

# Esclerose tuberosa - A propósito de um caso clínico

## *Tuberous sclerosis - A case report*

Catarina Vieira, Ana Raquel Rodrigues, Luísa Pinto, Abel Rua

### Resumo

Caso Clínico: Homem, 32 anos, orientado para consulta de Medicina Interna para estudo de “múltiplas lesões renais” detectadas em TC do tórax realizada para controlo de empiema. Antecedentes de défice cognitivo ligeiro e epilepsia diagnosticada aos 18 anos, medicado com valproato de sódio e seguido em consulta de Neurologia. No âmbito desta consulta realizou TC cerebral que revelou “nódulos subependimários e tuberomas corticais”. Do exame físico salientava-se a presença de angiofibromas faciais, fibromas periungueais e mácula hipomelanótica no tronco. TC abdominopélvica com “quistos e nódulos sólidos em ambos os rins”. A RMN abdominopélvica não esclareceu a natureza dos nódulos renais. Procedeu-se a biópsia de nódulo localizado no pólo inferior do rim esquerdo, guiada por ecografia, cuja histologia foi compatível com o diagnóstico de angiomiolipoma. A combinação de critérios major (angiofibromas faciais, fibromas periungueais, nódulos subependimários, tuberomas corticais, angiomiolipomas renais) e minor (quistos renais múltiplos), permitiu estabelecer o diagnóstico de esclerose tuberosa (ET).

Palavras chave: Esclerose Tuberosa, angiofibromas faciais, fibromas periungueais, nódulos subependimários, tuberomas corticais, angiomiolipomas renais.

### Abstract

*Case Report: A 32-years-old man was referred to the Internal Medicine clinic to study “multiple renal lesions” detected in a chest CT performed to controlling an empyema. He had a history of mild cognitive impairment and epilepsy diagnosed when he was 18-years-old. He had been followed up in the Neurology clinic and medicated with sodium valproate. His previous brain CT showed “subependymal nodules” and cortical tuber. Physical examination noted the presence of facial and periungual fibromas and hypomelanosis macule on the trunk. Abdominal-pelvic CT showed “solid nodules and cysts in both kidneys”. Abdominal-pelvic MRI did not clarify the nature of renal nodules. A biopsy of one nodule located in the lower pole of left kidney was performed. The histological study was compatible with the diagnosis of angiomyolipoma. The diagnosis of tuberous sclerosis was established based on the combination of major criteria (facial angiofibroma, periungual fibroma, subependymal nodules, cortical tuber, renal angiomyolipoma) and one minor criterion (multiple renal cysts).*

*Key Words: Tuberous Sclerosis, facial angiofibroma, periungual fibroma, subependymal nodule, cortical tuber, renal angiomyolipoma.*

### INTRODUÇÃO

A esclerose tuberosa (ET) é uma doença multissistémica, genética, com herança autossómica dominante e incidência de 1 em cada 5000 a 10000 nados vivos.<sup>1,2</sup> Apresenta penetrância completa mas a expressão e a gravidade são altamente variáveis.<sup>3,4</sup> Apenas um terço dos casos é familiar. Os restantes dois terços resultam de mutações espontâneas ou de mosaicismo.<sup>5</sup> As mutações ocorrem em um de dois genes: o TSC1, localizado no cromossoma 9, que codifica a hamartina, e o TSC2, localizado no cromossoma 16, que codifica a tuberina.<sup>6</sup> A hamartina e a tuberina

formam um heterodímero, que actua como regulador negativo do ciclo celular, inibindo a cascata *mammalian target of rapamycin (mTor)*, envolvida no crescimento e proliferação celular.<sup>6</sup> Na ausência ou alteração dessa inibição, causada por mutação em um dos genes que codifica cada uma dessas proteínas, ocorre crescimento e proliferação celular originando tumores.<sup>6</sup> Em cada gene foi identificado um grande espectro de mutações.<sup>6</sup> O diagnóstico baseia-se em características clínicas específicas e é estabelecido na presença de dois critérios major ou de um critério *major* e um *minor* (Quadro I).<sup>6</sup> O teste genético permite corroborar o diagnóstico, confirmá-lo em crianças com diagnóstico possível ou provável, fazer o diagnóstico pré-natal e identificar a mutação em familiares de risco. As mutações são detectadas em aproximadamente 60-70% dos doentes que preenchem os critérios de diagnóstico.<sup>6</sup>

Serviço de Medicina, Hospital de Braga

Recebido para publicação a 17.01.12

Aceite para publicação a 27.10.12

## QUADRO I

## Critérios de diagnóstico da ET\*

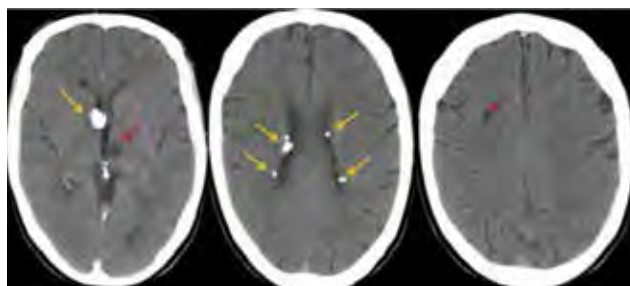
Major	Minor
Angiofibromas faciais ou forehead plaques	Confetti skin lesions (múltiplas máculas hipomelanóticas com 1-2 mm)
Shagreen patches	Fibromas gengivais
3 ou mais máculas hipomelanóticas	Erosões no esmalte dentário
Úngula não traumática ou fibromas periungueais	Pólipos rectais hamartomatosos
Linfangioleiomiomatose	Quistos renais múltiplos
Angiomiolipoma renal	Quistos ósseos
Rabdomioma cardíaco	Mácula despigmentada da retina
Múltiplos hamartomas nodulares da retina	Linhas de migração radial na substância branca cerebral
Tuberomas corticais	
Nódulos subependimários	
Astrocitomas de células gigantes subependimários	

\*É necessária a presença de 2 critérios major ou de 2 critérios major e 2 minor para o diagnóstico clínico de ET; 1 critério major e 1 minor definem o diagnóstico provável de ET; 1 critério major ou 2 ou mais minor definem o diagnóstico possível de ET.

A ET é uma doença progressiva e com história natural diversa.<sup>4</sup> Embora esteja maioritariamente associada a tumores benignos, quer os adultos, quer as crianças afectadas, têm um risco acrescido de desenvolverem neoplasias malignas, sobretudo renais, cerebrais e dos tecidos moles, pelo que deverá ser realizada vigilância periódica desses doentes.<sup>7</sup> Essa vigilância periódica justifica-se, também, pelo risco desses doentes terem evoluções deletérias/graves a vários níveis: neurológico, oftalmológico, pulmonar e cardíaco.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 32 anos, raça caucasiana, solteiro. Antecedentes de défice cognitivo ligeiro e epilepsia, desde os 18 anos, seguido em Consulta de Neurologia, medicado com valproato de sódio, com incumprimento terapêutico frequente. No âmbito desta consulta realizou TC cerebral, em 2006, que



TC craniana- Nódulos subependimários (setas amarelas) e tuberomas corticais (setas vermelhas).

## FIG. 1

mostrou “nódulos subependimários e tuberomas corticais” (Figura 1). Constatados hábitos de risco: alcoolismo crónico (150 gr álcool/dia), tabagismo (13,5 UMA), consumo de haxixe (fumado) e hábitos sexuais de risco.

Em Fevereiro de 2008 foi internado no Serviço de Pneumologia por pneumonia grave. Nesse contexto, realizou TC do tórax que revelou pneumonia com derrame pleural homolateral, sem evidência de outras lesões pulmonares. No entanto, as incidências abrangendo o abdómen superior, revelaram formações sólidas renais (Figura 1), pelo que foi referenciado para a Consulta de Medicina Interna para estudo. Negava sintomas gerais, febre, dor nos flancos, hematuria macroscópica ou outras queixas urinárias. Sem história familiar de epilepsia, doença renal ou outras doenças heredo-familiares.

À observação salientavam-se angiofibromas faciais múltiplos (Figura 2), fibromas periungueais nos dedos dos pés (Figura 2) e mácula hipomelanótica no tronco.

Estudo analítico sem alterações de relevo. A TC abdominopélvica (Figura 3) revelou “quistos corticais e nódulos sólidos em ambos os rins, o maior no rim esquerdo, com 4 cm de maior diâmetro”. A RMN abdominopélvica (Figura 4) não esclareceu a natureza das lesões. Procedeu-se a biopsia, guiada por ecografia, de lesão sólida no pólo inferior do rim esquerdo cuja histologia (Figura 5) revelou angiomiolipoma. Para despistar o envolvimento de outros órgãos pela doença, efectuaram-se exame oftalmológico, electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico e provas funcionais respiratórias que não revelaram alterações.

O doente foi esclarecido quanto à natureza da sua doença, tendo sido informado quanto à necessidade de seguimento regular e vigilância clínica e imagio-



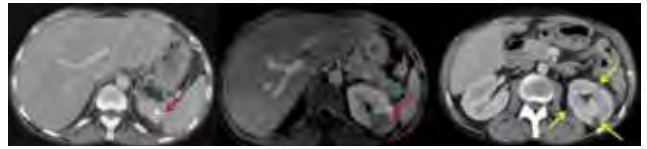
Angiofibromas faciais de pequena dimensão (imagem a esquerda); Fibromas periungueais (imagem central e da direita)

FIG. 2

lógica. Reforçou-se a necessidade de cumprimento terapêutico e a disponibilidade de aconselhamento genético. Durante o seguimento o doente manteve-se estável e não se identificaram outras complicações da doença.

## DISCUSSÃO

Neste caso foi possível estabelecer o diagnóstico definitivo de ET de acordo com os critérios de diagnóstico referidos. Perante isto, era essencial definir a natureza das lesões renais. No estudo imagiológico identificaram-se quistos corticais simples e nódulos sólidos em ambos os rins. Os primeiros podem estar presentes em indivíduos normais e em indivíduos com ET (critério menor)<sup>8</sup>; se assintomáticos, não exigem investigação adicional.<sup>8</sup> Quanto às lesões sólidas renais, é vasto o leque de entidades patológicas que se apresentam como massas renais sólidas na TC e a diferenciação entre lesões benignas e malignas é frequentemente difícil.<sup>8</sup> Entre as lesões benignas encontram-se os angiomiolipomas, os abscessos renais, os granulomas e as malformações arteriovenosas.<sup>8</sup> A neoplasia maligna primária mais frequente é o carcinoma renal embora possam ocorrer outras como o linfoma renal.<sup>8</sup> A doença metastática do rim é rara e ocorre mais frequentemente nas neoplasias do pulmão e mama.<sup>8</sup> Neste caso clínico, a hipótese mais provável era que as lesões sólidas fossem angiomiolipomas. A favor desta hipótese estava o facto de essas lesões serem frequentes nos doentes com ET, serem múltiplas e bilaterais e por o doente não manifestar nenhum sintoma relacionado com as mesmas.<sup>6</sup> Além disso, associavam-se à presença de quistos renais simples, que também são frequentes na ET.<sup>6</sup> Num estudo de revisão, incluindo 139 doentes do ET que realizaram ecografia renal, constatou-se que 49% dos doentes com ET desenvolveram angiomiolipomas e 32% de-



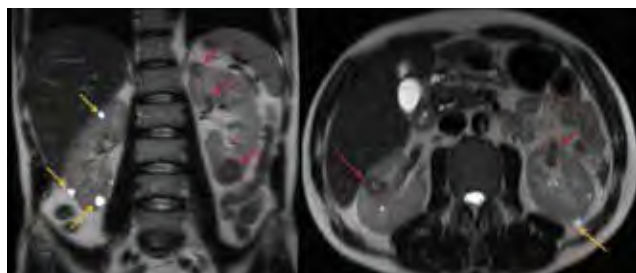
TC abdominorenopélvica- lesões nodulares sólidas em ambos os rins, algumas calcificadas (setas vermelhas) e quistos corticais simples em ambos os rins (setas amarelas)

FIG. 3

envolveram quistos renais.<sup>9</sup> Em estudos *postmortem* foram reportadas taxas de prevalência de envolvimento renal ainda mais elevadas (67-100%). Contra essa hipótese estava o facto de as lesões não serem típicas de angiomiolipoma do ponto de vista imagiológico, dado que habitualmente os angiomiolipomas são facilmente identificados pelo seu grande conteúdo em gordura.<sup>8</sup> A hipótese menos provável era tratarem-se de neoplasias renais primárias (carcinomas renais) ou secundárias, dado que o doente não apresentava sintomas urinários nem constitucionais. Além disso, não foram detectadas alterações nem no estudo analítico, nem no exame sumário da urina.

A biopsia renal guiada por ecografia de uma das lesões sólidas permitiu o diagnóstico definitivo de angiomiolipomas. A particularidade dos angiomiolipomas deste doente é que tinham baixo conteúdo em gordura, o que explica, em parte, o facto de estas lesões não terem aspecto imagiológico típico.

Os angiomiolipomas renais são tumores benignos, constituídos por vasos anormais, células musculares lisas imaturas e adipócitos.<sup>6</sup> Na maioria dos doentes com ET, estes tumores são bilaterais e múltiplos e a sua incidência estimada varia entre 55 e 75%.<sup>6</sup> Os angiomiolipomas podem ser detectados por ecografia, TC e RMN.<sup>6</sup> Uma das principais complicações são as hemorragias com risco de vida, sobretudo nos angiomiolipomas com diâmetro igual ou superior a 3 cm, por serem constituídos por vasos anormais e conterem frequentemente aneurismas.<sup>6</sup> A taxa de crescimento destas lesões varia entre os doentes e as próprias lesões.<sup>6</sup> A remoção cirúrgica deverá ser evitada sempre que possível de forma a preservar a função renal; os angiomiolipomas com diâmetro superior a 3-4 cm habitualmente podem ser tratados com sucesso através de embolização.<sup>6</sup> Webb *et al.* Identificaram a incidência cumulativa de complicações renais num estudo de base populacional e



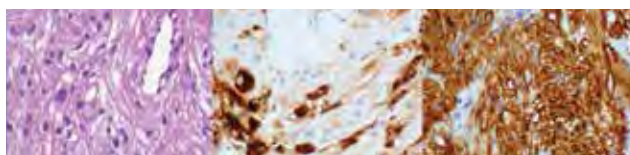
RMN abdominopélvica - Nódulos sólidos (setas vermelhas) difíceis de caracterizar; quistos corticais simples bilaterais (setas amarelas)

FIG. 4

constataram que 131 doentes (6%) tinham história de complicações renais relacionadas com ET e 6 tinham história de hemorragia associada a angiomiolipomas renais.<sup>10</sup> Estudos recentes demonstraram a regressão do volume dos angiomiolipomas após tratamento com sirolimus (rapamicina), que é um supressor da sinalização por mTOR.<sup>11</sup> No entanto, constatou-se que as lesões tendiam a aumentar de volume após a suspensão da terapêutica.<sup>11</sup> Neste doente a lesão maior apresentava 4 cm de diâmetro. Como se encontrava assintomático optou-se por se manter vigilância clínica e imagiológica anual.

Os doentes com ET podem desenvolver outras lesões epiteliais renais além dos angiomiolipomas, que incluem os quistos epiteliais, a doença renal poliquística e o carcinoma de células renais.<sup>6</sup> Estima-se que cerca de 2 a 3% dos doentes com ET possuam simultaneamente uma deleção na linha germinativa contígua que afecte o gene TSC2 e um dos genes que causa a doença renal poliquística autossómica dominante, no cromossoma 16. Esta deleção dá origem a um fenótipo de doença renal poliquística que é detectada na infância ou início da adolescência e que, geralmente, culmina em insuficiência renal no fim da segunda ou início da terceira décadas de vida.<sup>6</sup> Neste doente, além dos angiomiolipomas foram apenas detectados quistos corticais simples. É fundamental manter vigilância apertada pela possibilidade de complicações nos angiomiolipomas presentes ou aparecimento de outras lesões, não só a nível renal mas também a nível dos restantes aparelhos.

Além das lesões renais, é importante não esquecer os restantes problemas do doente. A maior frequência das crises convulsivas está provavelmente relacionada com o incumprimento terapêutico e com o abuso



Exame histológico de biópsia de lesão sólida renal. Imagem da esquerda (HE): neoplasia constituída por células predominantemente fusiformes de citoplasma abundante eosinófilo e núcleos regulares. Imunohistoquímica (imagem central marcada para HMB-45; imagem da direita marcada para Caldesmon): expressão intensa e difusa das células fusiformes

FIG. 5

de álcool e de drogas fumadas. Apesar de o doente apresentar tuberomas corticais cerebrais e nódulos subependimários, o seu número e tamanho tem-se mantido constante ao longo dos últimos anos, não parecendo ser esse o motivo da maior frequência das crises convulsivas. No entanto, é fundamental manter uma vigilância apertada destas lesões, estando recomendada a realização de RMN cerebral cada 2 a 3 anos.<sup>6</sup>

O segundo problema a ter em conta é o aconselhamento genético. Trata-se de um doente jovem, sem descendência, sendo fundamental que esteja devidamente informado acerca da probabilidade de transmissão da doença à descendência, da disponibilidade de reprodução assistida, com possibilidade de diagnóstico embrionário pré-implantatório e de diagnóstico pré-natal. Assim, torna-se importante a realização do estudo genético de biologia molecular a este doente, não para estabelecer o diagnóstico (já atingido pelos critérios clínicos), mas para o possível aconselhamento genético futuro.

Tal como a história natural destes doentes é muito variável, também o seu prognóstico e relativamente imprevisível. As principais causas de morte descritas são a doença neurológica, incluindo os tumores de células gigantes subependimários e o estado de mal epilético, a doença renal, incluindo o carcinoma renal, a hemorragia intra-angiomiolipoma e insuficiência renal.<sup>6</sup>

## CONCLUSÃO

Embora a expressão fenotípica da ET possa variar, o seu diagnóstico é clínico e deverá ser feito nos primeiros anos de vida. No entanto, continuam a existir



doentes em quem o diagnóstico é realizado tardiamente. A tendência progressiva da doença, com as consequentes implicações em termos de prognóstico, terapêutica, família e sociedade, tornam necessário o diagnóstico atempado, bem como a identificação e o tratamento das complicações associadas, visando a melhoria da qualidade de vida destes doentes.

### Agradecimentos

Dr. António Rodrigues Dias, Chefe de Serviço de Medicina Interna.

Serviço de Anatomia Patológica (Dr. Fernando Pardal; Dra. Ana Isabel Silva).

Serviço de Radiologia (Dr. Pina Vaz) e de Neurorradiologia (Dr. Manuel Ribeiro).

Dra. Isabel Tavares (Nefrologista). ■

### Bibliografia

1. Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 615:125.
2. Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int* 2000; 58:925.
3. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998; 13:624.
4. Northrup H, Wheless JW, Bertin TK, Lewis RA. Variability of expression in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1993; 30:41.
5. Rose VM, Au KS, Pollom G, et al. Germ-line mosaicism in tuberous sclerosis: how common? *Am J Hum Genet* 1999; 64:986.
6. Peter B, Crino, Katherine L, Nathanson, Elizabeth Petri Henske. The Tuberous Sclerosis Complex. *N Engl J Med* 2006; 355:1345-1356.
7. Al-Saleem T, Wessner LL, Scheithauer BW et al. Malignant tumors of the kidney, brain, and soft tissues in children and young adults with the tuberous sclerosis complex. *Cancer* 1998; 83:2208.
8. Badrinath R, Konety, Richard D, Williams. Renal Parenchymal Neoplasms. Emil A. Tanagho, Jack W. McAnich, Smith's General Urology, Lange, 2008:328-347.
9. Cook JA, Oliver K, Mueller RF, Sampson J. A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1996; 33: 480-484.
10. Webb DW, Kabala J, Osborne JP. A population study of renal disease in patients with tuberous sclerosis. *Br J Urol* 1994; 74: 151-154.
11. John J. Bissler, Francis X. McCormack, Lisa R. Young et al. Sirolimus for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis Complex or Lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:140-151.