

Relato de caso

Esclerose tuberosa diagnosticada em idade adulta: um relato de caso

Tuberous sclerosis diagnosed in adulthood: a case report

**Phatryck Lhoran Pinheiro Ferreira¹, Iara Salvador Pecemilis¹, Eduarda Queiroz Amorim¹,
Ramon Gonçalves Romano Cruz Ribeiro²**

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

2. Professor do curso de Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

Autor correspondente: Phatryck Lhoran Pinheiro Ferreira
Contato: phatryck007@gmail.com

Palavras-chave:

Convulsão.
Esclerose Tuberosa.
Hamartomas.

Keywords:

Hamartomas.
Seizure.
Tuberous sclerosis.

RESUMO

O Complexo Esclerose Tuberosa (CET) ou simplesmente Esclerose Tuberosa (ET), também conhecida como doença de Bourneville-Pringle, é uma doença genética autossômica dominante de rara incidência, que modifica os mecanismos de proliferação celular, gerando hamartomas em diversos órgãos. Dentre os sistemas afetados, destacam-se o Sistema Nervoso Central (SNC), pele e anexos cutâneos, renal, respiratório, cardíaco e oftalmológico. O diagnóstico definitivo da esclerose tuberosa requer a identificação de uma mutação patogênica em um dos genes associados à doença, *TSC1* ou *TSC2*, por meio de teste genético molecular; 2 critérios clínicos maiores ou 1 critério clínico maior e 2 critérios clínicos menores. O tratamento da esclerose tuberosa está intimamente relacionado aos sistemas acometidos, considerando-se que a doença pode afetar múltiplos órgãos simultaneamente. Dessa forma, torna-se imprescindível o acompanhamento por uma equipe multidisciplinar, a fim de garantir uma abordagem terapêutica abrangente e individualizada. No que tange às estratégias terapêuticas, destaca-se ainda que, atualmente, o uso de terapia alvo com inibidores da mTORC1 é uma ótima alternativa.

ABSTRACT

Tuberous sclerosis complex (TSC) or simply tuberous sclerosis (TS), also known as Bourneville-Pringle disease, is a rare autosomal dominant genetic disease that alters the mechanisms of cell proliferation, generating hamartomas in several organs. Among the systems affected, the central nervous system (CNS), skin and skin appendages, kidney, respiratory, cardiac and ophthalmological systems stand out. The definitive diagnosis of tuberous sclerosis requires the identification of a pathogenic mutation in one of the genes associated with the disease, TSC1 or TSC2, through molecular genetic testing; 2 major clinical criteria or 1 major clinical criterion and 2 minor clinical criteria. The treatment of tuberous sclerosis is closely related to the systems affected, considering that the disease can affect multiple organs simultaneously. Therefore, monitoring by a multidisciplinary team is essential in order to ensure a comprehensive and individualized therapeutic approach. Regarding therapeutic strategies, it is also worth highlighting that the use of targeted therapy with mTORC1 inhibitors is currently an excellent alternative.



Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons. Os usuários têm permissão para copiar redistribuir os trabalhos por qualquer meio ou formato, e também para, tendo como base o seu conteúdo, reutilizar, transformar ou criar, com propósitos legais, até comerciais, desde que citada a fonte.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Tuberosa (ET) é uma síndrome neurocutânea multissistêmica de herança genética autossômica dominante, que pode se manifestar em qualquer idade. Foi descoberta em 1862 por Virchow e Von Recklinghausen durante a necropsia de um bebê que apresentava crises convulsivas. Caracteriza-se por uma modificação dos mecanismos de proliferação e migração celular, gerando hamartomas, tumores benignos ou malignos que afetam principalmente o Sistema Nervoso Central (SNC) e a pele, além de diversos outros órgãos¹⁻⁴.

Apresenta rara incidência — cerca de 1 a cada 6.000–10.000 nascidos vivos por ano — e acomete igualmente ambos os sexos e diferentes grupos étnicos. No entanto, alguns estudos mostram que as mulheres podem apresentar os sintomas de maneira mais intensa. No que diz respeito à sua epidemiologia, aproximadamente 50% dos casos de esclerose tuberosa estão associados a mutações inativadoras, deleções ou rearranjos nos genes supressores tumorais *TSC1* ou *TSC2*. Essas alterações genéticas resultam na disfunção das proteínas hamartina e tuberina, comprometendo a regulação do ciclo celular e favorecendo a hiperplasia celular. Como consequência, ocorre a formação de hamartomas em diversos órgãos, incluindo

cérebro, coração, pele, olhos, rins e pulmões¹⁵⁶. O relato de caso recebeu aprovação do Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Campos, conforme CAAE 74811023.5.0000.5244. O número do parecer referente a essa aprovação é 6.648.377.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente de 40 anos, masculino, pardo, procurou o ambulatório devido a um quadro de crise convulsiva iniciado há cerca de 5 meses com difícil controle. Negava outros sintomas. Em uso de Levetiracetam 1500 mg/dia e Alprazolam 0,5 mg. Sem comorbidades. Em relação à história familiar, relata que o pai faleceu na quinta década de vida e também apresentava crises convulsivas. Ao exame físico, foram evidenciadas máculas hipocrômicas em ambos os braços e dorso, além de manifestações cutâneas típicas, como placas fibrosas em região frontal e lesões hiperkeratóticas periungueais ou subungueais nas mãos, o restante do exame físico e neurológico não apresentou nada digno de nota. Realizou-se Ressonância Magnética (RM) de Encéfalo tendo demonstrado dois nódulos sub-ependimários em topografia de forame interventricular direito, além de tuber em lóbulo paracentral, córtico-subcortical e giro frontal médio esquerdo (**Figura 1A e 1B**).

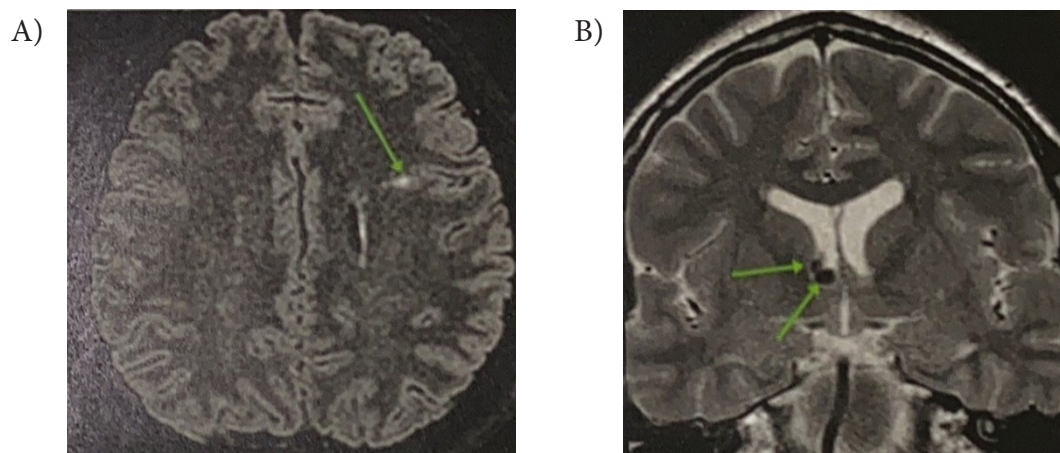


Figura 1. A: Ressonância Magnética axial flair com tuber em região frontal esquerda. B: Ressonância Magnética Coronal T2 evidenciando nódulo sub-ependimário em forame interventricular à direita.

Após os achados de imagem e o quadro, o paciente foi encaminhado para avaliação genética, onde realizou-se a identificação de uma variante patogênica no gene *TSC1*, o que possibilitou o diagnóstico definitivo. Encontra-se em acompanhamento com controle das crises convulsivas após a associação do Levetiracetam 1500mg/dia com Valproato de sódio 500 mg/dia.

DISCUSSÃO

Os pacientes com ET costumam procurar os serviços de saúde, predominantemente, em decorrência de manifestações neurológicas, sendo as crises convulsivas o sintoma relatado com mais frequência. Além disso, lesões cutâneas características também motivam a busca por atendimento médico. O diagnóstico é, em geral, estabelecido nos primeiros 15 meses de vida; entretanto, em casos diagnosticados tardiamente, foram observados sintomas que já estavam presentes previamente, mas que não foram devidamente reconhecidos ou valorizados durante consultas médicas anteriores⁵⁻⁷.

As manifestações cutâneas e dos anexos da pele representam os achados clínicos mais frequentes na ET, podendo ser identificadas em todas as faixas etárias. Ainda que presentes na maioria dos pacientes, algumas lesões podem ser de difícil detecção, especialmente nas fases iniciais da vida, sendo estimado que até 90% dos casos apresentem alguma manifestação cutânea. Entre as alterações dermatológicas mais características, destacam-se as máculas hipocrômicas em forma de “folha de cinza”, com diâmetro superior a 5 milímetros, podendo atingir alguns centímetros. Essas lesões estão presentes em cerca de 90% dos pacientes, frequentemente desde o nascimento, embora novas máculas possam surgir ao longo dos anos, enquanto lesões pré-existentes podem escurecer ou regredir espontaneamente^{6,8}.

Outra manifestação cutânea bastante co-

mum na ET são os angiofibromas faciais, nódulos hamartomatosos compostos por tecido conjuntivo e vascular, presentes em aproximadamente 83% a 90% dos casos. Essas lesões costumam surgir na primeira década de vida, com acentuada incidência durante a adolescência, tendendo à estabilização na idade adulta. Sua distribuição é predominantemente centrofacial^{6,7}.

A principal manifestação neurológica da ET é a epilepsia, presente em aproximadamente 95% dos casos, configurando-se como a condição clínica mais frequentemente associada ao diagnóstico da doença. O início das crises epiléticas costuma ocorrer nos três primeiros anos de vida, podendo manifestar-se por meio de qualquer tipo de crise embora, em cerca de dois terços dos pacientes, o quadro tenha início como epilepsia refratária de origem focal. Além das crises convulsivas, esses pacientes podem apresentar manifestações do espectro autista, deficiência intelectual e transtornos do humor, os quais acometem cerca de 40% a 50% dos casos. Em comparação às complicações renais, as manifestações neurológicas são as principais responsáveis pelas maiores taxas de morbimortalidade associadas à esclerose tuberosa^{1,8-11}.

No sistema renal, observa-se com frequência a presença de angiomiolipomas, tumores benignos identificados em aproximadamente 80% dos casos de ET. Na maioria das vezes, essas lesões são assintomáticas; no entanto, podem se manifestar clinicamente por meio de hematúria ou perda progressiva da função renal. Além disso, pacientes com ET apresentam uma maior prevalência de cistos renais em comparação à população geral. No sistema pulmonar, destaca-se a Linfangioleiomiomatose (LAM), condição caracterizada pela substituição do tecido alveolar normal por cistos e pela proliferação anormal de músculo liso. Embora a forma assintomática da LAM seja a mais comum, em alguns casos, a doença pode evoluir para complicações graves, como pneumotó-

rax, quilotórax e insuficiência respiratória. No sistema cardiovascular, o rabdomioma é o tumor cardíaco mais frequentemente associado à ET. Pode permanecer assintomático ou, em casos mais graves, levar a complicações como cardiomegalia, sopros cardíacos, alterações no fluxo sanguíneo, arritmias, hidropsia fetal não imune e, em situações extremas, óbito. Em relação às manifestações oftalmológicas, os hamartomas retinianos estão presentes em cerca de 30% a 50% dos pacientes, geralmente de forma bilateral e múltipla. Apesar de sua alta prevalência, essas lesões raramente causam prejuízo significativo à acuidade visual^{8,11,12}.

Os critérios diagnósticos da ET foram atualizados durante a Segunda Conferência Internacional de Consenso sobre o Complexo Esclerose Tuberosa, realizada em 2012. Nessa revisão, foram incorporados avanços nos métodos diagnósticos, incluindo a introdução

do teste genético como critério definitivo, o refinamento dos critérios clínicos previamente estabelecidos e a exclusão da categoria de diagnóstico provável. A identificação de uma variante patogênica nos genes *TSC1* ou *TSC2* por meio de análise molecular é suficiente para confirmar o diagnóstico de esclerose tuberosa, sendo este o único critério isoladamente conclusivo. No entanto, apesar de os testes genéticos apresentarem resultado positivo em 75% a 90% dos casos, um resultado negativo não exclui a presença da doença, reforçando a importância da avaliação clínica criteriosa^{13,14}.

Utilizando os critérios clínicos, o diagnóstico definitivo é realizado pela presença de dois critérios maiores ou um maior e dois menores, o diagnóstico possível ocorre na presença de um critério maior e um critério menor, conforme o quadro abaixo¹⁴.

Quadro 1. Critérios clínicos para o diagnóstico de Esclerose Tuberosa. Adaptado de ¹⁴

Critérios maiores	Critérios menores
Máculas hipomelanóticas (> ou = 3, com pelo menos 5mm de diâmetro)	Máculas hipomelanóticas em confete
Angiofibromas (> ou = 3) ou placa fibrosa cefálica	Pits no esmalte dentário (>3)
Fibroma ungueal (> ou = 2)	Fibroma intraoral (> ou = 2)
Placa de Shagreen (lesão cutânea espessa, de superfície rugosa e aspecto coriáceo, geralmente localizada na região lombossacra)	Mácula hipocrômica na retina
Hamartomas retinianos múltiplos	Múltiplos cistos renais
Displasia cortical	Hamartomas extra-renais
Nódulos sub-ependimários	
Astrocitoma sub-ependimário de células gigantes	
Rabdomioma cardíaco	
Linfangioleiomiomatose pulmonar	
Angiomiolipomas (> ou = 2)	

A investigação complementar deve ser realizada, incluindo RM de encéfalo para avaliar tubérculos, nódulos sub-ependimários ou outras lesões cranianas e eletroencefalograma para caracterizar a atividade elétrica cerebral e definir o tipo de crise convulsiva, além de exames de imagem como: RM abdominal para detecção de angiomiolipomas e cistos renais, ecocardiograma transtorácico e eletrocardiograma para avaliar rabdomiomas e defeitos no sistema de condução cardíaco. Além disso, teste de função pulmonar e tomografia computadorizada de tórax de alta resolução para investigar LAM¹⁴.

O foco principal do tratamento está relacionado ao controle dos sintomas provocados pelos hamartomas e à prevenção da perda de função nos órgãos acometidos. Para isso, é fundamental que o paciente seja acompanhado por uma equipe multidisciplinar. Sendo assim, não existe um tratamento único e específico para a ET, sendo importante adequar a medicação à sintomatologia apresentada pelo paciente¹⁶.

Atualmente, pacientes com ET que apresentam lesões cutâneas com potencial de complicações — como angiofibromas com risco de hemorragia — e que não são candidatos ao tratamento cirúrgico, podem se beneficiar da terapia alvo com inibidores orais do mTORC1. A rapamicina e seu derivado, o everolimo, demonstraram alta eficácia no controle de diversas manifestações tumorais associadas à doença, incluindo angioliipomas renais, astrocitomas subependimários de células gigantes e LAM^{8,15}.

A ET é uma doença genética rara, caracterizada pela formação de hamartomas em múltiplos órgãos e sistemas, cujas manifestações clínicas podem estar presentes desde o período neonatal. O caso relatado neste trabalho evidencia a complexidade e a diversidade fenotípica da patologia, destacando a importância do reconhecimento precoce dos sinais clínicos, especialmente as alterações cutâneas e neurológicas, que muitas vezes são subvalorizadas em atendimentos iniciais. O diagnós-

tico tardio, como observado, pode resultar na evolução silenciosa de lesões com potencial de comprometimento funcional significativo. Nesse contexto, torna-se indispensável uma abordagem multidisciplinar e individualizada, pautada em uma investigação diagnóstica minuciosa, que permita identificar precocemente os sítios acometidos e instituir intervenções terapêuticas adequadas. Assim, reforça-se a relevância do conhecimento clínico ampliado sobre a doença e da vigilância contínua como estratégias essenciais para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com esclerose tuberosa.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES:

PLPF realizou a concepção e desenho do estudo, análise dos dados, redação do manuscrito. ISP, EQA, RGRRCR realizou a revisão final do texto. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito e concordam em se responsabilizar por seu conteúdo.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o Hospital Escola Álvaro Alvim (HEAA) pelo suporte e contribuição para este estudo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Desejamos confirmar que não há conflitos de interesse conhecidos associados a esta publicação e que não houve apoio financeiro significativo para este trabalho que pudesse ter influenciado seus resultados.

DECLARAÇÃO QUANTO AO USO DE IA GERATIVA

Os autores declaram que utilizaram inteligência artificial generativa, ChatGPT, para a revisão linguística do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Sá EGCD, Mota Júnior AAD, Gomes AS, Vieira RV. MANIFESTAÇÕES RADIOLOGICAS NA ESCLEROSE TUBEROSA: UMA REVISÃO DE

- LITERATURA. REASE [Internet]. 31 de maio de 2023 [citado 22 de abril de 2025];9(5):841-50. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/9658>
2. 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 [Internet]. 31 de janeiro de 2023 [citado 22 de abril de 2025];120(1):e20220147. Disponível em: <https://abccardiologia.org/article/esclerose-tuberosa-achados-incomuns-em-contexto-de-uma-doenca-rara/>
3. Pereira CCDS, Dantas FDG, Manreza MLGD. Clinical profile of tuberous sclerosis complex patients with and without epilepsy: a need for awareness for early diagnosis. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. outubro de 2022 [citado 22 de abril de 2025];80(10):1004-10. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-1758456>
4. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNPD, Rivitti-Machado MCDM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. An Bras Dermatol [Internet]. junho de 2018 [citado 22 de abril de 2025];93(3):323-31. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962018000300323&lng=en&tlng=en
5. Sadowski K, Kotulska K, Schwartz RA, Jóźwiak S. Systemic effects of treatment with MTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex: a comprehensive review. Acad Dermatol Venereol [Internet]. abril de 2016 [citado 22 de abril de 2025];30(4):586-94. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.13356>
6. Jacks SK, Witman PM. Tuberous Sclerosis Complex: An Update for Dermatologists. Pediatric Dermatology [Internet]. setembro de 2015 [citado 22 de abril de 2025];32(5):563-70. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pde.12567>
7. Ebrahimi-Fakhari D, Meyer S, Vogt T, Pföhler C, Müller CSL. Dermatological manifestations of tuberous sclerosis complex (TSC). J Deutsche Derma Gesell [Internet]. julho de 2017 [citado 22 de abril de 2025];15(7):695-700. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ddg.13264>
8. DiMario FJ, Sahin M, Ebrahimi-Fakhari D. Tuberous Sclerosis Complex. Pediatric Clinics of North America [Internet]. junho de 2015 [citado 22 de abril de 2025];62(3):633-48. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031395515000255>
9. Fasolo L, Do Rocio Valenga Baroni E, Esperidião Ramos C, Benassi G. RELATO DE CASO: ESCLEROSE TUBEROSA DIAGNOSTICADA NA INFÂNCIA. SalusVita [Internet]. 9 de maio de 2023 [citado 22 de abril de 2025];41(02). Disponível em: <https://revistas.unisagrado.edu.br/index.php/salusvita/article/view/293>
10. De Waele L, Lagae L, Mekahli D. Tuberous sclerosis complex: the past and the future. Pediatr Nephrol [Internet]. outubro de 2015 [citado 22 de abril de 2025];30(10):1771-80. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00467-014-3027-9>
11. Kingswood JC, Bruzzi P, Curatolo P, De Vries PJ, Fladrowski C, Hertzberg C, et al. TOSCA – first international registry to address knowledge gaps in the natural history and management of tuberous sclerosis complex. Orphanet J Rare Dis [Internet]. dezembro de 2014 [citado 22 de abril de 2025];9(1):182. Disponível em: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-014-0182-9>
12. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature [Internet]. abril de 2013 [citado 24 de fevereiro de 2025];496(7446):504-7. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature12060>
13. Curatolo P, Moavero R, De Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. The Lancet Neurology [Internet]. julho de 2015 [citado 22 de abril de 2025];14(7):733-45. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442215000691>
14. Northrup H, Krueger DA, Northrup H, Krueger DA, Roberds S, Smith K, et al. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatric Neurology [Internet]. outubro de 2013 [citado 22 de abril de 2025];49(4):243-54. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887899413004906>
15. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. The Lancet [Internet]. outubro de 2016 [citado 22 de abril de 2025];388(10056):2153-63. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616314192>