

El complejo de esclerosis tuberosa: importancia del examen de la piel en la epilepsia

D. Martín Fernández-Mayoralas¹, A. Fernández-Jaén¹, N. Muñoz Jareño², B. Calleja Pérez³, N. Villó Siresol³

¹Sección de Neuropediatría. Hospital Quirón. Pozuelo de Alarcón (Madrid). ²Sección de Neuropediatría.

Hospital «Infanta Leonor». Vallecas (Madrid). ³Servicio de Pediatría. Hospital de la Zarzuela. Aravaca (Madrid)

Resumen

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es uno de los trastornos neurocutáneos más frecuentes en la edad pediátrica. Nuestro objetivo es presentar el caso clínico de un adolescente con epilepsia parcial compleja y esclerosis tuberosa. El interés del caso radica en la inexistencia de manchas cutáneas hipocrómicas, la ausencia de diagnóstico previo de CET, a pesar de la avanzada edad del paciente, y la presencia de criterios suficientes para establecer el diagnóstico.

Palabras clave

Angiofibromas, epilepsia, esclerosis tuberosa, alteraciones neurocutáneas, placa de Shagreen

Abstract

Title: Tuberous sclerosis complex: importance of the skin examination in the epilepsy

Tuberous sclerosis complex (TSC) is one of the most frequent neurocutaneous disorder during childhood. Our objective is to show a case report of a teenager with complex partial epilepsy and tuberous sclerosis. The interest on this case lies in the inexistence of hypo chromic skin spots, the absence of a previous TSC diagnosis regardless of the patient's age and the presence of sufficient diagnosis criteria.

Keywords

Angiofibromas, epilepsy, tuberous sclerosis, neurocutaneous disorder, Shagreen patch

Introducción

Presentamos un caso de complejo de esclerosis tuberosa (CET) en un adolescente de 14 años de edad, que acudió a un servicio de urgencias por presentar cuadros de desconexión con el medio. El interés del caso radica en la inexistencia de manchas cutáneas hipocrómicas y en la ausencia de diagnóstico previo de CET a pesar de la avanzada edad del paciente, así como en la presencia de criterios suficientes para establecer el diagnóstico.

Caso clínico

Varón de 14 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que acude al servicio de urgencias tras presentar desde hace una semana episodios de desconexión parcial con el medio, sin pérdida total de conciencia. Estos se caracterizan por una sensación de miedo intenso con la impresión de «paso lento del tiempo» y de permanecer «ausente» durante diversos momentos del día. Se asocian movimientos faciales de masticación y «chupeteo», pirosis ocasional y/o dolor abdominal, sin cefalea ni otros movimientos anormales relacionados. La duración de los episodios es escasa (2 y 3 min, aproximadamente), y se manifiestan con una frecuencia de tres o cuatro veces al día.

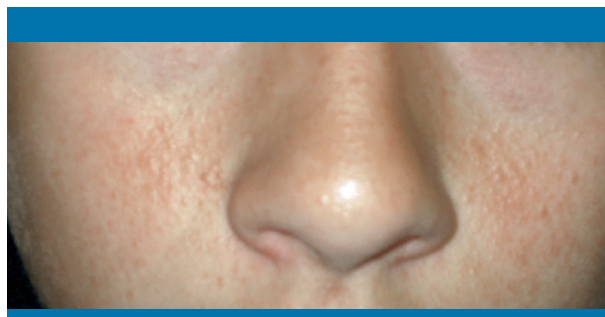


Figura 1. Angiofibromas faciales

En la exploración física destaca la presencia de pápulas eritematosas en ambas mejillas y en la nariz, compatibles con angiofibromas (figura 1), y una región mal delimitada, ligeramente elevada, de bordes irregulares, localizada en la región lumbar, con aspecto de «lija» y superficie áspera, compatible con una placa de Shagreen (figura 2). No se observan manchas cutáneas acrómicas bajo luz de Wood ni fibromas ungueales. Neurológicamente, el nivel de conciencia, la fuerza, la sensibilidad, la evaluación vestibular y cerebelosa, así como el examen del fondo de ojo y de los pares craneales, son normales; el desarrollo cognitivo es aparentemente normal. Destaca un reflejo cutáneo plantar



Figura 2. Placa de Shagreen



Figura 3. Túberes corticales calcificados

extensor en el pie izquierdo sin *clonus* ni otros signos de piramidismo.

Tras la exploración física se realiza el diagnóstico de CET, al cumplirse dos criterios clínicos diagnósticos mayores de la clasificación internacional (tabla 1)¹.

La tomografía computarizada (TC) de cráneo revela la presencia de lesiones cerebrales hipointensas en múltiples localizaciones, compatibles con túberes corticales, algunos de ellos calcificados, en la región occipital de forma bilateral (figura 3). Se identifican dos nódulos subependimarios tras la administración de contraste. No se aprecia hidrocefalia ni astrocitoma de células gigantes. No se ha podido completar el estudio con resonancia magnética (RM) cerebral debido a la presencia de una ortesis dental.

El electroencefalograma (EEG) de vigilia muestra un trazado intercrítico de base normal, sobre el que se registran anomalías epileptiformes compatibles con puntas-onda de moderada persistencia en las regiones temporal y occipital derecha, y ondas agudas esporádicas sobre la región occipital izquierda.

El resto de exploraciones complementarias (valoración oftalmológica, ecografía renal y cardíaca) no muestran alteraciones significativas.

Los hallazgos descritos son compatibles con una epilepsia parcial sintomática, con foco temporal y crisis parciales complejas. Se instaura tratamiento con levetiracetam en dosis de 1 g/12 h, consiguiendo un control completo de las crisis durante el último año. Los EEG siguen manifestando anomalías epileptiformes esporádicas en las mismas regiones que las del primer registro.

Discusión

El CET es un trastorno multisistémico, de herencia autosómica dominante y gravedad muy variable, que afecta a órganos tan diversos como el cerebro, la piel, los riñones, los ojos y el corazón, y se caracteriza por presentar múltiples tumores benignos¹. Su tríada clásica es: angiofibromas faciales, retraso mental y convulsiones². La prevalencia es de 1/10.000-30.000¹.

TABLA 1

Criterios diagnósticos del CET³

Criterios mayores

- Tres o más máculas hipomelanóticas
- Angiofibromas faciales o placas frontales
- Fibromas ungueales o periungueales no traumáticos
- Linfangioleiomiomatosis
- Angiomiolipoma renal
- Rabdomioma cardíaco
- Hamartomas nodulares retinianos múltiples
- Túberes corticales
- Nódulos subependimarios
- Astrocitoma subependimario de células gigantes
- Placas de Shagreen (nevus de tejido conjuntivo)

Criterios menores

- Quistes renales múltiples
- Hamartomas no renales
- Fibromas gingivales
- Múltiples marcas en el esmalte dentario distribuidas al azar
- Quistes óseos
- Lesiones cutáneas «en confeti» (múltiples máculas hipomelanóticas de 1-2 mm)
- Pólipos rectales hamartomatosos
- Placas acrómicas retinianas
- Líneas de migración radial en la sustancia blanca cerebral

CET: complejo de esclerosis tuberosa.

Genéticamente, dos tercios de los casos no tienen historia familiar y son mutaciones *de novo*. Se han identificado mutaciones en dos genes diferentes: *TSC1*, en el cromosoma 9q34, y *TSC2*, en el cromosoma 16p13.3. *TSC1* codifica una proteína llamada hamartina, cuya principal función parece ser la de formar complejos con la proteína tuberina, codificada por el gen *TSC2*. Este complejo funciona como un supresor tumoral. Si ninguno de los padres reúne criterios de CET, el riesgo de tener otro niño afectado es del 1-2%¹. Los test genéticos están disponibles comercialmente para el diagnóstico y están indicados en los casos en que se requiere realizar un consejo genético a los padres que desean tener más descendencia (diagnóstico prenatal), en casos familiares y/o si existen dudas diagnósticas¹. Ninguna de estas circunstancias era aplicable al paciente de este caso.

Los criterios diagnósticos del CET se basan en un consenso internacional realizado en 1998 (tabla 1)³. Se establecen tres tipos de certeza: diagnóstico cierto, probable o posible. El primero se debe realizar ante la presencia de dos criterios mayores o uno mayor más dos menores; el diagnóstico probable se asentará en los casos que reúnan un criterio mayor más uno menor, y finalmente el diagnóstico posible se apuntará en los

pacientes que cumplan un criterio mayor o dos menores. Dos de los criterios mayores estaban presentes en este caso (angiofibromas faciales y placa de Shagreen), por lo que se podía confirmar el diagnóstico de CET sin realizar más pruebas complementarias.

Desde el punto de vista neurológico, la mayoría de los pacientes presenta algún tipo de anomalía⁴. La presencia de hamartomas (túberes corticales), nódulos subependimarios y astrocitomas de células gigantes provoca las alteraciones neurológicas más importantes del CET⁵. La RM con recuperación de la inversión con atenuación de flujo (FLAIR) parece ser la técnica más sensible para la detección de túberes, que pueden calcificarse con frecuencia³, en cuyo caso son muy fácilmente visibles mediante TC. En este paciente se observaron numerosos túberes y pequeños nódulos subependimarios que no eran susceptibles de tratamiento neuroquirúrgico¹. Es recomendable realizar una prueba de neuroimagen anual para descartar la presencia de hidrocefalia u otras alteraciones debido al crecimiento de las lesiones cerebrales⁴.

Las manifestaciones neurológicas más frecuentes son las convulsiones y el retraso mental, presentes en el 80 y el 50% de los afectados, respectivamente^{3,4}. Las convulsiones aparecen con frecuencia en el primer año de vida y, entre ellas, las crisis parciales y los espasmos infantiles son las más habituales⁶. La evaluación y el tratamiento del CET son similares a los de los demás niños con epilepsia³; con carácter particular, la vigabatrina suele usarse como tratamiento de elección en los espasmos infantiles, a pesar de sus efectos secundarios sobre los campos visuales, ya que es especialmente eficaz en los pacientes con CET⁷. La tubectomía puede emplearse en algunos pacientes seleccionados³. En este caso el tratamiento médico del niño fue muy satisfactorio desde el punto de vista clínico y aceptable desde el punto de vista neurofisiológico, por lo que no fue necesario evaluar la posible cirugía de la epilepsia. El retraso mental, al igual que diversos síntomas típicos del trastorno del espectro autista, se han relacionado significativamente con un comienzo precoz de la crisis⁴; estas circunstancias no se daban en el presente caso.

Respecto a las manifestaciones no neurológicas, son frecuentes las alteraciones cutáneas, oftalmológicas, cardíacas y renales. Los hallazgos cutáneos más comunes son las máculas hipomelanóticas y los angiofibromas⁸. Las lesiones hipopigmentadas están presentes en más del 90% de los afectados, y a veces es necesario recurrir a la luz de Wood para su detección¹. Su ausencia en el caso expuesto es una rareza que no invalida el diagnóstico⁹. Los angiofibromas suelen aparecer en las mejillas poco antes de la pubertad y muestran cierta similitud con el acné (figura 1)⁹. Las placas frontales y de Shagreen son lesiones menos habituales, localizadas en la frente y en la región lumbar, respectivamente (figura 2). Esta última es un hamartoma de tejido conjuntivo, compuesto por colágeno, tejido vascular, adiposo, muscular y cutáneo, sin incremento de la vascularización¹⁰. Los fibromas en las uñas también son muy característicos del CET¹¹.

Otras manifestaciones frecuentes son los hamartomas retinianos³, los rabdomiomas cardíacos, generalmente asintomáticos³, y los angiomiolipomas, así como los quistes, los hamartomas o los linfangiomas renales⁴. En el presente caso pudieron descartarse estas últimas anomalías.

Como conclusión, queremos apuntar que el CET constituye uno de los trastornos neurocutáneos más habituales en la infancia¹⁻⁴. Precisa un examen físico minucioso, que cubra obligadamente una exploración neurológica, dermatológica y oftalmológica^{3,4}. Ante la sospecha de CET, debe realizarse una RM cerebral, un EEG y una ecografía renal y cardíaca⁴. El resto de estudios depende de los hallazgos clínicos³. Su diagnóstico puede realizarse muy precozmente, pero otras veces pasa desapercibido hasta edades más avanzadas. La confirmación del CET debe realizarse en función de los criterios diagnósticos³. La presencia de manchas hipomelanóticas no es imprescindible para establecer el diagnóstico⁸, como en el caso presentado. Es importante no confundir los angiofibromas faciales con el acné juvenil, y realizar una exploración general minuciosa (además de la neurológica) en todo paciente con sospecha de crisis epilépticas, haciendo hincapié en la presencia de lesiones en la piel que puedan indicar una posible enfermedad neurocutánea. ■

Bibliografía

1. Curatolo P. Tuberous sclerosis complex. From basic science to clinical phenotypes. En: Curatolo P, ed. *International Review of Child Neurology Series*. Londres: MacKeith Press, 2003; 1-314.
2. Prats-Viñas JM. Facomatosis que cursan con manchas acrómicas, esclerosis tuberosa de Bourneville. Criterios diagnósticos y protocolo de seguimiento. *Rev Neurol*. 1996; 24: 1.056-1.059.
3. Roach ES, Gómez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol*. 1998; 13: 624-628.
4. Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaén A, Calleja Pérez B, Muñoz Jareño N. Enfermedades neurocutáneas. *JANO*. 2007; 1667: 87-92.
5. Campos-Castelló J, Lacasa MT, Martín Fernández-Mayoralas D. Enfermedades neurocutáneas. En: Féjerman, Fernández-Álvarez, eds. *Neurología pediátrica*, 3.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2007; 404-426.
6. Józwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol*. 2000; 15: 652-659.
7. Jambaque I, Chiron C, Dumas C, Mumford J, Dulac O. Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients. *Epilepsy Res*. 2000; 38: 151-160.
8. Józwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Michalowicz R, Chmielik J. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol*. 1998; 37: 911-917.
9. Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol*. 1996; 135: 1-5.
10. Kobayasi T, Wolf-Jürgensen P, Danielsen L. Ultrastructure of shagreen patch. *Acta Derm Venereol*. 1973; 53: 275-278.
11. Ward PE, McCarthy DJ. Periungual fibroma. *Cutis*. 1990; 46: 118-124.