelanóticas (más de 3)
- Placa de piel de zapa (nevo del tejido conjuntivo)
- Hamartomas nodulares retinianos múltiples
- Tubérculo cortical*
- Nódulo subependimario
- Astrocitoma de células gigantes subependimario
- Rabdomioma cardíaco (único o múltiple)
- Linfangiomatosis**
- Angiomiolipoma renal**

Criterios menores

- Piqueteado múltiple del esmalte dental distribuido al azar
- Pólipos rectales hamartomatosos
- Quistes óseos
- Líneas de migración radial de la sustancia blanca cerebral
- Fibromas gingivales
- Hamartoma no renal
- Mancha acrómica retiniana
- Máculas hipocromas en «confetti»
- Quistes renales múltiples

*La asociación de ambos se considera como un solo criterio.

**La asociación de ambos requiere otro criterio para establecer el diagnóstico. El diagnóstico definitivo de esclerosis tuberosa se establece cuando se constatan dos criterios mayores o uno mayor y dos menores; es probable cuando el paciente cumple un criterio mayor y uno menor, y posible cuando cumple un criterio mayor o bien dos o más menores.

edad. Son pápulas eritematosas, de 2-8 mm de diámetro y consistencia fibrosa, localizadas en la región perilabial, perinasal, las mejillas y el mentón. Si se desean extirpar por razones estéticas, los tratamientos más empleados son la electrocoagulación y el láser CO₂.

- Placa de piel de zapa (*shagreen patch*): son placas de superficie rugosa y acentuación de los folículos localizadas en la región lumbosacra. Su frecuencia se estima en un 20-30% y se consideran hamartomas de tejido conjuntivo.
- Placa fibrosa frontal: es una placa de las mismas características que la anterior pero localizada en la región frontal y que puede estar presente desde el nacimiento. Otras localizaciones pueden ser el párpado, la mejilla y el cuero cabelludo.
- Fibromas periungueales o tumores de Koenen: son tumores rosados que emergen de los pliegues ungueales y se las considera patognomónicas de la enfermedad. Suelen aparecer en la adolescencia o la edad adulta y pueden constituir la única manifestación cutánea de la enfermedad. Son más frecuentes en los dedos de los pies.
- Otras: manchas café con leche, fibromas blandos, poliosis y angiomas. Se puede observar piqueteado dental en el 80% de los casos.

Las manifestaciones neurológicas son el factor pronóstico más importante, e incluyen:

- Tubérculos corticales o hamartomas de la sustancia gris: su número está relacionado con la presencia de convulsiones (especialmente tonicoclónicas o espasmos infantiles) y el grado de retraso mental. El 80-90% de los pacientes sufre crisis epilépticas, en ocasiones, formando parte del síndrome de West. Además del retraso mental, pueden padecer autismo o síndrome de hiperactividad.
- Otros: heterotopias de células gigantes en la sustancia blanca, nódulos subependimarios (90%) casi siempre calcificados, y astrocitomas subependimarios (6-15%) capaces de causar hidrocefalia obstructiva. Para la detección de estas lesiones, la TAC es la técnica más específica, pero la RMN es más sensible. Las complicaciones derivadas de la afectación neurológica (*status epilepticus*, bronconeumonía) representan la principal causa de muerte prematura en estos pacientes (33%).

La principal manifestación renal son los angiomiolipomas (70%), cuya incidencia aumenta con la edad: habitualmente son pequeños y benignos, múltiples y bilaterales, y pueden complicarse con ruptura y sangrado. También pueden detectarse quistes renales múltiples (20%) que pueden causar hipertensión o insuficiencia renal; representan la segunda causa de muerte (27,5%) en estos pacientes.

Entre las posibles manifestaciones cardíacas se incluyen los rabdomiomas (58% de los recién nacidos, 18% de los adultos), que pueden causar insuficiencia cardíaca en la infancia y tienden a involucionar de forma espontánea durante la infancia y la adolescencia.

La manifestación ocular más característica es el facoma retiniano. También se han descrito cataratas congénitas, lesiones gliares multinodulares y cambios pigmentarios en la retina.

Asimismo, se encuentran manifestaciones óseas en casi el 50% de los pacientes, especialmente en aquellos cuya enfermedad presenta una mayor expresividad; se trata habitualmente de quistes en las falanges, neoformación ósea perióstica y áreas de esclerosis.

Diagnóstico

Es eminentemente clínico y se basa en los criterios ya mencionados anteriormente. Lo más importante es una adecuada exploración física prestando especial atención a signos cutáneos y neurológicos.

Se han sugerido las siguientes exploraciones acompañantes:

- TAC o RMN.
- Electroencefalograma, si aparecen crisis epilépticas.
- Ecografía renal, más útil en adultos para el control de neoplasias renales.

- Ecocardiografía, especialmente en neonatos con sospecha de rabdomioma.
- Tests neurológicos para evaluar el desarrollo psicomotriz.
- Tests genéticos: 15% de falsos negativos.

En los pacientes ya diagnosticados se efectúa TAC o RMN de control cada 2-3 años. Un 20-30% de los pacientes fallece antes de los 30 años por hidrocefalia o complicaciones neurológicas, hemorragia renal o insuficiencia respiratoria.

En cuanto a los familiares de los pacientes, se puede realizar TAC craneal, ecografía renal o lámpara de Wood en busca de lesiones cutáneas.

El enfoque debe ser multidisciplinario, ya que la afectación renal, pulmonar, cardíaca o del sistema nervioso central conlleva una considerable morbilidad. Es importante prestar atención a dichas complicaciones sistémicas para minimizar las secuelas de la esclerosis tuberosa.

Bibliografía

- Fackler I, DeClue JE, Rust H, et al. Loss of expression of tuberin and hamartin in tuberous sclerosis complex-associated but not in sporadic angiofibromas. *J Cutan Pathol.* 2003; 30: 174-177.
- Narayanan, V. Tuberous sclerosis complex: genetics to pathogenesis. *Pediatr Neurol.* 2003; 29: 404-409.
- Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004; 19: 643-649.
- Schachner LA, Hansen RC, eds. *Pediatric Dermatology*, 3.^a ed. Edinburgo: Mosby, 2003.
- Sun XF, Yan CL, Fang CL, Shen FM, Liao KH. Cutaneous lesions and visceral involvement of tuberous sclerosis. *Chin Med J.* 2005; 118(5): 215-219.