

Utilización de solución de rapamicina tópica para el tratamiento de múltiples angiofibromas faciales en una paciente con esclerosis tuberosa

Topical Rapamycin Solution to Treat Multiple Facial Angiofibromas in a Patient With Tuberous Sclerosis

Sr. Director:

Presentamos el caso de una paciente mujer de 27 años de edad, diagnosticada desde hace más de 10 años de esclerosis tuberosa (ET). En el momento de su primera consulta en dermatología se objetivaron varias de las manifestaciones cutáneas características de la enfermedad: angiofibromas faciales diseminados (fig. 1), múltiples tumores de Koenen periungueales en ambos pies, máculas hipopigmentadas en el tronco así como una lesión de placa de chagrín en la espalda. La presencia de epilepsia y de retraso mental completaba el cuadro clínico. La paciente no presentaba lesiones hamartomatosas internas conocidas.

Con el objetivo de mejorar la apariencia facial y disminuir el número de angiofibromas se habían realizado en el pasado varios procedimientos que incluyeron afeitados múltiples, láser de colorante pulsado, electrodesecación y aplicación de pomada de tacrolimus al 0,1%. La respuesta



Figura 1 Imagen clínica de las lesiones antes de comenzar el tratamiento. Múltiples angiofibromas faciales de predominio en ambas mejillas, con fondo eritematoso prominente.



Figura 2 Imagen de la paciente tras tres meses de tratamiento con solución de rapamicina 1mg/ml. Disminución de lesiones y marcada mejoría del eritema subyacente.

a los tratamientos fue pobre, sin disminución evidente del número de lesiones y persistencia del eritema. En ese momento se decidió un intento terapéutico con una solución de rapamicina tópica 1 mg/ml formulada en farmacia, aplicada dos veces al día en las zonas afectas de ambas mejillas. Después de 3 meses de tratamiento la mejoría clínica de las lesiones era evidente, con disminución en su número así como en el eritema subyacente (fig. 2).

La ET es una genodermatosis de herencia autosómica dominante caracterizada por la aparición de hamartomas en múltiples órganos, incluyendo la piel y el sistema nervioso central. Su patogénesis se fundamenta en la alteración de las proteínas hamartina o tuberina, codificadas en los locus 9q34 y 16p13.3 respectivamente¹. La clínica típica consiste en la triada clásica de múltiples angiofibromas, epilepsia y retraso mental, aunque esta asociación sólo es evidente en el 26% de los pacientes².

A pesar de la gran variabilidad clínica de la enfermedad y su penetrancia variable³, los angiofibromas faciales se encuentran presentes en el 83 al 90% de los casos^{3,4}. Se consideran patognomónicos y se localizan de forma preferente en los surcos nasolabiales, las mejillas, el mentón, el cuero cabelludo, la frente y las orejas⁴. Suelen aparecer a lo largo de la primera década de la vida y se estabilizan en la adolescencia, persistiendo de por vida. No tienen características de malignidad, pero representan un motivo de

consulta muy frecuente en estos pacientes por su apariencia estética.

En su tratamiento se han empleado diversas opciones terapéuticas, incluyendo escisión simple, criocirugía, curetaje, dermoabrasión, láser de CO₂ y terapia fotodinámica, entre otras. Ningún tratamiento se ha mostrado efectivo para controlar su aparición y/o evitar las recidivas⁵⁻⁷.

Rapamicina o sirolimus es un fármaco inmunosupresor utilizado por vía oral principalmente en el contexto de trasplantes renales. Su mecanismo de acción no ha sido completamente definido, pero se sabe que interfiere en la vía de la proteína mTOR, responsable de la proliferación celular y de la inhibición de la apoptosis en los pacientes con ET⁸. Hamartina y tuberina, las proteínas que se encuentran modificadas en la ET, suprimen también la actividad de la vía mTOR, de tal manera que la alteración en su funcionamiento provoca la activación permanente de esta vía provocando la aparición de tumores hamartomatosos a múltiples niveles⁹. Se ha sugerido que las vías por las que la rapamicina disminuye el número y el tamaño de los tumores en ET sean la inhibición de la angiogénesis^{9,10} y de factores de crecimiento aberrantes¹⁰, aunque estos fenómenos sólo se han comprobado en lesiones hamartomatosas extracutáneas (cerebro, riñón y pulmón).

Después de comprobar el fracaso de las terapias empleadas en nuestra paciente para el control de los angiofibromas faciales, decidimos ensayar un tratamiento tópico con rapamicina, una alternativa que ha sido descrita recientemente en dos trabajos anteriores^{9,10}. El nuestro constituye el cuarto caso descrito en el que esta terapia es empleada para el control de angiofibromas faciales. En todos los pacientes se ha descrito franca mejoría del cuadro, con disminución marcada o incluso desaparición completa de las lesiones, así como mejoría en el eritema facial después de pocos meses de tratamiento. De los tres casos anteriormente descritos, dos fueron tratados con una solución de rapamicina 1mg/ml, y el paciente restante con rapamicina en pomada al 0,1%. La posología varió entre una y dos aplicaciones diarias. Al igual que en nuestra paciente, el tratamiento pareció ser bien tolerado, sin aparición de efectos adversos locales o sistémicos en ningún caso. Las vías farmacológicas responsables de la eficacia de rapamicina en los angiofibromas de la ET deben ser esclarecidas en futuros trabajos.

En el momento actual no existe en el mercado americano o europeo ningún preparado tópico de rapamicina comercial, por lo que ésta debe ser formulada en farmacia. Por su vía de administración, la aplicación tópica debería asociarse a un mejor perfil de seguridad en comparación con la vía oral, aunque es necesario un seguimiento más prolongado de los pacientes para confirmar estas observaciones. Dado el pequeño número de casos descritos hasta el momento, la

presentación mas adecuada del producto no ha sido todavía determinada.

En conclusión, aportamos un nuevo caso de múltiples angiofibromas faciales en el contexto de ET tratados con rapamicina tópica. Su utilización puede representar una alternativa válida para este contexto, pero son necesarios más casos para verificar la eficacia y seguridad de la terapia a largo plazo.

Bibliografía

1. Gutmann DH, Zhang Y, Hasbani MJ, Goldberg MP, Plank TL, Petri Henske E. Expression of tuberous sclerosis complex gene products, hamartin and tuberin, in central nervous system tissues. *Acta Neuropathol.* 2000;99:223-30.
2. Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol.* 1996;135:1-5.
3. Fernández-Guarino M, Boixeda P, Anaya MJ, Belmar P, Jaén P. Esclerosis tuberosa. Hallazgos clínicos en 67 pacientes. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:596-601.
4. Ruiz-Villaverde R, Blasco-Melguizo J, Martín-Sánchez MC, Naranjo-Sintes R. Esclerosis tuberosa. Enfermedad de Pringle Bourneville. *Actas Dermosifiliogr.* 2002;93:1-7.
5. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Józwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:189-202.
6. Weinberger CH, Endrizzi B, Hook KP, Lee PK. Treatment of angiofibromas of tuberous sclerosis with 5-aminolevulinic acid blue light photodynamic therapy followed by immediate pulsed dye laser. *Dermatol Surg.* 2009;35:1849-51.
7. Belmar P, Boixeda P, Baniandrés O, Fernández-Lorente M, Arrazola JM. Seguimiento a largo plazo de angiofibromas tratados con láser de CO₂ en 23 pacientes con esclerosis tuberosa. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:498-503.
8. Sampson JR. Therapeutic targeting of mTOR in tuberous sclerosis. *Biochem Soc Trans.* 2009;37:259-64.
9. Kaufman-McNamara E, Curtis AR, Fleischer Jr AB. Successful treatment of angiofibromata of tuberous sclerosis complex with rapamycin. *J Dermatol Treat.* 2010:1-3.
10. Haemel AK, O'Brian AL, Teng JM. Topical rapamycin: a novel approach to facial angiofibromas in tuberous sclerosis. *Arch Dermatol.* 2010;146:715-8.

P. Valerón-Almazán^a, M. Vitiello^b, A. Abuchar^b
e F.A. Kerdel^{b,*}

^a Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

^b Florida Academic Dermatology Center, University of Miami Hospital, Miami, Florida, Estados Unidos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dr.kerdel@fadcenter.com (F.A. Kerdel).

doi:10.1016/j.ad.2011.02.019