



El espectro morfológico del complejo esclerosis tuberosa. Análisis de cuatro casos de autopsia

Luis Manuel Serrano Baltazares,* Marco Antonio Durán Padilla,*
Laura G Chávez Macías,* Juan Soriano Rosas,* Mariana Barba Ruíz,*
Alfonso Valenzuela Espinoza,* Juan E Olvera Rabiela*

RESUMEN

Se informan cuatro casos de esclerosis tuberosa. Los hallazgos *post mortem* más frecuentes fueron hamartomas subependimarios y angiofibromas faciales. También se encontraron astrocitomas subependimarios de células gigantes, rhabdomiomas cardíacos múltiples, riñones poliquísticos, fibromas subungueales, manchas hipopigmentadas y angiomiolipomas renales. La presentación clínica y morfológica de la esclerosis tuberosa es variada y heterogénea y en esta breve serie se revisan los aspectos patológicos más importantes para su diagnóstico.

Palabras clave: Esclerosis tuberosa, hamartoma, astrocitoma, angiomiolipoma.

ABSTRACT

The authors analyze four cases of tuberous sclerosis whose most common findings were subependymal hamartomas and facial angiofibromas. Other findings were giant-cell subependymal astrocytomas, multiple cardiac rhabdomyomas, polycystic kidneys, subungueal fibromas, hypopigmented spots and renal and renal angiomyolipomas. The clinical and morphological presentation of tuberous sclerosis is heterogeneous. The authors use this review to illustrate the most important pathological features for diagnosis.

Key words: Tuberous sclerosis, hamartoma, astrocytoma, angiomyolipoma.

INTRODUCCIÓN

El complejo esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville, epiloia) es un síndrome autosómico dominante con penetrancia variable en el cual los pacientes desarrollan lesiones hamartomatosas en el sistema nervioso central y en otros órganos y cuya prevalencia varía según las series estudiadas. Aunque involucra tejidos neuroectodérmicos y mesodérmicos, el cerebro es el órgano más afectado con mayor frecuencia,¹ principalmente por tuberosidades corticales y nódulos subependimarios. Puede haber

además angiomiolipomas renales, hamartomas gliales retinianos, rhabdomiomas cardíacos, linfangiomatosis pulmonar y lesiones cutáneas como angiofibromas faciales y fibromas subungueales. Se han implicado dos *loci* en la génesis de este complejo, en el cromosoma 9q y en el 16p.

En este informe se describen los hallazgos clínicos y morfológicos en cuatro casos de autopsia del complejo esclerosis tuberosa.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Hombre de 31 años con antecedente de cefalalgia frontal pulsátil irradiada a la región occipital, crisis

* Unidad de Patología del Hospital General de México y Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

convulsivas generalizadas, marcha atáxica y vómito de dos años de evolución. La tomografía de cráneo demostró una lesión intraventricular de la que se tomó biopsia. Con el diagnóstico de astrocitoma subependimario se le realizó craneotomía con resección parcial del tumor y colocación de válvula de derivación ventricular, cuya disfunción ameritó reintervenciones adicionales, en la última de las cuales se encontró hemorragia intraventricular. A pesar de efectuarse derivación ventricular externa, presentó insuficiencia ventilatoria y deterioro neurológico irreversibles.

Caso 2

Mujer de 19 años con historia de retraso mental y crisis convulsivas desde la infancia. Su último in-

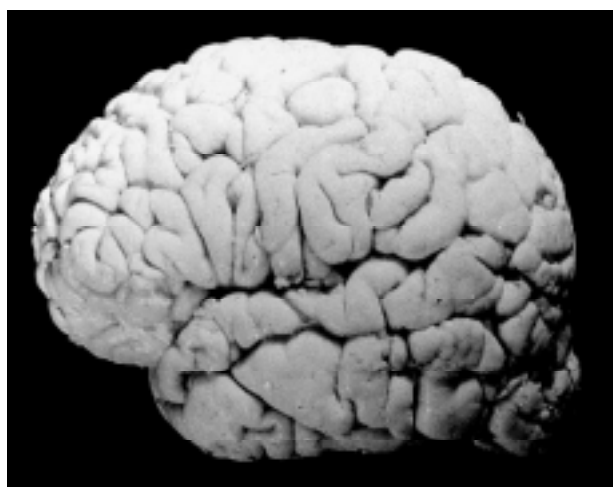


Figura 1. Grado extremo de daño cerebral con circunvoluciones ensanchadas y aplanadas por hamartomas corticales (tuberosidades).

greso hospitalario se debió a insuficiencia renal, la cual se manejó con diálisis peritoneal. A pesar del manejo presentó convulsiones y deterioro neurológico. Falleció en *status epilepticus*.

Caso 3

Niño de tres años, producto de la gesta III de embarazo normoevolutivo resuelto por parto eutócico sin complicaciones, quien desde los cinco meses presentó crisis convulsivas episódicas. Al año y medio se le diagnosticó esclerosis tuberosa y recibió tratamiento con anticonvulsivantes. Su último ingreso hospitalario se debió a un cuadro clínico caracterizado por ataque al estado general, fiebre, tos productiva, anorexia y somnolencia. A pesar del manejo evolucionó con dificultad ventilatoria, hipoxemia persistente y falleció.

Caso 4

Hombre de 22 años con antecedente de crisis de ausencia desde los dos años, manejadas con anticonvulsivantes. A los 20 años presentó crisis tónico-clónicas generalizadas episódicas con relajación de esfínter vesical. Su último internamiento se debió a cefalalgia universal de moderada intensidad que no cedió con analgésicos, presentando náusea y vómito. En la exploración física se encontraron signos de hipertensión intracraneana. La tomografía de cráneo demostró un tumor intraventricular a nivel del agujero de Monro derecho con hidrocefalia obstructiva. Se resecó el tumor y posteriormente presentó disfunción hipotalámica. Fue reintervenido colocando derivación ventricular

Cuadro I. Características clínico-patológicas de los pacientes con esclerosis tuberosa.

	Casos			
	1	2	3	4
Hamartomas corticales	+	+		
Hamartomas subependimarios	+	+	+	
Astrocitoma subependimario de células gigantes	+			+
Rabdomiomas cardíacos		+	+	
Riñones poliquísticos	+			
Angiofibromas faciales	+	+		+
Fibromas subungueales	+			
Miolipomas renales	+	+		
Manchas cutáneas hipopigmentadas		+		

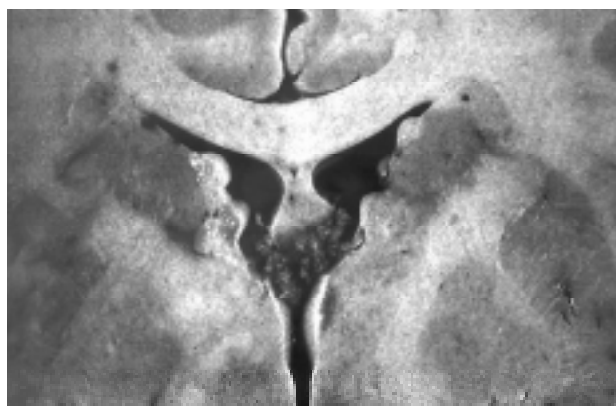


Figura 2. Hamartomas subependimarios con aspecto en "gota de vela".

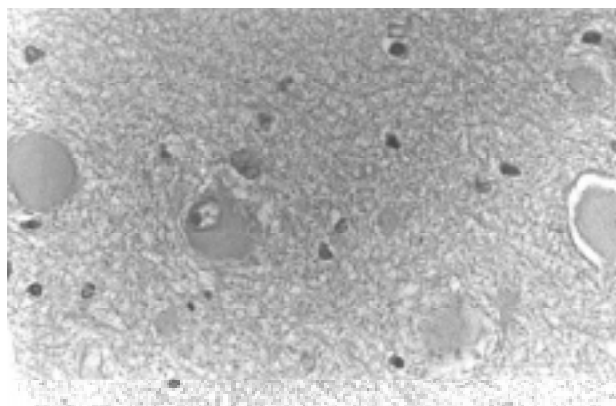


Figura 3. Corte histológico de tuberosidades corticales, con desorganización glial y neuronas grandes. HE, 160 X.

al exterior, pese a lo cual evolucionó al estado de coma. Se agregó un cuadro neumónico con insuficiencia ventilatoria sin respuesta al tratamiento. La lesión intraventricular fue diagnosticada como astrocitoma subependimario.

ESTUDIO POST MORTEM DE LOS CASOS

Los hallazgos de autopsia se resumen en el *cuadro I*. Macroscópicamente, las circunvoluciones cerebrales se observaron ensanchadas, aplanadas y duras, con pérdida del límite entre la corteza y la sustancia blanca; en uno de nuestros casos, esta afección es notable en la mayoría de las circunvoluciones (*Figura 1*). En la superficie ventricular se encontraron lesiones nodulares de consistencia dura, prominentes hacia la luz (*Figura 2*). Histológicamente se encontró pérdida de la organización de la cor-

teza y la sustancia blanca, con predominio de células grandes de citoplasma eosinófilo abundante, núcleos vesiculosos con nucléolo aparente y áreas de calcificación focal (*Figura 3*). De los dos casos con diagnóstico de astrocitoma subependimario de células gigantes, en uno se encontró tumor residual compuesto por células de aspecto gemistocítico, de citoplasma eosinófilo, hialino, con núcleo excéntrico, vesicular, en un estroma fibrovascular. En el corazón se encontraron lesiones nodulares de distinto tamaño, de aspecto sólido y homogéneo, de consistencia media y límites definidos, de color café amarillento, de predominio en el espesor de las paredes ventriculares y del septum interventricular (*Figura 4*), compuestas histológicamente por células grandes, ovals, con citoplasma claro y con bandas finas desde la membrana plasmática hasta el núcleo, sin mitosis (*Figura 5*). En los riñones se observaron lesiones nodulares parahiliares constituidas principalmente por tejido adiposo maduro y haces de músculo liso dispuestos irregularmente; en un caso, estas lesiones coexistieron con quistes múltiples bilaterales. En los casos con lesiones cutá-

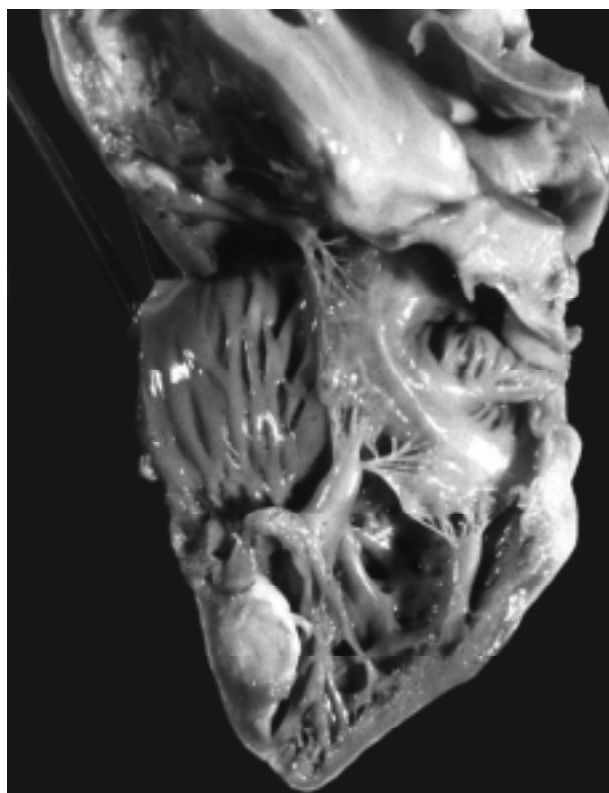


Figura 4. Lesiones nodulares múltiples en las paredes ventriculares que corresponden a rabdomiomas.

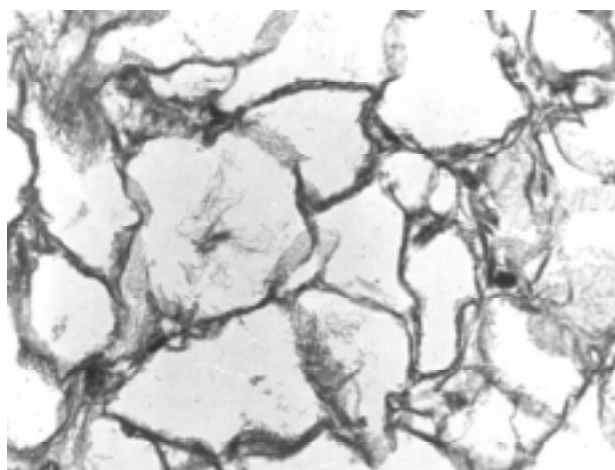


Figura 5. Aspecto histológico de rabdomioma cardíaco con células de citoplasma prominente y con bandas desde la membrana plasmática hasta el núcleo ("células en forma de araña"). HE 160 X.

neas, se encontró una de ellas de forma nodular, subungueal, en el tercer artejo izquierdo, histológicamente compuesta por escasos fibroblastos, que alternan con abundantes fibras de colágena. En tres casos se observaron angiofibromas faciales múltiples (*Figura 6*) y en un caso se encontraron manchas hipopigmentadas en la cara anterior del tórax y en los miembros pélvicos.

DISCUSIÓN

Los síndromes tumorales hereditarios del sistema nervioso, conforman un grupo que incluye neurofibromatosis tipo I y II, esclerosis tuberosa y la enfermedad de von Hippel-Lindau, así como síndromes de susceptibilidad al retinoblastoma, Li-Fraumeni, glioma familiar, Turcot, Gorlin, Cowden y neoplasia endocrina múltiple. Fruto de una constante evolución, la nomenclatura empleada para designar a estos síndromes como un grupo es el resultado de múltiples modificaciones, toda vez que términos como "facomatosis" o "desórdenes neurocutáneos" no expresan con claridad la naturaleza de las alteraciones observadas. Otras denominaciones particulares se han mantenido más por razones eponímico-históricas que por méritos descriptivos (por ejemplo, von Hippel-Lindau), y aún más, el término "síndrome tumoral familiar" no resultó ser de aplicación general ya que muchos casos son esporádicos.²

Actualmente, se reconoce que el complejo esclerosis tuberosa incluye una constelación de lesio-

nes y el diagnóstico se sustenta en la combinación de estos hallazgos (*Cuadro II*).³ La mayoría de las lesiones son clasificadas como hamartomas en lugar de neoplasias francas. Desde su acuñación en 1904 por Albrecth, el término *hamartoma* se ha aplicado liberalmente a tumores compuestos por una combinación de tejidos en los que no está clara la existencia de un progenitor celular común, aunque se ha generalizado el concepto de que implican una anomalía del desarrollo.⁴

Macroscópicamente, los cerebros muestran múltiples circunvoluciones ensanchadas y de consistencia dura que se proyectan sobre el resto del tejido circundante. Por su parecido con los tubérculos, Bourneville aplicó el adjetivo *tuberosa* a su descripción original en 1880; consecuentemente, agregó el término *esclerosis* para reflejar la firmeza de estas protuberancias.⁵ Histológicamente, estas tuberosidades muestran pérdida de la laminación cortical con incremento en la fibrilaridad glial y disminución en la densidad de las fibras de mielina. Por lo común se encuentran afectadas algunas circunvoluciones y es raro observar una al-

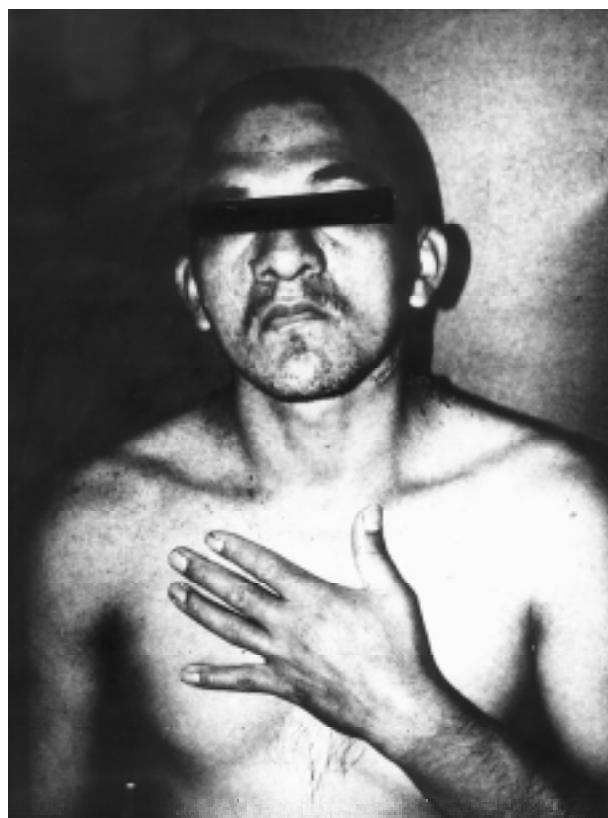


Figura 6. Angiofibromas faciales múltiples característicos.

Cuadro II. Criterios para el diagnóstico de esclerosis tuberosa.

La presencia de uno es diagnóstica:

- Angiomiolipomas renales múltiples
- Tuberoides en la corteza cerebral
- Nódulos subependimarios
- Hamartomas retinianos
- Angiofibromas faciales
- Fibroma ungueal
- Placas fibrosas en piel cabelluda

La presencia de uno es sospechosa y de dos es presuntiva:

- Tumores o quistes renales múltiples
- Linfangiomatosis pulmonar
- Rabdomioma cardíaco
- Pariente con esclerosis tuberosa
- Sistema nervioso central: espasmos, convulsiones, calcificaciones o hipomielinización detectados en la infancia
- Piel: Manchas hipopigmentadas, parches de Shagreen

teración masiva como curiosamente se observó en uno de nuestros casos. Los nódulos subependimarios característicos en "gotas de vela" tienen una histología similar y se localizan en la superficie de los ventrículos laterales, con predilección por el surco localizado entre el núcleo caudado y el tálamo y con ocurrencia ocasional en el acueducto y en el piso del cuarto ventrículo. Existe cierta propensión al crecimiento de estas lesiones, por lo que entonces se denominan astrocitomas subependimarios de células gigantes; no obstante, cabe mencionar que en estas lesiones no todas las células son claramente astrocíticas y no se han observado neuroimágenes predictoras del potencial de crecimiento. Esto tiene considerable relevancia en el terreno de las lesiones que involucran al agujero de Monro que se complican con hidrocefalia obstructiva. Dos de los casos presentados manifestaron clínicamente esta situación y la muerte sobrevino en el periodo posquirúrgico. Dadas las limitaciones para pronosticar el crecimiento de estas lesiones, el criterio actual recomienda el seguimiento seriado por imagen.

Las lesiones oftalmológicas descritas son una extensión de las alteraciones neurológicas y en casi la mitad de los casos se observan hamartomas retinianos no calcificados de forma aplanada y localizados en el polo posterior. Las manifestaciones cutáneas pueden ser los hallazgos clínicos más tempranos, e incluyen manchas hipopigmentadas,

angiofibromas faciales, fibromas subungueales y parches de Shagreen.⁶

Cerca del 50% de los pacientes tienen afección renal y las lesiones más frecuentes son angiomiolipomas, los cuales se asocian hasta en un 49% de los casos. La mayoría son lesiones pequeñas, asintomáticas, múltiples y/o bilaterales, compuestas por tejido adiposo maduro, haces de músculo liso y vasos sanguíneos de pared gruesa. Estos componentes varían en cantidad y distribución, e incluso pueden predominar unos sobre otros. Así, puede ser necesario establecer diagnóstico diferencial con lipoma o leiomioma.⁷ En los angiomiolipomas observados en dos de nuestros casos hubo predominio de tejido adiposo y de músculo liso. Los quistes renales son también comunes; ocurren en la corteza y médula y su tamaño es variable. Se ha mencionado que la combinación de riñones quísticos y angiomiolipomas se considera virtualmente patognomónica de esclerosis tuberosa, como lo ilustra uno de los casos. Ocasionalmente pueden predominar quistes glomerulares que constituyen una forma de la llamada "enfermedad glomérulo-quística".^{8,9}

El rabdomioma cardíaco con frecuencia se encuentra asociado con el complejo esclerosis tuberosa. Ocurre principalmente en pacientes pediátricos y por lo común se manifiesta de manera multifocal, afectando el miocardio de ambos ventrículos y el septum interventricular. Clínicamente puede ser asintomático o causar arritmia, taquicardia o aun muerte súbita. Su aspecto histológico es variado y esto se relaciona con el contenido de glucógeno de las células que lo componen, por lo que las células de citoplasma claro y abundante pueden predominar o no; más aún, se ha reconocido en algunos casos la presencia de lípidos intracitoplásmicos en cantidades más o menos variables, lo que constituye otro factor que determina su morfología. Los pacientes en los que se encontraron rabdomiomas cardíacos (casos 3 y 4), varían en la cantidad de células de citoplasma claro que contienen y es posible que esto sea la expresión de una parte del espectro reconocido de estas lesiones.¹⁰⁻¹² Otras características que apoyan el diagnóstico incluyen quistes óseos, fibromas gingivales, pólipos hamartomatosos rectales y linfangiomatosis pulmonar.^{13,14}

Se ha adquirido experiencia considerable en la definición del espectro clínico de la esclerosis tuberosa, por lo que la famosa tríada de Vogt (retraso mental, crisis convulsivas y angiofibromas faciales)

se aplica actualmente en una minoría de pacientes. Tanto en las formas esporádicas como en las hereditarias, las convulsiones son el síntoma más común que conduce a la evaluación clínica. La afección severa puede causar convulsiones refractarias al tratamiento, retraso mental importante o hidrocefalia progresiva secundaria al crecimiento de una lesión subependimaria; mientras que una afección leve puede traducirse en un trastorno convulsivo de rápido control. En ausencia de convulsiones, la incidencia de retraso mental es baja; por el contrario, los pacientes con retraso mental tienen convulsiones invariablemente. Los cuatro casos analizados cuentan con el antecedente de crisis convulsivas y en uno hay historia de retraso mental. En dos casos, el desarrollo de un astrocitoma subependimario de células gigantes causó hidrocefalia obstructiva y los pacientes fallecieron por complicaciones derivadas de la resección quirúrgica. En otro caso, la muerte ocurrió en *status* epiléptico y sólo en uno de los casos el paciente murió por insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía de focos múltiples.

Esta serie de casos ilustra un amplio espectro morfológico del complejo esclerosis tuberosa, donde las lesiones se presentan solas o en combinación, afectando órganos y sistemas implicados. El complejo esclerosis tuberosa ha captado la atención de la comunidad neurológica y actualmente la investigación está dirigida a la identificación de los genes responsables de la supresión, pérdida o inactivación de la progresión tumoral. A medida que se comprenda la base molecular de este síndrome, se contará con medios específicos para impedir la predisposición tumoral en estos pacientes.¹³

BIBLIOGRAFÍA

1. Powers JM, Horoupian DS. Central nervous system. In: Damjanov I, Linder J (eds). *Anderson's pathology*. USA: Mosby, 1996; 2: 2693-2798.
2. Louis DN, Deimling A. Hereditary tumor syndromes of the nervous system: Overview and rare syndromes. *Brain Pathology* 1995; 5: 145-51.
3. Gomez MR. Phenotypes of the tuberous sclerosis complex with a revision of diagnostic criteria. *Ann NY Acad Sci* 1991; 615: 1-7.
4. Albretch E. Ueber hamartome. *Ver Dtsch Ges Pathol* 1904; 7: 153-157.
5. Bourneville D. Scléreuse tubéreuse des circonvolution cérébrales. *Arch Neur Paris*. 1880; 1: 81-91.
6. Short MP, Richardson EP, Haines JL, Kiatkowski DJ. Clinical, neuropathological and genetic aspects of the tuberous sclerosis complex. *Brain Pathology* 1995; 5: 173-179.
7. Eble JN. Angiomyolipoma of kidney. *Sem Diag Pathol* 1998; 15: 21-40.
8. Risdon RA. Development, developmental defects and cystic diseases of the kidney. In: Heptinstall RH (ed). *Pathology of the kidney*. USA: Little Brown, 1992; 1: 93-167.
9. Thomsen HS, Levine E, Meilstrup JW, Van-Slyke MA, Edgar KA, Barth JC, Hartman DS. Renal cystic diseases. *Eur Radiol* 1997; 7: 1267-1275.
10. Bernstein J, Risdon RA, Gilbert-Barness E. Renal system. In: Gilbert-Barness E (ed). *Potter's pathology of the fetus and infant*. USA: Mosby, 1997; 2: 863-935.
11. Enzinger FM, Weiss SW. Rhabdomyoma. In: Enzinger FM, Weiss SW (eds). *Soft tissue tumors*. USA: Mosby, 1995: 523-37.
12. Nir A, Tajik AJ, Freeman WK, Seward JB, Oxford KP et al. Tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma. *Am J Cardiol* 1995; 76: 419-421.
13. Kuramoto M, Kato M, Inoue Y. Pulmonary lymphangiomyomatosis with tuberous sclerosis and endolymphatic stromal myosis of the uterus. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1996; 34: 322-326.
14. Hasleton PS. Benign lung tumors and their malignant counterparts. In: Hasleton PS (ed). *Spencer's pathology of the lung*. USA: McGraw-Hill, 1996: 875-986.

Dirección para correspondencia:

Dr. Marco A Durán Padilla
Hospital General de México
Unidad de Patología
Dr. Balmis 148
Col. Doctores
06726 México, D.F.
Tel: 55-78-46-08 y 55-38-16-00