

# Glioma asociado a enfermedad de Bourneville con insuficiencia renal crónica. Presentación de un caso y revisión de la literatura

J. M. ARRIERO MARTIN, L. ORTE, E. MARTIN, R. MATESANZ y J. ORTUÑO.

Servicio de Nefrología. Centro Ramón y Cajal. Madrid.

## RESUMEN

Se presenta el caso de una joven de 25 años, previamente diagnosticada de enfermedad de Bourneville, y remitida para estudio y tratamiento de insuficiencia renal crónica; mediante urograma intravenoso con tomografías y ecografías abdominal se atribuyó la misma a la presencia de quistes y hamartomas renales bilaterales. Analítica y radiológicamente se demostró la existencia de un hiperparatiroidismo. Sin referir síntomas que lo sugieran, en exploración rutinaria de posible afectación del sistema nervioso central se detectaron, mediante TAC cerebral, múltiples placas esclerosas y una masa medial, sugestiva de glioma, que condicionaba una hidrocefalia biventricular. Todos estos hallazgos se describen asociados por primera vez.

**Palabras clave:** Enfermedad de Bourneville. Insuficiencia renal crónica. Tumor cerebral.

## GLIOMA ASSOCIATED WITH TUBEROUS SCLEROSIS AND CHRONIC RENAL FAILURE

### SUMMARY

We report the case of a 25 years old woman with tuberous sclerosis and chronic renal failure. Intravenous urogram and abdominal ultrasonography showed bilateral renal hamartomas and cysts. Biochemical and radiologic findings showed severe hyperparathyroidism. Neurological investigation revealed multiple calcified nodules and biventricular hydrocephalus due to a brain tumor (glioma in all probability). This is the first report of this association.

**Key words:** Bourneville's disease. Chronic renal failure. Glioma.

## INTRODUCCION

La esclerosis tuberosa o enfermedad de Bourneville es una rara entidad, encuadrada dentro del grupo de las facomatosis. Se transmite mediante herencia autosómica dominante en un porcentaje que oscila entre el 25-50 %<sup>1,2</sup>, siendo el resto de los casos esporádicos, tras mutación. La tríada clásica de adenomas sebáceos, convulsiones y retraso mental no se observa completa en un número significativo de estos enfermos<sup>3</sup>. La aparición de insuficiencia renal se debe a la sustitución del tejido renal

sano por hamartomas<sup>4</sup>; en estos casos la poliquistosis se asocia con muy poca frecuencia<sup>5</sup>.

Presentamos un caso en el que, además de las lesiones dermatológicas típicas y hamartomas en diversos órganos, se describen asociados por primera vez insuficiencia renal crónica (IRC), por angiomiolipomas y poliquistosis renal, hiperparatiroidismo y tumor cerebral.

## CASO CLINICO

Enferma de 25 años que ingresó en nuestro servicio en febrero de 1982 para estudio de IRC con anemia secundaria. No existían entre sus antecedentes familiares datos de nefropatía ni dermatopatía. Refería bajo peso al nacer, y fue diagnosticada de «raquitismo» en la infancia. Sin concretar, señaló la aparición durante esa época de lesiones cutáneas pequeñas y excrecentes en cara y

Recibido: 29 de febrero de 1982.  
En forma definitiva: 17 de noviembre de 1983.  
Aceptado: 7 de diciembre de 1983.  
Correspondencia: Dr. J. Ortuño.  
Servicio de Nefrología.  
Centro Ramón y Cajal.  
Carretera de Colmenar, km. 9,100.  
Madrid-34.

tórax, de las que fue intervenida, 6 años antes del ingreso, mediante cirugía plástica. Desde los 15 años presentaba lumbalgias bilaterales con irradiación a ambos hipocostrios y, en ocasiones, a genitales. Hace un año, tuvo dos episodios de hematuria con un mes de intervalo, sin otros síntomas acompañantes. A partir de ese momento comenzó con astenia intensa, malestar general, mareos ortostáticos, náuseas, vómitos y disnea de esfuerzo; síntomas que empeoraron progresivamente hasta su ingreso. No refería episodios convulsivos, y su desarrollo mental parecía normal.

En la exploración destacaba un hábito asténico e intensa palidez mucocutánea, apreciándose en la cara, intercaladas con cicatrices de cirugía previa, lesiones múltiples, vegetantes y sonrosadas, de unos 0,3 cm. de diámetro; estas lesiones, confluentes en algunas zonas y aisladas en otras, se distribuían por ambas regiones malaras, alas de la nariz, mentón y frente (Fig. 1); algunas se localizaban en tórax siguiendo el recorrido de un nervio intercostal.



Fig. 1.—Cara. Adenomas sebáceos.

Existían trastornos tróficos en uñas de manos y pies, y, a partir de los lechos ungueales, crecían pequeñas tumoraciones duras y blanquecinas, no adheridas al dorso de la uña (Fig. 2). En la primera falange del dedo medio de la mano derecha se observaba una tumoración de consistencia ósea. Presentaba un pectus ligeramente excavado con relieves sugestivos de rosario raquíptico en arcos costales anteriores derechos. La TA era de 130/60 mmHg y la frecuencia cardíaca 112 l.p.m. En la auscultación cardíaca se apreciaba un soplo protosistólico suave, no irradiado, en to-



Fig. 2.—Dedo gordo pie derecho. Fibroma perungueal (nódulo de Kohner), y trastornos tróficos ungueales.

dos los focos. En el abdomen había peloteo renal bilateral, siendo la puñopercusión positiva en ambos lados. El examen del fondo de ojo mostraba papilas pálidas de bordes netos y vasos con gran estrechez arteriolar; en fondo de ojo derecho se observaba un facoma en región nasal, a 2-3 diámetros papilares; en el izquierdo otro, en región suprapapilar, a un diámetro papilar.

La analítica inicial aportaba como datos patológicos, en sangre una anemia normocrómica y normocítica, con Hb. de 5,9 g/100 ml. y Htc. del 19,1 % VCM 93  $\mu^3$ , HCM 28,7 pg. y CHCM 30,3 %; la sideremia, TIBC, porcentaje de saturación, transferrina, ferritina y haptoglobina eran normales. En orina el pH era 8 y la densidad 1.002; tenía mínima proteinuria —0,79 mg/min., y hematuria — 36.500 hem/min. El estudio de la función renal reveló cifras de urea de 241 mg/dl., creatinina 12,6 mg/dl. con un aclaramiento de creatinina de 2,7 ml/min. El ionograma en sangre era normal, a excepción de un  $\text{CO}_2$  total de 11,3 mEq/l. El balance fosfo-cálcico mostraba unos valores de Ca en sangre de 8,7 mg/dl.; P de 6,1 mg/dl.; fosfatasa alcalina de 1.446 mU/ml. (70 % ósea y 30 % hepática); Ca en orina 33,2 mg/24 h. (cociente Ca/Cr de 1,44); P en orina 93,6 mg/24 h. (cociente P/Cr de 4), y la PTH plasmática era de 21,5 ng/ml.

Una radiografía de tórax es proyecciones PA y lateral, y el ECG practicados a su ingreso fueron normales. La urografía intravenosa con tomografías presentaba signos de insuficiencia renal, así como aumento de tamaño de ambos riñones, cuyos contornos aparecían abollonados; en el borde supero-externo del riñón derecho, y en alguna otra zona del izquierdo, se visualizaban imágenes de masa. Completada con una ecografía se confirmó la presencia de múltiples quistes de diverso tamaño, siendo hiperecoica la masa descrita en el polo superior derecho. Una ecografía cervical no mostró datos patológicos. En la serie ósea radiológica presentaba reabsorción de los sistemas acromiales de las clavículas y de su extremo proximal; reabsorción subperióstica y de los «tufts» de

las falanges distales de manos y pies, y en la porción medular de dichas falanges se apreciaban lesiones líticas (Fig. 3); la densidad ósea estaba aumentada en columna lumbar, y había calcificaciones en la placa de cráneo. Mediante TAC, sin y con contraste, estas calcificaciones se localizaban periventriculares, identificándose áreas de hipodensidad extracerebrales en regiones frontal interhemisférica y parietal izquierdas, sugestivas de quistes aracnoideos o higromas, así como un proceso expansivo medial interventricular basal con probable obstrucción de los agujeros de Monro, moderada y uniformemente resaltado por el contraste que condicionaba una hidrocefalia biventricular (Fig. 4 a) y b).



Fig. 3.—Radiografía mano derecha. Reabsorción subperióstica y quistes metafisarios; lesión osteocondensante en primera falange dedo medio.

Consultado el Servicio de Neurocirugía y, ante la dificultad de abordaje para exéresis total del posible glioma, se recomendó observación y tratamiento de la hidrocefalia según evolución.

Alegando motivos religiosos, la enferma rechazó la entrada en programa de hemodiálisis periódicas, así como la realización de paratiroidectomía, siendo dada de alta con los diagnósticos de: esclerosis tuberosa: IRC secundaria a poliquistosis y hamartomas renales bilaterales; tumor cerebral sugestivo de glioma e hiperparatiroidismo.

### DISCUSION

La esclerosis tuberosa se define como un trastorno congénito, con afectación multisistémica, en el que la for-

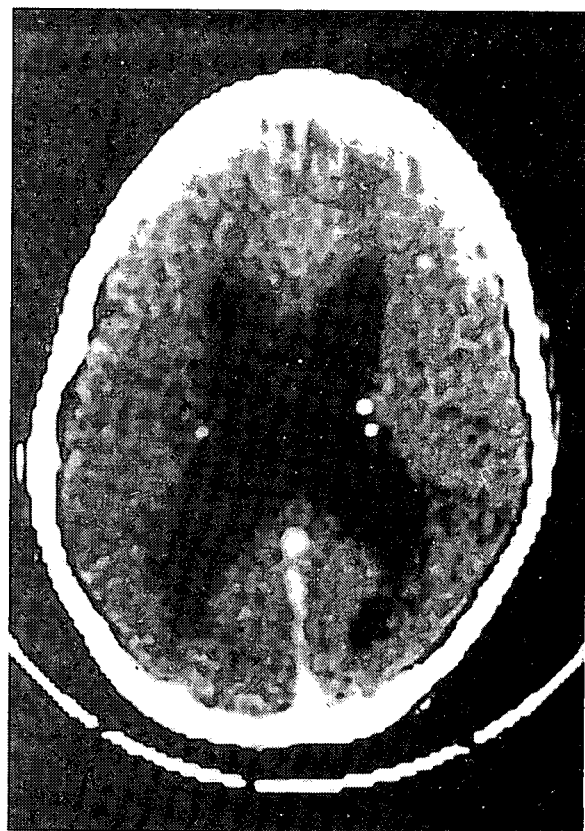
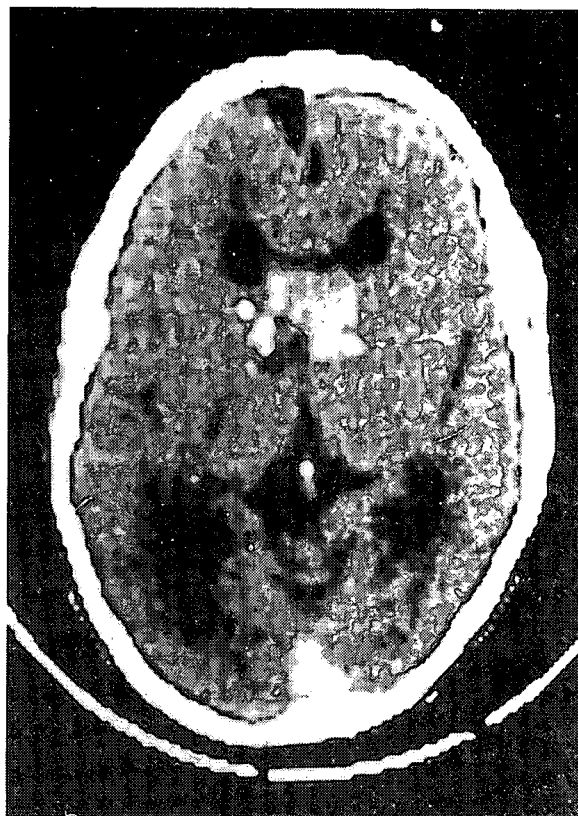


Fig. 4.—TAC. a) Imagen tumoral medial con densidad aumentada por contraste. b) Hidrocefalia biventricular; calcificaciones yuxtaventriculares.

ma clínica de presentación va a depender de la importancia y grado de implicación de cada órgano. Los órganos más comprometidos son la piel (adenomas sebáceos, tumores de Kohner) y el sistema nervioso central (convulsiones, retraso mental, placas esclerosas), pu-

diendo aparecer hamartomas en otros muchos tejidos (ojos, riñón, huesos, corazón, pulmón, hígado...). La frecuencia estimada de la enfermedad es de un caso por cada 150.000 nacimientos<sup>3,4,6,7</sup>. La distribución por sexos parece uniforme<sup>3,8</sup>, aunque para algunos autores sería más frecuente en mujeres<sup>4,6,7</sup>.

Las placas esclerosas del SNC están compuestas por un exceso de células gliales y neuronas anormales<sup>9</sup>, siendo frecuente que se calcifiquen y se hagan visibles en las radiografías de cráneo. El desarrollo de un glioma a partir de estos elementos es un hecho suficientemente demostrado<sup>8,10</sup>, siendo más rara la malignización histológica a glioblastoma multiforme o astrocitoma maligno<sup>11</sup>. La presencia de un glioma, independientemente de su histología, condiciona con el tiempo una hidrocefalia obstructiva y se convierte, como en el caso de nuestra enferma, en el primer problema a resolver.

La aparición de IRC en la esclerosis tuberosa, secundaria al desplazamiento de tejido renal sano por hamartomas y/o quistes, es un hecho infrecuente, tanto en el niño<sup>12,13</sup> como en el adulto<sup>4,14,15</sup>. La frecuencia de demostración de angiomiolipomas en la enfermedad de Bourneville varía entre un 40-80 %<sup>4,7,16-18</sup>, no pudiendo establecerse porcentajes de asociación con la enfermedad poliquistica, dadas las dificultades para el diagnóstico diferencial entre ambas entidades y el hecho de que muchos de estos enfermos mueran a temprana edad por complicaciones neurológicas. En ocasiones se descubren en sujetos sin lesiones de esclerosis tuberosa<sup>19</sup>, siendo entonces con mucha mayor frecuencia unilaterales. La arteriografía se considera el método diagnóstico más útil para estos tumores<sup>4,7,14,18</sup>. No se han demostrado nunca metástasis a distancia<sup>20</sup>. Está aún por dilucidar si la aparición de quistes y angiomiolipomas es consecuencia de un mismo mecanismo patogénico (secundario al crecimiento de los segundos), o se trata de dos entidades independientes que coexisten en estos enfermos, como se ha demostrado anatomopatológicamente<sup>5,18,21,22</sup>.

Revisando la literatura hemos encontrado, incluido el nuestro, 17 casos confirmados de esclerosis tuberosa con IRC<sup>4-6,14,15,18,21-29</sup>. Exceptuando el primero descrito<sup>23</sup>, existe predominio del sexo femenino (12/16); el 73 % tenían edades inferiores a 32 años, con una media global de 31,9 años. Sólo uno de los casos no presentaba adenomas sebáceos<sup>28</sup>. La presentación clínica de la IRC suele ser insidiosa, constituyendo en ocasiones un hallazgo de laboratorio; con relativa frecuencia los angiomiolipomas sangran, incluso en cantidades masivas<sup>4,7,25</sup>, manifestándose con dolor lumbar, hematuria y anemia brusca. El hallazgo en 13 de ellos de angiomiolipomas subraya el papel etiológico de los hamartomas en la aparición de la insuficiencia renal; 9 tenían asociadas a estas lesiones datos compatibles con poliquistosis en la misma localización. Sólo en 4 casos aparece descrito hiperparatiroidismo<sup>6,14,18</sup> y nuestro caso, y

ello en presencia de grados variables de IRC; la presencia de lesiones óseas radiológicas severas en una IRC terminal de evolución clínica aparentemente corta, los antecedentes de enfermedad ósea, o la ausencia de hallazgos positivos en la exploración del cuello no nos permitieron precisar, por sí solos, si el hiperparatiroidismo de nuestra paciente era primario o secundario. Nuestra enferma es el único caso de los descritos en el que se ha reseñado la asociación de un tumor cerebral sugestivo de glioma. La evolución de los casos en los que las complicaciones o enfermedades asociadas no llevan a la muerte al enfermo es, como en toda IRC, hacia la hemodiálisis o el trasplante renal; de los enfermos revisados, 6 estaban incluidos en programa de hemodiálisis periódicas<sup>4,6,18,26,27,29</sup> y en 2 se habían realizado un trasplante renal<sup>21,25</sup>, mejorando con ello su supervivencia; el rechazo de esta modalidad terapéutica por parte de nuestra enferma no nos permite confirmar este punto, independientemente del mal pronóstico condicionado por la asociación en ella de un probable glioma con hidrocefalia biventricular.

#### BIBLIOGRAFIA

1. FITZ PATRICK, T. B. (eds.): «Dermatología en Medicina General». Ed. Médica Panamericana, p. 1235. Buenos Aires, 1980.
2. ADAMS, R. D., y DELONG, G. R.: «Developmental and other congenital abnormalities of the nervous system». En: K. J. Isselbacher (eds.). Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc Graw-Hill, p. 2007. New York, 1980.
3. MERINO ANGULO, J.; MARTINEZ ORTIZ DE ZARATE, J. M.; ALVAREZ BLANCO, A.; FLORES TORRE, M.; DE LA RIVA AGUINACO, C.; PASTOR RODRIGUEZ, A., y J. AGUIRRE ERRASTI, C.: «Esclerosis tuberosa». *Rev. Clin. Esp.*, 152: 9-11, 1979.
4. CHONHO, A. M.; WEIS, S. M.; STEIN, J. H., y FERRIS, T. F.: «Renal Involvement in Tuberous Sclerosis». *Amer. J. Med.*, 56: 124-132, 1974.
5. OKADA, R. D.; PLATT, M. A., y FLEISHMAN, J.: «Chronic Renal Failure in Patients with Tuberous Sclerosis. Association with Renal Cyst». *Nephron.*, 30: 85-88, 1982.
6. REDONDO RODRIGUEZ, M.; GARCIA PEREZ, J. J.; TORRES RAMIREZ, A.; MENDEZ PEREZ, M. L.; GARCIA MONTELONGO, R.; MACEIRA CRUZ, B., y HERNANDEZ NIETO, L.: «Esclerosis tuberosa e insuficiencia renal crónica. A propósito de un caso». *Rev. Clin. Esp.*, 159: 431-436, 1980.
7. BISSADA, N. K.; WHITE, H. J.; SUN, C. N.; SMITH, P. L.; BARBOUR, G. L., y REDMAN, J. F.: «Tuberous Sclerosis Complex and Renal Angiomyolipoma». *Urology*, 6: 105-113, 1975.
8. GUERRA, A.; MORENO, R.; ABAD, P., e IGLESIAS, L.: «Enfermedad de Pringle-Bourneville con astrocitoma gigantocelular. Comunicación de dos casos». *Gaceta Dermatológica*, 2: 157-162, 1981.
9. ROBBINS, S. L., y COTRAN, R. S.: «Pathologic Basis of Disease». W. B. Saunders, c., p. 1597. Philadelphia, 1979.
10. POU-SERRADELL, A.; PASCUAL, J.; UGARTE, A.; FLORENSA, R., y SOLER, L.: «Etude longitudinale de 14 cas de Sclérose Tubéreuse de Bourneville». *Rev. Neurol.*, 135: 693-704, 1979.
11. PADMALATHA, C.; HARRUFF, R. C.; GANICK, D., y HAFEZ, G. R.: «Glioblastoma multiforme with Tuberous Sclerosis». *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 104: 649-650, 1980.
12. STAPLETON, F. B.; JOHNSON, D.; KAPLAN, G. W., y GRISWOLD, W.: «The cystic renal lesion in Tuberous Sclerosis». *J. Pediatr.*, 97: 574-579, 1980.
13. SCHWARTZ, A. M.: «Unusual Renal Angiomyolipome in Tuberous Sclerosis». *Pediatr. Radiol.*, 9: 239-240, 1980.
14. SANCHEZ RODRIGUEZ, A.; MARTINEZ, L. DE LETONA, J.; FRIEYRO, S. E.; MASA, V. C.; BOUZA, S. E.; GARCIA SANCHEZ, A., y MAESTU, P. R.: «Insuficiencia renal en la esclerosis tuberosa. Presentación de un caso y revisión de la literatura». *Med. Clin.*, 66: 66-70, 1976.
15. AUBERT, J.; VASAMAYOU, J., y LARREGUE, M.: «Une association exceptionnelle: hamartomes du rein, insuffisance rénales, maladie de Bourneville et hypertension artérielle». *J. Urol. Nephrol.*, 83: 195-202, 1977.
16. MANJON GARCIA, M.; CEREZO MORALES, S.; HERVAS SANCHEZ, J. G.; ASENSIO-PEINADO, C.; MONTES PUERTA, A.; GARRIDO BLASCO, F., y PEÑA YAÑEZ, A.: «Hamartoma renal en la

- enfermedad de Pingle-Bourneville. Presentación de dos casos». *Rev. Clin. Esp.*, 147: 629-632, 1977.
17. NELSON, W. E. (eds.): «Tratado de Pediatría». Salvat Ed., p. 1690. Barcelona, 1980.
  18. ANDERSON, D., y TANNEN, R. L.: «Tuberous Sclerosis and Chronic Renal Failure. Potential Confusion with Polycystic Kidney Disease». *Amer. J. Med.*, 47: 163-168, 1960.
  19. FISCHER, C. P.; HERWIG, K. R., y GIKAS, P. W.: «Adult Renal Myoepithelial Hamartoma». *Urology*, 12: 594-597, 1978.
  20. WALDBAUM, R. S.; MARSHALL, U. F.; MUECKE, E. C., y WATSON, R.: «Tuberous Sclerosis with bilateral angiomyolipomas of the Kidney: case report with 8-year followup». *J. Urol.*, 106: 180-183, 1971.
  21. PEREZ-ATAYDE, A. R.; INAYA, S., y LACK, E. E.: «Angiomyolipomas and Polycystic Renal Disease in Tuberous Sclerosis. Ultrastructural observations». *Urology*, 17: 607-610, 1981.
  22. MERINO ANGULO, J.; BUADES REINES, J.; ALVAREZ BLANCO, A.; MARTINEZ ORTIZ DE ZARATE, J. M.; FLORES TORRE, M., y DE LA RIVA AGUINACO, C.: «Enfermedad de Bourneville con insuficiencia renal. Estudio anatomoclínico». *Rev. Clin. Esp.*, 152: 67-69, 1979.
  23. KIRPICZNIK, J.: «Ein fall von tuberöser sklerose». *Virchows Arch. Pathol. Anat.*, 202: 358, 1910.
  24. MIROUZE, J.; BARJOU, P.; JAFFIOL, Cl.; BAUMELON, H., y MARTY, M.: «L'urémie de la maladie de Bourneville (a propos de deux observations)». *J. Urol. Nephrol.*, 69: 639-647, 1963.
  25. JOCHIMSEN, P. R.; BRAUNSTEIN, P. M., y NAJARIAN, J. S.: «Renal Allograft Transplantation for Bilateral Renal Tumors». *J.A.M.A.*, 210: 1721-1724, 1969.
  26. DOLDER, E.: «Niereninsuffizienz bei tuberöser Sklerose (morbus Bourneville)». *Schweiz. Med. Wschr.*, 105: 406-413, 1975.
  27. KLEINKNECHT, D.; HAIAT, R.; FRIJA, J., y MIGNON, F.: «Sclérose tubéreuse de Bourneville avec bicuspidé aortique et insuffisance rénale». *Nouv. Presse Med.*, 5: 1196-1198, 1976.
  28. SCHNITZER, B.: «Tuberous Sclerosis Complex. Report of a 62-year-old patient who died of Renal Involvement». *Arch. Pathol.*, 76: 626-632, 1963.
  29. BRAVO SOTO, J. A.; ASENSIO PEINADO, C.; SORIANO ORTEGA, C.; MONTES PUERTAS, A.; RUBERT DE QUERO, M. A.; MIRANDA VALBUENA, F., y GARCIA TORRES, J. A.: «Insuficiencia renal crónica terminal y esclerosis tuberosa de Bourneville. Asociación poco frecuente». *Rev. Clin. Esp.*, 166: 303-307, 1982.