

Esclerose Tuberosa – Relato de Caso

Tuberous Sclerosis – Case Report

*Leonardo Augusto Carbonera¹, João Alberto de Souza Lajús¹,
Carlos Frederico de Almeida Rodrigues²*

RESUMO

Objetivo. Relatar caso de Esclerose Tuberosa na infância. **Método.** Revisão nas bases de dados e bibliotecas digitais em comparação ao relato de caso. **Resultados.** A Esclerose Tuberosa (ET) é uma doença autossômica dominante que leva a formação de hamartomas em múltiplos órgãos. Entre 80-90% dos indivíduos acometidos pela ET apresentam episódios convulsivos durante o curso da doença, sendo epilepsia a manifestação inicial em 90% dos casos. Paciente do sexo feminino, com 2 anos e 1 mês de idade, apresentou máculas hipopigmentadas em regiões lateral direita de abdome, infrapatelar direita, inguinal esquerda e infraoccipital esquerda, e minúsculos nódulos eritematosos em região malar e dorso de nariz. Aos 4 anos apresentou o primeiro episódio convulsivo, associado a atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Exame de imagem demonstrou nódulos subependimários, sugerindo quadro de ET na infância. Em tratamento com fenitoína para as crises convulsivas, com remissão dos sintomas. **Conclusões.** A paciente apresentou as duas características mais comuns da ET – máculas hipopigmentadas e episódios convulsivos. O tratamento para as máculas é a sua ressecção cirúrgica. A fenitoína, em contraste com a literatura, obteve sucesso no controle dos episódios. Sugere-se aconselhamento genético devido ao caráter autossômico dominante, e ao fato de 85% das gestações serem frustradas.

Unitermos. Esclerose Tuberosa, Epilepsia, Síndromes Neurocutâneas.

Citação. Carbonera LA, Lajús JAS, Rodrigues CFA. Esclerose Tuberosa – Relato de Caso.

ABSTRACT

Objective. Report a case of Tuberous Sclerosis on childhood. **Method.** Database research and comparison with the case report. **Results.** Tuberous Sclerosis (TS) is an autosomal dominant disease that leads to the formation of hamartomas in multiple organs. From 80 to 90% of individuals affected by TS present seizures during the disease, and seizures are the first clinical sign in 90% of the cases. This female patient, aged 2 years 1 month, presented hypopigmented macules on right abdomen, right infrapatellar, left inguinal and left infraoccipital areas, as well as little erythematous nodules on the cheek and nose. Presented the first seizure at 4 years-old, associated to impaired neuropsychomotor development. Imaging exams demonstrated subependymal nodules, suggesting a diagnosis of TS on childhood. The patient is being treated with phenytoin for seizures, obtaining control of the symptoms. **Conclusions.** The patient presented the two most common characteristics of TS – hypopigmented macules and seizures. The treatment for the macules is surgical resection. The Phenytoin, in opposition to the literature, succeeded in control of seizures. Genetic counseling is suggested due to the autosomal dominant expression and to the fact of 85% of the cases resulting in abortion.

Keywords. Tuberous Sclerosis, Epilepsy, Neurocutaneous Syndromes.

Citation. Carbonera LA, Lajús JAS, Rodrigues CFA. Tuberous Sclerosis – Case Report.

Estudo realizado na Universidade Comunitária da Região de Chapecó, Chapecó-SC, Brasil.

1. Acadêmicos do 8º período do curso de graduação em Medicina da UNO-CHAPECÓ – Universidade Comunitária da Região de Chapecó, Chapecó-SC, Brasil.

2. Médico, Neurocirurgião, Mestre em Filosofia, Docente do curso de graduação em Medicina da Universidade Comunitária da Região de Chapecó, Chapecó-SC, Brasil.

Endereço para correspondência:

Leonardo A Carbonera
Avenida Brasil, 450, Sala 1301, 13º Andar, Centro
CEP 85501071, Pato Branco-PR, Brasil.
E-mail: leonardo.carbonera@hotmail.com

Relato de Caso
Recebido em: 18/03/13
Aceito em: 19/06/13
Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A Esclerose Tuberosa (ET) é uma doença autosômica dominante, resultante de mutações nos loci cromossômicos TSC1 ou TSC2, os quais são responsáveis pela codificação das proteínas tuberina e hamartina¹. O complexo tuberina-hamartina inibe, fisiologicamente, a rota do alvo mamífero de rapamicina (mTOR)². Os loci mutados permitem a ativação do mTOR, levando a diferenciação anômala de células e formação de hamartomas em múltiplos órgãos, incluindo olhos, pele, rins, coração e cérebro³.

O envolvimento dermatológico é a manifestação mais comum de ET. Máculas hipocrômicas são frequentes, afetando até 90-98% dos indivíduos, especialmente antes da puberdade, podendo ser a única manifestação da doença em crianças⁴.

O envolvimento neurológico é causador de sintomatologia exuberante, tais como retardo mental, autismo e epilepsia². Cerca de 80-90% dos indivíduos acometidos pela ET apresentam episódios convulsivos durante o curso da doença, sendo epilepsia a manifestação inicial em 90% dos casos¹.

Homens e mulheres são acometidos em igual frequência, com incidência de 1:10.000 recém-nascidos vivos, e o diagnóstico da maioria dos pacientes é feito até os 15 meses de vida. Aproximadamente 25% dos indivíduos diagnosticados com ET após essa faixa etária apresentaram sinais clínicos prévios omitidos em avaliações médicas⁴.

As crises convulsivas da ET são refratárias ao tratamento em 50-80% dos casos, iniciando mais comumente aos dois anos de idade. Há também correlação demonstrada em estudos entre a frequência de crises convulsivas e o retardo mental, sendo ainda estes não claramente associados¹.

Relatar caso de ET na infância, correlacionando achados e conduta clínica com dados da literatura.

MÉTODO

Relato de caso e análise de diagnóstico e conduta baseada na literatura publicada digitalmente referente a Esclerose Tuberosa. O estudo está protocolado sob o número 010/2012, da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Policlínica Pato Branco, da cidade de Pato Branco, Paraná, Brasil.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, com 2 anos e 1 mês de idade, internada em unidade de referência em pediatria. Ao exame clínico, apresentou máculas hipopigmentadas em regiões lateral direita de abdome, infrapatelar direita, inguinal esquerda e infraoccipital esquerda. Foram evidenciados ainda minúsculos nódulos eritematosos em região malar bilateralmente e dorso de nariz (Figuras 1 e 2). Aos 4 anos de idade apresentou o primeiro episódio convulsivo, associado a atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, sendo encaminhada para avaliação neurológica.



Figura 1. Máculas hipocrômicas em região lateral direita do abdome, com padrão “folha de freixo”. Imagem obtida com autorização do responsável pela paciente.



Figura 2. Nódulos eritematosos em região malar, bilateralmente. Imagem obtida com autorização do responsável pela paciente.

Foi realizada ressonância magnética nuclear (RMN) que demonstrou ao laudo discretas imagens de hipersinal em ponderação FLAIR/T2 com orientação radial, esparsas na substância branca subcortical de ambos os hemisférios cerebrais, mais evidentes à esquerda, supostamente lesões no trajeto de migração neuronal e; pequenos nódulos subependimários, de tamanho 4,5mm com hipersinal em ponderação T1 e sinal intermediário

em ponderação T2, junto ao teto do ventrículo lateral direito, sem realce significativo, um deles com provável calcificação associada (Figuras 3 e 4).

A paciente está em tratamento com fenitoína para as crises convulsivas, com remissão dos sintomas, e em acompanhamento fisioterápico e psicológico, devido ao prognóstico reservado. Não houve intervenção nas lesões de pele. A família foi encaminhada para aconselhamento genético e acompanhamento psicológico, sendo que a opção do casal foi a de não ter mais filhos. Os estudos genéticos estão em andamento.



Figura 3. Imagem de Ressonância Nuclear Magnética evidenciando imagens em ponderação FLAIR/T2 com orientação radial, supostamente lesões de migração do trajeto neuronal.

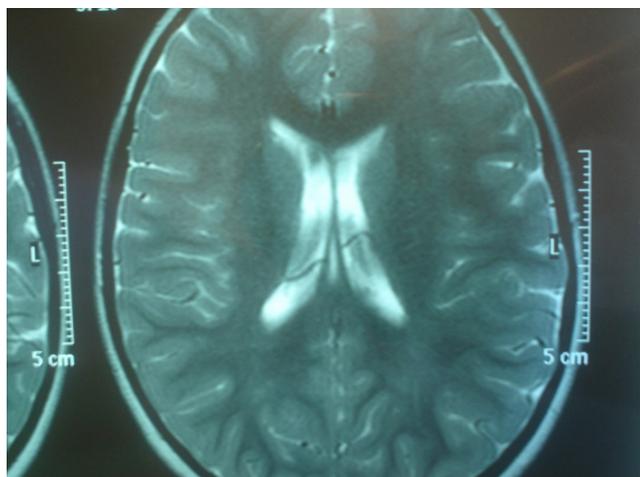


Figura 4. Imagem de Ressonância Nuclear Magnética permite visualização de pequenos nódulos subependimários de sinal intermediário em ponderação T2, sem realce significativo, junto ao teto do ventrículo lateral direito.

DISCUSSÃO

A Esclerose Tuberosa (ET) é uma facomatose familiar, autossômica dominante, com variável penetrância hereditária, devido a provável lesão nos cromossomos 9 e 16 (genes TSC 1 e TSC 2, respectivamente), levando a alteração da codificação das proteínas tuberina e hamartina^{1,5}.

A tríade clássica de epilepsia, retardo mental e angiofibromatose facial permitia o diagnóstico clínico de ET. Hoje, reconhecem-se critérios maiores e menores para a definição da doença. Os critérios maiores são: túberos, nódulos subependimários, astrocitomas subependimários de células gigantes, rabiomioma cardíaco, hamartomas retinianos, angiomiolipomas renais, linfangiomatose pulmonar, placas em couro (*shagreen patches*), angiofibromas faciais (adenomas sebáceos) e fibromas ungueais. Os critérios menores são: corrosão dentária, cistos ósseos, máculas hipomelanóticas, linfangiomatose pulmonar, fibromas gengivais, pólipos retais hamartomatosos e linhas de irradiação da substância branca na RNM. Para definir diagnóstico de ET, deve-se haver dois critérios maiores e um menor. Um critério maior e um menor tornam o diagnóstico provável, e um maior ou dois menores isoladamente classificam o diagnóstico como possível⁶.

A paciente do caso apresentava nódulos subependimários e angiofibromas faciais (critérios maiores), máculas hipomelanóticas e linhas de irradiação da substância branca na RNM (critérios menores), possibilitando o diagnóstico de ET.

Histologicamente o tumor é um astrocitoma subependimário de células gigantes, podendo ainda se localizar próximos ao centro semioval. Sugere-se que sua localização é decorrente de migração anormal dos neurônios como consequência das mutações genéticas. O exame de imagem da paciente demonstrou lesões de localização subependimária e de orientação radial, sugerindo fortemente o diagnóstico de ET⁵.

O padrão de mácula hipopigmentada, também conhecida como mácula de Fitzpatrick (o seu primeiro descritor)⁷, tem tamanho de 1 a 12 centímetros e pode assumir diferentes formatos, sendo mais comum o de “folha-de-freixo”. Esta forma é a encontrada na região lateral direita do abdome da paciente deste caso. O tratamento para as máculas é a sua ressecção cirúrgica. Por ser a ET

uma doença progressiva, a formação de hamartomas e lesões em vários órgãos é contínua, e a exérese não interrompe o curso da doença³. A evolução do curso clínico ocasiona atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e retardo mental na adolescência e vida adulta, e não há como interromper a formação de nódulos cerebrais com medicamento ou exérese cirúrgica. Portanto, foi optado conjuntamente com a família por não submeter a paciente a intervenção para remoção das máculas.

Com o objetivo de evitar novas crises convulsivas e melhorar o prognóstico de desenvolvimento neuropsicomotor associado à epilepsia foi utilizada a fenitoína que, apesar de não ser escolha usual devido à refratariedade¹, obteve sucesso no controle dos episódios até o presente momento.

O uso de vigabatrina apresenta maior evidência para o controle das crises convulsivas ocasionadas pela progressão da Esclerose Tuberosa⁸. Logo, uma das condutas a ser observada no seguimento da paciente é a possibilidade de apresentar refratariedade ao uso da fenitoína nos próximos anos. A escolha da fenitoína deu-se por questões de acessibilidade à medicação, e o tratamento foi iniciado antes da obtenção do diagnóstico, objetivando neuroproteção.

O acompanhamento fisioterápico e psicológico visa a um maior conforto da paciente e ao suporte familiar respectivamente, devido ao prognóstico reservado, e o aconselhamento genético é sugerido em virtude de seu caráter autossômico dominante, e de 85% das gestações serem frustras⁹.

CONCLUSÃO

A suspeição clínica baseada na tríade clássica da ET associada a exames complementares de imagem do

encéfalo permitem um diagnóstico e abordagem terapêutica precoce, garantindo uma melhor qualidade de vida ao paciente e à família, e dando a possibilidade de aconselhamento genético aos pais. O profissional de saúde deve estar preparado para uma abordagem de cuidado em saúde visando à autonomia do paciente e ao conforto do ambiente familiar, tendo em vista que o tratamento não é curativo.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes que nos proporcionam a possibilidade de estudo e crescimento humano.

REFERÊNCIAS

1. Evans LT, Morse R, Roberts DW. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a review. *Neurosurg Focus* 2012;32(2):1-6.
2. Wong M, Crino PB. Tuberous Sclerosis and Epilepsy: Role of Astrocytes. *Glia* 2012;60:1244-50.
<http://dx.doi.org/10.1002/glia.22326>
3. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372:657-68.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61279-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61279-9)
4. Rodrigues DA, Gomes CM, Costa IMC. Tuberous sclerosis complex. *An Bras Dermatol* 2011;87(2):184-96.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962012000200001>
5. Raimondi AJ, *Pediatric Neurosurgery*. Ed Springer. New York 1987.
<http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4757-4202-2>
6. Anisya-Vasanth AV, Satishchandra P, Nagaraja D, Swamy HS. Spectrum of epilepsy in tuberous sclerosis. *Neurol India* 2004;52(2):210-2.
7. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Józwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(2):189-202.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.05.004>
8. Rizzutti S, Muszkat M, Vilanova LCP. Epilepsias na Infância. *Rev Neurocienc* 2000;8(3):108-116.
9. Acea GC, Marquet ADL. Esclerose tuberosa. Presentación de un caso. *MediSur* 2008;7(1):51-3.