



Universitas Médica

ISSN: 0041-9095

revistascientificasjaveriana@gmail.com

Pontificia Universidad Javeriana

Colombia

Moreno Daza, Adriana; García Padilla, Paola; D'Achiardi Rey, Roberto
Compromiso renal en un paciente con esclerosis tuberosa
Universitas Médica, vol. 48, núm. 2, 2007, pp. 157-165
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231018666009>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Compromiso renal en un paciente con esclerosis tuberosa

*Adriana Moreno Daza, MD**

*Paola García Padilla***

*Roberto D'Achiardi Rey, MD, FACP****

Resumen

La esclerosis tuberosa es una enfermedad hereditaria, autosómica dominante y multisistémica, que cursa generalmente con crisis de epilepsia, retraso mental y tumores benignos en el cerebro y en otros órganos vitales como riñones, corazón, ojos, pulmones y piel.

Objetivo. Describir las características clínicas y la evolución de un paciente con esclerosis tuberosa.

Diseño. Reporte de caso.

Materiales y métodos. Se revisó y describió la historia clínica de un paciente que fue hospitalizado en el Hospital Universitario San Ignacio para trasplante renal de donante cadavérico con enfermedad renal estado 5, con antecedentes de esclerosis tuberosa. Posteriormente, se revisó la literatura existente acerca de «esclerosis tuberosa y trasplante renal» en *PubMed*, *Ovid* y *Highwire*.

Conclusiones. La esclerosis tuberosa es una enfermedad poco común en nuestro medio, con compromiso renal dado por angiomiolipomas, con progresión a falla renal y estado terminal,

que requiere soporte dialítico, a mediano plazo.

Palabras clave: esclerosis tuberosa, trasplante renal.

Renal compromise in tuberous sclerosis patient: case report

Abstract

Tuberous sclerosis is an hereditary disease, autosomic dominant, multisystemic which

* Internista de la Universidad El Bosque. Fellow de Nefrología, Hospital Universitario San Ignacio y Pontificia Universidad Javeriana.

** Médica especialista en Medicina Interna y Nefrología de la Pontificia Universidad Javeriana, especialista del servicio de Nefrología, Hospital Universitario San Ignacio y de la Unidad Renal RTS Country. Instructora de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D, C.

***Jefe, Servicios de nefrología: Hospital Universitario San Ignacio y Clínica Shaio. Director científico, Unidad Renal RTS Santander, sucursal Bogotá. Profesor titular de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Expresidente Asociaciones Colombianas de Medicina Interna y Nefrología.

appears with epileptic crisis, mental retardation, and benign tumors in brain and other vital organs such as kidneys, heart, eyes, lungs and skin.

Objective. To describe the clinical characteristics and evolution of a patient with tuberous sclerosis.

Design. Case report.

Materials y methods. The medical record of a patient which was hospitalized at the Hospital Universitario San Ignacio for a cadaverous donor renal transplant with renal disease state 5 with tuberous sclerosis and kidney compromise was reviewed and described. Subsequently, existant literature of "tuberous sclerosis and renal transplant" in PubMed, Ovid and Highwire was reviewed.

Conclusions. Tuberous sclerosis disease is not a common disease amongst us, with renal compromise given by angiomyolipomas, and progression to terminal state by renal failure, requiring dialysis support in the short term.

Key words: tuberous sclerosis, renal transplant.

Introducción

La esclerosis tuberosa es una enfermedad poco común, hereditaria, autosómica dominante y multisistémica, que cursa generalmente con crisis de epilepsia, retraso mental y tumores benignos en el cerebro y en otros órganos vitales como riñones, corazón, ojos, pulmones y piel. Motivados por la poca frecuencia de esta entidad y, fundamentalmente, por la presencia de angiomiolipomas renales, decidimos presentar este caso atendido en el Hospital Universitario San Ignacio, para transmitir nuestra experiencia y co-

mentar los aspectos clínicos e imaginológicos y su manejo.

Descripción del caso

Se trata de un paciente de sexo masculino de 47 años, residente y procedente de Bogotá, quien comenzó a presentar desde los 10 años de edad lesiones en la piel de la cara y crisis epilépticas tipo ausencia con electroencefalograma normal, para lo cual recibió tratamiento por 5 años con carbamazepina.

En 1990 fue valorado por el Servicio de Dermatología y se encontraron lesiones faciales de tipo pápulas eritematosas brillantes en el dorso nasal y las mejillas, quistes epidermoides y tumoraciones blandas pediculadas en las uñas de las manos —tumores de Koenen (fibromas periungueales)— además de acné.

Además, fue valorado por el Servicio de Nefrología por presentar hipertensión arterial de aparición temprana (antes de los 30 años) y difícil manejo; se practicaron los estudios para hipertensión arterial secundaria los cuales fueron negativos. La filtración glomerular era de 102 ml por minuto, la creatinina de 0,88 mg/dl y el nitrógeno ureico de 10 mg/dl.

En 1995 fue revalorado por el Servicio de Dermatología y obtuvieron

una biopsia de las lesiones de la piel de la cara, descritas como fibromas laxos, cuyo reporte de patología informó la presencia de esclerosis tuberosa.

En enero de 2001 el Servicio de Nefrología encontró al paciente con hipertensión arterial no controlada, anasarca y proteinuria de 16 g por día, con creatinina de 2,2 mg/dl, nitrógeno ureico de 30 mg/dl, depuración de creatinina de 44 ml por minuto y dislipidemia mixta. En la ecografía renal se observó aumento del tamaño de los riñones con aspecto nodular, nódulos pequeños en el riñón izquierdo y en el polo inferior del riñón derecho, una lesión mixta predominantemente ecolúcida de 31 mm de diámetro informada como “múltiples angioliomas en los polos inferiores”. El examen con Doppler de los vasos renales fue normal. No se practicó biopsia renal por la presencia de múltiples angioliomas y se decidió continuar el manejo médico, con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y lovastatina.

En los controles posteriores se observó un deterioro progresivo de la enfermedad renal crónica y persistencia de la proteinuria en rango nefrótico; se adicionó al tratamiento un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II). Al cabo de pocos meses consultó y se obtuvieron resultados de laboratorio que mostraron la desapa-

rición de la proteinuria pero franco deterioro de la función renal, con creatinina de 3,85 mg/dl, nitrógeno ureico de 66 mg/dl y depuración de creatinina de 21 ml por minuto.

Asimismo, aumentaron los neurofibromas en las uñas de las manos, pies, cara, pliegue nasolabial, región peribucal y mejillas. Se practicó una resonancia magnética cerebral que fue normal para el estudio de cefalea y se recomendó descartar compromiso neurológico.

El Servicio de Genética consideró que el paciente cursaba con esclerosis tuberosa, con riesgo de herencia en el 50% de la descendencia.

El paciente continuó con controles periódicos por el Servicio de Nefrología con función renal estable (depuración de creatinina alrededor de 20 ml por minuto), sin proteinuria, con cifras controladas de presión arterial y enfermedad renal crónica estado 4 en tratamiento con losartán, calcitriol, carbonato de calcio, complejo B, ácido fólico y sulfato ferroso.

En junio de 2005, dado el deterioro progresivo de la función renal, se realizó el estudio previo al trasplante e ingresó a la lista de espera de trasplante renal de donante cadavérico. El 29 de abril de 2006 recibió el trasplante renal de donante cadavérico, sin complicaciones; se inició el esquema

de inmunosupresión con metilprednisolona, micofenolato mofetil y, por último, con ciclosporina; recibió, además, profilaxis con valganciclovir, nistatina y trimetoprim sulfametoxazol.

Previamente al trasplante, el paciente tenía creatinina de 8,28 mg/dl, nitrógeno ureico de 86 mg/dl y potasio de 5,5 meq. A las 6 y a las 48 horas después del trasplante, la creatinina había disminuido a 6,8 y 1,18 mg/dl, respectivamente.

Durante su hospitalización el paciente presentó dos crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas. El Servicio de Neurología solicitó que se le practicara una resonancia magnética para descartar compromiso estructural dado su antecedente de esclerosis tuberosa; el reporte fue de cambios asociados a aterosclerosis. Se inició manejo indefinido con carbamazepina.

Actualmente, el paciente presenta una creatinina de 1,2 mg/dl y una evolución clínica satisfactoria con el tratamiento inmunosupresor de everolimus, micofenolato mofetilo y prednisona.

Discusión

La esclerosis tuberosa, o enfermedad de Bournerville, fue descrita por Bournerville en 1880; es un trastorno

neurocutáneo hereditario y multisistémico, que se hereda como rasgo autosómico dominante, de expresión clínica muy variable, generalmente, con retraso mental y neoplasias benignas (hamartomas) que afectan el cerebro, la retina, el riñón y la piel; con menor frecuencia, también, pueden verse afectados el corazón, el pulmón, el hígado, los testículos y la glándula tiroidea[1].

La prevalencia de la esclerosis tuberosa es de 1 en 23.000 personas de la población general entre los 15 y los 45 años, sin existir predilección por raza ni género. Se asocia con mutaciones en dos genes: el TSC1 que codifica la proteína hamartina en el cromosoma 9 y el gen TSC2 que codifica la proteína tuberina en el cromosoma 16. Ambas proteínas son supresoras de crecimiento tumoral y regulan los procesos de proliferación y diferenciación celular[2]. Existe otro fenotipo menos común llamado enfermedad renal poliquística de inicio temprano, secundaria a alteración genética del cromosoma 16 (TSC2) y del gen PKD1.

La mayoría de los pacientes presentan síntomas antes de los 10 años de edad y la forma clásica de presentación es la tríada de epilepsia, retraso mental y adenomas sebáceos faciales. Se desconocen factores de riesgo distintos a que el padre tenga esclerosis tuberosa, en cuyo caso cada hijo tiene

50% de posibilidades de heredar la enfermedad[1, 3].

La esclerosiis tuberosa se considera un trastorno multisistémico, para cuya definición los *National Institutes of Health* de los Estados Unidos establecieron criterios mayores y menores desde 1998[4, 5] (tabla 1). Para el diagnóstico definitivo se requieren 2 criterios mayores o 1 mayor con 2 menores; para el diagnóstico probable, 1 criterio mayor y 1 menor; para el diagnóstico posible, 1 criterio mayor o 2 menores o más[4]. El diagnóstico se apoya también en las imágenes diagnósticas[6, 7].

En nuestro caso, el paciente motivo de este reporte comenzó a presentar sintomatología desde la infancia con la aparición de crisis convulsivas y, posteriormente, angiofibromas faciales alrededor de los 20 años. Antes de los 18 años, el paciente no tenía

lesiones en la cara (figura 1); luego, aparecieron angiofibromas sebáceos y fibromas no traumáticos en las uñas de manos y pies (figura 2) y máculas hipomelanóticas en los miembros inferiores. La biopsia de las lesiones de piel ayudó a confirmar el diagnóstico. También presentaba manchas acrómicas en retina (figura 3), características de la esclerosiis tuberosa.

Con respecto al compromiso renal, presentó angiomiolipomas renales menores de 4 cm que, en este caso, nunca han sangrado. Además, evolucionó a enfermedad renal crónica estado 5 la cual sólo se presenta en 1% de los pacientes con esclerosiis tuberosa.

El compromiso renal se presenta en 40 a 80% de los pacientes y es potencialmente grave; es la segunda complicación del complejo de esclerosiis tuberosa y la principal causa de mortalidad. Se manifiesta por la presencia



Figura 1. Paciente a los 18 años y a los 37 años con angiofibromas faciales.



Figura 2. Fibromas no traumáticos ungueales y periungueales.



Figura 3. Manchas acrómicas en retina.

de angiomiolipomas y quistes renales, aunque también se han observado casos de oncocitomas, sarcomas, fibrosis intersticial y glomeruloesclerosis[5, 10]. Se reportó un caso de paciente de 19 años con riñones poliquísticos asociado con enfermedad renal crónica estado 5, convulsiones, adenoma sebáceo en cara y retardo mental, al que se le diagnosticó esclerosis tuberosa, y se concluyó que, ocasionalmente, la presencia de riñones poliquísticos puede ser una manifestación rara de la esclerosis tuberosa[8].

El cáncer renal es más frecuente en este tipo de pacientes[9]. En una serie de 139 pacientes, 49% presentó angioliomas, 32%, quistes renales y 2,2%, adenocarcinoma[10].

Los angiomiolipomas renales casi siempre son asintomáticos aunque pueden producir dolor en el flanco, hematuria o masa abdominal palpable cuando presentan hemorragia como complicación. Los angiomiolipomas pueden alcanzar un tamaño entre 7 y 20 cm y producir síntomas, con riesgo de sangrado cuando miden más de 4 cm[10]. Cuando presentan hemorragia como complicación, la embolización arterial puede ser útil para el control del sangrado, especialmente cuando existen múltiples angiomiolipomas. En un estudio de 11 casos de angiomiolipomas renales estudiados en un período de 12 años, 9 de los 11 casos fueron asintomáticos y 2 de éstos fueron hallazgos incidentales en ecografías practicadas por otra ra-

zón[11]. Se ha planteado que el riesgo de hemorragia en un angiomiolipoma puede ser importante y debe vigilarse tanto por ultrasonido como por tomografía computarizada y resonancia magnética[12].

El curso y el pronóstico de esta enfermedad dependen en gran medida del tipo de lesión que se presente en cada caso: en ocasiones, los angiomiolipomas se manifiestan con hematuria, hemorragia retroperitoneal o enfermedad renal crónica estado 5 en sólo el 1% de los casos, lo cual constituye la principal causa de muerte en estos pacientes[12]. Se reportó una serie de casos de 10 pacientes con esclerosis tuberosa y falla renal, con un promedio de 35 años de edad, quienes presentaron desde hematuria hasta hemorragia abdominal masiva y enfermedad renal crónica estado 5. No se encontraron factores de riesgo para desarrollar enfermedad renal crónica. A 4 de los 10 pacientes se les practicó nefrectomía por adenocarcinoma (2 pacientes), hemorragia y dolor. A 7 se les hizo trasplante renal, de los cuales, 5 fueron exitosos[13].

La enfermedad renal crónica se puede presentar por compresión o remplazo de tejido renal sano por quistes, angiomiolipomas o adenocarcinoma, e hiperfiltración en los glomérulos restantes con desencadenamiento de glomeruloesclerosis focal[14].

Algunos autores recomiendan practicar nefrectomía bilateral previa al trasplante renal por el alto riesgo de sangrado y de cáncer asociado con los angioliomas[15]. Sin embargo, otros sugieren continuar el seguimiento con tomografía abdominal periódica para descartar masas renales, dado el bajo riesgo de transformación neoplásica en el control de sus pacientes luego del trasplante[16].

Con respecto a la inmunosupresión, consideramos que los pacientes con esclerosis tuberosa y trasplante, se benefician del uso de inhibidores M-Tor, como el sirolimus o el everolimus, por su capacidad de inhibir la proliferación celular estimulada por las señales de transducción, derivadas de los factores de crecimiento en la respuesta antigénica celular, e inhibición de la proliferación de células hematopoyéticas y no hematopoyéticas, lo cual disminuye el riesgo de la aparición de neoplasias[17]. Por tal razón, se suspendieron los inhibidores de la calcineurina y se formuló everolimus al tercer mes del trasplante para disminuir el riesgo de aparición de neoplasias.

En la literatura existen pocos casos reportados de pacientes con esclerosis tuberosa con enfermedad renal crónica que reciben trasplante renal.

Tabla 1
Complejo esclerosis tuberosa: criterios diagnósticos

Criterios mayores	Criterios menores
Angiofibromas faciales o placas en la frente	Hoyuelos múltiples en el esmalte dental
Fibroma no traumático ungueales o periungueales	Pólipos rectales con aspecto de hamartoma
Maculas hipocrómicas >3	Quistes óseos
Hamartomas nodulares retinales múltiples	Tractos migratorios en sustancia blanca
Tuberosidades corticales	Fibromas gingivales
Nódulos subependimarios	Hamartomas no renales
Linfangiomiomatosis	Manchas hipocrómicas retinales
Angiolipoma renal	Lesiones cutáneas en confeti
Rabdiomioma cardíaco (simple o múltiple)	Quistes renales múltiples
Astrocitoma de células gigantes subependimario	
Nevus del tejido conectivo	

Nota:

Diagnóstico definitivo: 2 criterios mayores o 1 mayor con 2 menores.

Diagnóstico probable: 1 criterio mayor y 1 menor.

Diagnóstico posible: 1 criterio mayor o 2 menores o más.

Tomado de: Hyman MH, Whittemore VH. National Institutes of Health Consensus Conference: tuberous sclerosis complex. Arch Neurol 2000; 57: 662-5.

Bibliografía

1. Sparagana S, Roach S. *Tuberous sclerosis complex*. Curr Opin Neurol 2000; 13: 115-9.
2. van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, et al. *Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34*. Science. 1997; 277: 805-8.
3. Zarei M, Collins V. *Tuberous sclerosis presenting in late adult life*. J Neural Surg Psych 2002; 73: 436-8.
4. Roach R, Gómez M. *Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria*. J Chil Neurol 1998; 13: 624-8.
5. Hyman MH, Whittemore VH. *National Institutes of Health Consensus Conference: tuberous sclerosis complex*. Arch Neurol 2000; 57: 662-5.
6. Suzanne G, Butler W. *Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex*. Neurology 2004; 63: 1457-61.

7. Diskin C, Stokes T, Dansby L. *Diagnosis of tuberous sclerosis in a patient who presented with polycystic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 457-548.
8. Finbar J, Noakes M. *An epidemiological study of renal pathology in tuberous sclerosis complex*. BJU International. 2004; 94: 853-7.
9. Cook J, Oliver K. *A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis*. J Med Genet. 1996; 33: 480-4.
10. Aoyama T, Fujikama K. *Bilateral renal cell carcinoma in a patient with tuberous sclerosis*. J Int Urol 1996; 3: 170-1.
11. Elhence V, Mehta B, Jain M, Gupta RK. *Renal angiomyolipoma: a clinico-pathological study or eleven cases*. Indian J Cancer 2002; 39: 55-60.
12. Simmons JL, Hussain SA, Riley P, Wallace DM. *Management of renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex*. Oncol Rep 2003; 10: 237-41.
13. Clarke A, Hancock E. *End stage renal failure in adults with tuberous sclerosis complex*. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 988-91.
14. Minz M, Sharma A, Mahawar K. *Successful live related renal transplant in a case of tuberous sclerosis*. J Assoc Physicians India. 2005; 53: 43-5.
15. Schillinger F, Montagnac R. *Chronic renal failure and its treatment in tuberous sclerosis*. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 481-5.
16. Balligand JL, Pirson Y. *Outcome of patients with tuberous sclerosis after renal transplantation*. Transplantation 1990; 49: 515-8.
17. Everolimus. Transplantation 2005; 79 (Suppl.): S67-93.