

Esclerosis tuberosa: presentación de dos casos clínico-radiológicos y revisión bibliográfica

Dres. Tito Navarro Romero¹, Percy Moreno¹, Darwin Fernández², Álvaro Rodríguez³.

RESUMEN

La esclerosis tuberosa es una de las facomatosis más representativas, que puede afectar muchos sistemas como cerebro, piel, corazón, ojo, riñón, pulmones y otros órganos, con hallazgos muy característicos en el examen físico y en los estudios radiológicos, para poder ser reconocidos y no ser confundidos con patologías neoplásicas. Se presentan dos casos que llegaron al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas con diagnóstico de neoplasias renales bilaterales y que en el servicio de Radiodiagnóstico, al reconocer las lesiones renales compatibles con angiomiolipomas renales, se les realizó una investigación diagnóstica. Se encontró varios hallazgos que dieron el diagnóstico de esclerosis tuberosa. Se realizó, además, una revisión y discusión sobre esta patología.

PALABRAS CLAVE: Esclerosis tuberosa, Angiomiolipoma, Linfangioleiomiomatosis.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis tuberosa (ET) es la más representativa de las enfermedades neurocutáneas.⁽¹⁾ Consiste en un trastorno de la diferenciación y proliferación celulares, que puede afectar el cerebro, la piel, el corazón, el ojo, el riñón y otros órganos y originar manifestaciones clínicas muy diversas. Es la segunda facomatosis más frecuente, superada solo por la neurofibromatosis y se calcula una prevalencia entre 10 y 14 en 100 000 personas.^(1,2)

El término facomatosis (derivado del griego *phakos*, que significa mancha) fue acuñado por van der Hoeve, en 1921.⁽³⁾ La ET fue inicialmente descrita por von Recklinghausen en 1862.⁽³⁾ Bourneville, en 1880, describió los groseros hallazgos patológicos y

neuroológicos y acuñó la frase 'esclerosis tuberosa de las circunvoluciones cerebrales'.⁽³⁾ En 1908, Heinnich Vogt describió la asociación entre la ET y el adenoma sebáceo facial y reportó la tríada clínica (tríada de Vogt) de epilepsia, retardo mental y adenoma sebáceo.⁽³⁾ La tríada solo existe en un tercio de los pacientes y hasta un 6% no presenta ninguna de sus manifestaciones.^(1,4)

La ET constituye un trastorno heredado en forma autosómica dominante con alta penetrancia y muy variable expresividad fenotípica; aunque entre el 56 y el 86 % son casos esporádicos.^(1,5,6) Análisis recientes de ligamiento genético indican un origen muy heterogéneo. Algunos estudios indican que alrededor de la mitad de los casos de las familias con ET tienen afectación en el locus génico 9q34 y otros en el 16p13.5. Se han implicado también los locus 11q211 y, en menos, al cromosoma 14.5. Fenotípicamente, todos los individuos son indistinguibles.^(1,5,6)

Dos pacientes mujeres se presentaron en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), con la

1. Médico radiólogo, asistente del Servicio de Radiodiagnóstico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).
2. Médico radiólogo, asistente del Servicio de Radiodiagnóstico de Oncosalud.
3. Jefe del Servicio de Radiodiagnóstico del INEN.

sospecha diagnóstica de cáncer renal. Después de realizar los estudios radiológicos, se diagnosticaron neoplasias en ambos riñones de las dos pacientes, compatibles con angiomiolipomas. Con este diagnóstico se realizó una investigación diagnóstica y se encontró varios hallazgos que dieron el diagnóstico de ET.

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Las lesiones cutáneas típicas de la ET son máculas hipocrómicas, angiofibromas faciales, fibromas periungueales, parches lijosos y placa fibrosa.^(1,7)

Las máculas hipocrómicas o manchas hipomelánicas son habitualmente visibles desde el nacimiento y se pueden identificar en el 90% de los casos.^(1,7)

Los angiofibromas faciales, antiguamente mal llamados adenomas sebáceos, están constituidos por elementos de tejidos vascular y conectivo. Estas lesiones comienzan como una lesión papular eritematosa entre los 4 y 10 años de edad, excepcionalmente antes, y después crecen gradualmente. Se distribuyen sobre la nariz, los pliegues nasolabiales y el mentón. Los angiofibromas faciales múltiples son patognomónicos de la ET; sin embargo, solo se presentan entre el 70 y el 83 % de los casos.^(1,2,7)

Los fibromas ungueales son lesiones carnosas que se originan alrededor o debajo de las uñas. Este tipo de

lesión aislada se puede deber a trauma continuado sobre la región. Sin embargo, múltiples fibromas ungueales son patognomónicos de la ET, aunque solo se observan entre el 15 y el 20% de casos.^(1,7)

Los casos que se presentan (casos 1 y 2) demuestran los angiofibromas faciales con distribución en alas de mariposa.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Las lesiones cerebrales fundamentales de ET se dividen en tres categorías:

TUBEROSIDADES CORTICALES

Las que le dieron el nombre de ET, son tuberósidades grisáceas, bien delimitadas, que miden entre 1 y 2 cm de diámetro y se localizan, preferentemente, en los lóbulos frontales y, luego, parietales.^(1,7,9) Histológicamente, estas lesiones consisten en neuronas estrelladas pequeñas y elementos astroglicales que evidencian una línea residual de células primitivas, sin una diferenciación normal.⁽⁸⁾ La imagen por resonancia magnética (RM) es más útil que la tomografía computarizada (TC) para la detección de tuberósidades corticales.^(7,9) Usualmente, presentan aumento de la intensidad señal en T2 y FLAIR e intensidad de señal disminuida en T1. Después de la administración de contraste, solo el 10% realzan.^(7,9) Pueden calcificarse.

NÓDULOS GLIALES

Nódulos subependimarios, múltiples, bilaterales, localizados en la región periventricular del tercer ventrículo cerca del agujero de Monro y en los cuernos anteriores de los ventrículos laterales.^(1,7,9) Representan cambios hamartomatosos del tejido subependimal, constituidos por elementos gliomatosos y vasculares y se calcifican en 88%. La prevalencia oscila entre 12 y 57%. Contienen células grandes idénticas a los astrocitomas de células gigantes⁽⁷⁾ y son mejor demostrados mediante TC.⁽¹⁾

ASTROCITOMAS SUBEPENDIMARIOS DE CÉLULAS GIGANTES

Son los únicos tumores de la enfermedad y se distinguen de los nódulos subependimarios únicamente por su tamaño más grande y su gran realce con el contraste. Además, se diferencia por su localización a nivel del foramen de Monro, que puede ocasionar signos de hipertensión endocraneana.^(1,7,9) Se acepta que deriva de un nódulo subependimario.⁽⁷⁾

Tabla 1. Criterios diagnósticos de esclerosis tuberosa.

Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> ● Frecuente <ul style="list-style-type: none"> – Angiofibromas faciales – Máculas hipomelánicas – Tuberósidades corticales – Nódulos subependimarios ● Común <ul style="list-style-type: none"> – Hamartomas retinales – Linfangioleiomiomatosis (LAM) – Angiomiolipomas (AML) renales – Rabdomiomas cardíacos ● Incomún <ul style="list-style-type: none"> – Parches lijosos – Fibromas ungueales – Tumor de células gigantes subependimarios 	<ul style="list-style-type: none"> ● Frecuente <ul style="list-style-type: none"> – Múltiples 'manchas' en el cemento dental – Pólipos rectales hamartomatosos ● Común <ul style="list-style-type: none"> – Quistes óseos – Líneas de migración radial en la sustancia blanca cerebral – Quistes renales múltiples – Fibromas gingivales ● Incomún <ul style="list-style-type: none"> – Lesiones en piel tipo 'confeti' – Parches acromáticas retinales
<ul style="list-style-type: none"> ● Diagnóstico definitivo: dos criterios mayores o un criterio mayor más dos criterios menores. ● Diagnóstico probable: un criterio mayor más un criterio menor. ● Diagnóstico posible: un criterio mayor o dos criterios menores. 	

AFECTACIÓN RENAL

Las manifestaciones renales más frecuentes son quistes renales, angiomiolipomas (AML), la combinación de ambos y carcinoma renal.^(1,7,10)

Los AML renales son tumores benignos constituidos por músculo liso, tejido adiposo y elementos vasculares.^(1,7) Están presentes, según algunas series, entre el 50 y el 80% de los casos, y en forma inversa, el 20% de pacientes con AML tienen ET.^(1,7) Por eso, existen varios elementos que pueden ayudar a distinguir los AML debido a una ET: 1) se presentan en edades más jóvenes; 2) tienen mayor incidencia de afectación bilateral; 3) son más sintomáticos; 4) son más grandes y con mayor tendencia a crecer; 5) requieren frecuentemente de cirugía.

El síntoma más frecuente es el dolor abdominal o en el flanco. La TC puede permitir el diagnóstico específico de AML renal al demostrar la presencia de grasa intratumoral. También es muy útil la ultrasonografía y la RM.^(1,7,10) Los AML mayores de 4 cm de tamaño tienen más alta tasa de crecimiento y la presencia de pseudoaneurismas mayores de 5 mm tiene más riesgo de sangrar.⁽¹¹⁾ Existe un subtipo de AML con mínima cantidad de grasa con 4,5% de todos los AML, el cual es difícil diferenciar del carcinoma renal, pero con estudio de TC con contraste bifásico, se observa que el AML capta en forma homogénea y persiste la captación a diferencia del carcinoma renal.⁽¹²⁾ Además la RM, con estudio de ecogradiente T1 en fase y fuera de fase, puede detectar mínima cantidad de grasa, al observar disminución de la intensidad de señal en el estudio fuera de fase, y sería muy útil para diferenciar al AML con mínima cantidad de grasa de otras neoplasias renales.⁽¹⁵⁾

El carcinoma de células renales asociado a ET tiende a ocurrir en pacientes más jóvenes y crecen más lentamente. El promedio de edad es de 28 años (25 años más joven que la población general).^(7,10)

AFECTACIÓN PULMONAR

El compromiso pulmonar de la ET se estima en 1-2,3% e incluye la linfangioleiomiomatosis (LAM) y la hiperplasia neumocítica micronodular multifocal (HNMM).^(1,7) Recientes reportes indican que la LAM pulmonar puede ser encontrada 26-39% de mujeres con ET, mientras la HNMM es un desorden muy raro.⁽⁷⁾

El LAM pulmonar es una rara entidad de etiología desconocida, que casi exclusivamente afecta a mujeres y se caracteriza por proliferación intersticial difusa de

paquetes de células musculares lisas y cambios quísticos en el parénquima pulmonar.⁽⁷⁾ LAM puede ocurrir en forma esporádica o asociado a ET,⁽¹⁴⁾ por eso en todo paciente con LAM se deberá sospechar ET.⁽¹⁾ El inicio de los síntomas respiratorios se produce entre los 20 y 50 años, con un promedio de 33 años y las manifestaciones clínicas que se pueden observar son: disnea, hemoptisis, insuficiencia respiratoria, derrame pleural o ascitis quilosa y neumotórax espontáneos, siendo los dos últimos, las principales complicaciones de LAM.^(1,7) En la mayoría la evolución clínica es declinante, con pronóstico malo.⁽¹⁾

La TC de alta resolución demuestra las características del LAM pulmonar y puede obviar la biopsia. El hallazgo típico por TC son los quistes de paredes delgadas, de tamaño y contorno variables, de distribución simétrica y uniforme por ambos pulmones.⁽⁷⁾ La severidad de las lesiones quísticas se gradúa de la siguiente manera; enfermedad mínima, de 1 a 10 quistes; leve, menos de un tercio del pulmón comprometido; moderado, de un tercio a dos tercios del pulmón comprometido, y severo, más de dos tercios del pulmón afectado.⁽¹⁵⁾

MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES

Una variedad de lesiones hepatobiliares han sido descritas en pacientes con ET, incluyendo hepatomegalia, AML, lipomas, hamartomas y fibromas.⁽⁴⁾ La mayoría de los AML es esporádica y solo 5,8% de los AML hepáticos han sido reportados asociados con ET.⁽⁴⁾ Cuando ambos AML, renales y hepáticos, son incidentalmente encontrados, la ET debería ser considerado en el diagnóstico diferencial.⁽⁴⁾

AFECTACIÓN CARDIACA

Más de dos tercios de los pacientes con ET presentan rabiomioma cardíaco^(1,4) tumor dependiente de las fibras musculares miocárdicas. Estos tienden a ser múltiples y su número y tamaño disminuyen con la edad.⁽¹⁾ Se plantea además, que al menos la mitad de los pacientes con este tumor miocárdico muestran ET. Aunque la mayoría evoluciona de forma asintomática, algunos pacientes desarrollan una insuficiencia cardíaca rápidamente después del nacimiento^(1,4) por obstrucción por tumor intraluminal o porque este desplaza al miocardio normal.

El diagnóstico se realiza mediante la ecocardiografía o la resonancia magnética. Con estos estudios, también se puede identificar el rabiomioma intraútero, importante en el diagnóstico prenatal de la enfermedad.⁽¹⁾



Figura 1. Se aprecian los típicos angiofibromas faciales con distribución en “ala de mariposa”.

PRESENTACIÓN DE DOS CASOS

CASO 1

Mujer de 33 años, quien acude al INEN por presentar ‘tumoración renal’ que requiere estudio. Al momento de realizar los estudios radiológicos, se detectó que la paciente presentaba los angiofibromas faciales con distribución en ‘alas de mariposa’, que como ya se mencionó, son patognomónicas de ET (Figura 1), y teniendo esta presunción diagnóstica se le complementó con los diferentes estudios radiológicos para detectar las características de esta enfermedad en otros órganos.

Estudios de imágenes

Dentro de los estudios que se realizó, la ecografía abdominal mostró incremento en el tamaño de ambos riñones, que además mostraban alteración en su

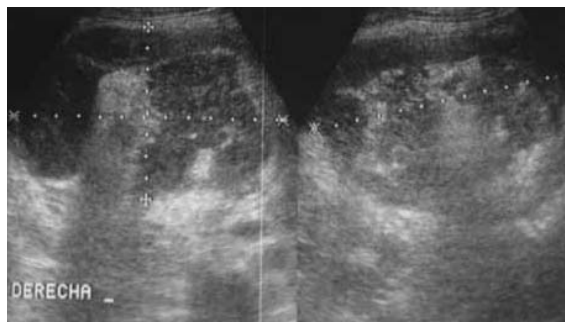


Figura 2. Se observan ambos riñones aumentados de tamaño y con pérdida de su arquitectura normal. Además, se observan múltiples lesiones hiperecogénicas en su interior que corresponden a angiomiolipomas (AML).

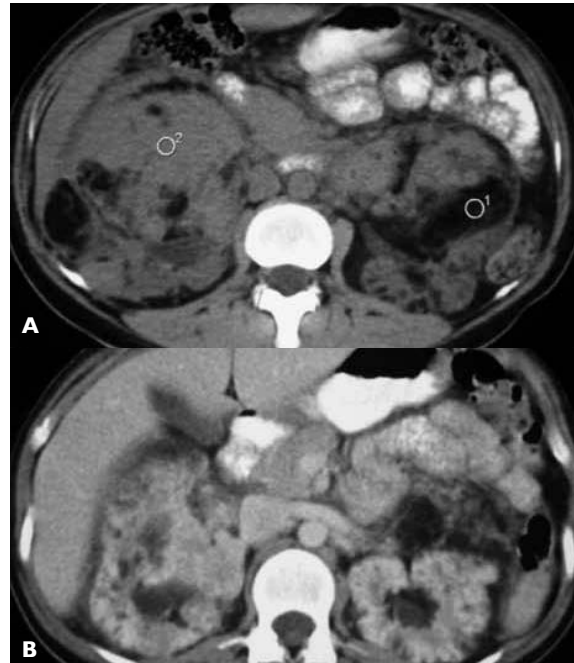


Figura 3. Tomografía de abdomen. A) sin contraste. B) con contraste endovenoso. Muestra a los riñones aumentados de tamaño y con múltiples lesiones expansivas de diferente tamaño, con componente graso en relación a angiomiolipomas.

arquitectura y múltiples lesiones hiperecogénicas en su parénquima, lo cual corresponde a múltiples AML (Figura 2).



Figura 4. Tomografía cerebral que muestra los característicos hamartomas subependimarios periventriculares calcificados.



Figura 5. Tomografía de tórax que muestra lesiones de tipo bulosas en ambos hemitórax, correspondientes a linfangioleiomiomatosis (LAM) leve.



Figura 7. Radiografía de abdomen muestra la silueta renal derecha (flechas) e izquierda (cabezas de flecha) aumentadas de tamaño, logrando detectar componente graso en su interior y con desplazamiento del colon derecho y compresión parcial del colon izquierdo.

La tomografía abdominal sin y con la administración de contraste endovenoso mostró múltiples lesiones hipodensas (densidad de grasa) que se originaban en ambos riñones y condicionaban aumento del tamaño de ambos, confirmando la presunción ecográfica de AML (Figura 3). Luego se realizó la tomografía cerebral, en el cual se evidenció lesiones nodulares calcificadas a nivel periventricular subependimario bilateral, que correspondían a hamartomas (nódulos gliales subependimarios) (Figura 4) y tomografía de tórax que mostró algunas lesiones de tipo bulosas compatibles con LAM (Figura 5).

CASO 2

Mujer de 39 años, quien acude al servicio de Urología del INEN por presentar ‘tumorações renales bilaterales’ a descartar cáncer renal bilateral, presentando estudios tomográficos de abdomen de otra institución. Los estudios radiológicos son enviados a nuestro servicio para que sean revisados, observando de inmediato las características típicas de angiomiolipomas gigantes de



Figura 6. Presencia de angiofibromas faciales con distribución en ‘ala de mariposa’.



Figura 8. Ultrasonido de abdomen. Extensa lesión neoplasia hiperecogénica dependiente del riñón derecho en relación a angiomiolipoma.



Figura 9. Tomografía cerebral que también muestra los hamartomas subependimarios periventriculares calcificados.

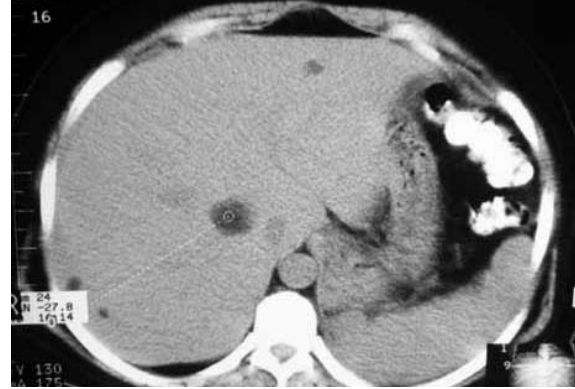


Figura 11. Tomografía de abdomen. Lesiones hepáticas con densidad grasa, compatibles con AML hepáticos.

Estudios de imágenes

Dentro de los estudios que se realizó, la radiografía de abdomen simple, posterior a la realización de una tomografía con contraste, por lo que se observó contraste en el marco colónico. Dicha radiografía muestra ambas siluetas renales aumentadas de

ambos riñones, inclusive con signos de hemorragia, por lo cual tuvimos la alta sospecha de que tratara de ET. Por este motivo se completó los estudios de imágenes en nuestra institución. En el examen físico también presentó los angiofibromas faciales con distribución en ‘ala de mariposa’ característicos de este enfermedad (Figura 6).



Figura 10. Tomografía de tórax que muestra escasas lesiones de tipo buloso, en ambos hemitórax, correspondientes a linfangioleiomiomatosis (LAM) leve.



Figura 12. Tomografía de abdomen muestran extensas lesiones de densidad grasa en ambos riñones compatibles con grandes AML.

tamaño a predominio derecho, detectando contenido de densidad grasa, y que además condiciona efecto expansivo, con desplazamiento del colon derecho y leve compresión del colon izquierdo (Figura 7). La ecografía abdominal muestra extensa lesión neofomativa e hiperecogénica dependiente del riñón derecho compatible con gran AML (Figura 8). Luego se realizó la tomografía cerebral, en el cual se evidenció lesiones nodulares calcificadas a nivel periventricular bilateral subependimario, que correspondían a hamartomas (nódulos gliales subependimarios). (Figura 9).

La tomografía de tórax mostró escasas lesiones de tipo bulosas en ambos campos pulmonares compatibles con LAM. La tomografía abdominal sin y con la administración de contraste endovenoso mostró extensas lesiones hipodensas (densidad de grasa) que se originaban en ambos riñones a marcado predominio izquierdo, compatibles con AML bilaterales, observando áreas hiperdensas en la porción central del riñón izquierdo, en relación a sangrado.

También se evidenciaron lesiones hipodensas en el parénquima hepático, compatibles con AML hepáticos.

DISCUSIÓN

Dentro de los criterios diagnósticos descritos en la Tabla 1, muchos de ellos se refieren a estudios radiológicos, es decir, sin necesidad de hacer un examen invasivo y con el conocimiento adecuado de este tipo de patología, los radiólogos podemos hacer diagnóstico de este tipo de enfermedad, lo cual es muy útil para el médico tratante. En relación a los casos presentados se observó que ambos pacientes presentaron al menos cinco criterios mayores de esta enfermedad, y sólo era necesario tener dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores para tener diagnóstico definitivo. Una vez que uno pueda ver las características radiológicas de esta entidad patológica, es muy fácil reconocerlas posteriormente. Los AML renales estuvieron presentes en ambos pacientes y en mayor grado en el segundo caso. Como se mencionó, cuando miden más de 4 cm hay mayor velocidad de crecimiento y la formación de pseudoaneurismas, aumentando el riesgo de sangrado, como se vio en el segundo caso.

Muchas de las complicaciones y el factor pronóstico a largo tiempo de estos pacientes están dado por las complicaciones de los AML, como es el caso del sangrado, que puede llevar a choque hipovolémico como cuadro agudo, pudiendo llevar a la nefrectomía, llegando hasta la necesidad de trasplante renal.

Los AML hepáticos son muy esporádicos, pero se logró observar en el segundo paciente. En cuanto a la afectación pulmonar, el LAM pulmonar es de presentación leve, para diferenciarlo de la entidad clínica de LAM pulmonar esporádico, que presenta múltiples formaciones de tipo bulosas distribuido en casi la totalidad de ambos hemitórax, que puede afectar en gran medida la función pulmonar, llevando a la insuficiencia respiratoria, lo que no ocurre generalmente en la ET asociado a LAM. Los hamartomas periventriculares subependimarios son muy característicos de las ET y se presentaron en forma típica en ambos casos.

El reconocer las características radiológicas tan abundantes que nos da esta entidad clínica es muy importante para los radiólogos, ya que le damos una gran ayuda diagnóstica al clínico o cirujano, para un adecuado manejo y prevención de las complicaciones que podría padecer. Además, debido a que esta enfermedad es heredado de tipo autosómico dominante, al detectar estos pacientes se puede hacer el estudio de la descendencia y hacerles el seguimiento conforme van apareciendo las características de la enfermedad, para anticiparse en el manejo de las mismas. Inclusive se podría hacer el consejo genético para cortar la difusión de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández C, Gómez G, Sardiñaz H. Esclerosis tuberosa. Revisión. Rev Cubana Pediatría. 1999;71(3):160-167.
2. Roach ES. Neurocutaneous syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 1992; 39(4):591-600.
3. Gomez MR. History. In: Gomez MR (ed.) *Tuberous sclerosis.* New York: Raven; 1979. p. 1-9.
4. Pont M, Elster AD. Lesions of skin and brain: modern imaging of the neurocutaneous syndromes. *AJR.* 1992;158:1193-1203
5. Fleury S, Groot WVP, Delleman JW, et al. Tuberous sclerosis: The incidence of sporadic cases versus familial cases. *Brain Dev.* 1980;2:107.
6. Fryer AE, Chalmes AH, Osbone JP. The value of investigation for genetic counseling in tuberous sclerosis. *J Med Genet.* 1990;27:217.
7. Umeoka S, et al. Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs. *RadioGraphics.* 2008;28(7):e32.
8. Caviness VS, Takahashi T. Cerebral lesions of tuberous sclerosis in relation to normal histogenesis. *Ann NY Acad Sci.* 1991;615:187.
9. Altman N, et al. Tuberous sclerosis: Characteristics at CT and MRI imaging. *Radiology.* 1988;167:527-532.
10. Casper K, et al. Pediatric imaging: Tuberous sclerosis complex: Renal imaging findings. *Radiology.* 2002;225:451-456.
11. Yamakado K, et al. Renal angiomyolipoma: Relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology.* 2002;225:78-82.
12. Kon Kin J, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: Differentiation from Renal cell carcinoma at biphasic helical CT. *Radiology* 2004; 230:677-684.
13. Kon Kin J, et al. Renal angiomyolipoma with minimal fat: Differentiation from other neoplasms at double-echo chemical shift FLASH MR Imaging. *Radiology.* 2006;239:174-180.
14. Johnson SR. Series Rare Interstitial Lung Diseases. *Eur Respir J.* 2006;27: 1056-1065.
15. Avila NA, et al. Sporadic lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangiomyomatosis: Comparison of CT features. *Radiology.* 2007;242:277-285.

Recibido el 15 de octubre 2010.

Aceptado el 2 de noviembre 2010

Correspondencia, tinaro12345@hotmail.com