

Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville-Pringle): una revisión

Sclerosis tuberosa (Bourneville-Pringle disease): a review

Víctor Alan Morales-González,¹ Guadalupe Serrano Gloria,² María R. Lara-Guevara,³ Paulina Nundehui Cortés-López¹ y Roberto Arenas⁴

¹ Médico pasante de Servicio Social, Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México

² Dermatóloga egresada del Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México

³ Residente de Medicina Interna, ISSSTE

⁴ Dermatólogo y micólogo, jefe de la Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México

RESUMEN

La esclerosis tuberosa es un síndrome multiorgánico causado por una mutación en los genes *TSC1* o *TSC2*, los cuales afectan la vía mTOR. Esta enfermedad se caracteriza por epilepsia, discapacidad intelectual y angiofibromas cutáneos. Los órganos más afectados son la piel, los riñones, los pulmones, el corazón, el encéfalo y los globos oculares, además se acompaña de neoformaciones benignas o malignas.

Generalmente el diagnóstico se realiza en la infancia, esta entidad se confirma con la presencia de criterios clínicos e imagenológicos, así como la identificación de mutaciones genéticas.

Se aborda de manera multidisciplinaria ya que su presentación clínica es variada. Es necesario realizar un seguimiento cercano a lo largo de toda la vida, con el objetivo de controlar la enfermedad y detectar oportunamente la aparición de neoformaciones.

El tratamiento se basa en el uso de inhibidores de la vía mTOR que constituye el blanco central en la fisiopatología de la enfermedad, con esta terapia se ha logrado detener, disminuir e incluso alcanzar la remisión de múltiples manifestaciones, incluidas lesiones dermatológicas y neoformaciones. En situaciones en las que la respuesta al tratamiento es limitada o refractaria se realizan intervenciones quirúrgicas, y en casos más graves, trasplante de órganos.

PALABRAS CLAVE: epilepsia, inhibidores mTOR, piel de zapa, angiofibromas, complejo de esclerosis tuberosa.

Introducción

La esclerosis tuberosa (ET), también llamada complejo de esclerosis tuberosa, es un síndrome poco frecuente, multisistémico, con un tipo de herencia autosómica dominante. Se caracteriza por oncogénesis, alteraciones

ABSTRACT

Tuberous sclerosis is a multisystem disorder caused by mutations in the *TSC1* or *TSC2* genes which affects the mTOR signaling pathway. This disease is characterized by epilepsy, intellectual disability, and facial angiofibromas. The most affected organs are the skin, kidneys, lungs, heart, brain and eyes, in addition it can be accompanied by benign or malignant tumorigenesis and/or neurological alterations.

Patients are usually diagnosed during childhood, this disorder is confirmed by the presence of clinical signs and imaging, as well as the identification of genetic mutations.

The management requires a multidisciplinary approach due to the multi-organic involvement. Lifelong check-up is required for surveillance and finding of tumorigenesis in these patients.

The treatment is based on the use of mTOR inhibitors, with this therapy it has been possible to stop, reduce and even achieve remission of multiple manifestations, including dermatological lesions or tumors. Refractory or function-limiting cases may require surgical treatment and in severe cases, organ transplant.

KEYWORDS: epilepsy, mTOR inhibitors, shagreen patch, angiofibromas, tuberous sclerosis complex.

neurológicas y del comportamiento.¹ La patogénesis es causada por una hiperactivación de la vía mTOR debida a mutaciones de los genes *TSC1* o *TSC2*.¹

La ET fue identificada en 1862 por el patólogo alemán Friedrich Daniel von Recklinghausen, posteriormente, en

CORRESPONDENCIA

Dr. Roberto Arenas ■ rarenas98@hotmail.com ■ Teléfono: 55 4000 3000

Hospital General Dr. Manuel Gea González, Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México

1880 el neurólogo francés Désiré-Magloire Bourneville la definió como “esclerosis tuberosa de las circunvoluciones cerebrales”, y su correlación con alteraciones dermatológicas le dio el nombre de “enfermedad de Bourneville”.^{1,2} En 1908, Heinrich Vogt estableció la tríada que lleva su nombre y que comprende discapacidad intelectual, epilepsia y angiofibromas faciales (**figura 1**). En 1972 el neurólogo español-estadounidense Manuel Rodríguez Gómez estableció los primeros criterios diagnósticos para la ET en Estados Unidos.¹

En esta enfermedad existe una gran variabilidad fenotípica, pero clásicamente se describe como la coexistencia de angiofibromas cutáneos, epilepsia y discapacidad intelectual, éstos de expresividad y gravedad variables.¹

Epidemiología

La prevalencia es de uno en 6 mil a 170 mil recién nacidos vivos. Afecta a cualquier raza y sexo. Es congénita o se manifiesta durante la niñez. Afecta aproximadamente a 2 millones de personas en todo el mundo.^{1,3} Un estudio prospectivo realizado en Alemania estimó una inciden-

cia anual de entre uno en 6 760 a 17 785 nacidos vivos en aquel país.⁴

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes presenta manifestaciones cutáneas como máculas hipomelanóticas o acrómicas, placas fibrosas faciales, piel de zapa y fibromas ungueales. Otros hallazgos pueden incluir nódulos subependimarios, astrocitomas, rabiomiomas cardiacos, hamartomas retinianos y linfangioleiomiomatosis pulmonar.⁴

Manifestaciones cutáneas

Los angiofibromas cutáneos (enfermedad de Pringle) son tumores pequeños, duros, semiesféricos, de 1 a 10 mm de diámetro, lisos, con distribución simétrica centofacial, poseen una coloración rojaviolácea y presentan telangiectasias, su aparición comienza en la niñez y perdura a lo largo de toda la vida, se manifiestan entre 75 y 90% de los casos. Aunque suelen ser asintomáticos, pueden sangrar espontáneamente, obstruir el eje visual y causar desfiguración (**figura 2**).^{2,4}

Las lesiones más tempranas son las manchas acrómicas lanceoladas, son congénitas y tienen forma de hoja de fresno, miden de 1 a 3 cm de diámetro, son más frecuentes en el tronco y las extremidades, se presentan en 85% de los pacientes. También pueden aparecer lesiones de menor tamaño de 2 a 3 mm de diámetro, como las máculas hipopigmentadas en confeti, éstas son menos frecuentes y tienen una distribución asimétrica en las extremidades (**figura 3**).^{2,4}

La placa en piel de zapa (*peau de chagrin*) puede aparecer en cualquier parte de la piel, sin embargo, predomina en la región lumbosacra, se trata de una neoformación elevada, de color marrón o del propio de la piel, bien delimitada, de uno a varios centímetros de diámetro, tiene



Figura 1. Primera ilustración de la esclerosis tuberosa, con racimos de angiofibromas faciales, muestra en color del *Rayer atlas de enfermedades de la piel* publicado en 1835: *Traité des maladies de la peau*, Pierre François Olive Rayer (1793-1867).



Figura 2. Angiofibromas centofaciales.



Figura 3. Lesión hipopigmentada en paciente con esclerosis tuberosa.

el aspecto de cáscara de naranja; al inicio puede aparecer como una mancha eritematosa, antes de adquirir sus características típicas. También surgen placas fibrosas cefálicas en 20 a 40% de los casos en la frente, los párpados, las mejillas y la piel cabelluda (**figura 4**).⁴

Los tumores de Koënen (fibromas periungueales o subungueales) no se observan en niños, suelen aparecer en la pubertad y la adultez, se localizan en los bordes ungueales de las manos y los pies, son de color rosado, alargados, de 5 a 10 mm de diámetro y deforman la uña. Pueden aparecer hasta en 52% de los pacientes. Además, es posible observar surcos longitudinales, atrofia ungueal, leuconiquia longitudinal y hemorragias en astilla (**figura 5**). Es importante su identificación porque pueden ser fuente de infección o molestia.^{4,5}



Figura 4. Piel de zapa en la región lumbosacra.



Figura 5. Tumor de Koënen ungueal, atrofia y surco longitudinal.

Estos pacientes también pueden presentar lesiones en la cavidad oral, como las fositas en el esmalte dental y fibromas intraorales, por lo que es importante su identificación.⁵

Manifestaciones neurológicas

La epilepsia es una de las manifestaciones neurológicas más frecuentes en los pacientes con ET, se presenta en 80 a 90% y suele ser farmacorresistente hasta en 60% de los casos. Se desarrollan crisis focales durante el primer año de vida y posteriormente puede evolucionar a crisis generalizadas.⁶

Los tubérculos corticales están presentes en 90% de los pacientes y generalmente son evidentes en una resonancia magnética. Una deficiencia en la migración neuronal provoca las manifestaciones de displasia focal cortical y las líneas de migración radial en la sustancia blanca.^{5,6}

Se pueden encontrar nódulos subependimarios en las paredes del tercer ventrículo o en ventrículos laterales, neoformaciones de crecimiento lento con tendencia a la calcificación (**figura 6**), se han descrito con un patrón de "vela derretida" que interrumpe el borde ependimario, se presentan en 80% de los pacientes y se pueden detectar inclusive en estudios de imagen prenatales; hasta 15% de estas lesiones se pueden transformar en un astrocitoma de células gigantes (SEGA).^{5,6}

Los SEGA son tumores encefálicos, se presentan en 10 a 20% de los pacientes con ET y son prácticamente patognomónicos de esta enfermedad. Son neoformaciones benignas de origen glioneuronal. De acuerdo con el consenso de 2012, se deben realizar resonancias magnéticas seriadas cada uno a tres años en pacientes menores de 25 años, la presencia de cualquier lesión en el surco caudotalámico, especialmente si tiene dimensiones mayores a 1 cm, debe levantar sospechas de un SEGA, también se debe sospechar de aquella lesión subependimaria en cualquier topografía



Figura 6. Nódulos subependimarios en tomografía axial computada (TAC).

que ha mostrado crecimiento en resonancias magnéticas seriadas, independientemente del tamaño.

La mayoría de los SEGA muestra un realce intenso después de la administración del contraste. Sin embargo, una lesión que aumenta de tamaño en neuroimágenes sucesivas se debe considerar un SEGA, incluso en ausencia de realce con el contraste. Si se localizan próximos al foramen de Monro, pueden provocar hidrocefalia obstructiva.⁶

Manifestaciones psiquiátricas

Los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND) son un término introducido en 2013, puede afectar hasta a más de 90% de las personas con ET a lo largo de su vida e incluyen: trastornos del comportamiento (agresividad, impulsividad, alteraciones del sueño o alimentación), psiquiátricos (trastornos del espectro autista, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos de ansiedad y depresión), intelectuales (discapacidad intelectual), académicos (bajo rendimiento escolar, dificultades en el aprendizaje de la lectura, escritura, ortografía y razonamiento lógico-matemático), neuropsicológicos (déficit de atención, memoria y funciones ejecutivas) y psicosociales (problemas de autoestima, estrés en el funcionamiento familiar y dificultad en las relaciones).^{6,7}

Con el propósito de facilitar la identificación de posibles manifestaciones psiquiátricas y establecer un marco para las conversaciones entre pacientes con ET, sus cuidadores y profesionales de la salud, en 2015 se desarrolló la TAND Checklist. No se trata de un cuestionario o escala que requiera un puntaje para establecer el diagnóstico, su objetivo es facilitar el interrogatorio médico, basta con un ítem positivo para orientar el manejo del paciente. Actualmente existen versiones en diferentes idiomas, incluido el español (<https://tandconsortium.org/checklists/>).^{6,7}

Otras manifestaciones clínicas

Las manifestaciones renales constituyen la tercera presentación clínica más frecuente. Se identifican cuatro formas de presentación: angiomiolipomas (aparecen hasta en 80% de los pacientes), quistes, enfermedad renal poliquística autosómica dominante y carcinoma renal.⁸

Los angiomiolipomas (AML) suelen aparecer durante la infancia, son de crecimiento lento y los pacientes con frecuencia presentan síntomas inespecíficos como dolor. Existe un riesgo de hemorragia debido a malformaciones vasculares que irrigan los tumores. Los quistes suelen ser asintomáticos, pueden ser múltiples y pequeños o pocos de mayor tamaño. La enfermedad renal poliquística y el carcinoma renal son las manifestaciones más severas y tienden a aparecer en las primeras etapas de la infancia.⁸

Las alteraciones cardíacas generalmente se manifiestan en forma de rabiomomas, los cuales alcanzan su máxima incidencia durante el primer año de vida (90%), estos tumores son benignos y pueden generar síntomas por efecto de masa. Tienden a involucionar con la edad, para cuando alcanzan la adultez pueden quedar remanentes histológicos (20%).^{8,9}

Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen las oftalmológicas y pulmonares. A nivel ocular hasta 50% presenta hamartomas retinianos, éstos pueden aparecer a cualquier edad, suelen ser asintomáticos y tienden a calcificarse con el tiempo.⁸

A nivel pulmonar se identifican tres patologías principales: hiperplasia neumocística multifocal micronodular, quistes y linfangioleiomiomatosis (LAM). Afecta en una mayor proporción a mujeres a partir de la cuarta década de la vida. Tiene una evolución lenta, con pérdida de la capacidad pulmonar.⁸

Aunque las manifestaciones principales ya se mencionaron, la proliferación celular anormal en pacientes con ET puede ocurrir en diversas partes del cuerpo, como los huesos y el sistema gastrointestinal.⁹

Diagnóstico

Debido a que la esclerosis tuberosa es una enfermedad con una gran variabilidad en su presentación clínica, existen múltiples criterios para su diagnóstico, tanto genéticos como clínicos.¹⁰

Lo primero es la identificación de antecedentes hereditarios, si se cuenta con un familiar de primer grado con ET, existe 50% de riesgo de padecer la enfermedad. Se debe sospechar la ET si se detectan rabiomomas cardíacos durante el control prenatal, o si aparecen lesiones dermatológicas después del nacimiento junto con mani-

festaciones neurológicas, especialmente convulsiones o alteraciones en la conducta.¹⁰

En 2012 hubo un consenso para la actualización de los criterios diagnósticos. Una identificación de la mutación en *TSC1* o *TSC2* constituye un diagnóstico definitivo, aun en ausencia de síntomas.¹¹ Esta actualización revisó nuevamente los criterios diagnósticos, ahora consisten en 11 criterios mayores y siete menores (tabla 1). El diagnóstico definitivo se realiza con la presencia de dos criterios mayores o un criterio mayor más dos criterios menores, un diagnóstico posible se conforma con un criterio mayor más dos criterios menores.¹¹

La presencia de LAM y angiomiolipomas renales se considera como un solo criterio mayor y no cumple con el criterio de diagnóstico definitivo, debido a que en general aparecen de forma combinada, por lo que se requiere la presencia de otros criterios para establecer el diagnóstico.¹¹⁻¹³

Manejo y vigilancia

El manejo de la ET es multidisciplinario debido a su variabilidad de presentación, los pacientes necesitan un seguimiento de por vida con el objetivo de disminuir la morbilidad y mortalidad.¹¹

Tabla 1. Criterios mayores y menores para el diagnóstico de esclerosis tuberosa^{6,10-13}

CRITERIOS MAYORES	
Piel y cavidad oral	<ul style="list-style-type: none"> Máculas hipomelanóticas (≥ 3 lesiones > 5 mm de diámetro) Angiofibromas faciales (≥ 3) o placa fibrosa cefálica Fibromas ungueales o periungueales no traumáticos (≥ 2) Placas de piel de zapa/<i>peau de chagrin</i>
Ocular	<ul style="list-style-type: none"> Múltiples hamartomas nodulares retinianos
Sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> Displasias corticales (múltiples tubérculos corticales y/o líneas de migración radial en la sustancia blanca) Nódulos subependimarios (≥ 2) Astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA)
Cardiaco	<ul style="list-style-type: none"> Rabdomioma cardíaco
Pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> Linfangioleiomiomatosis (LAM) pulmonar
Renal	<ul style="list-style-type: none"> Angiomiolipomas renales* (> 2)
CRITERIOS MENORES	
Piel y cavidad oral	<ul style="list-style-type: none"> Lesiones hipopigmentadas en confeti (múltiples máculas de 2-3 mm) Fosillas en el esmalte dental (≥ 3) Fibromas intraorales (≥ 2)
Ocular	<ul style="list-style-type: none"> Mancha acrómica retiniana
Renal	<ul style="list-style-type: none"> Múltiples quistes renales
Otros órganos	<ul style="list-style-type: none"> Lesiones escleróticas óseas Hamartomas no renales

Para los pacientes recién diagnosticados, se sugiere seguir las acciones que se indican en la tabla 2, además de referir a los diferentes especialistas de acuerdo con las manifestaciones específicas que tengan.

Para aquellos pacientes que ya han sido diagnosticados, es crucial llevar a cabo un seguimiento continuo para

Tabla 2. Recomendaciones multidisciplinarias para abordar el diagnóstico de pacientes con esclerosis tuberosa¹¹⁻¹⁴

Genética	<ul style="list-style-type: none"> Realizar historia clínica familiar de al menos tres generaciones para evaluar el riesgo de otros familiares de presentar ET Ofrecer estudio genético para consejería familiar o cuando el diagnóstico es incierto
Oftalmológica	<ul style="list-style-type: none"> Referir al oftalmólogo para obtener una evaluación completa (hallazgos retinianos y campimetría)
Dermatológica	<ul style="list-style-type: none"> Hacer inspección dermatológica completa
Estomatológica	<ul style="list-style-type: none"> Realizar inspección completa de los dientes y la cavidad oral
Neurológica	<ul style="list-style-type: none"> Hacer RM para identificar lesiones en el cerebro Educación al paciente o padres para identificar convulsiones o espasmos focales, incluso si no ha ocurrido ningún episodio al momento del diagnóstico Obtener EEG de base con el paciente despierto y dormido. Si aparece alguna anomalía, realizar seguimiento con EEG de 24 horas
TAND	<ul style="list-style-type: none"> Realizar búsqueda extensa de dificultades (TAND <i>checklist</i>) Referir con el especialista dependiendo de las manifestaciones del paciente Capacitar a los padres/cuidadores para identificar manifestaciones tempranas Ofrecer consejería familiar para lograr el bienestar cuidador-paciente
Cardiológica	<ul style="list-style-type: none"> Considerar ecocardiografía fetal si se realiza el diagnóstico prenatal de rabdomiomas cardíacos Obtener ecocardiograma en pacientes pediátricos, de preferencia antes de los tres años Obtener ECG en cualquier edad para identificar defectos en la conducción
Nefrológica	<ul style="list-style-type: none"> Realizar RM abdominal para identificar AML o quistes renales Obtener presión arterial para tamizaje de hipertensión Evaluar la función renal con TFG
Pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> Identificar: exposición a tabaco, enfermedades de tejido conectivo, fuga de linfa, así como manifestaciones pulmonares como disnea, tos o antecedente de neumotórax espontáneo en adultos Realizar TAC de base en todas las mujeres y hombres sintomáticos a partir de los 18 años Hacer PFP y PC6M en pacientes con datos de LAM

ET: esclerosis tuberosa, RM: resonancia magnética, EEG: electroencefalograma, TAND: trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa, ECG: electrocardiograma, AML: angiomiolipomas, TFG: tasa de filtrado glomerular, TAC: tomografía axial computarizada, PFP: pruebas de función pulmonar, PC6M: prueba de caminata de 6 minutos, LAM: linfangioleiomiomatosis.

supervisar la evolución de enfermedades preexistentes y/o detectar la aparición de nuevas anormalidades. Muchas de las condiciones asociadas con la ET que se manifiestan en la infancia tienen el potencial de evolucionar y complicarse con la edad.¹¹ En la **tabla 3** se señalan las acciones de seguimiento en estos pacientes.

Tratamiento

El enfoque terapéutico se fundamenta en las manifestaciones específicas que presente el paciente, abarcando desde un manejo conservador hasta las intervenciones

quirúrgicas en caso de que sean refractarios a tratamiento médico.¹²⁻¹⁴

Dado que la vía mTOR desempeña un papel crucial en la patogénesis de la ET y puede ser un objetivo terapéutico efectivo, los inhibidores de mTOR (mTORi) han mostrado un éxito considerable en el tratamiento de múltiples patologías neurológicas, pulmonares, cardíacas y cutáneas.¹⁵

Actualmente los inhibidores de mTOR utilizados en el tratamiento son: sirolimus/rapamicina y everolimus, aunque el sirolimus fue el primer compuesto sintetizado, el everolimus, que es un derivado de éste, ha demostrado mejores resultados, incluyendo mejor absorción, mejor biodisponibilidad, mayor rapidez en alcanzar concentraciones estables y mayor rapidez en su eliminación.^{15,16}

Las recomendaciones para el tratamiento se detallan a continuación.

Tabla 3. Recomendaciones para el seguimiento de pacientes con esclerosis tuberosa^{11,13,14}

Genética	<ul style="list-style-type: none"> Ofrecer asesoramiento genético, sobre todo al inicio de la edad reproductiva, o a quienes consideren tener hijos
Oftalmológica	<ul style="list-style-type: none"> Revisión oftalmológica anual
Dermatológica	<ul style="list-style-type: none"> Revisión anual dermatológica Poner especial atención en aquellas lesiones que cambien rápido de tamaño y/o número, que causen alteraciones en la función o vida social, dolor o sangrado Fotoprotección
Estomatológica	<ul style="list-style-type: none"> Revisión dental bianual Tomar radiografía panorámica a los siete años
Neurológica	<ul style="list-style-type: none"> RM cada uno a tres años Realizar RM de forma más frecuente cuando exista SEGA de crecimiento rápido o gran tamaño o si hay datos de crecimiento ventricular EEG de rutina, frecuencia individualizando a cada paciente
TAND	<ul style="list-style-type: none"> Realizar TAND <i>checklist</i> al menos una vez al año, haciendo énfasis en las etapas del desarrollo En cambios súbitos en el comportamiento, descartar alteración médica Educación cuidador-paciente de por vida
Cardiológica	<ul style="list-style-type: none"> Realizar ecocardiograma cada uno a tres años en pacientes pediátricos asintomáticos por si hay regresión de los rabdomiomas Obtener ECG cada tres a cinco años de por vida en pacientes asintomáticos En pacientes sintomáticos, valorar seguimiento más cercano
Nefrológica	<ul style="list-style-type: none"> RM cada uno a tres años de por vida Tamizaje de función renal y presión arterial anualmente de por vida
Pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> Revisión de datos de deterioro de la función pulmonar en cada consulta o de forma anual Mujeres adultas con primer TAC sin alteraciones, repetir cada cinco a diez años. Si presenta alteraciones, realizar PFP anualmente y TAC cada dos a tres años

SEGA: astrocitoma de células gigantes, RM: resonancia magnética, EEG: electroencefalograma, TAND: trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa, ECG: electrocardiograma, TAC: tomografía axial computarizada, PFP: pruebas de función pulmonar.

Oftalmología

En pacientes sintomáticos se puede emplear terapia láser, anti VEGF, esteroide intravítreo o cirugía. Asimismo, en el caso de hamartomas recurrentes, se puede considerar el uso de inhibidores de mTOR.^{12,17} Es fundamental prestar atención especial a los pacientes que utilizan vigabatrina, ya que este fármaco puede disminuir la agudeza visual, por tanto, se recomienda una vigilancia regular.^{12,18}

Dermatología

Para pacientes sintomáticos que tengan lesiones planas o ligeramente elevadas, se pueden utilizar inhibidores mTOR tópicos. Se monitorea la mejoría durante varios meses, si las lesiones no mejoran, se prefiere una intervención más rápida, en especial en el caso de lesiones protuberantes, en tales casos se contempla un manejo quirúrgico como la escisión o el uso de láser, dependiendo de las características de las lesiones, como la tasa de crecimiento, el riesgo de recurrencia, el riesgo de cicatrización y la posibilidad de despigmentación.^{12,19,20}

Es importante destacar que en casos donde sólo existen lesiones dermatológicas, se considera el uso de tratamientos tópicos como el sirolimus, evaluando el factor riesgo-beneficio en comparación con la utilización de inhibidores de mTOR sistémicos.^{12,15} El sirolimus tópico es un medicamento seguro y efectivo para tratar angiofibromas faciales. Se utiliza dos veces al día generalmente en concentraciones de 0.1 a 1%.

Las lesiones pequeñas y planas tienden a responder de manera más efectiva al tratamiento, y se aconseja iniciar la terapia lo más pronto posible. El tratamiento es a largo plazo, destinado a mantener la remisión de las lesiones. Los efectos adversos son leves (irritación, xerosis local y

acné). Aunque el sirolimus tiene propiedades anticancerígenas, existe controversia sobre un posible aumento en la incidencia de tumores con su uso tópico en combinación con la exposición solar, por lo que se recomienda la fotoprotección.^{12,21,22}

Odontología

Las fosillas en el esmalte pueden abordarse inicialmente con medidas preventivas como selladores y aplicación de flúor; en caso de que estas medidas no resulten efectivas o en presencia de caries o por preocupaciones estéticas, se puede considerar la restauración dental.^{12,23}

Para fibromas orales deformantes o lesiones en la mandíbula se recomienda realizar manejo quirúrgico o curetaje. En casos de angioedema facial se debe referir al dentista para descartar un origen odontogénico, o si existe dolor asociado a los dientes o lesiones intraorales.^{12,23,24}

Neurología

Para el manejo de la epilepsia se recomienda la vigabatrina como primera línea de tratamiento, tomando en cuenta sus efectos tóxicos en la retina. Se aconseja iniciar con dosis de 100 a 150 mg/kg/día, si no existe mejoría clínica demostrada en un electroencefalograma a las dos semanas, se puede utilizar ACTH o prednisolona como segunda línea de tratamiento. Se requieren cuatro semanas sin síntomas para que se considere éxito terapéutico, pero es necesario un seguimiento de 18 meses.^{12,25}

Como tratamiento coadyuvante para convulsiones refractarias a tratamiento se recomienda una dieta baja en carbohidratos, como la dieta cetogénica.^{12,26}

Con excepción de los espasmos infantiles, el tratamiento anticonvulsivante se debe seleccionar de acuerdo con el tipo específico de crisis que presente el paciente. Se puede utilizar una combinación de everolimus más cannabidiol como tratamiento coadyuvante, teniendo en cuenta la posible interacción con el anticonvulsivante que esté siendo utilizado por el paciente.^{12,27}

Para pacientes que no respondan con tratamiento médico, se puede optar por manejo quirúrgico individualizando las características de cada paciente.²⁸ También se puede realizar neuroestimulación en caso de que la cirugía no sea exitosa o esté contraindicada.¹²

Debido a que el término TAND se emplea como una especie de “paraguas” para abarcar toda una serie de trastornos, limitaciones o dificultades, es probable que los pacientes requieran una intervención multidisciplinaria, esto implica la colaboración de profesionales de distintas áreas como psiquiatría, psicología, neuropsicología y/u otros especialistas de la salud, educación y neurodesarrollo.¹²

La intervención de cada especialista se debe personalizar al perfil TAND de cada paciente, así como el tratamiento de cada manifestación individual con base en guías de tratamiento.^{12,29} También se piensa que un tratamiento a base de mTORi puede disminuir la gravedad de las dificultades que presentan los pacientes.³⁰

Cardiología

Los pacientes con antecedentes de arritmias o anomalías eléctricas en el electrocardiograma que sugieran un riesgo potencial deben ser referidos con un cardiólogo, esto es fundamental para evaluar la necesidad de iniciar, cambiar o suspender medicamentos, para asegurar una gestión adecuada y segura de su salud cardiovascular.¹²

El uso de mTORi ha demostrado reducir el tamaño de los rabdomiomas en el periodo prenatal, sin embargo, se debe tomar en cuenta el riesgo-beneficio para cada paciente.³¹

La evidencia actual sobre la efectividad y seguridad de mTORi para el tratamiento de rabdomiomas cardiacos no es suficiente para recomendarse en todos los pacientes, además de tomar en cuenta su tendencia a la regresión espontánea; los mTORi pueden servir de terapia temporal para pacientes sintomáticos, especialmente cuando la intervención quirúrgica está contraindicada.³²

Nefrología

Para pacientes asintomáticos con alguna lesión corroborada como tumoral con un tamaño superior a 3 cm, se recomiendan mTORi en dosis bajas (everolimus < 5 mg diarios) para su control, sin embargo, se ha demostrado su utilidad en todos los pacientes con ET, ya que en la evaluación del riesgo-beneficio los efectos adversos son preferibles en comparación con la pérdida de la tasa de filtrado glomerular. Puede existir proteinuria transitoria en los pacientes con tratamiento de mTORi, sin embargo, no es indicación para suspender el tratamiento, ya que no genera disminución de la función renal.^{12,33}

Para el control de la hipertensión se recomiendan los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona como medicamentos de primera línea, ya que se han identificado como nefroprotectores, así como una disminución en la formación de angiomiolipomas renales, sobre todo en pacientes jóvenes.^{12,33}

Cuando los inhibidores de mTOR están contraindicados para el tratamiento de angiomiolipomas asintomáticos, se consideran procedimientos de segunda línea, entre éstos se incluyen: embolización selectiva seguida de corticosteroides, así como la resección o terapia ablativa para lesiones exofíticas.^{12,34}

Para pacientes con insuficiencia renal terminal, aun se pueden utilizar mTORi, además de todas las opciones convencionales de terapia de sustitución de la función renal.¹²

Para una intervención de emergencia, como podría ser una hemorragia aguda, se recomienda embolización más esteroides.^{12,34} No se aconseja la nefrectomía debido a que aumenta el riesgo de enfermedad renal crónica terminal.¹²

Los tumores renales, como el angiomiolipoma y el carcinoma, se pueden diferenciar mediante varias características. El angiomiolipoma tiende a tener una tasa de crecimiento más lenta (menos de 5 mm/año) y su aumento se produce fuera del riñón; mientras que el carcinoma renal crece más rápidamente y su crecimiento tiende a ser compresivo. En casos en los que la lesión no se puede identificar con certeza, se puede realizar una biopsia para confirmar la estirpe histológica, utilizando anticuerpos como el HMB-45 para el diagnóstico. Actualmente se están investigando estirpes histopatológicas adicionales con el objetivo de identificar nuevos blancos terapéuticos.^{12,35}

Neumología

En pacientes con LAM, el sirolimus es el medicamento recomendado de primera línea. Para pacientes en quienes no se pueden realizar pruebas de función pulmonar, es fundamental considerar las manifestaciones clínicas y la extensión de las lesiones en estudios de imagen al tomar decisiones sobre el inicio del tratamiento con inhibidores de mTOR.^{12,36}

Se recomienda ofrecer consejería reproductiva a pacientes que deseen quedar embarazadas, ya que existen consideraciones específicas relacionadas con la esclerosis tuberosa y sus manifestaciones, como el aumento de riesgos en la función pulmonar y la posibilidad de complicaciones como neumotórax.¹²

El trasplante de pulmón está indicado en pacientes con LAM terminal, sin embargo, es importante tener en cuenta que la presencia de otras comorbilidades asociadas a la ET pueden afectar la candidatura del paciente para el trasplante y también influir en el pronóstico. Por otro lado, para aquellos pacientes con LAM que han sido sometidos a un trasplante pulmonar, se ha observado una supervivencia de 12 años, lo que sugiere un pronóstico más favorable en comparación con otras enfermedades pulmonares.^{12,37}

Conclusión

La esclerosis tuberosa, aun cuando es una enfermedad poco común, destaca por su amplia variabilidad en las manifestaciones clínicas, así como por su alta comorbilidad y efecto en la calidad de vida de los pacientes, por esta razón resulta imperativo agilizar su sospecha y diagnóstico, especialmente en la infancia.

Debido a la facilidad de exploración y uso de criterios diagnósticos, el estudio dermatológico es de vital importancia en pacientes pediátricos, sobre todo cuando tengan el antecedente de crisis convulsivas o estén experimentando su aparición reciente.

El inicio temprano de tratamiento, en especial con inhibidores de la vía mTOR (everolimus, sirolimus), tiene un alto beneficio en su pronóstico a largo plazo. Estos pacientes requieren un manejo multidisciplinario y un seguimiento de por vida para la vigilancia de evolución de patologías de base, así como la aparición de nuevos síntomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Uysal SP y Şahin M, Tuberous sclerosis: a review of the past, present, and future, *Turk J Med Sci* 2020; 50(SI-2):1665-76. DOI: 10.3906/sag-2002-133.
2. Leite-Portocarrero KL, Quental KN, Samorano LP *et al.*, Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria, *An Bras Dermatol* 2018; 93(3):323-31. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20186972.
3. Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M *et al.*, Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study, *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1):106. DOI: 10.1186/s13023-019-1090-9.
4. Arenas R y Torres E, *Micología médica ilustrada*, 6ª ed., México, McGraw-Hill, 2019.
5. Islam MP, Tuberous sclerosis complex, *Semin Pediatr Neurol* 2021; 37:100875. DOI: 10.1016/j.spen.2021.100875.
6. Cerisola A, Cibils L, Chaibún ME *et al.*, Tuberous sclerosis complex: diagnosis and current treatment, *Medicina* (Buenos Aires) 2022; 82 Suppl 3:71-5.
7. De Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L *et al.*, Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND checklist, *Pediatr Neurol* 2015 52(1):25-35. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.004.
8. Curatolo P y Maria BL, Tuberous sclerosis, *Handb Clin Neurol* 2013; 111:323-31. DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00038-5.
9. Henske EP, Józwiak S, Kingswood JC *et al.*, Tuberous sclerosis complex, *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16035. DOI: 10.1038/nrdp.2016.35.
10. DiMario FJ, Sahin M y Ebrahimi-Fakhari D, Tuberous sclerosis complex, *Pediatr Clin North Am* 2015; 62(3):633-48. DOI: 10.1016/j.pcl.2015.03.005.
11. Wang MX, Segaran N, Bhalla S *et al.*, Tuberous sclerosis: current update, *Radiographics* 2021; 41(7):1992-2010. DOI: 10.1148/rg.2021210103.
12. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM *et al.*, Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations, *Pediatr Neurol* 2021; 123:50-66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011.
13. Northrup H, Krueger DA e International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group, Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference, *Pediatr Neurol* 2013; 49(4):243-54. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
14. Krueger DA, Northrup H e International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group, Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Confer-

- ence, *Pediatr Neurol* 2013; 49(4):255-65. DOI: 10.1016/j.pediatr-neurol.2013.08.002.
15. Luo C, Ye WR, Shi W *et al.*, Perfect match: mTOR inhibitors and tuberous sclerosis complex, *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 106. DOI: 10.1186/s13023-022-02266-0.
 16. Salussolia CL, Klonowska K, Kwiatkowski DJ *et al.*, Genetic etiologies, diagnosis, and treatment of tuberous sclerosis complex, *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2019; 20:217-40. DOI: 10.1146/annurev-genom-083118-015354.
 17. Mennel S, Meyer CH, Peter S *et al.*, Current treatment modalities for exudative retinal hamartomas secondary to tuberous sclerosis: review of the literature, *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85:127-32. DOI: org/10.1111/j.1600-0420.2006.00781.x.
 18. Golec W, Solowiej E, Strzelecka J *et al.*, Vigabatrin: new data on indications and safety in paediatric epilepsy, *Neurol Neurochir Pol* 2021; 55(5):429-39. DOI: 10.5603/PJNNS.a2021.0063.
 19. Nathan N, Wang JA, Li S *et al.*, Improvement of tuberous sclerosis complex (TSC) skin tumors during long-term treatment with oral sirolimus, *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:80. DOI: org/10.1016/j.jaad.2015.07.018.
 20. Fioramonti P, De Santo L, Ruggieri M *et al.*, Co₂laser combination: an effective and successful treatment for angiofibromas in tuberous sclerosis, *Aesthetic Plast Surg* 2014; 38(1):192-8. DOI: 10.1007/s00266-013-0252-8.
 21. Randle SC, Tuberous sclerosis complex: a review, *Pediatr Ann* 2017; 46(4):e166-71. DOI: 10.3928/19382359-20170320-01.
 22. Wataya-Kaneda M, Nagai H, Ohno Y *et al.*, Safety and efficacy of the sirolimus gel for TSC patients with facial skin lesions in a long-term, open-label, extension, uncontrolled clinical trial, *Dermatol Ther (Heidelberg)* 2020; 10(4):635-50. DOI: 10.1007/s13555-020-00387-7.
 23. Teng JM, Cowen EW, Wataya-Kaneda M *et al.*, Dermatologic and dental aspects of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Statements, *JAMA Dermatol* 2014; 150(10):1095-1101. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.938.
 24. Harutunian K, Figueiredo R y Gay-Escoda C, Tuberous sclerosis complex with oral manifestations: a case report and literature review, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011; 16(4):e478-81. DOI: 10.4317/medoral.16.e478.
 25. O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD *et al.*, Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial, *Lancet Neurol* 2017; 16(1):33-42. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30294-0.
 26. Park S, Lee EJ, Eom S *et al.*, Ketogenic diet for the management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex in children, *J Epilepsy Res* 2017; 7(1):45-9. DOI: 10.14581/jer.17008.
 27. Thiele EA, Bebin EM, Filloux F *et al.*, Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: an open-label extension trial, *Epilepsia* 2022; 63(2):426-39. DOI: 10.1111/epi.17150.
 28. Vannicola C, Tassi L, Barba C *et al.*, Seizure outcome after epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: results and analysis of predictors from a multicenter study, *J Neurol Sci* 2021; 427:117506. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117506.
 29. De Vries PJ, Wilde L, De Vries MC *et al.*, A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND), *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2018; 178(3):309-20. DOI: 10.1002/ajmg.c.31637.
 30. Vanclooster S, Bissell S, Van Eeghen AM *et al.*, The research landscape of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND): a comprehensive scoping review, *J Neurodev Disord* 2022; 14(1):13. DOI: 10.1186/s11689-022-09423-3.
 31. Aw F, Goyer I, Raboisson MJ *et al.*, Accelerated cardiac rhabdomyoma regression with everolimus in infants with tuberous sclerosis complex, *Pediatr Cardiol* 2017; 38(2):394-400. DOI: 10.1007/s00246-016-1528-y.
 32. Sugalska M, Tomik A, Józwiak S *et al.*, Treatment of cardiac rhabdomyomas with mTOR inhibitors in children with tuberous sclerosis complex-a systematic review, *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(9):4907. DOI: 10.3390/ijerph18094907.
 33. Bissler JJ, Budde K, Sauter M *et al.*, Effect of everolimus on renal function in patients with tuberous sclerosis complex: evidence from EXIST-1 and EXIST-2, *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(6):1000-8. DOI: 10.1093/ndt/gfy132.
 34. Volpi A, Sala G, Lesma E *et al.*, Tuberous sclerosis complex: new insights into clinical and therapeutic approach, *J Nephrol* 2019; 32(3):355-63. DOI: 10.1007/s40620-018-0547-6.
 35. Gupta S, Kang HC, Faria SC *et al.*, Tuberous sclerosis complex (TSC): renal and extrarenal imaging, *Acad Radiol* 2022; 29(3):439-49. DOI: 10.1016/j.acra.2020.12.019.
 36. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR *et al.*, Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangiomyomatosis diagnosis and management, *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(6):748-61. DOI: 10.1164/rccm.201607-1384ST.
 37. Khawar MU, Yazdani D, Zhu Z *et al.*, Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with lymphangiomyomatosis, *J Heart Lung Transplant* 2019; 38(9):949-55. DOI: 10.1016/j.healun.2019.06.015.

Conteste correctamente todos los cuestionarios que se publicarán en DCMQ® y obtendrá 2 puntos de validez para la recertificación del Consejo Mexicano de Dermatología. Envíe todas sus respuestas juntas antes del 31 de enero de 2024 a la dirección de la revista: Medipiel Servicios Administrativos, SC; Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, Ciudad de México, Tel. 55-5659-9416, 55-5575-5171. Incluya su correo electrónico para recibir la constancia.

Cuestionario

Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville-Pringle): una revisión

- De las siguientes mutaciones genéticas, ¿cuáles son las que se encuentran en la esclerosis tuberosa?
 - mTOR, VEGF
 - TSC1, TSC2
 - TSC1, FGFR
 - VEGF, FGFR
- ¿Cuáles son las lesiones dermatológicas más tempranas de la esclerosis tuberosa?
 - Manchas acrómicas lanceoladas
 - Angiofibromas faciales
 - Placas de piel de zapa
 - Fibromas periungueales
- ¿Cuál es la localización más frecuente de la placa en piel de zapa (*peau de chagrin*)?
 - Región axilar
 - Región cervical anterior
 - Región orbitaria
 - Región lumbosacra
- La siguiente lesión neurológica se ha descrito clásicamente en un patrón de “vela derretida”.
 - Astrocitoma subependimario
 - Displasia cortical
 - Nódulo subependimario
 - Hipoplasia cortical
- ¿Cuál de los siguientes es un criterio mayor para el diagnóstico de esclerosis tuberosa?
 - Placas en piel de zapa
 - Fibromas intraorales
 - Quistes renales
 - Esclerosis ósea
- ¿Cuál es el blanco terapéutico en la esclerosis tuberosa?
 - Vía B-catenina
 - Vía mTOR
 - Vía FGFR
 - Vía IP3
- ¿Cuál es el fármaco de primera línea preferido para el manejo de la epilepsia en estos pacientes?
 - Vigatrija
 - Carbamazepina
 - Lamotrigina
 - Escitalopram
- El siguiente término se emplea para abarcar todos los trastornos psiquiátricos asociados a esta enfermedad
 - PANDAS
 - TAND
 - LAND
 - MELAS
- ¿En qué localización se suelen encontrar los tumores de Koënen?
 - Periungueal
 - Ependimario
 - Ocular
 - Facial
- ¿Cuál es el tipo de herencia genética de la esclerosis tuberosa?
 - Herencia autosómica recesiva
 - Herencia ligada al x
 - Herencia autosómica dominante
 - Herencia mitocondrial