



Esclerose tuberosa: diagnóstico, seguimento e tratamento

Marta Santalha¹, Inês Carrilho², Teresa Temudo²

1. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Alto Ave, Guimarães

2. Serviço de Neuropediatria, Centro Hospitalar do Porto

Resumo

A esclerose tuberosa é um distúrbio sistémico, de hereditariedade autossómica dominante. As suas manifestações podem ser evidentes ainda no período pré-natal, mas a maioria dos sinais e sintomas clínicos surgem ao longo da infância, adolescência e idade adulta, pelo que se impõe uma abordagem multidisciplinar, sistemática e regular de eventuais problemas de saúde, procurando minimizar o risco de complicações potencialmente graves.

Faz-se uma revisão actualizada dos aspectos genéticos, manifestações clínicas, critérios de diagnóstico, seguimento, abordagem clínica e terapêutica da esclerose tuberosa, numa tentativa de melhorar os cuidados prestados a estes doentes.

Palavras-Chave: Astrocitoma, esclerose tuberosa, genes

Acta Pediatr Port 2013;44(2):82-9

Tuberous sclerosis: diagnosis, follow-up and treatment

Abstract

Tuberous sclerosis is an autosomal dominant systemic disorder. Some features of tuberous sclerosis can be noted during prenatal development, but others are age related, requiring a multidisciplinary and periodic monitoring to address and reduce potential health problems.

This article provides genetic aspects, clinical manifestations, diagnostic criteria and follow-up for infants, children and adolescents with tuberous sclerosis.

Key words: Astrocytomas, tuberous sclerosis, genes

Acta Pediatr Port 2013;44(2):82-9

Introdução

A esclerose tuberosa (ET) é uma síndrome neurocutânea, hereditária, autossómica dominante, descrito pela primeira vez em 1880 por Bourneville^{1,4,8}.

Atinge ambos os sexos e todos os grupos étnicos¹. A incidência estimada é de um em cada 6000 a 10 000 indivíduos^{1,3,6-7}.

Afecta a diferenciação celular, proliferação e migração numa fase precoce do desenvolvimento embrionário³, caracterizando-se por um envolvimento multissistémico, com a potencial formação de hamartomas no sistema nervoso central, pele, olho, rim, pulmão, coração, fígado, sistema musculoesquelético e gastrointestinal.

Neste artigo de actualização pretende-se: abordar alguns aspectos genéticos, apresentar as manifestações clínicas e critérios de diagnóstico, propor orientações para o seguimento e tratamento em idade pediátrica.

Considerações genéticas

A esclerose tuberosa é uma doença com hereditariedade autossómica dominante com penetrância completa, mas com expressão fenotípica extremamente variável intra e interfamiliar^{1,6}.

Aproximadamente 65% dos casos não apresentam história familiar^{1,3,7}. Existem diferentes explicações para os casos aparentemente não familiares; resultam frequentemente de mutações esporádicas no óvulo ou espermatozóide antes da fertilização, condicionando mosaicismo das células germinativas, existindo assim um risco de doença em mais que um dos descendentes^{10,11}. Finalmente numa criança diagnosticada com esclerose tuberosa *de novo*, poderá ocorrer mosaicismo somático, no caso da mutação ter ocorrido após fertilização e durante o desenvolvimento fetal¹¹.

Estudos de genética molecular identificaram dois *loci* para a ET: o gene da ET1 localizado no braço longo do cromossoma

Recebido: 07.02.2013

Aceite: 22.08.2013

Correspondência:

Marta Filipa Santalha
msantalha@gmail.com

9 (9q34), responsável pela codificação da proteína hamartina, e o gene da ET2 localizado no braço curto do cromossoma 16 (16p13), por sua vez responsável pela codificação da tuberina. Ambas as proteínas actuam conjuntamente através da formação do complexo hamartina-tuberina^{1-3,6}.

Este complexo hamartina-tuberina actua inibindo o mTOR (*mammalian target of rapamycin*), uma proteína serina-treonina quinase que regula o crescimento e diferenciação celular.

Uma inactivação dos genes ET1 ou ET2, conduz a uma descontrolada progressão do ciclo celular com proliferação de hamartomas em vários órgãos e sistemas¹.

Vários tipos de mutações têm sido descritas, resultando a maioria na formação de proteínas truncadas com perda de função. As mutações incluem grandes deleções e rearranjos (<5% no ET1 e 15% no ET2); pequenas deleções e inserções (50% no ET1 e 35% no ET2), mutações *nonsense* (35% no ET1 e 20% no ET2) e mutações *splicing* (5% no ET1 e ET2)^{6,8,9,16}.

A correlação entre genótipo e fenótipo tem sido alvo de interesse na literatura. Alguns autores descrevem fenótipos menos graves com a mutação no gene ET1, com menor frequência de crises epiléticas, défice cognitivo moderado a grave, menor número de nódulos subependimários e tuberomas corticais, envolvimento renal menos grave, ausência de hamartomas retinianos e angiofibromas faciais menos severos^{3,12}. Comparativamente, as mutações no gene ET2 associam-se com apresentação mais precoce de crises epiléticas, sobretudo síndrome de West^{3,13} e défice cognitivo mais grave⁹.

Contudo, e apesar da mutação ET2 se associar geralmente a fenótipo mais grave da doença, existem casos descritos na literatura de formas familiares ligeiras com mutações ET2¹⁴.

Jansen e colaboradores, num estudo efectuado com 19 famílias com mutação no codão 905 do gene ET2, verificaram que indivíduos com a mutação R905Q apresentavam fenótipo mais ligeiro da doença, mas em contraste, mutações missense no mesmo aminoácido (R905W e R905G) associavam-se a fenótipos mais severos¹⁴.

O diagnóstico de esclerose tuberosa é clínico, contudo o estudo molecular de mutações ET1 ou ET2 torna-se útil para confirmação do diagnóstico em indivíduos com critérios de esclerose tuberosa possível ou provável, mas que não cumprem os critérios clínicos para o diagnóstico definitivo^{2,15}.

O estudo genético é também útil para o diagnóstico pré-natal, através de biopsia das vilosidades coriônicas ou amniocentese, ou para pré-implantação, quando um dos progenitores tem esclerose tuberosa¹⁵.

O estudo molecular de mutações da esclerose tuberosa permite a detecção de 60-89%^{8,2,16} dos doentes que preenchem os critérios de diagnóstico. Contudo, é importante ter presente que um estudo genético negativo numa criança aparentemente afectada, não exclui o diagnóstico de esclerose tuberosa, nem é preditivo da gravidade da doença⁶. Podem ocorrer falsos negativos em cerca de 15-20% dos testes genéticos¹⁵ sendo uma das causas da negatividade dos testes a presença de mosaicismo somático que se estima ocorrer em 2% dos casos de esclerose tuberosa *de novo*^{11,15}.

Manifestações Clínicas

1. Manifestações dermatológicas

As manifestações dermatológicas mais comuns são as máculas hipopigmentadas, geralmente descritas como “forma de folha”. Ocorrem em mais de 90% dos doentes, habitualmente estão presentes ao nascimento e praticamente todas são visíveis dentro dos primeiros dois anos de vida^{1,15}. Em recém-nascidos e indivíduos de pele clara, podem ser difíceis de visualizar sem a ajuda de luz ultravioleta (lâmpada de Wood)^{1,15}.

Os angiofibromas faciais são constituídos por elementos de tecido vascular e conjuntivo e estão presentes em 75% dos indivíduos afectados. As lesões, tipicamente, surgem em idade pré-escolar, na região malar, como pequenas pápulas rosa-avermelhadas com distribuição em borboleta. As lesões podem aumentar em número e tamanho com a idade, podendo mesmo estender-se ao sulco naso-labial ou mento^{1,15}.

A placa fibrosa, uma variante dos angiofibromas, está presente em 20% dos doentes com ET¹. Surge precocemente durante a infância, tem um crescimento muito lento, tornando-se placas elevadas com tonalidade variada (desde amarelo-acastanhadas até à coloração da própria pele)¹.

A placa de Shagreen resulta de uma acumulação de colagénio e está presente na região lombo sagrada em 20-30% dos doentes^{1,15}. Caracteristicamente apresenta bordos irregulares, é ligeiramente elevada ou possui uma textura semelhante à própria pele. Pode não ser evidente em lactentes^{1,15}.

Os fibromas ungueais e periungueais (tumores de Koënen) são lesões nodulares firmes adjacentes às unhas ou subungueais, mais frequentes nas unhas dos dedos dos pés. Estão presentes em 20% dos doentes com ET, sendo mais comuns nos adultos e adolescentes^{1,15,18}. Ocasionalmente estas lesões desenvolvem-se secundariamente a trauma^{1,15}. Por vezes o fibroma não é visível, mas condiciona um sulco longitudinal proeminente na unha, um achado que também possui relevância diagnóstica^{15,18}.

Nalguns doentes com ET podem desenvolver-se pápulas e nódulos pedunculados e da cor da pele, designados *molluscum fibrosum pendulum*, que surgem habitualmente na região cervical ou axilar¹.

Podem também ocorrer outras manifestações dermatológicas como as lesões em confeti (múltiplas máculas hipopigmentadas com 1-2 mm de diâmetro) e em 30% dos doentes com ET podem existir manchas café-com-leite, mas que habitualmente ocorrem em número inferior a seis¹.

2. Manifestações neurológicas

Existe uma grande heterogeneidade entre as manifestações neurológicas. O espectro varia de doentes cognitivamente normais e sem crises epiléticas a défice cognitivo grave e epilepsia refractária à terapêutica^{1,15}.

As manifestações neurológicas mais frequentes são a epilepsia, que está presente em 75-90% dos doentes^{1,2,15,18} sendo os principais tipos de crise os espasmos infantis, as crises focais motoras e as cri-

ses tónico-clónicas generalizadas¹⁴. O défice cognitivo ocorre em 50% dos casos e praticamente todos estes doentes têm epilepsia¹.

Quanto mais precocemente ocorrerem as crises epilépticas, particularmente os espasmos infantis, maior o risco de défice cognitivo e perturbações do comportamento^{1,15,19}.

As perturbações do comportamento que podem existir são várias, desde perturbação do espectro do autismo^{1,3,15}, perturbação de hiperactividade com défice de atenção^{1,3,15}, perturbações do sono¹, agressividade¹⁵ e perturbações psicóticas¹⁵ entre outras.

Aproximadamente 75% dos doentes com ET têm anomalias no electroencefalograma (EEG), que incluem descargas focais ou multifocais (48%), hipsarritmia (19%) e descargas ponta-onda generalizadas (8%)²⁰.

As principais lesões encontradas na neuroimagem incluem os tuberomas corticais, nódulos subependimários e astrocitoma de células gigantes subependimário^{1,3,4,15}.

Os tuberomas corticais são anomalias do desenvolvimento do córtex cerebral caracterizados histologicamente por perda da estrutura normal do córtex, neurónios dismórficos, grandes astrócitos e um tipo único de célula designado célula gigante⁴. Tem sido identificada a presença de tuberomas corticais em fetos com 20 semanas de idade gestacional⁴. Estas lesões persistem ao longo da vida, não sofrem degeneração maligna, mas podem calcificar ou sofrer degeneração cística⁴.

Os nódulos subependimários são também constituídos por células neuronais e da glia atípicas. Os tuberomas corticais e nódulos subependimários estão presentes na avaliação imagiológica cerebral em 90% das crianças com ET^{2,21}.

Os astrocitomas de células gigantes, tumores neurogliais, de crescimento lento, habitualmente na proximidade do forâmen de Monro, ocorrem em 5-20% dos doentes com ET e podem causar obstrução ao fluxo do líquido cefaloraquídeo com hidrocefalia, hipertensão intracraniana e morte, sendo o risco de complicações directamente proporcional ao volume do astrocitoma^{1,3,4,15}.

Não foi documentada uma correlação entre o número de lesões subependimárias e a gravidade clínica da ET, contudo doentes com numerosos tuberomas corticais tendem a ter maior perturbação cognitiva e epilepsia de difícil controlo¹. Alguns autores correlacionam a presença de autismo com a localização frontal e parieto-temporal dos tuberomas^{1,22}.

3. Manifestações renais

A manifestação renal mais frequente é o angiomiolipoma, um tumor benigno, que está presente em 75% a 80% das crianças com ET depois dos dez anos de idade^{1,15}.

Os angiomiolipomas são geralmente múltiplos e bilaterais, aumentando de tamanho e número com a idade^{1,4,15}. São mais frequentes no sexo feminino (relação F:M de 3 a 4:1) e são geralmente assintomáticos; se tiverem um diâmetro igual ou superior a três/quatro cm têm maior risco de hemorragia^{1,4,15}.

A segunda manifestação renal mais frequente são os quistos

renais. Podem ser únicos ou múltiplos e geralmente estão presentes em idades mais precoces que os angiomiolipomas^{1,15}.

Quistos com diâmetro superior a quatro cm, podem ser sintomáticos e apresentarem-se como dor no flanco, hipertensão arterial, pielonefrite e doença renal progressiva devido à substituição e compressão do parênquima renal. Os carcinomas de células renais são raros, afectam 1-2% dos adultos com ET, e surgem em média por volta dos 28 anos^{1,4}.

Aproximadamente 2-3% dos doentes com ET possuem mutação com deleção contígua do gene ET2 e um dos genes que causa doença renal poliquística, autossómica dominante, presente no cromossoma 16p13, condicionando um fenótipo de rim poliquístico com progressão frequente para insuficiência renal entre a primeira e a segunda década de vida⁴.

4. Manifestações Cardíacas

Os rabiomiomas cardíacos estão presentes em 66% dos doentes com ET, são habitualmente múltiplos e assintomáticos, contudo podem condicionar obstrução ao fluxo sanguíneo, disfunção valvular, arritmias e tromboembolismo cerebral^{1,15}.

Os rabiomiomas cardíacos desenvolvem-se entre as 22 e as 26 semanas de gestação e apresentam, normalmente, regressão espontânea nos primeiros anos de vida^{1,4,2,15}.

A morbidade e mortalidade associada aos rabiomiomas cardíacos reflectem o potencial para causarem anormalidades do fluxo sanguíneo, caso atinjam tamanhos capazes de causar restrição do fluxo.

Outras manifestações cardíacas como, coarctação da aorta e aneurismas aórticos podem ocorrer nos doentes com ET^{1,23}. Os aneurismas podem ainda ocorrer noutras artérias como carótida, artéria renal e artérias intracranianas¹.

5. Manifestações oftalmológicas

As manifestações oftalmológicas mais frequentes são os hamartomas da retina que estão presentes em 40-50% dos doentes; em 33% são bilaterais e geralmente assintomáticos, mas podem condicionar defeitos da acuidade visual secundários a grandes lesões da mácula¹⁻². A perda de visão por descolamento da retina, hemorragia do corpo vítreo, ou por aumento do tamanho do hamartoma ocorre raramente². Alguns doentes podem ter defeitos pigmentares da íris e angiofibromas palpebrais¹.

6. Manifestações Pulmonares

O envolvimento pulmonar ocorre em menos de 1% dos doentes com ET, sendo a lesão clássica a linfangioleiomiomatose, uma doença pulmonar progressiva. Alguns doentes podem apresentar hiperplasia pneumocítica micronodular multifocal^{1,15}.

As lesões pulmonares são cerca de cinco vezes mais frequentes no sexo feminino e podem manifestar-se como pneumotórax espontâneo, dispneia, tosse e hemoptise, contudo raramente surgem antes da terceira ou quarta década de vida¹⁵.

7. Manifestações estomatológicas

As manifestações estomatológicas mais frequentes são múltiplas e pequenas depressões do esmalte dentário, geralmente em número superior a catorze, fibromas gengivais que podem estar presentes em cerca de 50-70% dos doentes afectados, hiperplasia gengival, hemangioma, úvula bífida, fenda do palato e labial, macroglossia e lesões pseudoquisticas da mandíbula¹.

8. Manifestações músculo-esqueléticas

Podem estar presentes nos doentes com ET quistos ósseos, sobretudo nas falanges dos dedos das mãos e pés, bem como lesões escleróticas. As manifestações ósseas raramente são sintomáticas¹.

9. Manifestações gastrointestinais

As manifestações gastrointestinais mais frequentes são os pólipos hamartomatosos, predominando no recto, geralmente assintomáticos, mas que podem ser causa de hemorragia digestiva baixa¹. A presença de papilomas no trato gastrointestinal tem sido reportada em alguns doentes com ET¹.

Critérios de Diagnóstico

Os critérios de diagnóstico publicados por Roach e revistos pela Tuberous Sclerosis Alliance e pelo National Institutes of Health em 1998, encontram-se no Quadro I¹⁷.

Considera-se definitivo o diagnóstico de ET na presença de dois critérios *major* ou um *major* e dois *minor*. O diagnóstico é provável na presença de um critério *major* e um *minor*. A ET é considerada possível na presença de um critério *major* ou dois ou mais critérios *minor*.

Seguimento e abordagem clínica

O seguimento dos doentes com ET requer uma equipa multidisciplinar que deverá incluir pediatria¹, neuropediatria^{1,4,17}, dermatologia^{1,4,17}, nefrologia^{1,17}, cardiologia¹, oftalmologia^{1,17}, genética⁴ e pneumologia⁴.

O seguimento implica uma observação clínica periódica, aumentando a frequência destas observações caso se suspeite de complicações.

A Tuberous Sclerosis Association publicou recomendações clínicas para o seguimento e avaliação de doentes com ET²⁴. Estas recomendações estão acessíveis no sítio www.tuberous.sclerosis.org e representadas no Quadro II.

No seguimento de uma gestação em que um dos pais tem esclerose tuberosa, deverá ser realizado ecocardiograma fetal, com repetição no período pós natal, uma vez que permite melhor acuidade que o ecocardiograma fetal^{1,4}.

Na avaliação inicial e seguimento dos doentes com ET, deve ser investigada em cada consulta a presença de problemas passíveis de tratamento e orientação como: epilepsia ou outros problemas neurológicos, sintomas cardíacos, lesões cutâneas, complicações renais, sintomas respiratórios e perturbações psicológicas ou distúrbios do desenvolvimento.²⁴ No Quadro III estão representadas as orientações para o seguimento.

Tratamento das principais manifestações

Manifestações dermatológicas

As lesões cutâneas como os angiofibromas, placas fibrosas ou de Shagreen, podem ser desfigurantes pelo que podem ser tratadas com cirurgia por laser ou dermoabrasão^{1,4,24}.

Estudos recentes com o uso tópico da rapamicina na formulação a 0,2% têm mostrado resultados promissores no tratamento de lesões cutâneas²⁶.

Quadro I. Critérios de diagnóstico da esclerose tuberosa revistos pela Tuberous Sclerosis Alliance e pelos National Institutes of Health em 1998

CRITÉRIOS MAJOR	CRITÉRIOS MINOR
Angiofibromas faciais ou placa fibrosa	Manchas múltiplas no esmalte dentário
Fibromas não traumáticos ungueais ou periungueais	Linhas de migração radiais na substância branca (a,d)
Máculas hipomelanocíticas (≥ 3)	Quistos ósseos (d)
Placas de Shagreen	Pólipos hamartomatosos rectais (c)
Hamartomas nodulares múltiplos da retina	Fibromas gengivais
Tuberomas corticais (a)	Hamartoma não renal (fígado, baço e outros órgãos) (c)
Nódulo subependimário	Mancha acrómica na retina
Astrocitoma de células gigantes subependimário	Lesões cutâneas tipo <i>confeti</i>
Rabdomioma cardíaco	Quistos renais múltiplos (c)
Linfangioleiomiomatose pulmonar (b)	
Angiomiolipoma renal (b)	

Adaptado de Roach et al¹⁷ a) A coexistência de displasia cerebral cortical e linhas de migração radiais na substância branca deve ser considerado critério *major* para o diagnóstico; b) Na presença de linfangioleiomiomatose pulmonar e angiomiolipomas renais, só deve considerar -se como definitivo o diagnóstico de esclerose tuberosa na presença de um outro critério; c) Sugerida confirmação histológica; d) Confirmação radiográfica é suficiente

Quadro II. Recomendações para a avaliação inicial de doentes com ET.**Avaliação Inicial**

Confirmação do diagnóstico através da anamnese, exame físico e neurológico, bem como história familiar^{4,24}

Observação dos familiares em primeiro grau²⁴

- Inspeção da pele^{4,24} (máculas hipomelanocíticas, fibroadenomas, placa de shagreen, placa fibrosa. Uso de lâmpada de Wood em recém-nascidos ou se pele clara, tornará mais fácil a identificação de máculas hipomelanocíticas)

- Exame neurológico²⁴

- Avaliação oftalmológica^{4,24} (hamartomas da retina, defeitos pigmentares da íris, angiofibromas palpebrais)

- RMN CE^{1,4,24} (tuberomas corticais, nódulos subependimários, astrocitomas de células gigantes, anomalias da substância branca)

- Eletroencefalograma¹⁹

- Ecografia renopélvica^{1,4,2,24} (angiomiolipomas ou cistos renais)

- Ecocardiograma em crianças com menos de 5 anos² (rabdomioma)

- Eletrocardiograma (exclusão de defeitos de condução cardíaca e arritmias)²

Outras avaliações dependem da história clínica e dos achados no exame físico.

Quadro III. Recomendações para o seguimento dos doentes com ET**Seguimento /avaliação sistemática**

- Exame físico

- Inspeção da pele

- Parâmetros antropométricos

- Avaliação do desenvolvimento psicomotor e desempenho escolar

Recomendações para avaliação neurológica**Epilepsia**

- Educação dos pais para reconhecimento precoce de crises focais subtais e espasmos infantis¹⁹

- EEG nos primeiros meses de vida, permite a deteção precoce de convulsões eletroencefalográficas, permitindo considerar tratamento anti-epiléptico preventivo¹⁹

- EEG sono e vigília mensal nos primeiros 6 meses de vida e posteriormente cada 6/8 semanas, ou mais precoce se clínica convulsiva¹⁹

- Ressonância magnética cerebral (RMN CE) ou TC (Tomografia computadorizada)* em crianças e adolescentes, anual até aos 21 anos e posteriormente a cada dois a três anos^{4,25}

- Na presença de astrocitomas de células gigantes a RMN CE deve ser realizada a cada três a seis meses para monitorização³

- RMN CE urgente na presença de sinais e sintomas de hipertensão intracraniana ou défices neurológicos de novo²⁴

Recomendações para avaliação renal

- Ecografia renopélvica a cada um a três anos (três anos na ausência de lesões renais na avaliação ecográfica prévia; anual na presença de atingimento renal)

Se transformação maligna ou se grandes angiomiolipomas renais (maiores que três a quatro cm) deve ser realizada melhor caracterização por TC ou RMN abdominal

- Avaliação anual da tensão arterial e da função renal (creatinina sérica) se lesões renais²⁴

Recomendações para avaliação pulmonar

Na presença de linfangioleiomiomatose ou sintomas respiratórios, avaliação com provas de função respiratória anual⁴

Radiografia torácica ou avaliação por tomografia computadorizada de acordo com indicações de pneumologia, na presença de sintomas ou evidência de linfangioleiomiomatose²⁴

Recomendações para avaliação de perturbações comportamentais e psiquiátricas

- Avaliação seriada do desenvolvimento (avaliação formal se suspeita de atraso de desenvolvimento, e se dificuldade de aprendizagem deverá ser realizada uma avaliação formal do QI)

- Rastreio de perturbações psiquiátricas ou do comportamento na entrada para a escola, aos 7 anos, na transição para ensino secundário e na adolescência (15 anos). Referenciar para pedopsiquiatra se necessário.

*A TC CE é mais sensível que a RMN na deteção de nódulos subependimários calcificados, no entanto, esta vantagem não possui utilidade clínica e dada a necessidade de avaliações por neuroimagem seriadas, sugere-se RMN em detrimento da TC para minimizar a exposição a radiações.

Manifestações neurológicas**1. Epilepsia****Recomendações gerais**

A escolha do antiepiléptico depende do tipo de convulsão e síndrome epiléptica. A associação de diferentes antiepilépticos deverá ser cuidadosamente realizada no sentido de obter o melhor sinergismo farmacológico e com menos efeitos secundários¹⁹.

Síndrome de West: O tratamento de primeira linha nos espasmos infantis deverá ser a vigabatrina^{1,15,19}. Apesar do risco de toxicidade retiniana com o uso da vigabatrina, as

sequelas catastróficas do síndrome de West e a boa resposta a este antiepiléptico, apoiam a escolha do mesmo para tratamento inicial¹⁹. A prescrição deve ter sempre em mente os efeitos secundários e as estratégias para os minimizar (doses baixas de vigabatrina por períodos curtos)¹⁹.

Os corticóides ou a terapia hormonal devem ser considerados como fármacos de segunda linha na presença de hipsarrítmia e o topiramato a segunda escolha na ausência de hipsarrítmia e se existirem anomalias focais ou multifocais no EEG¹⁹.

A dieta cetogénica e outros antiepilépticos devem ser prescritos como fármacos de terceira linha¹⁹.

Convulsões Focais: No tratamento de crises focais, que surjam antes dos doze meses de idade, deverá ser usada a vigabatrina, ou no caso de serem aparentes depois do primeiro ano de vida, outros antiepilépticos que aumentem a inibição GABAérgica (topiramato ou carbamazepina)¹⁹. Como segunda linha deve ser considerada a intervenção cirúrgica, sendo que o sucesso da mesma depende da localização do foco epileptogénico¹⁹. No caso de persistência de epilepsia refractária deverá ser ponderado o recurso à dieta cetogénica, estimulação do nervo vago ou outros antiepilépticos¹⁹.

Cirurgia

A cirurgia deve ser considerada precocemente em doentes com epilepsia refractária, apesar do tratamento com dois antiepilépticos¹⁹. Embora a intervenção cirúrgica seja geralmente restrita aos doentes com crises focais estereotipadas e com um único foco epileptogénico no EEG, deve ser considerada na presença de convulsões bilaterais e no Síndrome de West, pois as mesmas podem ter na sua origem lesões cerebrais focais¹⁹.

A cirurgia está contra indicada no caso de múltiplos tipos de crises epilépticas, contudo poderá ser considerada perante a existência de um tipo de crise predominante que interfira na qualidade de vida do doente.

Estimulação do nervo vago e dieta cetogénica

A resolução completa das crises convulsivas com a estimulação do nervo vago é rara, contudo a mesma deve ser ponderada, em associação com a dieta cetogénica em doentes com epilepsia refractária, não candidatos a cirurgia¹⁹.

Inibidores do mTor

Os estudos em modelos animais com o uso dos inibidores do mTOR têm sido promissores como potenciais agentes antiepilépticos, reduzindo espasmos, melhorando a aprendizagem e os comportamentos autistas¹⁹. Em humanos os dados obtidos de ensaios de fase II têm-se mostrado promissores na redução de crises epilépticas¹⁹.

2. Astrocitomas de células gigantes

A ressecção cirúrgica era o tratamento standard para os astrocitomas de células gigantes classicamente²⁶. As indicações para intervenção cirúrgica variam na literatura, mas globalmente incluem a presença de hidrocefalia^{26,27} ou aumento da pressão intracraniana, aumento do tamanho tumoral em avaliações seriadas^{26,27} ou défices neurológicos de novo atribuíveis ao astrocitoma²⁷. As complicações cirúrgicas são inúmeras, incluindo alteração transitória da memória, hemiparesia, infecção e colocação permanente de shunt ventrículo-peritoneal²⁶. Nos doentes não candidatos a cirurgia, deverá ser considerada a terapêutica farmacológica com o objetivo de reduzir ou estabilizar o astrocitoma²⁶. A rapamicina ou sirolimus mostrou em alguns estudos, uma redução de 65% do volume do astrocitoma, com apenas ligeiros efeitos secundários; contudo verificou-se recrescimento do astrocitoma com

a suspensão da terapêutica^{26,28}.

O everolimus, aprovado pela Food and Drug Administration em Outubro de 2010 para uso nos astrocitomas de células gigantes nos doentes não candidatos a cirurgia, é similar à rapamicina na sua composição, diferindo na presença de um grupo 2-hydroxyethyl na posição 40 da rapamicina, alteração que lhe confere em maior biodisponibilidade e semivida mais curta²⁶.

Um estudo efectuado com 28 doentes, com idade superior a três anos, tratados com everolimus, revelou uma redução do astrocitoma, igual ou superior a 50% e 75%, em 1/3 e 3/4 dos doentes respetivamente, após seis meses de terapêutica. Durante o período de estudo (34 meses) verificou-se uma redução sustentada do volume do astrocitoma²⁸.

A dose de everolimus é baseada na superfície corporal devendo ser posteriormente titulada para obter uma concentração sérica de 5-10 ng/ml²⁶.

Existem dados limitados quando ao seguimento dos doentes com astrocitomas tratados com recurso a radiação. Um dos aspectos preocupantes deste tratamento é o risco de neoplasias secundárias induzidas pela radiação, estando reportado na literatura o aparecimento de glioblastoma multiforme oito anos após irradiação do astrocitoma²⁶.

Manifestações renais

As lesões renais com diâmetro inferior a quatro centímetros devem ser monitorizadas por ecografia seriada. A presença de sintomas como dor, hematúria, massa palpável ou evidência de crescimento progressivo da lesão, são indicações para intervenção cirúrgica²⁹. Na necessidade desta intervenção é preferível o recurso a cirurgia poupadora de nefrónios, tais como a nefrectomia parcial e a embolização arterial transcater²⁹.

A nefrectomia total encontra-se reservada para os casos de rim não funcionante condicionando hipertensão arterial descontrolada, tumor nos vasos renais ou forte evidência de processo oncológico²⁹.

Alguns estudos sugerem diminuição do volume dos angiomiolipomas com o uso da rapamicina, contudo, após suspensão do fármaco, assistiu-se a recrescimento da lesão²⁹.

Manifestações cardíacas

Os rabiomiomas cardíacos são frequentemente assintomáticos, apresentando frequentemente involução espontânea no período pós natal^{1,15}. Poderá ser necessária a exérese destes tumores se sintomáticos¹⁵.

Manifestações pulmonares

Nenhuma terapêutica provou ser eficaz no tratamento das manifestações pulmonares da esclerose tuberosa. Tem sido preconizado o mesmo tratamento que é utilizado na linfangio-

leiomiomatose pulmonar nos doentes sem ET³⁰. Alguns estudos suportam o uso de tratamento hormonal com progesterona e antiestrogénios, baseado na possibilidade das hormonas sexuais femininas desempenharem algum papel etiológico na linfangioleiomiomatose³⁰. Contudo os estudos efetuados não revelaram benefícios na função pulmonar, evidenciaram um declínio na densidade mineral óssea³⁰.

Têm sido reportados alguns casos de transplante pulmonar em situações de doença terminal, contudo são numerosas as complicações pós-transplante dada a doença subjacente³¹.

Conclusões

A esclerose tuberosa é uma doença progressiva, com aparecimento de diferentes características ao longo do tempo.

A grande variabilidade fenotípica é responsável pelos diferentes e extremos espetros clínicos, podendo os doentes apresentarem desde ligeiras manifestações dermatológicas a doença neurológica e sistémica grave.

A morbidade e qualidade de vida dos doentes com ET são fortemente condicionadas pelas manifestações neurológicas tais como a epilepsia e atraso mental, bem como pelas manifestações sistémicas da doença, pelo que se impõem uma abordagem multidisciplinar, com tratamento sintomático e dirigido¹.

Referências

1. Leung AK, Robson WL. Tuberous sclerosis complex: a review. *J Pediatr Health Care* 2007; 21: 108-14.
2. Yates JR, Maclean C, Higgins JN, Higgins JN, Humphrey A, le Maréchal K, et al. The Tuberous sclerosis 2000 study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2011; 96: 1020-5.
3. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Tuberous sclerosis complex: a review of neurological aspects. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6: 15-23.
4. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355:1345-56.
5. 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.
6. Plon SE, Owens J. Tuberous sclerosis complex: genetics, clinical features, and diagnosis [Internet]. [Citado em 2012 Jun 7]. Acessível em <http://uptodate.com>
7. Staley BA, Vail EA, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex: diagnostic challenges, presenting symptoms, and commonly missed signs. *Pediatrics* 2011; 127: e117-25.
8. Niida Y, Lawrence-Smith N, Banwell A, Hammer E, Lewis J, Beauchamp RL, et al. Analysis of both TSC1 and TSC2 for germline mutations in 126 unrelated patients with tuberous sclerosis. *Hum Mutat* 1999; 14:412-22.
9. Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, Maynard J, Idziaszczyk S, Tomkins S, et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet* 1999; 64:1305-15.
10. Rose VM, Au KS, Pollom G, Roach ES, Prashner HR, Northrup H, et al. Germ-line mosaicism in tuberous sclerosis: how common? *Am J Hum Genet* 1999; 64:986-92.
11. Verhoef S, Bakker L, Tempelaars AM, Hesselting-Janssen ALW, Mazurczak T, Jozwiak S, et al. High rate of mosaicism in tuberous sclerosis complex. *Am J Hum Genet* 1999; 64:1632-7.
12. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet* 2001;68:64-80.
13. Józwiak S, Kwiatkowski DJ, Kasprzyk-Obara J, Choy YS, Dabora S, Domanska-Pakieta D, et al. Epilepsy (and Especially Infantile Spasms) Are More Frequent among Patients with TSC2 Mutations. In: 13- International School of Neurological Sciences, 11th Annual Meeting of the Child Neurology Section. *J Child Neurol*; 2001 September 28-29; Venice, Italy; 2001. p. 675
14. Jansen AC, Sancak O, D'Agostino MD, Badhwar A, Roberts P, Gobbi G, et al. Unusually mild tuberous sclerosis phenotype is associated with TSC2 R905Q mutation. *Ann Neurol* 2006; 60:528-39.
15. Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19:643-9
16. Au KS, Williams AT, Roach ES, Batchelor L, Sparagana SP, Delgado MR, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med* 2007; 9:88-10.
17. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998; 13(12):624-8.
18. Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF, et al. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychol Med* 2003; 33:335-44.
19. Curatolo P, Józwiak S, Nabbout R; TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2012:1-5
20. Westmoreland BF. The electroencephalogram in tuberous sclerosis. In: Gomez MR, Sampson JR, Whitemore VH (Eds), *Tuberous Sclerosis Complex: Developmental Perspectives in Psychiatry*. 3rd ed, New York: Oxford University Press; 1999; 63.
21. Inoue Y, Nemoto Y, Murata R, Tashiro T, Shakudo M, Kohno K, et al. CT and MR imaging of cerebral tuberous sclerosis. *Brain Dev* 1998; 20:209-21.
22. Bolton PF, Park RJ, Higgins JN, Griffiths PD, Pickles A. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain* 2002; 125:1247-45
23. Jost CJ, Gloviczki P, Edwards WD, Stanson AW, Joyce JW, Pairolo PC. Aortic aneurysms in children and young adults with tuberous sclerosis: report of two cases and review of the literature. *J Vasc Surg* 2001; 33:639-42.
24. Clinical guidelines for the care of patients with TSC summary [Internet]. [citado em 2011]. Acessível em <http://tuberous-sclerosis.org>
25. Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS, Northrup H. Tuberous sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurol* 1999; 14:401-7.
26. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. *Arch Dermatol* 2012;148:138-9

27. Campen CJ, Porter BE. Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) treatment update. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13:380-5.
28. Curran MP. Everolimus: in patients with subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Paediatr Drugs* 2012;14(1):51-60.
29. Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int* 2004; 66:924-34.
30. Harari S, Cassandro R, Chiodini I, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Effect of a gonadotrophin-releasing hormone analogue on lung function in lymphangioliomyomatosis. *Chest* 2008; 133:448-54.
31. Benden C, Rea F, Behr J, Corris PA, Reynaud-Gaubert M, Stern M, et al. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis: the european experience. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:1-7.