

---

## EPILOIA. ESTUDIO MULTIDISCIPLINARIO DE UN CASO

ROBA IZZEDDIN\*, MARIA SALAS MIRELES\*\*, ARMIDA ACUÑA RODRÍGUEZ\*\*\*

**RESUMEN.** La epiloia es una enfermedad de origen genético autosómico dominante, con alteración en los cromosomas 9 y 16. El cuadro clínico es característico y los estudios paraclínicos permiten emitir con precisión el diagnóstico. En este estudio fue examinado un paciente de veintisiete años de edad con este trastorno. Mostró cuadros de epilepsia, retardo mental, calcificaciones intracraneales, angiofibromas faciales y defectos en la estructura dentaria, tales como fosas en el esmalte, además crecimiento gingival inflamatorio y fibromas múltiples en la mucosa. El diagnóstico fue confirmado mediante interconsulta con los servicios de Neurología, Dermatología, Odontología y Genética.

**Palabras clave:** epiloia, autosómica dominante, epilepsia, fosas en esmalte, fibromas.

**ABSTRACT.** Epiloia is a genetic disease with dominant autosomic source which presents alterations in chromosomes 9 and 16. The clinical picture is typical and laboratory findings permit to make a precise diagnosis. In the study a 27 year old with this disorder was examined, he presented epileptic seizures, mental retardation, intracranial calcification, facial angiofibromas and defects of tooth structure that include enamel pitting, inflammatory gingival enlargement hyperplasia and multiple mucosal fibromas. The diagnosis was confirmed by means of consultation with the services of Neurology, Dermatology, Dentistry and Genetics.

**Key words:** epiloia, dominant autosomic, epilepsy, enamel pitting, fibromas.

### INTRODUCCIÓN

El término epiloia proviene de los términos ingleses: *epilepsy, low intelligence, and adenoma sebaceum*. Es también llamada esclerosis tuberosa, Virchow fue quien descubrió por primera vez los escleromas del cerebro en 1860, mientras que Von Recklinghausen había reportado una lesión similar combinada con múltiples tumoraciones miomatosas en el corazón en 1862. Bourneville entre 1880 y 1900 publicó la primera descripción sistémica de la enfermedad y la relacionó con las lesiones cerebrales y de la piel facial. Vogt, en 1890 identificó plenamente la relación de las lesiones y estableció la tríada del adenoma sebáceo, epilepsia y déficit cognitivo. El término epiloia introducido por Sherlock en 1911, no tuvo aceptación en la comunidad médica.<sup>1,2</sup> Gómez, en una publicación de Houser y Mc Leod,<sup>3</sup> aportó más información de la enfermedad en 1979, con detalles de su patología, diagnóstico, tratamiento

y su experiencia personal en este tipo de entidad. Posteriormente Roach<sup>4, 5</sup> en 1992, publicó los criterios diagnósticos de lo que llamó complejo de la esclerosis tuberosa (E.T.) y en 1998, tanto Gómez como Roach,<sup>6,7</sup> establecieron en forma definitiva los criterios del diagnóstico de la Epiloia.

Con el desarrollo actual en genética y neuroimagenología se han ido aclarando más misterios de este trastorno hasta hace poco no bien conocido, que tienden a ser resueltos de manera más eficaz con los avances de la ciencia moderna.

Algunos estudios genéticos han revelado que la epiloia se presenta por alteración de dos diferentes genes: TSC1 y TSC2. TSC1 es un gen de 8,6 kb localizado en la posición 9q34, que codifica una proteína de 130 kDa, la hemartina, la cual es un supresor tumoral,<sup>8,9</sup> en otras palabras, esta enfermedad genética se relaciona con la mutación de dos

---

\* Odontóloga, Docente de la cátedra preclínica de Prótesis, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela. Correo electrónico: iroba@postgrado.uc.edu.ve

\*\* Odontóloga, Facultad de Odontología, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela. Correo electrónico: mjuliasm@hotmail.com

\*\*\* Médica Dermatóloga, Docente Adjunta del Posgrado de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad del Carabobo, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera (CHET), Valencia, Venezuela. Correo electrónico: armidaacuna@hotmail.com

---

IZZEDDIN ROBA, MARIA SALAS M., ARMIDA ACUÑA R. Epiloia. Estudio multidisciplinario de un caso. Rev Fac Odont Univ Ant, 2004; 15 (2): 21-27.

RECIBIDO: FEBRERO 17/2004 - ACEPTADO: SEPTIEMBRE 14/2004

genes; uno localizado en el cromosoma 9 y otro en el 16. Estos genes en situación normal actúan como supresores tumorales y cuando están alterados, como ocurre en la epiloia, la producción de tumores no se suprime y aparecen como característica de dicha enfermedad. En casos aislados se presenta con penetrancia incompleta de la enfermedad.<sup>10</sup>

Velasco y Chávez,<sup>11</sup> refieren que las tres características clínicas principales de la epiloia son: angiofibromas faciales distribuidos de forma de mariposa, retardo mental y epilepsia. Los pacientes con epiloia pueden sin embargo, presentar otra variedad de rasgos que afectan diferentes sistemas del cuerpo (cuadro 1).

**Cuadro 1**  
*Rasgos característicos de la epiloia.*

PIEL <sup>12</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Adenoma sebáceo (angiofibromas)</li> <li>— Zonas hipopigmentadas (“en hoja de fresno”)</li> <li>— Parche de Chagrin</li> <li>— Placa frontal</li> <li>— Fibromas ungueales múltiples</li> </ul>
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL <sup>13</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Convulsiones</li> <li>— Retardo mental</li> <li>— Dificultades de conducta</li> <li>— Calcificaciones intracraneales</li> <li>— Tuberosidad cortical</li> </ul>
OJOS <sup>14</sup>	— Hamartoma retinal o facoma
CAVIDAD BUCAL <sup>15</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Depresiones (pits) en el esmalte dentario</li> <li>— Crecimiento gingival inflamatorio</li> <li>— Fibroma gingival</li> <li>— Fibroma lingual</li> <li>— Tumores mandibulares</li> </ul>
CORAZON <sup>16</sup>	— Rabdomiomas
RIÑONES <sup>17</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Angiomiolipomas</li> <li>— Quistes</li> </ul>

La variabilidad en la expresividad puede provocar dificultades para diagnosticar con seguridad si un paciente padece la enfermedad. Por esta causa se han propuesto criterios diagnósticos que ayuden a aclarar la situación (tabla 1).

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presentó al servicio de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera (CHET), de la Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela, un paciente de sexo masculino, de veintisiete años de

edad, natural y procedente de Valencia, Estado Carabobo, Venezuela. Su motivo de consulta fueron las lesiones tumorales localizadas en la piel de la región facial, que ha presentado desde su nacimiento.

Además de lo anteriormente mencionado el paciente presentó pápulas queratósicas pardas de consistencia dura en números incontables en toda la región facial (figura 1), también una placa indurada de color pardo oscuro localizada en la región frontal derecha, de aproximadamente un centímetro de diámetro (figura 2). Concomitantemente existe una lesión tumoral de aproximadamente dos centímetros de diámetro, de color pardo, de consistencia blanda, de forma irregular, localizada en la parte inferior de la espalda (figura 3).

**Figura 1**  
*Angiofibromas faciales*



**Figura 2**  
*Manifestaciones faciales del caso*



**Figura 3**  
*Placas de Chagrín, parte inferior de la espalda*



En los dedos de los pies se observaron tumoraciones de consistencia dura, de forma ovalada en la zona periungueal (figura 4).

**Figura 4**  
*Fibromas periungueales*



En la evaluación odontológica, se encuentra crecimiento gingival inflamatorio generalizado (figura 5), y pequeñas cavidades en el esmalte de algunos dientes (figura 6), además, era evidente en el tercio medio izquierdo de la lengua, una tumoración de consistencia blanda, del mismo color de la mucosa, de un centímetro de longitud por 0,5 de ancho (figura 7). En la mucosa bucal del carrillo y labial inferior mostró pequeños nódulos de coloración parda, consistencia blanda y distribución irregular, de aproximadamente un milímetro de diámetro (figura 8), cuya biopsia confirmó la presencia de hamartomas.

**Figura 5**  
*Crecimiento gingival inflamatorio generalizado*



**Figura 6**  
*Fosas en el esmalte dentario*



**Figura 7**  
*Fibroma lingual*



**Figura 8**  
*Hamartomas en mucosa labial*



En cuanto a los antecedentes personales, la madre refirió que el paciente, individuo dos de la III generación (figura 9), tuvo un crecimiento y desarrollo normales hasta los siete meses de edad, época en la cual empezó a presentar de tres a cinco espasmos flexores por día, motivo por el cual fue llevado al servicio de urgencias de la CHET, en donde ingresó

con diagnóstico de crisis convulsivas en estudio y fue manejado con fenildaltoína, con mejoría de su sintomatología. Siete meses después fue llevado nuevamente al servicio por presentar crisis convulsiva tónico-clónica y desviación conjugada de la mirada hacia arriba, las cuales se presentaron consecutivamente con mayor frecuencia. Todas las crisis convulsivas que se presentaron hasta los dieciocho años, fueron tratadas sintomáticamente, y solo a partir de este momento se emitió un diagnóstico integral de su condición por parte del Servicio de Dermatología de la CHET.

### Antecedentes familiares

Durante la anamnesis familiar en busca de datos que tuvieran relación con la enfermedad diagnosticada, se identificó a una tía paterna (individuo 12 de la II generación), con retardo mental severo, parálisis de miembros inferiores y mutismo congénito, y quien falleció a los quince años de edad por causas desconocidas. Profundizando en la anamnesis familiar se llegó a la conclusión de que dicha paciente presentó esas características como consecuencia de un trabajo de parto laborioso y asistido por instrumental, con la consiguiente hipoxia cerebral, de tal forma que esto no tiene relación con el caso aquí descrito.

Al estudiar los antecedentes de la madre del paciente, se demostró en ella un retardo mental leve. En cuanto a dichos antecedentes se identificó un tío materno, individuo 5 de la II generación (figura 9), quien sufrió su primera crisis convulsiva a los siete meses de edad, tenía un retardo mental severo y su muerte fue producida por una crisis convulsiva.

En cuanto a las variables estudiadas en el paciente con epiloia se encuentran:

1. Descripción física de piel.
2. Estado de salud mental.
3. Amamnesia de estatus convulsivo.
4. Examen bucal.

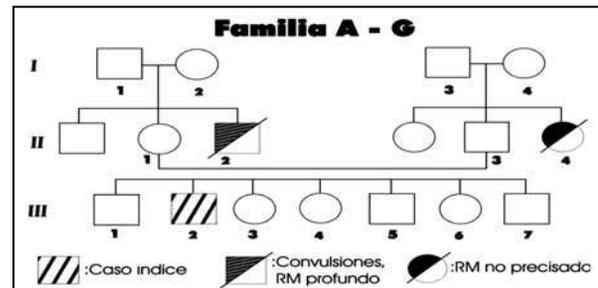
Dichas variables se encuentran categorizadas de la siguiente manera:

- Manifestaciones sistémicas: convulsiones, retardo mental, angiofibromas faciales, tumores de retina, tumores de riñón y tumores cerebrales.

- Manifestaciones bucales: fosas en el esmalte, hipoplasia del esmalte, crecimiento gingival inflamatorio, fibroma lingual, fibroma gingival y mixomas odontogénicos.

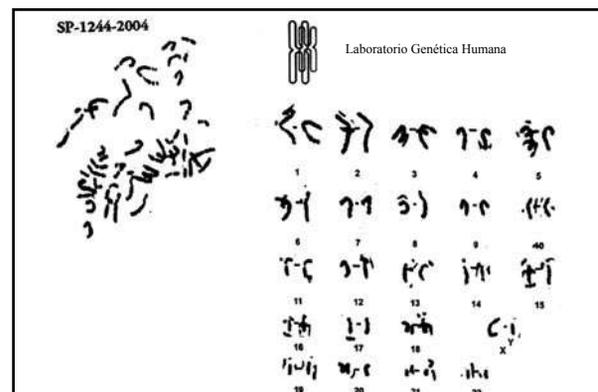
Los exámenes complementarios realizados al caso presentado fueron: tomografía axial computarizada (sin contraste), radiografías de tórax, electrocardiograma ecocardiograma, radiografías de columna cervical, ecosonograma abdominal, radiografía panorámica bucal, biopsia de tumoración lingual, biopsias de tumoraciones faciales, examen de fondo de ojo y genealogía (figura 9). Además al grupo familiar se le realizaron exámenes físicos y bucales.

**Figura 9**  
*Genealogía familiar*



A partir de una muestra de sangre periférica del caso presentado, se estudiaron 25 metafases, por medio de bandas "G" y se obtuvo un cariotipo 46 XY, cuyo informe genético del mapeo evidenció dos loci para el gene mutante: uno el TSC1 localizado en el cromosoma 9, banda q34, y el otro, TSC2 en el cromosoma 16p (figura 10).

**Figura 10**  
*Cariotipo*



## DISCUSIÓN

El caso presentado corresponde a las descripciones clásicas de la epiloia ya que se encuentra síndrome neurodérmico, con epilepsia, alteraciones cutáneas típicas, historia de un familiar fallecido de epilepsia y calcificaciones detectadas en la tomografía axial computarizada cerebral.

Las manifestaciones de la epiloia se deben a la hiperplasia de células ectodérmicas y mesodérmicas que aparecen en la piel, sistema nervioso, corazón, riñón y otros órganos. La tríada que clínicamente la caracteriza es: adenoma sebáceo, epilepsia y déficit cognoscitivo.<sup>18, 19</sup> Las lesiones afectan a las células derivadas del ectodermo y mesodermo, los elementos celulares en las lesiones son anormales tanto en número como en tamaño (fibroblastos, mioblastos cardíacos, angioblastos, glioblastos y neuroblastos), y su número es localmente excesivo.<sup>2, 19, 20</sup> Las tuberósidades cerebrales observadas al microscopio se ven como filas compuestas por filas inter cruzadas de astrocitos fibrosos engrosados (como un astrocitoma, aunque sin la proteína glial fibrilar). La epiloia es una enfermedad autosómica dominante la cual es genéticamente heterogénea con alteración de los genes supresores TSC1 y TSC2. La tuberina, es el producto de TSC2, localizada en el aparato de golgi y parece tener una función en el transporte vesicular. La función de la hamartina, el producto de TSC1 no se conoce, Plank y otros,<sup>21</sup> demostraron que existe una interacción entre la hamartina y la tuberina con niveles detectables de proteínas endógenas.

En conclusión desde el punto de vista genético se ha identificado la alteración de dos genes, uno localizado en el brazo largo del cromosoma 9 y el otro en el cromosoma 16, de tal manera que la enfermedad puede ser causada por una supresión de los mismos.<sup>22, 23</sup> En este sentido, Witkop y otros,<sup>24, 25</sup> refieren que también hay una alteración de la función de un tipo de proteína ocasionado por estos cambios, lo cual trae como consecuencia la aparición de fosas en el esmalte, estas son diferentes de las de la amelogénesis imperfecta porque esta es una afección más severa y generalizada. Las mutaciones de genes dominantes que afectan la síntesis proteica estructural, pueden producir efectos en el estado heterocigoto en tejidos como el esmalte dentario, que tiene menos de 2% de material orgánico.<sup>25</sup>

Giunta en 1999,<sup>26</sup> estudió cinco casos con nódulos fibrosos asintomáticos, múltiples en la zona de la mucosa labial inferior y fibromas gingivales, en enfermedades como síndrome de Cowden, lesiones orales de la epiloia y nódulos secundarios de la epidermólisis bulosa. En el caso estudiado se presentaron nódulos fibrosos múltiples en mucosa labial inferior, de un milímetro de diámetro aproximadamente, además de fosas en el esmalte y crecimiento gingival inflamatorio. Harrison y colaboradores,<sup>27</sup> reportaron un caso de epiloia asociado al mixoma odontogénico. Los criterios diagnósticos para la epiloia están descritos en la tabla 1 y fueron definidos en una conferencia para su consenso.<sup>7</sup>

**Tabla 1**  
*Criterios diagnósticos para la epiloia<sup>7, 11</sup>*

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angiofibromas faciales o placa en la frente.</li> <li>• Fibromas no traumáticos ungueales o periungueales.</li> <li>• Manchas hipomelánicas (más de tres).</li> <li>• Placa de piel de naranja (nevus de tejido conectivo).</li> <li>• Hamartomas nodulares múltiples retinianos.</li> <li>• Tuberósidades corticales.</li> <li>• Nódulos subependimario.</li> <li>• Astrocitoma subependimario de células gigantes.</li> <li>• Rabdomioma cardíaco, único o múltiple.</li> <li>• Linfangiomatosis pulmonar.</li> <li>• Angiomiolipoma renal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caries dentales múltiples del esmalte.</li> <li>• Pólipo rectal hamartomatoso.</li> <li>• Quistes óseos.</li> <li>• Migración de la sustancia blanca cerebral de las líneas a, d, e.</li> <li>• Fibromas gingivales.</li> <li>• Hamartoma no renal.</li> <li>• Placa crónica retiniana.</li> <li>• Lesiones cutáneas en "confeti".</li> <li>• Múltiples quistes renales.</li> </ul>

Epiloia definida: Dos criterios mayores o uno mayor con dos criterios menores.

Epiloia probable: Un criterio mayor y un criterio menor.

Epiloia posible: Ya sea un solo criterio mayor o dos criterios menores<sup>11</sup>

Con la anamnesis y los datos arrojados por los antecedentes maternos y paternos del caso estudiado se logró identificar a un tío materno (individuo 5 de la II generación), quién sufrió de convulsiones, retardo mental severo y falleció a los treinta y seis años de edad de una crisis convulsiva.

En el examen dermatológico mostró angiofibromas faciales diagnóstico confirmado con biopsias de las mismas (figura 11), placa frontal en la región izquierda, adicionalmente se presentan placas de Chagrin en la región inferior de la espalda. Se evidenció también la presencia de fibromas periungueales en los dedos de los miembros inferiores (figura 4).

Además en el estudio odontológico se observó crecimiento gingival inflamatorio generalizado (figura 5), debido a la presencia de placa bacteriana y al uso de anticonvulsivantes. El porcentaje de hemorragia gingival fue de 51,2% y el promedio de profundidad sondeable de 5 mm en toda la boca. En las estructuras dentarias se observaron depresiones (socavados o “pits”) en el esmalte dentario (figura 6) de los dientes 23, 24, 32 y 36, datos característicos de la enfermedad, los cuales todo profesional de la salud, tanto odontólogo como médico deben conocer. En la zona mucogingival mandibular y mucosa labial inferior se visualizaron pequeños nódulos fibrosos asimétricos que corresponden a hamartomas de la mucosa bucal (figura 8). En la región dorsal y tercio medio de la lengua presentó un fibroma lingual característico, confirmando así el diagnóstico con la biopsia de dicha tumoración (figura 12). En cuanto al manejo odontológico, Nott y Halfacre,<sup>28</sup> resaltaron la necesidad de tratamiento preventivo y curativo, ya que el retardo mental que presentan imposibilita la correcta higiene por parte del paciente. Además, refiere que dicho tratamiento debe ir acompañado con sedación o anestesia general, previa exploración de órganos por el riesgo de problemas cardíacos, renales y pulmonares, así como frecuentes crisis epilépticas. Complementariamente el odontólogo debe implementar medidas preventivas al atender este tipo de pacientes.

Neurológicamente el diagnóstico fue retardo mental moderado con psicosis y conducta agresiva. La tomografía axial computarizada cerebral reportó

calcificaciones intraventriculares de las cuales dos se proyectan en los cuernos frontales, otra en el cuerpo ventricular derecho (figura 13), y se visualiza otra en el hemisferio cerebeloso derecho.

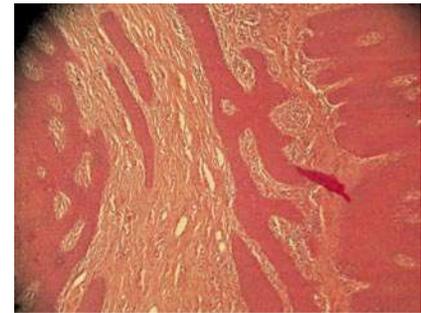
**Figura 11**

*Fotografía microscópica de angiofibromas faciales*



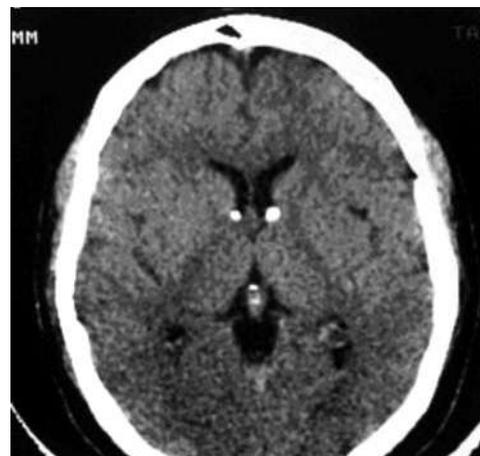
**Figura 12**

*Microfotografía de fibroma lingual*



**Figura 13**

*Tomografía axial computarizada donde se muestran calcificaciones intraventriculares*



---

## CORRESPONDENCIA

Roba Izzedin

Universidad de Carabobo

Valencia, Venezuela

Correo electrónico: iroba@postgrado.uc.edu.ve.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morgan JE, Wolfort F. The Early History of Tuberous Sclerosis. *Arch Dermatol* 1979; 115:1317-1319.
2. Adams RD, Victor M. Develop Mental Diseases of the Nervous System. En: *Principles of Neurology*. 5.<sup>a</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 1997, pp. 1027-1030.
3. Houser OW, McLeod RA. Roentgenographic experience at the Mayo Clinic. En: Gómez MR, Tuberous Sclerosis. New York: Raven; 1979, pp. 27-53.
4. Roach IS, Smith M, Hutteblocherp. Diagnostic Criteria: Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 1992; 7:221-224.
5. Roach, E. Neurocutaneous Syndromes. *Pediatric Clinics of North America*. 1992; 36(4):591-620.
6. Gómez MR. History of the Tuberous Sclerosis Complex. *Brain Dev* 1995;17 suppl: 55-57.
7. Roach ES, Gómez MR, Northrup H. Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference: Revised Clinical Diagnostic Criteria. *J Child Neurol* 1998; 13:624-628.
8. Kwiatkwska J. Human xPMCZH:CDNA Cloning, Mapping to 9q34, Genomic Structure, and Evaluation as TSC1. *Genomics* 1997; 44:350.
9. Van Sleghenhorst M. Identification of the Tuberous Sclerosis Gene TSC1 on Chromosome 9q34. *Science* 1997; 277:805.
10. Osborne JP, Jones AC, Burley MW, Jeganathan O, Young J, Callaghan FJ, Sampson JR, Povey S. Non penetrance in Tuberous Sclerosis. *Lancet* 2000; 355(9216):1698.
11. Velasco MC, Chávez JL, Esclerosis Tuberosa. Presentación de un caso y revisión de la literatura. México. 2001; 13:89-98.
12. García M, Pujol L. Multiple Unilateral Angiofibromas of the Face. *Ann-Dermatol-Venereol* 2000; 127(2):211.
13. Curatolo P. Neurological manifestations of Tuberous Sclerosis Complex. *Child Nerv Syst*. 1996; 12:515-521.
14. Bossana EL, Juárez CP, Luna JD. Images in medicine. Tuberous Sclerosis with ocular manifestations. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60(2):254.
15. Greg M. Enamel pitting: A common symptom of tuberous sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71:63-67.
16. Uzun O, McGawley G, Wharton GA. Multiple cardiac rhabdomyomas: Tuberous Sclerosis or not? *Heart* 1997; 77: 388.
17. O'Hagan AR, Ellsworth R, Secis M, Rothner AD, Brouhard BH. Renal manifestations of Tuberous Sclerosis Complex. *Clin. Pediatr*. 1996; 35:483-489.
18. Mizuguchi M, Kato M, Yamanouchi H, Ikeda K, Takashima S. loss of tuberin from cerebral tissues with Tuberous Sclerosis and astrocitoma. *Ann Neurol* 1996;40:941-944.
19. Bradley W. Neurology in clinical practice: principles of diagnosis and management. Boston. Butterworth- Heinemann 1991: 1327-1342.
20. Provenzale J, Deluca S. Tuberous Sclerosis. *Am Fam Physician* 1991; 43(2):470-472.
21. Wyngaarden J. Cecil/ Textbook of Medicine. 19.<sup>a</sup> ed Philadelphia: W.B. Saunders; 1992, p. 2143.
22. Plank TL, Yeung RS, Henske EP. Hemartin, the product of the tuberous sclerosis 1 (TSC1) gene, interacts with tuberin and appears to localized to cytoplasmic vesicles. *Cancer Res* 1998; 58(21):4766-4770.
23. Marjon TJ. TSC1 gene. *Science* 1997; 277:805-808.
24. Witkop CJ Jr, Sauk JT. Hereditary defects of enamel. En: Stewart RE, Prescott GH, eds. *Oral Facial Genetics*. St Louis: CV Mosby; 1976;151, 226, 634.
25. Witkop CJ Jr, Rao S. Inherited defects in tooth structure. En: Bergsma D, ed. *Birth defects: Original Article Series, National Foundation March of Dimes*. XI. Orofacial Structures; Baltimore: Williams&Wilkins; 1971; 153-183.
26. Giunta JL. Gingival fibrous nodule. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod* 1999; 88(4):451-454.
27. Harrison MG, O'Neill ID, Chadwick BL. Odontogenic Myxoma in an adolescent with Tuberous Sclerosis. *J Oral Pathol Med* 1997; 26:339-341.
28. Nott MR, Halfacre J. Anesthesia for dental conservation in a patient with Tuberous Sclerosis. *Eur J Anesthesiol*. 1996; 13:413-415.