

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v69i3.10511>

Manifestaciones dermatológicas del complejo de esclerosis tuberosa

Dermatological manifestations of tuberous sclerosis complex.

Daira Ixchel Velazco Muciño,¹ Mariana Herrera Ocampo,² Marcela Hernández Vera,³ Karen Uriarte Ruíz,⁴ Miren Lorea Cárdenas Hernández,³ María Elisa Vega Memije³

Resumen

OBJETIVO: Analizar las características demográficas y clínicas de pacientes con diagnóstico de complejo de esclerosis tuberosa en una muestra poblacional y comparar los resultados con la bibliografía.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo y retrospectivo en el que se seleccionaron pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de complejo de esclerosis tuberosa atendidos en la división de dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González, de 1996 a 2024. Se analizó la información demográfica y clínica de cada caso.

RESULTADOS: Se incluyeron 20 pacientes con edad promedio de 28 años. La mayoría eran mujeres (n = 16). Todos los pacientes tenían angiofibromas faciales, 15 fibromas ungueales, 6 placas de chagrin y 3 máculas hipomelanóticas. Asimismo, 11 tuvieron manifestaciones neurológicas y 1 afecciones renales y pulmonares.

CONCLUSIONES: Las manifestaciones dermatológicas son uno de los principales hallazgos clínicos en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. La evaluación dermatológica es decisiva para aumentar la sospecha diagnóstica debido a que cuatro de estas manifestaciones constituyen criterios diagnósticos mayores de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Complejo de esclerosis tuberosa; angiofibromas faciales; fibromas ungueales; placa de chagrin.

Abstract

OBJECTIVE: To analyze the demographic and clinical characteristics of patients diagnosed with tuberous sclerosis complex in a population sample and to compare the findings with the literature.

MATERIALS AND METHODS: A descriptive and retrospective study, which selected patients with a clinical and histopathological diagnosis of tuberous sclerosis complex treated in the dermatology department of the General Hospital Dr. Manuel Gea González from 1996 to 2024. The demographic and clinical data for each case were analyzed.

RESULTS: A total of 20 patients were included, with a mean age of 28 years. The majority were women (n = 16). All patients presented with facial angiofibromas, 15 had ungual fibromas, 6 had shagreen patches, and 3 had hypomelanotic macules. Additionally, 11 showed neurological manifestations, and 1 had renal and pulmonary involvement.

CONCLUSIONS: Dermatologic manifestations represent one of the main clinical findings observed in patients with tuberous sclerosis complex. A dermatologic evaluation is essential for diagnosis, as four cutaneous manifestations are major diagnostic criteria for the disease.

KEYWORDS: Tuberous sclerosis complex; Facial angiofibromas; Ungual fibromas; Shagreen patch.

¹ Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, UNAM.

² Médico pasante de servicio social, División de Dermatología.

³ Médico adscrito a la División de Dermatología.

⁴ Residente de Dermatología. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

<https://orcid.org/0000-0001-5267-8815>

Recibido: marzo 2025

Aceptado: abril 2025

Correspondencia

Marcela Hernández Vera
marcelahv.dr@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Velazco-Muciño DI, Herrera-Ocampo M, Hernández-Vera M, Uriarte-Ruiz K, Cárdenas-Hernández ML, Vega-Memije ME. Manifestaciones dermatológicas del complejo de esclerosis tuberosa. Dermatol Rev Mex 2025; 69 (3): 324-330.

ANTECEDENTES

El complejo de esclerosis tuberosa es una enfermedad genética autosómica dominante, caracterizada por la aparición de tumores benignos y otras lesiones hamartomatosas en múltiples órganos: piel, cerebro, riñones, ojos, corazón y pulmones.¹

A pesar de tener una herencia autosómica dominante, la mayoría de los casos son secundarios a mutaciones de *novo* en alguno de los dos genes supresores de tumores, TSC1 y más comúnmente TSC2 (complejo de esclerosis tuberosa 1 y 2) que codifican para las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente.^{1,2,3} Estas proteínas ejercen una retroalimentación negativa en la actividad del blanco mamífero de rapamicina (*mammalian target of rapamycin*, mTOR), implicada en la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis,⁴ por lo que las mutaciones en estos genes resultan en la activación constitutiva de esta vía, lo que desencadena una proliferación celular descontrolada y, en consecuencia, la formación de hamartomas en múltiples órganos que, a su vez, produce una disfunción orgánica progresiva de los tejidos afectados, a medida que el parénquima normal es reemplazado por diferentes tipos celulares.^{1,2,5,6}

Los estudios recientes estiman una frecuencia de 1 por cada 6000 a 10,000 nacidos vivos y una prevalencia poblacional de alrededor de 1 por cada 20,000.² Su prevalencia se ha subestimado debido a la penetrancia incompleta y a la variabilidad fenotípica observada entre los individuos afectados. El complejo de esclerosis tuberosa no muestra una predilección racial ni por sexo.^{3,4}

Las lesiones dermatológicas son los hallazgos más comunes y visibles del complejo de esclerosis tuberosa: máculas hipomelanóticas, angiofibromas faciales o placa cefálica fibrosa, fibromas ungueales (tumores de Koënen) y placas de chagrin.^{7,8}

Otras manifestaciones asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa son las neoformaciones cerebrales, como tubérculos corticales y hamartomas subependimarios, asociados con epilepsia y trastornos neuropsiquiátricos.² El riñón puede estar afectado por angiomiolipomas y quistes; el pulmón por linfangioleiomiomatosis y tumores de células claras, y el corazón por rabdomiomas.⁹ Las complicaciones neurológicas y renales constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad asociadas con la enfermedad.⁴

Con base en los Criterios Diagnósticos Internacionales del Complejo de Esclerosis Tuberosa actualizados en 2012, el diagnóstico de esta enfermedad puede establecerse de forma clínica, según criterios mayores y menores, o a través de estudios genéticos.²

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y retrospectivo que utilizó la base de datos del servicio de dermatopatología y dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González, de pacientes atendidos del 22 de agosto de 1996 al 20 de mayo de 2024. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico del complejo de esclerosis tuberosa. Se analizaron las variables demográficas de sexo y edad. Se clasificaron los datos clínicos obtenidos en manifestaciones dermatológicas (angiofibromas faciales, fibromas ungueales, placa de chagrin y máculas hipomelanóticas), neurológicas (epilepsia y discapacidad intelectual), renales y pulmonares. El diagnóstico definitivo del complejo de esclerosis tuberosa se estableció a partir de la identificación clínica de dos criterios mayores.

RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes con edad promedio de 28 años (límites: 7-63 años). Dieciséis eran mujeres; el grupo de edad más frecuente en el

que se estableció el diagnóstico se situó entre 21 y 30 años.

Las características cutáneas más comunes fueron los angiofibromas faciales localizados en la nariz y las mejillas; posteriormente, los fibromas ungueales en ambas extremidades, placas de chagrin en el tronco y máculas hipomelanóticas sin ubicación específica. **Cuadro 1**

Las manifestaciones neurológicas afectaron a 11 individuos. La epilepsia fue la alteración más prevalente (n = 10), seguida de discapacidad intelectual (n = 4). En contraste, las complicaciones renales y pulmonares mostraron menor incidencia, con un paciente en ambos casos.

Dieciocho pacientes manifestaron exclusivamente hallazgos dermatológicos, mientras que 1 mostró alteraciones neurológicas y dermatológicas, y en el paciente restante no se especificó este dato.

DISCUSIÓN

El complejo de esclerosis tuberosa lo describió en 1862 el patólogo alemán Friedrich Daniel von Recklinghausen. Posteriormente, en 1880, Désiré-Magloire Bourneville describió las ma-

nifestaciones clínicas y neuropatológicas del complejo de esclerosis tuberosa. Una década después, William T Pringle incorporó el término de “adenomas sebáceos de Pringle”, actualmente conocidos como angiofibromas faciales.^{2,10} Campbell, en 1905, y Heinrich Vogt, en 1908, establecieron la tríada diagnóstica de epilepsia, retraso mental y adenomas sebáceos (angiofibromas), que está presente en sólo el 30% de los pacientes.^{4,11,12} En esta casuística se reportó el 20% de los casos.

La incidencia del complejo de esclerosis tuberosa es igual en ambos sexos. Sin embargo, en los estudios TOSCA y de Dulamea y su grupo se observó una ligera prevalencia en mujeres, quienes suelen manifestar signos más marcados de la enfermedad,^{4,9,13} lo que podría explicar la mayor búsqueda de atención médica por este grupo porque, en la cohorte, representaron al 80% de la población estudiada.

El diagnóstico del complejo de esclerosis tuberosa se establece de forma clínica como definitivo al identificar dos criterios mayores o uno mayor y dos menores. Se considera probable si hay un criterio principal o dos o más criterios menores.²

Cuadro 2

Cuadro 1. Características de las manifestaciones dermatológicas de los pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (n = 20)

Manifestación dermatológica	Sexo		Total	Región anatómica afectada	Frecuencia
	Fem (n)	Masc (n)			
Angiofibromas faciales	16	4	20	Nariz	10
				Mejillas	8
				Sin especificar	2
Fibromas ungueales	13	2	15	Ambas extremidades	7
				Extremidades inferiores	5
				Extremidades superiores	1
				Sin especificar	2
Placa de chagrin	5	1	6	Tronco	6
Máculas hipomelanóticas	3	0	3	Sin localización específica	-

Cuadro 2. Criterios mayores y menores del complejo de esclerosis tuberosa

Criterios mayores	Criterios menores
Máculas hipomelanóticas (3 o más; al menos 5 mm de diámetro)	Lesiones cutáneas tipo confeti
Angiofibromas (3 o más) o placa cefálica fibrosa	Fosas en el esmalte dental (3 o más)
Fibromas ungueales (tumores de Koënen) (2 o más)	Fibromas intraorales (2 o más)
Placa de chagrin	Parche acromático para retina
Hamartomas retinianos múltiples	Quistes renales múltiples
Múltiples tubérculos corticales o líneas de migración radial	Hamartomas no renales
Nódulo subependimario (2 o más)	Lesiones óseas escleróticas
Astrocitoma subependimario de células gigantes	
Rabdomioma cardíaco	
Linfangioleiomiomatosis	
Angiomiolipomas (2 o más)	

Nota: la combinación de linfangioleiomiomatosis y angiomiolipomas, sin otras características, no es suficiente para el diagnóstico definitivo.

La detección de una variante patogénica en los genes TSC1 o TSC2 en ADN de tejido sano puede confirmar el diagnóstico de complejo de esclerosis tuberosa, pero no se considera un criterio diagnóstico principal porque del 10 al 25% de los pacientes con complejo de esclerosis tuberosa no muestran mutaciones detectables.^{2,14} En este estudio, el diagnóstico definitivo de la enfermedad se estableció de forma clínica a partir de la identificación de dos criterios mayores.

Los hallazgos dermatológicos representan una de las principales manifestaciones del complejo de esclerosis tuberosa, con incidencia del 90% y, junto con las crisis convulsivas, son los motivos más frecuentes de consulta médica.^{2,4,6,8} En nuestra cohorte, toda la población evaluada tuvo afección cutánea porque el estudio se hizo en un servicio de dermatología.

La aparición de las lesiones dermatológicas sobreviene de forma variable y progresiva con el tiempo, con manifestaciones que surgen en la infancia o adolescencia. Inicialmente son sutiles y difíciles de identificar y se vuelven más

evidentes con la edad.^{8,12,15} En este estudio, la prevalencia de las manifestaciones cutáneas coincide con una edad promedio de 28 años.

Los angiofibromas son lesiones hamartomatosas benignas de color rosado a marrón rojizo (**Figura 1A**) que afectan a alrededor del 75-90% de los pacientes con el complejo de esclerosis tuberosa. La edad promedio de aparición es entre 2 y 5 años, con aumento de tamaño y frecuencia con la edad, principalmente en la pubertad.^{6,8} Todos los pacientes de este estudio padecían angiofibromas. La mayor parte afecta la región centrofacial (alrededor de la nariz y las mejillas).¹⁶ Su localización anatómica es consistente con la descrita en la bibliografía.

Los fibromas ungueales son neoformaciones color carne o rojizos (**Figura 1B**) con prevalencia del 50% y mayor frecuencia en mujeres.^{12,17} Surgen entre los 12 y 14 años, con aumento gradual de su incidencia con el tiempo. Afectan, especialmente, la región periungueal de los dedos de los pies.^{4,17,18,19} En la serie, se reportaron en el 75% de los pacientes, de los que el 87% eran

mujeres. La distribución topográfica fue similar a la descrita en otros estudios.

La placa de chagrin es un nevo de tejido conectivo de color piel a rosado (**Figura 1C**), que se observa en el 21-83% de los pacientes, con aparición durante la primera infancia.^{7,20,21} En la cohorte la incidencia coincidió con las cifras reportadas. La región lumbosacra es la localización más frecuente de manifestación y casi una tercera parte de las placas se distribuyen en la parte superior de la espalda, la espalda media, los glúteos, los muslos y otras áreas.²⁰ En todos los casos se identificó el tronco como el sitio de localización.

Las máculas hipomelanóticas (**Figura 1D**) son el primer y más frecuente hallazgo cutáneo, afecta al 90% de los niños de entre 0 y 9 años, con diferentes morfologías, como hoja de fresno, huella digital y confeti, con distribución asimétrica.^{20,22} En la adultez, las manchas en hoja de fresno tienden a desaparecer, mientras que las tipo confeti persisten y pueden asemejarse a la leucodermia guttata.^{8,15} Estos cambios, junto con la variabilidad morfológica de las lesiones, pueden haber influido en su baja detección y menor prevalencia reportada.

Más del 90% de los pacientes con complejo de esclerosis tuberosa tienen manifestaciones neurológicas, neuropsiquiátricas o ambas.²³ En el cerebro sobrevienen crecimientos cerebrales anormales: tubérculos corticales múltiples, líneas de migración radial, nódulos subependimarios y astrocitoma de células gigantes.^{1,24}

La epilepsia es la afección neurológica más común del complejo de esclerosis tuberosa, afecta entre un 80 y 90% de los pacientes, y se asocia con tubérculos corticales. Las crisis convulsivas suelen iniciar en los primeros tres años de vida y son el motivo que con mayor frecuencia conduce al diagnóstico del síndrome.^{1,5}

Los pacientes con el complejo de esclerosis tuberosa tienen más riesgo de padecer trastornos neuropsiquiátricos: retraso mental en un 50-60%, autismo en el 40-65%, déficit de atención e hiperactividad en el 30-40%, entre otros.²⁴

Entre las manifestaciones sistémicas del complejo de esclerosis tuberosa, en los riñones, los angiomiolipomas afectan al 80% de los pacientes, junto con quistes renales y, raramente, carcinoma de células renales. En los pulmones, la linfangioleiomiomatosis afecta al 40% de los



Figura 1. Manifestaciones dermatológicas del complejo de esclerosis tuberosa. **A.** Placa cefálica y angiofibromas faciales (1 y 2). **B.** Fibromas ungueales en el pie. **C.** Placa de chagrin localizada en la región lumbosacra. **D.** Mácula hipomelanótica en un paciente pediátrico.

pacientes. En el corazón, el rabdomioma es el tumor más común, afecta al 75-80% desde la etapa fetal. En los ojos, se observan hamartomas retinianos bilaterales en el 30-50% de los casos, así como parches acromáticos. Por último, en el hígado hay alteraciones hepáticas, como leucemia mieloide aguda hepática y quistes, y en el páncreas se reportan tumores neuroendocrinos que, por lo general, son poco frecuentes.^{1,4}

CONCLUSIONES

Destaca la importancia de una evaluación dermatológica precisa para el diagnóstico temprano del complejo de esclerosis tuberosa porque las manifestaciones dermatológicas son el hallazgo más frecuente observado en los pacientes con esta enfermedad. Cuatro manifestaciones cutáneas forman parte de los criterios mayores: máculas hipomelanóticas, angiofibromas faciales, fibromas ungueales y placa de chagrin y un criterio menor (lesiones en confeti). Es importante considerar las alteraciones neuropsiquiátricas, renales, oculares, cardíacas y pulmonares para ofrecer una evaluación integral, así como un diagnóstico y manejo oportunos. Hacemos un llamado a expandir la investigación del complejo de esclerosis tuberosa en México con el objetivo de conocer variables epidemiológicas y clínicas de la enfermedad porque la información disponible es limitada.

REFERENCIAS

- Martin KR, Zhou W, Bowman MJ, et al. The genomic landscape of tuberous sclerosis complex. *Nat Commun* 2017; 8: 15816. <https://doi.org/10.1038/ncomms1581>
- Northrup H, Krueger DA; 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): 243-254. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001>
- Zöllner JP, Franz DN, Hertzberg C, et al. A systematic review on the burden of illness in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC). *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15 (1): 23. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1258-3>
- Portocarrero, Larissa Karine Leite et al. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *Anais Bras Dermatol* 2018; 93 (3): 323-331. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186972>
- Luo C, Ye WR, Shi W, et al. Perfect match: mTOR inhibitors and tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17 (1): 106. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02266-0>
- Boggarapu S, Roberds SL, Nakagawa J, et al. Characterization and management of facial angiofibroma related to tuberous sclerosis complex in the United States: retrospective analysis of the natural history database. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17: 355. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02496-2>
- Olvera-Rodríguez V, Barrera Garibay AC, Domínguez-Cherit J. Giant Koenen tumors as the presenting and only clinical sign of tuberous sclerosis complex in a 56-year-old man and its surgical management. *Skin Appendage Disord* 2022; 8 (6): 492-496. <https://doi.org/10.1159/000524858>
- Cardis M, Carver DeKlotz C. Cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex and the paediatrician's role. *Arch Dis Childhood* 2017; 102 (9): 858-863. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-312001>
- Dulamea AO, Arbune AA, Anghel D, Boscaiu V, et al. Neurological and dermatological manifestations of tuberous sclerosis complex: Report from a Romanian tertiary hospital cohort. *J Clin Med* 2023; 12: 6550. <https://doi.org/10.3390/jcm12206550>
- Islam MP, Panteliadis CP, Curatolo P. Tuberous sclerosis (Bourneville disease). In: Panteliadis CP, Benjamin R, Hagel C, editors. *Neurocutan Dis* 2022. https://doi.org/10.1007/978-3-030-87893-1_27
- Brigo F, Lattanzi S, Trinka E, et al. First descriptions of tuberous sclerosis by Désiré-Magloire Bourneville (1840-1909). *Neuropathology* 2018; 38 (6): 577-582. <https://doi.org/10.1111/neup.1251>
- Ortega-Quijano D, Pérez-García B, Vañó-Galván S. Tuberous sclerosis complex presenting as periungual fibromas and seizures in a 52-year-old woman. *CMAJ* 2020; 192 (26): E731. <https://doi.org/10.1503/cmaj.190449>
- Nabbout, Rima et al. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open* 2018; 4 (1): 73-84. <https://doi.org/10.1002/epi4.12286>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011>
- Wataya-Kaneda M, et al. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PloS One* 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063910>
- Macri A, Kwan E, Tanner LS. Cutaneous angiofibroma. StatPearls, StatPearls Publishing, 2024.
- Viswanath V, Gupte JD, Prabhu N, et al. Multiple Koenen tumors, a rare entity: Combination treatment with

- 1% topical sirolimus electrofulguration and excision. *Skin Appendage Disord* 2021; 7 (1): 66-70. <https://doi.org/10.1159/000511743>
18. Devi B, Dash M, Behera B, Puhan MR. Multiple Koenen tumors: an uncommon presentation. *Indian J Dermatol* 2011; 56 (6): 773-775. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.91855>
 19. Çiğdem Oba M, Kebser T, Sar M, Serdaroglu S. Dermoscopic findings in a case of multiple subungual fibromas. *Acta Dermatovenereologica Alp Pannonica Adriat* 2021; 30 (1): 35-37.
 20. Bongiorno MA, Nathan N, Oyerinde O, et al. Clinical characteristics of connective tissue nevi in tuberous sclerosis complex with special emphasis on shagreen patches. *JAMA Dermatol* 2017; 153 (7): 660-665. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.0298>
 21. Cascarino M, Leclerc-Mercier S. Histological patterns of skin lesions in tuberous sclerosis complex: A panorama. *Dermatopathology (Basel)* 2021; 8 (3): 236-252. <https://doi.org/10.3390/dermatopathology8030029>
 22. Takahashi A, Hattori S, Sakai E, et al. Distribution of hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2022; 87 (1): 237-240. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.07.071>
 23. Mammadova D, Vecko J, Hofmann M, et al. A single-center observational study on long-term neurodevelopmental outcomes in children with tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18 (1): 349. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02959-0>
 24. Ruppe V, Dilsiz P, Shoshkes C, Carlson C, et al. Developmental brain abnormalities in tuberous sclerosis complex: a comparative tissue analysis of cortical tubers and perituberal cortex. *Epilepsia* 2014; 55 (4): 539-50. <https://doi.org/10.1111/epi.12545>

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

