

midline cleft, and midline pericallosal lipoma.¹⁰ As with our patient, a nasal fibroscopy should be performed to rule out this syndrome.

Although the majority of patients with intracranial lipomas are asymptomatic,^{10,11} a small number of patients may present neurological symptoms such as seizures, headache, and/or behavioral or psychosocial disorders.⁸ Routine neurosurgical treatment is not recommended because the surgical risk usually outweighs the benefits of the intervention.⁴ Surgical resolution of extracranial lipoma may provide cosmetic improvement and better quality of life.

The prognosis and psychomotor development of patients with intracranial lipomas is not clear, but based on data from patients with FND and Pai syndrome, their prognosis would appear to be favorable, with normal psychomotor development and no neurological impairment.⁸⁻¹⁰ Some patients with FND may have psychological alterations such as misanthropy and shyness.^{8,9}

Lipomas are rare in children and are even rarer at birth. Facial midline lipomas should be assessed by a multidisciplinary team consisting of a dermatologist, neurosurgeons, an otolaryngologist, and radiologists. Neurologic images should be taken and in cases associated with corpus callosum or pericallosal lipoma, FND and Pai syndrome must be ruled out. Whether our patient represents an isolated case of frontal congenital lipoma with associated cerebral lipoma or an incomplete case within the spectrum of FND is currently unknown.

Bibliografía

1. Aflatoon K, Abouafia AJ, McCarthy Jr EF, Frassica FJ, Levine AM. Pediatric soft-tissue tumors. *J Am Acad Orthop Surg.* 2003;11:332-43.
2. Given CA, Fields TM, Pittman T. Interhemispheric lipoma connected to subcutaneous lipoma via lipomatous stalk. *Pediatr Radiol.* 2005;35:1110-2.
3. Chen CF, Lee YC, Lui CC, Lee RJ. Posterior pericallosal lipoma extending through the interhemispheric fissure into the scalp via the anterior fontanelle. *Neuroradiology.* 2004;46:692-5.
4. Mitilian D, Haddad D, Lenoir M, Boudjemaa S, Vazquez MP, Picard A. Interhemispheric lipoma associated with frontal subcutaneous lipoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62:e427-9.
5. Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Embryology of the neural crest: its inductive role in the neurocutaneous syndromes. *J Child Neurol.* 2005;20:637-43.
6. Ahmetoğlu A, Kul S, Kuzeyli K, Öztürk MH, Sari A. Intracranial and subcutaneous lipoma associated with sagittal sinus fenestration and falcine sinus. *Am J Neuroradiol.* 2007;28:1034-5.
7. Fryburg JS, Persing JA, Lin KY. Frontonasal dysplasia in two successive generations. *Am J Med Genet.* 1993;46:712-4.
8. Carranza-Romero C, Armario-Hita JC, Fernandez-Vozmediano JM. Frontal congenital lipoma. *Pediatr Dermatol.* 2012;29:490-4.
9. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Pérez-Higueras A. Fronto-nasal dysplasia and lipoma of the corpus callosum. *Eur J Pediatr.* 1985;144:66-71.
10. Chousta A, Ville D, James I, Foray P, Bisch C, Depardon P, et al. Pericallosal lipoma associated with Pai syndrome: prenatal imaging findings. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:708-10.
11. de Villiers JC, Cluver PF, Peter JC. Lipoma of the corpus callosum associated with frontal and facial anomalies. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1991;53:1-6.

C. Navarrete-Dechent^a, M. Curi-Tuma^b,
M. Sandoval-Osses^{a,*}

^a *Department of Dermatology, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile*
^b *Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile*

* Corresponding author.
E-mail address: msandovalosses@yahoo.com
(M. Sandoval-Osses).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.11.011>

Rapamicina tópica al 0,2% para el tratamiento de angiofibromas faciales y máculas hipomelanóticas en la esclerosis tuberosa



Topical 0.2% Rapamycin to Treat Facial Angiofibromas and Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis

La esclerosis tuberosa (ET) es un trastorno neurocutáneo de herencia autosómica dominante causado por mutaciones en el gen supresor tumoral, TSC1 (cromosoma 9q34) o TSC2 (cromosoma 16p13.3), que codifican para las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente. Dichas proteínas son responsables de formar un complejo que inhibe la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), fundamental en la regulación del ciclo celular. El resultado es una proliferación celular descontrolada, caracterizándose por la aparición de hamartomas en múltiples órganos,

incluyendo la piel, el riñón y el sistema nervioso central^{1,2}. Rapamicina (sirolimus) es un fármaco inmunosupresor que actúa mediante la inhibición de mTOR. Se ha utilizado clásicamente por vía oral para evitar el rechazo en el trasplante renal, dadas sus propiedades antineoplásicas al inhibir la neoangiogénesis y la proliferación de células tumorales, y se ha comprobado su eficacia en la disminución del número y tamaño de los tumores en los pacientes diagnosticados de ET. Recientemente se ha publicado la utilidad de rapamicina tópica para el tratamiento de angiofibromas faciales³⁻⁷ y en la reducción de máculas hipomelanóticas⁸ en pacientes con ET.

Presentamos el caso de un paciente, varón de 13 años de edad, diagnosticado clínicamente de ET a los 4 meses por presentar un cuadro con varias manifestaciones características de la enfermedad: epilepsia, múltiples máculas hipomelanóticas y angiofibromas faciales. El estudio genético confirmó la presencia de ET esporádica, debido a una mutación c5043C>G en el exón 38 del gen TSC2, que modifica la secuencia de la proteína p.N1681K. La resonancia magnética nuclear cerebral demostró la presencia de múltiples

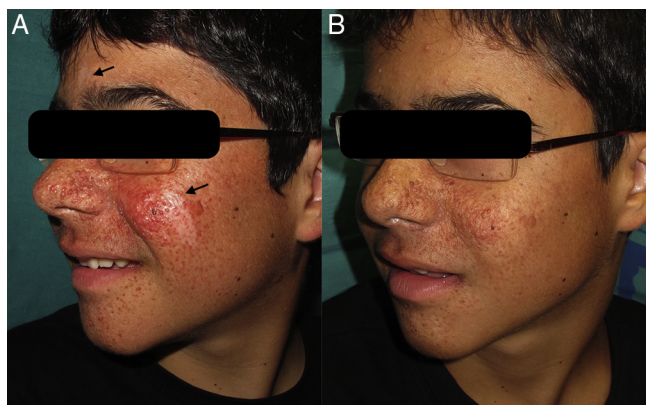


Figura 1 A. Angiofibromas faciales y máculas hipomelanóticas antes del tratamiento. B. Después de 20 semanas de rapamicina tópica al 0,2%.

tuberosidades corticales y subcorticales, así como la presencia de múltiples hamartomas intraventriculares y subependimarios. El paciente presentaba astrocitomas retinianos bilaterales, y la ecografía abdominal reveló la presencia de múltiples angiomiolipomas de localización hepática y renal, asintomáticos en el momento de la evaluación. Las manifestaciones cutáneas consistían en angiofibromas faciales de aparición progresiva, múltiples máculas hipomelanóticas, un fibroma periungueal y una placa chagrin en la espalda.

Con el objetivo de mejorar el aspecto facial y disminuir el número de angiofibromas se obtuvo consentimiento informado y se comenzó a aplicar pomada de rapamicina al 0,2% formulada en la farmacia del hospital, sin coste para el paciente. La posología utilizada fue la de una aplicación diaria, 5 días por semana, durante 12 meses.

La pomada se aplicó únicamente en la cara. No se consideró su utilización en las máculas del tronco y las extremidades debido al elevado precio del preparado.

A las 2 semanas de iniciar el tratamiento se empezó a observar una disminución del número de los angiofibromas faciales, objetivándose su máximo efecto a las 12 semanas. Destacamos también la notable mejoría de las máculas hipomelanóticas de la cara, donde la respuesta fue similar en el área glabellar y en la mejilla izquierda del paciente (fig. 1).

El tratamiento fue bien tolerado, sin aparición de efectos adversos locales o sistémicos, con niveles plasmáticos de rapamicina en un rango inferior a 0,3 ng/ml. Se decidió mantener la estrategia terapéutica durante un año para evitar la aparición de nuevos angiofibromas.

Los angiofibromas faciales son un rasgo característico de la ET, que a pesar de ser tumoraciones benignas tienen una importante repercusión psicológica en estos pacientes.

Nuestro caso demuestra que la formulación de rapamicina tópica al 0,2% es efectiva y segura para el tratamiento de los angiofibromas faciales, así como para las máculas hipomelanóticas. El precio y la ausencia de indicación aprobada para el uso tópico de la rapamicina son factores limitantes de este agente terapéutico. Este caso es el tercero descrito en la literatura en el que se ha observado una franca mejoría, hasta casi la desaparición completa, de las máculas hipomelanóticas. El fundamento que justifica la

utilidad de la rapamicina en las máculas hipomelanóticas podría ser que aumenta la transcripción de *microphthalmia transcription factor* (MITF) implicado en la expresión génica melanogénica y en la inducción de la melanización de células en el melanoma⁹.

En conclusión, nuestro caso viene a apoyar la utilidad de rapamicina tópica en el tratamiento de las máculas hipomelanóticas de pacientes con ET. Sin embargo son necesarios más casos tratados con rapamicina tópica para establecer su seguridad, así como la pauta terapéutica y eficacia a largo plazo.

Bibliografía

1. Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1184:87–105.
2. Franz DN, Weiss BD. Molecular therapies for tuberous sclerosis and neurofibromatosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012;12:294–301.
3. Kaufman McNamara E, Curtis AR, Fleischer Jr AB. Successful treatment of angiofibromata of tuberous sclerosis complex with rapamycin. *J Dermatolog Treat.* 2012;23:46–8.
4. Koenig MK, Hebert AA, Roberson J, Samuels J, Slopis J, Woerner A, et al. Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex: A double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied rapamycin. *Drugs R D.* 2012;12:121–6.
5. Foster RS, Bint LJ, Halbert AR. Topical 0.1% rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous sclerosis: A pilot study of four patients. *Australas J Dermatol.* 2012;53:52–6.
6. Valerón-Almazán P, Vitiello M, Abuchar A, Kerdel FA. Topical rapamycin solution to treat multiple facial angiofibromas in a patient with tuberous sclerosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:165–6.
7. Salido R, Garnacho-Saucedo G, Cuevas-Asencio I, Ruano J, Galan-Gutierrez M, Velez A, et al. Sustained clinical effectiveness and favorable safety profile of topical sirolimus for tuberous sclerosis associated facial angiofibroma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:1315–8.
8. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. *Arch Dermatol.* 2012;148:138–9.
9. Ohguchi K, Banno Y, Nakagawa Y, Akao Y, Nozawa Y. Negative regulation of melanogenesis by phospholipase D1 through mTOR/p70 S6 kinase 1 signaling in mouse B16 melanoma cells. *J Cell Physiol.* 2005;205:444–51.

N. Knöpfel^a, A. Martín-Santiago^{a,*}, A. Bauza^a y J.A. Hervás^b

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^b Instituto Universitario de Ciencias de la Salud-IUNICS, Universidad de las Islas Baleares, Palma de Mallorca, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anahsd@telefonica.net

(A. Martín-Santiago).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.09.013>