



INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA – IMIP

**DIAGNÓSTICO TARDIO DE ESCLEROSE TUBEROSA EM ADULTO JOVEM -
APRESENTAÇÃO INCOMUM DE UMA DOENÇA RARA**

Recife 2023

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO
FIGUEIRA

**DIAGNÓSTICO TARDIO DE ESCLEROSE TUBEROSA EM ADULTO JOVEM -
APRESENTAÇÃO INCOMUM DE UMA DOENÇA RARA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Medicina da
Faculdade Pernambucana de Saúde
como requisito de obtenção do Título
de Médico.

Orientador: Carlos Frederico Costa Lopes.

Aluno: Caio Moreno Cartaxo Sampaio.

RECIFE/PE

2023

VERSO DA FOLHA DE ROSTO

RESUMO

Introdução: doença genética que causa alterações nos mecanismos de supressão tumoral caracterizam-se por formação de múltiplos hamartomas em vários órgãos do corpo. Apresenta uma incidência de 1 em 6.000 nascidos vivos. **Objetivo:** Relatar caso de diagnóstico tardio de esclerose tuberosa em adulto jovem, a fim de ressaltar a importância da suspeição e investigação precoce. **Método:** Estudo tipo relato de caso realizado no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. **Relato de caso:** Paciente, sexo feminino, diagnosticada com doença renal crônica secundária a síndrome nefrótica. Ao internamento, identificados aspectos morfológicos e de imagem condizentes com esclerose tuberosa, confirmado o diagnóstico e optado por tratamento multidisciplinar, com seguimento para definição de melhor abordagem. **Discussão:** Mesmo não sendo uma doença de alta incidência, deve-se ter atenção aos aspectos sugestivos, mesmo que discretos, sobretudo no que se refere à acometimentos nefrológicos, aspectos físicos e quadro epiléptico. **Conclusão:** Este estudo destaca a importância da suspeição e investigação de casos de esclerose tuberosa com sintomas e sinais sugestivos da doença, além de alertar sobre a importância prognóstica em identificar tal doença em estágios precoces, auxiliando num melhor prognóstico.

Palavras-Chave: Esclerose tuberosa; mTOR; hamartoma;

ABSTRACT

Introduction: Genetic disease that causes alterations in the mechanisms of tumor suppression, it is characterized by the formation of multiple hamartomas in various organs of the body. It has an incidence of 1 in 6,000 live births. **Objective:** To report a case of late diagnosis of tuberous sclerosis in a young adult, in order to highlight the importance of early suspicion and investigation. **Method:** Case report study carried out at the Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. **Case report:** Patient, female, diagnosed with chronic kidney disease secondary to nephrotic syndrome. At admission, morphological and imaging aspects consistent with tuberous sclerosis were identified, confirming the diagnosis and opting for multidisciplinary treatment, with follow-up to define the best approach. **Discussion:** Even though it is not a high-incidence disease, attention should be paid to suggestive aspects, even if discreet, especially regarding renal involvement, physical aspects and epileptic picture. **Conclusion:** This study highlights the importance of suspicion and investigation of cases of tuberous sclerosis with symptoms and signs suggestive of the disease, as well as alerting about the prognostic importance in identifying such disease in early stages, helping in a better prognosis.

Keywords: Tuberous sclerosis; mTOR; hamartoma.

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO.....	9
II. OBJETIVOS	11
2.1. Objetivo geral	11
2.2. Objetivos específicos	11
III. METODOLOGIA.....	11
3.1. Desenho do estudo.....	11
3.2. Local do estudo.....	11
3.3. Período do estudo	11
3.4. Critérios de elegibilidade	11
3.4.1. Critérios de inclusão.....	11
3.4.2. Critérios de exclusão.....	12
3.5. Coleta de dados.....	11
3.6. Processamento e análise de dados.....	11
3.7. Aspectos éticos.....	11
IV. RELATO DE CASO.....	13
V. DISCUSSÃO	15
VI CONCLUSÃO.....	17
VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios diagnósticos da Esclerose Tuberosa.....

I. INTRODUÇÃO

A esclerose tuberosa (ET) é uma doença genética rara que se caracteriza múltiplos hamartomas, que são tumores não cancerosos compostos por células normais de tecidos no cérebro, nos rins, no coração, nos olhos, nos pulmões e na pele. A doença é causada por mutações nos genes TSC1 ou TSC2, que codificam as proteínas tuberina e hamartina, respectivamente e, por sua vez, regulam a via de sinalização da mTOR. Essas proteínas atuam como supressores do crescimento celular e da diferenciação, e sua alteração leva à formação dos hamartomas. O MTOR faz parte de dois complexos de proteínas diferentes, chamados de MTORC1 e MTORC2. Cada um desses complexos tem uma estrutura e uma função específica. O MTORC1 é responsável por controlar o tamanho e o número das células, além de regular a resposta ao estresse e à disponibilidade de nutrientes. O MTORC2 é responsável por controlar a forma e o movimento das células, além de regular a sobrevivência celular e a resistência à insulina.

Os sintomas presentes em pacientes portadores de ET variam amplamente de acordo com a idade de apresentação e gravidade da doença. Exibindo desde alterações neurológicas na infância com convulsões e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor até alterações cardiológicas, renais e pulmonares, algumas vezes presentes na apresentação na vida adulta.¹

CrITÉrios Maiores	CrITÉrios Menores
Manchas hipomelanóticas (≥ 3, ≥5mm)	Lesões na pele do tipo “confetti”
Angiofibromas (≥3) ou placas fibrosas	Pits múltiplos no esmalte dentário (≥3)
Fibromas ungueais (≥3)	Fibromas Intraorais (≥2)
Pele de chagrin (nivos do tec. Conjuntivo)	Manchas acrómicas retinianas
Hamartomas retinianos múltiplos	Cistos renais múltiplos
Displasias corticais (≥3)*	Hamartomas não renais
Núdulos subependimários(≥2)	
Astrocitoma de Cél. Gig. Subependimário	*Obs.: *Combinação dessas duas carac-
Rabdomiomas Cardíacos	terísticas maiores sem outras não consti-
Lifangioleiomiomatose (LAM)**	tui diagnóstico definitivo
Angiomiolipomas renais (≥2)**	
	*Teste genético TSC1 e TSC2

Tabela 1.⁴

O diagnóstico precoce da ET é fundamental para que um melhor prognóstico seja alcançado. Deve-se, portanto, ser mandatório que sinais semiológicos e sintomas comuns sejam conhecidos e sirvam de alerta para que a investigação seja iniciada.

Diante da confirmação do caso, torna-se indispensável o rastreio em cascata, com avaliação de familiares, tendo visto ser doença de herança autossômica dominante onde o diagnóstico precoce pode minimizar sintomas e complicações da doença.

O tratamento da ET é multidisciplinar e deve ser individualizado de acordo com as necessidades do paciente. O arsenal terapêutico farmacológico inclui inibidores da mTOR, como sirolimus e everolimus, que atuam ligando-se ao mTOR e evitando que ele se ligue a outras proteínas. O que, apesar de bom resultado para controle da ET, também resulta na inibição indesejada da síntese protéica em outros locais.

Em alguns casos o tratamento cirúrgico pode ser necessário devido à presença de tumores intracranianos, renais e pulmonares. ²

II. OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Relatar caso de diagnóstico tardio de esclerose tuberosa em adulto jovem, a fim de ressaltar a importância da suspeição e investigação precoce.

Objetivos específicos

- Determinar se esta foi uma escolha terapêutica eficiente para o paciente.
- Avaliar aspectos morfológicos típicos da doença, que facilitariam diagnóstico precoce.
- Determinar fatores de risco relacionados a complicações.
- Avaliar tempo de permanência hospitalar.

III. METODOLOGIA

3.1. Desenho do estudo

Relato de caso

3.2. Local do estudo

O estudo foi realizado no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira-IMIP (Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista - Recife - PE - Brasil. CEP 50070- 550).

3.3. Período do estudo: O estudo foi realizado no período de Março a Abril de 2021.

3.4. Critérios de elegibilidade

3.4.1. Critérios de inclusão

Foi incluída no estudo a paciente, portadora de esclerose tuberosa, atendida no departamento de clínica médica do IMIP, mediante consentimento de responsável.

3.4.2. Critérios de exclusão

Não há.

3.5. Coleta de dados

O presente relato de caso foi baseado em uma revisão retrospectiva do prontuário médico do paciente e em sua avaliação clínica durante a internação. Foram analisados os dados referentes à história clínica, exame físico, exames complementares e diagnóstico final. Revisão de literatura na plataforma PUBMED foi realizada a fim de embasar a discussão do presente relato.

3.6. Processamento e análise de dados

A história clínica, doença de base e perfil de risco do paciente foram descritos no programa Microsoft Word 2021 para Windows. Estes dados foram revisados pelos pesquisadores, obtendo-se ao final, uma listagem para correção de eventuais erros de digitação. Quando constatada inconsistência ou ausência de dados por ocasião da revisão, foi consultado o prontuário médico.

3.7. Aspectos éticos

O projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Os pesquisadores seguiram rigorosamente as normas da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Os dados estudados, provenientes do prontuário médico e exames realizados pelo paciente, foram disponibilizados com o compromisso ético de sua utilização apenas para efeito de estudo.

IV- RELATO DE CASO.

Paciente, sexo feminino, 18 anos de idade, com histórico de doença renal crônica secundária à síndrome nefrótica, foi admitida em ambiente hospitalar devido tosse, dispneia, edema periférico de membros inferiores e melena iniciados 3 dias antes da internação.

Realizada radiografia de tórax que demonstrou derrame pleural volumoso à direita, com toracocentese diagnóstica de derrame pleural parapneumônico. Foi então iniciada antibioticoterapia com Cefepime, com boa resposta inicial.

Devido apresentação inicial com sangramento digestivo, realizada endoscopia digestiva alta (EDA) onde foram identificadas esofagite erosiva intensa, Los Angeles C, além de pólipos hamartomatosos.

No décimo oitavo dia de internação a paciente evoluiu com piora clínica súbita, apresentando rebaixamento do nível de consciência, tremores generalizados, mioclonia, hiperreflexia, amnésia e alucinações. Realizada tomografia de crânio que não apresentava alterações agudas.

Diante intenso rebaixamento de nível de consciência foi realizada intubação orotraqueal para proteção de via aérea com transferência a leito intensivo, além de início de antibioticoterapia com Meropenem e Vancomicina. Posteriormente foi necessário uso de terapia substitutiva renal, através de hemodiálise devido à agudização da DRC.

Após 4 dias apresentou melhora clínica significativa com extubação efetiva e possibilidade de alta para leito de enfermaria, onde devido episódio febril foi realizada triagem infecciosa, com tomografia computadorizada de abdome que evidenciou angiomiolipomas múltiplos em ambos os rins, sendo três em rim direito e sete em rim esquerdo.

Diante suspeita de esclerose tuberosa realizada propedêutica armada com identificação de placas de shagreen e depressões dentárias, além de ressonância magnética de crânio que demonstrou túber cortical e nódulo subependimário associada à endoscopia digestiva alta realizada no início da internação que apresentava hamartomas e após avaliação conjunta, realizado diagnóstico de esclerose tuberosa.

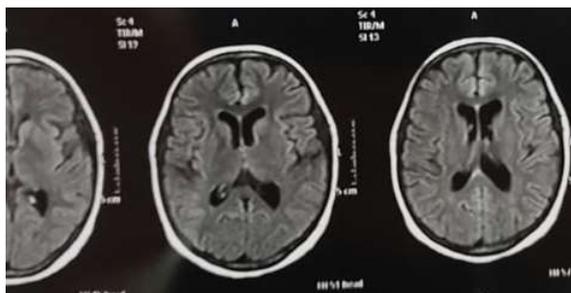


Figura 1



Figura 2

A paciente foi submetida a um acompanhamento multidisciplinar, com a participação de nefrologistas, neurologistas e gastroenterologistas, para o tratamento de suas manifestações clínicas. A conduta incluiu a prescrição de medicamentos para controle de convulsões, acompanhamento regular dos angiomiolipomas renais e seguimento de esofagite erosiva. Além disso, a paciente foi orientada a manter um seguimento regular com um oftalmologista, para o rastreamento de hamartomas oculares.

V-DISCUSSÃO

A esclerose tuberosa (ET), também conhecida como complexo de esclerose tuberosa, é uma doença genética autossômica dominante que afeta cerca de 1 em cada 6 mil indivíduos em todo o mundo. Ela é causada por mutações em dois genes supressores de tumor, TSC1 e TSC2, que regulam a via de sinalização da mTOR. Tal doença é caracterizada por múltiplos hamartomas, que são tumores não cancerosos compostos por células normais de tecidos, em vários órgãos do corpo, incluindo, predominantemente, o cérebro, a pele, o coração, os rins e os pulmões. ³

Os sintomas presentes em pacientes portadores de ET variam amplamente de acordo com a idade de apresentação e gravidade da doença. Na infância, a doença pode manifestar-se com convulsões, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, déficit cognitivo, hiperatividade, comportamento autista, e lesões cutâneas, tais como manchas hipopigmentadas ("manchas café com leite") e placas angiofibromatosas na face, esta última tendo maior incidência no fim da infância e início da adolescência. A paciente em questão, apresentou alterações renais, dentária, na pele e físico, não apresentando alteração no desenvolvimento neurológico.

Na vida adulta, a ET pode causar problemas renais, cardíacos e pulmonares, além de variados tipos de tumores cerebrais, a exemplo dos astrocitomas subependimários gigantes (SEGA), que podem por consequência desencadear hidrocefalia e convulsões.

Dito isso, o diagnóstico precoce da ET é fundamental para que um melhor prognóstico seja alcançado. A presença de lesões cutâneas e convulsões na infância, por exemplo, devem servir como um sinal de alerta para a suspeita da doença. Diante a suspeição deve-se instituir a investigação baseando-se nos critérios diagnósticos conforme o último consenso internacional, datado de 2012, que inclui alterações ao exame físico, ao exame de imagem além de pesquisa de mutação genética, este último sendo diagnóstico da doença

mesmo quando isolado.⁴ No caso da paciente, ela possui 3 critérios maiores (Pl. de Shagreen, Angiomiolipomas renais >3 e nódulos subependimários >2) e 1 menor (hamartomas não renais), dessa forma fechando o diagnóstico clínico.

A investigação deve ser complementada através de exames de imagem, como a ressonância magnética de crânio, que podem revelar a presença de SEGA e outras lesões cerebrais típicas da doença. A avaliação neuropsicológica também é importante para determinar o grau de comprometimento cognitivo e orientar a terapia adequada.⁵

No presente caso, além de algumas das alterações clássicas, tivemos a apresentação menos usual de hamartomas gástricos. Tais lesões são conduzidas de forma expectante por padrão sendo instituído tratamento quando apresentam associação com sangramento, sendo a embolização uma alternativa.⁶

Além disso, é indispensável que após a identificação do caso índice seja realizada avaliação dos familiares desses pacientes, pois, como explicitado previamente, a doença possui padrão de herança autossômica dominante. A identificação precoce de indivíduos assintomáticos com mutações nos genes TSC1 e TSC2 pode permitir intervenções precoces para minimizar os sintomas e complicações da doença, com potencial melhora prognóstica.

O tratamento da ET é multidisciplinar e deve ser individualizado de acordo com as necessidades do paciente. A terapia farmacológica inclui inibidores da mTOR, como sirolimus e everolimus, que têm demonstrado reduzir o tamanho dos tumores cerebrais, além de auxiliar na melhora da função cognitiva em tais pacientes. Além disso, o tratamento cirúrgico pode ser necessário em casos de tumores intracranianos, renais e pulmonares.⁷

O prognóstico da esclerose tuberosa depende do grau e extensão do envolvimento de órgãos, com a gravidade variando amplamente de paciente para paciente. A evolução da doença é frequentemente caracterizada por episódios de agravamento dos sintomas e

complicações relacionadas, como convulsões, insuficiência renal, insuficiência cardíaca e câncer. O acompanhamento multidisciplinar é fundamental para o manejo adequado da doença, com a identificação precoce de complicações e a instituição de tratamento específico para cada caso.⁸

VI- CONCLUSÃO

O presente relato de caso destaca a importância da suspeição e investigação de casos de esclerose tuberosa com sintomas e sinais sugestivos da doença, além de alertar sobre a importância prognóstica em identificar tal doença em estágios precoces já na infância e realização de rastreio em familiares do caso índice.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - HENSKE, Elizabeth P.; JÓŹWIAK, Sergiusz; KINGSWOOD, J. Christopher; *et al.* Tuberous sclerosis complex. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, n. 1, 2016.
- 2 - UYSAL, Sanem Pınar; ŞAHİN, Mustafa. Tuberous sclerosis: a review of the past, present, and future. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 50, n. 7, p. 1665–1676, 2020.
- 3 - DE WAELE, Liesbeth; LAGAE, Lieven; MEKAHLI, Djalila. Tuberous sclerosis complex: the past and the future. **Pediatric Nephrology**, v. 30, n. 10, p. 1771–1780, 2014.
- 4 - NORTHRUP, Hope; KRUEGER, Darcy A.; NORTHRUP, Hope; *et al.* Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. **Pediatric Neurology**, v. 49, n. 4, p. 243–254, 2013.
- 5 - RUSSO, Camilla; NASTRO, Anna; CICALA, Domenico; *et al.* Neuroimaging in tuberous sclerosis complex. **Child’s Nervous System**, v. 36, n. 10, p. 2497–2509, 2020.
- 6 - REIS, Larissa Brussa; KONZEN, Daniele; NETTO, Cristina Brinckmann Oliveira; *et al.* Tuberous Sclerosis Complex with rare associated findings in the gastrointestinal system: a case report and review of the literature. **BMC Gastroenterology**, v. 20, n. 1, 2020.
- 7 - VOLPI, Angela; SALA, Gabriele; LESMA, Elena; *et al.* Tuberous sclerosis complex: new insights into clinical and therapeutic approach. **Journal of Nephrology**, v. 32, n. 3, p. 355–363, 2018.
- 8 - GOMES, Inês; JESUS RIBEIRO, Joana; PALAVRA, Filipe. Monitoring and Managing Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Current State of Knowledge. **Journal of Multidisciplinary Healthcare**, v. Volume 15, n. 1469–1480, p. 1469–1480, 2022.

Assinatura do Responsável

Data

Assinatura do Pesquisador

Data

Recife, ____/____/____.

Assinatura do 1º testemunha

RG

Data

Assinatura do 2º testemunha

RG

Data