



ESCLEROSIS TUBEROSA Y AFECCIÓN RENAL: REPORTE DE UN CASO CLÍNICO

Mariana Ciocchini¹, Sebastián Lescano², Andrés Rebaudi³,
Eduardo Rodriguez⁴, Ricardo Heguilén⁵

¹DAOMI, Centro Integral de Nefrología, Institución afiliada a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Buenos Aires, Argentina ²Resonancia Magnética, ³Unidad de Urología, ⁴Unidad de Dermatología y ⁵Unidad de Nefrología Hospital Juan A. Fernández. Buenos Aires, Argentina

Email: [marianaciocchini @ gmail.com](mailto:marianaciocchini@gmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;2:31-36.

RESUMEN

Una mujer de 27 años fue derivada a nefrología por poliuria, presentaba antecedentes de quistes renales y no tenía compromiso neurológico. Se realizó el diagnóstico de certeza de esclerosis tuberosa en la adultez a partir de dos criterios clínicos mayores conforme al "International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference" de 2012: angiomiolipomas renales y angiofibromas faciales.

La Esclerosis tuberosa es una enfermedad multisistémica, de herencia autosómica dominante con una penetrancia casi completa siendo "de novo" en la mayoría de los casos y pudiendo manifestarse de muy diversas maneras aun dentro de un mismo linaje. La morbimortalidad en los adultos está dominada por el cuadro renal seguida del respiratorio.

Este caso ilustra sobre el alto nivel de sospecha que se debe tener ante pacientes con lesiones compatibles con esta enfermedad y la importancia de la colaboración entre los especialistas para alcanzar su diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: Esclerosis tuberosa; Angiomiolipoma; Enfermedades renales quísticas; Angiofibroma; Hamartoma; Enfermedades pulmonares intersticiales.

SUMMARY:

A 27 year-old woman was initially referred to the division of nephrology because of polyuria and the finding of renal cysts. She did not have nervous system manifestations. According to the "2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference" the diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex (TSC) was completed.

TSC is an autosomal dominant inherited multisystem disease with nearly complete penetrance. Clinical manifestations can vary widely even in patients belonging to a same lineage. The morbidity and mortality depends on renal or respiratory complications on adulthood.

This report highlight the need of a high level of suspicions in patients with manifestations compatible with this disease and shows the importance of a multidisciplinary team working together to arrive to the appropriate diagnosis.

KEY WORDS: Tuberous Sclerosis; Angiomyolipoma; Kidney Diseases, Cystic; Angiofibroma; Hamartoma; Lung Diseases, Interstitial.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis tuberosa, o enfermedad de Bourneville, descrita en 1862 por von Recklinhausen, es una enfermedad multisistémica, autosómica dominante, producida por mutaciones en el gen "tuberous sclerosis complex 1" (TSC1) localizado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q34) que codifica la hamartina o en el gen TSC2 ubicado en el brazo corto del cromosoma 16 (16p13.3) que codifica la tuberina¹; dos tercios de las mutaciones son "de no-vo" con una penetrancia cercana al 100%². La incidencia es de 1/6.000 -10.000 neonatos vivos y la prevalencia es de 1/20.0001. La pérdida del complejo hamartina-tuberina produce la activación constitutiva del mammalian target of rapamicyn complex (mTORC); por ello, los fármacos inhibidores del mTORC han surgido como alternativas terapéuticas³⁻⁹.

En 2012, se realizó la "International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference" que actualizó los criterios diagnósticos y el manejo clínico de los pacientes con esclerosis tuberosa (TSC). Los criterios diagnósticos pueden ser genéticos o clínicos, dividiéndose éstos últimos en mayores y menores. El diagnóstico de certeza se realiza con el criterio genético, o con dos criterios clínicos mayores, o con un criterio clínico mayor y dos menores; en tanto que, con un criterio clínico mayor y otro menor, o con dos criterios clínicos menores, el diagnóstico es solo probable.

El criterio genético implica una mutación patogénica del gen TSC1 o del gen TSC2, la cual no se detecta en el 10 al 15 % de los pacientes y, justamente por ello, su ausencia no excluye el diagnóstico de TSC (bajo valor predictivo negativo).

Los criterios clínicos mayores son:

- 1) Máculas hipomelanóticas (≥ 3 de al menos 5 mm);
- 2) Angiofibromas (≥ 3) o placa cefálica fibrosa;
- 3) Fibromas ungueales (≥ 2);
- 4) Shagreen patch (placas elongadas, generalmente en localización dorso lumbar, con aspecto de piel de naranja);
- 5) Hamartomas retinianos (≥ 2);
- 6) Displasia cortical (sistema nervioso central);
- 7) Nódulos subependimarios;
- 8) Astrocitoma de células gigantes subependimario;
- 9) Rabdomioma cardíaco;
- 10) Linfangioleiomiomatosis pulmonar (LAM);
- 11) Angiomiolipomas renales o hepáticos (>2).

Mientras que los criterios clínicos menores comprenden:

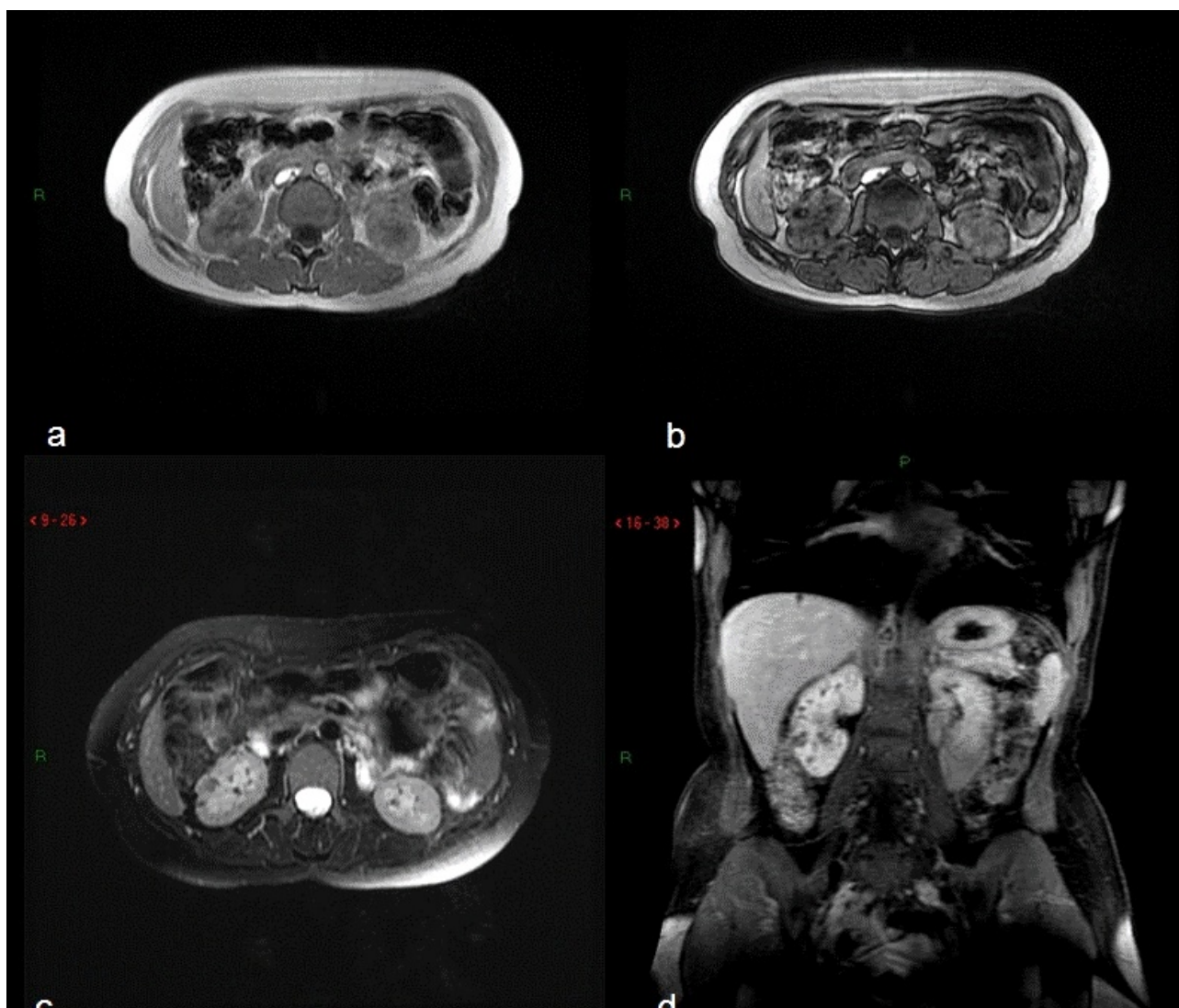
- 1) Lesiones en "confetti"
- 2) "Pits" en el esmalte dentario (>3);
- 3) Fibromas orales (≥ 2);

- 4) Parches arómicos retinianos,
- 5) Quistes renales múltiples;
- 6) Hamartomas no renales¹.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 27 años, argentina, oriunda de la provincia de Buenos Aires, que realizó una consulta nefrológica por poliuria con antecedentes de quistes renales diagnosticados cinco años atrás. Por ser contacto de tuberculosis (TBC) estaba recibiendo quimioprofilaxis con isoniazida (indicada en otra institución). Los antecedentes familiares relevantes incluían: madre (58 años) con ecografía renovesimal normal; tía materna (61 años) con quistes y angiomiolipomas renales; tío materno (65 años) nefrectomizado en diálisis; abuela materna (fallecida) con cuadro pulmonar obstructivo; padre (64 años) con TBC pulmonar de reciente diagnóstico en tratamiento.

Los laboratorios de sangre y orina de 24 horas solamente evidenciaron poliuria acuosa y ferropenia absoluta; el sedimento urinario no presentó alteraciones; la ecografía renovesimal mostró riñones de tamaño normal con quistes bilaterales y lesiones hiperecogénicas compatibles con angiomiolipomas, la resonancia magnética (RM) de abdomen y pelvis con gadolinio (Gd) puso de manifiesto riñones de tamaño normal con angiomiolipomas renales bilaterales destacándose el de mayor tamaño de 21x17 mm en el riñón derecho, quistes renales simples y un quiste Bosniak tipo IIF en el polo inferior del riñón izquierdo, junto con tres quistes hepáticos simples (Figura 1). La prueba de restricción hídrica ratificó la sospecha de poliuria secundaria a polidipsia primaria en los meses estivales asociada a polaquiuria secundaria a uretritis.



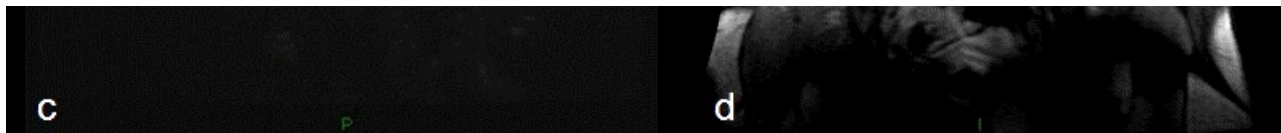


Figura 1.- Angiomiolipomas con imagen dominante en el riñón derecho,

- a) Secuencia T1 en fase muestra imagen dominante con señal espontáneamente hiperintensa.
 b) Secuencia T1 fuera de fase evidencia señal hipointensa por contenido graso. c) Secuencia T2 con supresión de la grasa muestra cancelación de la señal que indica contenido de grasa macroscópica en la lesión.
 d) Secuencia T1 con contraste endovenoso, muestra ausencia de captación de gadolínico.

La evaluación dermatológica^{1,4} reveló más de tres angiofibromas faciales confirmados con biopsia cutánea (Figura 2.a).

La tomografía computada de tórax sin contraste endovenoso evidenció un patrón nodu-lillar difuso pulmonar (Figura 2.b) compatible con hiperplasia neumocística micronodular multifocal (MMPH) confirmada luego de descartar TBC por fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (dado el antecedente de contacto de TBC) con test de la marcha normal^{1,4}.

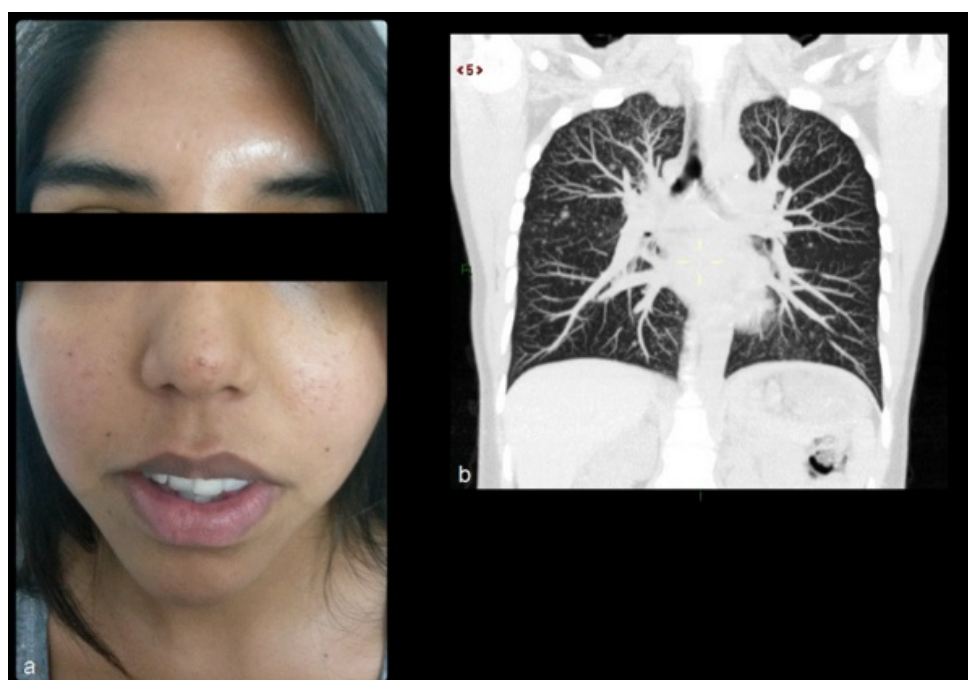


Figura 2.- Angiofibromas faciales. Tomografía de tórax con reconstrucción coronal, muestra múltiples imágenes nodulares, de contornos bien definidos, de tamaño variable, aunque menores a 10 mm, con distribución difusa en ambos campos pulmonares con predominio de los lóbulos superiores.

Desde la perspectiva neurológica^{1,4}, la paciente era polígloa, carecía de antecedentes neuropsiquiátricos y la RM de sistema nervioso central con Gd fue normal.

A nivel ocular^{1,4}, se hallaron un hamartoma retiniano en el ojo izquierdo que no presentó cambios en los controles sucesivos, descartando su posible origen infeccioso, y una cicatriz en la retina derecha. No presentó alteraciones cardiológicas^{1,4}, ni arritmias en el electro-cardiograma ni rabiomiomas en el ecocardiograma transtorácico. El examen odontológico^{1,4} mostró hipoplasia dentaria y gingivitis. No se encontraron hamartomas en otras localizaciones^{1,4}.

Se realizó diagnóstico de certeza de TSC con dos criterios clínicos mayores: angiomiolipomas renales (≥ 2) y angiofibromas (≥ 3).

Por los angiomiolipomas renales, se le propuso a la paciente realizar tratamiento con everolimus, el cual rechazó. El quiste Bosniak tipo IIF no presentó cambios en los controles sucesivos. Se le contraindicaron los anticonceptivos hormonales, ya que los hamartomas son tumores derivados de las células epiteloides perivasculares (PEComas) con receptores hormonales⁴; se le indicaron medidas de nefroprotección, se le

explicó el riesgo de transmitir la enfermedad a su descendencia y la importancia de estudiar a sus familiares.

DISCUSIÓN:

Se presenta el caso de una paciente con diagnóstico de certeza de TSC efectuado en la adultez a partir de un cuadro nefrológico. Por los antecedentes familiares recabados, se sospecha que se trata de una mutación heredada por línea materna que habría comprometido, al menos, a dos generaciones (tíos maternos con cuadro renal y abuela materna con cuadro respiratorio), a diferencia de la mayoría de los casos que obedecen a mutaciones "de novo"².

En contraste con los niños en quienes la morbimortalidad está dominada por el cuadro neurológico, en los adultos con TSC, ésta depende en primer lugar del compromiso renal seguido del pulmonar⁴.

A nivel renal, los pacientes con TSC pueden presentar angiomiolipomas múltiples, con su variante epitelioides, quistes renales, carcinoma de células claras, oncocitomas, linfangio-leiomiomatosis y glomerulosclerosis focal y segmentaria secundaria^{1,3,4,9}. Los angiomiolipomas renales pueden causar insuficiencia renal, hipertensión arterial, dolor y hemorragias retroperitoneales con compromiso vital por ruptura de los aneurismas que se desarrollan debido al componente epitelial de éstos³⁻⁶.

En el 50% de los pacientes se asocian angiomiolipomas y quistes renales lo que se considera virtualmente patognomónico de TSC3 (como en nuestra paciente); de éstos, alrededor de 30 casos reportados a nivel mundial¹⁰, se deben al síndrome de genes contiguos TSC2-PKD1 (polycystic kidney disease type 1) consecuencia de la delección de los genes TSC2 y PKD1 ubicados adyacentemente en el brazo corto del cromosoma 16, con daño renal severo y precoz, llegando a la adultez con riñones aumentados de tamaño y deformados, y con deterioro de la función renal¹¹⁻¹³ (lo que no fue el caso de nuestra paciente).

En los pacientes con TSC, la principal lesión pulmonar es la LAM, la cual es un criterio clínico mayor, mas si se la encuentra asociada a angiomiolipomas renales, ambos deben considerarse como un único criterio dado que un tercio de los pacientes con LAM esporádica tienen angiomiolipomas renales. A nivel pulmonar también pueden encontrarse la MMPH (como en nuestra paciente) y el tumor de células claras^{1,4}.

El uso de everolimus (un inhibidor del mTORC) a dosis de 10 mg/día por vía oral como tratamiento de los angiomiolipomas renales en pacientes con TSC que no presentan criterio quirúrgico está avalado por revisiones sistemáticas y un ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego⁴⁻⁶.

CONCLUSIÓN:

La TSC tiene una presentación mucho más variable de lo que se sospechaba hasta hace algunos años aun dentro de un mismo linaje. Desde la década del ochenta se sabe que, si bien, sigue siendo una enfermedad de las consideradas raras, su prevalencia es mayor a la estimada inicialmente, a partir de que se reconociera la existencia de casos con cuadros menos floridos o de distinta presentación, lo cual se ha visto favorecido por los consensos internacionales de 1998 y 2012^{1,4}.

Este caso resalta la importancia del alto índice de sospecha que deben tener los distintos especialistas ante pacientes adultos con lesiones compatibles con esta enfermedad, así como la importancia de la buena comunicación entre las distintas especialidades para poder alcanzar un diagnóstico de certeza.

Conflicto de Interés: todos los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous

- sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49:243-54.
2. Northrup H, Koenig MK, Pearson DA, Au K. Tuberous sclerosis complex. En: *Gene Review*. NCBI Bookshelf.2015. [Acceso 5/2/2016].
 3. Torres VE, Grantham JJ. Cystic Diseases of the Kidney. En: *Brenner & Rector' The Kidney*. Philadelphia: Elsevier. 2012:1646-7.
 4. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*.2013;49:255-65.
 5. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*.2013;381:817-24.
 6. Peng ZF, Yang L, Wang TT, Han P, Liu ZH, Wei Q. Efficacy and safety of sirolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: a systematic review. *J Urol* 2014;5:1424-30.
 7. Henske EP, Rasooly R, Siroky B, Bissler J. Tuberous sclerosis complex, mTOR, and the kidney: report of an NIDDK-sponsored workshop. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306:F279-83
 8. Malinowska IA, Lee N, Kumar V, Thiele EA, Franz DN, Ashwal S, et al. Similar trends in serum VEGF-D levels and kidney angiomyolipoma responses with longer duration sirolimus treatment in adults with tuberous sclerosis. *PLoS One* 2013;8:e56199.
 9. Liang S, Salas T, Gencaslan E, Li B, Habib SL. Tuberin-deficiency downregulates N-cadherin and upregulates vimentin in kidney tumor of TSC patients. *Oncotarget* 2014;5:6936-46.
 10. Autosomal dominant polycystic kidney disease type 1 with tuberous sclerosis. In: <http://www.orpha.net>. [Acceso 31/1/2016].
 11. Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ, Thompson P, Hughes J, Maheshwar MM, et al. Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease: a contiguous gene syndrome. *Nat Genet* 1994;8:328-32.
 12. Sampson JR, Maheshwar MM, Aspinwall R, Thompson P, Cheadle JP, Ravine D, et al. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *Am J Hum Genet*.1997;61:843-51.
 13. Martignoni G, Bonetti F, Pea M, Tardanico R, Brunelli M, Eble JN. Renal disease in adults with TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome. *Am J Surg Pathol* 2002;26:198-205.

CORRESPONDENCIA:

Mariana Ciocchini
Montañeses 2731, 4to B,
Belgrano, CP 1428, CABA
Argentina
Email: [marianaciocchini @ gmail.com](mailto:marianaciocchini@gmail.com)