

CASOS CLINICOS

Esclerosis tuberosa con insuficiencia renal

M. Metaute, J M. Casanova, M. Belart* y J Montoliu*

Unitat de Dermatologia. Servei de Nefrologia*. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Departament de Medicina. Universitat de Lleida.

RESUMEN

Presentamos tres casos de esclerosis tuberosa asociados a insuficiencia renal, como consecuencia de la evolución de angiomiolipomas y quistes renales. El primer paciente precisó trasplante renal tras sufrir una hemorragia retroperitoneal secundaria a la ruptura de un angiomiolipoma gigante. La segunda paciente padeció un carcinoma renal (hipernefroma) y a la tercera se le había aplicado un tratamiento poliquimioterápico y radioterapia por un supuesto sarcoma retroperitoneal. Queremos destacar la importancia de las lesiones cutáneas en la evaluación de estos pacientes ya que incluso siendo mínimas permiten el diagnóstico de certeza de esta enfermedad y evitan errores terapéuticos.

Palabras clave: **Esclerosis tuberosa. Angiomiolipomas. Insuficiencia renal.**

TUBEROUS SCLEROSIS WITH RENAL INSUFFICIENCY

SUMMARY

We present 3 clinical cases of the tuberous sclerosis complex associated with renal insufficiency, as the result of the evolution of giant angiomyolipomas and renal cysts. The first patient required renal transplant after a massive retroperitoneal hemorrhage secondary to the rupture of his angiomyolipoma. The second one suffered a renal cell carcinoma and the third patient received chemotherapy and radiotherapy for treatment of a supposed retroperitoneal sarcoma. We want to emphasize the importance of recognizing the cutaneous lesions at an early stage of the evaluation of these patients since even very minimal they are pathognomonic of this disease and to prevent further complications and avoid therapeutic mistakes.

Key words: **Tuberous sclerosis. Angiomyolipomas. Renal insufficiency.**

INTRODUCCION

La esclerosis tuberosa (ET), o enfermedad de Pringle-Bourneville, es una genodermatosis que se caracteriza por múltiples hamartomas. La tríada clásica

consiste en lesiones cutáneas («adenomas sebáceos»), epilepsia y retraso mental^{1,2} y la alteración genética se localiza en los loci q34 y p13 de los cromosomas 9 y 16, respectivamente^{2,3}. Afecta a múltiples órganos, aunque con preferencia al cerebro, la piel, el corazón y los riñones. En general se presenta antes de los cinco años de vida, pero también puede presentarse en la adolescencia o la edad adulta¹.

La afectación renal es frecuente aunque por lo general resulta asintomática⁴⁻⁶ y se caracteriza por angiomiolipomas (AML), quistes renales y, muy rara vez, carcinoma; sin embargo, la ET es causa inusual de insuficiencia renal terminal.

Recibido: 11-XII-95.

En versión definitiva: 14-V-96.

Aceptado: 17-V-96.

Correspondencia: Dr. J M. Casanova.
Unitat de Dermatologia. Departament de Medicina.
Universitat de Lleida.
Rovira Roure 80. 25199 Lleida.

Presentamos tres casos de ET asociados a insuficiencia renal. El primero es portador de un trasplante renal funcionante y los otros dos están en la actualidad en programa de hemodiálisis. Hacemos especial énfasis en los aspectos clínicos que permiten el diagnóstico y que pueden evitar errores y terapéuticas desafortunadas.

Caso 1

Varón de 52 años, sin antecedentes familiares de interés, que ingresó en 1980 por hemorragia retroperitoneal masiva derecha secundaria a la ruptura de un AML gigante, que precisó nefrectomía de urgencia. El diagnóstico anatomopatológico fue de AML. En la exploración física destacaba la presencia de adenomas sebáceos paranasales, lo que, junto con una historia de epilepsia desde la infancia, condujo al diagnóstico de ET. En la analítica practicada se evidenció insuficiencia renal avanzada (creatinina sérica 11 mg/dl), que se atribuyó a la existencia de AML contralaterales, aunque se decidió no practicar biopsia. La insuficiencia renal fue evolucionando y en 1984 entró en programa de hemodiálisis. En 1987 recibió el primer trasplante renal, en la pelvis derecha, que precisó trasplantectomía por rechazo hiperagudo. En 1989 recibió un segundo trasplante, en la pelvis izquierda, esta vez con éxito, estando actualmente con función renal normal bajo tratamiento con ciclosporina A y prednisona. En los últimos años ha presentado una hepatitis crónica tipo C, detectada en 1993, y una tuberculosis miliar, en 1994, que remitió con tratamiento tuberculostático triple (etambutol, rifampicina e isoniacida) durante nueve meses.

Caso 2

Mujer de 36 años, sin antecedentes familiares de interés, con episodios de epilepsia desde la juventud, que entró en programa de hemodiálisis por insuficiencia renal crónica no filiada en 1978. Una TAC de 1984 mostraba atrofia renal bilateral con anulación total del parénquima y presencia de múltiples microcalcificaciones y formaciones hipodensas (quistes). En 1986, a los 27 años, se le realizó una paratiroidectomía subtotal por un supuesto hiperparatiroidismo, al detectarse imágenes quísticas en unas radiografías de manos, pies, huesos largos y cráneo y detectarse unos niveles de parathormona sérica entre 2 y 3 veces su valor normal. En abril de 1988 sufrió una histerectomía por metrorragias y anemia persistente, detectándose en el estudio anatomopatológico la presencia de un leiomioma uterino. En mayo del

mismo año desarrolló un hematoma retroperitoneal que precisó nefrectomía izquierda de urgencia. La pieza extirpada fue informada como carcinoma de células renales, estadio T3. Dos meses después, en una TAC de control, se observó la presencia de masas retroperitoneales, por lo que precisó linfadenectomía y se decidió añadir radioterapia al tratamiento. En 1992 se consultó a dermatología para el tratamiento de múltiples verrugas víricas en el dorso de las manos. La exploración dermatológica de la paciente puso de manifiesto la presencia de fibromas periungueales (fig. 1) en los dedos de manos y los pies y una mácula hipocrómica en la nalga derecha (fig. 2), por lo que se hizo el diagnóstico de ET, que aclaró el origen de su insuficiencia renal y del resto de las patologías. No se apreciaron angiofibromas faciales. La TAC cerebral demostró la presencia de calcificaciones subependimarias y en la RMN se observaron tumores de pequeño diámetro en la corteza cerebral («tubérculos cerebrales»). En la TAC abdo-



Fig. 1.—Fibromas periungueales. Caso 2.



Fig. 2.—Mácula hipocrómica lanceolada. Caso 2.

minal sólo se detectó fibrosis postradioterapia y en la exploración oftalmológica no se detectaron facomas en el fondo de ojo. En 1996 la paciente ha fallecido por complicaciones postoperatorias de una intervención por eventración relacionada con cirugía previa.

Caso 3

Mujer de 42 años sin antecedentes familiares de interés, entre cuyos antecedentes personales destacaba que en 1975 sufrió exéresis de una tumoración vesíco-uterina y recibió radioterapia complementaria. En 1986, en una TAC de control, se encontró una masa retroperitoneal que fue interpretada como metástasis del tumor extirpado, indicándose poliquimioterapia. En una nueva TAC practicada en 1988, se detectó una tumoración en la celda renal izquierda y nódulos hepáticos hipodensos. Se realizó laparotomía y biopsia que fue informada como «liposarcoma bien diferenciado» y se decidió no hacer tratamiento «dado lo avanzado del caso» (todas estas exploraciones se realizaron en otro centro). En marzo de 1994 acudió a urgencias de nuestro Hospital, al detectarse una insuficiencia renal terminal (creatinina sérica 15 mg/dl) y se inició hemodiálisis. En la exploración se detectaron angiofibromas faciales perinasales y en el mentón, fibromas periungueales en manos y pies, máculas hipocrómicas en la región pretibial de ambas piernas y una placa «achagrinada» en el hombro derecho (fig. 3), por lo que fue diagnosticada de ET. En el examen del fondo de ojo se observó un quiste en la zona macular inferonasal del ojo derecho, que fue interpretado como un hamartoma. En la TAC craneal se detectaron múltiples nódulos subependimarios calcificados y varias cal-



Fig. 3.—Placa «achagrinada» en la hombro. Caso 3.



Fig. 4.—TAC abdominal. Quistes renales (QR) y angiomiolipomas (AML). Caso 3.

cificaciones agrupadas en el hemisferio cerebeloso derecho. La TAC abdominal (fig. 4) demostró que ambos riñones estaban ocupados por formaciones de densidad grasa de diferentes tamaños, que correspondían a angiomiolipomas, y múltiples quistes que sustituían casi por completo al parénquima renal bilateral y eran los responsables de la insuficiencia renal. También se observaron varios nódulos de densidad grasa en el hígado que, probablemente, correspondían a hamartomas y que previamente habían sido confundidos con metástasis de liposarcoma. La paciente continúa actualmente sin incidencias en programa de hemodiálisis crónico.

COMENTARIO

La ET es una enfermedad genética, de herencia autosómica dominante con penetrancia variable²⁻⁵, aunque existe un gran número de mutaciones espontáneas (60-86 % de los casos según los autores)^{2,3}. Se han detectado alteraciones en los loci 9q34, y en el 16p13, junto al gen de la poliquistosis renal. Estas alteraciones genéticas dan lugar a trastornos en la migración, diferenciación y proliferación celular que originan una gran variedad de tumores benignos (hamartomas), responsables de la clínica. La expresión fenotípica es muy variable y la incidencia es de 1/5.800.

La ET involucra a numerosos sistemas^{1,2}. Las lesiones cerebrales son las primeras en aparecer y las más graves. Consisten en epilepsia y retraso mental de grado variable, nódulos subependimarios, astrocitomas de células gigantes subependimarios, cal-

cificaciones intracraneales y tuberósidades corticales. La mayoría de ellas son consideradas criterios primarios en el diagnóstico de ET y pueden llegar a matar al enfermo^{1, 2, 6}. Los rhabdomiomas cardíacos aparecen en el período perinatal y la mayoría de los pacientes portadores mueren antes de la pubertad. También hay hamartomas retinianos o facomas. En el pulmón^{1, 2, 8, 9} se pueden observar linfangiomatosis en el 6 % de los casos de ET, la cual produce disnea progresiva, obstrucción y quilotórax. También se han detectado hamartomas en el hígado, la glándula tiroides, el páncreas, las glándulas adrenales y los ovarios. En las falanges de los dedos de manos y pies se pueden ver quistes óseos^{1, 6} y *pitting* (depresiones puntiformes) en el esmalte dental.

Las principales lesiones cutáneas del complejo ET¹⁻³ son: 1) las máculas hipocrómicas, en forma de «hoja de fresno», de 1 a 3 cm de longitud, presentes desde el nacimiento en el 90 % de los casos y especialmente visibles con luz de Wood; 2) las placas achagrinadas, engrosamientos cutáneos irregulares del color de la piel, con textura de piel de naranja y aparición más tardía, habitualmente localizadas en la espalda en el 20-30 % de los pacientes; 3) los angiofibromas faciales (anteriormente denominados adenomas sebáceos), pápulas amarillentas o telangiectásicas, de consistencia firme, de 0,1 a 1 cm de diámetro, presentes en el 75 % de los casos a partir de los 3-10 años a nivel del surco nasogeniano y el mentón y considerados criterios primarios de la enfermedad (tabla I) y 4) los fibromas periungueales o tumores de Koenen, que son evidentes en el 15-20 % de los casos y consisten en pápulas de consistencia carnosa en el surco periungueal, de aparición más tardía, los cuales también son considerados criterio primario.

Las manifestaciones renales son frecuentes³⁻⁷ aunque lo normal es que sean asintomáticas, y consisten en AML, quistes renales y muy raramente carcinomas. Los AML, aunque no son específicos, se ven en el 40-80 % de los casos de ET^{7, 9, 10}. Se trata de tumores benignos que histológicamente están formados por tejido vascular, adiposo y músculo liso¹¹, suelen ser múltiples y bilaterales y su prevalencia va aumentando con la edad, lo mismo que su tamaño. Cuando son mayores de 3,5-4 cm se recomienda intervenir (embolectomía o resección tumoral), para evitar complicaciones. Los quistes renales^{3, 5, 7} también son un rasgo de la ET y se ven en un 40-70 % de los pacientes con afectación renal. Suelen aparecer antes que los tumores sólidos, varían de localización y tamaño, histológicamente están compuestos de tejido hiperplásico epitelial y son fáciles de diagnosticar

por la imagen de la TAC. La combinación de quistes renales y AML no es muy frecuente, pero cuando se presenta es característica de ET^{2, 3, 6-8, 10}. El crecimiento de los tumores, tanto sólidos como quísticos, conducirá a uropatía obstructiva, ocupación del parénquima y fallo renal. Si el aumento de tamaño es brusco puede haber ruptura espontánea imprevisible^{6, 10-12}, causando hemorragia retroperitoneal grave.

El diagnóstico de ET no es difícil si cumple los criterios clásicos. Ahora bien, dado que no siempre es así, se ha llegado a un consenso agrupando las manifestaciones de la enfermedad en criterios primarios, secundarios y terciarios^{2, 3, 8} (tabla I). El diagnóstico se considera definitivo con la presencia de un criterio primario o dos secundarios o bien uno secundario y dos terciarios; probable con un criterio secundario y uno terciario o tres terciarios; y de sospecha ante un criterio secundario o dos terciarios.

Nuestros tres pacientes presentaban manifestaciones renales aunque de evolución atípica. Sólo hemos encontrado 10 casos en la literatura que, como nuestro primer enfermo, debutaran como hemorragia retroperitoneal aguda y precisaran nefrectomía de urgencia^{6, 7, 13}. Nuestro segundo caso, que presentaba múltiples quistes renales bilaterales, evolucionó a insuficiencia renal por crecimiento de los mismos, con anulación total del parénquima renal derecho. Diez años después de iniciar la hemodiálisis se le practicó nefrectomía de urgencia por sangrado del riñón izquierdo, en el que se detectó la presencia de un carcinoma de células renales, lo que se produce en menos de un 1 % de los casos de ET^{3, 4, 14-16} (aunque en una revisión reciente francesa se ha hallado hasta un 13,8 % de tumores renales malignos⁷). El tercer caso también evolucionó a insuficiencia renal por crecimiento, ocupación y destrucción del parénquima renal debido a la presencia de múltiples AML y quistes bilaterales. En este caso hay que destacar los sucesivos errores diagnósticos al interpretarse los tumores benignos hamartomatosos como tumores malignos (una de las biopsias fue informada como liposarcoma bien diferenciado, error descrito en la literatura en más de una ocasión, por presentar un patrón histológico similar a los AML).

Los síntomas cutáneos fueron diferentes en los tres casos. El segundo y el tercero presentaban máculas hipocrómicas y fibromas periungueales, la tercera tenía una placa achagrinada en la espalda y el primero y el tercero presentaban angiofibromas faciales, a diferencia de nuestra segunda paciente, que no los presentaba, lo que probablemente retrasó el diagnóstico.

Tabla I. Criterios diagnósticos de la esclerosis tuberosa*Criterios primarios*

Angiofibromas faciales.
 Fibromas periungueales múltiples.
 Tubérculos corticales.
 Nódulos subependimarios o astrocitomas de célula gigante.
 Calcificaciones subependimarias múltiples.
 Astrocitomas retinianos múltiples.

Criterios secundarios

Rabdomioma cardíaco.
 Otros hamartomas retinianos.
 Tubérculos cerebrales.
 Nódulos subependimarios no calcificados.
 Placa «achagrinada».
 Linfangiomatosis pulmonar (confirmación histológica).
 Angiomiolipoma renal.
 Quistes renales (confirmación histológica).

Criterios terciarios

Máculas hipomelánicas.
 Lesiones en *confetti* en la piel.
 Quistes renales (evidencia radiológica).
Pitting en el esmalte dental.
 Pólipos hamartomatosos rectales.
 Quistes óseos.
 Linfangiomatosis pulmonar (evidencia radiológica).
 Migraciones cerebrales de tractos de materia blanca o heterotopía.

Había afectación ósea en el segundo y tercer caso, con quistes óseos en las falanges de manos y pies, lo que acarreó a la segunda paciente una paratiroidectomía innecesaria. Nuestra tercera paciente había sido diagnosticada en otro centro de enfermedad neoplásica terminal, lo que no concordaba con su buen estado general. Las imágenes de la TAC abdominal fueron características de quistes y AML renales, confirmándose el diagnóstico de ET por las lesiones cutáneas. Es la paciente más perjudicada por el error diagnóstico cometido. Varios autores coinciden en destacar la importancia de la ecografía y la TAC abdominal para el diagnóstico de las lesiones renales^{17, 18}. Ambas son mejores que la biopsia renal, que puede conducir a error dada la similitud histológica entre el AML y el liposarcoma, además del riesgo de hemorragia yatrogénica.

La ET es una enfermedad con variedad genotípica y fenotípica. La escasez de lesiones cutáneas en algunos pacientes, el hecho de que sean poco evidentes en otros, como en nuestros casos, y el desconocimiento de las mismas en ocasiones, han hecho que esta enfermedad sea origen frecuente de errores diagnósticos.

Como ha sido apuntado por otros autores¹¹, es probable que nuestros casos evolucionaran tan rápidamente a insuficiencia renal terminal por presentar AML y quistes bilaterales de aparición tem-

prana. Sea cual sea la causa, los pacientes se hubieran beneficiado de un diagnóstico precoz¹⁹, lo que hubiese permitido un correcto seguimiento con TAC abdominal y/o ecografía cada 6 meses, y quizá se hubieran podido aplicar los tratamientos preventivos de tumorectomía o embolización selectiva de los AML mayores de 3,5-4 cm^{10, 11, 15}.

Bibliografía

1. Harper J Genetics and Genodermatoses. En Champion RH, Burton JL, Ebling FJL (eds.). *Textbook of Dermatology* 5.^a ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications 327-30, 1992.
2. Kwiatkowski DJ y Short MP: Tuberous Sclerosis. *Arch Dermatol* 130:348-354, 1994.
3. Roach ES y Delgado MR: Tuberous Sclerosis. En Genodermatoses with malignant potential. *Dermatol Clin* 13:151-161, 1995.
4. Berhstein J: Renal cystic disease in the Tuberous Sclerosis complex. *Pediatr Nephrol* 7:490-495, 1993.
5. Campos A, Figueroa ET, Gunasekaran S y Garin EH: Early presentation of Tuberous Sclerosis as bilateral renal cysts. *J Urol* 149: 1077-1079, 1993.
6. Mano C, Clandatus J, La Raia E, Savino L y Schena FP: Chronic renal failure for bilateral spontaneous kidney rupture in a case of tuberous sclerosis. *Am J Nephrol* 11:416-421, 1991.
7. Schillinger F y Montagnac R: Chronic renal failure and its treatment in tuberous sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 11:481-486, 1996.
8. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercise. Case 18 1994. A 37 year old woman with interstitial lung disease, renal masses and a previous spontaneous pneumothorax. *N Eng J Med* 330:1300-1306, 1994.
9. Uzo RG, Libby DM, Vaughan ED y Levey SH: Coexisting lymphangio-leiomyomatosis and bilateral angiomyolipomas in a patient with Tuberous Sclerosis. *JUrol* 151:1612-1615, 1994.
10. Baal JG, Smits NJ, Keeman JN, Lindhont D y Verhoef S: The evolution of renal angiomyolipomas in patients with Tuberous Sclerosis. *JUrol* 152:35-38, 1994.
11. Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK y Marshall FF: The natural history of renal angiomyolipoma. *JUrol* 150:1782-1786, 1993.
12. Walsh JK, Keane PF y Herron B: Benign urethral polyps. *Br J Urol* 72:937-938, 1993.
13. Zurera W, Delgado F, Ysamat R, Pareja M, Alegre N y Requena MJ: Hemorragia retroperitoneal como complicación del angiomiolipoma renal. *Arch Esp Urol* 43:27-31, 1990.
14. Hardman JA, McNicholas TA, Kirkham N y Fletcher MS: Recurrent renal angiomyolipoma associated with renal carcinoma in a patient with Tuberous Sclerosis. *Br JUrol* 72:983-984, 1993.
15. Cozar JM, Martínez JA, Navarro J, Moreno JA, Martínez L, Cisneros J, Avellán JA y De la Peña J: Angiomiolipoma renal: estudio de 39 pacientes y revisión de conjunto. *Actas Urol Esp* 16:749-758, 1992.
16. Occhionorelli S, Mascoli F, Romano D, Taddia MC, Donini A, Vázquez G, Santini M, Galeotti R y Cavagna E: Aneurisma dell'aorta addominales e stenosi da compressione del tripode celiaco in giovane donna con sclerosi tuberosa gia trovata afetta da nefroma mesoblastico. *Minerva Chir* 46:1271-1274, 1991.

M. METAUTE y cols.

17. Tong YC, Chieng PU, Tsai TC y Lin SN: Renal angiomyolipoma: report of 24 cases. *Br J Urol* 66:585-589, 1990.
18. Green JE, Adams GW, Shawker TH, Sax FL, Koeller DM y Zasloff MA: Hypertension and renal failure in a patient with tuberous sclerosis. *South Med J* 83:451-454, 1990.
19. Shepherd CW, Gómez MR, Lie JT y Crowson CS: Causes of death in patients with Tuberous Sclerosis. *Mayo Clin Proc* 66:792-796, 1991.