

# Esclerosis tuberosa y manifestaciones orales. Caso clínico

José López López <sup>(1)</sup>, Eugenia Rodríguez de Rivera Campillo <sup>(2)</sup>, M<sup>a</sup> Sueli Marques Soares <sup>(3)</sup>, Fernando Finestres Zubeldia <sup>(2)</sup>, Eduardo Chimenos Küstner <sup>(1)</sup>, Xavier Roselló Llabrés <sup>(2)</sup>

(1) Profesor titular de Medicina Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona

(2) Profesor asociado de Medicina Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona. España

(3) Profesora de la Universidad de Paraíba (Brasil) y colaboradora en la Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona

## Correspondencia:

Dr. José López López

C/ Marina 291, sobreático

08025 - Barcelona

E-mail: 18575jill@comb.es

Recibido: 19-07-2002 Aceptado: 1-06-2003

López-López J, Rodríguez de Rivera Campillo E, Marques-Soares M S, Finestres-Zubeldia F, Chimenos Küstner E, Roselló-Llabrés X. Esclerosis tuberosa y manifestaciones orales. Caso clínico. Med Oral 2004;9:216-23.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

## RESUMEN

La esclerosis tuberosa (ET) es una anomalía congénita del desarrollo embrionario que se transmite de forma autosómica dominante y tiene diferentes formas de expresión clínica. Se clasifica dentro de las denominadas facomatosis (phakos “mancha” y oma “tumor”), que son anomalías del desarrollo, susceptibles de originar tumores y/o hamartomas del sistema nervioso. Es importante destacar que las lesiones del sistema nervioso se acompañan, prácticamente siempre, de anomalías cutáneas. En este trabajo presentamos el caso de una paciente de 55 años de edad, diagnosticada desde hace años de esclerosis tuberosa, que cursa con lesiones intraorales compatibles clínicamente con fibromas. Estas lesiones de aspecto fibromatoso se presentan sobre todo en el labio inferior y en ambas mucosas yugales, localización poco referenciada para esta manifestación en la enfermedad de base que nos ocupa. La anatomía patológica sugiere lesiones compatibles con angiomiolipoma.

También repasamos los datos referentes a la ET, se describen las implicaciones orales de la misma y en base al resultado histopatológico obtenido se revisa el significado del término angiomiolipoma.

**Palabras clave:** Esclerosis tuberosa, angiomiolipoma, fibromas

## INTRODUCCION

La esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville o enfermedad de Bourneville-Pringle, ICD-DA 759.5) (ET) es una anomalía congénita del desarrollo embrionario; se transmite de forma autosómica dominante, con alta pero incompleta penetrabilidad, y tiene diferentes formas de expresión clínica. Se clasifica dentro de las denominadas facomatosis (1). Las

facomatosis (phakos “mancha” y oma “tumor”), término acuñado por Van der Hoeve en 1923, son anomalías del desarrollo, genéticamente determinadas, con un potencial evolutivo variable, susceptibles de originar tumores y/o hamartomas del sistema nervioso. Es importante destacar que las lesiones del sistema nervioso se acompañan, prácticamente siempre, de anomalías cutáneas; de ahí otras denominaciones como: síndromes neurocutáneos, displasias neuroectodérmicas o neurocrinopatías.

La tríada clásica descrita por Vogt en 1908 comprende epilepsia, retraso mental y angiofibromas faciales (corresponden a telangiectasias o pequeños nódulos amarillos, con frecuencia distribuidos alrededor de nariz, mejilla y mentón y frecuentemente en forma de alas de mariposa) (2-5). Otros autores clásicos que han contribuido al desarrollo de los criterios iniciales de la entidad son Von Recklinghausen (la definió en 1863), Bourneville y Pringle (6).

El grado de incidencia de la entidad es variable según los autores; por una parte, debido a las diferentes manifestaciones clínicas que presenta, y, por otra, dada la diferente penetrabilidad genética (cifrada en un 50-60%). Así, mientras ciertos autores mencionan como fiables 1:100.000 individuos (1), otros barajan cifras de 1:5-15.000 habitantes (7).

En la actualidad la tríada clásica se halla en menos de un tercio de los pacientes y hasta en un 6% de los casos no se presenta ninguno de esos síntomas. Hoy se aceptan unos criterios diagnósticos recogidos en la tabla 1, que se agrupan en función de criterios definitivos y de presunción (1,8,9). También sigue siendo válida la recomendación hecha por Marshall en 1959, quien sugiere que debemos sospechar la entidad cuando nos encontremos frente a un paciente que presenta crisis epilépticas asociadas a alteraciones cutáneas o a demencia progresiva (10).

|  |
|--|
| <p>Uno de los siguientes signos es suficiente para establecer el diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Tuberosidades corticales</li> <li>-Nódulos subependimarios</li> <li>-Facomas retinianos múltiples</li> <li>-Angiofibromas faciales («adenomas sebáceos» de Pringle)</li> <li>-Fibromas periungueales o tumores de Koenen (los dos primeros precisan confirmación histológica, ya que su aspecto por neuroimagen admite un diagnóstico diferencial con otros procesos que podrían conducir a confusión)</li> </ul>  |
| <p>Por lo menos dos de los siguientes signos son necesarios para establecer el diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Espasmos infantiles con hipsarritmia (síndrome de West)</li> <li>-Manchas acrómicas</li> <li>-Zonas cutáneas en «piel de naranja»</li> <li>-Facoma retiniano único</li> <li>-Aspectos de neuroimagen (por TC y RM) indicativos: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Nódulos subependimarios</li> <li>-Tuberosidades corticales</li> <li>-Heterotopias subcorticales</li> <li>-Tumores renales múltiples</li> <li>-Rabdomioma cardíaco</li> </ul> </li> </ul> |

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos en la esclerosis tuberosa. Tomado de (1)

## ETIOPATOGENIA

Aunque la etiología es desconocida, parece ser que el mecanismo que propicia el desarrollo de la enfermedad obedece a una alteración en las moléculas de adhesión celular (CAM). Algunos trabajos determinan que las moléculas de adhesión celular neurológicas (NCAM), cuyo locus genético se localiza en la región 11q23, podrían ser las responsables de la alteración tisular presente en la ET. Para otros autores esta alteración podría ser debida a un gen mutante localizado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q34) (TSC1) o 16 (16p13.3) (TSC2) (1,5,11).

## MANIFESTACIONES CLINICAS

La enfermedad suele diagnosticarse en los primeros años de vida, debido a la presencia de cuadros epilépticos o al deterioro en el sistema locomotor, que obliga a la búsqueda de manchas en la piel. En otras ocasiones el diagnóstico llega más tarde, al evidenciarse cuadros comiciales, calcificaciones intracraneales o aparición de “adenomas sebáceos” faciales. Hasta en un tercio de los casos pueden presentarse de forma paucisintomática o asintomática, de manera que el reconocimiento de cuadros en los progenitores puede ser importante para el diagnóstico y el posterior consejo genético sobre la enfermedad (1). De ahí la importancia de conocer sus diferentes manifestaciones clínicas (1,4,12,13).

### 1) ASPECTOS NEUROLÓGICOS

Si bien la epilepsia y los trastornos mentales son característicos, hasta un tercio de los pacientes pueden no presentar ningún trastorno neuropsíquico, especialmente en los diagnósticos tardíos. La epilepsia se presenta en el 80-90% de los casos, suele aparecer antes del 2º año de vida y acostumbra a ser el motivo de consulta. Es más grave cuanto más precoz se presenta y suele cursar en forma de síndrome de West, o de Lennox-Gastaut. Orientan hacia el diagnóstico de esta entidad los cuadros epilépticos asociados a manchas acrómicas. Recordemos que si la epilepsia es de difícil control implicará indefectiblemente retraso mental (1).

Los trastornos mentales se presentan en un porcentaje variable (60-80%) y pueden cursar con trastornos del comportamiento y del carácter, pero sobre todo con alteraciones psicóticas. El

autismo es extremadamente elevado en algunas series. La hipertensión intracraneal se evidencia en ocasiones debida, mayoritariamente, a un tumor benigno (1,5)

### 2) MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Las manifestaciones cutáneas son de relevante importancia en el diagnóstico de esta entidad, sobre todo si se asocian a cuadros neurológicos. Las manchas hipocrómicas o acrómicas son máculas blancas, en forma de hoja lanceolada (leafshaped macules).

Los angiofibromas faciales son denominados erróneamente adenomas sebáceos “de Pringle”, dado que las glándulas sebáceas sólo participan pasivamente en la lesión. Son pequeños tumores redondeados, incrustados en la dermis, de tamaño entre cabeza de alfiler y guisante, de color rojizo, y que acostumbran a disponerse simétricamente en alas de mariposa (surcos nasogenianos) en torno a la nariz, las mejillas y el mentón (1).

El aspecto de “piel de naranja” se refiere a zonas de la piel, generalmente dorsal o lumbar, con superficie irregular comparable a la piel de la naranja. Los tumores de Koenen o angiofibromas ungueales, que se localizan en las manos y los pies, pueden ser sub o periungueales. Desde el punto de vista histológico son hamartomas, con hiperqueratosis, proliferación vascular y colágeno (1).

### 3) OTRAS

A nivel ocular se pueden observar hamartomas retinianos, en ocasiones en una fundoscopia de rutina (1,5). Entre las manifestaciones viscerales la más típica la constituyen los angiomiolipomas renales. Suelen ser múltiples y bilaterales y asociarse a quistes. Son responsables, junto con los cuadros epilépticos, las manifestaciones pulmonares, vasculares o cardíacas, del mal pronóstico de la enfermedad (1,14).

La participación cardíaca suele ser el rabdomioma, que habitualmente se diagnostica en la autopsia. La manifestación pulmonar más prevalente suele ser la poliquistosis, más o menos extensa. Las lesiones óseas suelen ser geodas de 1 a 3 mm, pseudoquisticas, metacarpianas y metatarsianas o falángicas, o bien zonas de hiperostosis. Entre las manifestaciones vasculares pueden hallarse displasias de las paredes vasculares y en el cerebro se han descrito aneurismas, a veces responsables de hemorragias subaracnoideas o aneurismas gigantes, que pueden calcificarse (1,3,5)

### 4) MANIFESTACIONES ORALES

Las lesiones orales en la ET tienen especial trascendencia, dado que hasta un 15% de los pacientes las pueden presentar (15). Estas lesiones son recogidas en las primeras series sobre la enfermedad, sobre todo en su manifestación más frecuente que es la de “placas fibrosas” de localización en encía, labios y lengua (6,16). En la actualidad la mayor parte de autores agrupan las lesiones orales, de diferente incidencia para unos y otros, en varios grupos: lesiones dentales, lesiones mucosas, lesiones esqueléticas y otras lesiones (4,6,17-19).

#### 4.1. Alteraciones dentales.

La hipoplasia del esmalte en forma de hoyos o depresiones es muy significativa en esta entidad, incluso más que en otros trastornos mentales, como la parálisis cerebral el síndrome de Down o la fenilcetonuria (17). Se citan cifras de prevalencia altas (40-

60%) e incluso Mlynarczyk, en un trabajo sobre 50 pacientes. El cita una media de 90% para todo el grupo, con variaciones del 76-100%, dependiendo del intervalo de edad considerado (19).

#### 4.2. Lesiones mucosas.

Se describe de forma clásica la presencia de nódulos mucosos (escasos o en abundancia). La prevalencia de las lesiones se calcula alrededor del 11-15% (6,15), aunque Lygidakis, en un estudio sobre 39 pacientes, cita una prevalencia del 56% (20). La lesión consiste en nódulos angiofibrosos rojo-amarillentos o del color de la mucosa y de tamaño variable. Se presentan preferentemente en la porción más anterior de la encía, pero no deben descartarse en los labios, mejilla, lengua y paladar. Estos nódulos [nódulos fibrosos gingivales o nódulos gingivales como describe Giunta (21)], desde el punto de vista histológico, corresponden a tejido normal semejante a encía, con escaso epitelio escamoso paraqueratótico, con capas densas de fibras conectivas y con diferentes grados de interdigitación. Estos nódulos fibrosos deben diferenciarse desde el punto de vista clínico-patológico de: fibromas, papilomas, hiperplasia epitelial focal, hamartomas, quistes gingivales y exóstosis (21,22). La hiperplasia gingival ha sido descrita sobre todo relacionada a la terapéutica anticonvulsivante y a la escasa higiene oral (18,23).

#### 4.3. Lesiones esqueléticas.

El paladar hendido, el labio fisurado y la hiperostosis alveolar son descritos con cifras del 45-60%, dependiendo de los autores (16, 18).

#### 4.4. Otras.

Una gran variedad de lesiones han sido descritas asociadas a la enfermedad, destacando: tumor odontogénico calcificado, fibroma desmoplástico, hemangiomas mucosos y/o intraóseos, mixoma odontogénico (4), asimetría facial, úvula bífida, retraso de la erupción y diastemas, entre otras.

## DIAGNOSTICO

La TC (tomografía computarizada) se considera de especial utilidad, dado que permite detectar los depósitos de calcio (de acúmulo predominante en los nódulos subependimarios o sustancia blanca) y por tanto detectar de forma precoz esta anomalía en el SNC. Estas calcificaciones se pueden detectar en los primeros meses de vida e incluso al nacer. Esta misma prueba sirve para detectar los nódulos periventriculares o los astrocitomas subependimarios (presente en el 7-15% de todos los casos). Por el contrario, sólo la RM permite detectar con claridad las tuberosidades corticales. Ambas exploraciones resultan complementarias (24). La RM (resonancia magnética) se ha empleado también para el diagnóstico prenatal de la enfermedad.

## EVOLUCION Y PRONOSTICO

El curso y pronóstico de la entidad dependen del tipo de crisis epilépticas y de la profundidad del deterioro intelectual que presenten los pacientes. Los rabiomiomas cardiacos pueden ocasionar trastornos del ritmo. La enfermedad quística pulmonar puede cursar con neumotórax, hipertensión pulmonar e incluso cor-pulmonale. Los quistes renales pueden desencadenar hipertensión arterial y el angiomiolipoma renal puede cursar

con hematuria, hemorragia retroperitoneal o insuficiencia renal progresiva, constituyendo para muchos autores una de las principales causas de mortalidad (1,5,24).

## TRATAMIENTO

Será el específico de cada una de las diferentes manifestaciones clínicas que el paciente presente. Desde los tratamientos médicos para las crisis epilépticas (ácido valproico, ACTH, clonazepan, fenitoína, fenobarbital o carbamazepina dependiendo del tipo crisis) o para las complicaciones cardiacas (antiarrítmicos, hipotensores, etc.), hasta los quirúrgicos en el caso de los rabiomiomas, tumores subependimarios gigantes o los angiomiolipomas (5,24).

#### Consejo terapéutico

Los miembros de la familia, cuando se detecta un niño con la enfermedad, deben someterse a los siguientes exámenes: a) exploración dermatológica; b) examen del fondo de ojo; c) TC y RM cerebrales y d) ecografía cardiaca y renal. También será necesario averiguar si hay oligofrenia o epilepsia en la familia. Si uno de los padres se encuentra afectado, la posibilidad de transmitir la enfermedad se estima en el 50% (1). Si los padres se encuentran indemnes, la posibilidad de transmitir la enfermedad es escasa, pero no nula. Debería desaconsejarse la procreación, si existe algún hijo con la enfermedad.

## CASO CLINICO

Paciente mujer de 55 años, que acude a la consulta para una revisión bucal. Entre los antecedentes familiares y personales destaca una historia médica compatible con esclerosis tuberosa (calcificaciones compatibles en la TC y angiofibromas faciales). No existen otros antecedentes médicos de interés. La paciente presenta múltiples lesiones faciales, diagnosticadas previamente como "adenomas sebáceos" (Fig. 1). En el examen bucal se aprecian múltiples lesiones, de unos 3-6 mm en diámetro mayor, distribuidas en la mucosa yugal y labial interna (Fig. 2, A y B). Algunas de las lesiones presentaban crecimiento exofítico, sécil y coloración normal de la mucosa; otras eran nódulos, con aspecto compatible con acumulación de material mucoide. La paciente no había consultado anteriormente por dichas lesiones, que resultaban asintomáticas, y que no recordaba desde cuándo las tiene. No presentaba ninguna otra lesión intraoral y existía un avanzado edentulismo, según la paciente por historia de caries tórpidas.

Se realiza un diagnóstico de presunción de fibromatosis múltiple asociada a la enfermedad de base (ET) y se procede a la toma de dos muestras, de mucosa labial interna y mucosa yugal izquierda, para estudio histopatológico. El resultado histológico de ambas lesiones, mediante estudio con hematoxilina-eosina, fue de angiomiolipoma (Fig. 3). Se realizó estudio inmunohistoquímico para HMB-45 y m-actina, resultando ambas negativas.

Dado lo asintomático de las lesiones y el resultado anatomopatológico se le recomendó controles periódicos al igual que hacía con los otros signos de la enfermedad.

## DISCUSION

La relación de los nódulos fibrosos de situación preferente en encía, pero con asiento también en paladar y lengua, entre otros lugares de la mucosa bucal, está recogida en la literatura, en los pacientes con ET (6,15,20-22). No obstante, el aspecto clínico de las lesiones de nuestra paciente puede encuadrarse perfectamente dentro de lo que Giunta (21) describe como nódulos gingivales. La localización nos parecía poco frecuente, dado que la mayor parte de los trabajos, destacando los de Shafer (25) o Giunta (21) los refieren básicamente en una localización gingival. Lygiadakis (20), en su serie de 48 pacientes, con un porcentaje del 56% de fibromatosis oral, encuentra lesiones en encía, en paladar y en lengua, pero no describe ninguna en mucosa yugal o labios.

Desde el punto de vista histológico, las lesiones fibromatosas asociadas a la ET están definidas como tejido normal semejante al de la encía, con escaso epitelio queratinizado y grado variable de fibras de colágeno y de interdigitación papilar, que se pueden etiquetar de pequeños fibromas (22).

El angiomiolipoma, descrito por primera vez por Albrecht, en 1904, y denominado así por Morgan en 1951, se define como un tumor renal, poco frecuente y de origen hamartomatoso. Se considera, en general, un tumor benigno, en el que existe una proliferación de músculo liso, tejido adiposo y vasos sanguíneos. La proporción de estos tres elementos varía de unos tumores a otros. En el 40% de los casos se asocia a esclerosis tuberosa y en esas ocasiones puede ser bilateral y múltiple (26). Entre las presentaciones no relacionadas con la esclerosis tuberosa se describen casos en tronco y extremidades, pero muy raramente en la región de cabeza y cuello (27).

De los 10 casos de presentación intraoral que hemos recogido en la literatura, todos son de presentación única y en algunos de ellos no se han realizado pruebas histoquímicas complementarias a la hematoxilina-eosina para completar el diagnóstico (Tabla 2) (28-36). Ninguno de los casos registrados corresponde a una presentación múltiple, asociada o no a la enfermedad de ET. En aquellos casos en los que no se han realizado pruebas de inmunohistoquímica debería considerarse el diagnóstico diferencial con angioliopoma, de los que hay recogidos nueve casos intraorales en la literatura (37-40), además de con angioliomioma, lipoma, angiomioma e hiperplasia fibrolipomatosa.

En conclusión, de todo lo expuesto se deduce que, los pocos casos de angiomiolipoma intraoral asociados a ET descritos, se refieren a un tumor único. Si bien el caso de nuestra paciente cumple con los criterios indicados en cuanto al estudio con hematoxilina-eosina, debería ser, además, positivo para el antígeno asociado a melanoma (HMB-45) y, cuando menos, para m-actina. Nuestro caso resulta negativo a estos antígenos. Además, se presentan fibromas múltiples compatibles clínicamente con los fibromas asociados a la enfermedad, descritos sobre todo en encía. Así pues, creemos que se trata de un cuadro de fibromas labiales y yugales múltiples, asociados a la enfermedad de base, de localización poco frecuente y con un contenido en grasa, vasos y músculo infrecuente.

## ENGLISH

# Tuberous sclerosis and its oral manifestations. A clinical case

LÓPEZ-LÓPEZ J, RODRÍGUEZ DE RIVERA-CAMPILLO E, MARQUES-SOARES M S, FINESTRES-ZUBELDIA F, CHIMENOS-KÜSTNER E, ROSELLÓ-LLABRÉS X. TUBEROUS SCLEROSIS AND ITS ORAL MANIFESTATIONS. A CLINICAL CASE. *MED ORAL* 2004;9:216-23.

## ABSTRACT

Tuberous sclerosis (TS) is a congenital anomaly in the development of the embryo which is transmitted through the autosomal dominant gene. It has various forms of clinical expression. It is classified as one of what are known as Phacomatoses (phakos stain and oma tumour), which are development anomalies that can originate tumours and/or hamartomas in the nervous system. Lesions in the nervous system are nearly always accompanied by cutaneous anomalies. In this study we introduce the case of a woman patient aged 55, diagnosed several years earlier with Tuberous Sclerosis, who attended for intraoral lesions which were clinically compatible with fibromata. These lesions of fibrous appearance occurred above all on the lower lip and in both cheeks' mucous membranes, little mentioned in the literature as a site for such a manifestation of TS. The pathological anatomy suggested lesions compatible with Angiomyolipoma.

In addition, the data referring to TS are reviewed; its implications for the mouth are described; and histopathological results are used to examine the significance of the word Angiomyolipoma.

**Key words:** *Tuberous sclerosis / Angiomyolipoma / fibromata*

## INTRODUCTION

Tuberous sclerosis (TS) (Bourneville's or Bourneville-Pringle's disease, ICD-DA 759.5) is a congenital anomaly in the development of the embryo. It is transmitted through the autosomal dominant gene, with high but not full penetrability, and has various forms of clinical expression. It is classified as one of what are known as Phacomatoses (phakos stain and oma tumour) (1), a word coined in 1923 by Van der Hoeve. These are genetically determined development anomalies with varying possibilities of evolution, but able to cause tumours and/or hamartomas in the nervous system. It should be noted that lesions to the nervous system are nearly always accompanied by cutaneous anomalies, which gives rise to other names such as neurocutaneous syndromes, neuroectodermal dysplasia or neurocrinopathies.

The classic triad described by Vogt in 1908 comprises epilepsy, mental deficiency and facial angiofibromas (these are telangiectases or small yellow nodules, often distributed around the nose, cheek and chin and often shaped like butterfly wings) (2-5).

Other classic authors who contributed to the development of the initial criteria were Von Recklinghausen (who defined the disease in 1863), Bourneville and Pringle (6).

Authors differ in their view of the degree of incidence of TS, both because of the varying clinical manifestations it presents and its genetic penetrability (estimated at 50-60%). Thus, while some authors give as a reliable figure of occurrence 1:100,000 individuals (1), others talk in terms of 1:5-15,000 (7).

Currently, the classic triad is found in less than a third of patients and as many as 6% of patients show none of these symptoms. Today certain diagnostic criteria, which group together definitive and supposed criteria (see Table 1), are accepted (1,8,9). The recommendation made by Marshall in 1959 is also still valid. This suggested that we should suspect the disease when faced by a patient with epileptic crises linked to skin disorders or progressive dementia (10).

|   |
|---|
| <p><i>One of the following signs is sufficient to make a diagnosis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cortical Tubers</li> <li>-Subependymal nodules</li> <li>-Multiple retinal phacomias</li> <li>-Facial angiofibromas («sebaceous adenomas» of Pringle)</li> <li>-Periungual fibromata or Koenen's tumours</li> </ul> <p><i>(To avoid confusion, the first two require histological confirmation, as their neuro-imaging appearance allows a differential diagnosis with other processes)</i></p>  |
| <p><i>Of the following signs, at least two are necessary in order to make the diagnosis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Infantile spasms with hypsarhythmia (West's syndrome)</li> <li>-Colourless stains</li> <li>-"Orange skin" cutaneous areas</li> <li>-Single retinal phacoma</li> </ul> <p><i>-Aspects of neuro-imaging (by CT and MR) indicating:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Subependymal nodules</li> <li>-Cortical tubers</li> <li>-Subcortical heterotopias</li> <li>-Multiple renal tumours</li> <li>-Cardiac Rhabdomyoma</li> </ul> |

**Table 1.** Diagnostic criteria for Tuberous Sclerosis. Taken from (1).

## AETIOPATHOGENY

Although the disease's aetiology is unknown, the mechanism that favours its development appears to respond to a disorder in the Cellular Adhesion Molecules (CAM). Some studies suggest that the Neurological Cellular Adhesion Molecules (NCAM), genetically located in the region 11q23, are responsible for the tissue disorder present in TS. Other authors believe it could be caused by a mutant gene located in the long arm of chromosome 9 (9q34) (TSC1) or 16 (16p13.3) (TSC2) (1,5,11).

## CLINICAL MANIFESTATIONS

The disease is usually diagnosed in the first years of life, due to the presence of epileptic patterns or to deterioration in the locomotor system, which leads to the search for stains on the skin. Sometimes the diagnosis is later, when comitial patterns, intracranial calcification or facial "sebaceous adenomas" appear. Up to a third of the cases may occur with few or no

symptoms, so that recognition of patterns in progenitors may be key to diagnosis as well as to subsequent genetic counselling on the disease (1). As such, it is important to understand the variety of its clinical manifestations (1,4,12,13).

| Autor / Author   | Localización / Location             | Edad / Age | Sexo / Sex | T / ET / I (*) / S / TS // (T)                          |
|------------------|-------------------------------------|------------|------------|---|
| Komilla Y, 1995  | Mucosa yugal<br>----                | 74         | H          | (3 x 4) / -- / --                                       |
| Okamoto K, 1996  | Jugal Mucous Membrane               | 74         | V          | (1 x 1,2) / -- / --                                     |
| Gutmann J, 1975  |                                     | 39         | V          | (1 x 1) / NO / NO                                       |
| Myazaki C, 1994  |                                     | 66         | V          | (1,5 x 1) / -- / --                                     |
| Yamamoto K, 1995 | Paladar duro<br>----<br>Hard palate | 62         | H          | (1 x 1) / NO / SÍ<br>----<br>(1 x 1) / NO / YES         |
| Piatelli A, 2001 |                                     | 43         | V          | (2 x 1,2) / SÍ / SÍ<br>----<br>(2 x 1,2) / YES / YES    |
| Iwai M, 1991     |                                     | 66         | H          | (2,2 x 1,2) / -- / --                                   |
| Yamamoto K, 1995 | Labio<br>----<br>Lip                | 69         | V          | (1 x 0,7) / NO / SÍ<br>----<br>(1 x 0,7) / NO / YES     |
| Ide F, 1998      | Lengua<br>----<br>Tongue            | 60         | H          | (0,7 x 0,5) / NO / SÍ<br>----<br>(0,7 x 0,5) / NO / YES |
| Foschini M, 1999 | Paró tida<br>----<br>Paró tid       | 68         | H          | (2,8 x 2) / NO / SÍ<br>----<br>(2,8 x 2) / NO / YES     |

**Table 2.** List of cases of intraoral Angiomyolipoma found in the literature. (\*) F= female; M= male; S= Size in cm; TS= Tuberous Sclerosis YES or NO; I= Immunohistochemical test run, YES or NO; — = data unknown.

**Tabla 2.** Relación de casos de angiomiolipoma de presentación intraoral recogidos de la literatura.

(\*) H= hembra; V= varón; T= Tamaño en cm; ET= Esclerosis Tuberosa SÍ o NO; I= Inmunohistoquímica realizada SÍ o NO; — = desconocemos el dato

### -1) NEUROLOGICAL ASPECTS

Although epilepsy and mental disorders are characteristic of the disease, up to a third of patients may present no psycho-neurological disorder, especially in the case of late diagnoses. Epilepsy occurs in 80-90% of cases, usually appears before the second year of life and is normally the reason for consultation. The earlier it presents, the more serious it is. It usually occurs in the form of West's or the Lennox-Gastaut syndrome. Epileptic patterns associated with colourless stains direct physicians towards the diagnosis of the disease. Remember that epilepsy which is hard to control will unfailingly imply mental deficiency (1).

-Mental disorders present to a varying degree (60-80%) and may occur alongside behaviour and personality disorders, but above all psychotic disorders. Autism is extremely high in some series. Intracranial Hypertension is found on occasion, due mainly to a benign tumour (1, 5).

#### -2) DERMATOLOGICAL MANIFESTATIONS

Cutaneous manifestations are pertinent to the diagnosis of this disease, especially if they are associated with neurological patterns. Low-colour or colourless stains are white leaf-shaped macules.

Facial angiofibromas are erroneously called Sebaceous Adenomas of Pringle, as the sebaceous glands are only passive partners to the lesion. These are small rounded tumours incrustated in the skin, between a pin-head and pea in size, reddish-coloured and normally spread out symmetrically in the shape of butterfly wings (nasogenian folds) around the nose, cheeks and chin (1). The "orange skin" appearance refers to zones of the skin, in general dorsal or lumbar, with an irregular surface comparable to orange skin. Koenen's tumours or unguinal angiofibromas, located on hands or feet, may be sub- or peri-ungual. In histological terms they are hamartomas, with Hyperkeratosis, vascular proliferation and collagen (1).

#### -3) OTHER MANIFESTATIONS

Retinal hamartomas can be observed in the eye, sometimes on a routine back-of-eye examination (1,5). Renal Angiomyolipomas are the most typical of the manifestations inside the body. They are usually multiple, bilateral and associated with cysts. They are responsible, along with the epileptic patterns and the pulmonary, cardiac and vascular manifestations, for the disease's poor prognosis (1,14).

Cardiac involvement is usually Rhabdomyoma, which is normally only diagnosed at autopsy. The most prevalent pulmonary manifestation is usually more or less extensive polycystic disease. Osseous lesions are usually pseudo-cystic, metacarpal and metatarsal or phalangeal geodes measuring 1 to 3 mm, or areas of Hyperostosis. Among the vascular manifestations, dysplasias of the vascular walls are found. In the brain, aneurysms, sometimes responsible for subarachnoid haemorrhages, or giant aneurysms which can become calcified have been described (1,3,5).

#### -4) ORAL MANIFESTATIONS

Oral lesions are especially important in TS, as up to 15% of patients present them (15). These lesions are collected in the first series on the disease, especially in its most common manifestation: "fibrous plates" located on the gums, lips and tongue (6,16). Currently most authors group oral lesions, which vary in their incidence according to different authors, in several groups: dental lesions, mucous lesions, skeletal lesions and other lesions (4,6,17-19).

##### 4.1. Dental disorders.

Hypoplasia of the enamel in the form of holes or pitting is very significant in this illness, even more so than in other mental disorders such as cerebral paralysis, Down's syndrome or Phenylketonuria (17). High prevalence figures are quoted (40-60%) and Mlynarczyk, in a study of 50 patients, gives a mean of 90% for the entire group, with variations between 76 and 100%, depending on the age interval considered (19).

##### 4.2. Mucous lesions.

The presence of mucous nodules (both scarce and abundant) is described classically. Their prevalence is calculated at around 11-15% (6,15), though Lygidakis, in a study of 39 patients, quotes prevalence of 56% (20). The lesion consists of red-yellowish or mucous-coloured angiofibrous nodules of variable size. They mainly occur on the front part of the gum, but cannot be discounted on the lips, cheek, tongue or palate. These nodules [gingival fibrous nodules or gingival nodules such as Giunta describes (21)] are in histological terms composed of normal tissue similar to gums, with little parakeratotic flaky epithelia, with thick layers of connective fibres and various degrees of interdigitation. These fibrous nodules must be distinguished, in clinical-pathological examinations, from fibromata, papillomas, focal epithelial Hyperplasia, hamartomas, gingival cysts and Exostosis (21,22). Gingival Hyperplasia has been linked in particular to anti-convulsion therapy and poor oral hygiene (18,23).

##### 4.3. Skeletal lesions.

Cleft palates, hare-lips and alveolar Hyperostosis are described, with occurrence running at 45-60%, depending on the authors (16, 18).

##### 4.4. Other lesions.

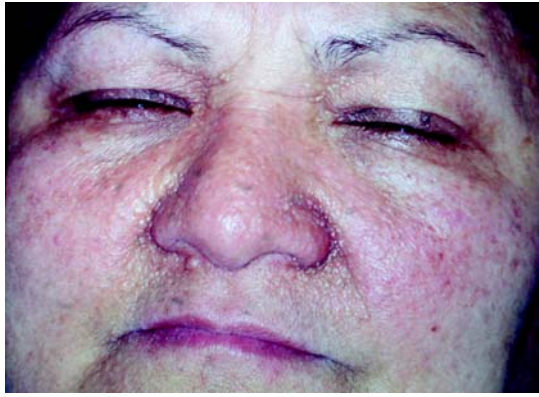
A wide variety of lesions linked to the illness have been described, in particular: calcified odontogenic tumour, desmoplastic fibroma, mucous and/ or intraosseous hemangioma, odontogenic myxoma (4), facial asymmetry, bifid uvula, delayed eruption and diastemata, inter al.

## DIAGNOSIS

CT (computed tomography) is particularly useful, as it enables calcium deposits (mainly accumulating in the subependymal nodules or white substance) to be detected and thus the anomaly in the CNS to be identified early. These calcifications can be detected in the first months of life and even at birth. CT also detects periventricular nodules or subependymal astrocytomas (present in 7-15% of all cases). However, only MR (Magnetic Resonance) enables clear identification of cortical tubers. These two examinations are complementary (24). MR is also used for antenatal diagnosis of the disease.

## EVOLUTION AND PROGNOSIS

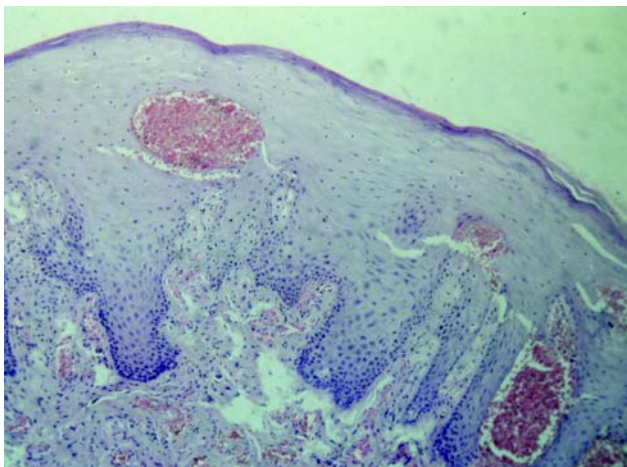
The course and prognosis of the condition depend on the type of epileptic crises and on the depth of the intellectual deterioration of the patients. Cardiac Rhabdomyomas can cause rhythm disorders. Pulmonary cyst disease may occur alongside Pneumothorax, pulmonary Hypertension and even cor-pulmonale. Renal cysts may set off arterial Hypertension and Angiomyolipoma may occur alongside Haematuria, retroperitoneal haemorrhage or progressive renal failure, thought by many authors to be one of the main causes of mortality (1,5,24).



**Fig. 1.** Facial lesions diagnosed as sebaceous adenomas. Lesiones faciales diagnosticadas de adenomas sebáceos.



**Fig. 2.** Lesions on the lip (A,B). Lesiones en el labio (A,B).



**Fig. 3.** Histopathological images. HE stain. Imágenes histopatológicas. Tinción con HE.

## TREATMENT

Treatment will be specific to each of the various clinical manifestations that the patient presents. This runs from medical treatment for epileptic fits (Valproic acid, ACTH, Clonazepam, Phenytoin, Phenobarbital or Carbamazepine, depending on the kind of attack) or for cardiac complications (anti-arrhythmia or pressure-lowering drugs etc.), to surgical treatment in cases of Rhabdomyomas, giant subependymal tumours or Angiomyolipomas (5,24).

### Therapeutic Advice

When a child is diagnosed with the disease, members of its family must undergo the following tests: a) dermatological examination; b) back-of-eye examination; c) brain CT and MR scan; and d) heart and kidney echograph. It will also be necessary to find out if there is mental handicap or epilepsy in the family. If one of the parents is found to be affected, the possibility of transmitting the disease is estimated at 50% (1). If the parents are undamaged, the possibility of transmission is slight, but it is not impossible. Further procreation should be advised against if a child has the disease.

## CLINICAL CASE

Woman of 55 attending the clinic for a buccal review. In her family and personal background, there was a medical history compatible with Tuberous Sclerosis (compatible calcifications in CT and facial angiofibromas). She had no other pertinent medical history. The patient presented multiple facial lesions, previously diagnosed as "Sebaceous Adenomas" (Fig. 1). In the buccal examination multiple lesions, some 3-6mm across at their greatest width and spread round the jugal mucous membrane and inner lip, were appreciated (Fig. 2, A y B). Some of the lesions had exophytic, sessile growth and normal colouring of the mucous membrane; others were nodules, whose appearance was compatible with accumulation of mucous material. The patient had not consulted before about these lesions, which were asymptomatic, and did not remember how long she had had them. She presented no other intraoral lesion and had advanced loss of teeth, according to the patient due to a history of slow caries.

A diagnosis of suspected multiple Fibromatosis associated with the underlying disease (TS) was made and two samples, from the inside lip and left jugal mucous membrane, were taken for histopathological study. The histological result of the two lesions, through a Haematoxylin-eosin stain, was Angiomyolipoma (Fig. 3). An immunohistochemical test for HMB-45 and m-actin was also run, but both turned out negative.

As the lesions and the anatomo-pathologic findings were asymptomatic, she was advised to have periodic check-ups, the same as she did for other signs of the disease.

## DISCUSSION

Data on fibrous nodules, mainly located on the gums but also present on the palate and tongue among other sites in the buccal mucous membrane, in patients with TS are found in the literature (5,20-22). Nevertheless, the clinical appearance of the lesions of our patient fitted perfectly into what Giunta (21) describes

as gingival nodules. The location did not seem very common, as most studies, in particular Shafer (25) and Giunta (21), state that the lesions are basically at a gingival location. Lygiadakis (20), in a series of 48 patients, with oral Fibromatosis in 56%, found lesions on gums, palate and tongue, but did not describe any on jugal mucous membrane or lips.

In histological terms, fibrous lesions associated with TS are defined as normal tissue similar to gum tissue, with little keratinised epithelium and variable degrees of collagen fibre or papillary interdigitation, which can be classified as small fibromata (22).

Angiomyolipoma, first described by Albrecht in 1904 and given its current name by Morgan in 1951, is defined as an unusual renal tumour developing from a hamartoma. Generally considered benign, it contains a large amount of smooth muscle, adipose tissue and blood vessels. The proportion of these three elements varies. In 40% of cases it is associated with Tuberous Sclerosis and on these occasions may be bilateral and multiple (26). Among presentations not associated with Tuberous Sclerosis are cases occurring on the trunk and extremities, though very rarely in the head or neck area (27).

Of the 10 cases of intraoral presentation that we found in the literature, all occur singly. In some of these cases no histochemical tests additional to the Haematoxylin-Eosin stain were conducted to complete the diagnosis (Table 2) (28-36). None of the cases recorded had a multiple presentation, associated or otherwise with TS. In those cases in which no immunohistochemical tests were conducted, the diagnosis should be considered differential with Angiolipoma, of which the literature contains nine intraoral cases (37-40), or with Angioleiomyoma, Lipoma, Angiomyoma or fibrolipomatous Hyperplasia.

In conclusion, the above leads us to think that the few described cases of oral Angiomyolipoma associated with TS refer to a single tumour. Although the case of our patient satisfies the indicated criteria in relation to the Haematoxylin-Eosin stain, it should also be positive for the antigen associated with melanoma (HMB-45) and, at the very least, for m-actin. Our case was negative to these antigens. In addition, the patient had multiple fibromata which were clinically compatible with fibromata associated with TS, mostly described as being on the gums. As such, we believe this case showed a pattern of multiple labial and jugal fibromata, associated with the underlying disease (TS), in a fairly uncommon location and with an unusual fat, vessels and muscle content.

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Pou Serradell A, Giménez Arnau AM, Alameda Quillet F. Cap. 13. Facomatosis y otras alteraciones del desarrollo. En: Teixidor Rodés J, Guardia Massó J, eds. Medicina Interna. Barcelona: Masson; 1997. p. 2114-23
2. Miyamoto Y, Satomura K, Rikimaru K, Hayashi Y. Desmoplastic fibroma of the mandible associated with tuberous sclerosis. *J Oral Pathol Med* 1995;24: 93-6.
3. Rubin MM, Delgado DB, Cozzi GM, Palladino VS. Tuberous sclerosis complex and a calcifying epithelial odontogenic tumor of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64:207-11.
4. Harrison MG, O'Neil ID, Chadwich BL. Adolescent with tuberous sclerosis. *J Oral Pathol Med* 1997; 26:339-41.
5. Johnson CL, Pedersen R. Tuberous sclerosis. *Medicine J* 2002; 3 (5). Dis-

- ponible en URL: [www.eMedicine.com](http://www.eMedicine.com). (Accedido Junio 20, 2002)
6. Scully C. Orofacial manifestations in tuberous sclerosis. *Oral Surg* 1977; 44:706-16.
  7. Halley DJ. Tuberous sclerosis: between genetic and physical analysis. *Acta Gen Med Gemellol* 1996;45:63-75.
  8. Gómez MR. History of the tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 1995;17: 55-7.
  9. Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol* 1996; 135:1-5.
  10. Marshall D, Saul BB, Sachs E. Tuberous Sclerosis: A report of 16 cases in two family tress beavailing genetic dominance. *N Engl J Med* 1959;261:1102-5.
  11. Zvulunov A, Barak Y, Metzner A. Juvenil xantogranuloma, neurofibromatosis and juvenil chronic mielogenous leukemia. *Arch Dermatol* 1995;131: 904-8.
  12. Argüelles M, Álvarez-Valiente H, Rubin-González T, Hechavarria D, Cuervo N. Estudio clímanagement implicaciones in patient with tuberous sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89:430-5.
  13. Damm DD, Tomich CE, White DK, Drummond JF. Intraosseous fibrous lesions of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87:334-40.
  14. Mlynarczyk G, Rosa S. Enamel pitting: A common symptom of tuberous sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:63-7.
  15. Lygdakis NA, Lindenbaum RH. Oral fibromata in tuberous sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68:725-8.
  16. Giunta JL, Boston MS. Gingival fibrous nodule. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:451-4.
  17. Fleury JE, Deboets D, Maffre N, Auclair-Assad C, Brocheriou C, Soulie A. Buccal mucosal manifestations of Bourneville's tuberous sclerosis: à propos of 3 cases (in French). *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1984;85:375-82.
  18. Cebrión JL, Chamorro M, Arias J, Gómez E. Hiperplasia gingival extrema inducida por fenitoína. Presentación de dos casos. *Medicina Oral* 1998;3:237-40.
  19. Alfaro Giner A. Anomalías del desarrollo del sistema nervioso central. En: Ferreras Rozman. Medicina Interna. Barcelona: Harcourt; 2000. p. 1707-16.
  20. Shafer W, Hine MK, Levy BM. A textbook of oral pathology. Philadelphia: Saunders; 1983. p. 786-7.
  21. Rodríguez J, Vázquez D, eds. Punción-aspiración con aguja fina de órganos superficiales y profundos. Madrid: Díaz de Santos; 1997. p. 283-5
  22. Ezinger FM, Weis SW, eds. Soft Tissue Tumors. St. Louis: Mosby; 1988. p. 301-45.
  23. Komilla Y, Iwamoto S, Nihei Y, Kobayashi A. A case of buccal angiomyolipoma. *Jpn J Oral Maxillofac Surg* 1983;29:1761-4.
  24. Okamoto K, Wada K, Kawashima T. Clinicopathologic study of oral lipomas: cases in our departament over the past 10 years with a review of the literature. *Jpn J Oral Maxillofac Surg* 1996;42:270-6.
  25. Gutmann J, Cifuentes C, Vicuna R, Sobarzo V, Balzarini MA. Intraoral angiomyolipoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975;39:945-8.
  26. Myazaki C, Mizuki N, Kawabe R, Fujita K. A case of angiomyolipoma of the palate. *Jpn J Oral Maxillofac Surg* 1994;40:1172-4.
  27. Yamamoto K, Nakamine H, Osaki T. Angiomyolipoma of the oral cavity: report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53:459-61.
  28. Piatelli A, Fioroni M, Rubini C, Fiera E. Angiomyolipoma of the palate. Report of a case. *Oral Oncol* 2001;37:323-5.
  29. Iwai M, Ikeda H, Odake H. A case of angiomyolipoma of the upper lip. *J Jpn Stomatol Soc* 1991;40:454-9.
  30. Ide F, Symoyama T, Horie N. Angiomyolipomatous hamartoma of the tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:581-4.
  31. Foschini M, Corti B, DaCol M, Cenzi M, Zanella F, Barbazza R. Angiomyolipoma of the parotid gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:738-41.
  32. Weitzner S, Moynihan PC, Jackson M. Angiolipoma of the cheek in a child. *Oral Surgery* 1978;1:95-7.
  33. Campos GM, Sylvestre A, Lopes RA. Angiolipoma of the cheek. *Int J Oral Surg* 1980;9:486-90.
  34. Sánchez G, Salvan R, García A. Angiolipoma of the cheek. Report of a case. *J Oral Maxillofacial* 1990;48:512.
  35. Ali M, El Zuebi F. Angiolipoma of the Cheek: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:213-5.