

Características clínicas y epidemiológicas de esclerosis tuberosa en un centro de referencia dermatológico del noreste de México

Clinical and epidemiological characteristics of tuberous sclerosis in a dermatological center in the northeast of Mexico.

Emmanuel Sánchez-Meza, Jesús Ancer-Arellano, César Daniel Villarreal-Villarreal, Jesús Alberto Cárdenas-de la Garza, Adrián Bernardo Cuellar-Barboza, Jorge Ocampo-Candiani

Resumen

ANTECEDENTES: La esclerosis tuberosa es una enfermedad poco común cuyas principales manifestaciones son dermatológicas y neurológicas. En nuestra región, no existen estudios descriptivos de esclerosis tuberosa en un centro de referencia dermatológico que se comparen con lo reportado internacionalmente.

OBJETIVO: Determinar las características clínicas y epidemiológicas en pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa y comparar nuestros hallazgos con los de la bibliografía mundial.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de los pacientes que cumplieran criterios diagnósticos de esclerosis tuberosa, que acudieron a la consulta de Dermatología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González entre abril de 2012 y noviembre de 2017. Se recabaron las características epidemiológicas, motivo de consulta, tipo de lesión, topografía y comorbilidades.

RESULTADOS: Se identificaron 11 pacientes. Las lesiones dermatológicas fueron en la mayoría de los casos la primera manifestación clínica. Las máculas hipomelanóticas aparecieron en el 100% de los casos; la presentación más frecuente fue en forma de hoja de fresno (63.6%). Las lesiones cutáneas menos comunes fueron los fibromas ungueales (18.2%). Las crisis convulsivas se refirieron en 36.4% y fue la primera manifestación neurológica.

CONCLUSIONES: Las máculas hipomelanóticas, por su alta prevalencia, tienen valor diagnóstico importante; sin embargo, no son específicas. Estas lesiones, junto con los angiofibromas, fueron los hallazgos más comunes. Los hallazgos de nuestro estudio son concordantes con los reportados en la bibliografía internacional.

PALABRAS CLAVE: Esclerosis tuberosa; angiofibroma; hamartoma.

Abstract

BACKGROUND: Tuberous sclerosis is a rare disease which main manifestations are dermatological and neurological. In our region, there are no descriptive studies of tuberous sclerosis.

OBJECTIVE: To determine the clinical and epidemiological characteristics in patients diagnosed with tuberous sclerosis and to compare our findings with the global literature.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective, descriptive and observational study of patients who met diagnostic criteria of tuberous sclerosis, who attended the Dermatology clinic of the University Hospital Dr. José Eleuterio González from April 2012 to November 2017. The epidemiological characteristics, chief complain, main clinical manifestation, topography and comorbidities were collected.

RESULTS: A total of 11 patients were identified. The dermatological lesions were the first clinical manifestation. Hypomelanotic macules appeared in 100% of the cases;

Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Hospital Universitario Dr. José E González, Servicio de Dermatología, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: marzo 2018

Aceptado: mayo 2018

Correspondencia

Jorge Ocampo Candiani
jocampo2000@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Sánchez-Meza E, Ancer-Arellano J, Villarreal-Villarreal CD, Cárdenas-de la Garza JA y col. Características clínicas y epidemiológicas de esclerosis tuberosa en un centro de referencia dermatológico del noreste de México. Dermatol Rev Mex. 2018 noviembre-diciembre;62(6):475-485.

the most frequent form was ash leaf (63.6%). The least common skin lesions were periungual fibromas (18.2%). Seizures were referred in 36.4% and were the first neurological manifestation.

CONCLUSIONS: Hypomelanotic macules, due to their high prevalence, have an important diagnostic value; however, they are not specific. These lesions together with angiofibromas were the most common findings reported. The findings within our study are similar to those reported in international literature.

KEYWORDS: Tuberous sclerosis; Angiofibroma; Hamartoma.

ANTECEDENTES

La esclerosis tuberosa, también conocida como complejo esclerosis tuberosa o enfermedad de Bourneville, es una enfermedad genética neurocutánea poco frecuente, lentamente progresiva que afecta 1 de cada 6000 a 10,000 individuos en todo el mundo.^{1,2} Esta entidad la describió en 1880 Bourneville, al observar crecimientos tipo tubérculos en el cerebro y la piel.³ Posteriormente, en 1908, Vogt describió la tríada clásica o tríada de Vogt, constituida por epilepsia, discapacidad intelectual y angiofibromas,⁴ años después Sherlock lo denominó "epiloia" por sus siglas en inglés.

Su herencia es autosómica dominante; sin embargo, más de 70% se debe a mutaciones *de novo*.⁵⁻⁷ Se han identificado mutaciones en dos genes: TSC1 y TSC2;^{8,9} sus productos son la hamartina y la tuberina,¹⁰⁻¹² que forman un complejo que se encarga de inhibir la vía de señalización mTOR. Por tanto, la patogénesis de la enfermedad radica en la falta de función de ese complejo, con posterior activación de la cascada mTOR, lo que resulta en una desorganizada proliferación celular y diferenciación anormal que culmina en crecimiento tumoral.^{13,14}

La existencia de anomalías en la pigmentación y la formación de tumores tipo hamartomas en múltiples órganos y sistemas, que incluyen la

piel, el cerebro, la retina, el corazón, los riñones y los pulmones, caracterizan a los pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa.^{15,16}

Los criterios diagnósticos son totalmente clínicos y fueron creados en 1998,¹⁷ recientemente se actualizaron (2012).¹ La importancia de los hallazgos cutáneos, oculares y orales como signos pivotes de la esclerosis tuberosa radica en el hecho de que 5 de los 11 criterios mayores y 4 de los 6 criterios menores implican la piel, la boca y los ojos.

En México actualmente no existen estudios descriptivos de este padecimiento en un centro de referencia dermatológico.

El objetivo de este estudio es determinar las características clínicas y epidemiológicas en pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa y comparar nuestros hallazgos con los de la bibliografía mundial.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de los pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa, que acudieron a la consulta de Dermatología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de abril de 2012 a noviembre de 2017.

En el estudio se incluyeron únicamente los pacientes que cumplían con diagnóstico definitivo, según la actualización 2012 de los criterios diagnósticos de esclerosis tuberosa.¹

Las características epidemiológicas que se describen incluyen edad al diagnóstico, sexo, tiempo de evolución, antecedente familiar de esclerosis tuberosa, motivo de consulta, primera manifestación clínica, manifestaciones neurológicas, otras manifestaciones extracutáneas y tratamiento.

Las manifestaciones dermatológicas incluyeron: angiofibromas, placas fibrosas cefálicas, fibromas ungueales, placa de Shagreen y máculas hipomelanóticas. Cada una de estas manifestaciones cutáneas se estudiaron con mayor detalle:

1. Los angiofibromas se clasificaron según la localización en la región facial (mejillas, nariz, surco nasogeniano, frente, periocular, mentón), el cuello, el tronco u otra (ninguna de las anteriores); el patrón de distribución (aislado o empedrado) y la distribución (unilateral o bilateral). El patrón empedrado se define como el que forma un placa con múltiples lobulaciones en su superficie y el patrón aislado se refiere a lesiones aisladas.
2. Las placas fibrosas cefálicas se clasificaron de acuerdo con su localización, ya sea occipital o frontal.
3. Respecto a los fibromas ungueales y la placa de Shagreen se tomó en cuenta su localización, las manos o los pies para los primeros, y la región lumbar o el tórax posterior para los segundos.
4. Los pacientes con máculas hipomelanóticas se clasificaron en cuatro grupos de acuerdo con su forma (en hoja de fresno o lanceolada, poligonales, en confeti y otras). También se evaluó su localización

en el tórax anterior, el tórax posterior, el abdomen, la región lumbar, los miembros superiores, los miembros inferiores u otra (mejilla o frente).

Para el análisis de los resultados se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (media y porcentajes).

RESULTADOS

Se identificaron 11 pacientes, 5 (45.4%) mujeres y 6 (54.5%) hombres. La edad media al diagnóstico fue de 17 años (intervalo de 3 meses a 36 años). Al momento del diagnóstico, sólo un paciente (9%) fue menor de un año, un caso (9.1%) tenía entre 2 y 10 años, 8 pacientes (72.7%) entre 11 y 20 años y sólo un paciente (9.1%) entre 21 y 30 años. La media de los años de evolución desde la primera manifestación clínica fue de 11.2 años. El antecedente familiar positivo se observó en 6 pacientes (54.5%), que incluía dos series de tres casos en cada familia, caracterizada por la madre y dos hijos.

El motivo de consulta principal fueron las manifestaciones dermatológicas (63.6%) seguidas de las neurológicas (36.4%). A pesar de que todos los pacientes tenían máculas hipomelanóticas, el motivo de consulta dermatológica más frecuente fue la existencia de angiofibromas (36.4%), seguidos de las máculas hipomelanóticas (27.3%).

En general, las lesiones dermatológicas fueron en la mayoría de los casos la primera manifestación clínica. Específicamente, los angiofibromas fueron la primera manifestación en 4 pacientes (36.4%) y las máculas hipomelanóticas en 3 (27.3%).

En cuanto a las manifestaciones neurológicas, las crisis convulsivas se refirieron en 4 pacientes (36.4%), en 3 de éstos se clasificaron de tipo tónico-clónicas (27.3%) y en un paciente (9.1%)

no se especificó el tipo de crisis convulsiva. Además, las crisis convulsivas fueron la primera manifestación clínica de esclerosis tuberosa en estos pacientes (**Cuadro 1**).

Durante la exploración física, la manifestación cutánea más común en nuestro estudio fueron las máculas hipomelanóticas en los 11 pacientes (100%) y dentro de esta categoría, la más frecuente fue la forma en hoja de fresno en 7 pacientes (63.6%). **Figura 1**.

Cuadro 1. Características epidemiológicas de los pacientes del estudio

Característica	Núm. (%)
Sexo	
Hombre	6 (54.5)
Mujer	5 (45.4)
Edad al diagnóstico (años)	
0-1	1 (9.1)
2-10	1 (9.1)
11-20	8 (72.7)
21-30	1 (9.1)
Antecedente familiar	
Sí	6 (54.5)
No	5 (45.4)
Motivo de consulta	
Manifestaciones dermatológicas	7 (63.6)
Manifestaciones neurológicas	4 (36.4)
Motivo de consulta específico	
Angiofibromas	4 (36.4)
Máculas hipomelanóticas	3 (27.3)
Crisis convulsivas tónico-clónicas	3 (27.3)
Crisis convulsiva no especificada	1 (9.1)
Edad media al diagnóstico	17 años (intervalo: 3 meses-36 años)
Evolución promedio**	11.2 años

* Número de pacientes de un total de 11.

** Tiempo de evolución desde la primera manifestación clínica.



Figura 1. Mácula hipomelanótica en hoja de fresno o lanceolada.

En frecuencia de lesiones le siguieron los angiofibromas faciales, que se observaron en 9 pacientes (81.8%) y las placas de Shagreen en 6 pacientes (54.5%). Los fibromas ungueales fueron los menos comunes, hallados en 2 pacientes (18.2%).

Específicamente, las máculas hipomelanóticas se observaron en los 11 pacientes (100%), la forma más común fue en forma de hoja de fresno o lanceolada (63.6%), seguida de las poligonales (45.4%), con menos frecuencia se encontró la forma en confeti (18.2%). El 27.3% de estas máculas hipomelanóticas no pudieron clasificarse en ninguna de las anteriores. Se observó una localización más común en el tronco posterior (81.8%), los miembros superiores (45.4%) junto con la frente o las mejillas (36.3%); asimismo, en 18.2% se encontró en la región lumbar, seguida del tórax anterior, el abdomen y los miembros inferiores (9.1%), que fueron las últimas en frecuencia (**Cuadro 2**).

Los angiofibromas aparecieron en 9 (81.8%) pacientes y solamente se encontraron en pacientes mayores de 10 años de edad. La localización más frecuente fue en la región facial, específicamente las mejillas junto con la nariz (88.8%; **Figura 2**), le siguió la región periocular (75%),

Cuadro 2. Descripción de las manifestaciones cutáneas (continúa en la siguiente columna)

Tipo de manifestación	Característica	Núm.* (%)
Máculas hipomelanóticas 100% (n = 11)	Forma	
	En hoja de fresno	7 (63.6)
	Poligonales	5 (45.4)
	Confeti	2 (18.2)
	Otra	3 (27.3)
	Localización	
	Tórax posterior	9 (81.8)
	Extremidad superior	5 (45.4)
	Frente o mejillas	4 (36.6)
	Lumbar	2 (18.2)
	Tórax anterior	1 (9.1)
	Abdomen	1 (9.1)
Angiofibromas 81.8% (n = 9)	Localización	
	<i>Cara</i>	
	Nariz	8 (88.8)
	Mejillas	8 (88.8)
	Periocular	6 (75)
	Surco nasogeniano	4 (44.4)
	Mentón	4 (44.4)
	Frente	2 (22.2)
	Cuello	1 (11.1)
	Otra	1 (11.1)
	Distribución	
	Bilateral	11 (100)
	Unilateral	0
	Patrón de manifestación	
	Empedrado	5 (55.5)
Aislado	4 (45.5)	
Placa de Shagreen 63.6% (n = 7)	Localización	
	Lumbar	6 (85.7)
	Tronco posterior	1 (11.1)

Cuadro 2. Descripción de las manifestaciones cutáneas (continuación)

Tipo de manifestación	Característica	Núm.* (%)
Placa fibrosa cefálica 44.4% (n = 4)	Localización	
	Frente	2 (50)
	Occipital	2 (50)
Fibromas ungueales 18.2% (n = 2)	Localización	
	Extremidad superior	1 (50)
	Extremidad inferior	1 (50)

* Número de pacientes que tuvieron la manifestación cutánea descrita. Algunos pacientes tuvieron más de una manifestación.



Figura 2. Angiofibromas en la región facial.

el surco nasogeniano (44.4%) y el mentón (44.4%), la menos común fue la frente (22.2%). La región del cuello y el tronco sólo mostró 11.1% de prevalencia. El patrón más frecuente de manifestación fue el empedrado en 55.5% y 45.5% de los angiofibromas fueron en patrón aislado. Los angiofibromas siempre fueron de distribución bilateral.

Las placas de Shagreen aparecieron en 7 (63.6%) pacientes (**Figura 3**) y al igual que los angiofibromas sólo afectaron a pacientes mayores de 10 años de edad. El 85.7% se localizaba en la región lumbar y 14.2% en el tronco posterior.

Además, 4 pacientes (36.3%) tuvieron por lo menos una placa cefálica fibrosa; en 2 pacientes se localizaban en la frente y en los otros 2 en la región occipital.

Los fibromas ungueales afectaron únicamente a 2 pacientes (18.2%), uno localizado en la mano (**Figura 4**) y el otro en el pie. Se destaca que ésta fue la manifestación cutánea menos frecuente y afectó a pacientes mayores de 20 años de edad.

Asimismo, se registraron tumores extracutáneos en 4 pacientes (36.4%). En 2 pacientes se demostraron nódulos subependimarios (18.2%), en uno se encontró un astrocitoma ependimario (9.1%) y en otro se reportaron tuberosidades corticales (9.1%), todos estos casos se diagnosticaron con resonancia magnética de cerebro. Todos los pacientes con tumores en el sistema nervioso central refirieron antecedente de convulsiones. Además, el paciente con astrocitoma tuvo un rabdomioma cardíaco (9.1%) diagnosticado mediante imagen por resonancia magnética cardíaca.



Figura 3. Placa de Shagreen.



Figura 4. Fibroma ungueal o tumor de Koënen.

Como tratamiento dermatológico, se ofrecieron diferentes terapéuticas. En 6 (44.4%) de los casos los angiofibromas se retiraron mediante electrocirugía (HyFrecator 2000) y a 2 (22.2%) de estos pacientes se les agregó aplicación diaria de timolol tópico a 0.5%. En otros 2 pacientes (22.2%) se aplicó láser CO₂. Además, en sólo un paciente (9.1%) se realizó cirugía ungueal para tratamiento de fibromas ungueales.

DISCUSIÓN

La esclerosis tuberosa tiene un cuadro clínico muy diverso, incluso entre familiares, las manifestaciones varían en número, tamaño y localización.¹⁸ Esta variabilidad clínica provoca que las manifestaciones multisistémicas pasen inadvertidas o sean subdiagnosticadas, de allí la importancia de reconocer los hallazgos visibles y con valor diagnóstico, que se hacen presentes desde los primeros meses y años de vida.¹⁹

Según la bibliografía, las manifestaciones dermatológicas están presentes en más de 90% de los pacientes y representan el hallazgo más temprano y prevalente que orienta al diagnóstico.²⁰⁻²⁴ Cronológicamente, las primeras lesiones en aparecer son las máculas hipomelanóticas,

generalmente al nacimiento o durante los primeros meses de vida. Posteriormente, a los dos a cinco años de edad, inicia la aparición de los angiofibromas con un pico máximo de crecimiento durante la adolescencia en alrededor de 75% de los casos.^{20,25} La placa de Shagreen empieza a hacerse más evidente durante la primera década^{20,25,26} y los fibromas ungueales tienden a aparecer durante la pubertad.²⁷ La edad media de nuestra muestra fue de 17 años, lo que lleva a pensar que, de acuerdo con la cronología y temporalidad de las lesiones cutáneas antes descritas e incluidas en este estudio, han aparecido en nuestros pacientes.

En este estudio, el 100% de los pacientes tenían manifestaciones dermatológicas, por lo que en su mayor parte la exploración dermatológica fue el método más sencillo y accesible para establecer el diagnóstico. La existencia de una mácula hipomelanótica es común en la población, afecta a 2-4% de los infantes y 5% de los adultos.²⁸ Debard y Richardet examinaron la piel de 9737 lactantes entre 1 y 18 meses, encontraron que 0.7% de ellos tenía una o dos máculas hipomelanóticas mayores de 1 cm.²⁹ A pesar de esto, más de tres máculas hipomelanóticas mayores de 5 mm sólo se encuentran en 0.1%³⁰ de la población en general, por tanto, las máculas con esas características se eligieron como criterio mayor de esclerosis tuberosa.

El 100% de nuestros pacientes tenía máculas hipomelanóticas, parecido a lo registrado en la bibliografía, en la que se reportan en, incluso, más de 90%.^{21,23,25,31} La localización más común fue en el tronco posterior (81.8%) y la variedad más frecuente fue la mácula en hoja de fresno o lanceolada (63.6%). Esta serie de casos concuerda con lo reportado por Józwiak.²⁰ Las lesiones en confeti tuvieron prevalencia de 18.2%, porcentaje similar a lo comúnmente reportado de 2.8 a 28%.^{22,26,32}

Los adenomas sebáceos o angiofibromas son pápulas, nódulos y placas de superficie suave y brillante que se distribuyen de manera bilateral, casos excepcionales muestran daño unilateral, relacionado con un mosaicismo de esclerosis tuberosa.^{33,34} En términos histológicos, se distinguen por proliferación irregular de tejido fibroso y de vasos sanguíneos.²² La existencia de angiofibromas reportada es de 88 a 100%,^{20,22,23,25,35} este estudio reportó 81.8%, con predominio bilateral. En distintos estudios se demuestra que 80% se localiza en la región centrorfacial (nariz y mejillas),^{20,23} ligeramente mayor a la frecuencia hallada en este estudio (72.7%). La segunda localización más frecuente en nuestra población fue la región periocular con 54.5%, comparado con el 40% normalmente reportado.³⁶

En este estudio y en la bibliografía los angiofibromas se reportan como la segunda manifestación cutánea más frecuente^{22,25,37} porque al desarrollar crecimiento durante la adolescencia^{20,25} se esperaría que este grupo de edad sea el que más acuda a consultar por la deformidad facial provocada y el efecto negativo en la calidad de vida del paciente y de sus familiares.³⁸ Los angiofibromas fueron el motivo de consulta más frecuente en esta serie en 36.4%. Estas lesiones únicamente afectaron a individuos mayores de 10 años de edad. A pesar de que los angiofibromas son asintomáticos, el tratamiento cosmético está indicado si el paciente lo desea o si afecta su funcionalidad.²⁴

Las placas de Shagreen son nevos de tejido conectivo firmes o gomosos de bordes irregulares, del color de la piel, rosadas o parduzcas, con prevalencia de 40 a 54%, normalmente localizadas en la región lumbosacra o el tronco y que aparecen en la pubertad temprana.^{18,22,23,39-41} Este estudio reportó prevalencia ligeramente mayor, con 63.6% de casos. En 54.5% de los pacientes, estaban localizadas en la región lumbosacra y en 9.1% se localizaron en el tronco posterior.

Todas estas lesiones se encontraron en pacientes mayores de 10 años.

Los fibromas ungueales, también conocidos como tumores de Koënen, son hamartomas de tejido conectivo localizados cerca o debajo de las uñas.⁴² Hallet y colaboradores los describen como las manifestaciones dermatológicas menos comunes (15-20%),²⁴ similar a nuestra población (18.2%). La importancia de este infrecuente hallazgo clínico radica en que la existencia de más de dos fibromas ungueales es fuerte indicador para el diagnóstico de esclerosis tuberosa.²⁵

Las placas fibrosas cefálicas son placas elevadas de aspecto amarillento-marrón o rosado, con tamaños variables; algunos las denominan variantes más grandes de los angiofibromas⁴³ con prevalencia de 12 a 40%.^{27,32,37,44} Este estudio demostró prevalencia de estas lesiones en 36.3%. En términos histológicos se clasifican como angiofibromas a pesar de que la proliferación vascular no es tan evidente.²⁴

Los hallazgos de este estudio se compararon con los de siete estudios observacionales internacionales, uno en España, tres en India, uno en Estados Unidos, uno en Japón y el último en Irán.^{25,35,40,43,44-46} Todos estos estudios revelaron que las manifestaciones dermatológicas fueron las más comunes. Sin embargo, Fernández-Guarino y colaboradores, Ghosh y su grupo y Rama Rao y colaboradores reportaron que los angiofibromas fueron la lesión más frecuente, mientras que todos los demás estudios compartieron nuestros hallazgos.^{35,43,46} Con excepción de los estudios de Tonekaboni y colaboradores⁴⁵ y de Wataya-Kaneda y su grupo,²⁵ la lesión dermatológica menos frecuente en los estudios internacionales fueron los fibromas ungueales (10-34%), al igual que nuestras observaciones (**Cuadro 3**).

Un estudio efectuado en Reino Unido reportó como motivo de consulta más frecuente a las crisis convulsivas (62%),³⁷ a diferencia de este

estudio, en el que las manifestaciones dermatológicas ocuparon el primer lugar en frecuencia (63.6%), seguidas de las neurológicas (36.4%).

En cuanto a la evaluación, diagnóstico y seguimiento de estos pacientes se requiere abordaje multidisciplinario, que incluya neurólogos, pediatras, genetistas, cardiólogos, oftalmólogos, urólogos y dermatólogos.⁴² A pesar del incremento de las técnicas moleculares, un examen dermatológico detallado siempre será esencial para detectar las primeras y más frecuentes manifestaciones de esta enfermedad.^{20-24,47} La exploración dermatológica incompleta podría retrasar el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes,⁴⁰ con pronóstico desfavorable por la aparición de secuelas, principalmente neurológicas, que son la principal causa de morbilidad y mortalidad de esta enfermedad.^{24,25,31,48,49}

Según las guías del Consenso Internacional de 2012, se recomienda el abordaje inicial que incluya resonancia magnética de cerebro, electroencefalograma en niños con antecedentes de crisis convulsivas, ultrasonido renal, electrocardiograma y examen oftalmológico.¹ Con respecto a las manifestaciones cutáneas, se recomienda un examen dermatológico detallado con seguimiento anual. La toma de biopsia de piel sólo estaría indicada en caso de duda diagnóstica.⁵⁰ Este abordaje multidisciplinario se indicó en todos nuestros pacientes, pero en algunos casos se perdió el seguimiento, en su mayoría por razones económicas.

El descubrimiento de la relación entre el complejo hamartina-tuberina y la activación de la vía mTOR ha llevado a grandes avances en el tratamiento de la esclerosis tuberosa a través de la administración de medicamentos inhibidores mTOR, como sirolimus (rapamicina) y everolimus que son administrados de forma oral para tratar tumores hamartomatosos renales y del sistema nervioso central.^{12,51,52} En la actualidad, se ha observado la regresión de los

Cuadro 3. Comparación de las manifestaciones cutáneas y extracutáneas de este estudio con otros

Manifestación clínica	Estudio actual n = 11 (%)	India ³⁵ n = 27 (%)	España ⁴⁸ n = 67 (%)	Estados Unidos ⁴⁵ n = 325 (%)	Japón ³⁶ n = 166 (%)	India ⁴¹ n = 20 (%)	India ⁴⁴ n = 15 (%)	Irán ⁴⁷ n = 81 (%)
Máculas hipomelanóticas	11 (100)	25 (92.6)	39 (58.2)	286 (89.1)	108 (65)	19 (95)	12 (80)	67 (82.7)
Angiofibromas	9 (81.8)	27 (100)	60 (89.6)	191 (60.1)	154 (93)	18 (90)	14 (93.3)	26 (32.1)
Placa de Shagreen	7 (63.6)	18 (66.7)	23 (34.3)	118 (38.9)	138 (83)	13 (65)	12 (80)	10 (12.3)
Placa fibrosa	4 (36.3)	3 (11.1)	-	71 (25.6)	76 (46)	6 (30)	7 (47)	2 (2.5)
Fibromas ungueales	2 (18.2)	9 (33.3)	20 (29.8)	72 (24.2)	106 (64)	4 (20)	2 (13.3)	5 (6.2)
Crisis convulsivas	3 (27.3)	18 (66.7)	43 (67.2)	243 (74.8)	105 (63)	6 (30)	8 (53.3)	60 (74.1)
Nódulos subependimarios	1 (18.2)	-	-	231 (83.4)	128 (77)	10 (50)	8 (53.3)	22.2 (18)
Astrocitomas subependimarios	1 (9.1)	-	-	45 (18)	3 (2)	1 (5)	2 (13.3)	4 (4.9)
Tuberosidades corticales	1 (9.1)	-	31 (46.2)	220 (84)	-	6 (30)	2 (13.3)	21 (25.9)

angiofibromas faciales con el tratamiento sistémico inhibidor mTOR.⁵² Se han administrado vía tópica en países como Estados Unidos, Francia, España, India y China para tratar esas lesiones, y han contribuido a disminuir el eritema y la inflamación, con efecto máximo en niños menores de 10 años y con la ventaja de no causar absorción sistémica.^{41,53-55}

La terapia láser continúa siendo el tratamiento de elección de los angiofibromas.⁵⁰ Se han descrito tratamientos con láser de colorante pulsado, Nd-YAG o láser ablativo de CO₂, este último provee extracción más eficiente, con menor sangrado, menor daño térmico y mejores resultados estéticos en caso de angiofibromas de componentes

fibrosos.⁵⁶⁻⁵⁸ En nuestro centro este método sólo se utilizó en menos de 20% de los pacientes, en cambio, el método más utilizado que reportamos fue la electrocirugía con Hyfrecator 2000. Los angiofibromas se retiran por cuestiones cosméticas, principalmente cuando representan un problema desfigurante o psicosocial que afecta la calidad de vida del paciente.^{38,50}

Entre las limitantes de este estudio es que al ser una enfermedad poco frecuente, se recolectaron pocos casos. Además, por cuestiones económicas en algunos pacientes no se realizaron los estudios de imagen correspondientes, por lo que el abordaje fue incompleto. Asimismo, algunos pacientes no volvieron para su seguimiento.

CONCLUSIÓN

La esclerosis tuberosa es una enfermedad poco común en la que las manifestaciones dermatológicas son las primeras en aparecer, representando uno de los métodos más accesibles para establecer el diagnóstico. Las máculas hipomelanóticas, por su alta prevalencia, tienen importante valor diagnóstico; sin embargo, no son específicas de esta enfermedad. Estas lesiones, junto con los angiofibromas, fueron los hallazgos más comunes de este estudio.

En los pacientes con sospecha clínica de esclerosis tuberosa debe realizarse un examen dermatológico detallado y completo, porque más de 70% de los pacientes tienen la enfermedad por mutaciones *de novo*.

Éste es el primer estudio en México que describe y compara las características clínicas y epidemiológicas de las manifestaciones cutáneas en pacientes con esclerosis tuberosa que acudieron a un centro de referencia dermatológico, los hallazgos son concordantes con los reportados en la bibliografía mundial.

Sería interesante evaluar la respuesta de los angiofibromas a los medicamentos inhibidores mTOR en un estudio multicéntrico en pacientes mexicanos.

REFERENCIAS

1. Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013;49(4):243-54.
2. Osborne J, Jones A, Burley M, Jeganathan D, Young J, O'Callaghan F, et al. Non-penetrance in tuberous sclerosis. *Lancet* 2000;355:1698.
3. Bourneville D. Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales. *Arch Neurol* 1880;1:81-91.
4. Vogt H. Diagnostik der tuberosen sklerose. *Z Erfrosch Behndl Jud Schwachsinn* 1908;2:1-6.
5. Yates JR. Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet* 2006;14(10):1065-73.
6. Au K, Williams A, et al. Molecular genetic basis of tuberous sclerosis complex: from bench to bedside. *J Child Neurol* 2004;19(9):699-09.
7. Dabora S, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet* 2001;68(1):64-80.
8. The European Chromosome 16 Tuberous sclerosis consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993;75(7):1305-15.
9. Van Slegtenhorst M, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997;277(5327):805-8.
10. Lamb R, et al. The TSC1 tumour suppressor hamartin regulates cell adhesion through ERM proteins and the GTPase Rho. *Nat Cell Biol* 2000;2(5):281-7.
11. Crino P. The pathophysiology of tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010;51:27-9.
12. Inoki K, Guan K. Tuberous sclerosis complex, implication from a rare genetic disease to common cancer treatment. *Hum Mol Genet* 2009;18(1):94-100.
13. Chan J, et al. Pathogenesis of tuberous sclerosis subependymal giant cell astrocytomas: biallelic inactivation of TSC1 or TSC2 leads to mTOR activation. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63(12):1236-42.
14. Sampson J. Therapeutic targeting of mTOR in tuberous sclerosis. *Biochem Soc Trans* 2009;37(1):259-64.
15. Crino P, et al. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355(13):1345-56.
16. O'Callaghan F, et al. An epidemiological study of renal pathology in tuberous sclerosis complex. *BJU Int* 2004;94(6):853-7.
17. Roach E, et al. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13(12):624-8.
18. Curatolo P, et al. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372(9639):657-68.
19. Cardis M, et al. Cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex and the paediatrician's role. *Arch Dis Child* 2017;102(9):858-63.
20. Józwiak S, et al. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol* 1998;37:911-7.
21. Söğüt A, et al. Clinical features of tuberous sclerosis cases. *Turk J Pediatr* 2002;44(2):98-101.
22. Józwiak J, Galus R. Molecular implications of skin lesions in tuberous sclerosis. *Am J Dermatopathol* 2008 Jun;30(3):256-61.
23. Hake S. Cutaneous manifestations of tuberous sclerosis. *Ochsner J* 2010;10(3):200-4.
24. Hallett L, et al. Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: systematic review. *Curr Med Res Opin* 2011;27(8):1571-83.

25. Wataya-Kaneda M, et al. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: An epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS One* 2013;8(5).
26. Webb DW, et al. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol* 1996 Jul;135(1):1-5.
27. Rosset C, et al. TSC1 and TSC2 gene mutations and their implications for treatment in tuberous sclerosis complex: A review. *Genet Mol Biol* 2017;40(1):69-79.
28. Fitzpatrick T. History and significance of white macules, earliest visible sign of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991;615(1):26-35.
29. Debard A, et al. Letter: Significance of achromic spots in the infant. *Nouv Press Med* 1975;4:2405.
30. Vanderhooft S, et al. Prevalence of hypopigmented macules in a healthy population. *J Pediatr* 1996;129(3):355-61.
31. Jozwiak S, et al. Poor mental development in patients with tuberous sclerosis complex: clinical risk factors. *Arch Neurol* 1998;55(3):379-84.
32. Schwartz RA, et al. Tuberous sclerosis complex: Advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(2):189-02.
33. Silvestre J, et al. Unilateral multiple facial angiofibromas: a mosaic form of tuberous sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(1):127-9.
34. Trauner MA, et al. Segmental tuberous sclerosis presenting as unilateral facial angiofibromas. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:164-6.
35. Ghosh S, et al. Mucocutaneous changes in tuberous sclerosis complex: a clinical profile of 27 Indian patients. *Ind J Dermatol* 2009;54(3):255-7.
36. Rowley SA, et al. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: A population based study. *Br J Ophthalmol* 2001;85(4):420-3.
37. Yates J, et al. The tuberous sclerosis 2000 study: Presentation initial assessments and implications for diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2011;96(11):1020-5.
38. Crall C, et al. Effect of angiofibromas on quality of life and access to care in tuberous sclerosis patients and their caregivers. *Pediatr Dermatol* 2016;33(5):518-25.
39. De Vries P, et al. The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC): A postal survey of UK families. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16(1):16-24.
40. Nath J, et al. Analysis of twenty pediatric cases of tuberous sclerosis complex: are we doing enough? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015;81(1):23-8.
41. Bongiorno M, et al. Clinical characteristics of connective tissue nevi in tuberous sclerosis complex with special emphasis on shagreen patches. *J Am Acad Dermatol* 2017;153(7):660-5.
42. Ebrahimi-Fakhari D, et al. Dermatological manifestations of tuberous sclerosis complex (TSC). *J Germ Soc Dermatol* 2017;15(7):695-700.
43. Rama Rao G, et al. Forehead plaque: a cutaneous marker of CNS involvement in tuberous sclerosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74(1):28-31.
44. Au K, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med* 2007;9:88-100.
45. Tonekaboni S, et al. Clinical and paraclinical manifestations of tuberous sclerosis: A cross sectional study on 81 pediatric patients. *Iran J Child Neurol* 2012;6(3):25-31.
46. Fernandez-Guarino M, Boixeda P, Anaya M, Belmar P, Jaen P. Clinical findings in 67 patients with tuberous sclerosis. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100(7):596-601.
47. Chernoff K, et al. Cutaneous and ocular manifestations of neurocutaneous syndromes. *Clin Dermatol* 2016;34(2):183-204.
48. Józwiak S, et al. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol* 2000;15(10):652-9.
49. Józwiak S, et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15(5):424-31.
50. Teng J, et al. Dermatologic and dental aspects of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus statements. *J Am Acad Dermatol* 2014;150(10):1095-101.
51. Bissler J, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358(2):140-51.
52. Nathan N, et al. Improvement of tuberous sclerosis complex (TSC) skin tumors during long-term treatment with oral sirolimus. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(5):802-8.
53. Balestri R, et al. Analysis of current data on the use of topical rapamycin in the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(1):14-20.
54. Salido R, et al. Sustained clinical effectiveness and favorable safety profile of topical sirolimus for tuberous sclerosis - Associated facial angiofibroma. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2012;26(10):1315-8.
55. Malissen N, et al. Long-term treatment of cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex with topical 1% sirolimus cream: A prospective study of 25 patients. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(3):464-72.
56. Fioramonti P, et al. Erratum to: CO₂/erbium:YAG/dye laser combination: An effective and successful treatment for angiofibromas in tuberous sclerosis. *Aesthetic Plastic Surgery* 2017;41:760.
57. Papadavid E, et al. Carbon dioxide and pulsed dye laser treatment of angiofibromas in 29 patients with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 2002;147(2):337-42.
58. Belmar P, et al. Long-term follow up of angiofibromas treated with CO₂ laser in 23 patients with tuberous sclerosis. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96(8):498-503.