

# ESCLEROSE TUBEROSA: DOIS CASOS DE UMA DOENÇA RARA

## TUBEROUS SCLEROSIS: TWO CASES OF A RARE DISEASE

Maria Inês Mascarenhas<sup>1</sup>, Maria Carlos Janeiro<sup>1</sup>, Bárbara Salgueiro<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A Esclerose tuberosa (ET) é uma doença neurocutânea rara, caracterizada pela presença de hamartomas em vários órgãos. A gravidade e prognóstico dependem dos órgãos afectados e da velocidade de crescimento dos hamartomas.

**Caso Clínico 1:** Adolescente de 15 anos, previamente saudável, admitida por quadro de dor lombar súbita. Ao exame objectivo apresentava: lesões faciais papulares, mácula hipopigmentada lombar e dor na palpação dos quadrantes abdominais direitos. A ecografia e TAC abdominal identificaram presença de angiomolipomas renais e hepáticos e a RM-CE documentou lesões do SNC confirmando o diagnóstico de ET.

**Caso Clínico 2:** Lactente de 2 meses, admitido por epilepsia focal. À observação com hipotonia axial ligeira e múltiplas máculas hipopigmentadas. O EEG identificou foco epiléptico parietal direito. RM-CE documentou nódulos subependimários e túberos corticais e a ecografia abdominal revelou múltiplos quistos renais. Medicado com terapêutica anticonvulsivante tripla.

**Conclusão:** A ET tem um espectro clínico alargado, desde assintomática até doença grave e de mau prognóstico. É necessário a sua identificação precoce e seguimento regular para antecipar e tratar as complicações.

**Palavras-chave:** esclerose tuberosa, critérios clínicos

### ABSTRACT

**Introduction:** Tuberous Sclerosis (TS) is a rare mucocutaneous disease, characterized by the presence of hamartomas in some organs. The clinical course and outcome depends on the location and rate of development of the hamartomas.

**Case report 1:** A 15-year-old girl, previously healthy, admitted due to a sudden abdominal pain. Physical examination showed facial papular lesions, a lumbar hypopigmented macula and painful right abdominal quadrants. The abdominal CT and ultrasound revealed hepatic and renal angiomolipoma. The cranial MRI showed CNS lesions confirming TS.

**Case report 2:** A 2-months-old infant was admitted due to focal seizures. At examination he presented mild axial hypotonia and various hypopigmented maculae. EEG revealed a right parietal epileptic focus. The cranial MRI showed subependymary nodules and cortical tubers and the abdominal ultrasound revealed multiple renal cysts. triple anticonvulsant treatment was needed.

**Conclusion:** TS has a broad clinical spectrum, ranging from asymptomatic for many years to severus clinical course with reserved prognosis. It is crucial identification and close follow-up to avoid and appropriately treat complications.

**Keywords:** tuberous sclerosis, clinical criteria

### INTRODUÇÃO

A esclerose tuberosa (ET) é uma síndrome neurocutânea causada pela mutação no gene TSC-1 ou TSC-2, responsável pela produção de hamartina e tuberina, respectivamente, proteínas que funcionam como supressoras da divisão celular. A sua mutação resulta na activação persistente da via mTOR, via associada ao crescimento e divisão celular e na perda de controlo da divisão celular e na predisposição para a formação de tumores.<sup>1</sup>

A maioria dos casos são esporádicos com mutações espontâneas em TSC-1 ou TSC-2, no entanto em um terço dos casos transmite-se de forma autossómica dominante com penetrância de 100%.<sup>2</sup>

Estima-se uma incidência de 1:10000 a 1:50000, atingindo todas as raças e sexos.<sup>1</sup>

Na maioria dos casos o diagnóstico faz-se entre os 2 e os 6 anos. Clinicamente, caracteriza-se pelo desenvolvimento de lesões tumorais benignas denominadas hamartomas que podem atingir variados órgãos (rim, coração, sistema nervoso central, pulmão, pele). A gravidade e evolução da doença dependem da localização dos tumores benignos e da velocidade de crescimento dos mesmos.<sup>2, 3</sup> Considerando a diversidade de órgãos e sistemas acometidos, a expressão clínica e forma de apresentação da ET pode ser variada. Historicamente descreve-se tríade diagnóstica clássica: angiofibromas faciais, convulsões e défice cognitivo. No entanto, esta tríade ocorre em menos de 50% dos doentes e o diagnóstico baseia-se em critérios clínicos (Quadro 1).

<sup>1</sup> Departamento de Pediatria do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, E.P.E

✉ inês.mascarenhas@gmail.com

Critérios Major	Critérios menor
Angiofibromas faciais	Múltiplas máculas hipopigmentadas de menores dimensões
Nervus do tecido conjuntivo	Fibromas gengivais
3 ou > máculas hipopigmentadas	Alterações do esmalte dentário
Fibromas periungueais	Pólipos rectais hamatomatosos
Angiomiolipoma renal	Quistos renais múltiplos
Hamartomas retinianos	Quistos ósseos
Túberos corticais	
Nódulo subependimário	
Astrocitoma de células gigantes	
ET definitiva: 2 critérios major ou 1 major+2 minor	
ET provável: 1 critério major+1 critério minor	
ET possível: 1 critério major ou 2 ou> critérios minor	

Quadro 1: Critérios de Diagnóstico de Esclerose Tuberosa [1-3]

Descrevemos dois casos de esclerose tuberosa realçando o espectro clínico alargado desta doença e a variabilidade de apresentação.

CASO CLÍNICO 1

Adolescente de 15 anos, sexo feminino, natural da Guiné-Bissau e residente em Portugal desde os 6 anos de idade com tios paternos; antecedentes familiares e pessoais conhecidos irrelevantes, nomeadamente sintomatologia neurológica. Previamente saudável, recorreu ao Serviço de Urgência por dor abdominal súbita, sem descrição de traumatismo major; negava outra sintomatologia. Na admissão apresentava dor à palpação profunda dos quadrantes abdominais direitos, sem sinais de reacção peritoneal. Visualizavam-se lesões papulares na face (região frontal, região malar e mento) e região escapular e uma mácula hipopigmentada com cerca de cinco centímetros de diâmetro na região lombar. Restante exame objectivo, incluindo exame neurológico, sem alterações.

A ecografia abdominal revelou fígado com cerca de 10 lesões nodulares hiperecogénicas distribuídas pelos dois lobos; rins de dimensões aumentadas e contornos lobulares com presença de várias lesões nodulares hiperecogénicas, a de maior dimensão localizada no pólo inferior do rim direito, correspondendo à área dolorosa. A TAC toraco-abdominal (Fig. 1) confirmou tratarem-se de angiomiolipomas; a lesão renal de maiores dimensões com componente hemorrágico intra-lesional.



Figura 1- TAC abdominal do Caso Clínico 1 com os angiomiolipomas renais e hepáticos

Perante as alterações clínicas e imagiológicas foi colocada a hipótese de Esclerose Tuberosa. Realizou RMN-CE (Fig. 2) que revelou a presença de nódulos subependimários calcificados, túberos subcorticais e uma lesão expansiva intraventricular próximo do buraco de Monro direito, compatível com astrocitoma de grandes células; sem presença de alterações compatíveis com hidrocefalia.

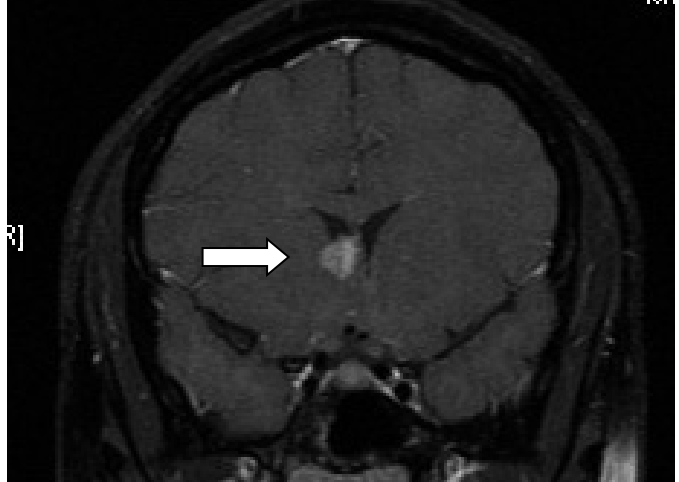


Figura 2- RM-CE do Caso Clínico 1; a seta assinala a lesão adjacente ao buraco de Monro, compatível com um astrocitoma

O electroencefalograma (EEG) não revelou actividade paroxística. A avaliação cardiológica e oftalmológica não mostrou alterações.

A doente apresentava cinco critérios major (astrocitoma de células gigantes, túberos corticais, nódulos subependimários, angiomiolipomas renais, angiofibromas faciais) e um critério minor (quistos renais), compatíveis com o diagnóstico de Esclerose Tuberosa definitiva. Actualmente, com 10 meses de seguimento, mantêm-se assintomática, nomeadamente sem atividade paroxística ou outra sintomatologia neurológica e sem necessidade de terapêutica. Dado o diagnóstico de uma doença autossómica dominante foi feita tentativa de contactar e agendar avaliação dos progenitores mas não foi possível (a mãe da adolescente reside na Guiné-Bissau e recusou avaliação e a adolescente perdeu contacto com o pai desde os oito anos de idade).

CASO CLÍNICO 2

Lactente de dois meses, sexo masculino, previamente saudável, admitido no Serviço de Urgência por movimentos anómalos e paroxísticos oculares e dos membros, localizados principalmente no membro superior esquerdo. De salientar nos antecedentes familiares mãe com três máculas hipopigmentadas na região dorsal, presentes deste a infância. Em relação aos antecedentes pessoais, período neonatal sem intercorrências e desenvolvimento psico-motor até à data do internamento adequado à idade, nomeadamente capacidade de segurar cabeça em decúbito ventral por alguns minutos, levava mãos a linha média, emissão de sons em resposta aos estímulos.

À observação apresentava hipotonia axial ligeira, mácula hipopigmentada com cerca de 6-9 cm de maior diâmetro que afectava a face e a calote craniana, múltiplas máculas hipopigmentadas dispersas no tronco e membros inferiores e uma mácula café-au-lait na coxa esquerda. Restante exame

objectivo, incluindo avaliação oftalmológica e cardiológica, sem alterações relevantes.

Pela persistência de movimentos anómalos ficou internado para estudo e vigilância. O EEG revelou padrão compatível com epilepsia focal, parietal direita. Por manutenção de crises convulsivas, foi medicado inicialmente com fenobarbital (5 mg/kg/dia) e posteriormente associada vigabatrina (50 mg/kg/dia), dado que apresenta uma maior eficácia que os outros anticonvulsivantes no tratamento de crises epiléticas associadas a Esclerose Tuberosa.

Na TAC-CE (Fig. 3) identificaram-se múltiplos nódulos subependimários, alguns calcificados, com maior expressão volumétrica à direita, não condicionando obstrução do líquor e discretas calcificações focais subcorticais e corticais. Na RMN-CE (imagem não disponível) documentaram-se múltiplas lesões intraparenquimatosas, com presença de nódulos subependimários em toda a extensão dos ventrículos laterais para além de múltiplos túberos corticais nos lobos frontais, parietais, occipitais e temporais, sendo a mais volumosa à direita, na região supra-silvica, no opérculo frontal. A monitorização vídeo-EEG revelou EEG interictal sem alterações da actividade base, actividade paroxística focalizada à região fronto-parietal.

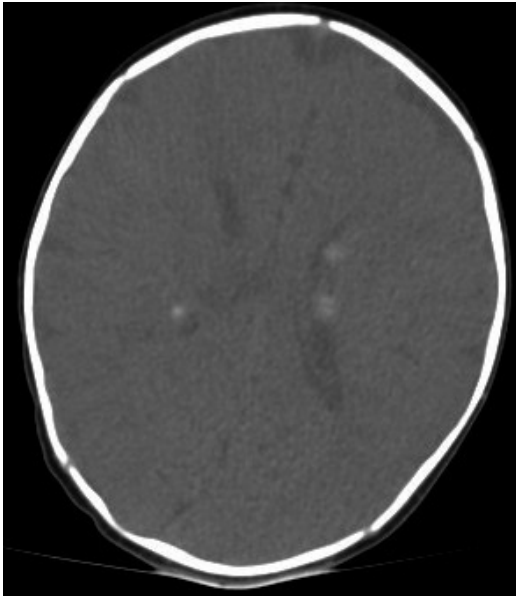


Figura 3- TAC-CE do Caso Clínico 2: nódulos subependimários em toda a extensão dos ventrículos laterais e túberos corticais nos lobos frontais, parietais, occipitais e temporais, sendo a mais volumosa à direita, na região supra-silvica.

A ecografia abdominal mostrou rins com múltiplos quistos bilaterais.

O doente apresentava três critérios major (3 ou mais macúlas hipopigmentadas, túberos corticais, nódulos subependimários) e dois critérios minor (múltiplas macúlas hipopigmentadas e quistos renais múltiplos) compatíveis com o diagnóstico de Esclerose Tuberosa definitiva.

O lactente teve alta clinicamente estável, sob terapêutica anti-convulsivante. A repetição de vídeo-EEG aos 5 meses de idade (2 meses de terapêutica anticonvulsivante) registou 30 crises focais em 24h, lateralizadas ao hemisfério direito.

Actualmente está medicado com 3 anticonvulsivantes (fenobarbital a 4mg/Kg/dia, vigabatrina a 113 mg/Kg/dia e topiramato a 6.8mg/Kg/Dia) e, pela refractariedade das crises

tem indicação para tratamento cirúrgico da epilepsia, que aguarda. Clinicamente apresenta hipotonia e ligeiro atraso de aquisições motoras.

DISCUSSÃO

Corroborando a literatura e à semelhança dos dois casos descritos, na ET podem surgir lesões tumorais em qualquer órgão ou sistema, sendo mais frequentemente afectados os sistema nervoso central, rim, pele, coração, pulmão e esqueleto. Apresenta uma grande variabilidade clínica, desde a ausência de sintomas durante vários anos, apesar da presença disseminada de lesões (caso clínico 1), até doença sintomática precoce com características associadas a mau prognóstico, como epilepsia refractária ou alterações do desenvolvimento (caso clínico 2). As manifestações clínicas dependem dos órgãos atingidos, da extensão das lesões e da velocidade de crescimento dos hamartomas.

Desconhece-se que factores se associam ao estímulo ou inibição da velocidade de crescimento das lesões tumorais da ET.<sup>1-3</sup>

O diagnóstico é estabelecido de acordo com os critérios já enunciados (Quadro 1). Não estão ainda disponíveis marcadores bioquímicos para o diagnóstico imediato.<sup>1,3</sup> No entanto, após o diagnóstico clínico é possível a identificação genética da mutação em TSC-1 ou TSC-2, apesar de ser um processo difícil e em 15% dos casos não se identificar a mutação genética.<sup>2</sup>

O seguimento destes doentes pressupõe determinados procedimentos, monitorização e avaliação dos diferentes sistemas afectados (Quadro 2) e deve ser feito por uma equipa multidisciplinar.<sup>3</sup> Igualmente importante é a orientação dos progenitores destas crianças e delas próprias na idade adulta para aconselhamento genético.

Aparelho Renal
- Tratamento da hipertensão arterial - Avaliações seriadas da hemoglobina, ureia e creatinina para monitorização de anemia e controlo da função renal - Exame sumário de urina se: sintomatologia de infecção urinária e/ou presença de hematúria ou proteinúria - Ecografia renal - TAC ou RMN (na presença de angiomiolipomas atípicos ou quistos complexos) - Renograma renal (avaliação da função renal)
Sistema Nervoso Central
- TAC e RMN crânio-encefálica para diagnóstico e estadiamento das lesões - EEG nos doentes com convulsões - Avaliação do neurodesenvolvimento para rastreio de atraso do desenvolvimento psicomotor, dificuldades de aprendizagem, perturbação do espectro do autismo e défice de atenção. Devem ser realizados na idade escolar e periodicamente
Aparelho Respiratório
- Rx tórax - TAC torácica - Espirometria (casos sintomáticos)
Aparelho cardiovascular
- Ecocardiograma - ECG
Olhos
- Avaliação periódica da acuidade visual e fundoscopia

Quadro II: Seguimento dos doentes com Esclerose Tuberosa [1-2]

Não existe cura para a ET, no entanto existem opções para o tratamento dos sintomas da doença (cirurgia de excisão, anticonvulsivantes).<sup>4,5</sup> A escolha entre as opções terapêuticas disponíveis vai estar dependente de vários factores (idade, gravidade de doença, factores de prognóstico, contexto social).

Nos últimos anos várias técnicas pré-cirúrgicas e cirúrgicas possibilitam a realização de cirurgia com alta taxa de controlo de actividade epiléptica. Estas técnicas incluem monitorização invasiva, mapeamento e ressecção do foco epileptogénico. Apresenta uma taxa de 75% de eficácia.<sup>6</sup>

Everolimus, fármaco imunossupressor, derivado da rapamicina, que inibe a via mTOR (via activada continuamente com a mutação associada a ET), foi aprovado pela FDA para uso nos pacientes com ET e com astrocitomas inacessíveis por cirurgia. Kruger et al demonstrou que a terapêutica com everolimus estava associada a redução significativa do volume de astrocitomas e da frequência de crises epiléticas em doentes com ET, apresentando-se como uma alternativa viável ao tratamento cirúrgico. Registaram-se efeitos adversos que em 97% dos casos foram classificados como ligeiros/moderados e reversíveis.<sup>7</sup> Num estudo semelhante mas com crianças de idade inferior a 3 anos foi igualmente demonstrado que a terapêutica com everolimus é eficaz e segura nas crianças e lactentes com epilepsia e astrocitomas associados a ET e constitui uma opção terapêutica válida.<sup>8</sup>

O prognóstico é variável e depende da gravidade dos sintomas.<sup>9, 10</sup> Os doentes com sintomas graves e comprometimento de vários órgãos apresentam geralmente uma esperança média de vida curta. Nas formas ligeiras e moderadas o seguimento, monitorização e tratamento adequados podem tornar possível uma esperança de vida similar à do indivíduo saudável.

A mortalidade associa-se principalmente a doença renal crónica/insuficiência renal; efeito de massa/hidrocefalia causada por tumores cerebrais múltiplos ou de grandes dimensões; mal epilético e linfangiomatose pulmonar.<sup>1, 5</sup>

## CONCLUSÃO

A ET é uma patologia com um espectro clínico alargado, permanecendo assintomática por vários anos em alguns casos e noutros revelando-se precocemente, por vezes sob a forma de doença grave e de mau prognóstico, associado a epilepsia refractária, atraso do desenvolvimento psicomotor e perturbação do comportamento.

O seu diagnóstico precoce é fundamental para um adequado seguimento, tratamento e vigilância das complicações, nomeadamente transformação maligna dos hamartomas, hidrocefalia e hemorragia intra-lesional.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gomes P, Rebola J, Carneiro R, Lencastre J, Silva J, Silva E, et al. Esclerose tuberosa: a propósito de um caso clínico. *Acta Urológica*. 2007; 24; 4:39-43.
2. Yates JR. Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet*. 2006; 14:1065-73.
3. Patel AB, et al. Case report: tuberous sclerosis: it's varied presentations. *Ind J Radiol IMag*. 2004; 14: 423-425.
4. Franz DN, Bissler JJ, McCormack FX. Tuberous sclerosis complex: neurological, renal and pulmonary manifestations. *Neuropediatrics*. 2010. 41:199-208.
5. Krueger DA, Franz DN. Current management of tuberous sclerosis complex. *Pediatr Drugs*. 2008; 10:299-313.
6. Roth J, Fried I, Constantini S. Neurosurgical aspects in the treatment of children with tuberous sclerosis complex. *Harefuah*. 2014; 153: 43-47, 63.
7. Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 363:1801-11.
8. Kotulska K, Chmielewski D, Borkowska J, Jurkiewicz E, Kuczyński D, Kmiec T, et al. Long-term effect of everolimus on epilepsy and growth in children under 3 years of age treated for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013; 17: 479-485.
9. Montaz H. Tuberous sclerosis with hypertension and abdominal pain in a child. *Iran J Kidney Dis*; 2010:253-255.
10. Zhao GG, Shan YZ, DU JX, Ling F. Epilepsy surgery for tuberous sclerosis complex: a case report and literature review. *Chin Med J (Engl)*. 2008; 121:959-60.