

Esclerosis tuberosa con afectación pulmonar

A. Herrejón, M. Simó*, M.D. Ferrer, E. Fernández, J. Blanquer* y R. Blanquer

Hospital Dr. Peset Aleixandre y *Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Se presenta un caso de esclerosis tuberosa con retraso mental y epilepsia que fue diagnosticado a partir de su afectación pulmonar.

El hallazgo de las lesiones características en el estudio cerebral mediante resonancia nuclear magnética evitó la necesidad de realizar otras técnicas diagnósticas más agresivas. Se hace una descripción exhaustiva del proceso revisando la bibliografía existente y destacando la rareza de la afectación pulmonar en la esclerosis tuberosa. Se valora asimismo el uso de tamoxifeno y progesterona para retrasar la evolución progresivamente fatal de la enfermedad.

Arch Bronconeumol 1993; 29:294-296

Tuberous sclerosis with pulmonary involvement

A case of tuberous sclerosis with mental retardation and epilepsy which was diagnosed from its pulmonary involvement is presented.

The finding of characteristic lesions in the cerebral study by nuclear magnetic resonance avoided the need of performing other more aggressive diagnostic techniques. An exhaustive description of the process with a review of the existing references and emphasizing the rarity of pulmonary involvement in tuberous sclerosis is made. Likewise, the use of tamoxifen and progesterone to delay the progressive fatal evolution of the disease is evaluated.

Introducción

La esclerosis tuberosa (ET) es una anomalía congénita y hereditaria caracterizada, en su descripción clásica, por epilepsia, retraso mental y adenomas sebáceos. Las lesiones se producen por crecimiento de hamartomas en diferentes órganos, principalmente cerebro y riñón¹.

La incidencia de afectación pulmonar en la ET es muy baja, entre el 0,1 % y el 1 % de los pacientes. Esta complicación ensombrece considerablemente el pronóstico de la enfermedad por su evolución progresiva hacia insuficiencia respiratoria y cor pulmonale, con una supervivencia media de 4 a 5 años tras su presentación clínica².

Presentamos un caso de ET con afectación pulmonar diagnosticado por las imágenes de las lesiones cerebrales típicas en la resonancia nuclear magnética (RNM), que evitó la necesidad de realizar pruebas diagnósticas más agresivas.

Observación clínica

Mujer de 28 años de edad con antecedentes de epilepsia y retraso mental que venía aquejando, en los últimos 6 meses, disnea progresiva, motivo por el que se remitió al hospital para su estudio.

La paciente carecía de antecedentes familiares de interés. Había padecido desde el tercer mes de vida crisis de salutación, progresivamente más frecuentes y persistentes, sustituidas a partir de los 7 años, por ausencias. Dada su desconexión del medio y su retraso psicomotor se etiquetó de autismo. Mediante radiología convencional se apreciaron calcificaciones cerebrales, calificándose entonces tan sólo como enfermedad congénita. A partir de la menarquia se generalizaron sus crisis convulsivas, con una cadencia de una o dos mensuales, coincidiendo casi siempre con la menstruación. De forma espontánea realizaba también movimientos repetitivos amplios, bruscos y rápidos de cabeza y brazos.

Al ingreso, la paciente se mostraba colaboradora a pesar de su aislamiento psicoemocional y a la exploración sólo destacaba obesidad, alopecia parcial de cuero cabelludo y diversas lesiones cutáneas hipocrómicas y estrelladas dispersas por las extremidades, respetando la cara.

En el estudio analítico realizado había una discreta anemia ferropénica (Hb de 9,5 con Fe sérico de 57). La alfa-1-antitripsina se encontraba ligeramente por debajo de los límites normales. La gasometría arterial a FiO₂ de 0,21 era de pH 7,45, pCO₂ de 35 y pO₂ de 73. El estudio inmunológico, incluyendo AÑA, anti DÑA, complemento y factor reumatoideo, fueron normales, así como los marcadores tumorales (CEA y alfafetoproteína). En el ECG se apreciaban trastornos inespecíficos de la repolarización, siendo la ecografía cardíaca normal.

El EEG detectó sufrimiento cerebral difuso. La Rx de tórax mostraba un patrón intersticial reticular de predominio basal, viéndose por medio de TAC torácica lesiones quísticas de pequeño tamaño y preferente distribución periférica (fig. 1).

Recibido el 30.11.1992 y aceptado el 23.12.1992

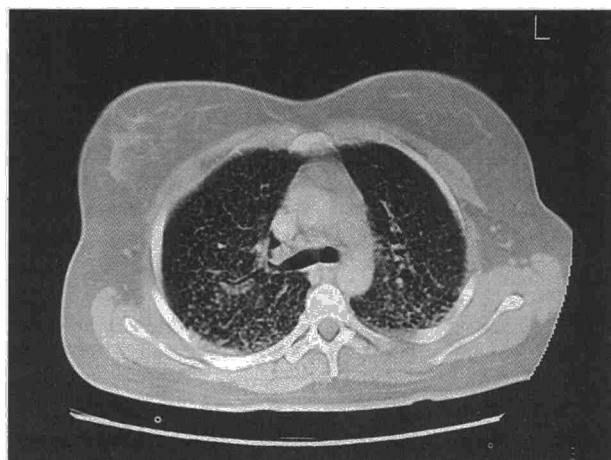
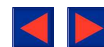


Fig. 1. TAC torácica muestra patrón intersticial con quistes aéreos de predominio periférico.

La gammagrafía pulmonar con galio 67 no demostró captación de isótopo. Por ecografía abdominal se detectaron imágenes compatibles con angiomiolipomas renales bilaterales, un quiste renal único y un hemangioma hepático.

Con la sospecha clínica de ET se realizó una RNM cerebral que demostró lesiones nodulares subependimarias en el corte sagital (fig. 2) e imágenes corticales hiperintensas en el transversal, correspondientes a tuberomas.

Dada la nula colaboración de la paciente no se le realizó fibrobroncoscopia ni estudio funcional respiratorio. Ante su presumible progresión hacia insuficiencia respiratoria se inició tratamiento con tamoxifeno, 40 mg diarios, con claro deterioro clínico y gasométrico (pO_2 basal de 58 torr). Se añadió al tratamiento acetato de medroxiprogesterona (400 mg intramuscular cada 30 días) con estabilidad clínica y disminución en la frecuencia de sus crisis convulsivas pero sin mejoría gasométrica (pO_2 basal de 55,8 torr).

Discusión

La ET es una enfermedad genética que se hereda, en un tercio de los casos, de forma autosómica dominante de penetrancia variable, atribuyéndose el resto a mutaciones genéticas¹. No se aprecian diferencias entre los sexos. Las lesiones se localizan en el ectodermo y mesodermo, con crecimiento de hamartomas en los diferentes órganos afectados.

Más de dos tercios de los pacientes tienen crisis epilépticas, siendo característico que primero se manifiesten como espasmos en flexión, luego en forma de ausencias y posteriormente como crisis tónico-clónicas generalizadas que, curiosamente, pueden coincidir con la menstruación, como ocurrió en nuestra enferma que se etiquetó inicialmente de autista. A estas crisis convulsivas se asocia, en la mitad de los pacientes, deficiencia mental. La manifestación cutánea más característica es el adenoma sebáceo de predominio facial; sin embargo, la lesión cutánea más frecuente es la mancha hipocrómica³. No hemos visto descrita la alopecia de nuestra paciente, que puede ser coincidente.

A nivel renal pueden existir angioliipomas sin manifestaciones clínicas, descubiertos casualmente me-

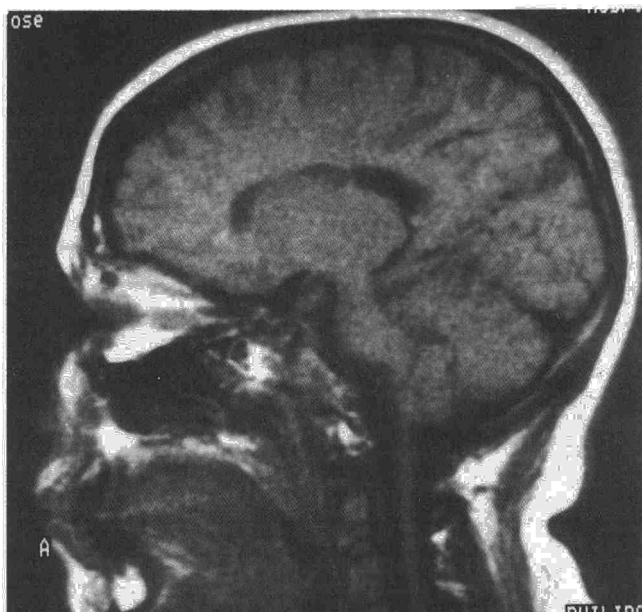


Fig. 2. Corte sagital de la RNM cerebral que muestra típicas lesiones nodulares subependimarias.

dante ecografía⁴, o bien responsables de la afectación renal progresiva hacia la insuficiencia renal⁵. A veces se observan quistes renales. La presencia del hemangioma hepático detectado en nuestro caso no se ha descrito anteriormente.

Otras manifestaciones menos habituales son los tumores miocárdicos múltiples tipo rabiomiomas, que pueden producir trastornos electrocardiográficos e insuficiencia cardíaca precoz⁶. En nuestra enferma había alteración inespecífica de la repolarización ventricular pero la ecografía cardíaca no pudo demostrar tumores miocárdicos.

Las alteraciones oculares asientan principalmente en la retina y a veces se extienden a iris y conjuntivas⁷.

La afectación pulmonar se presenta en menos del 1 % de los casos, preferentemente en mujeres (80 % de las veces) en edad reproductiva que suelen consultar por neumotórax espontáneo, hemoptisis, dolor torácico y sobre todo disnea que puede deberse a la alteración intersticial o por el propio neumotórax.

Radiológicamente origina un patrón intersticial típico, con quistes aéreos en las formas avanzadas, cuya ruptura provocaría neumotórax, como ocurre en el 50 % de los casos⁸.

La función respiratoria ha sido poco estudiada en estos pacientes. Inicialmente existe un patrón ventilatorio de tipo restrictivo con disminución de la difusión y alteración de la relación ventilación/perfusión, pero en estadios avanzados la presencia de quistes aéreos condiciona atrapamiento aéreo con aumento de los volúmenes estáticos.

La muerte, que sucede habitualmente en el plazo de 5-10 años tras el comienzo de los síntomas, suele



deberse a neumotórax recidivante, insuficiencia respiratoria progresiva o cor pulmonale⁹.

Muchas características clínicas, radiológicas, funcionales, histológicas e incluso ultraestructurales de la ET son similares a las mostradas por la linfangioleiomiomatosis (LM), siendo ambas enfermedades consideradas como una entidad única por algunos autores, que consideran a la LM como forma frustrada de ET^{10, 11}. Sin embargo, se han descrito diferencias en la naturaleza y distribución de las lesiones: a diferencia de la ET, en la LM es más frecuente la formación de quilotórax (63 %), menos habitual el neumotórax (33 %) y suele ser constante la afectación linfática; por otro lado su presentación es esporádica y sin relación familiar¹².

En la valoración de la alteración pulmonar de ambas enfermedades, la TAC torácica es más sensible y precisa que la radiología convencional y se correlaciona con los resultados de la exploración funcional respiratoria^{13, 14}.

Las lesiones neurológicas habituales son: nódulos gliales subependimarios. Los nódulos gliales se sitúan en las paredes de los ventrículos laterales; su tendencia a calcificarse permite el descubrimiento precoz en la radiología simple de cráneo¹⁵, como ocurrió en nuestra enferma.

La TAC es más sensible que la radiología simple o la RNM en la detección de estas calcificaciones, sirviendo de *screening* familiar ya que descubre incluso las formas frustradas^{16, 17}. Sin embargo, en la RNM se aprecian mejor las lesiones corticales y subcorticales, utilizándose dicha técnica como control evolutivo con el fin de minimizar la exposición del individuo a la radiación¹⁸. No hay relación entre los hallazgos radiológicos y la severidad neurológica, aunque se ha observado que los pacientes con retraso mental importante tienen gran número de lesiones corticales¹⁹.

En general, se recomienda iniciar el tratamiento precozmente. Se ha ensayado, como en la LM, la terapéutica con progesterona y antiestrógenos dada la posible relación hormonal en la afectación pulmonar de la ET y su inocuidad. Se han mostrado eficaces en la LM la progesterona²⁰ y la ooforectomía²¹. La respuesta al tamoxifeno es variable y en ocasiones nula, tanto en la LM²², como en la ET²³, aunque también ha dado buen resultado, sólo o asociado a progesterona^{24, 25}. Nuestra paciente a pesar del tratamiento con tamoxifeno, ha presentado un franco deterioro gasométrico a los seis meses de evolución, frenando posteriormente su progresión tras la introducción de progesterona.

Concluimos destacando la importancia diagnóstica de la RNM en la ET y el hallazgo de un patrón intersticial pulmonar en una mujer con epilepsia y/o retraso mental nos debe sugerir el diagnóstico de ET, que puede confirmarse mediante el estudio cerebral por RNM, evitando emplear otros métodos diagnósticos que son más agresivos, como fibrobroncoscopia o biopsia pulmonar en estos pacientes tan poco colaboradores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Unamuno P, Román C, Morales JM. Esclerosis tuberosa de Pringle-Bourneville. Revisión a propósito de 19 casos. *Piel* 1988; 3:22-228.
2. Slingerland JM, Grossman RF, Chamberlain D, Iremblay CE. Pulmonary manifestations of tuberous sclerosis in first degree relatives. *Thorax* 1989; 44:212-214.
3. Pérez P, Fabregues I, Raurich M, Vernet A, Fernández E. Esclerosis tuberosa en la infancia. Revisión de 64 pacientes. *Int Soc Cat Pediatr* 1989; 49:43-56.
4. Ortiz R, Blanco M, Rodríguez S. Esclerosis tuberosa. Patología renal múltiple. Presentación de un caso. *Actas Oncol Esp* 1989; 14:310-313.
5. Merino J, Buades J, Álvarez A, Martínez SM, Flores M, De La Riva C. Enfermedad de Bourneville con insuficiencia renal. Estudio anatomoclínico. *Rev Clin Esp* 1979; 152:67-69.
6. Allison JW, Stephenson CA, Augtnaco TL, Glasier ChM, Wood BP. Tuberous sclerosis with myocardial and central nervous system involvement at birth. *AJDC* 1991; 145:471-472.
7. Jeremías FS, Giménez JM, Pou A. Nódulos conjuntivales y distrofia craneal en una esclerosis tuberosa atípica. *Actas Derm-sif* 1989; 80:857-862.
8. Pacheco A, Baldazo JP, Naya MT, Fogue L, Lago J, Zapatero J. Neumotórax espontáneo y esclerosis tuberosa. *Arch Bronconeumol* 1987; 23:78-80.
9. Babcock TL, Snyder BA. Spontaneous pneumothorax associated with tuberous sclerosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83:100-104.
10. Capron F, Anacille J, Leclerc P. Pulmonary lymphangioliomiomatosis and Bourneville's tuberous sclerosis with pulmonary involvement: The same disease. *Cancer* 1983; 52:851-855.
11. Valensi QJ. Pulmonary lymphangiomyoma. A probable forme frust of tuberous sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:1.411-1.415.
12. Stovin PGI, Lum LC, Flower CDR, Darke CS, Bealey M. The lung in lymphangiomyomatosis and in tuberous sclerosis. *Thorax* 1975; 30:497-509.
13. Müller NL, Chiler C, Kullnig P. Pulmonary lymphangiomyomatosis: Correlation of CT with radiographi and functional findings. *Radiology* 1990; 175:335-339.
14. Lenour S, Grenier P, Brauner MY et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis: Comparison of radiographia and thin section CT findings. *Radiology* 1990; 175:329-334.
15. Irigoyen J, Rodríguez C, Sánchez la Fuente J et al. Valor del TC en el diagnóstico precoz de la esclerosis tuberosa. *Radiología* 1989; 31:101-105.
16. Bell DG, King BF, Hattery RR, Chabornau JW, Hoffman AD, Houser OW. Imaging characteristics of tuberous sclerosis. *AJR* 1991; 156:1.081-1.086.
17. Nixon JR, Houser OW, Gómez MR, Okazaki H. Cerebral tuberous sclerosis: MR imaging. *Radiology* 1989; 170:869-873.
18. Altman NR, Purser RK, Donovan MJ. Tuberous sclerosis: Characteristics at CT and MR imaging. *Radiology* 1988; 167; 527-532.
19. Inone I, Nakajima S, Fukuda T et al. Magnetic resonance images of tuberous sclerosis. Further observations and clinical correlations. *Neuroradiology* 1988; 30:379-384.
20. McCarty KS, Mossler JA, McLelland R, Steker HO. Pulmonary lymphangiomyomatosis responsive to progesterone. *N Engl J Med* 1980; 303:1.461-1.465.
21. Banner AS, Carrington ChB, Emory WB et al. Efficacy of oophorectomy in lymphangioliomiomatosis and benign metastasizing leiomyoma. *N Engl J Med* 1981; 305:204-209.
22. Tomassian A, Greenberg MS, Rumerman H. Tamoxifen for lymphangioliomiomatosis. *N Engl J Med* 1982; 306:745-746.
23. Pacheco A. Nula respuesta al tratamiento con antiestrógenos en la afectación pulmonar por esclerosis tuberosa. *Arch Bronconeumol* 1988; 24:91-92.
24. Díaz JA, González-Carrero J, Cameselle R, Barros JC, Bandrés R. Linfangioleiomiomatosis pulmonar: presentación de un nuevo caso. *An Med Intern (Madrid)* 1991; 8:614-616.
25. Villegas RF, Calderon J, Callol L. Linfangioleiomiomatosis pulmonar. Problemas de diagnóstico diferencial. *Arch Bronconeumol* 1992; 28:205-206.