

# DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LAS LESIONES ESTOMATOLÓGICAS DEL COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

*Diagnosis and follow-up of stomatologic lesion in tuberous sclerosis patient*

Richar Miguel Espinoza<sup>1</sup>  
Juan Aguado Donayre<sup>2</sup>  
Sixto Grados Pomarino<sup>3</sup>

## RESUMEN

Palabras clave:

- Esclerosis tuberosa
- Fibromatosis gingival
- Hipoplasia del esmalte

El complejo de la esclerosis tuberosa es un desorden genético que puede involucrar varios órganos en diferentes edades, por lo que el conocimiento de las posibles expresiones clínicas es importante para el diagnóstico, manejo y pronóstico estomatológico. Se reporta un caso del complejo de esclerosis tuberosa (CET) en un paciente femenino de 14 años de edad que presenta manifestaciones orales: fibromatosis gingival recurrente a un tratamiento quirúrgico de hace tres años y una hipoplasia de esmalte en forma de pozos. Se describen las manifestaciones de la enfermedad y los criterios de diagnóstico.

## ABSTRACT

Key words:

- Tuberous sclerosis
- gingival fibromatosis
- enamel hypoplasia

Tuberous sclerosis is a genetic disorder that can affect several organs at different ages. That is why the knowledge of different clinical expressions is important for the oral diagnosis, management and prognosis. We report a case of the complex of Tuberous sclerosis in a 14 year old female patient, who presents the following oral manifestations: recurrent gingival fibromatosis after surgical treatment 3 years ago, and enamel hypoplasia. We described the disease manifestations and the diagnosis criteria.

## INTRODUCCIÓN

El complejo de la esclerosis tuberosa (CET) es un desorden congénito caracterizado por el crecimiento de múltiples lesiones hamartomatosas en diferentes órganos. El CET presenta heterogeneidad genética, los genes implicados son el TSC1 y TSC2 ubicados en los locus 9q34 y 16p13 respectivamente. El TSC1 codifica la proteína hamartina; y el TSC2, la tuberina; estas proteínas participan en procesos de crecimiento, migración, traslación, adhesión, proliferación y diferenciación celular <sup>(1)</sup>.

Dependiendo del grado de expresión clínica y específicamente del nivel de implicancia del órgano afectado; los pacientes pueden experimentar morbosidad y mortalidad significativa <sup>(2)</sup>.

La incidencia del CET está estimada entre 1:6000 y 1: 10 000 individuos, de estos un 50 a 85% son casos secundarios a una mutación espontánea, y el porcentaje restante hereda un gen ya mutante de uno de los padres, de una forma autosómica dominante <sup>(1)</sup>.

<sup>1</sup> Bachiller en Odontología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos

<sup>2</sup> Docente del Departamento de Odontopediatría de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos

<sup>3</sup> Docente del Departamento Médico -Quirúrgico de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos

El estudio del CET se inició con la descripción de las lesiones presentes en diferentes órganos principalmente en el cerebro. Los primeros reportes de las lesiones cerebrales se atribuyen a Virchow y Von Recklinghausen, por el año de 1860<sup>(3,4)</sup>. Pero es Bourneville, en 1880, quien haciendo una descripción de la enfermedad le da el nombre de "Esclerosis tuberosa de las circunvoluciones cerebrales"<sup>(5)</sup>. Pringle en 1890 reporta un caso con lesiones faciales, llamadas en ese entonces "adenoma sebaceum"<sup>(6)</sup>. Es Vogt quien establece la triada diagnóstica adenoma sebaceum, epilepsia y déficit cognitivo. En 1911 Sherlock acuña el término Epiloia para referirse a la enfermedad, sin mucha aceptación en la comunidad médica. En 1992 Roach publica los criterios diagnósticos de lo que él llamó "Complejo de la esclerosis tuberosa"<sup>(3)</sup>.

En 1998 se realizó la Conferencia de consenso del complejo de la esclerosis tuberosa, en Annapolis Maryland, donde Gomez, Roach y Northrup establecen en forma definitiva los criterios diagnósticos de la enfermedad<sup>(7,8)</sup>.

Los criterios diagnósticos se basan en las manifestaciones clínicas del CET y se muestran en la Tabla 1.

## MANIFESTACIONES SISTÉMICAS

Las lesiones faciales (Figura 1), presentes en un 70 a 83% son los angiofibromas faciales, llamados anteriormente adema sebaceum, aparecen entre los 3 y 10 años de edad, se observan como pápulas lisas, eritematosas de distribución simétrica sobre la nariz, surcos nasolabiales, mejillas, babilla y párpados<sup>(9)</sup>. Estas lesiones son molestas desde el punto de vista estético e higiénico, pudiendo sangrar e infectarse, además puede ser un factor psicológico negativo. El tratamiento de los angiofibromas del CET incluye el curetaje, criocirugía, dermabrasión, peeling, ablación por laser, excisión con electrocirugía. Existe una tendencia al resurgimiento de los angiofibromas, aproximadamente a los dos años<sup>(10)</sup>.

### CRITERIOS MAYORES:

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

### CRITERIOS MENORES:

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

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

### Criterios diagnósticos del complejo de la esclerosis tuberosa<sup>(7)</sup>.

Tabla 1

Los fibromas ungueales o subungueales, son lesiones carnosas o nodulares que se originan de alrededor o debajo de las uñas, son pápulas rojizas que pueden desplazar y distorsionar el lecho ungueal. Aparecen durante la pubertad y se desarrollan conforme aumenta la edad. Estas lesiones se encuentran en el 19% de los pacientes con CET. El fibroma en sí mismo a veces no es visible pero crea un surco longitudinal muy marcado en la uña<sup>(8)</sup>.

Las máculas hipocrómicas son congénitas, se pueden identificar en el 90 % de los casos ubicados generalmente sobre el tronco o los miembros son de tamaño, número y configuración variable. Son apreciadas fácilmente con la lámpara de Wood de rayos ultravioleta. Aunque no son frecuentes en la cara o la cabeza, se pueden encontrar ocasionalmente, incluso hasta un mechón de pelo blanco (poliosis)<sup>(8)</sup>. Otra lesión dérmica son las placas fibrosas, que es un nevus de tejido conjuntivo, en la región lumbosacra, presentes en un 20 a 35 % de casos de CET<sup>(3)</sup>.

En el cerebro las lesiones del CET incluyen los tumores (tuberomas), anomalías corticales microscópicas, como: microdisgenesias, heterotopias y defectos de laminación. A nivel más profundo se pueden encontrar nódulos subependimarios y astrocitomas de células gigantes. Las consecuencias de dichas lesiones son la epilepsia, el retraso mental y el autismo<sup>(11)</sup>.

El ensanchamiento y emblanquecimiento de las circunvoluciones cerebrales, son las llamadas tuberosidades que da lugar al nombre de la enfermedad. Ocasionalmente los tubérculos producen bloqueos del agujero de Monro y causan hidrocefalia. Los nódulos subependimarios con frecuencia se calcifican y pueden ser apreciados en placas simples de cráneo, pero se aprecian mejor con la TAC. Más del 8% desarrollan astrocitomas subependimarios de células gigantes, muy cerca del agujero de Monro<sup>(3)</sup>. Hasta 80 a 90% de individuos con CET desarrollarán un cuadro de epilepsia durante el curso de su vida, con inicio típico



Lesiones Faciales de CET

Figura 11



Nódulos fibromatosos en gingiva de paciente con CET

Figura 2

en la niñez. La epilepsia en CET se cree guarda relación con la presencia de tubérculos corticales y de otras características neuropatológicas, aunque la relación no está bien comprendida. El tratamiento de las convulsiones en CET es similar al de la epilepsia de otras causas, y las medicaciones anticonvulsivantes son el apoyo principal del tratamiento. Pero, muchos niños y adultos con CET desarrollan los desórdenes convulsivos que se demuestran farmacoresistentes. Los tratamientos alternativos actuales incluyen la estimulación del nervio vago, la dieta cetogénica, y la cirugía (12). Alrededor del 40% de las personas con CET tienen un CI por debajo de 70 y el 30% tienen un CI por debajo de 30; la probabilidad de deterioro cognitivo está asociada a antecedentes de crisis epilépticas (13). Los pacientes con CET presentan un alto predominio de comportamientos autistas, los estudios de los pacientes han identificado índices del 17 a 61%. Se ha postulado que en los pacientes con CET pueden exhibir diversos síntomas de comportamiento basados

sobre la combinación de las diversas anomalías funcionales del cerebro (14).

Las características oftálmicas asociadas al CET se conocen como hamartomas astrocíticos. La prevalencia de hamartomas astrocíticos va de un 44 a 87% (15). La mayoría de las lesiones retinianas son clínicamente insignificantes, aunque los pacientes ocasionalmente tienen debilitación visual debido a una lesión macular grande, y raramente tienen pérdida visual por separación retiniana, hemorragia vítrea, o ampliación del hamartoma (8).

La implicación pulmonar es rara, estimada en 1% a 6% de los casos; es cinco veces más frecuente en el sexo femenino entre 20 y 40 años de edad. La afectación pulmonar típica del CET es similar desde el punto de vista clínico e histológico a la linfangioleiomiomatosis. Dado que el grupo de población afectada son mujeres en edad fértil, se ha sospechado una etiopatogenia hormonal, habiéndose intentado diversos tratamientos siendo las pautas más utilizadas la progesterona oral, el tamoxifeno o su combinación, los análogos de LH - RH, y la ooforectomía con respuesta variable (16). Las manifestaciones pulmonares pueden aumentar morbilidad perioperatoria en los pacientes que requieran cirugía (8).

Los rabdomiomas cardíacos se presentan en un 50-64% de los pacientes con el CET, estos tumores pueden producir un amplio espectro clínico que va desde la ausencia de síntomas hasta la muerte súbita; están descritos arritmias, obstrucción hemodinámica de la entrada y salida del flujo y embolismo cerebral. La evolución a largo plazo es, en la mayoría de los casos, benigna con tendencia a la regresión espontánea en los primeros años de vida (17).

Los angiomiolipomas renales ocurren en aproximadamente 80% de los pacientes con CET y por lo menos las tres cuartas partes de estos pacientes tienen tumores bilaterales. Los angiomiolipomas en pacientes femeninos tienen una mayor propensión al crecimiento (de tamaño

y de número de lesiones) posiblemente por influencias hormonales en los receptores esteroideos de las células del músculo liso como en las lesiones pulmonares. Esto explicaría el aumento, a menudo observado, en el tamaño de los angiomiolipomas durante embarazo. La complicación más frecuente de los angiomiolipomas es la hemorragia secundaria, inusuales antes de la segunda década de la vida. La incidencia del quiste renal con el CET es estimada en 15% a 20%, y la mayoría se descubren en la niñez. Sin embargo, el compromiso renal serio se convierte en menos del 5% de todos los pacientes con el CET (2).

## MANIFESTACIONES ESTOMATOLÓGICAS

Estas pueden comprometer mucosa bucal, esmalte dentario y huesos maxilares.

Se ha reportado la presencia de nódulos fibromatosos de número variable, de coloración semejante a la mucosa o eritematosa. De distribución bilateral, en la encía tanto vestibular como lingual, predominantemente en la región anterior, de ambas arcadas (Figura 3).

Desde el punto de vista histológico, el tejido es semejante a la encía, mostrando una ramificación epitelial cubierta con epitelio escamoso paraqueratótico con aumento de la interdigitación entre los clavos epiteliales y las papilas de tejido conectivo, en la submucosa se observa bandas de tejido conectivo fibroso y numerosos vasos sanguíneos de paredes delgadas (6,18). Estas lesiones que aparecen en la infancia, también



Aplicación de colorante en paciente con CET

Figura 3

pueden localizarse en zona edéntulas, labios, mejilla, lengua y paladar. La prevalencia de las lesiones se calcula alrededor del 11% a 56%<sup>(5,19,20,21)</sup>. Se ha sugerido que estas lesiones son secundarias al uso de drogas antiepilépticas, pero se han reportado casos donde los pacientes nunca habían sido medicados con dichas drogas<sup>(20)</sup>. En la hiperplasia gingival generalizada por fenitoína, las encías se observan de un color rosa homogéneo. En cambio las lesiones gingivales del CET se presentan como nódulos fibrosos, de superficie mamelonada, frecuentemente sangrantes<sup>(22)</sup>.

Un 100% de los individuos con CET tienen fosos dentales en sus dientes permanentes<sup>(23,24)</sup> esta lesión a veces imperceptible en dientes temporales es una hipoplasia de esmalte, no afecta dentina y tiene un diámetro entre 4 a 500 micras<sup>(25,26)</sup> Estos defectos en el esmalte parecen ser el resultado de una disfunción de un pequeño grupo de ameloblastos. Posiblemente pequeñas lesiones angioides dentro del desarrollo del esmalte están involucradas en la producción de la muerte local de ameloblastos<sup>(27)</sup>.

Clinicamente pueden presentar sensibilidad y a veces se requiere la aplicación de un colorante para su identificación (Figura 3).

La hipoplasia del esmalte es un signo muy valioso y temprano en pacientes que aún no muestran manifestaciones claras del CET<sup>(26)</sup>.

Las alteraciones esqueléticas han sido reportadas en un 45 a 66%. Los cráneos muestran zonas de densidad incrementada y engrosamiento de la cortical<sup>(28)</sup>. Además se han reportado lesiones en los huesos maxilares asociadas al CET. Clínicamente se observan como masas de crecimiento lento en su mayoría localizadas en la mandíbula, el estudio radiográfico es de mucha ayuda, su tratamiento es la extirpación quirúrgica y su diagnóstico final es histopatológico. Siendo los fibromas desmoplásticos los más reportados<sup>(28,29)</sup>. También se ha reportado un caso de tumor odontogénico epitelial calcificante (TOEC)

en mandíbula asociado al CET<sup>(30)</sup> y un hamartoma fibrolipomatoso<sup>(31)</sup> los autores concuerdan que en estudio de un caso con CET se incluya la radiografía panorámica.

Otras características reportadas incluyen: engrosamiento de los alveolos, asimetría facial, úvula bífida, paladar alto, retardo en la erupción<sup>(4)</sup>.

### Caso clínico:

Paciente femenino de 15 años de edad con diagnóstico de CET en la infancia. Viene al servicio de Periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, para un control después de dos años.

En la anamnesis se registró que fue diagnosticada en el Instituto de Salud del Niño (ISN) hace 7 años. Donde le realizaron exámenes en las áreas de dermatología, neurología, cardiología, oftalmología y urología. Habiendo recibido dos intervenciones quirúrgicas para extirpar las lesiones faciales que presentaba, bajo anestesia local. En consulta

neuroológica de control hace un mes le diagnosticaron ansiedad y depresión moderada. Recibiendo tratamiento farmacológico de Pacitrán, 5 mg -1 tab en las comidas y Motival, 10 mg. - 1 tab por la noche.

La paciente fue sometida a un tratamiento quirúrgico periodontal hace tres años extirpándole las lesiones al nivel de la encía, bajo anestesia local; remitiendo las mismas para su estudio histopatológico. Se hizo un control posoperatorio tres semanas después (figura 4).

El estudio histopatológico de las lesiones remitidas de encía marginal fue informado macroscópicamente como un tejido nodular; microscópicamente revestido de epitelio escamoso engrosado por papilomatosis. Con buena reacción fibrosa en la submucosa. Con el diagnóstico histológico de papiloma fibroso oral. Actualmente el paciente regresa por un control ya que ha notado recurrencia en las lesiones gingivales, además de requerir un tratamiento odontológico integral.

Al examen general se aprecia lúcida, orientada, con un desarrollo intelectual acorde a la edad y una buena predisposición al tratamiento.

Al examen regional presenta asimetría facial por desviación del tabique, unas pápulas eritematosas de superficie lisa y tamaño variable distribuidos sobre la superficie nasal, pliegues nasolabiales, mentón, frente y párpados.

Al examen intraoral resalta un paladar alto con rugas palatinas prominentes, lesiones papulares sobre la encía libre y encía adherida adyacente con mayor concentración en el sector anterior hacia vestibular y una lesión de tipo placa sobre la encía adherida vestibular desde la pieza 4.1 a 4.3 de superficie mamelonada (Foto 06) Una fisura de orientación vertical asociada a caries dental sobre la superficie vestibular de la pieza 2.3. Múltiples fosos en el esmalte observados con una sustancia reveladora. Se observa un apiñamiento dental severo superior e inferior.



Antes de tratamiento  
Figura 4



Control Post - operatorio quirúrgico  
periodontal  
Figura 5

En la radiografía panorámica se observa, una asimetría por desviación del tabique, en el paladar duro asimétrico por elevación del lado izquierdo, un engrosamiento de la cortical mandibular. Y las piezas 3,8 y 4,8 impactadas en posición mesioangular, en clase III con relación a la rama mandibular y a una profundidad B.

### COMENTARIO

La bibliografía refiere que la mayoría de pacientes con CET vendrán a nuestro servicio con un diagnóstico ya establecido<sup>(32)</sup>, sin embargo recomiendan que se continúe con el proceso de diagnóstico. Las manifestaciones de la enfermedad se inician a distintas edades, además el grado

de compromiso de un paciente es muy variable. Por lo que el manejo de estos pacientes es un trabajo de equipo con las áreas involucradas<sup>(33)</sup>.

Es importante considerar la repercusión de las lesiones presentes en otros órganos, sobre nuestro plan de tratamiento dental.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kit-Sing AU y col. Molecular genetic basis of tuberous sclerosis complex from bench to bedside J Child Neurol 2004; 19: 699-709
2. Weiner D y cols. The Tuberous Sclerosis Complex: A Comprehensive Review. J Am Coll Surg 1998;187: 548-61
3. Velasco MC y col. Esclerosis tuberosa. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Rev Mex de Med Física y Rehabilitación 2001; 13: 89-98
4. Scully y col. Orofacial manifestations in tuberous sclerosis. Oral Surg. 1977; 44:706-16
5. López E. y col. Esclerosis tuberosa: Presentación de un caso clínico con manifestaciones estomatológicas. Med Oral 2003;8:122-128.
6. Papanayotou P. y col. Tuberous sclerosis with gingival lesions. Oral Surg. 1975;39:578-82
7. Roach ES y col. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. J Child Neurol 1998; 13: 624- 8
8. Roach ES y col. Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex. J Child Neurol 2004; 19: 643-649
9. Fernández C. y Cols. Esclerosis Tuberosa. Revisión. Rev Cubana Pediatr 1999; 71:160-7
10. Bittencourt R. y col. Treatment of angiofibromas with a scanning carbon dioxide laser: a clinicopathologic study with long-term follow-up. Am Acad Dermatol 2001; 45: 731-5.
11. Artigas-Pallarés J. y col. El autismo síndromico: II. Síndromes de base genética asociados a autismo. Rev Neurol 2005; 40 (Supl 1): S151-62
12. Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex, J. Child Neurol 2004; 19: 680-6
13. Tuchman RF y col. Trastornos del neurodesarrollo y epilepsia Rev Neurol 2005;40 (Supl 1): S 3 -10
14. Curatolo P y col. Autism in tuberous sclerosis European J Paediatr Neurol 2004; 8: 327-332
15. Rowley et al. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. Br. J. Ophthalmol. 2001; 85: 420-423
16. Grande SC y col. Afección pulmonar en la esclerosis tuberosa, Rev Clin Esp 2002; 202: 412
17. Jiménez S. Rabdomiomas cardiacos en la esclerosis tuberosa. Manifestaciones clínicas y evolución de 18 casos diagnosticados en la infancia. An Esp Pediatr 2000; 52: 36-40
18. Mackler SB y col. Tuberous sclerosis with gingival lesions, Oral surg. 1972;34:619-624
19. Scully C y col. Orofacial manifestations in tuberous sclerosis. Oral Surg. 1977; 44:706-16
20. Lygidakis NA y Col. Oral fibromatosis in tuberous sclerosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1989; 68:725-8
21. Tillman HH. y Col. Tuberous sclerosis, Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991;71:301-302
22. López E. Et al. Esclerosis tuberosa: Presentación de un caso clínico con manifestaciones estomatológicas. Med Oral 2003; 8: 122-128.
23. Franz DN. Non-Neurologic Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex J Child Neurol 2004;19:690-698)
24. Mlynarczyk G. Enamel pitting: a common symptom of tuberous sclerosis Oral surg Oral med Oral pathol 1991; 71: 63-7
25. Hoff M y Col. Enamel defects associated with tuberous sclerosis. a clinical and scanning electron- microscopy study. Oral surg 1975; 40: 261-9
26. Duran-Padilla MA. y col. La hipoplasia del esmalte en la esclerosis tuberosa Rev invest clin 2001; 53: 126-128
27. Stewart R. Oral Facial Genetics, USA. The C.V. Mosby Company Sanint Louis 1976
28. Damm DD y col. Intraosseous fibrous lesions of the jaws. A manifestation of tuberous sclerosis, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999; 87:334-40
29. Barron RP y col. Tuberous sclerosis: clinicopathologic features and review of the literature, Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 2002; 30: 361-366
30. Rubin y col. Tuberous sclerosis complex and calcifying epithelial odontogenic tumor of the mandible. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987;64:207-11
31. Celenk P et al. Fibrolipomatous hamartoma in a patient with tuberous sclerosis: Report of a case Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;
32. Cutando A et al. Oral health management implications in patients with tuberous sclerosis Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000; 89:430-5
33. The Tuberous Sclerosis Association Clinical guidelines for the care of patients with Tuberous Sclerosis Complex En: <http://www.tuberous-sclerosis.org/professionals/guidelines.pdf>