

## COMPLEXUL SCLEROZEI TUBEROASE

MIHAELA ANCA POPESCU, MĂDĂLINA GEANTĂ, MARIA-MAGDALENA MÎINEA

București

### Rezumat

Definită pentru prima oară ca entitate clinică distinctă la începutul secolului 19 și descrisă prin termenul epiloia (care indică elementele triadei clinice diagnostice – epilepsie, retard mintal, adenoame sebacee), scleroza tuberoasă este amintită din ce în ce mai frecvent sub denumirea de “complexul sclerozei tuberoase”. Boala prezintă transmitere autozomal dominantă, însă până la 70 la suta dintre cazuri pot apărea ca rezultat al unor mutații spontane.

În acest articol relatăm cazul unui pacient de sex masculin, în vârstă de 10 ani, care prezintă atât manifestări cutanate (angiofibroame, pete acromice, pata shagreen, fibroame moluscum, moluscum pendulum) cât și afectare sistemică în cadrul sclerozei tuberoase.

**Cuvinte cheie:** scleroza tuberoasă, angiofibrom, pata shagreen.

### Summary

First defined as a distinct clinical entity early in the 19th century, and described by the word epiloia (which indicates the diagnostic triad consisting of epilepsy, low intelligence and adenoma sebaceum), tuberous sclerosis is nowadays frequently referred to as the tuberous sclerosis complex (TSC). The disease has autosomal dominant inheritance, but up to 70 percent of the cases may appear due to spontaneous mutations.

In our article, we report the case of a ten year-old male, who's clinical examination revealed several cutaneous features consistent with the diagnosis of TSC, such as angiofibromas, hypomelanotic macules, the shagreen patch, fibromatous plaques, pedunculated fibromas as well as systemic involvement.

**Keywords:** tuberous sclerosis, angiofibroma, shagreen patch.

DermatoVenerol. (Buc.), 52: 161-166

### Introducere

Scleroza tuberoasă Bourneville (complexul sclerozei tuberoase, epiloia, boala Bourneville, maladia Pringle, hamartomatoza sistemică multiplă ereditară, neurinomatoza centralis etc) este o afecțiune genetică, ce face parte din grupul facomatozelor și presupune manifestări cutanate (cel mai frecvent angiofibroame faciale) asociate cu tulburări neurologice, oculare, osoase și viscerale. Triada descrisă clasic cuprinde: leziuni cutanate, epilepsie (convulsii) și deficiențe mintale.

### Caz clinic

Prezentăm cazul pacientului B.A., de sex masculin, în vârstă de 10 ani, provenind din mediu rural, cu antecedente personale patologice de multiple episoade de infecții acute de căi respiratorii superioare, fără istoric familial pozitiv pentru scleroza tuberoasă, provenind dintr-o sarcină fiziologică finalizată printr-o naștere eutocică, la termen, cu greutatea la naștere 2900 g și scorul APGAR 9.

Anamnestic, debutul afecțiunii actuale se plasează în jurul vârstei de 2 ani când părinții au

\* București.



Fig. 1



Fig. 2

sesizat primele leziuni cutanate, iar diagnosticul cert de Scleroză Tuberoasă Bourneville este stabilit la vârsta de 3 ani.

Examenul clinic obiectiv evidențiază următoarele manifestări cutanate:

- numeroase angiofibroame faciale dispuse simetric, cu tendința de aglomerare la nivelul aripilor nazale și mentonier (leziuni eritemato-papuloase, ferme, cu suprafața netedă și volum inegal) (Fig. 1, 2 și 3);



Fig. 3



Fig. 4

- fibroame moluscum situate frontal și periocular (plăci proeminente gălbui, cu suprafața neregulată, elastice) (Fig. 4);
- Moluscum pendulum (situate cervical anterior și laterocervical) (Fig. 1);
- Numeroase (>15) pete acromice localizate în special pe trunchi, dar și la nivelul membrelor, cu dimensiuni variabile (0,5/0,5 cm => 2/4 cm) (Fig. 5);
- Pata "Shagreen" localizată lombosacral, cu dimensiunea de 3/4 cm (Fig. 5).



Fig. 5

Un alt element patologic identificat cu ocazia examenului clinic a fost prezența de numeroase carii dentare.

Explorările paraclinice efectuate identifică multiple manifestări extracutanate ale bolii: **neurologice** (tremor fin al membrilor superioare accentuat de stres; calcificări intracraniene observate radiologic; hamartoame multiple supratentoriale: cortico-subcorticale, subependi-

male și în zona coronei radiata și o formațiune tumorală posibil malignă situată în zona foramen Monro, ce determină hidrocefalie incipientă; anamnetic, pacientul nu a prezentat niciodată crize comițiale; examenul psihologic arată: dezvoltare cognitivo-motorie corespunzătoare vârstei dar cu deficit de atenție, pe un fond anxios, IQ liminar); **oculare** (scăderea acuității vizuale bilateral, în special de partea dreaptă cu identificarea la fundoscopie a unei formațiuni ovalare, imprecis delimitate, de culoare cenușie, situată pe retina din dreapta, superior de papilă); **cardiace** (ecografia cardiacă: arată o imagine ecogenă situată pe peretele septal al ventriculului drept, cu cinetică sincronă cu cea a septului, asimilată cu un rabdomiom cardiac); **renale** (ecografia abdominală arată numeroase formațiuni hiperecogene fără con de umbră posterior, cu diametre de 2 mm până la 6-7 mm situate în parenchimul renal);

Am prelevat una dintre leziunile eritemato-papuloase descrise anterior, în vederea efectuării examenului histopatologic, care evidențiază proliferare vasculară și fibroblastică sugestive pentru diagnosticul de angiofibrom.

În cazul prezentat, cumulându-se mai mult de 2 criterii majore și cel puțin 2 minore, diagnosticul clinic pozitiv de scleroză tuberoasă Bourneville este cert.



Fig. 6



Fig. 7

Deoarece părinții copilului erau interesați în mod deosebit de ameliorarea aspectului estetic, invalidant social, am încercat inițial electrocauterizarea leziunilor de la nivel facial, care nu a fost posibilă datorită complianței terapeutice extrem de scăzute, motiv pentru care am optat pentru crioterapie.

Pentru pacientul nostru, prognosticul vital e influențat în special de prezența formațiunii înlocuitoare de spațiu de la nivel cerebral și de numărul mare al determinărilor renale, dar și de prezența afectării cardiace.

Prognosticul funcțional este grevat de prezența tulburărilor psihocomportamentale asociate unui IQ liminar și de afectarea oculară bilaterală. Prognosticul estetic depinde în mare măsură de ameliorarea complianței pacientului la tratament.

## Discuții

Scleroza Tuberoasă Bourneville este o maladie cu transmitere autozomal dominantă, cu penetranță înaltă, dar incompletă. Prevalența este de 5-7 cazuri la 100.000 de locuitori. Nu s-a observat o predominanță legată de sex sau rasă.

Incidența variază între 1/6.000 și 1/30.000 de nașteri. Aproximativ o treime dintre cazuri sunt moștenite, restul survin în urma unor mutații genetice spontane.

Studiile cu RFLP în anumite pedigriuri au localizat gena mutantă pe cromozomul 9 (TSC1, ce intervine în sinteza hamartinei) și în alte pedigriuri pe cromozomul 16 (TSC2, cu rol în sinteza tuberinei). Tuberina și hamartina răspund de reglarea creșterii numărului și dimensiunilor celulare, mutațiile TSC1 și TSC2 determinând apariția hamartoamelor caracteristice.

Debutul bolii este în general situat în copilărie, dar diagnosticarea după vârsta de 20 de ani nu este neobișnuită. Frecvent, primele semne ale bolii sunt manifestările cutanate, în special petele acromice sau hipopigmentate.

Sindromul clasic constă în triada epilepsie, retard mintal și angiofibroame faciale.

Tabloul clinic al bolii poate varia de la forme fruste, cu simptomatologie minimă, până la forme cu atingere cutanată și pluriorganică.

**Manifestările cutanate** apar la 70-80% dintre cazuri și pot consta în:

Angiofibroame (papule de dimensiuni variabile – 1-4 mm, în general în număr mare, de consistență fermă, situate simetric în șanțul nazogenian, mentonier, perioral, la nivelul obrazilor și frunții etc). În funcție de culoare, ele pot fi de trei tipuri: tipul Balzer-Menetrier (de culoare albă, sebacee), tipul Pringle (culoare roșie, vasculare), tipul Hallopeau-Leredde (culoare brună, dure).

Molluscum pendulum (localizate cervical, axilar, toracal posterior).

Fibroame moluscum (plăci neregulate, groase, elastice, de nuanță gălbuie, cu suprafața neregulată).

Macule acromice/hipocromice (localizate pe trunchi și membre; sunt de 3 tipuri: poligonale, în formă de frunză de frasin, în confetti; pot fi evidențiate ușor cu lampa Wood, în multe din cazuri încă de la naștere, facilitând un diagnostic precoce – mai mult de trei macule prezente la naștere trebuie să ridice suspiciunea de scleroză tuberoasă).

Pata cutanată de tip „shagreen” (placă ușor elevată, cu o tentă gălbuie, cu suprafața granulară, aspră la palpare, asemănătoare cu pielea tăbăcită, având până la 10 cm în diametru, localizată în special în regiunea lombosacrată).

Tumorete Koenen (formațiuni ovalare, de consistență fermă, de dimensiunea unui bob de grâu, care apar periungțial și/sau subungțial, de regulă după pubertate).

Noduli fibroși la nivelul mucoasei bucale.

Alte manifestări cutanate: petele tip „cafe au lait”, polioza, albinismul parțial.

**Manifestările extracutanate** pot fi reprezentate de:

- Manifestări neurologice: crizele epileptice (cu debut frecvent în primul an de viață, înaintea apariției leziunilor cutanate tipice, eventual asociind pete acromice), deficiențe mintale de grad variabil, până la retard mintal sever, sindromul West, tumori – tumora subependimară cu celule gigante (cel mai frecvent de tip astrocitom), noduli calcificați sau scleroza difuză a encefalului.
- Manifestări oculare: hamartoame retiniene sau de nerv optic, zone depigmentate retiniene, gliome, astrocitoame, edem papilar.

- Manifestări cardiace – rbdomioame (în special pe pereții ventriculari și pe sept), care pot fi evidențiate ecografic.
- Manifestări renale – chisturi renale, angiomiolipoame renale (multiple și bilaterale). Foarte rar poate apărea carcinomul renal.
- Manifestări osoase: aspect pagetoid al oaselor craniene, hiperostoze, imagini radiologice pseudochistice la nivelul mâinilor.
- Manifestări pulmonare – chisturi pulmonare, limfangiomatoza pulmonară.

Aspectele histopatologice în boala Bourneville variază în funcție de leziunea biopsiată: pot fi evidențiate fibroză dermică, dilatații vasculare, celule gigant multinucleare în cazul angiofibromului; benzi groase de colagen și un derm sclerotic pentru pata shagreen; melanocite cu cantitate redusă de pigment melanic, dar în număr normal în cazul petelor acromice.

Diagnosticul pozitiv de scleroză tuberoasă Bourneville se susține în prezența a 2 criterii majore sau a unui criteriu major asociat cu două minore (Tabelul 1).

Diagnosticul diferențial trebuie realizat în primul rând în cadrul grupului de facomatoze, cu: neurofibromatoza (NF1 și NF2) și sindromul von Hippel-Lindau.

Diagnosticul diferențial al manifestărilor cutanate se face pentru maculele hipopigmentate

cu cele din vitiligo, nevus anemicus, nevus depigmentus; pentru angiofibroamele faciale cu leziunile din acneea vulgară, acneea rozacee, cu trichoepitelioamele multiple; pentru pata shagreen cu alți nevi de țesut conjunctiv; pentru fibroamele unghiale cu fibroamele unghiale traumatiche, verruca vulgaris, fibromatoza digitală infantilă.

Este important de realizat diagnosticul diferențial al diverselor atingeri organice cu manifestări izolate la nivelul locațiilor respective: pentru manifestările nervoase, cu alte tumori ale substanței cerebrale; pentru determinările renale cu chistele renale simple, angiomiolipoamele izolate; pentru manifestările pulmonare cu limfangiomatoza izolată; pentru manifestările cardiace cu rbdomioamele cardiace izolate.

Atitudinea terapeutică este individualizată în funcție de localizarea leziunii vizate:

Pentru determinările de la nivelul sistemului nervos central, se optează pentru îndepărtarea chirurgicală în caz de creștere documentată sau prezența simptomelor.

În spasmul infantil de primă linie este Vigabatrin, dar se poate opta și pentru alte anticonvulsivante.

Crizele epileptice pot fi rezistente la politerapia cu anticonvulsivante, uneori fiind necesară intervenția neurochirurgicală.

Pentru angiomiolipoamele cu diametrul de peste 4 cm (care prezintă risc maxim de

Tabelul 1

CRITERII MAJORE	CRITERII MINORE
Adenoame/Angiofibroame faciale sau ale frunții	Multiple cavități de smalț dentar
Fibroame nontraumatice unghiale sau perunghiale	Hamartoame rectale
Cel puțin trei macule acromice/hipomelanice	Chisturi osoase
Pete "shagreen" (nevi ai țesutului conjunctiv)	Extensia radială a substanței albe cerebrale
Multiple hamartoame retiniene	Fibroame gingivale
Scleroza difuză a encefalului (in tuber cinereum)	Hamartoame non-renale
Noduli subependimali	Pată acromică retiniană
Astrocitoame cu celule-gigant subependimale	Leziuni cutanate în "confetti"
Rbdomioame cardiace	Multiple chisturi renale
Limfangiomatoză	
Angiomiolipoame renale	

hemoragie) este recomandată embolizarea arterei renale sau intervenția chirurgicală.

Excizia chirurgicală este de ales în cazul tumorilor cardiace numai dacă ele sunt simptomatice.

Pentru leziunile cutanate, opțiunile terapeutice sunt numeroase: angiofibroamele faciale pot fi obiectul dermabraziei, laser-terapiei, electrocauterizării; tumorele Koene se pot preta la excizie chirurgicală, electrocauterizare.

Prognosticul în scleroza tuberoasă Bourneville este relativ bun în formele ușoare și rezervat în formele grave cu leziuni mari, cerebrale și viscerale.

Prognosticul vital este apreciat în funcție de severitatea manifestărilor neurologice, renale și cardiace.

Prognosticul funcțional este determinat de prezența sau absența deficitelor mintale și de severitatea afectării oculare (rar se poate ajunge la pierderea vederii).

Prognosticul estetic depinde de gradul de extensie al leziunilor dermatologice.

## Concluzii

Nu trebuie scăpat din vedere faptul că leziunile cutanate pot fi (precum în cazul prezentat) primul semn al bolii facilitând un diagnostic precoce. Pacienții care se prezintă la medicul dermatolog cu leziuni patognomonice pentru scleroza tuberoasă, trebuie să parcurgă un algoritm de investigare ce cuprinde: examenul cu lampa Wood, radiografie de craniu, CT/IRM cerebral, ecografie renală, examen oftalmologic, electrocardiografie și ecocardiografie, EEG, examen psihologic.

Odată ce diagnosticul cert a fost stabilit, monitorizarea periodică va fi individualizată în

funcție de determinările identificate la consultul inițial.

Testarea prenatală este utilă îndeosebi în cazul sarcinilor cu un risc crescut: diagnosticul prenatal poate fi pus fie prin analiza ADN-ului fetal (oportună dacă unul dintre părinți prezintă ST sau cuplul a procreat un copil afectat), fie prin studii imagistice (ecografie, IRM). Decizia procreerii aparține părinților, care trebuie să aibă în vedere penetranța ridicată a bolii.

Intrat în redacție: 3.9.2007

## Bibliografie

1. Bucur Gh., Opris D.A. – Boli Dermatologice. Enciclopedie, Ed. Medicală Națională, București, 2002, 674-676.
2. Fitzpatrick TB, Szabo G, Hori Y, et al. White leaf shaped macules. Earliest visible sign of tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 1968; 98: 1-6. [PUBMED]
3. Roach E.S., Gomez M.R., Northrup H. – Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998 Dec; 13 (12): 624-8.
4. Monaghan H.P, Krafchik B.R., MacGregor D.L., et al. – Tuberous sclerosis complex in children. *Am J Dis Child* 1981;135:912-7. As quoted in *Dermatology clinics*. Alpher J.C., ed. Genodermatoses. Philadelphia: W.B. Saunders, 1987; Vol. 5: 205.
5. Krishnan S., Yesudian D.P., Jayaraman M., Jan. Tuberous sclerosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1996; 62: 239-241
6. Roach E S., DiMario F.J., Kandt R.S. et al. – Tuberous sclerosis consensus conference: recommendations for diagnostic evaluation. *J Child Neurol* 1999 Jun; 14 (6): 401-7.
7. Cassidy S.B. – Tuberous sclerosis in children: Diagnosis and course. *Comp Ther* 1984;10:43-51. As quoted in *Dermatology clinics*. Alpher J.C., ed. Genodermatoses. Philadelphia: WB Saunders, 1987; Vol. 5: 205.

Adresa de corespondență: Mihaela Anca Popescu  
Spitalul Clinic de Dermato-Venerologie „Prof. Dr. Scarlat Longhin”, București  
Calea Șerban Vodă nr. 216