

Enfermedad de Bourneville y su relación con la urología

Presentación de dos casos y revisión de la literatura

Bourneville disease, their relationship with the urology *Case report and review*

Dres. Chevalier, L.;
Crivella, G.;
Urday, N.;
Quintar A.;
Casal, J. M.;
Grippo, L.

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Tuberosa (E. T.) o Enfermedad de *Bourneville* o Enfermedad de *Pringle* o Epiloidea es una enfermedad hereditaria autosómica dominante de baja incidencia poblacional (1:150.000 nacimientos), la cual puede afectar la piel, el cerebro, el riñón, el corazón, la retina y el pulmón.¹

En 1880, *Bourneville* describe este síndrome, caracterizado por la tríada de: retraso mental, epilepsia y adenoma sebáceo, a la que se asocia el facoma de retina, las lesiones cutáneas símil-facomias y las lesiones renales, requiriéndose por lo menos 2 de las entidades mencionadas para elaborar su diagnóstico.

El compromiso renal se encuentra asociado a este síndrome entre el 40-80% de los casos², siendo éste potencialmente grave; se manifiesta a través de la existencia de lesiones angiomiolipomatosas, quistes simples, enfermedad poliquística o carcinoma de células renales, habitualmente asintomáticas. Estas lesiones son frecuentemente bilaterales y múltiples. Las manifestaciones clínico-uroológicas están relacionadas con el número, tamaño y características de las lesiones renales; las formas de presentación más frecuentes son el hematoma retroperitoneal, la hematuria, el dolor lumbar y la insuficiencia renal.

NUESTRA CASUÍSTICA

Damos a conocer nuestra experiencia frente a 2 pacientes portadores de la Enfermedad de *Bourneville*, con distintas modalidades de presentación clínica.

Caso clínico N° 1

Paciente de 26 años de edad, de sexo femenino, sin antecedentes clínico-quirúrgicos de importancia, que consulta al Servicio de Urología por presentar dolor lumbar izquierdo, sordo de larga evolución.

Al examen físico se constatan lesiones cutáneas de tipo maculonodulares difusas en el tronco y los miembros superiores (que habían pasado desapercibidas para la paciente hasta ese momento), sin otros hallazgos semiológicos.

Se solicitó ecografía abdominal y renal (Figura 1), la que evidenció ambas siluetas renales aumentadas de tamaño, principalmente la izquierda, de contornos poco definidos, ecoestructura heterogénea con imágenes anecoicas y otras hiperecoicas compatibles con angiomiolipomas. Ante este hallazgo se complementó el estudio de la pacien-



Figura 1. Ecografía abdominal y renal

te mediante tomografía axial computada abdomino-pelvisiana con y sin contraste (Figura 2), la que evidenció formaciones renales bilaterales, voluminosas del lado izquierdo, hipodensas de menos de 47 unidades hounsfield (-47 U.H.), por lo que se reafirma la presunción diagnóstica de angiomiolipomas renales múltiples.

Se solicitó interconsulta con el Servicio de Dermatología para evaluar las lesiones cutáneas antes mencionadas, se efectuó biopsia de las mismas, siendo el informe histopatológico (B 20627/04 - Dr. Besuschio) el de "angiofibromas cutáneos", lesiones típicas de la entidad clínica conocida como Esclerosis Tuberosa.

Ante este diagnóstico se solicitó una tomografía de cerebro (Figura 3) que demostró imágenes de calcifica-

ciones intraencefálicas difusas. El examen oftalmológico de la paciente fue normal.

Se concluye en el diagnóstico de Enfermedad de Bourneville, ya que la paciente presentó tres estigmas propios de la enfermedad (lesiones cutáneas, lesiones cerebrales y angiomiolipomas renales).

La paciente permanece asintomática desde hace aproximadamente un año y medio y continúa bajo control ambulatorio sin adaptarse medidas terapéuticas activas (sólo sintomatológicas), por cuanto se trataba de una forma no complicada de la enfermedad.

Caso clínico Nº 2

Paciente de 26 años, de sexo femenino, con antecedente de retraso mental, que concurre en compañía de sus familiares al Servicio de Emergencias del Hospital Francés, en agosto de 2004, por presentar un cuadro de disnea, dolor toracolumbar izquierdo, hipotensión y oligoanuria.

Antecedentes, aportados por la familia

La paciente presentaba diagnóstico de E. T. desde su infancia. La primera manifestación clínica de la enfermedad fueron convulsiones, estableciéndose lenta y progresivamente un cuadro de retraso mental. En la etapa prepuberal presentó un episodio de hematuria secundaria a una hemorragia intratumoral renal (angiomiolipoma sangrante) que fue resuelto mediante una nefrectomía derecha en otro centro asistencial. La familia asimismo, menciona el antecedente de linfan-



Figura 2. TAC abdomino-pelvisiana sin y con contraste

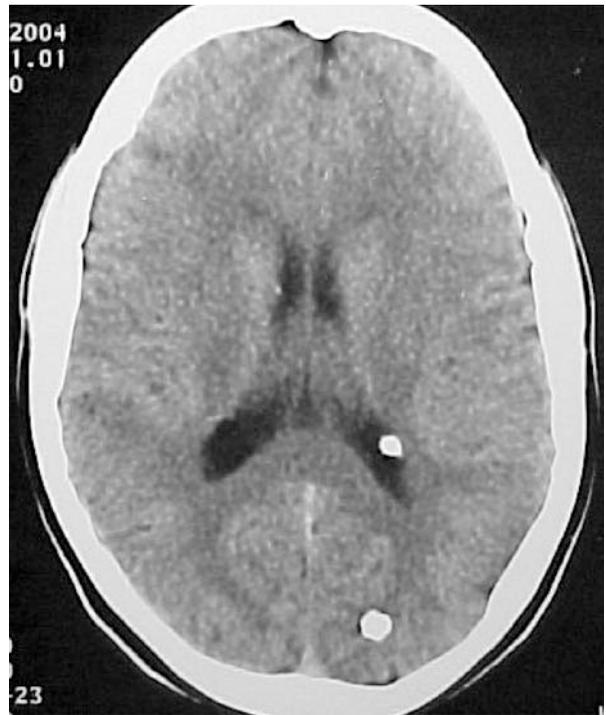


Figura 3. Tomografía de cerebro.

gioleiomiomas de pulmón, patología que inicialmente había sido obviada durante el interrogatorio.

Al examen físico, la paciente presenta exacerbación del dolor toracolumbar izquierdo con los movimientos respiratorios y con las maniobras de palpación bimanual de la región dorsolumbar. Se realizó una tomografía axial computada toracoabdominopelviana sin contraste (Figura 4) que evidenció derrame pleural izquierdo y riñón único izquierdo con imágenes compatibles con angiomiolipomas múltiples. Frente al descenso del he-

matócrito y ante la presunción de hemotórax izquierdo, se interpreta el cuadro como una hemorragia secundaria a sus lesiones pulmonares, mencionadas anteriormente (linfangioleiomiomas), y el Servicio de Cirugía General realiza un drenaje pleural aspirativo, obteniéndose abundante líquido francamente hemático (superó los 300 cm³), concluyéndose en diagnóstico de hemotórax. La paciente fue internada en Terapia Intensiva, recuperando paulatinamente sus funciones biológicas (diuresis y tensión arterial) con desaparición de la dis-



Figura 3. TAC toracoabdominopelviana sin contraste.

nea y el cuadro doloroso que justificara su internación. Respecto de la formación renal se mantiene conducta expectante, continuando bajo control ambulatorio.

DISCUSIÓN

El síndrome de Esclerosis Tuberosa fue descrito por *Bourneville* en 1880³, quien observó la tríada de retraso mental, epilepsia y adenoma sebáceo. Se trata de una enfermedad genética autosómica dominante de baja incidencia poblacional (1:150.000 nacimientos), caracterizada por un desorden en la diferenciación y proliferación celular en las lesiones, con una penetrancia variable, y un alto grado de mutación espontánea⁴. La lesión básica de la entidad es un tumor benigno congénito denominado hamartoma, caracterizado por una proliferación excesiva de determinado tejido respecto de otros existentes en el órgano afectado⁵. La E. T. tiene manifestaciones cutáneas y viscerales⁶. Las lesiones cutáneas corresponden a angiofibromas cutáneos (adenomas sebáceos simétricos de la cara o Enfermedad de *Pringle*, quien la describió en 1890) (Figura 5), placas cutáneas granulosas que son las llamadas placas de “peau de chagrin” o “piel de tiburón” en la región lumbar, leucodermia o pseudovitiligo y angiofibromas periungueales (tumores de *Koenen*, descritos en 1932) (Figura 6). Esta última lesión, si bien, está estrechamente asociada con

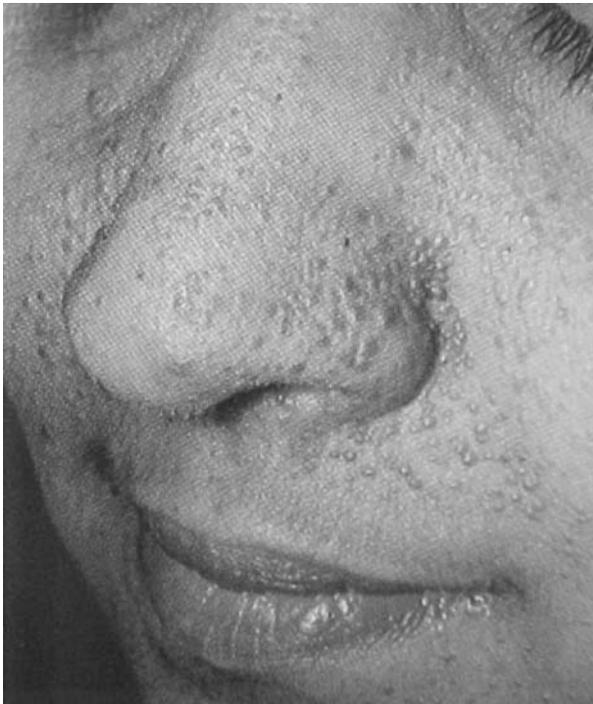


Figura 5. Angiofibromas cutáneos

adenomas sebáceos, es muy infrecuente y puede encontrarse como única manifestación de la enfermedad.

Las lesiones neuroviscerales corresponden a astrocitomas subependimarios gigantes (lesiones difusas cerebrales de localización cortical o subcortical, cuyas manifestaciones pueden ser epilepsia, trastornos mentales y/o hipertensión endocraneana), facomas de retina (descritos por *Van Der Hoeve* en 1921, poco frecuentes y manifestados por escotomas), angiomiolipomas renales, linfangioleiomiomas pulmonares, rabdomiomas cardíacos. También se describen lesiones óseas (señaladas por *Marcus* en 1924), caracterizadas por un engrosamiento irregular del periostio, que obligan a la investigación imagenológica. Se presentan principalmente en cráneo, manos y pies, siendo menos frecuentes en huesos largos, pelvis, vértebras y costillas.

En la patogenia de la enfermedad se encuentran asociados 2 genes: TSC1 (cromosoma 9) y TSC2 (cromosoma 16), los cuales son genes supresores de tumores. Un 75% de los pacientes no tiene historia familiar y corresponden a mutaciones espontáneas⁴.

El diagnóstico clínico de E. T. se basa en la asociación de las entidades mórbidas antes mencionadas, en general se acepta que la presencia de 2 o más de las mismas es suficiente para presumir el diagnóstico.

La enfermedad puede manifestarse en su forma completa o incompleta. Su forma frustra o incompleta es de pronóstico favorable.

Debe considerarse a las formas clínicas “completas”, cutáneo-viscerales, como de pronóstico severo; según *Degos* el 25% de estos pacientes con formas completas, fallecerán antes de los 10 años y el 75% antes de los 25 años. La muerte es debida a las complicaciones de las lesiones cerebrales, renales, cardíacas y pulmonares⁶.

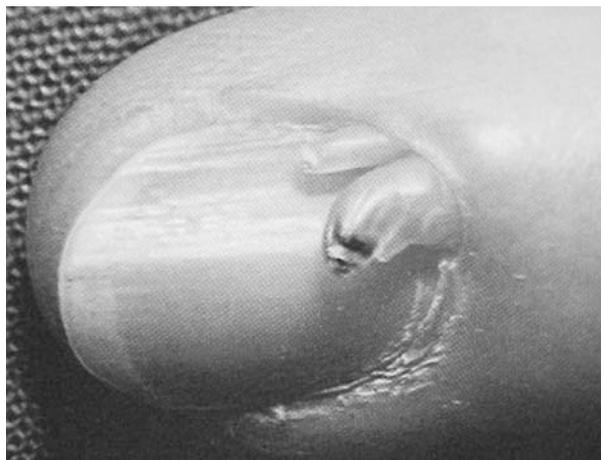


Figura 6. Angiofibromas periungueales.

Su tratamiento se limita al control sintomático de las afecciones viscerales multiorgánicas o de sus complicaciones¹.

La complicación de las lesiones renales es la segunda causa de mortalidad en estos pacientes, luego de las complicaciones secundarias a la afección del sistema nervioso central. Las lesiones renales son comúnmente bilaterales y múltiples, siendo los angiomiolipomas (AML), las más frecuentes, entre un 50-80% de los casos⁷. Otras lesiones son los quistes simples, la enfermedad poliquística y, menos frecuentemente, el carcinoma renal.

El AML es un tumor de comportamiento, generalmente, benigno. En 1911, *Fischer* describió su patrón histopatológico, compuesto por tejido adiposo, células musculares lisas y estructuras vasculares al que, en 1951, *Morgan* denominó como "angiomiolipoma". (Figura 7).

Cuando los AML se asocian a E. T., se presentan en forma bilateral y/o múltiple; sin embargo, alrededor del 80% de los mismos se presentan en forma aislada, siendo unilaterales y únicos⁸.

Aunque en su mayoría son asintomáticos, pueden manifestarse clínicamente de diversas maneras. El dolor lumbar, provocado por la hemorragia intratumoral, es la forma sintomática más común. El sangrado tumoral tiene su origen en el alto grado de vascularización de estos tumores junto a la tortuosidad y fragilidad de los vasos sanguíneos⁹. Otras formas de presentación pueden ser el hematoma retroperitoneal espontáneo, la hematuria y la insuficiencia renal.

En cuanto a la imagenología, el Urograma Excretor fue el método masivamente usado en el diagnóstico de masas renales, hasta el advenimiento de la Ecografía en la

década del '80, la que permitió, por primera vez, realizar diagnóstico diferencial entre masa renal sólida y quística⁷.

La arteriografía renal, en su advenimiento, fue introducida como método útil en el diagnóstico diferencial entre el AML y otros tumores renales. Si bien existen en la literatura numerosas referencias bibliográficas en las que se describen signos angiográficos patognómicos de angiomiolipomas, en la actualidad se conoce que estas imágenes son sólo sugestivas e inespecíficas¹⁰. De todos modos, este método sigue siendo un recurso, si bien invasivo, de utilidad, principalmente para el conocimiento de la anatomía vascular a los fines de realizar cirugías conservadoras.

La presencia de grasa en el interior de un nódulo ecográfico renal, aunque no es patognómico, induce virtualmente el diagnóstico de angiomiolipoma (Figura 8).

Con la introducción de la tomografía computada, debido al alto contenido graso, el AML puede ser puesto fácilmente en evidencia, con un 95% de sensibilidad¹¹.

La imagen tomográfica del angiomiolipoma presenta una densidad variable entre los -40 a -80 unidades hounsfield (U.H.), dependiendo de las proporciones de tejido graso y muscular¹¹ (Figura 9).

Las limitaciones del diagnóstico por imágenes son probablemente la causa de las diferencias entre la prevalencia en los estudios clínicos y los *postmortem*.

Según refieren *O'Callaghan y cols.* en estos pacientes con E. T. existe una alta prevalencia de patología renal (67-100%) demostrado en estudios de autopsias¹².

Los componentes adiposo y vascular del AML son también diferenciados por la resonancia magnética nuclear.

La angiografía revela al AML como un tumor hipervascularizado, con microaneurismas y ausencia de fistula arterio-venosa; todos estos hallazgos son suges-

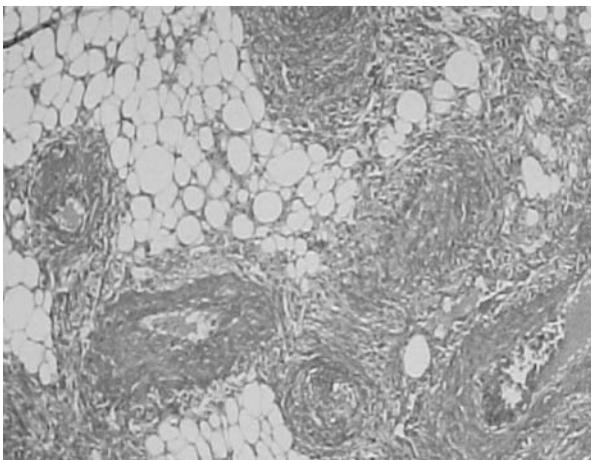


Figura 7. Angiomiolipoma. Proliferación de vasos y tejido muscular liso, de carácter típico que alterna con áreas celuloadiposas, asimismo típicas, que participan en la entidad denominada angiomiolipoma.

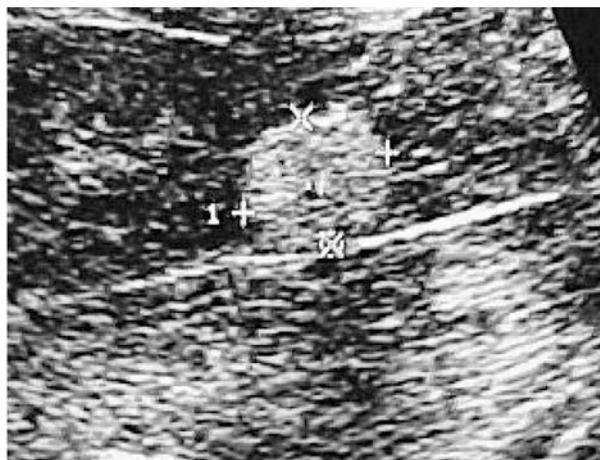


Figura 8. Ecografía renal

tivos e inespecíficos, pues también se observan en carcinomas. La angiografía renal selectiva, además de mostrar la anatomía vascular y brindar información útil para una eventual cirugía conservadora, puede ser usada como precursora de una embolización tumoral en caso de hemorragia⁹. (Figura 10).

Es controvertida la relación entre la existencia del angiomiolipoma y la quistosis renal con la edad de presentación y el sexo; si bien la mayoría de las series muestran mayor prevalencia y detección más precoz en



Figura 9. TAC de abdomen.



Figura 10. Arteriografía renal.

el sexo femenino¹⁴, hecho coincidente con lo observado en nuestra casuística.

Cook y colaboradores reportaron una baja incidencia del angiomiolipoma en pre-adolescentes. Este hecho se atribuye a que, si bien, la afección renal es temprana, las lesiones son aún muy pequeñas para ser detectadas¹⁵.

El potencial de crecimiento de los angiomiolipomas en el sexo femenino podría corresponderse con una base hormonal, ya que se han descrito la presencia de receptores para progesterona en células musculares lisas de los angiomiolipomas⁴.

La mayor parte de las series consultadas coinciden en que los AML mayores de 3 cm tienen mayor riesgo de hemorragia. En general, se acepta como válido que existe relación entre el tamaño del angiomiolipoma y su tendencia hemorrágica, las lesiones mayores de 3,5-4 cm de diámetro son más propensas a sangrar que las pequeñas¹⁶.

La segunda lesión renal encontrada en pacientes portadores de E. T. corresponde a los quistes renales. Comúnmente corresponden a quistes simples, pero también existen descripciones de enfermedad poliquística renal. El diagnóstico diferencial entre el angiomiolipoma renal y el carcinoma renal ha sido difícil en el pasado, ya que los hallazgos angiográficos eran dudosos. El incremento del uso de la ecografía y la tomografía computada, especialmente a partir de 1980, facilitó el diagnóstico diferencial al demostrar el componente graso del primero, si bien la imagen tomográfica puede estar condicionada por el predominio de estructuras musculares. El carcinoma de células renales ha sido considerado como de mayor incidencia en los pacientes con E. T. que en la población general, existiendo pocas referencias bibliográficas sobre el tema¹⁸.

La falla funcional renal es infrecuente en pacientes con E. T., su prevalencia es del 1%.

El tratamiento está condicionado por las manifestaciones clínicas y por el tamaño tumoral. Las diversas opciones terapéuticas incluyen: embolización del tumor, crioterapia, tumorectomía, nefrectomía parcial o total. En general, el tratamiento estaría condicionado por: el tamaño del tumor, la existencia de crecimiento activo durante el seguimiento ecográfico, la duda diagnóstica respecto del carcinoma, la existencia de sintomatología o complicaciones¹⁸. Según diferentes autores, tumores mayores de 4 cm son más frecuentemente sintomáticos y serían objeto de intervención profiláctica mediante embolización selectiva o de ser posible nefrectomía parcial¹⁹. La crioterapia o crioblación posiblemente permitirá tratar estos tumores en forma conservadora y con pérdida mínima de parénquima funcional²⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bennet y Plum: Tratado de Medicina Interna de Cecil, Sección XXIV, Cap. 417: 2375-2376.
2. Steiner, M. S.; Goldman S. M. y cols.: The natural history of renal angiomyolipoma. *J. Urol.*, 150: 1792, 1993.
3. Bourneville, D. M.: Sclerose tubereuse des circonvolutions cerebrais: idiotie et epilepsia hemiplegique. *Arch. Neurol.*, 1: 81, 1880.
4. Ewalt, D. H.; Sheffield, S. P. y cols.: Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J. Urol.*, 160: 141-145, 1998.
5. Bennington y Beckwith: Atlas of tumor pathology.
6. Degos, R.: Dermatologie. Ed. Flammarion Medicine-Sciences. Paris, 784-786, 1981.
7. Stillwell, T. J.; Gómez, M. R. y Kelalis, P. P.: Renal lesions in tuberous sclerosis. *J. Urol.*, 138: 477-481, 1987.
8. Bret, P. M.; Bretagnolle, M.; Gaillard, D.; y cols.: Small, asymptomatic angiomyolipoma of the kidney. *Radiology*, 154: 7, 1985.
9. Ikari, O.; D'Ancona, A. L. y Prando, A.: Dilema en el tratamiento del angiomiolipoma. *Actas Urol. Esp.*, 53: 425-429, 2000.
10. González, M. G.; Grippo, L. y Romano, V. S.: Angiomiolipoma renal. *Rev. Arg. de Urol. y Nefrol.*, 52: 28-29, 1986.
11. Bush, W. H.; Freeny, P. C.; y cols.: Angiomyolipoma: characteristic images by ultrasound and computed tomograph. *Urology*, 14: 531, 1979.
12. O'Callaghan, F. J.; Noakes, M. J.; y cols.: An epidemiology study of renal pathology in tuberous sclerosis complex. *B.J.U. Int.*, 94: 853-857, 2004.
13. Levene, G. M. y Calnan, C. D.: Atlas de Dermatologie. Ed. Maloine, Paris, 243, 1990.
14. Webb, D. W.; Kabala, J. y Osborne, J. P.: A population study of renal disease in patients with tuberous sclerosis. *B.J.U.*, 74: 151-154, 1994.
15. Cook, J. A. y cols.: A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. *J. Med. Genet.*, 35: 477-481, 1996.
16. Deluca, S.; Terrone, C. y Rosetti, S. R.: Management of renal angiomyolipoma: a report of 53 cases. *B.J.U. Int.*, 83: 215-218, 1999.
17. Aoyama, T.; Fujikawa, K.; y cols.: Bilateral renal cell carcinoma in a patient with tuberous sclerosis. *Int. J. Urol.*, 3: 150-151, 1996.
18. Rosello, B. M. y cols.: Angiomiolipoma renal gigante: presentación de un caso. *Actas Urol. Esp.*, 28: 133-137, 2004.
19. Oesterling, J. E.; Fishmen, E. K.; Goldman, S. M. y cols.: The management of renal angiomyolipoma. *J. Urol.*, 135: 1121, 1986.
20. Delworth, M. G.; Pisters, L.L. y cols.: Cryotherapy for renal cell carcinoma and angiomyolipoma. *J. Urol.*, 155: 252-255, 1996.