

Manifestaciones renales en niños con esclerosis tuberosa

Renal manifestations of tuberous sclerosis in children

Dra. Diana Di Pinto^a, Dr. Alejandro Balestracci^a y Dra. Norma Delgado^a

RESUMEN

Introducción. La esclerosis tuberosa es un trastorno neurocutáneo caracterizado por el desarrollo de hamartomas en múltiples órganos. El compromiso renal es frecuente y constituye la segunda causa de morbimortalidad en estos pacientes.

Objetivos. Describir la prevalencia, tipo y evolución a largo plazo de la patología renal en niños con esclerosis tuberosa.

Pacientes y métodos. Estudiamos retrospectivamente la presencia de patología renal en 38 niños atendidos entre los años 1989 y 2008 que cumplían con los criterios clínicos de esclerosis tuberosa.

Resultados. La edad de los pacientes (mediana) fue de 10 años, con un tiempo de seguimiento (mediana) de 6,7 años. El 44,7% (17 pacientes, 11 mujeres) presentó lesiones renales que fueron diagnosticadas en 13 por pesquisa ecográfica, en 2 por masa palpable y en otros 2 por hipertensión arterial. La ecografía inicial fue patológica en 7 niños (18,4%) y durante el seguimiento otros 10 pacientes (26,3%) desarrollaron lesiones. Se hallaron: angiomiolipomas múltiples en el 18,4%, quistes en el 18,4% y asociación de angiomiolipomas con quistes en el 7,9%. Los quistes se diagnosticaron a una mediana de edad de 3,1 años y los angiomiolipomas a los 10,7 años. Dos niños presentaron quistes de gran tamaño sintomáticos que requirieron procedimientos invasivos; 5 proteinuria y 3 hipertensión arterial. Ningún paciente presentó carcinoma renal ni insuficiencia renal.

Conclusiones. Nuestros hallazgos confirman una alta tasa de compromiso renal en niños con esclerosis tuberosa, por lo que enfatizamos la importancia del diagnóstico y seguimiento de estas lesiones para disminuir la morbilidad de esta patología.

Palabras clave: esclerosis tuberosa, manifestaciones renales.

SUMMARY

Introduction. Tuberous sclerosis is a neurocutaneous disorder characterized by the growth of hamartomas in multiple organs. Renal involvement is frequent and is the second cause of morbidity and mortality in these patients.

Objectives. To describe prevalence, type and long-term outcome of renal involvement in children with tuberous sclerosis.

Patients and methods. We retrospectively reviewed clinical notes and renal ultrasounds of 38 children followed between 1989 and 2008 who met diagnostic criteria for tuberous sclerosis.

Results. Median patient age was 10 years and median follow-up was 6.7 years; 44.7% (17 patients, 11 females) showed renal manifestations diagnosed by ultrasound screening in 13, in 2

by palpable mass and in another 2 by hypertension. On initial evaluation, renal ultrasound was abnormal in 7 children (18.4%); during follow-up another 10 patients (26.3%) developed renal lesions. Renal involvement included: multiple angiomyolipomas in 18.4%, cysts in 18.4% and angiomyolipomas plus cysts in 7.9%. Renal cysts were detected at a median age of 3.1 years and angiomyolipomas at 10.7 years. Two patients have required invasive procedures due to symptomatic large cysts, 5 developed proteinuria and 3 arterial hypertension. None presented renal carcinoma neither evolved to chronic renal failure. **Conclusions.** Our findings confirm a high rate of renal involvement in children with tuberous sclerosis, thus we emphasize periodic renal surveillance of these patients in order to diminish the morbidity of this disease.

Key words: tuberous sclerosis, renal manifestations.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis tuberosa (ET) es un trastorno neurocutáneo de transmisión autosómica dominante con una penetrancia casi completa, pero con gran variabilidad en su expresión fenotípica.¹ La prevalencia se estima en 1 caso cada 6.000-10.000 individuos y hasta el 85% de ellos son esporádicos.^{2,3}

La ET se debe a dos mutaciones inactivantes de los genes *TSC1* (9q34.3) y *TSC2* (16p13.3), que codifican hamartina y tuberina, respectivamente.⁴ Estas proteínas actúan como supresoras de tumor mediante la formación de complejos que regulan la proliferación celular, por lo tanto, su deficiencia favorece la multiplicación descontrolada de células y el desarrollo de hamartomas.¹

Las manifestaciones clínicas son variables y se deben a los hamartomas ubicados, principalmente, en piel, cerebro, ojos, corazón y riñón.⁴

En piel, las lesiones más frecuentes son las máculas hipopigmentadas (> 90%), seguidas por los angiofibro-

a. Servicio de Nefrología. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Conflicto de intereses: Nada que declarar.

Correspondencia: Dra. Diana Di Pinto dianadipinto@yahoo.com

Recibido: 5-12-08
Aceptado: 24-4-09

mas faciales (75%)², la placa de piel rugosa en región lumbosacra (20-30%) y los fibromas periungueales o subungueales (20%).⁵

Las convulsiones son las manifestaciones neurológicas más frecuentes (80-90%).⁵ Las anomalías intracraneales incluyen tuberomas corticales, nódulos gliales y astrocitomas de células gigantes subependimarios.⁵ Aproximadamente, el 50% presenta retraso mental.²

Los hamartomas retinales ocurren en el 50% de los pacientes⁶ y los rabiomas cardíacos existen en el 65% de los recién nacidos.⁵

El compromiso renal se observa en el 36-99% de los pacientes cuando es detectado clínicamente y llega al 100% en los estudios post-mortem.^{3,7,8,9} Las lesiones características son los angiomiolipomas (AML) (50-75%), los quistes simples o múltiples (18-53%) y, con menor frecuencia, el carcinoma de células renales (1-2%).^{3,10} Las manifestaciones renales constituyen la segunda causa de morbimortalidad luego de las neurológicas,^{2,6-9} por lo que su detección y seguimiento es crucial para disminuir las complicaciones de esta entidad.

Realizamos un estudio retrospectivo y descriptivo con el objetivo de establecer la prevalencia, tipo y evolución a largo plazo de la patología renal en 38 niños con ET.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas de 44 niños atendidos en el Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", entre los años 1989 y 2008, que cumplían con los criterios clínicos de ET.¹¹⁻¹³ Se incluyeron sólo aquellos con ecografía renal, quedando la muestra de estudio conformada por 38 pacientes.

El compromiso renal se evaluó en función de los hallazgos clínicos, de laboratorio y ecográficos registrados en las historias clínicas.

Se consideraron AML a las lesiones ecográficamente hiperecogénicas (debido al alto contenido de grasa) ubicadas en el parénquima renal y, quistes, a aquellas anecoicas, circunscriptas y de paredes lisas.^{3,7}

Se definió:

- Proteinuria patológica a aquella mayor de 5 mg/kg/día en orina recolectada durante 24 h o al índice proteinuria/creatininuria mayor a 0,2 en muestra aislada de orina.¹⁴
- Hipertensión arterial (HTA) al registro de presión sistólica o diastólica tomada con esfigmomanómetro, mayor al percentilo 95 para edad, talla y sexo según los valores de referencia del Cuarto Informe para el Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en Niños y Adolescentes de la Academia Estadounidense de Pediatría.¹⁵
- Función renal normal al filtrado glomerular de 80-120 ml/min/1,73m², calculado según fórmula de Schwartz.¹⁶

Análisis estadístico. El análisis estadístico se realizó con el programa Statistix.7. Las variables numéricas se presentan como mediana (intervalo), excepto la edad de los pacientes que también se expresa como media (desvío estándar) para poder compararla con otras series que informan la edad con este valor estadístico. Las variables categóricas se presentan como porcentaje.

RESULTADOS

La edad del grupo estudiado tuvo una mediana de 10 años (2,2-22) y una media de 10,9 años (± 6,2) con un tiempo de seguimiento de 6,7 años (0,3-18,7). La edad al diagnóstico de ET fue de 0,6 años (0,01-15) y la edad de diagnóstico de la patología renal fue de 6,6 años (0,1-18). El 57,9% (22 pacientes) fueron mujeres y el 42,1% (16 pacientes) varones. Dos pacientes (5,3%) tenían antecedentes familiares de ET.

Compromiso en distintos órganos

El compromiso de los distintos órganos en relación con la frecuencia con la que fue investigado se presenta en la *Tabla 1*.

Compromiso renal

De los 38 pacientes estudiados, el 44,7% (17 pacientes, 11 mujeres) presentó patología renal; se la diagnosticó en 13 por pesquisa ecográfica, en 2 por masa palpable y en otros 2 por HTA. Todos

Tabla 1. Compromiso de los distintos órganos y frecuencia de investigación en 38 pacientes con esclerosis tuberosa

Órgano	Frecuencia de investigación	Hallazgos positivos
Piel	38 (100%)	38 (100%)
SNC	37 (97,3%)	37 (100%)
Corazón	30 (78,9%)	17 (56,7%)
Ojos	30 (78,9%)	16 (53,3%)
Riñón	38 (100%)	17 (44,7%)

los niños presentaban al menos dos ecografías; la ecografía inicial fue patológica en 7 (18,4%) y durante el seguimiento otros 10 (26,3%) desarrollaron lesiones.

Los hallazgos fueron los siguientes: AML múltiple, en 7 pacientes (18,4%); quistes múltiples, en 4 (10,5%); quiste simple, en 3 (7,9%) y asociación de AML con quistes, en 3 (7,9%).

La diferencia entre el diagnóstico de ET y el del compromiso renal fue de 3 años (0-16,7). El diagnóstico de patología quística se realizó a los 3,1 años (0,16-17,5) y el de AML a los 10,7 años (3-18,7).

Evolución de la patología renal

Dos niños con quistes de gran tamaño requirieron procedimientos invasivos, uno nefrectomía derecha a los 9 meses de vida y el otro dos drenajes, al año y a los dos años de vida. Cinco pacientes presentaron proteinuria significativa, con una mediana de aparición de 10 años (1,5-18) y tres, HTA. Dos pacientes abandonaron los controles. Todos mantuvieron función renal normal (100 ml/min/1,73m², 85-118) en el momento del último control.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones renales de la ET ocurren con alta frecuencia y con una amplia gama de gravedad. Constituyen la segunda causa de morbilidad, luego de las manifestaciones neurológicas;^{2,6-9} por ende, su detección y seguimiento es crucial para disminuir las complicaciones de esta entidad.

Su frecuencia oscila en 36-100% según las distintas series.^{3,7-9} En nuestra muestra de 38 niños (mediana de edad 10 años, media 10,9 años), la patología renal se detectó en el 44,7%. En series pediátricas con una edad (media) similar a la nuestra, la prevalencia de patología renal detectada mediante ecografía fue variable; así, Castagnetti y col. encontraron alteraciones renales en el 36,6%,⁹ mientras que Ewalt y col. comunican una prevalencia del 80%.¹⁰ Estudios realizados con mayor número de pacientes adultos también han mostrado gran diferencia de prevalencia. Zimmerhackl observó lesiones renales en el 48%; O'Callagan, en el 99% y Rakowski, en el 57% de los pacientes estudiados con ecografía renal.^{3,7,8}

Las lesiones renales predominaron en los pacientes de sexo femenino (64,8%), lo que coincide con informes previos.^{7,9,10}

El hallazgo renal más común en pacientes con ET son los AML^{17,18}, especialmente a partir de la adolescencia.^{2,5,6} Los AML son tumores benignos constituidos por vasos sanguíneos displásicos de

paredes gruesas, células de músculo liso inmaduro y adipocitos. Son generalmente múltiples y bilaterales, y aumentan en número y tamaño con la edad.^{1,3,6,17}

De nuestros 38 pacientes, con una edad (media) al diagnóstico de 10,9 años, el 26,3% presentaba AML (en el 30% asociados a quistes). Castagnetti comunica AML en el 26,8%, con una edad (media) al diagnóstico de 15,4 años (0,1-23,1) y Ewalt en el 60%.^{9,10} En las series de O'Callagan y Rakowski también predominaron los AML.^{7,8}

Al igual que en otros informes, los AML predominaron en el sexo femenino (70%) y su prevalencia aumentó en la adolescencia (de 16% a 75%).¹⁹ Se ha sugerido la posibilidad de modulación hormonal en el crecimiento del tumor en adolescentes mujeres.²⁰

Los AML suelen ser asintomáticos, pero los mayores de 4 cm pueden ocasionar dolor abdominal, masa palpable, hematuria y hemorragia intrarrenal o retroperitoneal.^{1,6,21} En caso de sintomatología se sugiere realizar angiorresonancia o angiografía con embolización arterial selectiva (procedimiento de elección) o nefrectomía (total o parcial).^{6,17} Ninguno de nuestros pacientes con AML presentó síntomas. Cuando se ubican cerca de la médula renal pueden generar obstrucción de la unión ureteropélvica y nefropatía obstructiva.⁶ Un paciente con AML presentó hidronefrosis con curva no obstructiva en el radiorenograma, por lo que fue considerado una asociación casual.

Los quistes son menos prevalentes, pero más comunes en la etapa prepuberal. Pueden ser únicos o, con menor frecuencia, múltiples. Cuando son múltiples y bilaterales puede ser difícil diferenciarlos de la poliquistosis renal del adulto.^{2,6,18} Pueden coexistir con AML en el 10% de los pacientes: una presentación característica de la enfermedad.^{2,18} El 26,3% de nuestros pacientes presentaron quistes; en 4, múltiples; en 3, simples y asociados a AML, en otros 3. El diagnóstico se realizó a los 3,1 años (0,16-17,5). Habitualmente son asintomáticos, pero cuando superan los 4 cm de diámetro o son múltiples y bilaterales pueden producir dolor abdominal, masa palpable o hematuria.^{2,6} Los quistes de gran tamaño sintomáticos pueden requerir drenajes o ser extirpados.⁷ Dos pacientes de nuestra casuística se presentaron con masa palpable secundaria a quistes y requirieron ser intervenidos (uno nefrectomía y el otro, drenaje). A diferencia de los quistes simples de la población general, los asociados a ET, en muchos casos, involucionan; comportamiento que no fue observado en nuestros pacientes.¹⁰

En nuestra serie no hubo diferencia entre la prevalencia de quistes y AML; el menor porcentaje de pacientes con AML respecto de lo informado en la bibliografía podría deberse al menor tiempo de seguimiento de los pacientes con quistes (2,8 años, 1,3-17,5) en comparación con el de los que presentaron AML (15,6 años, 5,8-18,7). Tal vez, un mayor tiempo de seguimiento en los primeros hubiera permitido diagnosticar nuevos pacientes que desarrollen AML, ya que estos aumentan con la edad. A pesar de ello, el predominio del tipo de lesión según edad coincide con la bibliografía. Si excluimos a los pacientes con coexistencia de ambas lesiones y dividimos la muestra en prepúberes y postpúberes, con una edad límite de 12 años, notamos que, en los menores, el 83,3% presentó quistes, mientras que, en los mayores, el 75% tenía AML. La *Tabla 2* resume la frecuencia y el tipo de lesiones renales de nuestra casuística en comparación con otras publicadas previamente.

El carcinoma renal es raro y mucho más aún en la población pediátrica; ninguno de nuestros pacientes presentó esta complicación.^{7,9,21}

La insuficiencia renal y la HTA que ocurre por reemplazo del tejido renal sano por los quistes o AML, son poco frecuentes, pero han sido documentadas.^{9,22,23} Este tipo de complicaciones son más comunes en los pacientes con quistes,

principalmente si son múltiples o se asocian con AML.^{17,18,24} El desarrollo de insuficiencia renal es menor al 15% y predomina en adultos.^{20,23} Todos nuestros pacientes mantuvieron función normal al final del seguimiento, tres tuvieron HTA (dos al debut y uno en la evolución) y, en cinco, se constató proteinuria significativa. Tanto la HTA como la proteinuria fueron tratadas exitosamente con enalapril en todos los casos. La *Tabla 3* detalla los síntomas y las complicaciones de nuestros pacientes en comparación con otras series.

Las pautas de seguimiento de los niños con ET son controvertidas, especialmente en relación al control con imágenes. Se recomienda realizar ecografía para pesquisar patología renal en todo paciente con ET y luego repetirla en forma periódica cada 1-3 años dependiendo de la edad, del tamaño de la lesión o de la velocidad de crecimiento (más frecuente a partir de la pubertad y ante lesiones mayores a 4 cm de diámetro).^{6,11,13} El 58,8% de nuestros pacientes con patología renal presentaba ecografía inicial normal, lo que reafirma la importancia del control seriado. Dado el carácter retrospectivo de este estudio, no hemos podido analizar la tasa de crecimiento tumoral, debido a la ausencia de registro de las medidas en muchos informes.

Finalmente, consideramos de importancia el

TABLA 2. Frecuencia y tipo de lesiones renales en pacientes con esclerosis tuberosa estudiados mediante ecografía renal

	N	Hallazgo renal (%)	AML (%)	Quistes (%)	AML + Quistes (%)
Hospital Garrahan ^a	38	44,7	18,4	18,4	7,9
Castagnetti et al. ^a	41	36,6	26,8	9,8	-
Ewalt et al. ^{ab}	60	80	60	17	-
Zimmerhackl et al.	145	48	20	23	5
O'Callagan et al.	124	99	69	30	-
Rakowski et al.	167	57	31	8	18

AML = angiomiolipomas. a. Series pediátricas. b. Completa 100% con un paciente (1,5%) con carcinoma renal y otro (1,5%) con enfermedad renal poliquística.

TABLA 3. Síntomas y evolución en pacientes con esclerosis tuberosa y lesiones renales

	N	Dolor abdominal	Masa palpable	Hematuria	Sangrado intrarrenal	Proteinuria	Hipertensión arterial	Carcinoma renal	Caída de filtrado	Intervención quirúrgica
Hospital Garrahan ^a	17	-	2	-	-	5	3	-	-	2
Castagnetti et al. ^a	15	2	-	2	-	sin dato	sin dato	-	2	-
Ewalt et al. ^a	48	1	-	-	1	sin dato	sin dato	1	sin dato	1
Zimmerhackl et al.	70	5	-	3	1	sin dato	23	3	10	12
O'Callagan et al.	123	16	-	12	5	sin dato	sin dato	1	1	5

a. Series pediátricas.

control de función renal, tensión arterial y proteinuria o microalbuminuria para detectar precozmente signos de enfermedad renal progresiva.

CONCLUSIONES

Detectamos compromiso renal en el 44,7% de los niños con ET. La patología renal puede estar presente desde el nacimiento o aparecer durante la evolución, por lo que se recomienda el seguimiento ecográfico periódico. El 58,8% de nuestros pacientes con patología renal presentaba ecografía inicial normal. Los hallazgos más frecuentes fueron los quistes y los AML. Los quistes se diagnosticaron más tempranamente y fueron más frecuentes en los niños prepúberes, a diferencia de los AML que predominaron en adolescentes de sexo femenino.

Finalmente, si bien ningún paciente presentó insuficiencia renal, 8 pacientes (21%) presentaron signos de enfermedad renal progresiva (HTA y proteinuria).

Enfatizamos la importancia del diagnóstico y el seguimiento de las lesiones renales mediante ecografía, función renal, tensión arterial y proteinuria o microalbuminuria en pacientes con ET para disminuir la morbilidad de esta patología. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Henske EP. Tuberous sclerosis and the kidney: from mesenchyme to epithelium, and beyond. *Pediatr Nephrol* 2005;20:854-857.
- Leung AK, Robson LM. Tuberous sclerosis complex: a review. *J Pediatr Health Care* 2007;21:108-114.
- Zimmerhackl LB, Rehm M, Kaufmehl K, et al. Renal involvement in tuberous sclerosis complex: a retrospective survey. *Pediatr Nephrol* 1994;8:451-457.
- Józwiaik S, Schwartz RA, Janniger CK, et al. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol* 2000;15:652-659.
- Roach ES, Steven P, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004;19:643-649.
- Fanz DN. Non-neurologic manifestations of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004;19:690-698.
- O'Callaghan FJ, Noakes MJ, Martyn CN, et al. An epidemiological study of renal pathology in tuberous sclerosis complex. *BJU Int* 2004;94:853-857.
- Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int* 2006;70:1777-1782.
- Castagnetti M, Vezzu B, Laverda AM, et al. Urological counseling and follow-up in pediatric tuberous sclerosis complex. *J Urol* 2007;178:2155-2159.
- Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, et al. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 1998;160:141-145.
- Hyman MH, Whittmore VH. National Institutes of Health Consensus Conference: tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol* 2000;57:662-665.
- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355(13):1345-56.
- Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS, et al. Tuberous sclerosis consensus conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurol* 1999;14:401-407.
- Guignard JP, Santos F. Quantification of urinary proteins. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Eds. *Pediatric Nephrology* 5a Ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. Págs.400-401.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2):S555-576.
- Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259-263.
- Winterkorn EB, Daouk GH, Anupindi S, et al. Tuberous sclerosis complex and renal angiomyolipoma: case report and review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1189-1193.
- Glazier DB, Fleisher MH, Cumming KB, et al. Cystic renal disease and tuberous sclerosis in infants. *Urology* 1996;48:613-615.
- Cooper CS, Elder JS. Renal angiomyolipoma. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Eds. *Pediatric nephrology*. 5a Ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. Págs.1120-1121.
- Henske EP, Ao X, Short MP, et al. Frequent progesterone receptor immunoreactivity in tuberous sclerosis-associated renal angiomyolipomas. *Mod Pathol* 1998;11:665.
- Robertson FM, Cendron M, Klauber GT, et al. Renal cell carcinoma in association with tuberous sclerosis in children. *J Pediatr Surg* 1996;31(5):729-730.
- Schillinger F, Montagnac R. Chronic renal failure and its treatment in tuberous sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:481-485.
- Clarke A, Hancock E, Kingswood C, et al. End-stage renal failure in adults with tuberous sclerosis complex. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:988-991.
- Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int* 2004;66:924-934.