

11212

4

S.S.A.

U.N.A.M.

A.M.A.L.A.

③ 2^{da}

CENTRO DERMATOLOGICO

DR. LADISLAO DE LA PASCUA

PROFESOR DEL CURSO DR. FERNANDO LATAPI
DIRECTORA DRA. OBDELIA RODRIGUEZ



" E S C L E R O S I S T U B E R O S A "
ESTUDIO DE 45 CASOS

TESIS DE POSTGRADO EN DERMATOLOGIA
LEPROLOGIA Y MICOLOGIA.

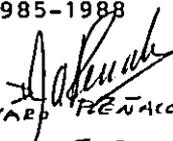
DRA. ROSA MARIA CALDERON AMPARAN

MEXICO, D.F.

TESIS GEN.
BARRA DE ORIGEN

1985-1988

DR. JOSÉ ALVARO PEÑALCOZA MTL.
NETO DE ENSEÑANZA





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

PAG.

INTRODUCCION	1
1. ENFERMEDADES NEUROCUTANEAS	2
2. ESCLEROSIS TUBEROSA	3
2.1 DEFINICION	3
2.2 HISTORIA	4
2.3 EPIDEMIOLOGIA	5
2.4 CONCEPTOS BASICOS DE GENETICA	10
2.5 GENETICA EN ESCLEROSIS TUBEROSA	14
2.6 ETIOPATOGENIA	17
2.7 MANIFESTACIONES CLINICAS	23
2.8 MANIFESTACIONES DERMATOLOGICAS	24
MANCHAS HIPOCROMICAS	24
ANGIOFIBROMAS	29
"PIEL DE ZAPA"	32
FIBROMAS UNGUEALES	33
OTRAS MANIFESTACIONES	34
2.9 MANIFESTACIONES SISTEMICAS	35
MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS	35
MANIFESTACIONES OFTALMOLOGICAS	44
MANIFESTACIONES RENALES	46
MANIFESTACIONES CARDIOLOGICAS	53
MANIFESTACIONES PULMONARES	55
MANIFESTACIONES ORALES	56
OTRAS MANIFESTACIONES	57

2.10	ESCLEROSIS TUBEROSA EN EL EMBARAZO.....	58
2.11	HISTOPATOLOGIA EN ESCLEROSIS TUBEROSA.....	59
	PATOLOGIA DE LA PIEL	59
	PATOLOGIA DEL SNC	61
	PATOLOGIA RENAL	64
	PATOLOGIA PULMONAR	65
	PATOLOGIA CARDIACA	66
	PATOLOGIA ORAL	67
2.12	DIAGNOSTICO	68
2.13	DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	73
2.14	MANEJO Y TRATAMIENTO	74
	CONSEJO GENETICO	74
	TRATAMIENTO DE ANGIOFIBROMAS	78
	TRATAMIENTO DE MANIFESTACIONES SISTEMICAS ...	82
2.15	CURSO Y PRONOSTICO	86
3.	ESCLEROSIS TUBEROSA. ESTUDIO DE 45 CASOS	87
3.1	OBJETIVOS	89
3.2	MATERIAL Y METODOS	90
3.3	RESULTADOS Y DISCUSION	92
3.4	TRATAMIENTO	107
3.5	CONCLUSIONES	113
4.	BIBLIOGRAFIA	115

INTRODUCCION

El estudio y la comprensión de las enfermedades genéticas plantea ciertas dificultades para el médico que se dedica a otras ramas de la medicina. Sin embargo, una vez que ciertos conceptos se han comprendido, el estudio de estas enfermedades se vuelve muy interesante para el investigador que lleva a cabo algún estudio o revisión al respecto. Este trabajo pretende vincular de manera importante al dermatólogo con la genética, la cual tiene una fuerte relación con la dermatología, sobre todo a nivel de consulta asistencial como la que se lleva a cabo en el Centro Dermatológico Pascua.

El grupo de genodermatosis es tan extenso, que es necesario fraccionar las clasificaciones y avocarse al estudio de un solo tema para su mayor comprensión.

Lo que a continuación se presenta es un estudio realizado en 40 pacientes con Esclerosis Tuberosa (ET) también llamada Enfermedad de Bourneville-Pringle y Epiloia. Se realiza además una revisión de la bibliografía sobre el tema. El trabajo trata de mostrar los hallazgos y aportaciones más recientes sobre esta genodermatosis. Sin embargo, con seguridad presenta fallas, aunque creo que cumple con los objetivos planteados al iniciar esta tesis. Espero sea de utilidad en el presente y motive al estudio constante de las genodermatosis en este Centro y en nuestro país.

ENFERMEDADES NEURO CUTANEAS

Las enfermedades neurocutáneas son un grupo de padecimientos hereditarios con manifestaciones en piel, sistema nervioso y órganos internos. Se clasifican en cuatro grupos:

- I Enfermedades neurocutáneas congénitas y del desarrollo.
- II Enfermedades que afectan simultáneamente a las células de la piel y del sistema nervioso.
- III Desordenes dermatológicos secundarios a enfermedades del sistema nervioso.
- IV Enfermedades dermatológicas primitivas que producen anomalías del sistema nervioso.

La ET se incluye dentro del primer grupo. Aquí se encuentran enfermedades que tienen en común un defecto en el desarrollo durante la embriogénesis, el cual afecta a células del sistema nervioso y la piel. Una vez que las anomalías de éstos dos sistemas se han establecido, coexisten y avanzan durante toda la vida.

Las células de la cresta neural son el esbozo común de las células ganglionares de las raíces dorsales, células de los ganglios simpáticos, células de Schwan, células cromafines y melanocitos. Así pues, cualquier falla en el desarrollo deriva en una deficiencia correspondiente de todos los elementos celulares formados a partir de esta estructura. (1)

DEFINICION

La ET conocida también como Epiloia, Enfermedad de Bourneville Pringle o Enfermedad de Pringle, forma parte de los Síndromes neurocutáneos. Se transmite a través de un gen autosómico dominante con penetrancia incompleta, lo cual afecta la severidad de expresión de la enfermedad - (1), (2).

Afecta principalmente a órganos de origen ectodérmico como piel, ojos y sistema nervioso. Presenta también grados variables de displasia en tejidos mesodérmicos y endodérmicos como corazón, pulmón, riñón y huesos (3), (4)

Se caracteriza por una triada que incluye epilepsia, retraso mental y angiofibromas. Estos últimos se describieron durante muchos años como adenomas sebáceos (1), (6), (7).

HISTORIA

La ET es considerada por la mayoría de los autores como una entidad rara. Sin embargo, una extensa literatura se ha acumulado por más de 100 años.

En 1862 el patólogo alemán Friedrich Daniel von Recklinghausen presentó a la sociedad obstétrica de Berlín los hallazgos de una autopsia en un recién nacido con un rabdomioma cardíaco y esclerosis cerebral.

El neurólogo francés Desiré-Mayloire Bourneville en 1880 describió un paciente con retraso mental, epilepsia y -- "acné rosácea". El estudio patológico del cerebro reveló múltiples áreas escleróticas. Fué el primero que llamó a la enfermedad Esclerosis Tuberosa de la circunvolución cerebral (8),(9).

Los aspectos dermatológicos de la enfermedad fueron definidos por Balzer y Menetrier en 1885 y pocos años más -- tarde por Pringle (9).

La clásica triada de adenoma sebáceo, retraso mental y - epilepsia fué finalmente descrita por Vogt en 1908.

Pocos años más tarde, Scherlock sugirió el término "Epi-loia" para referirse a la combinación de epilepsia y es-tupidez.

Van der Hoeve se refirió a los tumores retinianos con el término de facoma "mancha materna".

En 1971 Cooper propuso el término "hamartomatosis múlti-ple" para describir ésta enfermedad (9).

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de la enfermedad es muy variada según dife-rentes autores. Entre los desordenes neuroectodérmicos, la ET ocupa el segundo lugar, precedida unicamente por - la Neurofibromatosis (4,10).

Gibbs reporta una prevalencia de 1 en 217 000 en una po-blación de aproximadamente 5 millones de habitantes (11) Dentro de los condados administrados por la Oxford Regio-nal Health Authority, con una población de 2,328 100 habi-tantes, la prevalencia fué estimada en 1 en 29 900 en me-nores de 65 años de edad, 1 en 215 000 para la población menor de 30 años y para niños menores de 5 años fué de 1 en 15 400 (12).

Aunque reconocida y descrita por Bourneville desde hace un siglo, la ET puede todavía ser llamada "una enfermedad rara". Lo que ahora parece ser una baja estimación de la prevalencia fué hecha por Stevenson y Fisher en Irlanda del Norte, reportando 1 en 150 000, y por Nevin y Pearce que trabajaron en la zona fronteriza de la región de Oxford, encontraron 1 en 100 000.

Las estimaciones más recientes de la prevalencia son altas e incluyen las de Zaremba (1 en 23 000), basándose en una revisión de pacientes institucionalizados mentalmente retrasados, en Polonia (12).

Donegani y colaboradores, basándose en estudios de necropsias en Suiza, reportan 1 en 10 000 (12,13).

Fleury y col. encuentran 1 en 30 000 en Holanda (12).

La frecuencia de ET en una población pediátrica, basándose en datos de censos en Manitoba fué de 1 en 20 000 (14) Wiederholt y col. reportan 1 en 9 407 en Rochester, Minnesota (15).

Rivero reporta 6.5 por 100 000, en base a la revisión de pacientes que acuden por primera vez a consulta externa del Centro Dermatológico Pascua (80).

Como puede verse en las citas anteriormente referidas, la incidencia precisa de la enfermedad continúa sin conocerse.

Los estudios basados en cortes histológicos, así como los reportes más recientes muestran las incidencias más altas. Esto es seguramente, gracias al apoyo innegable que brindan los métodos actuales de estudio, los cuales son seguros y en su mayoría no invasivos. Sin embargo, apoyándonos en el diagnóstico clínico únicamente, la incidencia sigue siendo baja (1 en 100 a 1 en 170 000) en la población general (10).

Muy probablemente en un futuro, la ET no sea "una enfermedad rara", ya que contamos con el apoyo de la citogenética y genética molecular, que se dedican día a día a la búsqueda de nuevos marcadores, facilitando ésto la detección de pacientes clínicamente asintomáticos (4).

Con respecto a la distribución geográfica, puede decirse que la ET es una enfermedad cosmopolita.

Cornell reporta 25 pacientes estudiados en Sudafrica (4).

Se encuentra también en Canada y Finlandia (17,18).

Fleming, Svendsen y col. presentan un caso familiar de ET con uremia, en Dinamarca (19).

En Israel se estudian 2 pacientes con tumores cardiacos (20).

Luna, Gene y Jolly, en Argentina, describen un caso de una mujer de 44 años (21).

Múltiples estudios son realizados en Estados Unidos (22, 23,24).

En Inglaterra, Flinter y Baraitser reportan sus estudios (25,26).

En la República Federal de Alemania se llevan a cabo trabajos con microscopía electrónica para la detección de portadores de la enfermedad (27).

Shishiba y Shimozura describen un paciente en Japón (28). Los datos antes enunciados solo son algunos ejemplos de los muchos que existen, para demostrar que la ET se presenta y se estudia en sus múltiples y variados aspectos, en todo el mundo.

La enfermedad de Bourneville Pringle afecta a ambos sexos por igual. No existen reportes que especifiquen que el padecimiento sea más frecuente en hombres o mujeres (4,13).

Un estudio multidisciplinario realizado en 15 pacientes reveló la presencia de la enfermedad en 8 hombres y 7 mujeres (29).

Ganji y Hellman practican un estudio electroencefalográfico a 60 pacientes con ET, de los cuales 30 eran hombres y 30 mujeres (23).

La enfermedad se ha encontrado en todos los grupos raciales con la misma frecuencia (5).

El estudio realizado por Ganji, mostró una frecuencia más alta en blancos, donde se encontró un 90%, solo 2 pacientes negros, uno español y otro de origen indú. Este hecho se comprende, ya que el estudio fué realizado en una población predominantemente de raza blanca (23).

Lieberman publica el caso de una mujer de 29 años con descendencia china (30).

Un paciente japonés es reportado por Shishiba (28).

CONCEPTOS BASICOS DE GENETICA

Tomando en cuenta que la ET se transmite en forma auto sómica dominante, citaremos algunos conceptos básicos - para la comprensión de esta forma de transmisión.

Actualmente los padecimientos genéticos se clasifican - en tres grupos:

- 1.- Los debidos a herencia monofactorial, en los que un factor fundamentalmente genético es el principal agente etiológico.
- 2.- Los debidos a herencia multifactorial, en los que existe una interacción tanto de factores genéticos como ambientales.
- 3.- Los ocasionados por alteración en el número o estructura de los cromosomas (31).

La ET se incluye dentro del primer grupo. Basándonos en las observaciones de Gregorio Mendel sobre la transmisión de caracteres de padres a hijos, se puede concluir lo siguiente:

- Todo carácter hereditario está condicionado por genes
- Los genes se separan durante la meiosis (mitosis reduccional).
- Durante la fecundación, el cigoto recibe a través de cada gameto, un juego de genes maternos y otro de genes paternos, los cuales se recombinan para dar los caracteres del nuevo ser.

- Los genes encargados de una misma función ocupan el mismo lugar (locus) en el cromosoma homólogo correspondiente y se llaman alelos.
- Ambos alelos pueden tener el mismo efecto y en éste caso, puesto que ambos miembros del par son iguales, se habla de HOMOCIGOSIS.
- Cuando el efecto de ambos alelos es diferente, los miembros del par también serán diferentes y se habla entonces de HETEROCIGOSIS.
- Cuando existe heterocigosis, el efecto de un gen puede manifestarse sobre el de su alelo; si ésto sucede, el efecto que se expresa se llama DOMINANTE y el que queda oculto, pero no se pierde, se llama RECESIVO.
- Si se expresa el efecto de ambos genes, se habla de CODOMINANCIA.
- Si ambos genes se expresan parcialmente, su efecto se considera como intermedio.
- El efecto de los genes depende de interacciones con el resto del genoma y del medio ambiente (32).

La HERENCIA MONOFACTORIAL incluye la transmisión tanto recesiva como dominante. Ejemplo de ésta última es la ET.

HERENCIA AUTOSOMICA DOMINANTE

En éste tipo de herencia, el carácter fisiológico o patológico se transmite de padre o madre a cada uno de los hijos, con un 50% de probabilidad de adquirirlo, independientemente del sexo de los mismos.

Los hijos normales están libres del gen mutante que condicionó la alteración en su padre y en sus hermanos afectados.

Debemos considerar al progenitor afectado por el efecto de un gen autosómico dominante, como heterocigoto. Solo ocasionalmente es homocigoto (33).

Cuando los progenitores de un niño son aparentemente sanos, debemos considerar los siguientes 6 factores:

1.- PATERNIDAD ILEGITIMA O PATERNIDAD CONFUNDIDA

No siempre el padre "oficial" es el padre biológico. Para corroborar esto, es de utilidad la tipificación del HLA, el cual excluye o asigna la paternidad.

2.- NEOMUTACION

Toda mutación ocasiona un cambio en el material genético. Las mutaciones se heredan o se adquieren por efecto de agentes mutágenos.

La neomutación es una mutación nueva. Generalmente son "edad paterno dependientes". Las causas de esto pueden ser: error de copia en las células germinales o acúmulo de agentes mutágenos a lo largo de la vida.

3.- VARIABILIDAD EN LA EXPRESION DEL GEN

Las múltiples manifestaciones de un gen mutante pueden expresarse total o parcialmente. Así, el afectado presentará todas las manifestaciones o solo algunas de las que caracterizan la enfermedad.

4.- FALTA DE PENETRANCIA DEL GEN

Los factores ambientales o la acción modificadora del ge

noma, pueden influir sobre la acción de un gen determinado, haciendo variar el grado de su efecto, e incluso suprimiéndolo completamente. Cuando el gen presenta poca penetrancia, disminuye la severidad de las diferentes manifestaciones de la enfermedad.

5.- PREMUTACION (MUTACION RETARDADA)

La mutación retardada supone un cambio del gen, el cual se efectúa en dos tiempos. En el primer tiempo, el gen premutado representa un estado intermedio entre el gen normal y el gen mutante, estado intermedio que constituye la premutación. En un segundo paso, la mutación quedaría consumada y las manifestaciones de la enfermedad serían aparentes.

6.- EFECTO INTERMEDIO DEL GEN

La mayor parte de los genes no tienen un efecto totalmente dominante, sino más bien un efecto intermedio. Esto explica la transmisión irregular del carácter patológico, El llamado "salto de generación". En éste caso, el padre del afectado puede ser aparentemente normal, pero el abuelo presenta la enfermedad.

Todos los factores anteriormente citados deben valorarse antes de asegurar que uno o ambos progenitores son normales (34).

GENETICA EN ESCLEROSIS TUBEROSA

La mayoría de los autores afirma que la ET se transmite en aproximadamente 30% de los casos, a través de un gen autosómico dominante de penetrancia variable. Por éste motivo precisamente, muestra una gran variabilidad en la expresión clínica.

Dentro de una misma familia se pueden encontrar pacientes con manifestaciones severas, otros pueden presentar las formas incompletas de la enfermedad, también llamadas formas frustra o incluso pueden no manifestar estigmas obvios y ser heterocigotos (portadores) para el gen (27,35).

La enfermedad ocurre esporádicamente, es decir, por neomutación en 50% a 86% de todos los casos (27,36,25).

Un estudio realizado en Sudáfrica en 25 pacientes, reportó que 80% de los casos se presentaron como neomutaciones, quedando solo 20% como heredados en forma autosómica dominante (4).

La aseveración de que la mayoría de los casos esporádicos son el resultado de una mutación, es razonable. Gunter y Penrose estiman un rango de mutación de 8 por millón de genes por generación, y Nevin y Pearce calculan un rango de mutación de 10.5 por millón de genes por generación. Estos cálculos fueron hechos antes del advenimiento de la tomografía axial computarizada (TAC), estudio básico para el examen de pacientes con ET (25).

La incidencia de casos familiares muy probablemente se ha subestimado, como consecuencia de una incompleta examinación de los padres.

Cassidy y col. realizan un estudio familiar para evaluar a los padres aparentemente no afectados de 13 pacientes con ET. Ninguno de los padres tenía historia personal ni familiar de la enfermedad. De los 26 padres examinados, 4 presentaron estigmas del padecimiento. El examen cuidadoso y detallado de la piel fué la prueba diagnóstica más sensitiva (96) en este estudio. TAC fué la segunda prueba en mostrar resultados anormales (67%), seguida por RX de cráneo (46%), RX de manos y pies (39%), examen oftalmoscópico (33%) y ultrasonografía renal (30%). Estos datos demuestran la importancia de un examen detallado de los padres de pacientes con ET, tanto para determinar la forma de adquisición de la enfermedad, como para poder dar un a sesoramiento genético adecuado (35).

Flinter revisa varios estudios familiares realizados por diferentes autores, donde se concluye que la TAC es una parte vital de la investigación de padres de niños con ET (25). El problema surge cuando no es posible detectar signos ni por clínica ni por TAC, como en el estudio realizado por Baraitser, en el que se encuentra la enfermedad en dos primos hermanos, siendo sus padres y hermanos aparentemente sanos. Estos son casos de penetrancia reducida de la enfermedad, ya que es posible que ocurran dos mutacio-

nes, pero es poco probable. El número de reportes familiares con reducida penetrancia es poco y serían estos casos los poco beneficiados con TAC (26).

Después de la revisión anterior puede comprenderse porqué los estudios familiares realizados sin evaluación completa de los padres, sugieren que 20% a 30% de los casos de ET son familiares. Actualmente los estudios incluyen, en su mayoría, examen de piel completo, examen oftalmológico, ultrasonografía abdominal y TAC para el estudio de los padres. Esto ha determinado que más del 44% de los casos sean familiares (35).

ETIOPATOGENIA

La ET es una enfermedad genéticamente determinada.

Un estudio realizado por Fryer, al igual que otros autores, mapea el locus para ET como el 9q34.

Connor y Loughlin han identificado relación entre la enfermedad y polimorfismo en el DNA del 9q34 (37).

Un estudio con fragmentos de piel de lesiones, donde se encontró que un número importante de células mostró distintas alteraciones en las colocaciones cromosomales, incluyendo alteraciones segmentarias, colocaciones excentricas y fallas en la colocación cuando los cromosomas se dispusieron en el área central de células en metafase, causando retardo en la subsecuente división celular. Estos hallazgos indican que el mecanismo de distribución de los cromosomas en el centrómero, centriolo y microtúbulo, particularmente éste último, puede estar alterada en las células de pacientes con ET.

Cultivos in vitro de angiofibromas muestran que el crecimiento celular es diferente al de piel normal. Se presentan formas y tamaños variados y frecuentemente forman células gigantes multinucleadas. Los histogramas de DNA en las células de angiofibromas fueron diferentes a los fibroblastos de sujetos normales. Los cambios en los histogramas se relacionaron con el tipo y severidad de las le-

siones, siendo más importantes los cambios en las lesiones severas. En este estudio, el contenido de DNA fué menor. Esto es considerado como un hallazgo importante en ET y - lleva a la conclusión de que cantidades desiguales de DNA encontradas en los núcleos de células de las lesiones, - puede ser característico de esta enfermedad.

Se ha considerado que la distribución de DNA, particularmente en los cromosomas, es alterada durante la división celular, tanto que las dos células hijas no pueden formar iguales cantidades de DNA en sus núcleos.

Algunas células de lesiones de ET muestran retardo en la división celular. Algunas finalmente se dividen en dos células hijas de diferente tamaño, otras en tres o más células hijas de variados tamaños. Algunas células muy anormales son incapaces de reiniciar la división celular.

Las células se caracterizan por retardo en los procesos de división de profase a metafase o de la primera mitad a anafase. Parece que el proceso antes de profase y el mecanismo de constricción en la membrana celular en telofase no se alteran.

Estos hallazgos sugieren fuertemente que la alteración en la división celular es atribuida únicamente a la interferencia en el orden de acomodamiento de los cromosomas en el ecuador durante la metafase y con su igual división y subsecuente deslizamiento hacia los dos polos celulares durante la anafase.

Se considera que la naturaleza de la división celular anormal, presente en ET, descansa en una alteración del sistema centrómero-microtúbulos-centriolo. Se desconoce con exactitud cual de estas estructuras es la afectada. Sin embargo, parece que el factor más importante causante de la alteración en la división celular son los microtúbulos.

La presente investigación sugiere que algunas de las células dendríticas grandes o moderadamente grandes, las cuales mostraron retardo en la división celular, pueden transformarse en células gigantes multinucleadas una vez que la división celular ha terminado (38).

Se sabe que la ET es una enfermedad que produce hipertrofia e hiperplasia de células del ectodermo principalmente, pero presenta grados variables de displasia en mesodermo y endodermo (6). El tipo de alteración en la división celular mencionado anteriormente, puede ser el causante de la formación de tejido hamartomatoso que se presenta, ya que lleva a la formación de células anormales, tanto en tamaño como en configuración (38).

En el estroma de las lesiones, especialmente en el angiofibroma, se ha observado un número de células más grandes y diferentes de los fibroblastos ordinarios. Estas células frecuentemente muestran configuración estrellada, generalmente asociada con hiperplasia de los vasos sanguíneos y forman la lesión característica llamada tejido Bourneville-Pringle (39).

Los tumores formados en diferentes órganos están compuestos de varios tipos celulares como fibroblastos, angioblastos, glioblastos, etc., siendo su número excesivo. Este tipo de crecimiento blastomatoso indica que existe una falla en el proceso proliferativo del desarrollo embrionario. Algunos autores piensan que puede ser falta de un factor inhibitorio de crecimiento, el cual actúa tanto en el período embrionario como en años posteriores, ya que la hiperplasia e hipertrofia celular se presentan durante toda la vida. Este proceso de exagerado crecimiento de células raramente produce malignidad (4,5).

Un ejemplo más de la forma exagerada de crecimiento celular y de la falta de control del mismo, es el estudio realizado por Oikarinen y colaboradores, al analizar la síntesis de colágeno en los angiofibromas. Ellos encontraron que la síntesis de colágeno, medida por la actividad de la prolilhidroxilasa y galactosilhidroxilisil glucosiltransferasa, fué claramente aumentada en los angiofibromas, donde se encuentra también alteración en el crecimiento celular (18).

Las células encontradas en la ET son anormales tanto en configuración como en funcionalidad. Así lo demuestra el estudio realizado por Peterson y Scudeiro, al encontrar que la mayoría de fibroblastos mostraban hipersensibilidad a rayos X, con un rango de sobrevida celular entre células normales y células hipersensitivas (40,41).

Akiko Hayashi y col. examinaron 13 cultivos celulares de fibroblastos para ver su sensibilidad a los rayos X, la cual fué determinada por su habilidad para formar colonias. Algunas estirpes celulares derivadas de fibromas subungueales sí mostraron hipersensibilidad a rayos X. Sin embargo, no en todos los linajes celulares de ET se encontró esta alteración.

Se puede concluir, que algunas de las células (fibroblastos) pueden exhibir hipersensibilidad bajo condiciones adquiridas desconocidas (42).

En otro estudio se examinó la formación y el rango de reparación de la ruptura de cadena sencilla de DNA inducida por rayos X, en fibroblastos de pacientes con ET. Se encontró un incremento en el rango de reparación en la fase inicial del proceso reparador, comparándose con fibroblastos normales. Aunque las bases moleculares para la aceleración en la reparación del DNA no se conocen, es posible que la anomalía pueda estar relacionada con el defecto básico en la ET (43).

Algunos estudios bioquímicos e histoquímicos reportan anomalías en ET, tales como un incremento en los niveles séricos o plasmáticos de 2 macroglobulina, IgM y prolina libre, altos contenidos de hidroxiprolina en tejidos afectados y en orina. Los mecanismos subyacentes en estas anomalías permanecen desconocidos y la relación de estas observaciones con la anomalía bioquímica pri

maria en la ET es obscura (43).

Después de revisar los trabajos anteriormente citados, se puede concluir que la patogenia de la ET no se ha di lucidado todavía.

Existen atractivas hipótesis, pero ninguna reúne los re quisitos necesarios para explicar todo el proceso que - lleva a la formación de lesiones hamartomatosas en la - enfermedad de Bourneville Pringle.

MANIFESTACIONES CLINICAS DE "ET"

Son tan variadas las formas de presentación de la ET, que en ocasiones es difícil establecer el diagnóstico, sobre todo cuando se manifiesta en forma incompleta (formas - frustra).

Es amplia la gama de manifestaciones clínicas, desde las más inocuas, hasta las que llegan a ser mortales, pasando por las manifestaciones dermatológicas, neurológicas, oftalmológicas y las viscerales que afectan corazón, riñones, pulmones, así como aparato óseo (4,6).

Me avocaré primero a la descripción de las manifestaciones dermatológicas como manchas hipocrómicas, angiofibromas, piel de Zapa y fibromas, por ser éstas de gran utilidad diagnóstica, ya que por estar al alcance de nuestra vista orientan con mucha frecuencia a la sospecha de la enfermedad.

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS DE "ET"

MANCHAS HIPOCROMICAS (MH)

Las manchas hipopigmentadas, antes llamadas albinismo parcial o vitiligo, son la manifestación más temprana de la enfermedad (5).

El valor diagnóstico de las manchas hipomelanóticas no fué completamente reconocido, a pesar de su descripción en pacientes con ET por más de dos décadas.

En 1959, Chao observó que las MH podían ser de ayuda en el diagnóstico temprano de ET, y en 1965 Gold y Freeman postularon que tales manchas que ellos denominaron "nevus despigmentados" podrían ser el signo más temprano de esta enfermedad.

Fitzpatrick y col. enfatizaron el significado diagnóstico de las características "manchas blancas lanceoladas". Tal asociación fué descrita dos años antes como "ET con vitiligo" por Harris y Moynahan en 1966.

En 1983 Hunt interrogó a padres de niños con ET; los padres refirieron MH en 95% de los niños.

La mayoría de los pacientes afectados, ahora pueden mostrar esas típicas MH, especialmente a la exposición de luz UV (lámpara de Wood) (44).

El amplio rango de incidencia (15 a 92%) reportado para estas lesiones, está en relación con la búsqueda intencionada de las mismas.

En un estudio realizado en el Departamento de Genética - del Instituto Nacional de Pediatría de la ciudad de México, se revisaron 24 pacientes, de los cuales 23 tenían - MH (6).

Cornel reporta una frecuencia en su estudio de 48% (4).

En una revisión de 15 pacientes en Brasil, 9 presentaron MH (29).

Hunt reporta una frecuencia de 92% en su grupo de estudio (45).

La mayoría de las MH están presentes desde el nacimiento y persisten a través de toda la vida. Sin embargo, existen reportes de casos en los que las MH no se encontraron al nacimiento, como el citado por Oppenheimer, en el cual se estudiaron 7 niños en quienes las manchas aparecieron meses a años después de repetidos exámenes de -- piel negativos. El mismo autor comenta que la aparición de las MH puede retardarse hasta por 6 años y sugiere -- dos posibles explicaciones para esta aparición tardía: es posible que las MH se desarrollen conforme el niño -- crece. Como otra alternativa, las MH pueden estar presentes desde el nacimiento, pero detectarse hasta que el niño se expone al sol y se pigmenta la piel normal, haciéndo aparentes las MH (14).

El número de MH presentes en un paciente puede variar -- desde 1 a más de 100 (44). Se localizan en la piel del tronco, en su cara posterior principalmente, en extremidades superiores e inferiores, así como en cabeza y cuello, aunque en estas dos últimas localizaciones es poco frecuente.

El eje mayor de las MH es paralelo en las extremidades y en el tronco es perpendicular al eje mayor del cuerpo. Las lesiones miden de pocos mm hasta varios cm. Generalmente son de 1 a 3 cm (5).

Las MH tiene una configuración ovalada con un extremo redondo y el otro puntiagudo, en forma de "hoja de fresno". Pueden tener también forma poligonal semejando la "impresión del pulgar". Con menor frecuencia se han descrito manchas en "confeti" y MH con distribución metamérica - (44).

El color de estas lesiones es opaco a blanco mate. Presentan bordes netos y superficie lisa. La piel que las rodea es de características normales. Se ha observado - que estas MH no cambian de forma ni de color durante toda la vida.

Las MH presentan características microscópicas bien definidas (5).

Las MH pueden identificarse por medio de una lámpara de luz de Wood, la cual emite luz con una longitud de onda de 360 nanómetros que es absorbida por la melanina de la piel. Las áreas deficientes en melanina permanecen pálidas a la exposición de la luz de Wood (44).

Debe establecerse diagnóstico diferencial con el vitiligo. En esta entidad las manchas se adquieren después del nacimiento, la lesión es totalmente acrómica y su forma es cambiante. Histológicamente puede también ser diferenciada (27).

Otra entidad que debe ser considerada como diagnóstico diferencial es el nevo anémico, malformación vascular congénita. Este nevo no puede ser visualizado con la lámpara de Wood.

Probablemente otra patología pueda presentarse a confusión. Se trata del leucoderma químico, en el cual, el antecedente del agente causal puede ser de gran ayuda para establecer correctamente el diagnóstico.

La frecuencia de MH en la población general es desconocida. Se realizó una revisión de 4412 recién nacidos, en los cuales no se encontraron las manchas. En otro grupo de estudio, Debard y Richardet revisaron 9737 neonatos y encontraron la lesión en 71, 60 presentaron una sola mancha sin otros signos de ET, 8 se encontraron con 2 man--

chas y de éstos uno tenía crisis convulsivas y 2 de ellos presentaban el cuadro característico de Enfermedad de Bourneville Pringle. Los niños que presentaron 3 o más MH mostraron un franco retraso mental (5).

El significado que tiene el encontrar una sola mancha es dudoso. En una revisión de recién nacidos, se encontraron 35 MH en 4641 infantes. Fué posible seguir a 6 de esos niños, en los cuales las manchas desaparecieron posteriormente (26).

Debido a la importancia que tienen las MH como marcadores tempranos de la ET, es necesaria la realización de exámenes frecuentes de piel, incluyendo la luz de Wood en infantes o niños con convulsiones o retraso mental de causa desconocida.

La ausencia de MH en los niños, no excluye su aparición tardía ni el diagnóstico de ET (44).

ANGIOFIBROMAS

Uno de los componentes de la triada de ET es el "adenoma sebáceo", nombre que han recibido los tumores faciales - desde las primeras descripciones de la enfermedad. Debe aclararse que esta denominación es incorrecta, ya que en estas lesiones, el componente sebáceo no tiene una participación activa. El nombre correcto de estas neoformaciones, es el de ANGIOFIBROMA, que como veremos posteriormente al describir su imagen microscópica, se halla formado por componente vascular y fibroso principalmente - (5,3,46).

Los angiofibromas son considerados como el hallazgo más constante de la enfermedad. Sin embargo, su frecuencia - es muy variable según diferentes autores.

Lagos y Gómez, que se han dedicado con constancia al estudio de la ET en Estados Unidos, reportan una incidencia de 83% para los angiofibromas (9).

Cornell los encontró en 76% (4).

Una cifra similar es reportada por Hunt (78%) (45).

Del Castillo, Ruiz Maldonado y Tamayo encontraron que de 24 pacientes, 18 presentaban las tumoraciones (6).

Otros autores han reportado una frecuencia menor del 50% (29).

Probablemente el alto rango de variabilidad con respecto a su incidencia esté condicionado por la edad de los pacientes que integran los grupos de estudio.

Los angiofibromas raramente están presentes al nacimiento. Generalmente se manifiestan en la infancia, a los dos años de edad aproximadamente y después de los 4 años, la gran mayoría (90%) de los pacientes con ET presenta angiofibromas.

Un bajo porcentaje de pacientes inicia con estas lesiones después de la pubertad, y en casos raros se ha reportado su aparición en la tercera década de la vida (5,3,-47).

Los angiofibromas pueden presentarse como lesiones únicas o múltiples en la cara. Se distribuyen generalmente en forma bilateral y simétrica en las mejillas, como en "alas de mariposa", en el mentón y predominan en los surcos nasolabiales. Ocasionalmente se encuentran en otras áreas de la cara y en piel cabelluda. Raramente son encontrados en el labio superior, excepto en el área central, inmediatamente por debajo de la nariz (3,47,48).

Los angiofibromas son pequeños, generalmente miden de 1 a 4 mm. Su tamaño puede variar desde lesiones puntiformes, nodulares y tumorales. Su color varía de rosa a rojo intenso y pueden ser también del color de la piel. Tienen forma cupuliforme, de superficie lisa y brillante. Frecuentemente se acompañan de finas telangiectásias. Al agruparse estas lesiones, dan a la piel un aspecto de "empedrado" o de "alfombra áspera" (3,47,49).

Por muchos años los clínicos clasificaron los angiofibromas en tres categorías: la variedad blanca (tipo Balzar), la variedad roja y blanda (tipo Pringle) y la variedad dura, fibromatosa (tipo Hallopeau-Leredde). Sin embargo, estas distinciones tienen poco uso actualmente salvo para enfatizar que las lesiones pueden tener una variedad de características clínicas y para decidir el tipo de tratamiento a realizar (47,49).

La manifestación inicial de los angiofibromas puede ser un eritema en mejillas y frente, el cual se intensifica al llorar o al realizar cualquier esfuerzo (5).

Generalmente las áreas angiofibromatosas son asintomáticas. Sin embargo, pueden presentarse complicaciones como hemorragias, las cuales pueden presentarse en forma espontánea o precipitarse por calor excesivo o por traumatismos mínimos. Las infecciones superficiales pueden aparecer solas o acompañar a las hemorragias (47,48,49).

Las lesiones persisten indefinidamente y generalmente aumentan en número y tamaño hasta la vida adulta.

Cuando se encuentran completamente desarrollados aparecen como neoformaciones verrugosas o polipoides, con o sin color angiomatoso, dando un aspecto desagradable.

A partir de la edad adulta, los angiofibromas permanecen estables (3,47,48).

Los angiofibromas pueden ser confundidos con acné por - médicos no familiarizados con la ET (49,5).

Deben diferenciarse de los tricoepiteliomas que también presentan una forma de transmisión autosómica dominante pero su color es más claro, con aspecto céreo y el número de lesiones generalmente es menor (5).

"PIEL DE ZAPA"

Una lesión característica de la ET es la "piel de Zapa" llamada también "placa shagreen".

Fué descrita inicialmente por Hallspean y Leredde en el año de 1895 (5).

La frecuencia de estas lesiones, al igual que las descritas anteriormente, es muy variable. Se ha reportado desde un 21% a 83% por diferentes autores (6,45,4,3)

La "piel de Zapa" se desarrolla durante la infancia. Generalmente aparece entre el segundo y quinto año de edad. Este es un dato importante para no considerar esta lesión como un marcador temprano de la enfermedad. Generalmente se desarrolla en el tronco, más frecuentemente en la región lumbosacra. Aparece como una placa ligeramente elevada de tejido conectivo, del color de la piel, amarilla o amarillo-anaranjado.

La "piel de Zapa" puede presentarse como lesión única o múltiple. Su tamaño varía, desde 2 a 10 cm. o más de diámetro. Frecuentemente tiene una apariencia de "cáscara de naranja", de "piel de cerdo" o de "cuero de elefante" (3).

Algunos autores les llaman nevus de tejido conectivo y además de la "piel de Zapa", describen lesiones semejantes en apariencia pero de tamaño menor, con distribución en otras partes del tronco y en la cara (5).

FIBROMAS UNGUEALES

Una muestra más del crecimiento hamartomatoso manifestado en la piel, son los fibromas. Estos se desarrollan alrededor y por debajo de las uñas de los dedos de manos y pies.

Pueden afectar sólo una o varias uñas, alterando la morfología de las mismas. Estos fibromas reciben el nombre de tumores de "Koenen". Generalmente son asintomáticos. Ocasionalmente son dolorosos, sobre todo cuando son traumatizados (1).

Los fibromas ungueales aparecen en la pubertad como neoformaciones duras, de varios milímetros, del color de la piel y continúan desarrollándose con la edad (3,1).

La frecuencia de estos tumores varía, dependiendo de la edad de los pacientes.

Si se revisa un grupo de niños, su frecuencia será baja. Así lo demuestra el estudio realizado en 97 niños, de los cuales solo 9 presentaron fibromas unguales. Esta cifra corresponde a una frecuencia de 9% (45).

Cuando los grupos son heterogéneos con respecto a edades, la frecuencia de estas neoformaciones es de 20% aproximadamente (29).

Si el grupo de estudio está integrado en su mayoría por adultos, la frecuencia será mayor. Entre éstos se calcula que sea de 50% (5,3,4).

OTRAS MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Además de las manifestaciones cutáneas ya descritas que forman parte de la ET, se reporta otro tipo de lesiones que aún cuando no son diagnósticas por sí mismas, se encuentran con mayor frecuencia en estos pacientes. Tal es el caso de las manchas café con leche, hemangiomas color oporto y los fibromas blandos (5).

Existen pocos reportes de nódulos subcutáneos como una manifestación de ET. Se refieren con localización en pecho y espalda. Generalmente se presentan varios nódulos en un mismo paciente. La frecuencia se desconoce (28).

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS DE "ET"

CRISIS CONVULSIVAS

El sistema nervioso central también se ve afectado por la presencia de hamartomas. Estos pueden situarse en los hemisferios cerebrales, alrededor de los ventrículos, en el cerebelo y en la médula espinal.

La repercusión clínica más frecuente de las estructuras hamartomatosas es la presencia de crisis convulsivas, las cuales pueden estar presentes desde el nacimiento o desarrollarse posteriormente (5).

Las crisis convulsivas constituyen una de las principales causas de hospitalización de pacientes con ET en centros de salud mental (23)

La frecuencia de crisis convulsivas es variable. A pesar de ser uno de los elementos de la triada que caracteriza a la ET, no se encuentra en el 100% de los casos. Huttenlocher reporta una frecuencia de 88% (50).

En su estudio, Gómez encontró crisis convulsivas también en un 88%.

En una revisión de 97 pacientes se reporta una frecuencia de 85% (51).

Otros autores encuentran convulsiones en 96% (23).

La frecuencia de crisis convulsivas varía ampliamente - de paciente a paciente y en un paciente dado, el número de convulsiones de mes a mes es impredecible.

Todavía se desconoce que factores contribuyen a la variada frecuencia y severidad de las convulsiones. Más - aún, pocos pacientes se escapan de presentar crisis convulsivas durante el curso de la enfermedad.

Las convulsiones generalmente inician como espasmos infantiles. Los reportes de la incidencia de ET en los niños que tienen espasmos infantiles varía de 1.6% a 10--20% (23).

Pampligioni y Rug reportan que entre 20 y 25% de los espasmos infantiles son diagnosticados como ET (51).

Rizuto y Ferrary y Friedman subrayan la importancia de epilepsia mioclónica infantil precediendo a las manifestaciones cutáneas de ET.

Debe hacerse notar que los espasmos infantiles se ven - con frecuencia en niños con daño cerebral perinatal y - hasta en un 30% la causa es desconocida (23).

Cuando las crisis convulsivas se presentan cerca del - tiempo de inmunizaciones, es posible que éstas actúen - como "disparador" de las convulsiones, como lo hacen - las vacunas contra la poliomielitis, varicela y BCG.

La dentición y la elevación de la temperatura también funcionan como precipitantes de las crisis convulsivas. Sin éstos disparadores, algunos niños con ET, aunque - predispuestos a las convulsiones, pueden tener un inicio más tardío de las mismas (51).

La transición de espasmos infantiles a otro tipo de convulsiones es notable. Conforme la enfermedad progresa, los pacientes desarrollan convulsiones generalizadas, - tónicas, clónicas, mioclónicas, atónicas, akinéticas y convulsiones motoras focales (23).

Es especulativo pero posible que en la ET, el crecimiento neuronal anormal varíe en la severidad de efectos en diferentes regiones del cerebro. Esta variación puede - contar para las diferencias epileptogénicas.

Además de los hamartomas cerebrales, los aneurismas pueden también dar origen a crisis convulsivas.

Davidson reporta un paciente con pérdida unilateral de la visión y crisis del lóbulo temporal. La angiografía mostró aneurismas fusiformes en las arterias carótidas internas (52).

La ruptura de un aneurisma puede llevar a hemorragia subaracnoidea y producir un "estatus epilepticus".

Snowdon describe un hombre joven que murió de hemorragia subaracnoidea. La autopsia mostró ruptura de un aneurisma sacular de la arteria cerebral media derecha - (22).

Podemos concluir que las crisis convulsivas son un eslabón importante dentro de la gran cadena de signos que se presentan en la ET.

RETRASO MENTAL

La presencia de crisis convulsivas se acompaña casi siempre de retraso mental. La frecuencia de éste es variable, según los reportes de diferentes autores.

El estudio realizado por Gómez reporta la presencia de diferentes grados de retraso mental en 56% de sus pacientes (51).

Otros autores encuentran esta alteración en el 100% de los casos, como el realizado por Gangi, en el que 80% presentaron severa deficiencia mental y el 20% restante solo mostró discreto daño (23).

Las opiniones con respecto a la interrelación entre la frecuencia y severidad de crisis convulsivas y el grado de retraso mental son divergentes.

Muchos pacientes presentan convulsiones recurrentes y - aún así conservan una función mental relativamente normal (53,23).

El retraso mental se manifiesta tanto en las actividades motoras como en el lenguaje, comportamiento social y desarrollo intelectual.

En el niño con debilidad mental importante, el coeficiente de inteligencia (IQ) es menor de 20 y nunca será capaz de bastarse a sí mismo; es incapaz de sentarse, caminar e incorporarse, y si acaso logra cualquiera de estas actividades motoras, lo hará en forma tardía e imperfecta. No domina el lenguaje, solo aprende y pronuncia pocas palabras. Los pacientes son ociosos y solo pueden vocalizar palabras sin sentido. No se relacionan con otras personas ni les comunican sus necesidades de alimento, agua etc. No hacen nada en busca de su bienestar y presentan solo reacciones emocionales primitivas. El crecimiento físico se demora, la nutrición es insuficiente y frecuentemente hay susceptibilidad a las infecciones respiratorias. Nunca logran el control esfinteriano.

Si la deficiencia mental es menos intensa, con un coeficiente de inteligencia de 20 a 50 ó de 50 a 70 y no se acompaña de trastornos motores específicos, en muchos casos el niño aprenderá a sentarse, caminar y hablar, aunque en forma tardía. La existencia de un defecto cerebral - suele revelarse por primera vez cuando el niño es incapaz de hablar normalmente a los 2 ó 3 años de edad y pa

rece no estar en aptitud para aprender las actividades comunes que observa en el hogar como los demás niños (53).

Dentro de la gama de tipos de retraso mental, incluso dentro de un grupo de personas de IQ similar, hay grandes diferencias y contrastes en el funcionamiento conductual en general. Algunas personas mentalmente retrasadas son agradables y amigables y logran un ajuste social bastante satisfactorio. Otras no logran manifestar ningún tipo de contacto social interpersonal.

Debemos enfatizar que en todos los tipos de retraso mental resultan afectados, aunque en diferentes grados, los aspectos de la vida intelectual y de la personalidad. Muchos individuos retrasados son torpes, apáticos e hipoactivos. Otros muestran hiperactividad, caracterizada por un período de atención muy corto, una minuciosa investigación inquisitiva del ambiente y escasa tolerancia a la frustración; son destructivos o temerariamente intrépidos.

Las actividades motoras de estos pacientes con retraso mental se caracterizan por un balanceo rítmico, palmeos y movimientos exagerados con frecuencia acompañados de balidos, gritos y alharacas (53).

Resulta evidente que las características clínicas y conductuales de los individuos con desarrollo retardado no pueden ser adecuadamente descritas por un solo parámetro como el IQ. Hay muchos otros factores que determinan el éxito social del niño retrasado y que deben marcar la pauta para su educación y adiestramiento. Estos incluyen el reconocimiento de invalideces motoras y sensitivas específicas como ceguera, paraplejía, cuadriplejía, hemiplejía, desordenes extrapiramidales, coreoatetosis e incoordinación cerebelosa, todas estas alteraciones descritas, que pueden presentarse en pacientes con ET (5).

El profundo deterioro mental en niños que no hablan ni caminan los primeros 5 años, sufrieron su primer convulsión antes de los 7 meses de edad, lo cual sugiere que lesiones severas estaban presentes al nacimiento. Gómez considera que existe una buena correlación entre el desarrollo psicomotor y la edad de inicio de las convulsiones; no es que el inicio temprano sugiera anormalidad mayor en el sistema nervioso central, sino que las convulsiones pueden interferir con su organización funcional (51).

La periódica evaluación neuropsiquiátrica revela un gradual empeoramiento en las facultades mentales a partir de la adolescencia.

En algunos pacientes en quienes las convulsiones se manifiestan severamente, se presenta un deterioro gradual de las facultades mentales (23).

La variable presencia y severidad de retraso mental puede estar en relación a la cantidad de corteza cerebral que está adyacente a las lesiones cerebrales.

Cerebros en los cuales las neoformaciones cerebrales son escasas, tienen suficientes áreas de corteza normal para una función intelectual normal, mientras que la presencia de numerosas lesiones puede alterar la formación de la arquitectura cortical normal hasta el grado de producir severa deficiencia mental.

La mayoría de los pacientes con ET presentan alteraciones electroencefalográficas. Estas alteraciones se relacionan con la severidad de retraso mental y con la frecuencia de crisis convulsivas.

Los pacientes con discreto retraso mental y pocas convulsiones muestran espigas ondulantes lentas.

Cuando el retraso mental es moderado o severo y la frecuencia de crisis convulsivas es importante, se encuentran severas anormalidades electroencefalográficas, tales como lentitud difusa en la actividad basal, descargas lentas de espigas onduladas, descargas de espigas focales y multifocales y múltiples asimetrías.

A pesar de encontrar estos patrones electroencefalográficos en la generalidad de los pacientes, no existe un patrón característico para establecer el diagnóstico de ET (23).

HIPERTENSION INTRACRANEANA

Además de las crisis convulsivas y el retraso mental, existe otra manifestación neurológica que se presenta en la ET. Se trata de cráneo hipertensivo. Este es producido por la presencia de tumores (gliomas) ventriculares situados cerca del agujero de Monro (24).

La hidrocefalia puede presentarse en forma aguda o subaguda cuando el agujero de Monro es obstruido. Esta grave complicación requiere de una rápida intervención quirúrgica de derivación o la extirpación del tumor.

Es importante realizar un diagnóstico temprano, ya que esta complicación puede resultar en severa morbilidad y mortalidad (54).

MANIFESTACIONES OFTALMOLOGICAS EN "ET"

Los ojos están afectados en 50% de los casos, siendo la anomalía benigna característica más importante, un hamartoma gigante del disco óptico. Esta lesión frecuentemente tiene una apariencia multinodular que se ha comparado con los granos de tapioca, huevos de pescado y mora. Estos tumores pueden protruir en la cavidad vítrea y ocasionalmente causar importantes síntomas visuales, más comúnmente defectos del campo (55,9).

Las hemorragias vítreas que se originan del tumor del disco también se han reportado y probablemente derivan de vasos anormales dentro de la lesión. La afección bilateral ocurre en más del 15% de los pacientes. Histológicamente son hamartomas astrocíticos. Estos tumores se pueden degenerar y calcificar (55).

Un segundo tipo de lesión que puede ser vista en cualquier parte de la retina, es un tumor pequeño, plano, blanco grisáceo. De esta lesión llamada "facoma", que significa mancha materna, Van Der Hoeve derivó el término de "facomatosis" aplicado a veces a todas las enfermedades neurocutáneas (5).

Este tumor es más común pero menos específico que los hamartomas gigantes del disco (55,9).

Microscópicamente estos facomas, son hamartomas astrocíticos de la fibra nerviosa.

Estudios angiográficos con fluoresceína han demostrado la asociación de vasos anormales.

Estas lesiones retinianas no pueden distinguirse ni clínicamente ni por estudio histopatológico de las lesiones encontradas en la Neurofibromatosis (55).

Raramente nódulos blanco-amarillentos muy pequeños se han descrito en el fundus. La histopatología de estas lesiones es desconocida (55).

Existen reportes de hamartomas astrocíticos de la retina que ocasionan desprendimiento vítreo y retinocoroiditis - necrotizante (56,57).

Se han descrito retinitis proliferante atípica, telangiectasias retíneales y hemorragia vítrea (58).

Es posible la pérdida visual secundaria a un aneurisma gigante (59).

Finalmente, la presencia de papiledema en un paciente con ET, puede inmediatamente alertar al oftalmólogo hacia la posibilidad de un tumor cerebral (55).

MANIFESTACIONES RENALES EN "ET"

Los riñones están afectados en 40% a 80% de los pacientes con ET.

La lesión renal característica es el angiomiolipoma.

La asociación de angiomiolipoma renal con ET se conoce desde hace más de 100 años, desde que Bourneville notó las lesiones en autopsias.

La enfermedad renal generalmente se manifiesta de los 25 a los 30 años de edad, aunque existen reportes de casos en pacientes de menor edad. Hendren reporta un niño de 10 años con angiomiolipomas bilaterales. Anderson y Tannen describen un caso en una mujer de 19 años. Moolten reporta un caso de 15 años. Scott describe un caso en un paciente de 12 años de edad (61).

Teóricamente, los angiomiolipomas derivan de células embrionarias en los riñones y se hallan compuestos por músculo liso, tejido graso y componentes vasculares (60,61).

Una importante controversia es si estos tumores están presentes congénitamente y simplemente crecen con el tiempo, o si nuevas lesiones aparecen "de novo" en un parénquima renal normal (7).

Los angiomiolipomas tienden a ser múltiples, bilaterales y raramente sintomáticos. Generalmente tienen un crecimiento benigno, sin embargo, presentan sintomatología cuando aumentan de tamaño y producen desplazamiento de tejido normal, cuando ocurre hemorragia o necrosis (61).

El cuadro clínico se caracteriza por dolor en el flanco, choque, hematuria y el agrandamiento de una masa en el flanco.

El angiomiolipoma renal es la causa principal de hemorragia retroperitoneal espontánea.

Una disminución en la función renal, asociada con agrandamiento del tumor y afección progresiva bilateral, puede ocurrir en pacientes con angiomiolipoma y falla renal crónica, siendo éste causa importante de morbilidad.

La incidencia exacta de las complicaciones en los angiomiolipomas es desconocida.

La historia natural de estos tumores renales en la ET es incierta.

El potencial maligno de los angiomiolipomas se desconoce. Algunos autores creen que las células semejantes a músculo liso o tejido adiposo, pueden mostrar suficiente pleomorfismo para justificar un diagnóstico de leiomiোসarcoma o liposarcoma (63).

El diagnóstico de angiomiolipoma puede establecerse por medio de radiografías ordinarias, tomografía axial computarizada y angiografía renal.

La consideración diagnóstica diferencial más importante es el carcinoma de células renales, el cual será tratado posteriormente como otra manifestación de la alteración renal en ET (7).

Una manifestación renal que se presenta con menor frecuencia que los angiomiolipomas, es la enfermedad quística renal.

La etiología de la formación quística en ET es incierta. Sin embargo, Bernstein y Gardner han notado que la formación de quistes puede resultar de hiperplasia de las células tubulares renales, la cual puede formar masas que obstruyen la luz de los túbulos y resultar en la formación de los quistes.

Los quistes en ET generalmente no causan daño renal importante. Sin embargo, como notaron Elkin y Bernstein, la severa afección puede llevar a falla renal e hipertensión. La disminución de la función renal es el resultado del reemplazo y de la compresión del parénquima normal por las formaciones quísticas (62).

En una revisión de la literatura de enfermedad quística renal en ET, 50% de los niños se presentaron inicialmente con cambios renales quísticos. La hipertensión ocurrió en 80% y 40% desarrolló falla renal.

Yu y colaboradores reportan dos casos de ET con afección renal quística. Una niña de 19 meses y una mujer de 15 años. En la primer paciente, la enfermedad quística se manifestó antes que cualquier otro dato de ET (64).

Aunque la afección renal es frecuente, la uremia producida por compresión y destrucción del parenquima renal es un hallazgo raro.

Svensden y Schmidt describen una familia con ET, donde la uremia fué el dato más importante de la enfermedad, causando la muerte en dos miembros de la familia y requiriendo de terapia de reemplazo activa en una tercer persona.

En 1982 Okada y col. reportan un caso con uremia y en la revisión de la literatura se encuentran solo 8 casos de uremia (19).

La enfermedad renal quística puede acompañarse de angiomiolipomas. Según Wenzl y col. la combinación de riñones quísticos y angiomiolipomas es virtualmente patognomónico de ET (62).

Es más probable que se presente uremia cuando los angiomiolipomas se acompañan de enfermedad quística, que cuando se presentan solos (19).

Cuando los angiomiolipomas no coexisten con las lesiones quísticas de la ET, es difícil distinguir esta enfermedad de la enfermedad poliquística del adulto. En estos casos la etiología de la enfermedad quística solo puede ser esclarecida por exámen patológico. los quistes de ET tienen un epitelio eosinofílico hiperplásico que se proyecta en la luz del quiste. Esto no es visto en la enfermedad poliquística del adulto.

Mitnick describe 3 miembros de una familia con manifestaciones de insuficiencia renal debido a enfermedad quística renal extensa. Se pensaba que tenían enfermedad poli--quística renal de tipo adulto, hasta que se encontraron -pequeños angiomiolipomas entre las formaciones quísticas.

Generalmente es conocido que la enfermedad quística del riñón puede ser la primera manifestación de ET.

Si un niño se presenta con enfermedad renal que se parece a la enfermedad poliquística del adulto, debe evaluarse -la posibilidad de ET (62).

Otro tipo de lesiones renales se ha descrito. El descubrimiento de un tumor renal no indica automáticamente angiomiolipoma. Hadju y Foote reportaron 53 pacientes con ET - asociados a anomalías renales: 14 tenían carcinoma de células renales, 9 con adenoma cortical benigno y angiomiolipomas (7).

El carcinoma de células renales se ha reportado solo o en asociación con angiomiolipomas (60). En 95% de los casos es unilateral. Existen dos reportes de carcinoma renal bilateral.

La diferenciación radiográfica de angiomiolipoma, de carcinoma de células renales es difícil de realizar con certeza. La diferenciación es imposible por medio de urografía excretora únicamente. Radiografías ordinarias, cortes tomográficos pueden sugerir angiomiolipoma por la densidad grasa, pero esto no es diagnóstico. Los dos tumores muestran muchos hallazgos angiográficos renales en común, los cuales se describen posteriormente.

La presencia de calcificación en una masa renal es altamente sospechosa de carcinoma, especialmente las calcificaciones centrales, moteadas o circulares. La calcificación en angiomiolipomas es rara, aunque se ha reportado una incidencia de 6% en una serie de estudio (7).

Una correcta diferenciación preoperatoria entre angiomilipoma y carcinoma renal es difícil, como lo demuestra el caso presentado por Srinivas, en el cual a pesar de arteriografía renal y tomografía, el diagnóstico se realizó por patología, quienes reportaron oncocitoma renal (63).

En pacientes con ET, angiomilipomas, neoplasia renal y enfermedad quística pueden estar presentes en el mismo riñón. Por lo tanto, el diagnóstico de una lesión no invalida la posibilidad de que otro tipo de patologías existan (60).

MANIFESTACIONES CARDIOLÓGICAS EN "ET"

Los tumores cardíacos en infantes y niños son poco frecuentes. Son generalmente rabdomiomas y 30 a 50% muestran características de ET (20).

La alta frecuencia de rabdomiomas cardíacos fué primeramente sugerida por Steinbiss. Confirmada después por Crome. La posibilidad de que los tumores cardíacos puedan interferir con la conducción normal fué sugerida primeramente por Wegman y Egbert (11).

Los rabdomiomas del corazón generalmente aparecen en la infancia, llevando a la muerte dentro del primer año de vida.

Los síntomas son producidos por la obstrucción intraluminal por el tumor que protruye en las paredes, obstrucción de los orificios valvulares, disfunción miocárdica y alteraciones en el ritmo (20).

Se reportan taquicardia, extrasístoles ventriculares, defectos de conducción intraventricular y preexcitación ventricular. Rabdomioma septal ventricular puede también estar asociado con bloqueo completo en neonatos (11).

Jayakar reporta dos niños con taquicardia supraventricular causada por el Síndrome de Wolff-Parkinson-White (14).

Gresser reporta un paciente en el que la bradiarritmia fetal llevó a la detección de un tumor intracardiaco (65).

Gibbs encontró masas intramiocárdicas en 64% de sus pacientes.

Los tumores son más detectables cuando las manifestaciones son pronunciadas (11).

Los pacientes con rabiomiomas pueden ser asintomáticos y el tumor ser solo un hallazgo de autopsia. Por lo tanto, la falta de signos y síntomas cardiovasculares no excluyen la posibilidad de tumor cardiaco en niños con ET (20).

MANIFESTACIONES PULMONARES EN "ET"

La afección pulmonar en ET es muy rara. La incidencia se cree que es menor de 1%. En una serie grande revisada en la Clínica Mayo, de 160 pacientes solo 2 tenían manifestaciones pulmonares.

La disnea de medianos y grandes esfuerzos es el síntoma principal. Frecuentemente ocurren síntomas de pneumotórax espontáneo o cor pulmonale y tos crónica o hemoptisis.

Las manifestaciones pulmonares aparecen más tarde que las cutáneas y neurológicas (13).

El promedio de edad en la cual los síntomas pulmonares se desarrollan es de 34 años. No se reporta antes de los 20 años.

El 84% de los casos con afección pulmonar son mujeres.

Cuando se presenta, la enfermedad pulmonar generalmente domina el cuadro clínico y en 86% de los casos causa la muerte, ya sea por cor pulmonale o por pneumotorax. La infección agregada se presenta solo como una complicación tardía.

El promedio de sobrevida, una vez manifestándose los síntomas pulmonares, es de 5 años (13).

MANIFESTACIONES ORALES EN "ET"

En la cavidad oral pueden presentarse dos tipos de lesiones: fibromas gingivales que aparecen como neoformaciones eritematosas, de consistencia firme, miden de 1 a 3 mm. Pueden ser escasos o numerosos.

Cuando estos fibromas se agrupan, dan a las encías un aspecto de coliflor.

Los fibromas gingivales se desarrollan durante la pubertad y aumentan en número y tamaño con la edad (3).

La frecuencia de estos fibromas es baja, aunque se desconoce con exactitud.

Se han observado defectos en el esmalte de pacientes con ET. Se trata de hipoplasias que se manifiestan en forma de hoyuelos distribuidos al azar, tanto en dientes deciduales como en permanentes.

La frecuencia es de 1 ó 2 hoyuelos por diente en los deciduales y 5 a 10 hoyuelos en los dientes permanentes (66).

OTRAS MANIFESTACIONES SISTEMICAS DE "ET"

Los huesos, particularmente los de manos y pies, pueden mostrar la presencia de pseudoquistes y engrosamientos periosticos. Se afectan generalmente las falanges, metacarpo y metatarso (9).

Otros hallazgos comunes, aunque menos reconocidos, incluyen hamartomas en hígado, bazo, tiroides, ovaros, testículos, glándulas suprarrenales y tubo digestivo (5,9,67).

Existe el reporte de un caso de gigantismo localizado primario en un paciente con ET (67).

Wei describe una mujer con datos de hiperparatiroidismo primario y ET (68).

Estos dos últimos casos citados pueden ser solo una asociación de dos entidades bien definidas. No deben considerarse como una misma enfermedad.

ESCLEROSIS TUBEROSA EN EL EMBARAZO

Reportes encontrados en la literatura sugieren que el curso del embarazo en una mujer con ET puede ser tranquilo. Reece y col. reportan el curso de la gestación y sugieren que la paciente puede tener un embarazo sin complicaciones y sin riesgos para la madre. Sin embargo, Rattan y Knuppel reportan dos casos y su experiencia indica que la paciente puede tener un riesgo incrementado para las complicaciones no obstétricas durante el embarazo.

Warknay postula que tumores en los riñones son encontrados en 80% de las pacientes con ET. Las complicaciones son más probables durante la gestación, ya que se presenta un incremento del volumen sanguíneo y un aumento en la perfusión renal. Los angiomiolipomas pueden causar daño renal lentamente progresivo, llevando a hipertensión y falla renal crónica.

Las pacientes embarazadas deben ser cuidadosamente observadas para signos y síntomas que sugieran hemorragia intraabdominal. La función renal debe monitorizarse continuamente para detectar cualquier falla renal progresiva y deben realizarse sonogramas renales en serie.

Ya que la mayoría de estas mujeres presentan convulsiones y toman medicamentos para prevenirlas, es muy probable que el embarazo exponga al feto a un adicional riesgo de efecto teratógeno por los medicamentos (36).

PATOLOGIA DE LA PIEL EN "ET"

El estudio por microscopía electrónica de la ultraestructura y la actividad de la tirosinasa de los melanocitos - por la reacción de dihidroxifenilalanina (DOPA) en manchas hipopigmentadas, muestra una densidad de población de melanocitos normal, pero la actividad de la tirosinasa está disminuída, resultando en una supresión de la melanización. Ultraestructuralmente no se encuentra daño celular (27).

Antiguamente los angiofibromas centrofaciales eran erróneamente llamados adenomas sebáceos, sin embargo, las glándulas sebáceas son generalmente atróficas, presentándose como hallazgo principal, fibrosis y dilatación de algunos vasos capilares. En algunas lesiones la fibrosis tiene un aspecto "glial" debido al gran tamaño y a la forma estrellada de los fibroblastos. Ocasionalmente se encuentran células gigantes multinucleadas. En algunos casos se observa proliferación vascular y proliferación perivascular de fibroblastos además de las dilataciones vasculares.

En las lesiones antiguas puede haber proliferación perifolicular de colágena, llevando a la compresión y atrofia de folículos pilosos por capas concéntricas de colágena. El tejido elástico está ausente en los angiofibromas (46, 39,38).

En la "piel de Zapa" se encuentran dos tipos diferentes - de cambios en la colágena. En la variedad más común, una masa esclerótica, densa, de anchos haces colágenos, se observan en la dermis profunda, semejando la apariencia de morfea.

En el otro tipo se observan haces de colágena de apariencia normal, con un patrón entrelazado, tanto que algunos haces se cortan en sentido transversal y otros en sentido longitudinal. El tejido elástico en algunos casos muestra fragmentación. Generalmente se encuentra reducido en cantidad (46,4).

Los fibromas ungueales muestran fibrosis, generalmente sin dilatación capilar, aunque ocasionalmente pueden llegar a presentarla. Las áreas de fibrosis pueden tener una apariencia "glial" producida por la presencia de fibroblastos grandes y de forma estrellada (46).

En los nódulos subcutáneos se reporta proliferación de tejido colágeno homogéneo encapsulado por tejido conectivo fino. Otros nódulos han sido histológicamente diagnosticados como liposarcoma, fibromatosis juvenil y fibroma calcificado.

No existe una descripción histológica detallada de los nódulos subcutáneos en la literatura (28).

PATOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN "ET"

En el Sistema Nervioso Central los hamartomas generalmente se presentan como nódulos en los ganglios basales periventriculares y en la materia gris cortical.

Las lesiones cerebrales frecuentemente se calcifican, especialmente en la región periventricular. La incidencia de calcificaciones intracraneales aumenta con la edad (24).

Los tumores localizados en la materia gris cortical recibieron el nombre de tubérculos por Bourneville. Se encuentran formados por dos poblaciones celulares predominantemente: astroglia y pequeñas neuronas multipolares. Ambos tipos celulares tienden a formar agregados dentro de los tubérculos. Las neuronas estrelladas presentan dendritas arrosariadas o varicosas, con pocas dendritas en forma de espina.

Los hallazgos sugieren que las neuronas de los tubérculos son un tipo celular primitivo aberrante, que falla al expresar el tipo celular piramidal y la morfología dendrítica que es característica de la corteza humana normal.

La corteza situada entre los tubérculos presenta básicamente morfología dendrítica normal. Sin embargo, existen múltiples estudios que reportan una disminución en la longitud de las dendritas de neuronas piramidales, como las observadas en otras enfermedades con retraso mental.

Debido a que neuronas y glía no están uniformemente distribuidas en los tubérculos sino que tienden a agruparse en masa, hay discrepancias en los reportes de microscopía electrónica. Dependiendo del área examinada, se puede ver glía solamente o neuronas predominantemente.

La degeneración neuronal progresiva y gliosis ocurre en las lesiones conforme envejecen (50).

Las lesiones ventriculares comprenden pequeños nódulos subependimarios y grandes gliomas. Los gliomas se localizan en la región ependimal, en la cabeza de los núcleos caudados, cerca del agujero de Monro. Debido a su localización producen hidrocefalia obstructiva aguda o subaguda (24,54,17).

Histológicamente, los gliomas corresponden a astrocitomas de células gigantes. Son circunscritos y con poca evidencia de crecimiento maligno. Se presentan en 3 a 14% en ET. (24,54).

Los pequeños gliomas subependimarios presentan un lento crecimiento. No presentan alto grado de invasividad. Compuestos por formas celulares anormales, tanto neuronas como astrocitos en asociación con gliosis (24).

Las lesiones corticales y ventriculares se consideran por diferir solo en su localización, siendo el resultado de migración desordenada y diferenciación anormal de células embriogénicas (17).

Existe relación entre la cantidad de lesiones cerebrales y el grado de deficiencia mental (50).

No existe relación entre la anormalidad anatómica y los datos electroencefalográficos (23).

PATOLOGIA RENAL EN "ET"

Las lesiones renales frecuentemente son hallazgos de autopsias. La biopsia renal debe omitirse a causa del riesgo de serias hemorragias (61,19).

Los angiomiolipomas presentes en algunos pacientes con ET son estructuras hamartomatosas, histológicamente formados por grasa, músculo y componentes vasculares (19).

Las lesiones quísticas de la enfermedad renal, presentan un epitelio eosinofílico hiperplásico que se proyecta en la luz del quiste (62).

Se reportan adenocarcinomas de tipo de células claras con invasión capsular y vascular. Las células neoplásicas muestran citoplasma granular, con núcleo oval y nucleolos prominentes. El estudio ultraestructural muestra que el citoplasma contiene abundantes mitocondrias. Macroscópicamente son tumores encapsulados. La superficie de corte del tumor es blanda y de apariencia homogénea (7,63).

Pueden encontrarse en un mismo riñón los tres tipos de lesiones descritas.

Se reportan aneurismas de las arterias interlobares e interlobulares, las cuales histológicamente son canales delineados por endotelio, rodeados por células grasas, con pérdida de los elementos elásticos y musculares (22).

PATOLOGIA PULMONAR EN "ET"

La anomalía primaria es la proliferación de músculo liso en las paredes de vasos sanguíneos, bronquiolos, vasos linfáticos y septum alveolares.

Se presentan pequeños nódulos de proliferación adenomatosa atípica que recuerda al pulmón fetal y que han sido llamados "hamartomas alveolares".

Debido a que la enfermedad progresa lentamente, puede desarrollarse una imagen en "panal de miel".

Engrosamiento e hiperplasia de los septum que componen las paredes de los quistes se presenta, debido a sobrecrecimiento de músculo liso, vasos y tejido conectivo. La ruptura de esos quistes puede llevar a pneumotórax.

En estadios finales de la enfermedad se desarrollan severos cambios hipertensivos en las arterias pulmonares y en arteriolas (13).

PATOLOGIA CARDIACA EN "ET"

Los rabiomiomas cardiacos se manifiestan como masas intra miocárdicas únicas o múltiples, la mayoría en el septum ventricular (11).

Otras localizaciones reportadas para los rabiomiomas son cavidad ventricular izquierda, región posterior de atrio derecho cerca del punto de entrada de la vena cava superior, en la base del músculo papilar del ventrículo izquierdo e intramural (20,65).

Los rabiomiomas pueden producir obstrucción intraluminal cuando protruyen de las paredes, pueden obstruir los orificios valvulares, producir disfunción miocárdica y alteraciones en el ritmo (20).

Los tumores se encuentran formados por células musculares estriadas, las cuales aparecen vacuoladas como resultado de acúmulo intracelular de glucógeno (46).

Algunas de las células de los rabiomiomas son estructuralmente idénticas a las células de Purkinge normales. Estas células Purkinge-like pueden actuar como tejido conductor anómalo (14).

PATOLOGIA ORAL EN "ET"

En los dientes deciduales y permanentes se presenta hipoplasia del esmalte en forma de hoyuelos.

Al estudio con microscopía electrónica los hoyuelos aparecen como estructuras crateriformes rellenas de material - presumiblemente orgánico.

Los hoyuelos dentales se extienden de la unión amelodentinal a la superficie del diente (66).

DIAGNOSTICO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

Realizar el diagnóstico de ET en pacientes adultos que presentan un cuadro florido de manifestaciones clínicas es relativamente sencillo. Sin embargo, el temprano reconocimiento de la enfermedad en niños puede ser difícil debido a la variedad de presentación y a las formas frustras.

Debe realizarse un completo y cuidadoso examen físico tratando de encontrar a la inspección general, algún grado de retraso mental, identificando en la piel y cavidad oral las lesiones propias de la enfermedad, auscultando anomalía en los ruidos cardiacos o alteraciones en los campos pulmonares. Para corroborar estos hallazgos es necesario realizar estudios complementarios.

En numerosos estudios familiares, la exploración cuidadosa y detallada de la piel fué la prueba diagnóstica más sensitiva (hasta un 96%) (35).

Las manchas hipocrómicas pueden identificarse por medio de la luz de Wood. Las áreas deficientes en melanina permanecen pálidas a la exposición de la luz. Los hallazgos a la microscopía de luz y electrónica, en combinación con la reacción DOPA, pueden ser de ayuda en el reconocimiento de las formas frustra de la enfermedad (44,27).

Debemos enfatizar que la ausencia de manchas en niños, no excluye su aparición tardía ni el diagnóstico de ET (44).

Los angiofibromas centofaciales, al igual que la piel de Zapa, fibromas periungueales y otras lesiones dermatológicas, solo pueden corroborarse mediante el estudio histopatológico.

Las lesiones del Sistema Nervioso Central frecuentemente se calcifican, especialmente en la región periventricular siendo tempranamente diagnosticadas por tomografía axial computarizada (TAC) (24).

Los hallazgos en TAC de calcificaciones subependimarias son virtualmente patognomónicas de ET. Se observan como masas densas e isodensas (24,54).

La incidencia de calcificaciones intracraneales aumenta con la edad, siendo posible entonces su visualización por medio de radiografías simples de cráneo. Se observan densidades calcicas encefálicas y placas localizadas de hiperostosis en superficie interna del cráneo, en 50% a 75% de los pacientes (24,5,3).

El diagnóstico de ET puede ser posible en la temprana infancia, aún cuando la TAC falla para confirmar la presencia de lesiones. La ultrasonografía craneal permite una mejor visualización de pequeños nódulos subependimarios. Se perciben como pequeños focos ecogénicos (10).

Para el estudio de las lesiones que se localizan en la corteza cerebral han mostrado ser más efectivas las imágenes de resonancia magnética que la TAC (70).

Los estudios angiográficos muestran la presencia de aneurismas fusiformes y saculares (52).

El electroencefalogramano muestra un patrón característico de ET (23).

Como se mencionó anteriormente, para confirmar la afección de riñón en pacientes con ET, la biopsia renal es una alternativa, pero generalmente debe omitirse a causa del riesgo de serias hemorragias (19).

La tomografía axial computarizada usando delgados cortes debe realizarse para detectar pequeños angiomiolipomas.

La tomografía renal característicamente muestra múltiples áreas claras diseminadas en todo el parénquima renal, producidas por elementos grasos en los hamartomas. (62,19).

La urografía excretora muestra un agrandamiento renal bilateral inespecífico (19).

En una arteriografía renal se pueden demostrar los tumores con un rico aporte sanguíneo. Los hallazgos que se reportan como más característicos de angiomiolipomas son pequeños aneurismas en las arterias interlobares e interlobulares, dando la apariencia de racimos de uvas, ausencia de derivaciones arteriovenosas. La fase venosa muestra una apariencia de unión espiralada, presumiblemente relacionada al tejido miomatoso y delineación clara entre la fase nefrográfica normal y el tumor adyacente. Sin embargo, estos hallazgos típicos están presentes en menos del 50% de los tumores verificados histológicamente (7).

La ultrasonografía renal también puede ser de valor para confirmar afección renal quística y angiomiolipomas (64, 19).

Debe realizarse cualquier intento para diagnosticar tumores cardíacos y evaluar su localización, tamaño y potencial efecto dañino.

En la última década, la ecocardiografía ha mostrado ser una técnica sensitiva, segura, no invasiva para el diagnóstico de tumores intracardiacos (20).

Desde 1974 cuando apareció el primer reporte de diagnóstico ecocardiográfico de rabdomioma cardíaco en niños el método ha sido ampliamente aceptado como el mejor método diagnóstico, aún en neonatos y productos prenatales (20, 65). La ecocardiografía es tan segura como la angiografía para detectar los tumores y algunas veces superior, especialmente cuando el tumor es intramural, manifestándose entonces como masas intramiocárdicas únicas o múltiples, la mayoría localizadas en el septum ventricular (20,11).

La electrocardiografía muestra que los tumores pueden interferir con la conducción normal. Se reporta preexcitación ventricular, taquicardia, extrasístoles, defectos de conducción intraventricular y bloqueo completo de la conducción (11,14).

Ecocardiografía y electrocardiografía deben realizarse rutinariamente en pacientes con ET (11).

La afección pulmonar puede valorarse por medio de una radiografía simple de torax. Los cambios radiográficos tempranos son difusos. Finas densidades lineares aparecen - generalmente primero en las bases pulmonares. Esas densidades progresan a un patrón más prominente. Eventualmente una apariencia de "panal de abeja" quística generalizada se desarrolla y grandes quistes aéreos y pneumotórax pueden ser vistos.

Los cambios radiográficos son lentamente progresivos. En el estadio final puede haber signos de cor pulmonale, con agrandamiento de las arterias pulmonares centrales, arteria pulmonar principal y ventrículo derecho. Puede ocasionalmente presentarse derrames pleurales, algunos de ellos quilosos (13).

Las pruebas de función pulmonar usualmente muestran obstrucción aérea no reversible y una baja capacidad de difusión.

El lavado bronquioalveolar es un procedimiento seguro y bien tolerado y el análisis de las células respiratorias facilita la evaluación de la enfermedad. En el líquido obtenido de lavados bronquioalveolares se encuentran macrófagos cargados de hemosiderina, como resultado de hemorragias ocasionadas por la hipertensión pulmonar (30).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE "ET"

El diagnóstico diferencial de ET comprende varias patologías, ya que es una enfermedad multisistémica.

Las manchas hipocrómicas deben diferenciarse del vitiligo, nevo acrómico y leucoderma químico principalmente. Los angiofibromas no deben confundirse con acné o tricopiteliomas.

La piel de Zapa debe diferenciarse de otros nevos del tejido conjuntivo. (5).

Ante la presencia de crisis convulsivas y retraso mental debe descartarse cualquier otra patología del Sistema Nervioso Central que pueda ocasionar estas manifestaciones.

Para diferenciar la Enfermedad quística renal de la ET, de la enfermedad poliquistica renal de tipo adulto, debe buscarse la presencia de angiomiolipomas, los cuales solo se encuentran en ET (64).

Algunos autores consideran la linfangiomatosis pulmonar como una entidad diferente a la producida por ET. Otros en cambio, opinan que la linfangiomatosis pulmonar representa una forma frustra de ET, ya que patológicamente, clínicamente y ultraestructuralmente son idénticas (21, 30).

Aunque rara, la afección pulmonar de ET, debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de enfermedades pulmonares intersticiales crónicas (13).

MANEJO Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON "ET"

CONSEJO GENETICO

Antes de iniciar cualquier tratamiento, los padres del paciente y éste mismo si es posible, deben recibir un adecuado consejo genético. Debe elaborarse un Pedigree que incluya tres generaciones (Fig. 1 y 2). Para esto, es imprescindible realizar un completo y exhaustivo examen físico y solicitar los estudios de laboratorio y gabinete necesarios, tanto a padres y hermanos del paciente, como a familiares cercanos (tíos y primos), antes de dar un dictámen.

El asesoramiento genético en ET es generalmente sencillo ya que sabemos que la enfermedad se transmite en forma autosómica dominante, con expresividad variable y con penetrancia alta pero no completa. La mitad o dos terceras partes de los casos son neomutaciones y el resto se heredan de un padre afectado (26).

Para calcular el riesgo de repetición de la enfermedad, se deben tomar en cuenta dos factores: 1) cuando uno o ambos padres están afectados y sus hijos presentan la enfermedad y 2) cuando el paciente en estudio es el único afectado y los padres son aparentemente normales.

Cuando uno de los padres está afectado y uno o varios de sus hijos presentan ET, en este caso el progenitor afectado lleva el gen mutante "ET", que es dominante y el gen "et" normal, que se comporta como recesivo. Estos ge

Fig. 1.

SIMBOLOS UTILIZADOS EN GENETICA CLINICA

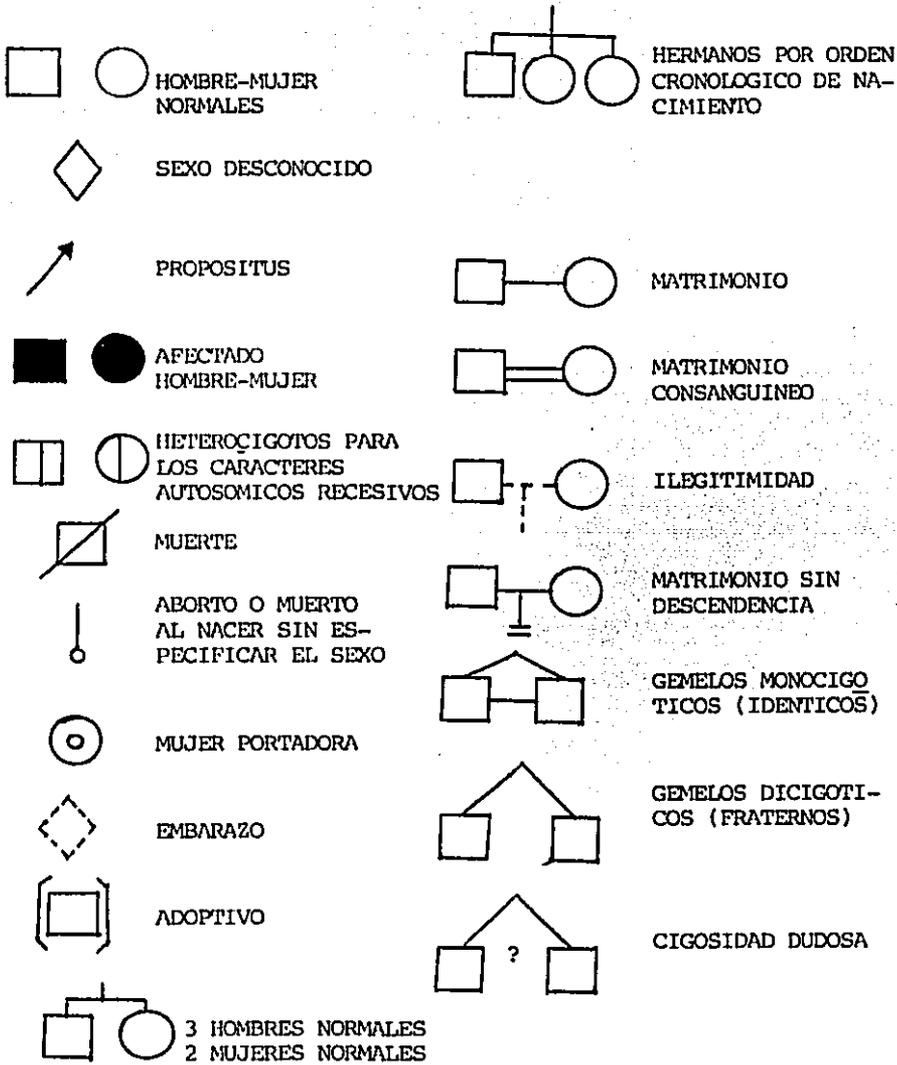
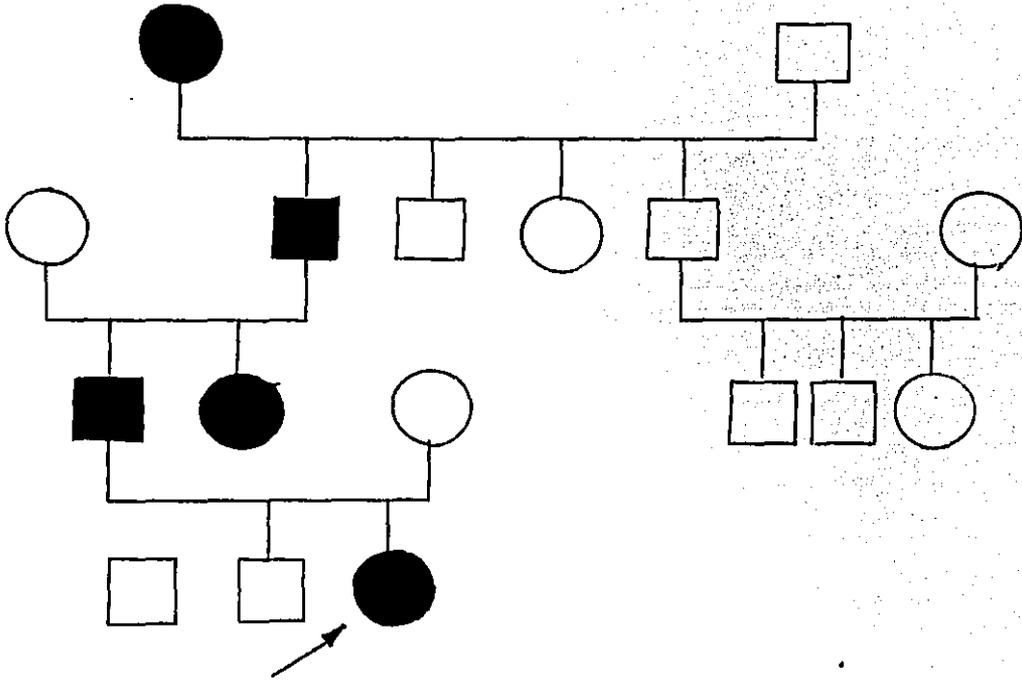


Fig. 2.

PEDIGREE HIPOTETICO DE HERENCIA AUTOSOMICA DOMINANTE



● ■ AFECTADOS

○ □ NORMALES

nes se separan durante la gametogénesis y cada uno pasará a un gameto, por lo que el riesgo de transmitir la ET a cualquiera de los hijos, es del 50%. Después de que nace el primer hijo afectado, el riesgo sigue siendo el mismo para los demás hijos que se procrearán.

Es importante hacer notar que el riesgo no tiene memoria puesto que cada concepción es un hecho independiente.

Por lo tanto, el riesgo inicial sigue siendo el mismo en cada embarazo, sin importar el número de hijos que ya esté afectado.

Resumiendo; el riesgo de transmitir la enfermedad es de 1:1, es decir de 50% en cada concepción, sin importar cuantos hijos afectados hayan precedido a un determinado embarazo.

Cuando uno de los hijos normales con un padre afectado - desea conocer el riesgo que él tiene de tener hijos con ET, (tomando en cuenta que su padre padece la enfermedad), logicamente, el consultante cuyo genotipo es "et/et", no tiene ningún riesgo, puesto que está libre del gen autosómico dominante "ET".

Cuando nuestro paciente es el único afectado y sus padres son aparentemente normales, se deben tomar en cuenta una serie de factores:

-PATERNIDAD ILEGITIMA. Debe considerarse la posibilidad de que el "padre oficial" no sea el padre biológico de nuestro paciente.

-PATERNIDAD CONFUNDIDA. Puede estar condicionada por la sobrepoblación de muchos hospitales de ginecoobstetricia.

-NEOMUTACION. Generalmente se relaciona con la edad paterna avanzada. Sin embargo, también se presenta en padres jóvenes. En estos casos se debe investigar si los padres han estado expuestos a agentes mutágenos como las radiaciones ionizantes, químicos o virus.

Cuando el caso en estudio se debe a neomutación, el riesgo de que se repita la enfermedad es infinitamente pequeño. Generalmente el riesgo es menor del 1%.

-SALTO DE GENERACIONES. Puede ser otra causa por la cual los padres aparecen como normales.

-MUTACION RETARDADA. Debe tenerse en mente la posibilidad de que se trate de padres portadores de una premutación; en este caso los afectados estarían mostrando el efecto de la mutación retardada.

-FALTA DE EXPRESIVIDAD DEL GEN. Los padres serían aparentemente normales.

-FALTA DE PENETRANCIA DEL GEN. Manifestandose como padres también aparentemente normales.

Tomando en cuenta los factores antes mencionados a excepción de la neomutación, en todos ellos la posibilidad de transmitir la enfermedad es del 50% en cada embarazo (71).

Es obvio que para poder impartir un consejo genético adecuado, el médico que informa debe tener conocimientos básicos de genética para poder predecir el riesgo de repetición del padecimiento.

Debe dar una amplia explicación de la enfermedad y sobre la evolución de la misma. Orientará adecuadamente sobre el manejo terapéutico y las medidas de rehabilitación.

El consejo genético debe impartirse en un lugar cómodo y adecuado. Es necesario tomar un tiempo suficiente que permita el diálogo.

El consejero deberá decir siempre la verdad, sin enfatizar sobre la culpabilidad de uno u otro conyuge.

Una vez dado el consejo genético, se deben respetar tanto las convicciones religiosas y filosóficas de los que consultan, como su pensamiento mágico-religioso y sobre todo la decisión que ellos finalmente tomarán.

si el médico no conoce la genética básica y la forma de transmisión autosómica dominante, los que consultan deben ser referidos a un servicio de genética para una información y orientación adecuada (72).

TRATAMIENTO DE ANGIOFIBROMAS

El tratamiento de angiofibromas está indicado por hemorragias, infección o por razones cosméticas. Esta última es la causa más frecuente de consulta.

Ya que la mayoría de los pacientes son mentalmente retrasados, existe controversia sobre la cirugía cosmética en este tipo de población. Debe hacerse notar que un examen de IQ no valora la destreza social o el beneficio que una persona pueda recibir de la cirugía cosmética. La evaluación del paciente usando la escala de madurez social de Vinland predice más adecuadamente el comportamiento social y el beneficio que él o ella puedan obtener con este tipo de cirugía.

La remoción de las lesiones por razones cosméticas es la indicación más frecuente para cirugía, ya que las lesiones están localizadas generalmente en el centro de la cara - (49).

El dilema terapéutico es para elegir el método óptimo para destruir la mayoría de los angiofibromas sin inducir cicatriz (47).

El tratamiento de las lesiones faciales varía según el tipo de presentación (49).

DERMOABRACION

Los pequeños tumores del color de la piel, de consistencia dura, pueden ser tratados con dermoabrasión.

Ya que estas lesiones son densamente fibrosas y se originan en la dermis, la dermoabrasión profunda con un cepillo de alambre de cabeza cilíndrica es necesaria (48,49).

Las zonas denudadas por la fricción curan sin eventualidad. Después de un año, nuevos angiofibromas aparecerán y otros regresarán lentamente después de la dermoabrasión.

A pesar de esto, la dermoabrasión profunda puede auxiliar en el molesto sangrado y mejorar la apariencia de "empedrado" de la piel.

Por varios años, el nuevo crecimiento de tumores centofaciales puede requerir repetidas dermoabrasiones (48).

RASURADO Y DERMOABRACION

En algunos casos la dermoabrasión puede combinarse con otras formas de tratamiento. Para tratar los grandes angiofibromas que dan a la piel un aspecto de "alfombra áspera" puede realizarse una excisión por rasurado, justo por arriba del nivel del canal cutáneo que se forma entre un angiofibroma y otro. Posterior a esto se realiza la dermoabrasión. Este procedimiento crea áreas de pérdida total de piel, adyacentes a zonas de pérdida parcial, dando un pa-

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

trón de "queso suizo" (Fig. 3). El sangrado postquirúrgico se previene cubriendo la herida con unguento de bacitracina y aplicando una cubierta absorbente y no adherente a presión. La cubierta se retira a las 48 horas. Puede aplicarse unguento de bacitracina 2 veces al día, hasta que las áreas cruentas curen. Si este procedimiento combinado (excisión por rasurado y dermoabrasión) no fuera satisfactorio, pueden realizarse dermoabrasiones profundas 3 meses después de la primera intervención para remover las lesiones remanentes (49).

EXTIRPACION QUIRURGICA

Cuando los angiofibromas tienden a confluír en determinadas áreas, por ejemplo en surcos nasolabiales, pueden ser extirpados por medio de excisión quirúrgica en bloque hasta hipodermis, lo cual evita en forma absoluta la recurrencia de los tumores. Este procedimiento quirúrgico se complementa con la dermoabrasión profunda de las lesiones que se encuentran en el resto de la cara (48,49).

LASSER DE ARGON

Recientemente se ha publicado el uso de Lasser de Argón para tratamiento de angiofibromas en ET. Este tratamiento no se recomienda en todos los casos. El Lasser de Argón está indicado en los tumores intensamente eritematosos, compuestos por una gran cantidad de vasos sanguíneos. Es

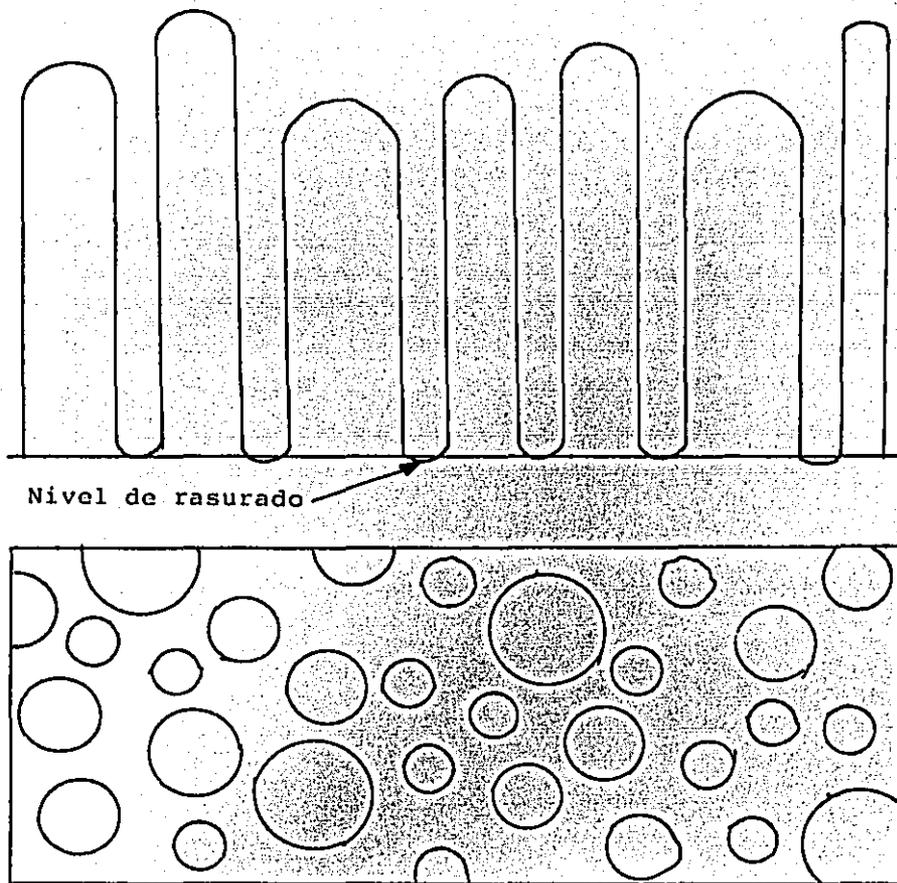


Fig. 3. Tratamiento de angiofibromas por rasurado y dermoabrasión. El rasurado crea grandes áreas de pérdida total de la piel y la dermoabrasión crea áreas de pérdida parcial. Ya que los angiofibromas se originan en la dermis profunda, son necesarias dermoabrasiones profundas repetidas.

tas lesiones responden facilmente y con un excelente resultado cosmético. En estos casos es la terapia de elección- (47).

El gas de Argón emite luz azul-verde con una longitud de onda de 488 y 514 nm, la cual es fuertemente absorbida por el color rojo púrpura de las moléculas de hemoglobina. La energía de la luz absorbida es transformada en calor que destruye las células endoteliales y vasos sanguíneos sin alterar substancialmente la epidermis o dermis circundante (73).

Cuando los angiofibromas son escasos pueden ser tratados con Lasser sin el uso de anestesia. Uno o varios pulsos de energía Lasser producen una sensación de calor o quemadura, pero no es terriblemente doloroso (47).

Si los angiofibromas están en áreas de gran sensibilidad tales como la nariz o son muy numerosos, la anestesia local con Xilocaína al 2%, o anestesia general con óxido nítrico y halotane, puede ser necesaria (47).

Esta modalidad terapéutica disminuye la vascularidad, resultando en un aplanamiento de las lesiones y un retorno al color de la piel (49).

Los angiofibromas tratados con Lasser, generalmente curan sin cicatriz y ofrecen un excelente resultado cosmético (47).

TRATAMIENTO DE MANIFESTACIONES SISTEMICAS

TRATAMIENTO NEUROLOGICO

El manejo de las crisis convulsivas debe quedar a cargo de un neurólogo. Se han utilizado una gran variedad de medicamentos anticonvulsivantes como la hidantoína, carbamazepina, fenobarbital y nitrocepan por citar algunos (74, 5,3). Los efectos colaterales que con más frecuencia se reportan con el uso de estos medicamentos son, somnolencia, alteración de la destreza motora y ataxia, cuando los medicamentos son utilizados por largo tiempo. Estos efectos colaterales pueden ser perjudiciales para el desarrollo motor cognocitivo de los ya de por sí, niños retrasados mentales. Los pacientes que con más frecuencia presentan problema para su control, son los que cursan con epilepsia mioclónica refractaria (74).

El papel de la cirugía en el control de las convulsiones permanece limitado. Pero y col. revisaron el resultado de la cirugía para epilpsia en 7 casos de ET. Observaron una importante mejoría en el patrón de las convulsiones. Recomiendan la extirpación quirúrgica de focos electroencefalográficos circunscritos, fijos, en pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento médico (9).

Durante mucho tiempo se ha discutido el tratamiento en los pacientes que cursan con datos clínicos y radiológicos de aumento de presión intracraneana. Sin embargo, en años recientes se recomienda practicar una cirugía radical con extirpación completa del tumor. Una derivación postquirúrgica del líquido cefalorraquídeo, se reserva para casos con incompleta remoción del tumor y con hidrocéfalo persistente (9,24,25).

La mayoría de las neoplasias periventriculares son fácilmente resecables cuando son de pequeño o regular tamaño. Con el empleo de técnicas microquirúrgicas disminuye la necesidad de exposición para una adecuada visualización y disminuye la manipulación (9).

El seguimiento clínico y radiológico de los pacientes con ET es alentador, debido a la fácil detección y tratamiento de crecimiento neoplásico y al hidrocéfalo que puede acompañarlo (9,24).

No existe evidencia convincente de que la radioterapia proporcione una mejor sobrevida o disminuya la incidencia de recurrencia del tumor (9).

Para la atención del retraso mental el niño debe acudir a centros e instituciones de educación especial.

Un punto importante que debe contemplarse dentro del manejo de estos pacientes, es la rehabilitación de tipo físico cuando existen secuelas neurológicas.

TRATAMIENTO RENAL

Con el advenimiento de nuevas modalidades de imágenes renales, el manejo definitivo de masas renales descubiertas incidentalmente, se vuelve más controversial con respecto a la nefrectomía total o cirugía más conservadora (63).

Con respecto a los angiomiolipomas, algunos autores opinan que el tratamiento debe ser expectante y conservador. Se recomienda la cirugía conservadora y tumorectomía, sobre todo cuando el riñón contralateral ha sido destruido completamente (7,61).

Se recomienda cirugía conservadora en riñones solitarios con carcinoma renal, usando técnicas de enfriamiento in situ. La técnica de oclusión de la arteria renal e hipotermia permite que la cirugía se realice en un campo menos hemorrágico. La extirpación del tumor es segura y completa, con menos posibilidad de dejar focos microscópicos como puede ocurrir con la simple enucleación. La técnica descrita proporciona suficiente tiempo para una adecuada disección meticulosa, sin compromiso de la función renal (63).

La cirugía de escaso parénquima renal es una opción, ya que puede realizarse un diagnóstico patológico definitivo, la enfermedad local se controla y la función renal puede ser conservada (63).

En casos de enfermedad renal poliquística severa, con disminución importante de la función renal, puede requerirse de diálisis periódicas e incluso de trasplante renal (19).

TRATAMIENTO CARDIOLOGICO

Cuando se detectan rabiomas cardiacos, puede realizarse resección de los tumores obstructivos. Esta ha mostrado ser la terapia definitiva en algunos casos (65).

TRATAMIENTO PULMONAR

No existe terapia efectiva para la afección pulmonar en ET. Intentos para tratar ésta incluyen: corticosteroides, andrógenos, progesterona, etc.

Algunos autores postulan la posible efectividad del Tamoxifen. La administración de dosis farmacológicas de esta droga durante 24 meses y el uso de pleurodesis con tetraciclina se relacionó con mejoría tanto de manifestaciones clínicas como de laboratorio, además de estabilización del cuadro respiratorio en un estudio realizado por Luna en Buenos Aires, Argentina (75,67).

CURSO Y PRONOSTICO DE "ET"

La ET sigue un curso lentamente progresivo (5,3).

Cuando el paciente cursa con una forma incompleta de la enfermedad, puede llevar una vida relativamente normal (13).

La alta mortalidad se ha asociado cuando la enfermedad es completamente florida. La mayoría de las muertes ocurren en las dos primeras décadas (60).

La información de los eventos terminales en estos pacientes sugiere que el "estatus epilepticus", la falla renal y las infecciones intercurrentes, son las principales causas de muerte (11).

Antiguamente las complicaciones neurológicas cobraban un número importante de vidas. Aproximadamente 75% de los pacientes morían antes de los 20 años de edad. Sin embargo, con la mejoría de técnicas quirúrgicas y medicamentos anticonvulsivos, se puede anticipar un incremento de supervida (52,19,63).

" ESCLEROSIS TUBEROSA "

ESTUDIO DE 45 CASOS

INTRODUCCION

ESCLEROSIS TUBEROSA

La Esclerosis Tuberosa (ET), también llamada enfermedad de Bourneville Pringle es un padecimiento neurocutáneo que se transmite en forma autosómica dominante, en el que se afectan derivados del ectodermo y mesodermo principalmente.

Afecta de manera importante piel y Sistema nervioso, aunque puede dar manifestaciones en otros órganos como corazón, riñones, pulmones y huesos. (1,6).

Se caracteriza por presentar una triada constituida por - angiofibromas, crisis convulsivas y retraso mental.

Afecta todas las razas y ambos sexos.

Su frecuencia es variable según diferentes autores.

El diagnóstico se establece por las manifestaciones clínicas y estudios de gabinete.

No tiene tratamiento específico, salvo una orientación genética.

Tiene una evolución lentamente progresiva y su pronóstico depende de la severidad del padecimiento, llegando a ser mortal ocasionalmente (5).

Actualmente las genodermatosis diagnosticadas en el Centro Dermatológico Pascua se canalizan a diferentes Instituciones especializadas para lograr así su estudio y manejo integral. Por ser enfermedades poco frecuentes, existe poco interés en ellas. En el caso de la ET, la frecuencia es variada, pero se calculan 5 a 7 por 100 000 en la población general.

En muchas ocasiones, la ET no es diagnosticada, ya que se desconocen sus manifestaciones, de las cuales las dermatológicas constituyen una parte importante. Como consecuencia de esto, los pacientes reciben un tratamiento inadecuado y una información errónea de su padecimiento.

Por los antecedentes antes expuestos, se decidió la elaboración de esta tesis.

O B J E T I V O S

El presente estudio pretende alcanzar los siguientes objetivos:

- 1.- Establecer una metodología para el estudio de los pacientes con ET.
- 2.- Estudiar en forma integral a los pacientes con ET.
- 3.- Proporcionar información general sobre ET y una orientación genética adecuada a los pacientes y a sus familiares.
- 4.- Ofrecer el tratamiento más adecuado a los pacientes con angiofibromas.
- 5.- Determinar la incidencia de ET en los pacientes que acuden por primer vez a consulta al Centro Dermatológico Pascua.
- 6.- Determinar la frecuencia de cada una de las manifestaciones dermatológicas en los pacientes con ET.

MATERIAL Y METODOS

Se diseñó un estudio prospectivo, longitudinal y abierto. Se estudiaron 45 pacientes con ET que acudieron por primera vez al servicio de consulta externa del Centro Dermatológico Pascua, durante el período comprendido de Enero de 1986 a Diciembre de 1987.

Para la realización de este estudio contamos con la colaboración del Instituto Nacional de Neurología, los servicios de cardiología, neumología, nefrología y medicina interna del Hospital General de México y el Departamento de Genética del Hospital Infantil Federico Gómez.

Tomando en cuenta que la ET tiene una penetrancia incompleta y expresividad variable, y que existen formas frustradas de la enfermedad, fué necesario que los pacientes -- reunieran 2 ó más de los siguientes criterios de inclusión:

- ANTECEDENTES FAMILIARES DE "ET".
- PRESENCIA DE ANGIOFIBROMAS CENTROFACIALES
- PRESENCIA DE MANCHAS HIPOCROMICAS LANCEOLADAS
- "PIEL DE ZAPA"
- FIBROMAS PERIUNGUEALES
- ANTECEDENTES DE CRISIS CONVULSIVAS
- DATOS DE RETRASO MENTAL

A cada nacimiento se le realizó una historia clínica completa, la cual valoró las manifestaciones dermatológicas y sistémicas, así como los antecedentes genéticos.

Se solicitaron los estudios que se consideraron necesarios de acuerdo al cuadro clínico, para valorar el grado de afección sistémica. Los estudios incluyeron: RX de cráneo, teleradiografía de tórax, RX simple de abdomen, RX de manos y pies y tomografía axial computarizada. (ver formato de historia clínica).

A cada paciente se le elaboró un pedigrée y se le proporcionó consejo genético.

Con respecto a manejo y tratamiento, en los casos en que se detectó alteración sistémica se solicitó interconsulta al servicio de la especialidad correspondiente. Las manifestaciones dermatológicas fueron tratadas en este Centro. Para los fibromas periungueales y gingivales se realizó electrofulguración. Los angiofibromas se trataron con cirugía, rasurado y dermoabrasión, electrofulguración y cirugía, dependiendo de la variedad clínica del tumor.

Los datos obtenidos del estudio de los pacientes fueron vaciados en cédulas de recolección de datos.

HISTORIA CLINICA PARA PACIENTES CON ESCLEROSIS TUBEROSA

FICHA DE IDENTIFICACION

Nombre.- _____
Edad.- _____
Sexo.- _____
Ocupación.- _____
Lugar de origen.- _____
Residencia.- _____
Teléfono.- _____

HISTORIA CLINICA DERMATOLOGICA

Investigar la presencia de:

- () ANGIOFIBROMAS
- () MANCHAS HIPOCROMICAS
- () "PIEL DE ZAPA"
- () FIBROMAS PERIUNGUEALES
- () FIBROMAS GINGIVALES
- () FIBROMAS BLANDOS
- () MANCHAS CAFE CON LECHE
- () POLIOSIS DE PESTAÑAS Y PIEL CABELLUDA
- () HEMANGIOMA VINO DE OPORTO
- () NODULOS SUBCUTANEOS
- () OTROS

De las lesiones encontradas describa su TOPOGRAFIA Y MORFOLOGIA

INTERROGATORIO

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

REALIZAR PEDIGREE QUE COMPRENDA TRES GENERACIONES

ANT. FAMILIARES DE ESCLEROSIS TUBEROSA

- Padre Madre Hermanos Tíos Abuelos NO
 Paternidad ilegítima

ANTECEDENTES PERSONALES

- Sufrimiento fetal
 Crisis convulsivas

Tipo _____

Frecuencia _____

Duración _____

Tratamiento _____

- Retardo en el desarrollo psicomotor

Investigar la edad de aparición de:

Sonrisa social _____ Sosten cefálico _____

Gateo _____ Posición sedente _____

Caminar _____ Primeras palabras _____

Control de esfínteres _____ Vocabulario actual _____

- Cefalea intensa
 Vómito en proyectil
 Alteraciones visuales

Especifíque

- Taquicardia
 Dolor abdominal intenso
 Sangrado de tubo digestivo

EXPLORACION FISICA

INSPECCION GENERAL _____

CABEZA.- Buscar datos de hidrocefalia _____

CUELLO.- Investigar la presencia de hamartoma en tiroides _____

TORAX.- En área cardiaca detectar rabdomiomas cardiacos -
por medio de taquicardia y arritmias. En área pulmonar -
buscar quistes pleurales y pulmonares, fibrosis pulmonar
y pneumotórax. _____

ABDOMEN.- Investigar la presencia de hamartomas en riñones
hígado, páncreas y resto de tubo digestivo. _____

GENITALES.- Buscar hamartomas en testículos. _____

EXTREMIDADES _____

EN EXPLORACION NEUROLOGICA HACER ENFASIS EN:

- () Paraplejía () cuadriplejía () hemiplejía () desor
denes extrapiramidales () Coreoatetosis de extremidades
() Incoordinación cerebelosa () trastornos del lenguaje
() trastornos sensitivos () defectos del campo visual
() desviaciones de conducta () perturbaciones morales o
afectivas.

ESTUDIOS RADIOGRAFICOS BASICOS

RADIOGRAFIA AP Y LATERAL DE CRANEO _____

TELERADIOGRAFIA DE TORAX _____

RADIOGRAFIA SIMPLE DE ABDOMEN _____

RADIOGRAFIA AP Y LATERAL DE MANOS Y PIES _____

ESTUDIOS ESPECIALES

TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA DE CRANEO _____

ULTRASONOGRAFIA RENAL _____

ECOCARDIOGRAFIA _____

SOLICITAR INTERCONSULTA AL DEPTO. DE GENETICA cuando no sea capaz de dar una orientación genética. _____

SOLICITAR INTERCONSULTA A OFTALMOLOGIA PARA DESCARTAR LA - PRESENCIA DE FACOMAS, EDEMA DE PAPILA, ATROFIA OPTICA Y PALIDEZ DE DISCOS OPTICOS (ANEXAR REPORTE) _____

SOLICITAR INTERCONSULTA A NEUROLOGIA (ANEXAR REPORTE) _____

SOLICITAR INTERCONSULTA A MEDICINA INTERNA (ANEXAR REPORTE) _____

DIAGNOSTICO INTEGRAL _____

TRATAMIENTO _____

COMPLICACIONES _____

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO

RESULTADOS Y DISCUSION

INCIDENCIA

El número total de pacientes vistos por primera vez en el servicio de consulta externa del Centro Dermatológico Pascua en 2 años, fué de 84,275. De éstos, 45 fueron casos - de ET. Por lo tanto, la incidencia de la enfermedad en este Centro fué de 53 por 100,000 pacientes en 2 años. Esta cifra es tres veces mayor que la encontrada por la Dra. - Rivero en una revisión de expedientes de este Centro (80). Muy probablemente esto obedece a que se realizó un estudio retrospectivo en el cual no se incluyó a los familiares - afectados. En el estudio actual se tomó en cuenta tanto - al propositus, como a familiares que presentaban el mismo padecimiento, lo cual aumentó notablemente la incidencia de la enfermedad.

SEXO

De 45 pacientes que se estudiaron, 28 fueron del sexo femenino y 17 del sexo masculino. A diferencia de la mayoría de los reportes previos, en los cuales no refieren - predilección de la enfermedad por uno u otro sexo, en este estudio fué mayor el número de afectados del sexo femenino, en una proporción de 2:1. Probablemente esto se debe a que la consulta en las mujeres obedece a razones de tipo estético predominantemente (29,4,13).

EDAD

Del grupo en estudio, 8 pacientes se encontraban en la primera década de la vida, 18 en la segunda, 12 en la tercera, 5 en la cuarta y solo 2 en la quinta década de la vida. Como puede observarse, la mayoría de los pacientes cursaban la segunda y tercera década, ocupando un 66% del total. Esto puede explicarse, ya que en esa edad se vuelven más ostensibles las manifestaciones dermatológicas, se afecta el aspecto estético y son motivo de consulta (5). (ver tabla No. I).

OCUPACION

Con respecto a la ocupación, 12 pacientes eran estudiantes 10 empleados, 3 obreros, 6 se dedicaban a labores del hogar y 12 se encontraban desempleados, de los cuales 8 eran preescolares. Generalmente los pacientes con ET son considerados como personas no productivas, ya que cursan con retraso mental. Este estudio mostró que aún cuando ellos no desempeñan trabajos muy relevantes, la mayoría cuenta con un empleo, evitando con esto ser una carga social (49).

ANTECEDENTES DE ET

De 45 individuos estudiados, en 26 (58%) pudo comprobarse la existencia de antecedentes familiares de ET y la transmisión autosómica dominante de la enfermedad. El 42% restante de casos debe considerarse ocasionado por neomutación.

TABLA No. I
PACIENTES DE ACUERDO A EDAD

EDAD	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
0 - 10	8	17.7 %
11 - 20	18	40 %
21 - 30	12	26.6 %
31 - 40	5	11.1 %
41 - 50	2	4.4 %
TOTAL	45	100 %

Como puede observarse en esta tabla, la mayoría de los pacientes cursaban la segunda y tercera década de la vida. !

Estas cifras son similares a las de algunos autores, pero difieren de otros, los cuales reportan que solo la tercera parte de los casos son de carácter hereditario y dos - terceras partes son debidas a neomutaciones (4,2,25). Con forme se cuenta con métodos más precisos que facilitan la revisión de familiares, el diagnóstico de ET por transmisión autosómica dominante, es aún mayor que los que se catalogan como neomutaciones (35).

EDAD PATERNA

Con respecto a la edad paterna, 20 pacientes fueron engendrados en la tercera década de la vida. En 10 casos no se precisó la edad paterna. A pesar de que una de las causas de neomutación conocidas es la edad paterna avanzada, en este estudio este parámetro parece no haber influido en el origen de la enfermedad, ya que la mayoría fueron padres jóvenes (71).

HALLAZGOS DERMATOLÓGICOS

MANCHAS HIPOCROMICAS (MH)

Las MH se detectaron en 37 pacientes (82%). 15 se presentaron en tronco y extremidades, 15 solo en tronco y 7 solo en extremidades. El número de MH fué variable, de 1 a 4, con disposición perpendicular al eje del cuerpo en el tron

co (Fig. 4) y paralelas en las extremidades (Fig. 5). El tamaño de las manchas fué variable, de 1 a 5 cm., con promedio de 3 cm., de formas ovales y triangulares, con límite bien definido en la mayoría.

La gran mayoría de las MH fueron detectadas a la revisión simple. Solo en 3 casos fué necesaria la lámpara con luz de Wood para la visualización de las lesiones.

De estos 37 pacientes con MH, 36 las presentaban desde el nacimiento y solo en uno de ellos se manifestó al año de edad.

La frecuencia de MH es muy variable, según diferentes autores. Va desde el 15 al 92% (29,45). En nuestro estudio fué de 82%. Se considera por lo tanto, un hallazgo constante en la ET, y tomando en cuenta que de 37, 36 estaban presentes al nacimiento, debe considerarse como un marcador temprano de la enfermedad.

A pesar de que la mayoría de las MH son visibles a simple exploración física, en caso de no encontrarse, es imprescindible buscarlas por medio de una lámpara con luz de Wood, la cual emite luz con una longitud de onda de 360 nm, misma que es absorbida por la melanina de la piel normal. Ya que estas manchas cuentan con un número menor de melanosomas y por lo tanto de melanina, permanecen pálidas a la exposición de la luz, facilitando ésto su detección (44).

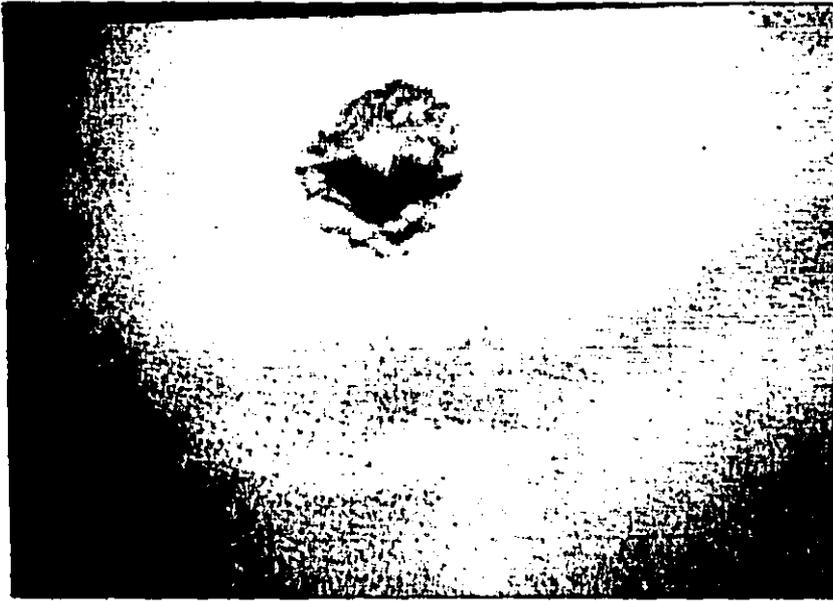


Fig.4. Las manchas hipocrómicas localizadas en el tronco se presentaron con disposición perpendicular al eje del cuerpo.

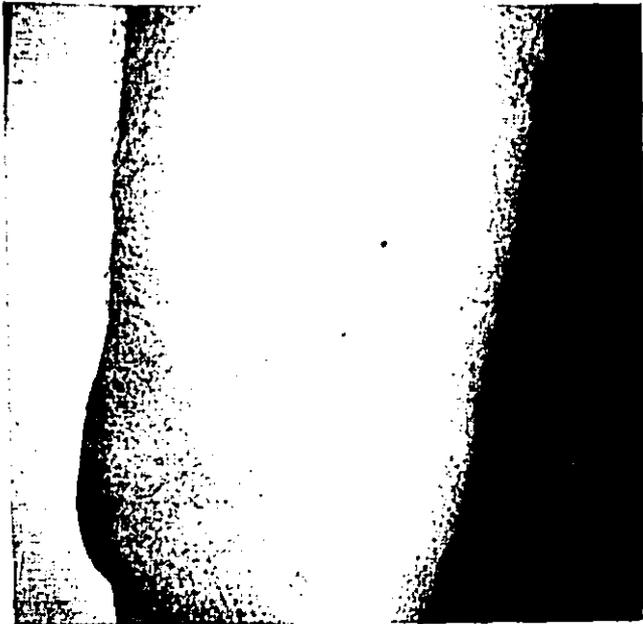


Fig.5. En las extremidades las manchas hipocrómicas se dispusieron en forma paralela al eje del cuerpo.

ANGIOFIBROMAS

De los 45 pacientes estudiados, 43 (95.5%) cursaron con angiofibromas. En 30 fueron de tipo fibroso, en 6 de tipo vascular y una combinación de fibroso y vascular en 7 pacientes. Se presentaron en cantidades variables, desde escasos y pequeños, principalmente en los pacientes más jóvenes (Fig. 6), hasta abundantes y de mayor tamaño, sobre todo en los pacientes de mayor edad (Fig. 7). En todos los casos se presentaron con una distribución centrofacial. Los angiofibromas aparecieron en la primera década de la vida en 27 pacientes y en la segunda década en 16.

Los angiofibromas fueron las lesiones dermatológicas más constantes, ya que se encontraron en 95.5% de los casos.

En todos los pacientes el motivo de consulta fué el defecto estético que estos tumores producen y secundariamente las hemorragias e infecciones agregadas.

Los casos en los que no se encontraron angiofibromas fueron niños menores de 4 años de edad. Tomando en cuenta que es después de esta edad cuando la mayoría de estos tumores inician su crecimiento, seguramente si se siguiera la evolución de estos pacientes, observaríamos la aparición de angiofibromas (5,3,47).



Fig. 6. Los angiomas fueron pequeños y se presentaron en escasa cantidad en los pacientes más jóvenes.



Fig. 7. En pacientes de mayor edad los angiomas fueron numerosos y de mayor tamaño.

Aún cuando no en todos los casos hubo una relación directa entre el número, cantidad y tipo de angiofibromas, los tumores escasos, pequeños y principalmente vascularizados se observaron en los pacientes más jóvenes, y los angiofibromas abundantes, de mayor tamaño y con aspecto fibroso en los pacientes mayores.

puede suponerse que la evolución natural de estos tumores sea un aumento en el número y tamaño de los mismos y una transformación en sus componentes estructurales que le permitan variar su aspecto morfológico, de vascular a fibroso.

"PIEL DE ZAPA"

La presencia de "piel de Zapa" se encontró en 24 pacientes, con una localización principalmente en región lumbar y lumbosacra. En 2 pacientes se presentó en la espalda y en 1 en muslo derecho. El tamaño fue variable, desde pequeñas lesiones aisladas de 1 cm., hasta grandes placas de 10 cm. (Fig. 8). En todos los casos, estas placas de tejido conjuntivo aparecieron entre los 10 y 14 años de edad.

FIBROMAS PERIUNGUEALES

Los fibromas periungueales se detectaron en 26 pacientes, afectando tanto extremidades superiores como inferiores, sin predilección por alguna de ellas (Figs. 9 y 10).

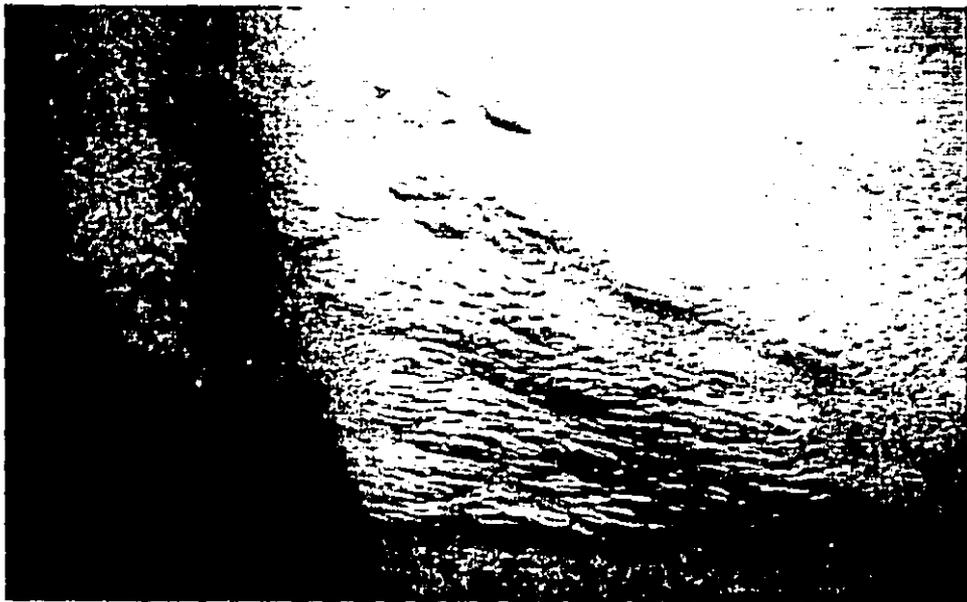


Fig. 8. La "Piel de Zapa" se localizó principalmente en la región lumbar y lumbosacra. Su tamaño fué variable desde 2 a 10 cm.



Fig.9. Los fibromas periungueales aparecieron en la pubertad. Por lo tanto no pueden considerarse un marcador temprano de la enfermedad.

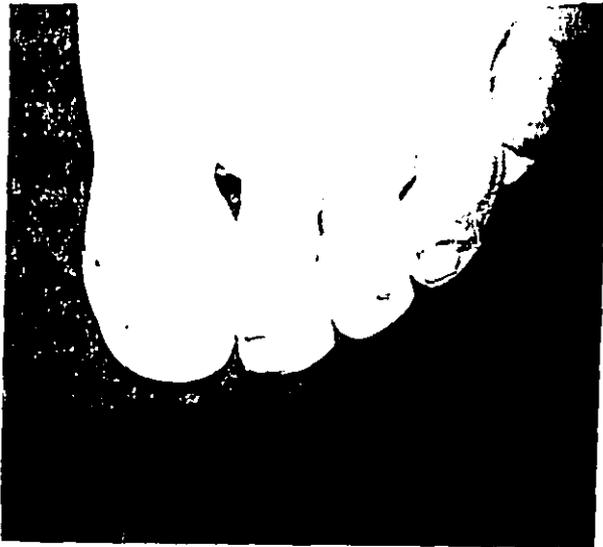


Fig.10. Las extremidades inferiores se encontraron igualmente afectadas que las superiores por los fibromas periungueales.

La "piel de Zapa" y los fibromas periungueales o tumores de Koenen aparecen generalmente en la pubertad. Por lo -- tanto no pueden considerarse un marcador temprano de la - enfermedad. Sin embargo, toman su importancia dentro de - este padecimiento, por ser una manifestación dermatológica frecuente, ya que se encontraron en 53% y 57% respectiva-- mente (3).

FIBROMAS GINGIVALES

Los fibromas gingivales se presentaron en 11 casos (24%). Acompañaron a los pacientes con manifestaciones más severas de la enfermedad.. Las lesiones fueron de escasas a - incontables, de 1 a 5 mm., algunas de ellas sangrantes - (Fig.11).

FIBROMAS BLANDOS

13 pacientes (28%) mostraron fibromas blandos en números variables de 4 a 16, en cuello y axilas (Fig. 12). Llama la atención la presencia de estas lesiones en individuos tan jóvenes, ya que generalmente aparecen en obesos en la quinta década de la vida.

OTRAS LESIONES DERMATOLOGICAS

Otros datos encontrados fueron: manchas café con leche en 3 pacientes (6.6%). En uno de ellos la mancha coincidió -



Fig. 11. Los fibromas gingivales acompañaron a las formas más severas de la enfermedad.

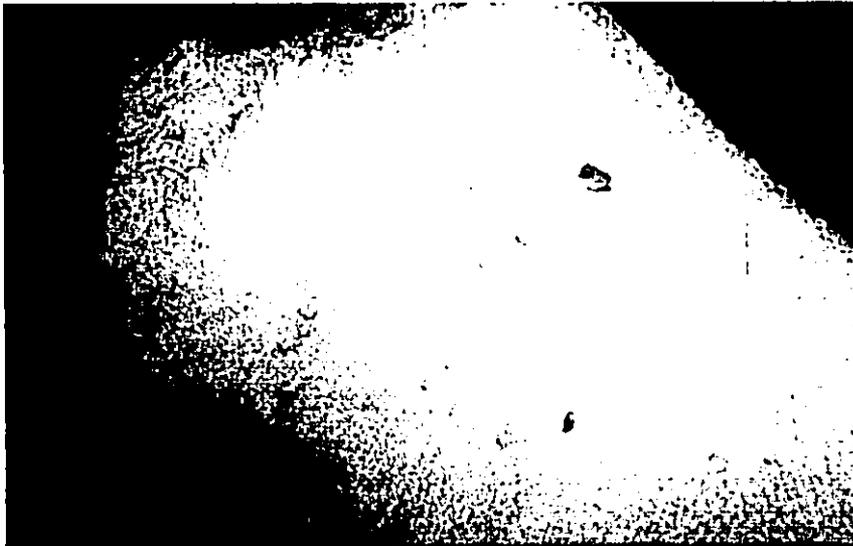


Fig. 12. Los fibromas blandos se presentaron en cuello y axilas. Llama la atención la presencia de estas lesiones en individuos jóvenes.

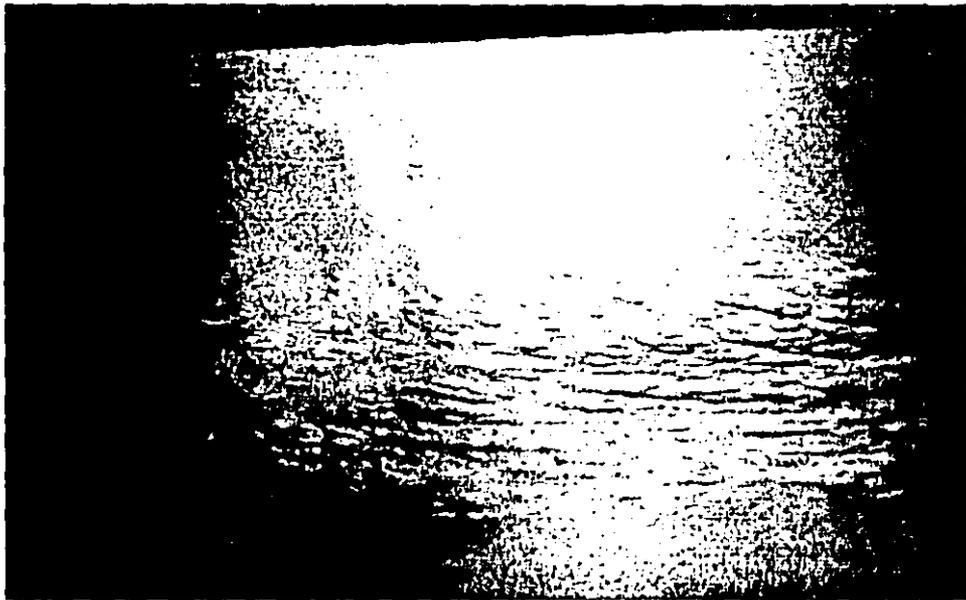


Fig. 13. Las manchas café con leche se presentaron en 6.6 %
En este paciente la mancha coincidió con una placa
de "piel de Zapa" en región lumbosacra.

con una placa de "piel de Zapa" con localización en región lumbosacra (Fig. 13).

Se presentaron placas de tejido conjuntivo en piel cabelluda en 2 pacientes (4.4%).

Algunos autores mencionan hallazgos poco frecuentes dentro de las manifestaciones dermatológicas de la ET, como poliosis de pestañas y pelo de piel cabelluda, nódulos subcutáneos y hemangioma en mancha vino de oporto. En este grupo de estudio no se encontraron los hallazgos antes mencionados (5,28).

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS

CRISIS CONVULSIVAS

De los 45 pacientes estudiados, 35 cursaron con crisis convulsivas. En 20 se presentaron en el transcurso de la primera década de la vida, en 14 en la segunda y en 1 en la tercer década. La gran mayoría cursaron con crisis convulsivas generalizadas tonico clónicas, las cuales se habían presentado en forma esporádica. Una minoría (4%) cursó con ausencias y espasmos infantiles.

En la mayoría de las series reportadas, las crisis convulsivas son un signo constante de la enfermedad, aún cuando no se presentan en todos los casos. Generalmente se encuentran en 88% de los pacientes (50). En nuestro estudio el porcentaje fué menor (77.7%). Esto puede atribuirse a que en muchos casos el interrogatorio fué realizado directamente al propositus y generalmente los pacientes desconocen sus antecedentes de crisis convulsivas, sobre todo si se presentaron esporádicamente.

Si el estudio se hubiese realizado en un servicio de neurología, probablemente el porcentaje encontrado de crisis convulsivas sería mayor, ya que ésta sería la principal causa de consulta en estos servicios (23).

No fué posible hacer la correlación de la evolución de crisis convulsivas tipo espasmos infantiles hacia crisis convulsivas tonico clónicas generalizadas (como se refiere en otros estudios (23)), ya que la mayoría de los pacientes habían cursado con 1 o pocas crisis durante el curso de su enfermedad.

RETRASO MENTAL

En 27 pacientes (60%) se observó retraso mental. En 17 casos (38%) fué leve, manifestándose solo por apatía y torpeza. En 9 el retraso mental fué moderado, cursando los -

individuos con poco dominio del lenguaje y trastornos en su vida intelectual. 1 caso (2%) mostró datos de severo retraso mental, con incapacidad para bastarse a sí misma, mal dominio del lenguaje y falta total del control de esfínteres.

El retraso mental se valoró subjetivamente, encontrándose en 60% de los pacientes. Esta cifra concuerda con la de estudios previos (51). Sin embargo, si se hubiese realizado algún examen objetivo, como por ejemplo la valoración del IQ, quizá el porcentaje sería más alto, tal como lo reportan otros autores (23).

En este grupo de estudio no se demostró una relación directa con respecto a la frecuencia, duración y tipo de crisis convulsivas y el grado de retraso mental. Así, algunos pacientes que habían cursado con 1 o escasas crisis presentaron un retraso mental de leve a moderado, y otros en quienes las convulsiones estuvieron presentes con cierta frecuencia cursaron con retraso mental leve, o sin retraso mental aparente.

OTRAS MANIFESTACIONES SISTEMICAS

MANIFESTACIONES CARDIOLÓGICAS

En 3 pacientes (6.6%) se detectaron alteraciones cardíacas. 2 cursaron con arritmias y taquicardia y 1 con soplo aortico.

Con respecto a los hallazgos cardiológicos, es probable - que un número mayor que el reportado aquí cursen con rabi_o domiomas cardiacos, ya que generalmente no dan sintomatología y habitualmente el tumor no interfiere con el funcionamiento cardiaco. Cuando ésto sucede, ocurre en edades tempranas, generalmente antes del año de edad, ocasionando la muerte (20).

Las series en las que se reportan las frecuencias más altas de tumores cardiacos, son aquellas en las que se realizó estudio post mortem. Sin embargo, han demostrado ser de ayuda para su diagnóstico y en todos los casos debe realizarse un electrocardiograma para detectar trastornos de conducción y un estudio ecocardiográfico para precisar la localización del tumor, ya que en algunos casos la extirpación quirúrgica del mismo, es posible (11,20).

MANIFESTACIONES PULMONARES

En este grupo de estudio no se detectaron alteraciones -- pulmonares. Existen varias razones que pueden justificar éste hecho. En primer lugar, la incidencia de alteraciones pulmonares en ET es baja (menos de 1%). Además, la enfermedad pulmonar se desarrolla generalmente a partir de la cuarta década de la vida. En este estudio la mayoría - de los pacientes fueron adolescentes y adultos jóvenes.

Probablemente si estos individuos se revisaran en años - posteriores, algunos de ellos cursarían con patología pulmonar. Por último, cuando la afección pulmonar se manifiesta, lo hace en forma severa y domina el cuadro clínico. Por éste motivo, los pacientes consultan y son atendidos en un servicio de neumología.

A pesar de la baja frecuencia con la que se presenta la enfermedad pulmonar en estos pacientes, se debe solicitar radiografía simple de tórax para valorar los cambios radiográficos tempranos y advertir al paciente sobre las medidas generales que debe seguir, aún cuando no existe un tratamiento específico para esta afección pulmonar (13).

MANIFESTACIONES OFTALMOLOGICAS

A la revisión oftalmológica 13 pacientes cursaron con alteraciones. Los principales hallazgos fueron: En fondo de ojo, lesiones blanquecinas periféricas, micronódulos en cara anterior de iris con localización difusa y elevaciones papulares intrarretinianas (facomas).

El total de pacientes con alteraciones oftalmológicas fué 28.8%, cifra menor a la esperada, tomando como referencia estudios previos, en los cuales se reporta afección ocular hasta en 50% de los pacientes con ET (55,9).

Las alteraciones oculares tienen importancia, ya que pueden ocasionar serias complicaciones como desprendimiento vitreo (56), retinocoroiditis necrotizante, hasta la pérdida visual total (59).

La revisión oftalmológica nos permite diagnosticar en forma indirecta, mediante el descubrimiento de edema de papila, la existencia de un tumor cerebral. De aquí que sea necesaria la valoración periódica por el oftalmólogo (55).

ESTUDIOS DE GABINETE

RX DE CRANEO

En las radiografías simples anteroposterior y lateral de cráneo, en 24 pacientes se detectaron tanto hiperostosis frontal, como calcificaciones intracraneanas. Estas últimas se localizaron principalmente en los ganglios basales, la glándula pineal y en los plexos coroides (Fig. 14).

TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC)

Solo en 2 pacientes fué posible realizar TAC, encontrándose en ambos casos, la presencia de calcificaciones intracraneanas (Fig. 15).



Fig. 14. Las RX de cráneo mostraron calcificaciones en ganglios basales, glándula pineal y plexos coroides.



Fig. 15. La TAC detectó calcificaciones intracraneanas aún es pacientes con RX normales.

En las radiografías de cráneo se detectaron calcificaciones en 53.3%. Esta cifra es similar a la de reportes previos. Sin embargo, el número real de pacientes que cursan con calcificaciones intracraneanas seguramente es más alto, ya que muchos de ellos, en quienes las radiografías son normales, muestran la presencia de calcificaciones en la TAC. Más aún, cuando la TAC no es capaz de detectar dichas alteraciones, actualmente contamos con la ultrasonografía, la cual permite una mejor visualización de los tumores calcificados, aumentando así el número de calcificaciones detectadas (10).

En nuestro estudio pudimos confirmar la utilidad de la TAC ya que en los 2 pacientes en quienes se realizó, se encontraron calcificaciones, a pesar de que sus radiografías simples de cráneo no las habían detectado.

Otro hallazgo importante fué, la relación directa que existe entre la presencia de calcificaciones intracraneanas y el grado de retraso mental. Los pacientes en quienes se encontró mayor número de calcificaciones, cursaban con moderado o severo retraso mental. Lo anterior puede explicarse, pues el retraso mental puede estar en relación a la cantidad de corteza cerebral dañada que se encuentra adyacente a los tumores cerebrales calcificados. Así, cuando las neoformaciones cerebrales son escasas, existen

suficientes áreas de corteza normal para desempeñar una función intelectual adecuada. Por otra parte, cuando los tumores son numerosos, se altera la arquitectura de la corteza adyacente, llegando a producir un severo déficit mental (50).

TELERRADIOGRAFIA DE TORAX

En la telerradiografía anteroposterior y lateral de tórax 1 paciente mostró imágenes miliares finas, muy probablemente secundarias a tuberculosis pulmonar.

No se encontraron densidades lineares basales, quistes aéreos, derrames pleurales, datos de pneumotorax, ni signos de cor pulmonale, hallazgos descritos en la enfermedad pulmonar de los pacientes con ET (13).

RADIOGRAFIA DE MANOS Y PIES

Al practicar estudio radiográfico de manos y pies, se encontraron lesiones quísticas y engrosamiento del periostio en 3 pacientes (6.6%). Como se ha descrito en la literatura, la localización principal fué en huesos del metacarpo y metatarso (9).

T R A T A M I E N T O

Como se mencionó anteriormente, la ET no tiene un tratamiento específico. Solo se puede ofrecer a los pacientes orientación genética y tratamiento paliativo de sus manifestaciones (5).

CONSEJO GENETICO

Con respecto a la orientación genética, ésta se impartió a todos los pacientes, los cuales dijeron comprender los aspectos importantes de la enfermedad y su forma de transmisión. Se realizó una valoración integral a los familiares cercanos, incluyendo en el presente estudio a los que cursaban con datos de ET.

DERIVACION DE PACIENTES A SERVICIOS ESPECIALIZADOS

Los pacientes en quienes se detectaron alteraciones sistémicas, fueron canalizados al servicio de especialidad correspondiente para su adecuado manejo y tratamiento.

TRATAMIENTO DE MANIFESTACIONES DERMATOLOGICAS

Desde el punto de vista dermatológico, se realizó tratamiento de los fibromas y angiofibromas.

Los fibromas periungueales y gingivales se electrofulguraron, obteniéndose resultados satisfactorios. Al finalizar el estudio, los pacientes que recibieron éste tratamiento no presentaban recidivas de las lesiones.

TRATAMIENTO DE ANGIOFIBROMAS

Para los angiofibromas se ofrecieron diferentes opciones terapéuticas, dependiendo de la cantidad y de la variedad clínica de los tumores.

Se trataron 23 pacientes, que corresponde al 51% de nuestra población en estudio. En 10 de ellos se realizó criocirugía, en 7 electrofulguración, en 3 dermoabrasión y en 3 extirpación quirúrgica de los angiofibromas. (tabla No.II)

CRIOCIRUGIA

La criocirugía se aplicó a lesiones de tipo vascular. El criógeno utilizado fué el nitrógeno líquido. No fué necesaria la aplicación de anestesia. El número de sesiones de tratamiento fué variable, dependiendo de la respuesta del paciente. Se presentaron efectos inmediatos como dolor tipo ardoroso, momentos después de la aplicación del criógeno. Posteriormente, edema, eritema, exulceración y aparición de costras sanguíneas, siendo todo lo anterior un fenómeno normal dentro de este tipo de terapéutica (Fig. 16).

Al terminar el tratamiento 4 personas presentaron hiperpigmentación de las zonas tratadas, la cual disminuyó paulatinamente. Para evitar al máximo esta complicación, se restringió la exposición a las radiaciones ultravioleta y se indicó el uso de filtros solares con benzofenona. Salvo

TABLA No. 11

TRATAMIENTO DE ANGIOFIBROMAS

TRATAMIENTO	No. DE PACIENTES	COMPLICACIONES	RESULTADO COSMETICO	No. DE RECIDIVAS
CRIOCIRUGIA	10	PIGMENTACION	BUENO	2
ELECTROFULGURACION	7	CICATRIZ PIGMENTACION	REGULAR	0
DERMOABRASION	3	NINGUNA	BUENO	1
EXTIRPACION QX.	3	NINGUNA	BUENO	0

Existen diferentes opciones terapéuticas para los angiofibromas, dependiendo de la cantidad y variedad clínica de los mismos.



Fig. 16. Los pacientes a quienes se realizó criocirugía de los angiofibromas presentaron efectos inmediatos como dolor tipo ardoroso. Posteriormente edema, -eritema, exulceración y aparición de costras meli cericas y ocasionalmente sanguíneas. Todo lo ante rior puede considerarse un fenómeno normal dentro de este tipo de terapéutica.

esta complicación, el resultado final fué satisfactorio - (Figs. 17 y 18).

Los pacientes se revisaron cada tres meses. Un año después del tratamiento, 2 pacientes presentaron recidiva de los angiofibromas previamente tratados.

ELECTROFULGURACION

Otro grupo de pacientes fué tratado con electrofulguración. Se seleccionaron aquellos que presentaban angiofibromas en poca cantidad y de tipo fibroso.

Para llevar a cabo este tratamiento fué necesaria la aplicación de anestesia local con lidocaína al 2% con epine -- frina. La electrofulguración se realizó en una sola sesión. El resultado final fué satisfactorio, salvo discreta hiperpigmentación, la cual se presentó en 3 de los 7 pacientes tratados, y la aparición de cicatrices levemente deprimidas en 2 de ellos.

Un año posterior al tratamiento ninguno de los pacientes presentó recidivas. En 3 se observó la aparición de nuevas lesiones.

DERMOABRASION

Otro tipo de tratamiento empleado para los angiofibromas de tipo fibroso fué la dermoabrasión. Se seleccionaron pa cientes con abundantes lesiones y de piel blanca.



Fig. 17. Paciente de Esclerosis Tuberosa que presenta angio-
fibromas en alas nasales.



Fig. 18. La misma paciente tratada con criocirugía. Se puede
observar que el resultado cosmético es satisfactorio.

Para llevar a cabo este procedimiento se utilizó anestesia local con lidocaína al 2% con epinefrina y una lija de agua No.10. Se practicó primero rasurado de las lesiones mayores y posteriormente se realizó la dermoabrasión. Las zonas denudadas se cubrieron con tela absorbente y no adherente. Se indicó dicloxacilina oral 100 mg/k/día. El apósito se retiró 3 días después de la dermoabrasión. El resultado fué satisfactorio en los 3 casos tratados (Figs. 19 y 20). No se presentaron complicaciones. Los pacientes se revisaron cada 3 meses por un año. Un año posterior a la dermoabrasión 1 de los pacientes presentó recidiva de algunos angiofibromas previamente tratados, además de la aparición de nuevas lesiones.

EXTIRPACION QUIRURGICA

Otra medida terapéutica empleada fué la extirpación quirúrgica de los angiofibromas mayores o de los que se agrupaban formando pequeñas placas. Esto se realizó en 3 pacientes. Para llevar a cabo este procedimiento se utilizó anestesia local. Se realizó una extirpación hasta tejido celular subcutáneo y se cerró la insición por medio de un cierre directo. No se presentó ninguna complicación. El resultado final que se obtuvo fué bueno, ya que un año después de la extirpación quirúrgica ninguno de los pacientes presentó recidivas, aunque sí la aparición de nuevos angiofibromas.



Fig. 19. Paciente con abundantes angiofibromas en nariz, surcos nasolabiales y mejillas. Para realizar dermoabrasión se seleccionaron pacientes de piel blanca.



Fig. 20. El mismo paciente a quien se realizó rasurado de las lesiones mayores y dermoabrasión de angiofibromas pequeños. El resultado final fué satisfactorio.

Solo en 1 paciente se realizó la extirpación quirúrgica - de una placa de tejido conectivo localizada en la cara y se complementó con dermoabrasión de los angiofibromas, ob-
teniendo buen resultado cosmético (Figs. 21 y 22).

De los 45 integrantes de este estudio 43 presentaron an-
giofibromas. En 20 de ellos no se instituyó ningún trata-
miento para estas lesiones. El motivo de ésto fué que al-
gunos de los pacientes eran pequeños y presentaban escasos
tumores. Además, realizar cualquier procedimiento en ellos,
es molesto y doloroso, y las recidivas de los angiofibromas
se presentan en poco tiempo. Otro grupo de pacientes no -
tratados, comprendió la importancia predominantemente es-
tética de los angiofibromas y no aceptó tratamiento, una
vez que se enteró de la posibilidad de recidivas de los -
tumores tratados.

Los pacientes que no recibieron tratamiento se citaron ca-
da 6 meses para valorar la evolución de los angiofibromas.
En la revisión que se realizó un año después de la inicial,
se observó un aumento en el tamaño de los angiofibromas -
preexistentes y aparición de nuevos tumores.

Mucho se ha hablado de la controversia que existe sobre -
ofrecer tratamiento o no de los angiofibromas a pacientes
con ET, ya que se esperaría que no les afectara desde el
punto de vista estético, tomando en cuenta que en ellos se



Fig. 21. Paciente con placa de tejido conectivo en mejilla y angiofibromas en nariz y mejillas.



Fig. 22. Se realizó extirpación quirúrgica de la placa de tejido conectivo y criocirugía para el resto de lesiones. El resultado cosmético fué bueno.

reporta un alto porcentaje de retraso mental (49). Sin embargo, a pesar de que en nuestro estudio encontramos retraso mental en un 60% de los pacientes, la gran mayoría consultó por razones cosméticas.

Se trató de ofrecer a cada paciente la medida terapéutica más adecuada de acuerdo al tipo y cantidad de angiofibromas que presentaban (49).

Desgraciadamente para estos pacientes, pudo comprobarse que a excepción de la extirpación quirúrgica profunda, no existe un tratamiento adecuado y definitivo para este tipo de neoformaciones centofaciales.

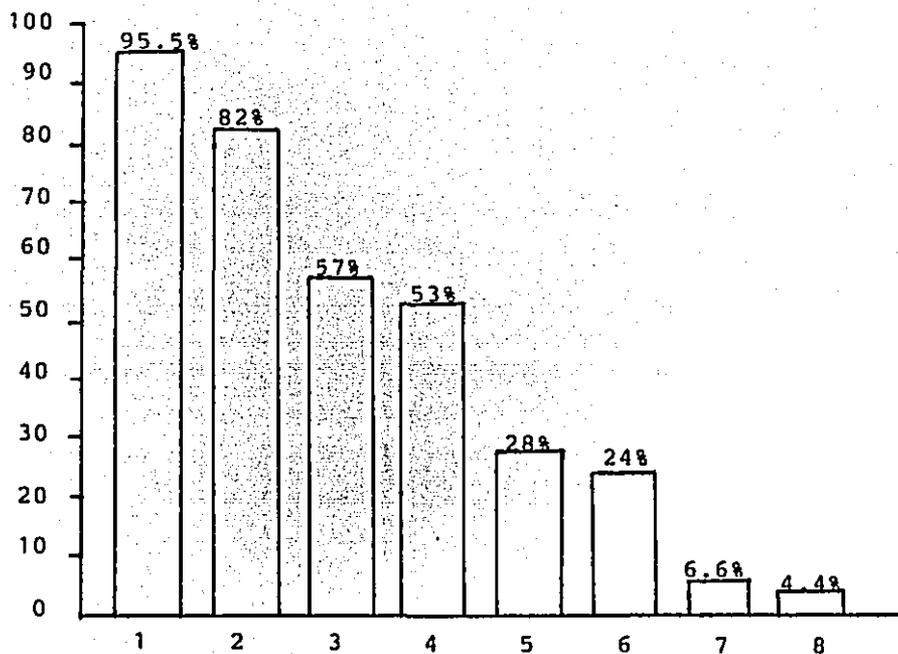
Hasta la actualidad, todas las medidas que se han empleado producen una mejoría estética transitoria, ya que después de 1 ó 2 años los tumores reaparecen (47,48,49).

Quizá, para algunos pacientes esta mejoría transitoria sea suficiente y estén dispuestos a la reintervención de los tumores cada vez que sea necesario. Para otros, sin embargo, las molestias inherentes a la terapéutica, los efectos colaterales y el alto porcentaje de recidivas, desalientan para recibir tratamiento de los angiofibromas. Tomando en cuenta que los angiofibromas se vuelven estables y detienen su crecimiento al llegar el paciente a la edad adulta, quizá sería éste un momento adecuado para dar tratamiento sin que se presenten recidivas (47,48).

C O N C L U S I O N E S

- El número total de pacientes vistos por primera vez en el servicio de consulta externa del Centro Dermatológico Pascua en el periodo comprendido de Enero de 1986 a Diciembre de 1987 fué de 84 275. De éstos, 45 fueron pacientes con Esclerosis Tuberosa. Por lo tanto, puede concluirse que la incidencia de la enfermedad en éste Centro es de 53 casos por cada 100 000 pacientes en dos años.
- Debe seguirse una metodología especial para el estudio de los pacientes con Esclerosis Tuberosa. Esta debe contemplar además de los aspectos dermatológicos, la repercusión sistémica de la enfermedad.
- Desde el punto de vista dermatológico, los angiofibromas constituyeron la lesión más frecuente, ya que se encontró en 95.5% de los pacientes, seguido de las manchas hipocrómicas en 82%, los fibromas periungueales en 57%, la "piel de Zapa" en 53%, fibromas blandos en 28%, fibromas gingivales en 24%, manchas café con leche en 6.6% y placas de tejido conectivo en piel cabelluda en 4.4%. (fig. 23).

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

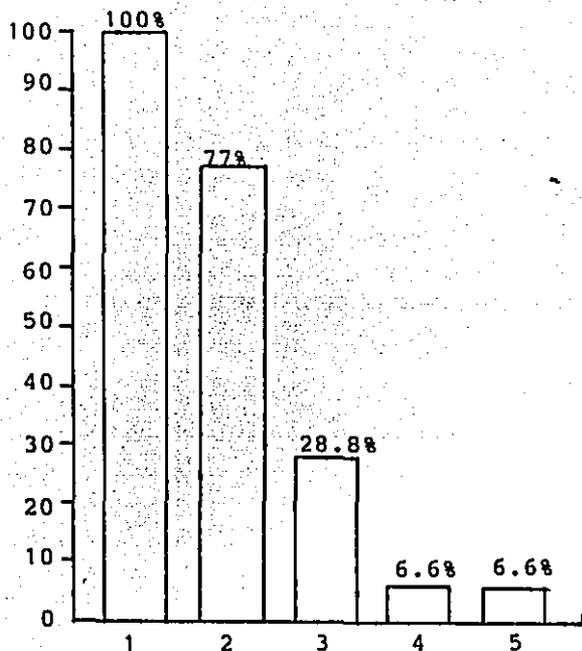


- 1 ANGIOFIBROMAS
- 2 MANCHAS HIPOCROMICAS
- 3 FIBROMAS PERIUNGUEALES
- 4 "PIEL DE ZAPA"
- 5 FIBROMAS BLANDOS
- 6 FIBROMAS GINGIVALES
- 7 MANCHAS CAFE CON LECHE
- 8 PLACAS DE TEJ. CONJ. EN PIEL CABELLUDA

Fig. 23. Manifestaciones dermatológicas. Los angiofibromas ocuparon el porcentaje más alto.

- El número de pacientes con Esclerosis Tuberosa que tienen un carácter hereditario es más alto de lo que generalmente se reporta. Para la detección de casos familiares debe realizarse un cuidadoso examen clínico y estudios complementarios básicos como el examen de la piel con lámpara de luz de Wood y tomografía axial computarizada de cráneo, - tomando en cuenta que la enfermedad se manifiesta en piel y Sistema Nervioso Central principalmente.
- La Esclerosis Tuberosa es un padecimiento multisistémico que requiere de un manejo interdisciplinario, tanto por - el dermatólogo como por los servicios de genética, neurología, oftalmología, cardiología, nefrología, neumología y gastroenterología. (fig.24).
- A excepción de la extirpación quirúrgica, no existe un - tratamiento definitivo para los angiofibromas. Solo se - pueden ofrecer medidas que proporcionan una mejoría estética transitoria, ya que la recidiva de estos tumores es frecuente.
- Tomando en cuenta que la Esclerosis Tuberosa sigue un curso progresivo y que no existen muchas opciones terapéuticas en estos pacientes, es importante evitar la aparición de nuevos casos por medio de una adecuada orientación genética.

MANIFESTACIONES DE ESCLEROSIS TUBEROSA



- 1 MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS
- 2 MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS
- 3 MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS
- 4 MANIFESTACIONES CARDIACAS
- 5 MANIFESTACIONES OSEAS

Fig. 24 Como puede observarse la Esclerosis Tuberosa es una enfermedad multisistémica. Probablemente el predominio de lesiones dermatológicas obedezca a que este estudio se realizó en un centro dermatológico.

B I B L I O G R A F I A

1. Fitzpatrick TB et al. Dermatology in general medicine. - New York: McGraw-Hill, 1987:2022-2062.
2. Mohamed A et al. Human Leukocyte Antigen in Genodermatosis. Int J Dermatol. 1984;23:53-55.
3. Hurwitz S. Clinical Pediatric Dermatology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1981:415-418.
4. Cornell J. Tuberous sclerosis - clinical manifestations and genetic implications. S Afr Med J. 1983;63:966-968.
5. Fitzpatrick TB et al. Dermatology in general medicine. - New York: McGraw-Hill, 1987:2029-2033.
6. Del Castillo V, Ruiz Maldonado R, Tamayo L. Estudio clínico y genético de la esclerosis tuberosa en un hospital pediátrico. Rev Invest Clin. 1983;35:135-139.
7. Shapiro R et al. Renal tumors associated with tuberous sclerosis: the case for aggressive surgical management. J Urol. 1984;132:1171-1173.
8. Simmons K. Early diagnosis, genetic marker sought for tuberous sclerosis. JAMA. 1984;251:3061-3063.
9. Nagib M G et al. Tuberous sclerosis: a review for the neurosurgeon. Neurosurgery. 1984;14:93-96.
10. Frank L et al. Early diagnosis of tuberous sclerosis by cranial ultrasonography. Arch Neurol. 1984;41:1302-1303.
11. Gibbs JL. The heart and tuberous sclerosis. An echocardiographic and electrocardiographic study. Br Heart F. - 1985;54:596-599.
12. Hunt A, Lindenbaum R. Tuberous sclerosis: a new estimate of prevalence within the Oxford region. J Med Genet. 1984; 21:272-274.
13. Aughenbaugh GL. Thoracic manifestations of neurocutaneous diseases. Radiol Clin North Am. 1984;22:741-756.
14. Jayakar PB et al. Tuberous sclerosis and Wolff-Parkinson White syndrome. J Pediatr. 1986;108:259-260.

15. Weiderholt WC, Gómez MR. Incidence and prevalence of tuberous sclerosis in Rochester, Minnesota, 1950 through - 1982. *Neurology*. 1985;35:600.
16. Rivero MR. Genodermatosis más frecuentes en el Centro - Dermatológico Pascua. Tesis de postgrado. C.D.P. México 1986.
17. Legge M, Sauerbrei E, Macdonald A. Intracranial tuberous sclerosis in infancy. *Radiology*. 1984;153:667-668.
18. Oikarinen A et al. Types I and III collagens and the activities of prolylhydroxylase and galactosylhydroxylase glucosyltransferase in skin lesions of tuberous sclerosis. *Br J Dermatol*. 1982;107:659-664.
19. Svendsen F et al. Uremia in a family with tuberous sclerosis. *Scand J Urol Nephrol*. 1987;21:79-80.
20. Diamant S et al. Echocardiographic diagnosis of cardiac tumors in symptomatic tuberous sclerosis patients. *Clin Pediatr (Phila)*. 1983;22:297-299.
21. Luna CM et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis associated with tuberous sclerosis. Treatment with Tamoxifen and tetracycline-pleurodesis. *Chest*. 1985;88:473-475.
22. Beall S, Delaney P. Tuberous sclerosis with intracranial aneurysm. *Arch Neurol*. 1983;40:826-827.
23. Gangi S, Hellman CD. Tuberous sclerosis: long term follow-up and longitudinal electroencephalographic study. *Clin Electroencephalogr*. 1985;16:219-223.
24. Winter J. Computed tomography in diagnosis of intracranial tumors versus tubers in tuberous sclerosis. *Acta Radiol (Diagn)*. 1982;23:337-344.
25. Flinter F. Examining the parents of children with tuberous sclerosis. *Lancet*. 1986;15:1167.
26. Baraitser M, Patton M. Reduced penetrance in tuberous sclerosis. *J Med Genet*. 1985;22:29-31.
27. Hausser I. Electron microscopy as a means for carrier detection and genetic counselling in families at risk of tuberous sclerosis. *Hum Genet*. 1987;76:73-80.

28. Shishiba T, Shimozuma. A case of tuberous sclerosis with subcutaneous nodules. *J Dermatol (Tokyo)*. 1983;10:391-4.
29. Yacubian EM et al. Tuberous sclerosis: a multidisciplinary study of 15 cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 1983;41:163-170.
30. Liberman B et al. Tuberous sclerosis with pulmonary involvement. *Can Med Assoc J*. 1984;130:287-289.
31. González Ramos M. Texto de genética clínica. México, DF: Salvat, 1985:40-41.
32. González Ramos M. Texto de genética clínica. México, DF: Salvat, 1985:71-73.
33. González Ramos M. Texto de genética clínica. México, DF: Salvat, 1985:79-80.
34. González Ramos M. Texto de genética clínica. México, DF: Salvat, 1985:84-123.
35. Cassidy S et al. Family studies in tuberous sclerosis. *JAMA*. 1983;249:1302-1305.
36. Rattan PK et al. Tuberous sclerosis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1983;62:21s-22s.
37. Connor JM. First trimester prenatal exclusion of tuberous sclerosis. *Lancet*. 1987;May 30:1269.
38. Ishibashi Y et al. Disturbed mitotic processes of stroma cells in a patient with tuberous sclerosis. *J Dermatol*. 1984;11:236-252.
39. Ishibashi Y et al. Abnormal DNA histograms of stroma cells in patients with tuberous sclerosis. *J Dermatol*. 1984;11:1-6.
40. Patterson MC et al. Impaired colony-forming ability following irradiation of skin fibroblasts from tuberous sclerosis patients. *Radiat Res*. 1982;90:260-270.
41. Scudiero DA et al. Lymphoblast lines and skin fibroblasts from patients with tuberous sclerosis are abnormally sensitive to ionizing radiation and to a radiomimetic chemical. *J Invest Dermatol*. 1982;78:234-238.

42. Hayashi A et al. Variable radiosensitivity in fibroblasts from patients with tuberous sclerosis. *J Invest Dermatol.* 1985;84:77-78.
43. Yoshida Y, Hayashi A, Arima M. Rapid rejoining of X-ray-induced DNA single-strand breaks in tuberous sclerosis fibroblasts. *Mutat Res.* 1985;146:211-218.
44. Oppenheimer EY et al. The late appearance of hypopigmented maculae in tuberous sclerosis. *AJDC.* 1985;139:408-410.
45. Hunt A. Tuberous sclerosis a survey of 97 cases II: physical findings. *Dev Med Child Neurol.* 1983;25:350-352.
46. Lever WF. *Histopathology of the skin.* Philadelphia: J.B. Lippincot, 1983:603-604.
47. Arndt KA. Adenoma sebaceum: successful treatment with the argon laser. *Plast Reconstr Surg.* 1982;70:91-93.
48. Morgan J E, Mulliken JB. Dermabrasion and limited excision of the fibrous papules of tuberous sclerosis. *Plast Reconstr Sur.* 1977;59:124-127.
49. Kavanagh KT, Cosby WN. Shave excision and dermabrasion of midline angiofibroma in tuberous sclerosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986;112:886-888.
50. Huttenlocher PR, Heydeman PT. Fine structure of cortical tubers in tuberous sclerosis: a Golgi study. *Ann Neurol.* 1984;16:595-602.
51. Hunt A. Tuberous sclerosis: a survey of 97 cases I: Seizures, pertussis immunisation and handicap. *Dev Med Child Neurol.* 1983;25:346-349.
52. Davidson S. Tuberous sclerosis with fusiform aneurysms of both internal carotid arteries manifested by unilateral visual loss and papilledema. *Bull Los Angeles Neurol Soc.* 1974;38:128-132.
53. Harrison et al. *Principios de medicina interna.* México: McGraw-Hill, 1986:2986-2989.
54. Moran V, O'Keefe F. Giant cell astrocytoma in tuberous sclerosis: computed tomographic finding. *Clin Radiol.* 1986:51-54.

55. Duane TD. Clinical ophthalmology. Philadelphia: Harper & Row Publishers, 1984; vol 5 cap 36 p.6-7.
56. De Juan E Jr et al. Vitreous seeding by retinal astrocytic hamartoma in a patient with tuberous sclerosis. Retina. 1984;4:100-102.
57. Coppeto JR et al. Astrocytic hamartoma in tuberous sclerosis mimicking necrotizing retinochoroiditis. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1982;19:306-313.
58. Jost BF et al. Atypical retinitis proliferans, retinal telangiectasis, and vitreous hemorrhage in a patient with tuberous sclerosis. Retina. 1986;6:53-56.
59. Guttman L et al. Visual loss secondary to a giant aneurysm in a patient with tuberous sclerosis. Can J Neurol Sci. 1984;11:472-474.
60. Graves N, Barnes WF. Renal cell carcinoma and angiomyolipoma in tuberous sclerosis: case report. J Urol. 1986;135:122-123.
61. Hendren WG, Monfort GJ. Symptomatic bilateral renal angiomyolipomas in a child. J Urol. 1987;137:256-258.
62. Mitnick JS et al. Cystic renal disease in tuberous sclerosis. Radiology. 1983;147:85-87.
63. Srinivas S, Herr HW, Hajdu EO. Partial nephrectomy for a renal oncocytoma associated with tuberous sclerosis. J Urol. 1985;133:263-265.
64. Yu DT et al. Cystic renal involvement in tuberous sclerosis. Clin Pediatr (Phila). 1985;24:36-39.
65. Gresser CD et al. Fetal cardiac tumor: a prenatal echocardiographic marker for tuberous sclerosis. Am J Obstet Gynecol. 1987;156:689-691.
66. Weits-Binnerts JJ et al. Dental pits in deciduous teeth, an early sign in tuberous sclerosis. Lancet. 1982;2:1344.
67. Ortonne JP et al. Primary localized gigantism and tuberous sclerosis. Arch Dermatol. 1982;118:877-878.
68. Wei Y et al. Parathyroid adenoma with primary hyperparathyroidism and tuberous sclerosis. Chin Med J. 1984;97:599-602.

69. Lagos JC, Gómez MR. Tuberos sclerosis: reappraisal of a clinical entity. *Mayo Clin Proc.* 1976;42:26.
70. Roach ES et al. Magnetic resonance imaging in tuberous sclerosis. *Arch Neurol.* 1987;44:301-304.
71. González Ramos M. Texto de genética clínica. México DF: Salvat, 1985:163-188.
72. González Ramos M. Texto de genética clínica. México DF: Salvat, 1985: 45-57.
73. Arndt KA. Argon laser therapy of small cutaneous vascular lesions. *Arch Dermatol.* 1982;118:220-225.
74. Dennis J, Hunt A. Prolonged use of nitrazepam for epilepsy in children with tuberous sclerosis. *Br Med J.* 1985;291:692-693.
75. McCarty KS et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis responsive to progesterone. *N Engl J Med.* 1980;303:1461-1465.
76. Kitzsteiner KA, Mallen RG. Pulmonary lymphangiomyomatosis: treatment with castration. *Cancer.* 1980;46:2248-49.
77. Brentani MM et al. Steroid receptors in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Chest.* 1984;85:96-99.
78. Tomasian A et al. Tamoxifen for lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med.* 1982;306:745-746.
79. González Ramos M. Texto de genética clínica. México DF: Salvat, 1985:79-125.
80. Rivero MR. Genodermatosis más frecuentes en el CDP. Tesis de postgrado. Centro Dermatológico Pascua. México. 1986.