

Esclerosis tuberosa: Presentación de un caso clínico con manifestaciones estomatológicas

Edgardo López (1), Livia Escovich (2), Alejandro Vigna (1)

(1) Docente de la Cátedra de Estomatología Clínica II. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Rosario. ARGENTINA.

(2) Catedrática de Estomatología I y II. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Rosario. ARGENTINA.

Correspondencia:

escovich@arnet.com.ar

Entre Ríos 2528

2000-Rosario- Argentina

E-mail: epopelopez@hotmail.com

San Luis 4303

2000-Rosario-Argentina

Recibido: 21-9-2001 Aceptado: 12-10-2002

López E, Escovich L, Vigna A. Esclerosis tuberosa: Presentación de un caso clínico con manifestaciones estomatológicas. Med Oral 2003;8:122-8.

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

RESUMEN

La esclerosis tuberosa (E.T) es una enfermedad genética que afecta a múltiples sistemas del organismo. Es un trastorno de la diferenciación y proliferación celular, que se caracteriza por la formación de tumores hamartomatosos benignos: neurofibromas y angiofibromas localizados en la piel, el sistema nervioso central, las mucosas y otros órganos de la economía. La migración anormal de las neuronas desempeña un papel importante en las disfunciones neurológicas, siendo las predominantes el retraso mental, las crisis convulsivas y las alteraciones de la conducta. Se produce por mutaciones de los genes *TSC1* del cromosoma 9q34 y *TSC2* del cromosoma 16p13.3. Se hereda con un rasgo autosómico dominante, pero el 60%-70% de los casos son esporádicos y representarían nuevas mutaciones. El fenotipo es muy variable. La prevalencia de esta enfermedad varía entre 1/6000 a 1/10000 de los niños nacidos vivos.

El motivo de este trabajo es comunicar el caso de un paciente de 21 años de edad que padecía esclerosis tuberosa, con manifestaciones estomatológicas. Se describen las características clínicas, los criterios de diagnóstico y las terapéuticas utilizadas; efectuando una revisión bibliográfica de esta enfermedad.

Palabras clave: Esclerosis tuberosa, neurofibromas, angiofibromas, fibromas bucales, Bourneville - Pringle.

INTRODUCCION

La esclerosis tuberosa (E.T) es una enfermedad genética que afecta a múltiples sistemas del organismo. En 1880, Bourneville(1) le dio un nombre descriptivo "esclerosis tuberosa de las circunvoluciones cerebrales", debido a los cambios patológicos que halló en el cerebro de una niña epiléptica de 15 años, con retraso mental.

Se trata de un trastorno en la diferenciación y proliferación celular hereditario, que se caracteriza por la formación de tumores hamartomatosos benignos: neurofibromas y angiofibromas localizados en diferentes órganos de la economía. La migración anormal de las neuronas desempeña un papel importante en las disfunciones neurológicas, siendo las más frecuentes el retraso mental, las crisis convulsivas y las alteraciones de la conducta.

Se hereda con un rasgo autosómico dominante, pero el 60%-70% de los casos son esporádicos y representarían nuevas mutaciones. El fenotipo es muy varia-

ble(2,3). Se produce por las mutaciones de los genes *TSC1* y *TSC2* (3-14). Ambos *TSC*-genes determinantes han sido identificados por clonado posicional- *TSC1* en el cromosoma 9q34 (4) y *TSC2* en el cromosoma 16p13.3 (5).

El análisis genético molecular de los tumores hamartomatosos en los pacientes con (ET) ha revelado pérdida de heterocigocidad o mutaciones intragénicas afectando el alelo salvaje correspondiente. *TSC1* y *TSC2* actuarían como genes supresores de tumor (2,6).

El mecanismo a través del cual los genes *TSC1* y *TSC2* mediarían en el control del crecimiento celular ha sido aclarado parcialmente. El producto del gen *TSC2*, denominado tuberina, participaría en la diferenciación y proliferación celular. Esta sustancia también jugaría un papel en la regulación de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) de la transición de G_0/G_1 a fase S durante el ciclo celular y en la diferenciación neuronal (7,8). Aún no se ha comunicado el rol celular específico de la hamartina, producto del gen *TSC1*(9).La prevalencia de esta enfermedad varía entre 1/6000 a 1/10000 neonatos (10,14).

Los enfermos portadores de este síndrome pueden presentar tumores en distintos órganos: el cerebro, la piel, los riñones y el corazón son afectados frecuentemente, en tanto que los pulmones los huesos, las glándulas endocrinas y muchos otros son comprometidos esporádicamente (2). Los problemas neurológicos más importantes de la (ET) son: retraso mental, crisis convulsivas (epilepsia), dificultad en el aprendizaje y/o autismo.

Las lesiones en la piel de la cara (angiofibromas) provocan desfiguración facial. Suelen observarse también manchas blancas hipomelánicas y nevus de tejido conectivo.

En la boca suelen diagnosticarse fibromas localizados en las mucosas, sobre los labios, el dorso de la lengua y particularmente en las encías, en el sector anterior (15-23). La incidencia de las lesiones orales ha sido comunicada entre un 11 y un 56% de los pacientes de (ET). Se diagnostican en general, entre los 4 y 10 años de edad o en la pubertad (19).

La hipoplasia de esmalte es un signo constante en los pacientes con (ET) El defecto consiste en depresiones o pequeñas cavidades que miden 80 micras de promedio y se localizan en las caras libres de los dientes; afectan exclusivamente el esmalte, sin dañar la dentina y no evolucionan a procesos cariosos (24,25).

Damm D y colab.(26) comunicaron la afectación de los huesos maxilares con tumores fibrosos como manifestación de la (ET).

El diagnóstico de (ET) no es difícil en los pacientes que presentan manifestaciones clásicas como son las crisis convulsivas, retraso mental, angiofibromas faciales y nódulos subependimarios calcificados. Generalmente se realiza en la infancia, con la aparición de los primeros síntomas, frecuentemente las complicaciones neurológicas. En 1998 (27), se realizó una Conferencia de consenso para la revisión de los criterios de diagnóstico de la (ET). Las características clínicas y radiológicas del complejo esclerosis tuberosa han sido divididas en dos categorías, basándose en el aparente grado de especificidad de cada lesión: 1- mayores: angiofibromas faciales, fibromas ungueales múltiples, tubérculo de la corteza, nódulo subependimario o astrocitoma de células gigantes, astrocitomas múltiples retinianos; 2- menores: cardiomiomas, otro hamartoma retiniano, tubérculos cerebrales, nódulos subependimarios no calcificados, angiomiolipoma renal, hipoplasias de esmaltes etc. El diagnóstico definitivo ahora requiere de la identificación de dos o más lesiones patognomónicas o mayores, más que múltiples lesiones del mismo tipo en el sistema orgánico. Las depresiones dentales, no obstante de ser observables en los dientes temporarios y en la dentición permanente, con una incidencia del 100% de los pacientes examinados mayores de 11 años, fueron incluidas dentro de las características menores en los criterios de diagnóstico para el complejo de la (ET).

Se puede efectuar también un diagnóstico molecular presintomático evaluando la expansión del trinucleótico CAG en los individuos de riesgo, que permite determinar la afección antes de la aparición de los síntomas(28).

El diagnóstico molecular prenatal, que lleva a identificar muchas enfermedades genéticas analizando el ADN fetal obtenido de biopsia de corion, amniocentesis o cordocentesis, es de utilidad para la detección de esta enfermedad. El examen de fondo de ojo muestra con frecuencia la presencia de hamartomas retinianos o facomas color blanco nacarado patognomónicos esta enfermedad.

La tomografía computada revela los nódulos subependimarios calcificados. La resonancia nuclear muestra con claridad las tuberosidades corticales con lesiones lineales perpendiculares a la corteza cerebral (10).El electroencefalograma es imprescindible para caracterizar y controlar las crisis epilépticas.

CASO CLINICO

Paciente masculino de 21 años de edad, que padecía de esclerosis tuberosa diagnosticada en la infancia, fue remitido al Servicio de la Cátedra de Estomatología Clínica de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Rosario, Argentina, por manifestar un intenso dolor y sangrado de las encías.

En la anamnesis se registró que presentaba un tumor endocraneal benigno localizado en la corteza cerebral del tipo neurofibroma, diagnosticado a los ocho meses de edad, habiendo recibido tratamiento farmacológico por presentar crisis convulsivas desde la infancia. Presentaba retraso mental. Estaba medicado con 2,5 comprimidos diarios de difenilhidantoinato de calcio (Lotokis®) y 1 comprimido diario de carbacepina 200mg. (Tegretol®), medicaciones que se le suministraban desde hace 6 años.

En el examen peribucal se observaron lesiones nodulares múltiples, de tamaño variable ligeramente elevadas de coloración rojo vinoso, de textura áspera, sangrantes a la palpación, que asentaban sobre la nariz, la región geniana que rodeaba la misma y el labio superior. (Figura 1). El diagnóstico histopatológico fue angiofibromas.

El examen clínico endobucal mostró en el maxilar superior, sobre el reborde alveolar, una tumoración con brotes exofíticos vegetantes no adheridos a las superficies dentarias, de aspecto granulomatoso sangrantes al roce, de color rojo vinoso que contrastaban con el color rosado normal de la mucosa adyacente. En el maxilar inferior, la encía se presentaba hipertrofiada, de color rosa pálido cubriendo la mitad coronaria de las piezas dentarias y los espacios interdentes. Era de consistencia fibrosa y no sangrante. (Figura 2).

En el dorso lingual se presentaban escasos nódulos y pápulas firmes a la palpación e hiperplasia de las papilas linguales. (Figura 3). Se le solicitaron exámenes de sangre, incluyéndose test de la hemostasia, con resultados dentro de los parámetros de normalidad. Se realizaron estudios radiográficos periapicales y ortopantomográficos. Se constató enfermedad periodontal leve. Se plantearon como diagnósticos diferenciales: 1- lesiones gingivales y linguales como manifestaciones estomatológicas de la esclerosis tuberosa, 2- hiperplasias gingivales por causas traumáticas e irritativas locales, 3- hiperplasias gingivales medicamentosas.

Dada las características mentales del paciente, se resolvió efectuar biopsias incisionales para estudio histopatológico; tanto de la tumoración de maxilar

superior como del tejido gingival de maxilar inferior. El estudio histopatológico del tumor de maxilar superior fue informado como hiperplasia fibrosa pseudopapilomatosa con telangectasias, inflamación crónica moderada con edema y microabscesos superficiales no específicos. El tejido de maxilar inferior histológicamente se trataba de una hiperplasia fibrosa. No se realizó estudio histológico de los nódulos linguales, ya que fue pospuesto para cuando se le realizara el tratamiento integral de su boca, bajo anestesia general.

En algunas piezas dentarias se observaron pequeñas depresiones del esmalte por vestibular, (hipoplasias). El paciente continuó su tratamiento y seguimiento en un centro especializado (CAOPHEN: Centro de atención odontológica de pacientes hematológicos y enfermedades neurológicas), de la Facultad de Odontología de Rosario.

DISCUSION

Los trabajos publicados que se ocupan de las manifestaciones estomatológicas de esta enfermedad son escasos. (15-26). Davis y col(15) comunicaron un caso de (ET) en el cual diagnosticaron un hemangioma pedunculado en lengua en un paciente de 24 años y otro en un hombre de 41 años, con una prolongada historia de hiperplasia gingival.

Gorlin y asociados (16) describieron a las manifestaciones bucales de la (ET) como fibromas de ubicación más frecuente en la encía y ocasionalmente en lengua y paladar. Papanayotou y Vezirtzi (20) presentaron un caso diagnosticado en una mujer de 40 años con lesiones papilomatosas hiperplásicas en encía superior e inferior.

Butterworth y Wilson (21), describieron un caso de (ET) con hipertrofia de las encías en la zona de incisivos y caninos superiores, un papiloma firme y pequeño en el borde de lengua y una placa fibrosa en el dorso lingual. Good y Garbo(20) presentaron un caso de (ET) con fibromas en el labio superior.

Ha sido sugerido que los fibromas orales podrían no ser lesiones verdaderas de (ET) y que serían ocasionados por las drogas utilizadas para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad. La fenitoína (Dilantina), fármaco suministrado para controlar los trastornos convulsivos, es un factor etiológico bien conocido en la hiperplasia gingival(29). La gravedad de la hiperplasia por dilantina depende de la presencia de factores locales. La prevalencia comunicada de este estado varía según los criterios clínicos del investigador. En general



Fig. 1. Angiofibromas múltiples, nodulares en la piel de la cara, de distribución simétrica a ambos lados de la nariz y sobre la misma.
Multiple nodular angiofibromas affecting the skin of the face and exhibiting a symmetrical distribution upon and on both sides of the nose.



Fig 2. Lesiones vegetantes granulomatosas, de superficie irregular color rojo intenso sobre la encía en el maxilar superior e hiperplasia gingival fibrosa en el maxilar inferior.
Vegetating granulomatous lesions exhibiting an irregular and intense red-colored surface on the gums of the upper jaw, with fibrous gingival hyperplasia in the lower maxillary region.



Fig. 3. En dorso lingual se observan nódulos fibrosos, cubiertos por mucosa de color rosado pálido.
Fibrous nodules on the back of the tongue, covered by a pale pink mucosa.

se acepta una cifra de 50% como prevalencia probable(29).

Lygidakis (19) comunicó que en su casuística, el 46% de los pacientes con (ET), tenían fibromas orales, muchos de los cuales nunca habían sido medicados con fenitoína u otra droga antiepiléptica. En la hiperplasia gingival generalizada por fenitoína, las encías se observan de un color rosa homogéneo. En cambio las lesiones gingivales en la (ET) se presentan como nódulos fibrosos, de superficie mamelonada, frecuentemente sangrantes.

En el caso clínico de (ET) que motivó esta comunicación, el paciente presentaba un tumor endocraneal, déficit mental, epilepsia y angiofibromas cutáneos. La presencia de nódulos intraorales múltiples localizados principalmente en el sector anterior y superior de la encía a nivel de incisivos y caninos superiores, corresponderían, a nuestro entender, a las manifestaciones bucales propias de la (ET) por la disposición, agrupación, coloración, textura e histopatología particulares. Las encías hiperplásicas en el maxilar inferior podrían ser atribuidas a los agrandamientos gingivales generalizados de origen medicamentoso, coadyuvado por la falta de una adecuada higiene bucal.

Cuando se localizan tumores fibrosos en la lengua, el paladar, los labios o las mucosas no existen dudas de que las lesiones son parte de la enfermedad. Como tratamiento es imprescindible el pronto control de las crisis epilépticas y espasmos infantiles con ácido valproico y ACTH.

Las mioclonias se tratan con clorazepan; las crisis tonicoclónicas completas con carbamacepina y las crisis refractarias con vigabatrina.

Debe evaluarse el tratamiento quirúrgico de los tumores productores de trastornos funcionales en los distintos órganos. La neurocirugía está indicada en los tumores subependimarios gigantes que causen hidrocefalia. Las lesiones cutáneas y bucales deben ser controladas y en ocasiones, pueden ser tratadas quirúrgicamente con fines cosméticos. Debe instruirse al paciente o en su defecto, a la familia para que se realice una higiene bucal muy intensa y prolija, para disminuir los factores favorecedores de las hiperplasias gingivales, teniendo en cuenta que los agrandamientos gingivales por medicamentos son mucho menos importantes, o no se producen, cuando no existen causas inflamatorias sobreagregadas por incorrecto cepillado.

El pronóstico depende del tipo de crisis cerebrales producidas, de la profundidad de las mismas y del deterioro intelectual que presente el enfermo en la edad

adulta, pero sobretudo, de la aparición de angioliomas renales, productores de hemorragia retroperitoneal e insuficiencia renal progresiva que agrava el pronóstico constituyendo la principal causa de muerte en estos pacientes.

ENGLISH

Tuberous sclerosis: Presentation of a clinical case with oral manifestations

LÓPEZ E, ESCOVICH L, VIGNA A. TUBEROUS SCLEROSIS: PRESENTATION OF A CLINICAL CASE WITH ORAL MANIFESTATIONS. MED ORAL 2003;8:122-8.

SUMMARY

Tuberous sclerosis (TS) is a genetic disorder affecting multiple body systems, and resulting from alterations in cell differentiation and proliferation. The disease is characterized by the development of benign hamartomatous tumors: neurofibromas and angiofibromas, located in the skin, central nervous system, mucosas and other organs. Abnormal neural cell migration plays an important role in the neurological dysfunctions found in TS, the predominant features being mental retardation, seizures and behavioral disorders. The condition is produced by mutations in genes TSC1 of chromosome 9q34 and TSC2 of chromosome 16p13.3, and exhibits a dominant autosomal hereditary trait – though 60-70% of cases are sporadic and represent new mutations. The phenotype is highly variable. The prevalence of TS varies between 1/6000 and 1/10,000 live births.

The present study reports the case of a 21-year-old male with TS and oral manifestations of the disease. The clinical characteristics are described, along with the diagnostic criteria and the management strategies, with a review of the literature on the disease.

Key words: *Tuberous sclerosis, neurofibromas, angiofibromas, oral fibromas, Bourneville-Pringle disease.*

INTRODUCTION

Tuberous sclerosis (TS), a genetic disorder affecting multiple body systems, was described in 1880 by Bourneville (1) as “tuberous sclerosis of the circumvolutions of the brain”, based on the pathological alterations observed in a 15-year-old epileptic girl with mental retardation. The disease results from alterations in cell differentiation and proliferation, and is characterized by the development of benign hamartomatous tumors: neurofibromas and angiofibromas, located in different

parts of the body. Abnormal neural cell migration plays an important role in the neurological dysfunctions of TS, the predominant features being mental retardation, seizures and behavioral disorders. TS exhibits a dominant autosomal hereditary trait, though 60-70% of cases are sporadic and represent new mutations. The phenotype is highly variable (2,3). The prevalence of TS varies between 1/6000 and 1/10,000 live births.

The disease is produced as a result of mutations of the TSC1 and TSC2 genes (3-14). Both have been identified by positional cloning: TSC1 on chromosome 9q34 (4) and TSC2 on chromosome 16p13.3 (5). Molecular genetic analysis of the hamartomatous tumors found in TS patients has revealed loss of heterozygosity or intragenic mutations affecting the corresponding wild allele. Both TSC1 and TSC2 would act as tumor-suppressor genes (2,6). In this context, the mechanism by which the TSC1 and TSC2 genes mediate the control of cell growth has been partially elucidated.

The TSC2 gene product, called tuberin, appears to participate in cell differentiation and proliferation. This substance would also play a role in the regulation of cycline-dependent kinases (CDK) in the transition from phase G₀/G₁ to phase S of the cell cycle, and in neuronal differentiation (7,8). The specific role of the TSC1 gene product (hamartin) remains unclear, however (9). Patients with TS may present tumors in different organs. In this sense, the brain, skin, kidneys and heart are frequently affected, while the bones, endocrine glands and many other organs are only sporadically implicated (2). The principal neurological problems characterizing the disease are mental retardation, epileptic seizures, learning difficulties and/or autism. The facial lesions of TS (angiofibromas) cause disfiguration. Hypomelanotic whitish spots are usually also seen, together with connective tissue nevi.

The oral cavity usually presents localized fibromas affecting the mucosal membranes, lips, back of the tongue and particularly the anterior sector gingival tissue (15-23). Oral lesions have been reported in 11-56% of cases, and are generally diagnosed between 4-10 years of age, or during puberty (19). On the other hand, enamel hypoplasia is a constant finding in patients with TS, and consists of depressions or small cavities (enamel pitting) measuring 80 mm in size on average, and located on the free surfaces of the teeth. Only the enamel is affected, with no damage to the dentine and no evolution towards caries (24,25). On the other hand, Damm et al. reported maxillary bone involvement with the presence of fibrous tumors in TS (26).

The diagnosis of TS is not difficult in patients with classical manifestations of the disease, such as epileptic seizures, mental retardation, facial angiomas and calcified subependymal nodules. The diagnosis is generally established in childhood, with the appearance of the first manifestations – often the neurological complications of the disorder. In 1998 (27) a consensus conference was held to revise the diagnostic criteria of TS. The clinical and radiological characteristics of the syndrome have been divided into two categories, based on the apparent specificity of each lesion: (a) *major*: facial

angiofibromas, multiple ungual fibromas, cortical tubercles, subependymal nodules or giant cell astrocytomas, and multiple retinal astrocytomas; and (b) *minor*: cardiorhabdomyomas, other retinal hamartomas, cerebral tubercles, non-calcified subependymal nodules, renal angiomyolipoma, dental enamel hypoplasia, etc. The definitive diagnosis now requires the identification of two or more pathognomonic or major lesions, rather than the presence of multiple lesions of the same type. Enamel pitting, while observable in the deciduous and permanent dentition in 100% of the patients over 11 years of age examined, was included among the minor characteristics defining TS syndrome.

A presymptomatic molecular diagnosis is also possible by evaluating CAG trinucleotide expression in risk subjects, which allows identification of the disorder before actual clinical manifestations develop (28). In this sense, prenatal molecular diagnosis, which identifies many genetic diseases through fetal DNA analysis obtained via chorionic biopsy, amniocentesis or cordocentesis, is also useful for diagnosing TS.

Funduscopy frequently identifies the existence of retinal hamartomas or phakomas of a pearly white color, which are pathognomonic of the disease. In turn, computed tomography is able to identify the presence of calcified subependymal nodules, while magnetic resonance imaging clearly visualizes the cortical tuberosities, with linear lesions perpendicular to the brain cortex (10). Finally, an electroencephalographic study is essential for characterizing and controlling the epileptic seizures. The present study describes a case of TS with oral manifestations of the disease. The clinical characteristics are described, along with the diagnostic criteria and the corresponding management strategies.

CLINICAL CASE

A 21-year-old male with TS diagnosed in childhood was referred to the Department of Clinical Stomatology (Rosario National University Dental School, Argentina) with intense pain and bleeding of the gums. The case history indicated a benign cortical neurofibroma diagnosed at 8 months of age. The patient had received pharmacological treatment for seizures since childhood, and suffered mental retardation. Since 6 years of age, 2.5 tablets/day of calcium diphenylhydantoin (Lotokis®) had been prescribed, together with one daily tablet of carbamazepine (200 mg) (Tegretol®).

The peribuccal study revealed the presence of multiple, slightly elevated nodular lesions of variable size and of a wine-red color. The lesions presented a rough surface, bled in response to palpation, and were distributed on the nose, surrounding genial region and upper lip (Fig. 1). The histopathological diagnosis was angiofibroma. The intraoral examination showed the presence of a tumor with vegetating exophytic projections on the alveolar ridge of the upper jaw, without adhesion to the dental surfaces. The lesion was of a granulomatous appearance, bled in response to friction, and showed hypertrophy with a wine-red color that contrasted with the normal pink color of the adjacent mucosa. In the lower jaw the gums appeared hypertrophic, with a pale pink color and covering the coronal

half of the teeth and interdental spaces. The gums were of fibrous consistency and were non-hemorrhagic (Fig. 2). The back of the tongue presented few nodules and papules which appeared firm to palpation, with hyperplasia of the tongue papillae (Fig. 3).

Blood tests were requested (including coagulation parameters), the results being within the normal range. Periapical and orthopantomographic X-rays were obtained. Mild periodontal disease was identified. The differential diagnosis comprised gingival and lingual lesions as stomatological manifestations of TS; gingival hyperplasia due to local irritative or traumatic factors; and drug-induced gingival hyperplasia. Considering the mental condition of the patient, incisional biopsies of the upper maxillary tumor and gingival tissue of the lower jaw were decided. The histopathological study of the upper lesion revealed pseudopapillomatous fibrous hyperplasia with telangiectasias, moderate chronic inflammation with edema and nonspecific superficial microabscesses. The lower maxillary tissue in turn corresponded to fibrous hyperplasia. The histological study of the tongue nodules was postponed until the moment of integral oral treatment, under general anesthesia. Some teeth presented small vestibular enamel depressions (hypoplasia). Treatment and follow-up was continued in a specialized center (Dental Care Center for Patients with Hematological and Neurological Diseases) pertaining to Rosario National University Dental School.

DISCUSSION

Few studies have been published on the oral manifestations of tuberous sclerosis (15-26). Davis et al. (15) reported a case of TS in which a pedunculated lingual hemangioma was diagnosed in a 24-year-old patient and in a 41-year-old male with a long history of gingival hyperplasia. Gorlin et al. (16) in turn described the oral manifestations of TS as fibromas most frequently affecting the gums, and occasionally also the tongue and palate. Papanayotou and Vezirtzi (20) presented the case of a 40-year-old woman with hyperplastic papillomatous lesions in the upper and lower gums. Butterworth and Wilson (21) described a case of TS with gingival hyperplasia in the region of the upper canines and incisors, with a small firm papilloma at the lingual margin, and a fibrous plaque on the back of the tongue. Good and Garbo (20) presented a case of TS involving upper lip fibromas.

It has been suggested that such oral fibromas might not be true lesions of TS but rather the result of the drugs prescribed for the neurological manifestations of the disease. In this context, phenytoin (Dilantin), administered to control epileptic seizures, is a well known inducer of gingival hyperplasia (29). The severity of such phenytoin-induced hyperplasia in turn depends on a number of local factors. The reported prevalence of gingival hyperplasia varies among authors, though a figure of 50% is generally considered likely (29).

Lygidakis (19) found 46% of patients with TS to present oral fibromas, many of whom had never received phenytoin or any other type of antiseizure medication. In cases of phenytoin-induced generalized gingival hyperplasia, the gums are of a

homogeneous pink color. In contrast, the gingival lesions of TS appear as fibrous nodules with a mamillated and often bleeding surface.

In the present case, the patient history revealed an endocranial tumor, mental retardation, epilepsy and cutaneous angiofibromas. The presence of multiple intraoral nodules affecting mainly the anterior and upper sector of the gums at canine and incisor level in our opinion corresponds to the oral manifestations of TS, in view of the particular distribution, grouping, color, texture and histology of the lesions. The hyperplastic gums of the lower jaw could be attributed to the action of the prescribed medication, in combination with the deficient oral hygiene. In this context, when fibrous tumors are seen to affect the tongue, palate, lips or mucosal membranes, their nature as part of the disease is clear.

As regards treatment, prompt control of the epileptic episodes and childhood spasms is essential, administering valproic acid and ACTH. Myoclonus is in turn treated with clonazepam, while carbamazepine is administered for complete tonico-clonic episodes, and vigabatrin is prescribed for refractory situations. On the other hand, surgery should be evaluated for those tumor lesions which cause functional problems in the different affected organs. Neurosurgery is indicated in the case of giant subependymal tumors causing hydrocephalus. The cutaneous and oral lesions should be subjected to follow-up, and in some cases may be amenable to surgical correction for esthetic reasons. In turn, the patient (or relatives, if necessary) should be instructed to conduct intense and thorough oral hygiene to limit the factors favoring gingival hyperplasia – particularly taking into account that drug-induced gingival enlargement is greatly diminished or even avoided in the absence of added inflammatory phenomena attributable to incorrect brushing. The prognosis depends on the type of cerebral seizures involved, their depth and the mental deterioration of the patient in adult life. However, a decisive factor is the appearance of renal angioliomas, which cause retroperitoneal bleeding and progressive renal failure that worsens the prognosis and constitutes the main cause of death in patients with tuberous sclerosis.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Bourneville D. Scleureuse tubereuse des circonvolutions cerebrales, idiotic et epilepsie hemiplegique. Arch. Neurol 1880;1:81-91.
2. Fleury P, de Groot WP, Delleman JW, Verbeeten B, Frankenmolen-Witkiezicz IM. Tuberous sclerosis: the incidence of familial versus sporadic cases. Brain Dev 1980;2:107-17.
3. Jones AC, Shymsundar M, Thomas M, Maynard J, Idziaszczyk S, Tomkins S et al. Comprehensive mutation analysis of *TSC1* and *TSC2*, and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. Am J Hum Genet 1999; 64:1305-15.
4. Van Slechtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S et al. Identification of the tuberous sclerosis gene *TSC1* on chromosome 9q34. Science 1993;260:805-8.
5. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of tuberous sclerosis gene on chromosome 16. Cell 1993; 75:1305-15.
6. Henske EP, Scheithauer BW, Short MP, Wollmann R, Nahmias J, Van Slechtenhorst M et al. Allelic loss is frequent in tuberous sclerosis kidney lesions but rare in brain lesions. Am J Hum Genet 1996;59:400-6.
7. Soucek T, Pusch O, Wienecke R, De Clue JE, Hengstschlager M. Role of tuberous sclerosis gene-2 product in cell cycle control. J Biol Chem 1997;272: 29301-8.
8. Soucek T, Holzl G, Bernaschek G, Hengstschlager M. A role of tuberous sclerosis gene-2 product during neuronal differentiation. Oncogene 1998;16: 2197-204.
9. Cheadle JP, Reeve MP, Sampson JR, Kwiatkowski DJ. Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. Hum Genet 2000;107:97-114.
10. Halley DJ. Tuberous sclerosis: between genetic and physical analysis. Acta Genet Med Gemellol 1996;45:63-75.
11. Van Slechtenhorst M, Nellist M, Nagelkerken B, Cheadle JP, Snell R, Van den Ouweland A et al. Interaction between hamartin and tuberin, the *TSC1* and *TSC2* gene products. Hum Mol Genet 1998;7:1053-7.
12. Young J, Povey S. The genetic basis of tuberous sclerosis. Mol Med Today 1998;4:313-9.
13. Goedbloed MA, Nellist M, Verhaaf B, Reuse AJ, Lindhout D, Sunde L et al. Analysis of *TSC2* stop codon variants found in tuberous sclerosis patients. Eur J Hum Genet 2001;9:823-8.
14. Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. Ann NY Acad Sci 1991;615:125-7.
15. Davis R, Baer P, Archard H, Palmer J. Tuberous sclerosis epilepsy and family with oral manifestations: report of two cases. Oral Surg 1964;17:395-400.
16. Gorlin R, Chaudhry A, Kelln E. Oral manifestation of the Fitzgerald-Gardner, Pringle-Bourneville, Robin adrenogenital and Hurler-Pfauder syndromes. Oral Surg 1960;13:1236-44.
17. Scully C. Orofacial manifestation in tuberous sclerosis. Oral Surg 1977; 44:706-16.
18. Mackler SB, Shoulers HW, Buker EJ. Tuberous sclerosis with gingival lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1972;34:619-24.
19. Lygidakis NA, Lindenbaum RH. Oral fibromatosis in tuberous sclerosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989;68:725-8.
20. Papanayoyou P, Vezirtzi F. Tuberous sclerosis with gingival lesion. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1975;39:578-82.
21. Butterworth T, Wilson M. Dermatologic aspects of tuberous sclerosis. Arch Dermatol Syph 1941;43:1-41.
22. Good C, Garb J. Symmetric nevi of face, tuberous sclerosis epilepsy and fibromatous growth on scalp with abnormal encephalograms of members of the family. Arch Dermatol Syph 1943;47:197-215.
23. Tillman HH, De Caro F. Tuberous sclerosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991;71:301.
24. Mlynarczyk G. Enamel pitting: a common symptom of tuberous sclerosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991;71:63-7.
25. Durán-Padilla M, Paredes-Farreras G, Torres-González C. Enamel hypoplasia in tuberous sclerosis. Rev Invest Clin 2001;53:126-8.
26. Damm D, Tomich Ch, White D, Drummond J. Intraosseous fibrous lesions of the jaws. A manifestation of tuberous sclerosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999;87:334-40.
27. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference: revised clinical diagnostic criteria. J Child Neurol 1998;13:624-8.
28. Martin J, Longo F. Diagnóstico molecular de los trastornos neurológicos. In: Harrison TR. Principios de Medicina Interna. Madrid. McGraw-Hill. Interamericana Editores; 1998. p. 2608-23.
29. Regezi J, Sciubba J. Patología bucal: correlaciones clinicopatológicas. México. McGraw-Hill. Interamericana Editores; 2000. p. 182-5.