

Angiofibromas faciales múltiples unilaterales

Unilateral multiple facial angiofibromas

M^a Luisa Alonso Pacheco, Belén Zambrano Centeno, Esther de Eusebio Murillo, Pedro Jaén Olasolo, Jesús Cuevas Santos^a
Hospital General Universitario de Guadalajara. Servicios de Dermatología y ^aAnatomía Patológica
Universidad de Alcalá de Henares. España.

Correspondencia:

M^a Luisa Alonso Pacheco
c/ Donantes de Sangre s/n
CP 19002 Guadalajara. España
Tel.: (+34) 949 209 200 - Fax: (+34) 949 209 218
e-mail: mlalonsop@yahoo.es

Resumen

Los angiofibromas faciales múltiples bilaterales constituye un hallazgo patognomónico suficiente para el diagnóstico de esclerosis tuberosa. Su presencia unilateral y sin otros criterios de esclerosis tuberosa se ha referido excepcionalmente (8 casos). Presentamos a dos mujeres con angiofibromas faciales múltiples unilaterales. En la hija de la primera paciente se detectaron tres angiofibromas faciales sin distribución segmentaria. La segunda enferma presentaba una ceguera adquirida homolateral a las lesiones cutáneas. Pensamos que un mosaicismo genómico para la esclerosis tuberosa, por una mutación postcigótica localizada, podría explicar esta afectación fenotípica segmentaria. Discutimos la eventual transmisión hereditaria del proceso en el primer caso y la posible afectación sistémica profunda localizada en el segundo.

(Alonso Pacheco ML, Zambrano Centeno B, de Eusebio Murillo E, Jaén Olasolo P, Cuevas Santos J. Angiofibromas faciales múltiples unilaterales. Estudio de dos casos. Med Cutan Iber Lat Am 2003; 32(6): 249-253)

Palabras clave: angiofibromas faciales, esclerosis tuberosa, mosaicismo.

Summary

Multiple bilateral facial angiofibromas are pathognomonic for the diagnosis of tuberous sclerosis. Their unilateral presence and without other criteria of tuberous sclerosis has been exceptionally referred (8 cases). We present two women with unilateral multiple facial angiofibromas. In the first patient's daughter three facial angiofibromas were detected without segmental distribution. The second case presented acquired blindness homolateral to the cutaneous lesions. We think that a genomic mosaicism for tuberous sclerosis by a postzygotic localized mutation could explain this segmental phenotypic expression. We discuss the eventual hereditary transmission of the process in the first case and the possible deep systemic localized affection in the second.

Key words: facial angiofibromas, tuberous sclerosis, mosaicism.

La esclerosis tuberosa es una enfermedad hamartomatosa autosómica dominante con expresividad multisistémica. Aunque se describió hace más de 100 años, ha sido en la última década cuando se han establecido por consenso sus criterios diagnósticos y se la ha empezado a denominar Complejo de la Esclerosis Tuberosa (CET)[1].

Los angiofibromas faciales (AF) múltiples bilaterales son criterio mayor de diagnóstico del CET y por tanto patognomónicos, o suficientes para el diagnóstico de esta entidad[2]. Si bien, desde 1996 se ha comunicado su presencia hasta en un 88% de pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1)[3] y en algún caso de neurofibromatosis de tipo 1[4]. Su presencia unilateral y sin otros criterios de CET se ha referido en la literatura en 7 pacientes[5-10]. Existe un

octavo caso, con AF predominantemente unilaterales[7], que desarrolló angiomiolipomas renales bilaterales en su curso evolutivo[11].

La posición nosológica de los AF múltiples unilaterales es incierta. Se ha considerado que se tratara de una entidad independiente del CET, como los AF solitarios de la cara o, más controvertido, los fibromas periungueales solitarios[12-14]. Si bien, prevalece la hipótesis que los contempla, por analogía con lo que sucede con otras genodermatosis autosómicas dominantes, como formas segmentarias del CET[5, 6, 9, 10].

Un mosaicismo genómico, por una mutación somática postcigótica tardía en el periodo del desarrollo embrionario, explicaría la afectación fenotípica en un sólo segmento



Figura 1. Caso 1. Múltiples pequeñas pápulas en el lado izquierdo de la cara, sin sobrepasar la línea media.

corporal[15]. La transmisión a la descendencia del fenotipo difuso del CET sería posible si la mutación afectara a las células germinales, habiéndose referido en este sentido pacientes que han heredado la enfermedad completa desde progenitores asintomáticos[16-19] o con “formas frustes” del CET[15]. Desgraciadamente la detección de portadores de las mutaciones genómicas asociadas al CET[22, 23], en los loci 9q34 y 16p13.3, y los estudios de pérdida de heterocigosidad para esos mismos loci en los alelos homólogos, son complicados y no están disponibles para estudios de rutina[17, 21]. Se suscita así la incógnita acerca del tipo de exploraciones, seguimiento y consejo genético que deben recibir los pacientes con AF múltiples unilaterales.

Presentamos dos casos de AF múltiples unilaterales en los que se buscaron otras manifestaciones del CET o de NEM-1.

Casos clínicos

En ambas pacientes, así como en la hija mayor del caso 1, se llevó a cabo una historia personal y familiar minuciosa; y en la exploración cutánea se incluyó examen con luz de Wood. Se realizaron las siguientes pruebas complementarias: analítica

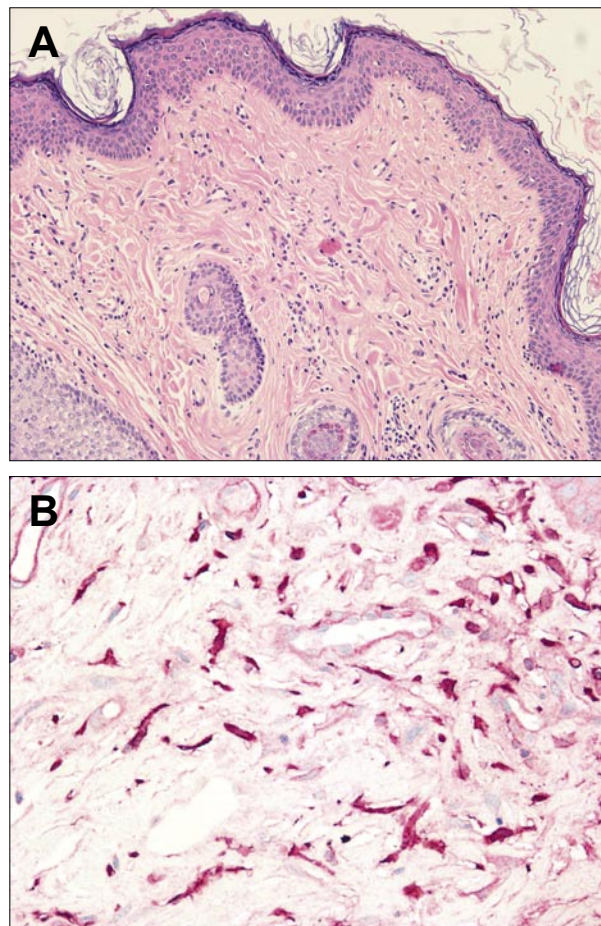


Figura 2. Caso 1. A) Fibrosis perifolicular y perivascular con aumento de células estrelladas en dermis adventicial expandido. B) Dendrocitos que expresan factor XIIIa.

elemental, calcemia, fosforemia, fosfatasa alcalina, prolactina, ACTH, GH, T4, TSH, ECG, ecocardiograma; radiografías de tórax, cráneo y manos; ecografías renal y ginecológica; interconsultas a oftalmología, audiología y neurología, incluyendo tomografía computarizada y resonancia magnética cerebrales. Biopsiamos al menos dos pápulas faciales para estudio histológico convencional e inmunohistoquímico con factor XIIIa, vimentina, proteína S-100 y CD1a.

Caso 1

Mujer de 39 años que nos consultó por la aparición sucesiva de pequeñas pápulas en surco nasogeniano izquierdo, a veces pruriginosas, de crecimiento y extensión progresiva desde los 20 años. Sus hijas de 13 y 15 años no presentaban signos de enfermedad. La exploración puso de

manifiesto múltiples pápulas cupuliformes de 2 a 4 mm de diámetro, del color de la piel sobre la que asentaban o algo más sonrosadas o parduscas; distribuidas aleatoriamente en la pared lateral nasal, en la mejilla y mentón izquierdos, sin sobrepasar la línea media y con tendencia a concentrarse en zonas adyacentes a surcos nasogeniano y nasolabial del mismo lado (Figura 1). Las exploraciones complementarias fueron normales o negativas.

El estudio histopatológico cutáneo puso de manifiesto la presencia de telangiectasias, fibrosis concéntrica perifolicular y perivascular, ligera hiperplasia sebácea y grandes células estrelladas distribuidas en la dermis superior; que expresaban factor XIIIa y vimentina, siendo negativas para la proteína S-100 y CD1a (Figura 2). Se estableció el diagnóstico de AF múltiples unilaterales.

Las lesiones fueron tratadas con electrocoagulación o crioterapia en sesiones sucesivas, con resultados estéticos subjetivos aceptables. Durante los 12 años de seguimiento la paciente desarrolló nuevas pápulas faciales en el área de segunda y tercera ramas del trigémino izquierdo, sin que se objetivaran otros estigmas de esclerosis tuberosa. Su hija mayor nos consultó con 24 años por tres lesiones cutáneas similares a las de su madre, aunque de menor tamaño, localizadas en proximidad al centro de la punta nasal y a cada lado de los surcos alares de la nariz, respectivamente. Le habían aparecido entre los 16 y 20 años. El estudio histopatológico y las exploraciones complementarias fueron superponibles a los de su madre.

Caso 2

Mujer de 37 años evaluada por aparición sucesiva de pápulas asintomáticas, agrupadas en el lado izquierdo de la pirámide nasal, desde los 9 años. Tenía dos hijas adolescentes sanas. A la edad de 14 años fue diagnosticada de glaucoma de ángulo estrecho con importante pérdida de agudeza visual y esotropía ocular izquierda; con pérdida completa de visión de dicho ojo en el postoperatorio de la iridectomía periférica realizada. La exploración puso de manifiesto la presencia de múltiples pápulas de superficie redondeada, de 2-3 mm de diámetro, de tonalidades que variaban desde el color de la piel normal a algo más pálidas o más congestivas; asentadas sobre un tegumento eritematoso por la presencia de pequeñas telangiectasias. Afectaban al surco nasogeniano y a la pirámide nasal izquierdos, sin sobrepasar la línea media (Figura 3). El examen oftalmológico mostró en el ojo izquierdo una amaurosis con esotropía secundaria y desestructuración del globo ocular (ptisis bulbi, neovascularización corneal, catarata y sinequias anteriores y posteriores amplias). La ecografía y resonancia magnética a nivel orbitario objetivaron un tamaño ocular izquierdo disminuido, respecto al ojo congénere, así como engrosamiento y plega-



Figura 3. Caso 2. Múltiples pápulas, sobre tegumento eritematoso, agrupadas en el lado izquierdo de la pirámide nasal, sin sobrepasar la línea media.

mientos típicos de las paredes de un ojo en ptisis. En el resto de las exploraciones complementarias destacó únicamente en los estudios radiológicos cerebrales, el hallazgo de una malformación asintomática de Arnold Chiari tipo I.

Los hallazgos histopatológicos fueron similares a los de las pacientes anteriores. Fue diagnosticada de AF múltiples unilaterales y amaurosis del mismo lado, esta última secundaria a glaucoma y de etiología no filiada.

Las pápulas faciales se electrocoagularon y durante los 5 años de seguimiento no desarrolló nuevas lesiones cutáneas ni nuevos síntomas.

Comentario

Se han postulado dos tipos de mecanismos para explicar la expresión fenotípica en mosaico en las enfermedades cutáneas autosómicas dominantes [24-26]. El tipo 1 reflejaría una mutación postcigótica localizada, en un embrión por otra parte normal. Esta mutación induciría una población localizada de células heterocigóticas responsables de la expresión segmentaria del proceso. El mosaicismo de tipo 2 se produciría por una mutación postcigótica que eliminaría el alelo normal, en un loci para el que el embrión es porta-

Tabla 1. Angiofibromas faciales unilaterales. Recopilación de casos descritos.

Año / Referencia	Edad / Sexo	Edad de inicio de AF	Distribución de AF	Otros hallazgos
1996 McGrae[5]	23 / F	5	lateral nasal y mejilla I	Ninguno
1997 Anliker[6]	26 / M	18	lateral nasal, mejilla y mentón I	Ninguno
1998 García-Muret[7]	16 / F	6	mejilla I, aislados en mejilla D	Angiomiolipomas renales bilaterales (18 años)[11]
2000 Silvestre[8]	11 / M	7-8	mejilla D	Ninguno
	5 / M	2	surco nasogeniano y mejilla D	Ninguno
	12 / M	5	mejilla I	Mácula hipopigmentada segmentaria en hemiabdomen I
2002 Del Pozo[9]	59 / F		lateral nasal y mejilla I	
2003 Trauner[10]	52 / M	5	lateral nasal y mejilla I	Poliosis en región occipital I
2003 Alonso	39 / F	20	lateral nasal, mejilla y mentón I	3 AF bilaterales su hija
	37 / F	9	lateral nasal I	Amaurosis I

AF= angiofibromas faciales, F=femenino, M=masculino, I=izquierdo, D=derecho.

dor de una mutación germinal dominante heterocigósica. Esta mutación inducirá una pérdida de heterocigosidad y la expresión segmentaria de la enfermedad se superpondría a las manifestaciones clásicas de dicha enfermedad. Este hecho se traduce clínicamente en la coexistencia en un mismo paciente de las manifestaciones habituales de la enfermedad, junto con una expresión segmentaria donde las manifestaciones fenotípicas del proceso estarían mucho más pronunciadas.

Las características clínico-patológicas, edad de inicio y localización de los AF múltiples unilaterales en nuestras pacientes, son similares a las de otros 8 casos publicados en la literatura (Tabla 1). En dos de ellos se describen hallazgos segmentarios homolaterales adicionales, una mácula hipopigmentada[8] y poliosis[10], respectivamente; que según los autores apoyarían el diagnóstico de CET. En nuestra opinión probablemente 7 de estos 8 casos, entre los cuales se incluyen los dos con hallazgos segmentarios adicionales comentados, así como nuestras pacientes, correspondan a un mosaicismo de tipo 1 para el CET. El caso de García-Muret et al. difiere de los restantes en que además de presentar AF múltiples en la mejilla izda, tiene AF aislados contralaterales[7] y desarrolla dos años después de su descripción original, a los 18 años, angiomiolipomas renales bilaterales[11]. Es reclasificado entonces por los autores como una forma "frustes" de inicio del CET, y más tarde como un mosaicismo de tipo 2 del CET[26].

Descartamos en nuestras pacientes una NEM-1. Como posibles estigmas del CET, encontramos un proceso cutáneo similar no segmentario y paucisintomático en la hija de la primera paciente y ceguera homolateral en la segunda; hechos que no hemos encontrado referidos en la literatura asociados a AF múltiples unilaterales.

La transmisión hereditaria de enfermedad generalizada desde progenitores asintomáticos, con mosaicismo germinal para el CET, se ha referido en al menos 6 pacientes[26]. A

la luz de los conocimientos actuales en genética molecular, varios casos adicionales se han reinterpretado como posibles mosaicismos germinales para alguno de los genes del CET en uno de los padres; con transmisión de la enfermedad completa a la descendencia desde progenitores con "formas frustes", paucisintomáticas o con aparente penetrancia incompleta[13, 20]. En el caso de la hija del caso 1 se plantearía la posibilidad de que los tres AF fueran esporádicos y no relacionados con el CET, como sucede con las pápulas fibrosas de la cara idénticas clínica e histológicamente a éstos[27]. Pero sólo un estudio genético molecular a la paciente y a su madre, podría descartar que se tratara de un CET; transmitido desde la progenitora por un mosaicismo germinal para esta enfermedad[19].

La ceguera se ha documentado en pocos pacientes con el CET, bien en relación directa con hamartomas astrocíticos de la retina que afecten a la mácula, o como consecuencia indirecta de otras alteraciones oftalmológicas referidas en esta enfermedad (Tabla 2). Entre estas últimas destacan atrofia óptica, secundaria a edema de papila, por tumor intracraneal; hemorragia vítrea, con glaucoma secundario, por hamartoma del nervio óptico; y, sobre todo, anomalías del desarrollo ocular, como persistencia de vítreo primario o microftalmía[28].

Tabla 2. Manifestaciones oftalmológicas en el CET.

Hamartomas astrocíticos de la retina	Persistencia de vítreo primario
Colobomas (iris, cristalino y coroides)	Megalocórnea
Opacidades de cristalino	Embriotoxon posterior
Turbidez vítrea	Despigmentación sectorial del iris
Drusas gigantes del nervio óptico	Angiofibromas palpebrales
Microftalmos	

No pudimos esclarecer la causa de la pérdida de visión en el segundo caso. No sabemos si una eventual anomalía del desarrollo ocular, de las que se han descrito en el CET, pudiera estar implicada en la aparición del glaucoma que

posteriormente condujo a la ceguera. En el remoto y supuesto caso de que así hubiera sucedido y por analogía con lo que sucede en la neurofibromatosis (NF) segmentaria tipo II de Roth, podríamos hablar de CET segmentario con afectación sistémica profunda[29] en los dermatomas de las dos primeras ramas del trigémino facial izquierdo. El concepto de NF segmentaria con afectación sistémica profunda hace referencia al confinamiento de las lesiones cutáneas en superficie y sistémicas profundas, a uno o pocos dermatomas adyacentes o a una sola región corporal. Si bien recientemente, con el desarrollo del estudio de los mosaicismos ge-

néticos, tiende a desecharse la denominación de NF tipo 5 o segmentaria; para ser sustituida por los nuevos conceptos de NF tipo 1 y 2 en mosaico o segmentarias[30].

Por todo lo expuesto y pese a la aparente benignidad de los casos referidos de AF múltiples con distribución segmentaria, creemos que estos pacientes deben ser sometidos al panel de pruebas complementarias y consejo genético estandarizados por comités de expertos para el diagnóstico y seguimiento del CET[31]. Todo ello, a la espera de que se solventen las dificultades técnicas para la realización y generalización del diagnóstico genético de este proceso[18].

Bibliografía

- Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol* 1996; 135: 1-5.
- Roach ES, Gomez MR, Northup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998; 13: 624-8.
- Darling TN, Skarulis M, Steinberg SM, Marx SJ, et al. Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Dermatol* 1997; 133: 853-7.
- Phillips ChM, Rye B. Neurofibromatosis type 1 and tuberous sclerosis: A case of a double phakomatosis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 799-800.
- McGrae JD, Hashimoto K. Unilateral facial angiofibromas- a segmental form of tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 727-30.
- Anliker MD, Dummer R, Burg G. Unilateral agrinated angiofibromas: a segmental expression of tuberous sclerosis? *Dermatology* 1997; 195: 176-8.
- García Muret MP, Pujol RM, de Moragas JM. Angiofibromes multiples et unilatéraux de la face: forme fruste de la sclérose tubéreuse de Bourneville. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125: 325-7.
- Silvestre JF, Bañuls J, Ramón R, Guijarro J, et al. Unilateral multiple tuberous sclerosis: A mosaic form of tuberous sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 127-9.
- Del Pozo J, Martínez W, Calvo R, Almagro M, et al. Unilateral angiofibromas. An oligosymptomatic and segmentary form of tuberous sclerosis. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 262.
- Trauner M, Ruben B, Lynch P. Segmental tuberous sclerosis presenting as unilateral facial angiofibromas. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S164-6.
- García Muret MP, Pujol RM. Angiofibromes multiples et unilatéraux de la face. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127: 210-3.
- Nagore E, Sánchez JM, Fortea JM, Aliaga A. Fibroma periungueal solitario: ¿se puede descartar la existencia de una esclerosis tuberosa? *Actas Dermosifiliogr* 1998; 89: 203-5.
- Schnur RE. Tuberous sclerosis. The persistent challenge of clinical diagnosis. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1460-2.
- Zeller J, Friedmann D, Clerici T, Revuz J. The significance of a single periungueal fibroma: report of seven cases. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1465-6.
- Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology* 2001; 56: 1433-43.
- Yates JR, Bakel I, Sepp T, Payne SJ, et al: Female germline mosaicism in tuberous sclerosis confirmed by molecular genetic analysis. *Hum Mol Genet* 1997; 13: 2265-9.
- Rose VM, Au KS, Pollom G, Roach ES, et al. Germ-line mosaicism in tuberous sclerosis: how common? *Am J Hum Genet* 1999; 64: 986-92.
- Cheadle JP, Reeve MP, Sampson JR, Kwiatkowski DJ. Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. *Human Genet* 2000; 107: 97-114.
- MacCollin M, Kwiatkowski DJ. Molecular genetic aspects of the phakomatoses: tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis 1. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 163-9.
- Verhoef S, Radek V, Essen T, Bakker L, et al. Somatic mosaicism and clinical variation in tuberous sclerosis complex. *Lancet* 1995; 345: 202.
- Kwiatkowski J, Wigowska J, Napierala D, Slomski R, et al. Mosaicism in tuberous sclerosis as a potential cause of the failure of molecular diagnosis. *N Engl J Med* 1999; 340: 703-7.
- Fryer AE, Connor JM, Povey S, Yates JR, et al. Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet* 1987; 1: 659-61.
- European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993; 75: 1305-15.
- Happle R. Mosaicism in human skin. Understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1460-70.
- Happle R. A rule concerning the segmental manifestation of autosomal dominant skin disorders. Review of clinical examples providing evidence for dichotomous types of severity. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1505-9.
- Happle R. Pourquoi les génodermatoses autosomiques dominantes ont-elles deux expressions segmentaires différentes? *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 109-10.
- Sanchez N, Wick M, Perry H. Adenoma sebaceum of Pringle: A clinicopathologic review, with a discussion of related pathologic entities. *J Cutan Pathol* 1981; 8: 395-403.
- Robertson DM. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 615: 17-25.
- Del Pozo J, Almagro M, Martínez W, Peña C, et al. Neurofibromatosis segmentaria. Presentación de 8 casos. *Piel* 2000; 15: 4-10.
- Ruggieri M. Mosaic (segmental) neurofibromatosis type 1 (NF1) and type 2 (NF2): no longer neurofibromatosis type 5 (NF5). *Am J Med Genet* 2001; 101: 178-80.
- Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS, et al. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurol* 1999; 14: 401-7.