

# ESCLEROSE TUBEROSA: RELATO DE CASO

## TUBEROUS SCLEROSIS: CASE REPORT

FREDERICK CÂNDIDO GOMES, ARIELA MAULLER VIEIRA PARENTE, MÔNICA SILVA CARNEIRO, CRISTINA ROCHA NUNES

### RESUMO

*A esclerose tuberosa é uma doença rara, de base genética, na qual um terço dos casos é transmitido hereditariamente na forma autossômica dominante, e os demais são causados por mutações cromossômicas esporádicas. Na população acometida pela patologia, ocorrem mutações dos genes de supressão tumoral nos cromossomos 9q34 (TCS1), o qual codifica a proteína hamartina e o no cromossomo 16p13 (TCS2), que codifica a proteína tuberina, sendo que as mutações do TCS2 representam a maior parte dos casos e têm maior ligação entre o retardamento mental e o desenvolvimento de doença renal policística.*

*O desenvolvimento de hamartomas (tumores formados por células iguais às do tecido de origem) determina a sintomatologia da doença, conforme a localização dos mesmos. As manifestações clínicas mais comuns da doença são a presença de lesões cutâneas, retardo mental e crises convulsivas de difícil controle, que são consequência da presença de hamartomas no sistema nervoso central. Vale ressaltar que os hamartomas ocorrem em praticamente todos os órgãos e tecidos, determinando assim a sintomatologia e gravidade da doença.*

*O acometimento renal é visto na forma de cistos e de angiomiolipomas, sendo que nos casos em que ocorra acometimento renal na forma policística, com manifestações extrarrenais mínimas, há tendência em se confundir os diagnósticos.*

*Esse artigo teve como objetivo apresentar o relato de caso de esclerose tuberosa, demonstrando a importância da ultrassonografia como ferramenta valiosa na detecção precoce da doença e que possibilita o adequado manejo dos pacientes acometidos.*

**PALAVRAS-CHAVE:** ESCLEROSE TUBEROSA, MUTAÇÃO TCS2, ULTRASSONOGRRAFIA

### ABSTRACT

*Tuberous sclerosis is a rare, genetically based disease in which one third of cases transmitted are hereditarily in the autosomal dominant form, and the others are caused by sporadic chromosomal mutations. In the population affected by the pathology, mutations of the tumor suppression genes occur in chromosomes 9q34 (TCS1), which encodes the hamartin protein and the chromosome 16p13 (TCS2), which encodes the tuberin protein, and the TCS2 mutations represent the largest part of the cases and have a greater link between mental retardation and the development of polycystic kidney disease.*

*The development of hamartomas (tumors formed by cells equal to those of the tissue of origin) determines the symptomatology of the disease, according to the location of the same. The most common clinical manifestations of the disease are the presence of cutaneous lesions (hypopigmented spots), mental retardation and convulsive crises of difficult control, which are a consequence of the presence of hamartomas in the central nervous system. It is worth mentioning that hamartomas occur in almost all organs and tissues, thus determining the symptomatology and severity of the disease.*

*Renal involvement is seen in the form of cysts and angiomyolipomas, and in cases where there is renal involvement in the polycystic form, with minimal extra-renal manifestations, there is a tendency to confuse the diagnoses.*

*This article aimed to present the case report of tuberous sclerosis, demonstrating the importance of ultrasonography as a valuable tool in the early detection of the disease and that makes possible the adequate management of patients affected.*

**KEYWORDS:** TUBEROUS SCLEROSIS, TCS2 MUTATION, ULTRASONOGRAPHY

### INTRODUÇÃO

A esclerose tuberosa é um distúrbio genético, de caráter autossômico dominante, com incidência de 1 caso para cada 10.000 nascidos. Faz parte do grupo das facomatoses e caracterizam-se pela ocorrência de lesões cutâneas (angiofibroma facial e fibromas ungueais), convulsões e retardo mental

dependendo do grau da doença. Na esclerose tuberosa os hamartomas, que são neoplasias benignas, estão invariavelmente presentes no sistema nervoso central, mas podem ocorrer em diversos outros sistemas, dessa forma determinando sintomatologia e gravidade da doença<sup>1</sup>.

Além dos sintomas aparentes supracitados, existem ou-

1. Faculdade Morgana Potrich – FAMP  
Schola Fértil

Endereço para correspondência:  
Frederick Cândido Gomes  
Email: fredcgomes@hotmail.com

tros achados importantes que ratificam a suspeita da doença. O seguimento propedêutico deve incluir tomografia computadorizada (TC) / ressonância magnética (RM) do crânio, eletroencefalograma (EEG), ecodoppler cardíaco e ultrassonografia do abdômen. Desta maneira, o exame ultrassonográfico abdominal busca avaliar a presença de alterações estruturais como hiperplasia renal, lesões císticas no fígado, rins e pâncreas, e angiomiolipomas, os quais podem ocorrer e apresentar variação na sua ecogenicidade, dependendo do tipo de tecido que contenham, sendo extremamente ecogênicos quando contiverem considerável quantidade de gordura<sup>2</sup>. É importante destacar que lesões renais estão presentes em mais de 40% dos pacientes com a doença. Outros achados importantes são astrocitomas subependimais de células gigantes, que ocorrem entre 6-16% dos casos confirmados de esclerose tuberosa, hamatomas gliais retinianos, miomas pulmonares e miomas cardíacos<sup>2,3</sup>.

A confirmação do diagnóstico de esclerose tuberosa baseada em dados clínicos e exame histopatológico. É feita através da relação entre características primárias, secundárias e terciárias da doença, de modo que a doença é confirmada quando qualquer característica primária estiver presente, juntamente com duas características secundárias ou a uma secundária e duas terciárias. Outras combinações constituem casos prováveis ou de suspeita.

As características primárias, secundárias e terciárias são as que se seguem<sup>1,4,5</sup>:

**Primárias:** Angiofibromas faciais múltiplos, fibromas sublinguais múltiplos, tubérculos corticais, nódulo subependimário ou astrocitoma de células gigantes, nódulo subependimário calcificado e astrocitomas de retina múltiplos.

**Secundárias:** Familiar de primeiro grau afetado, placa fibrosa no fronte, placa de chagré, rabiomiomas cardíacos, linfangiomatose pulmonar, angiomiolipomas renais, cistos renais, tubérculos cerebrais.

**Terciárias:** máculas hipomelanóticas, lesões cutâneas em confete, pólipos renais hamartomatosos, cistos ósseos, heterotopias neuronais, fibromas gengivais, hamartomas em outros órgãos, linfangiomatose pulmonar (evidência radiológica), cistos renais.

A ultrassonografia mostra-se, portanto, uma ferramenta de baixo custo relativo e de grande utilidade no diagnóstico e acompanhamento das lesões renais da esclerose tuberosa, visto que o acometimento renal, é muito bem avaliado pelo método, realizando-se monitoramento dos cistos e angiomiolipomas, avaliação de crescimento ativo tumoral, aparecimento de sintomas ou complicações como hemorragia espontânea, a reserva funcional renal e a presença de dúvida com tumores malignos<sup>6,7</sup>.

## ASPECTOS ÉTICOS

Quanto aos aspectos éticos, destaca-se que a pesquisa será fundamentada de acordo com a Resolução n. 466/2012, sendo assim os direitos dos envolvidos assegurados.

Os pais do paciente descrito no relato de caso assinaram

o termo de consentimento informado. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital e Maternidade Dona Íris (CEP: 74.845-250).

## RELATO DO CASO

Recém-nascido do sexo masculino, terceira gestação materna, mãe de 38 anos, pai de 40 anos, sadios e não consanguíneos, sem história familiar de doenças congênitas. A mãe refere que teve um filho saudável e um aborto de primeiro trimestre (gestação anembrionada).

Realizou acompanhamento pré-natal na cidade de Anápolis-GO, sem intercorrências clínicas e a gestação foi classificada como baixo risco. Realizou todos os exames de pré-natal, inclusive ultrassonografia morfológica de segundo trimestre, na qual não se identificou nenhuma alteração ecológica.

Nasceu a termo, de parto vaginal, sem intercorrências clínicas, mas apresentando lesões acrómicas de aproximadamente 5mm em face (Figura 1) e por esse motivo foi evado ao ambulatório de pediatria, foi então encaminhado ao ambulatório de dermatologia, onde foi solicitado estudo histopatológico das lesões cutâneas e o resultado foi caracterizado como vitiligo em evolução (06/11/2013).



Figura 1 - Destaque para mancha hipocrômica em face

Após um mês, a mãe retornou ao ambulatório de pediatria, relatando que a criança apresentava sintomas que sugeriam crises de ausência e crises convulsivas, as quais tinham controle terapêutico parcial com fenobarbital e vigabatrina. Foi então solicitado o estudo eletroencefalográfico, que evidenciou atividade epileptiforme focal na região temporal direita (13/12/2013). O caso foi encaminhado ao serviço de neuropediatria e a hipótese diagnóstica de esclerose tuberosa foi levantada. Foi solicitado o estudo de imagem do encéfalo por RM, que evidenciou túberes corticais e nódulos subependimários nos ventrículos laterais.

O desenvolvimento neuropsicomotor da criança, na idade de um ano, era normal, porém ela somente falou com um ano e 10 meses e andou aos dois anos.

As crises convulsivas evoluíram com piora progressiva e o controle terapêutico aconteceu somente após a adição de

valpakene e nitrazepan ao tratamento.

Aos 18 meses foi realizado o estudo imaginológico do abdômen por ultrassonografia e RM, que obtiveram resultados semelhantes: Cisto renal simples à esquerda.

Aos dois anos a RM mostrou aumento do número de lesões císticas renais, bem como o acometimento do rim contralateral, com lesões medindo em média menos do que 10mm e uma lesão maior, medindo 24mm, localizada no terço médio do rim esquerdo (23/06/2015). A ultrassonografia do aparelho urinário, em 09/03/2016, evidenciou lesões nodulares corticais em ambos os rins, com diagnóstico sugerido de angiomiolipomas, diagnóstico este, que também foi suspeitado pela TC de abdômen realizada posteriormente em 08/05/2017 – figuras 2 e 3.



Figura 2 - Ultrassonografia renal atual evidenciando angiomiolipoma em terço médio do rim direito



Figura 3 - Ultrassonografia renal atual evidenciando cisto em terço médio do rim esquerdo

Além do acometimento neurológico e renal, o paciente apresentou manifestações oculares da doença, desenvolvendo hamartoma no olho esquerdo, com redução da acuidade visual e estrabismo. Desde o início do tratamento foram realizadas seis avaliações cardíacas anuais por ecodoppler, sendo que todas foram consideradas normais.

Atualmente o paciente apresenta controle medicamentoso parcial das crises convulsivas e realiza também acompanhamento fisioterápico, oftalmológico e dermatológico.

Dos estigmas cutâneos da doença o paciente do estudo apresenta angiofibromas e manchas acromicas em face, abdômen e membros, bem como fibromas ungueais, que são vistos nas imagens que se seguem – figuras 4-6:



Figura 4 - Destaque para os angiofibromas faciais



Figura 5 - Destaque para os fibromas ungueais



Figura 6 - Destaque para as manchas hipocrômicas em abdômen e pé esquerdo

## DISCUSSÃO

A esclerose tuberosa é um distúrbio genético de transmissão autossômica dominante, com incidência estimada em 1 caso a cada 10.000 nascidos, na qual há distúrbios neuromotores em associação com sintomas dermatológicos, oftalmológicos e de outros órgãos internos<sup>8</sup>.

A doença foi relatada por Friedrich Daniel von Recklinghausen em 1862, porém, a descrição detalhada da síndrome deve-se ao neurologista francês Désiré-Magloire Bourneville (1840-1909) e ao dermatologista inglês John James Pringle (1855-1922)<sup>8</sup>.

É decorrente de transmissão hereditária ou mutação ao nível dos cromossomos 9q34 (TCS1) e 16p13 (TCS2), a doença é caracterizada pelo surgimento de tumores benignos disseminados por praticamente todos os tecidos corporais, os hamartomas<sup>4</sup>.

É possível suspeitar do diagnóstico de esclerose tuberosa ainda na fase pré-natal, por meio da avaliação ultrassonográfica cardíaca, pois em 60% dos fetos com diagnóstico de rabiomioma cardíaco, houve confirmação posterior de esclerose tuberosa<sup>9</sup>.

O diagnóstico do caso relatado neste trabalho foi realizado no período pós-natal, por investigação clínica das lesões cutâneas associadas aos sintomas neurológicos, sendo que a suspeita clínica foi confirmada pela presença de túberes corticais em exame de tomografia computadorizada de crânio e com o avançar da idade do paciente vem sendo acometido por diversos estigmas da doença, além de apresentar crises convulsivas de difícil controle.

O paciente atualmente apresenta três manchas acromiomas cutâneas localizadas na face, abdômen e dorso do pé esquerdo, angiofibromas faciais concentrados principalmente no nariz, fibromas periungueais múltiplos, presença de hamartomas no SNC (túberes corticais e nódulos subependimários), hamartomas retinianos que ocasionam estrabismo e redução da acuidade do olho esquerdo do paciente, além de angiomiolipoma e cisto renal que não prejudicam a função renal do paciente.

A ultrassonografia neste contexto é uma importante ferramenta, que possibilita a detecção precoce de achados característicos associados à esclerose tuberosa, sobretudo na presença de lesões renais, os angiomiolipomas e cistos, que associados a estigmas cutâneos permitem estabelecer o diagnóstico da doença, mesmo em regiões onde não existe acesso a outros exames de maior custo, tais como RM, TC e cariotipagem.

## COMENTÁRIOS

Atualmente o tratamento da esclerose tuberosa baseia-se na sintomatologia da doença, conforme sua gravidade, variando desde a terapia medicamentosa para controle das crises convulsivas até a excisão cirúrgica dos hamartomas. As manifestações dermatológicas, oftalmológicas, motoras e de desenvolvimento cognitivo são manejadas caso a caso, de acordo com a necessidade. Destaca-se, portanto, a impor-

tância da prática ecográfica nos casos de esclerose tuberosa, possibilitando melhor seguimento dos doentes desde o diagnóstico até o acompanhamento das lesões já conhecidas.

## REFERÊNCIAS

- 1- Ahlsen G, Gilbert IC, Lindblom R, Gilbert C. Tuberous sclerosis in Western Sweden: a population study of cases with early childhood onset. *Arch Neurol* 1994; 51: 78-81 .
- 2- Robbins. *Pathologic Basis of Disease*. WB Saunders Company, Philadelphia, PA. Editora Guanabara Koogan S.A. Brasil: Pg 1208 – 81.
- 3- Rumack CM et al. *Tratado de ultrassonografia Diagnóstica 4º edição* – Rio de Janeiro – Elsevier, 2012. Pg 1861.
- 4- Porto CC & Porto AL. *Vademecum de clínica médica*. Ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. Pg 380.
- 5- Kwiatkowski DJ, Short MP. Tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 348354
- 6- Fazeli S, Novic AC. Nephron sparing surgery for renal angiomyolipoma. *Urology* 1998; 52(4): 577-83.
- 7- Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, et al. The natural history of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1993; 150: 1782- 6.
- 8- Maciel ACS, Cunali VCA. Esclerose tuberosa: relato de caso e revisão de literatura. *Resid Pediatr*. 2015; 5(2): 78-81.
- 9- Carvalho RMS, Marcolin AC, Cavalli RC et al. Rabdomiomas cardíacos fetais: análise de cinco casos. <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v32n4/v32n4a02.pdf> – acessado 27 Março de 2019.