



Esclerose tuberosa: relato de caso

Tuberous sclerosis: a case report

Lucas Alves Loureiro¹, Rossini Alves Varges¹, Rodrigo Badin^{1,2}, Brisa Lima^{1,2}

RESUMO

A Esclerose Tuberosa (ET) é uma doença autossômica dominante, rara, que pode ser hereditária ou esporádica. Associa-se a mutações genéticas nos genes TSC-1 ou TSC-2, dos cromossomos 9 e 16, que resultam, respectivamente, em alterações funcionais do complexo hamartina-tuberina e consequentes descontroles do crescimento e proliferação celular. Trata-se de uma doença sistêmica e o diagnóstico fundamenta-se em critérios clínicos maiores e menores, além de alteração presente em teste genético. O seguimento é realizado através de avaliação clínica e exames de imagem direcionados, e o tratamento objetiva controle dos eventuais sintomas e a tentativa de redução da progressão da doença. Neste relato os autores descreveram um caso de ET, condição de saúde rara e cujo diagnóstico precoce poderá propiciar maior controle de morbimortalidades associadas.

Descritores: Esclerose tuberosa; Genética; Hamartoma; Angiomiolipoma; Linfangioleiomiomatose.

ABSTRACT

Tuberous Sclerosis (TS) is a rare, autosomal dominant disease that can be hereditary or sporadic. It is associated with genetic mutations in the TSC-1 or TSC-2 genes, on chromosomes 9 and 16, respectively, with changes in the function of the hamartin-tuberin complex and consequent lack of control over cell growth and functioning. It is a systemic disease, and the diagnosis is based on major and minor clinical criteria, with the eventual need for genetic testing. Follow-up is carried out through clinical assessment and targeted imaging tests, with the objective of treatment being to control any symptoms and attempt to reduce the progression of the disease. In this report, the authors described a case of ET, a rare health condition, whose early diagnosis may provide greater control of associated morbidity and mortality.

Keywords: Tuberous sclerosis; Genetics; Hamartoma; Angiomyolipoma; Angiofibroma; Lymphangioleiomyomatosis.

INTRODUÇÃO

A esclerose tuberosa (ET) é uma doença genética sistêmica rara, que pode apresentar-se como relatos esporádicos (dois terços dos casos) ou familiares (se um dos pais têm ET, há 50% de possibilidade da criança ser portadora da doença). Estima-se uma incidência na população geral entre 1:6000 e 1:10000 nascidos vivos anualmente.^{1,2} A ET é uma doença autossômica dominante relacionada a mutações do tipo deleção nos genes de supressão tumoral “Tuberous sclerosis complex 1” (TSC1), que controlam a produção de hamartina, ou “Tuberous sclerosis complex 2” (TSC2), que controlam a produção de tuberina. Os relatos familiares associam-se com maior frequência a mutações no TSC1, enquanto que mutações germinativas e de maior gravidade da doença relacionam-se a alterações no TSC2.²

As manifestações clínicas envolvem alterações cutâneas (máculas hipopigmentadas, lesões tipo “confeite”, angiofibromas faciais, manchas de Chagrin, placa cefálica fibrosa e fibromas ungueais); cerebrais (nódulos subependimários, tubercos corticais, hamartomas, astrocitoma de células gigantes, císuras, déficit cognitivo, epilepsia); renais (angiomiolipomas, cistos, carcinoma de células renais); cardíacas (rabiomiomas cardíacos) e pulmonares, como linfangioleiomiomatose (LAM) e hiperplasia micronodular multifocal. Tumores de sistema nervoso central representam a causa mais frequente de morbidade e mortalidade em portadores de ET, seguida pelo envolvimento renal.^{1,3,4}

Este artigo apresenta como objetivo relatar um caso clínico de ET com portador de inúmeras manifestações clínicas concomitantes, forma de apresentação

¹ Faculdade de Medicina de Petrópolis.

² Hospital Alcides Carneiro.

Data da submissão: 02/05/2025. **Data de aceite:** 06/05/2025.

Autor correspondente: Lucas Alves Loureiro. Rua Milton Campos 237, Vila José, Nova Iguaçu (RJ). Telefone (21) 99622-0125 - E-mail: lucasalvesnerd@gmail.com

Declaração de conflitos de interesse: Não há conflito de interesse.

incomum, e revisar a literatura relacionada a esta condição clínica rara.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 36 anos, buscou atendimento médico relatando aumento do volume abdominal e dispneia há 3 meses, de evolução progressiva. Foi admitida em internação hospitalar para esclarecimento diagnóstico e conduta. Durante anamnese, constatou-se que a paciente possuía déficit cognitivo, dificuldade em responder perguntas simples sobre si e sobre seus sintomas, falta de autonomia, além de comportamento parcialmente infantilizado, sendo necessário questionar seus familiares para prosseguir com investigação. A paciente também mencionou que apresentou epilepsia durante sua infância, com necessidade de uso de medicação (não soube informar qual) para controle das crises convulsivas, com melhora espontânea durante a adolescência. No momento da consulta, negou uso atual de medicação anticonvulsivante ou de qualquer outra classe, e negou recorrência de novas crises desde a adolescência. Ao exame físico, apresentava-se vigil, escala de coma de glasgow 15, normotensa, com frequência cardíaca de 91 batimentos por minuto e frequência respiratória de 26 incursões respiratórias por minuto, com saturação periférica de O₂ (SpO₂) de 85% em ar ambiente. Na pele, foram constatadas múltiplas lesões nodulares, de aspecto fibrótico, com coloração acastanhada, em regiões nasal, malar e palpebral bilateralmente; manchas hipocrômicas longitudinais, de aproximadamente 10cm, em região anterior e posterior do tronco. O exame da cavidade oral evidenciou presença de corrosão do esmalte dentário. Ausculta pulmonar com murmúrio vesicular universalmente audível, sem ruídos adventícios. Ausculta cardíaca revelou ritmo regular, bulhas normofonéticas, presença de sopro sistólico pancardiaco +2/+6. Abdôme apresentou-se moderadamente globoso, ruído hidroaéreo audível, difusamente maciço à percussão, flácido, com palpação de numerosas massas irregulares, ocupando quase todo quadrante superior esquerdo e direito (hipocôndrios, flancos e parte do epigástrio e do mesogástrio), de consistência fibroelástica, indolores. Devido à sua característica irregular, foi difícil definir, principalmente em hipocôndrios, se tratava-se de hepatoesplenomegalia, tumorações ou outra visceromegalia.

Em exames laboratoriais, apresentou função renal dentro da normalidade, VHS e PCR tocados (representados na Tabela 1). Paciente foi submetida a tomografias computadorizadas (TC) de tórax, abdome e pelve com contraste, que evidenciaram em tórax lesões

compatíveis com linfangioleiomiomatose, distribuídas de forma difusa em ambos os pulmões (Figura 1); em abdôme, rins aumentados bilateralmente, com contornos irregulares e mal delimitados, acentuada desorganização da arquitetura, relacionadas a cistos renais e múltiplas formações expansivas, heterogêneas, com componentes gordurosos, sugestivos de angiolipomas renais (Figura 2). Constatou-se também, presença de hepatoesplenomegalia, com contornos regulares, ausência de sinais de lesões focais ou de dilatação da árvore biliar intra e extrahepática, e hamartomas ósseos em cintura pélvica, esqueleto axial e arcos costais.

A ressonância magnética (RM) de crânio evidenciou presença de numerosos nódulos subependimários, com baixo sinal na sequência “susceptibility weighted imaging” (SWI), sugestivos de hamartomas. Alterações de sinal córtico-subcorticais focais hiperintenso nas sequências T2 e FLAIR, ausência de sinais de restrição à difusão e de realce significativo com contraste, comprometimento do parênquima cerebral bilateral, sugestivos de hamartomas corticais. Constataram também alterações de sinal em faixa hiperintensa em

Tabela 1. Exames laboratoriais da paciente

Exame laboratorial	Resultado	Valor de referência
Ureia	34mg/dL	10-50mg/dL
Creatinina	0,5mg/dL	0,7-1,2mg/dL
Proteína C reativa (PCR)	12mg/dL	<1mg/dL
Velocidade de hemossedimentação (VHS)	37mm/h	Até 20mm/h



Figura 1. Tomografia computadorizada de tórax, presença de Linfangioleiomiomatose pulmonar, bilateralmente.

seqüências T2 e FLAIR, orientadas a partir dos ventrículos laterais a alguns dos túberes corticais descritos, sugestivos de bandas radiais.

O ecocardiograma transtorácico bidimensional com doppler (ECOTT) evidenciou átrio esquerdo aumentado e regurgitação tricúspide moderada (provável causa do sopro pancardiaco audível no exame físico), com pressão de artéria pulmonar (PSAP) estimada em 52mmHg. Não houve achados sugestivos de rabdomioma cardíaco.

O exame de fundo de olho, detectou presença de hamartoma justapapilar em retina esquerda. Não foram constatadas alterações à fundoscopia do olho direito.

Durante a internação a paciente foi submetida à oxigenoterapia com cateter nasal (2L/min), em razão da baixa SpO2, dos achados sugestivos de hipoxemia

crônica em gasometria (Pressão arterial de O2 – PaO2= 60mmHg) e das alterações parenquimatosas (LAM), e manteve-se em tratamento com oxigênio domiciliar após alta hospitalar.

Desta forma, de acordo com exame físico e resultados dos exames de imagem, a paciente preencheu critérios diagnósticos para esclerose tuberosa (Tabela 2).

DISCUSSÃO

A esclerose tuberosa é uma doença autossômica dominante, do grupo das facomatoses, caracterizada por mutações nos genes TSC1 do cromossomo 9 e TSC2 do cromossomo 16. Estas codificam as proteínas hamartina e tuberina, respectivamente, responsáveis, por meio da via “mammalian target of rapamycin” (mTOR), pelo controle do processo de proliferação celular. A mutação ou inativação desses genes presentes na ET desencadeia descontrole do ciclo celular, que resulta em proliferação celular exacerbada e crescimento de hamartomas em múltiplos órgãos.^{1,3}

As alterações fisiopatológicas da ET ocasionam as manifestações clínicas da doença, com alterações em múltiplos sistemas e órgãos como pele, sistema nervoso central, olhos, ossos, coração, pulmões e rins, associadas ou isoladamente. O paciente deste relato apresentou alterações em todos os órgãos e sistemas mencionados, exceto o coração (ausência de rabdomiomas). No entanto, apresentou alterações indiretas no coração, como a hipertensão pulmonar evidenciada no ecocardiograma, que pode ser decorrente da doença pulmonar crônica associada a LAM difusa. Não foi encontrada associação entre a regurgitação tricúspide e a ET.

As alterações cutâneas estão presentes em aproximadamente 100% dos pacientes, e podem ocorrer desde o nascimento. Quanto às alterações derma-



Figura 2. Tomografia computadorizada de abdômen, demonstra desestruturação do parênquima renal, bilateralmente, relacionada à presença de inúmeros angiomiolipomas e cistos renais.

Tabela 2. Critérios internacionais para diagnóstico do complexo da esclerose tuberosa (CET)

Critérios Maiores	Critérios Menores
Máculas Hipomelanóticas (≥3, pelo com pelo menos 5mm de diâmetro) *	Lesões cutâneas tipo “confete”
Angiofibromas (≥3) ou placa cefálica fibrosa *	Corrosão do esmalte dental (≥3) *
Fibromas subungueais/ungueais (≥2)	Fibromas intraorais (≥2)
Manchas de Chagrin	Mancha acrómica na retina
Múltiplos Hamartomas na retina *	Múltiplos cistos renais *
Múltiplos túberculos corticais, linhas de migração radial ou ambos *	Hamartomas não renais *
Nódulos subependimários (≥2) *	Lesões ósseas escleróticas
Astrocitoma de células gigantes subependimal	
Rabdomioma cardíaco	
Linfangioleiomiomatose (LAM) *	
Angiomiolipomas (≥2) *	

Fonte: Northrup e col, 2021.⁴

tológicas, são descritos angiofibromas faciais, hamartomas pequenos e fibróticos, com predominância em área de sulcos nasogenianos, zigomáticos e mento, geralmente assintomáticos, porém, potencial risco de sangramento e deformidade local.^{4,5} Além disso, máculas hipomelanóticas, manchas de Chagrin, fibromas lombo-sacrais e periungueais, com predominância em pododáctilos, também podem estar presentes.⁶ O paciente deste relato mencionou apresentar desde a sua infância, lesões sugestivas de angiofibromas faciais em região malar e nasal, e máculas hipomelanóticas em dorso.

Manifestações neurológicas são descritas na ET. A epilepsia representa a mais comum e de difícil controle, e cerca de 80% dos pacientes manifestam ao menos uma crise convulsiva durante a vida, a maioria na primeira infância, e uma parcela significativa desses desenvolve epilepsia.^{3,4} Os tumores de SNC, entretanto constituem a principal causa de morbimortalidade na ET, entre eles os nódulos subependimários, os tubérculos corticais e o astrocitoma subependimário de células gigantes, que podem ser diferenciados em estudos de neuroimagem. Por fim, transtornos neuropsiquiátricos, como déficits cognitivos, comportamentais, psiquiátricos, intelectuais, acadêmicos, neuropsicológicos e psicossociais são alterações comuns na ET, cujo risco aumenta significativamente se associado a episódios não controlados de convulsões.^{4,5} A paciente do caso relatado apresentou déficit cognitivo, história patológica prévia de epilepsia na infância, além de nódulos subependimários em exame de neuroimagem.

Quanto às manifestações pulmonares da ET, a linfangioleiomiomatose (LAM) representa a mais relevante, e corresponde a um crescimento progressivo de células musculares lisas, vasos sanguíneos, vasos linfáticos e pleura nos pulmões. Como consequência, o indivíduo pode apresentar dispneia, hemoptise, tosse, dor torácica, pneumotórax espontâneo, inclusive com evolução para falência respiratória.^{5,7} No caso relatado, a paciente manifestou a LAM por exame de imagem, tendo apresentado dispneia na internação, baixa saturação de oxigênio, além de hipoxemia crônica devido às alterações no parênquima pulmonar.

As manifestações renais são a segunda maior causa de morbimortalidade na ET, angiomiolipomas e cistos renais (manifestações benignas) representam as mais frequentes.^{2,3} Os angiomiolipomas, presentes em 70% dos indivíduos, são constituídos por vasos sanguíneos anormais, camadas de músculo liso e tecido adiposo maduro, geralmente múltiplos, bilaterais, de crescimento rápido, tanto em número quanto em tamanho e assintomáticos. Eles podem desencadear, em alguns casos, sangramentos graves, além de substitui-

ção do parênquima, e à doença renal crônica (DRC). Podem também apresentar múltiplos cistos renais, os quais, analogamente aos angiomiolipomas, comprimem o parênquima funcional, com consequente perda progressiva da função renal, e evolução precoce para doença renal em estágio terminal.^{2,3} As manifestações malignas também podem ocorrer, como o carcinoma de células renais, porém são mais raras.^{2,3} A paciente do relato apresentou múltiplos angiomiolipomas e cistos renais, porém sem alterações clínicas e/ou laboratoriais da função renal.

Quanto ao diagnóstico da ET, pode ser confirmado de duas formas: por meio dos critérios clínicos e/ou pelo teste genético para análise de alteração nos genes TSC-1 e/ou TSC-2. Quanto aos critérios clínicos, considera-se diagnóstico definitivo a presença de pelo menos 2 critérios maiores; ou 1 critério maior e 2 menores (Tabela 2). Ademais, embora o teste genético positivo seja suficiente para diagnosticar a doença, um resultado negativo não exclui o diagnóstico se o critério clínico for preenchido, pois cerca de 10 a 15% dos testes genéticos podem ser negativos (falsos-negativos).^{1,2} A paciente do caso relatado foi diagnosticada com esclerose tuberosa pelos critérios clínicos. Preencheu 7 critérios maiores e 3 critérios menores (marcados com “*” na Tabela 2).

O tratamento da esclerose tuberosa fundamenta-se no controle dos sintomas, na prevenção das complicações e melhora da qualidade de vida dos pacientes. Concordante com a literatura atual, o tratamento preemptivo de primeira escolha para a ET é medicamentoso, com os inibidores da mTOR (Sirolimo e Everolimo). Há evidências crescentes que estes medicamentos demonstram eficácia em impedir a progressão dos tumores como, por exemplo, os angiomiolipomas, LAM, angiofibromas, e inclusive regressão de tumores diagnosticados.^{7,8,9} Optou-se pela prescrição do Sirolimo para tratamento da paciente do relato. O medicamento foi disponibilizado por meio do Laudo de Medicamentos Especializados (LME), e ela apresentou melhora progressiva dos sintomas iniciais (Faz uso do Sirolimo há 1 ano).

Desta forma, torna-se relevante instituir o tratamento com equipe multidisciplinar, aliado à difusão do conhecimento sobre a ET entre os profissionais de saúde, com a finalidade de aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida dos pacientes. Por fim, além de avaliação clínica periódica, orienta-se: ressonância magnética de crânio a cada 1-3 anos para pesquisa de complicações intracranianas (como o astrocitoma subependimário de células gigantes); ultrassonografia renal ou ressonância magnética de abdôme a cada

1-3 anos para pesquisa e/ou acompanhamento dos angiomiolipomas, cistos renais e tumores malignos; tomografia computadorizada de tórax a cada 5-10 anos para pesquisa e/ou acompanhamento da linfangioleiomiomatose, principalmente, em meninas maiores de 18 anos; ecocardiograma para pesquisa de rabiomioma cardíaco a cada 3 anos, principalmente, em crianças e adolescentes; avaliação oftalmológica anual com exame de fundo de olho, para rastreamento e controle dos hamartomas e lesões retinianas (Exames destacados na Tabela 3). Outras formas de manejo e rastreamento devem ser individualizadas e variam com cada caso.^{1,2,3}

CONCLUSÃO

A ET é uma doença autossômica, dominante, rara e progressiva que acomete diversos sistemas, possui múltiplas manifestações clínicas e níveis variados de gravidade. O diagnóstico precoce dessa patologia é essencial para garantir uma melhor qualidade de vida para o paciente, por meio do tratamento adequado das possíveis complicações. Desta forma, torna-se fundamental que o médico tenha conhecimento dos critérios diagnósticos clínicos maiores e menores. Quanto ao acompanhamento clínico, deve ocorrer de forma multidisciplinar, por meio de exames periódicos específicos, conforme as diretrizes internacionais atualizadas, que possibilitem intervenção precoce frente a complicações da doença, com a finalidade de redução da sintomatologia e de evitar perda de função dos órgãos afetados.

O diagnóstico correto, aliado ao acompanhamento contínuo e à introdução precoce da terapia-alvo, como os inibidores da mTOR, têm demonstrado impacto

positivo na redução da morbidade e na prevenção de complicações potencialmente fatais. Assim, a integração entre equipes multidisciplinares e a disseminação do conhecimento sobre a ET entre os profissionais de saúde são pilares fundamentais para o manejo eficaz da doença, refletindo diretamente em melhora da qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, Frost MD, Fuchs Z, Gosnell ES, Gupta N, Jansen AC, Józwiak S, Kingswood JC, Knilans TK, McCormack FX, Pounders A, Roberds SL, Rodriguez-Buritica DF, Roth J, Sampson JR, Sparagana S, Thiele EA, Weiner HL, Wheless JW, Towbin AJ, Krueger DA. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatric Neurology*. 2021;123:50-66.
- De Waele L, Lagae L, Mekahli D: Tuberous sclerosis complex: The past and the future. *Pediatr Nephrol*. 2015. 30(10):1771-1780. Doi: 10.1007/s00467-014-3027-9
- Northrup H, Koenig MK, Pearson DA, et al. Tuberous Sclerosis Complex. 1999 Jul 13 [Updated 2021 Dec 9]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
- Pereira CCS, Manreza MLG, Dantas FDG. Clinical profile of tuberous sclerosis complex patients with and without epilepsy: a need for awareness for early diagnosis. *Arquivos neuropsiquiatria*. 2022; 80 (10): 1004-1010.
- Oliveira I, Lopes R, Cruz I, Bragança B, Azevedo J, Andrade A. Esclerose Tuberosa: Achados incomuns em contexto de uma doença rara. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2023; 120 (1): 1-3.
- Portocarrero LKL, Samorano LP, Machado MCMR, Quental KN, Oliveira ZNP. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2018;93(3):323-31.
- Freitas, C. S. G., Baldi, B. G., Araújo, M. S., Heiden, G. I., Kairalla, R. A., & Carvalho, C. R. R.. (2015). Use of sirolimus in the treatment of lymphangiomyomatosis: favorable responses in patients with different extrapulmonary manifestations. *Jornal Brasileiro De Pneumologia*, 2015. 41(3), 275-280. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004553>
- Menezes, C. E. G., Santos, D. L. dos., Nery, E. S., Serpa, E. D., Morais, L. A. S., Dutra, L. S., Portela Filho, M. B., & Goes, J. S.. (2023). Everolimus as a therapeutic option in refractory epilepsy in children with tuberous sclerosis: a systematic review. *Arquivos De Neuro-psiquiatria*, 81(4), 392-398. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1758442>
- MONICH, Aline Grosskopf; CUNHA, Mariana Faucz Munhoz da; BARRETO, Fellype Carvalho. mTOR inhibitors are the first-choice therapy for renal angiomyolipomas secondary to tuberous sclerosis. *Braz. J. Nephrol. Jul.* 2023. <https://www.scielo.br/j/jbn/a/HXwcTf97tKYDDccKJkcJfYn/?format=pdf&lang=en>
- Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, Sauter M, Nonomura N, Brakemeier S, de Vries PJ, Whittemore VH, Chen D, Sahmoud T, Shah G, Lincy J, Lebowitz D, Budde K. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):817-24. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)61767-X. PMID: 23312829.

Tabela 3. Exames de rastreamento e acompanhamento em pacientes com ET e sua periodicidade

Exame de rastreamento	Periodicidade	Pesquisa e/ou acompanhamento de
RM de crânio	1-3 anos	Complicações intracranianas
Ultrassonografia renal ou RM de abdôme	1-3 anos	Angiomiolipomas, cistos ou tumores malignos
TC de tórax	5-10 anos	LAM, principalmente meninas > 18 anos
ECOTT	3 anos	Rabiomioma cardíaco, principalmente em crianças e adolescentes
Fundoscopia	Anual	Hamartomas e lesões retinianas