

## ESCLEROSE TUBEROSA

- ☞ Cai bastante na prova de título.
- ☞ Conhecida como Epiloia ou Facomatose de Pringle-Bournerville. É uma síndrome neurocutânea de caráter autossômico dominante, com expressões clínicas variadas.
- ☞ Pode acometer vários órgãos cursando com hamartomas de forma imprevisível, com predileção pela pele e SNC.
- ☞ Grande variabilidade fenotípica, afeta 1 a cada 10.000 RN e a maioria dos pacientes são diagnosticados nos primeiros 15 meses de vida.
- ☞ Com novos estudos, tem aumentado a prevalência de 1 para 6.000. os 2 sexos são acometidos com frequência semelhante, mas os sintomas são mais prevalentes nas mulheres.
- ☞ Não há predileção por raça. Presença de convulsões – leva o diagnóstico da síndrome.
- ☞ As convulsões de início precoce estão muito vinculadas com o dx.
- ☞ Acometimento de pele e mucosas tbm auxilia no dx. Manifestações cutâneas características aparecem mais no estágio tardio.
- ☞ Complicações neurológicas e renais são a principal causa da mortalidade.
- ☞ Autossômica dominante de alta penetrância.
- ☞ Decorrente de mutações inativadoras dos genes supressores tumorais TSC1 e TSC2, localizados nos cromossomos 9q34 e 16p13.3, respectivamente.
- ☞ O gene TSC1 é responsável pela codificação da hamartina e o TSC2 da tuberina. E esse complexo é um importante inibidor do crescimento tumoral.
- ☞ A ausência deste desencadeia a perda da inibição sobre a proliferação e a migração celular.
  
- ☞ ETIOPATOGENIA
- ☞ Há várias mutações, deleções, inserções. Eventualmente não são identificadas.
- ☞ Formas familiares são decorrentes de mutações germinativas, embora 70% dos casos sejam mutação do TSC2.
- ☞ Mutações somáticas são responsáveis pelos quadros esporádicos da doença.
- ☞ Há diversidade fenotípica muito grande. Há tbm mosaicismos.
- ☞ Quando há alteração no TSC2, a patologia é mais grave do que no TSC1.
- ☞ Nos casos de transmissão familiar, a frequência é maior no gene TSC1 levando a doença leve ou moderada e pode não preencher todos os critérios da doença.
  
- ☞ CLÍNICA
- ☞ Hamartomas em vários órgãos. As manifestações cutâneas representam os achados mais frequentes, apesar de ter pacientes sem acometimento de pele. As manchas hipomelanóticas são as mais comuns em 90 a 98% dos pacientes e pode ser a única manifestação nas ccas.
- ☞ Maculas hipomelanóticas difusas que aparecem ao nascimento ou nos primeiros meses – tronco e membros e poupam a face. Aumentam de tamanho e número no decorrer da vida, sendo menos proeminentes nos adultos, ficando mais hiperpigmentadas e podendo desaparecer.

- ☞ Quando acomete o couro cabeludo pode causar poliose (mancha branca). Pode ter formato de folha, arredondada em uma extremidade, afilada em outra – **Ash-leaves – folha do Canadá.**
- Mancha em formato folha do Canadá.**
- ☞ O quadro clínico é muito variável.
- ☞ Maculas podem ser arredondadas em confete em 28% dos casos. Podendo ser múltiplas, acometimento simétrico dos membros, é frequentemente subdiagnosticada pq não usamos Wood no consultório.
- ☞ Maculas hipomelanóticas em confete.
- ☞ Em avaliação histológica das manchas acromicas, verifica-se numero normal de melanocitos. Há um menor tamanho e numero e melanização dos melanossomos.
- ☞ Podemos ter mancha café com leite, embora alguns estudos acreditam que seja a mesma prevalência da população normal.
- ☞ Pode ter ***angiofibroma*** – papulas normocromicas a violáceas, dependendo da maior proporção de tecido fibroso ou angiomatoso, respectivamente.
- ☞ Estão presentes em 80% das crianças acometidas com mais de 5 anos. Estes acometem, preferencialmente, os sulcos nasolabiais, região malar, mento, de forma bilateral e simétrica, poupando lábio superior. Quando ocorrem de forma unilateral, sugere-se a possibilidade de mosaicismo. Poupa fronte.
- ☞ **Angiofibromas de Pringle.**
- ☞ Pode ter aparecimento de eritema malar excessivo, previamente ao surgimento dos angiofibromas.
- ☞ **Placa de Shaqreen patch** – placa fibrotica normocromica a acastanhada, que surge por volta dos 3 anos, mas pode estar presente ao nascimento. Ocorre em região inferior do dorso e pode ter papulas múltiplas satélites. Parece placa de esclerodermia, mas ***não tem lilac-ring e tem papulas satélites ao redor.***
- ☞ A placa fibrosa frontal, apesar de não ser prevalente, é considerada patognomonica da esclerose tuberosa.
- ☞ Apresenta-se como placa unilateral, de aspecto fibrotico, podendo ser normo ou hiperchromica acastanhada, em região frontal.
- ☞ **Fibroma ungueal** – alteração mais tardia da esclerose tuberosa – ou **tumor de Koenen** – tumoracoes múltiplas, acometem principalmente mulheres nas unhas dos pés. São fibromas que nascem em toda borda da inserção da unha e são bastante característicos. Não é patognomônico, mas é comum e está muito relacionado. Geralmente esse tumor de Koenen é recorrente, operamos e ele volta a aparecer. Pode ter depressão longitudinal da unha que corresponde ao fibroma ou resquício do tumor. Pode ter regressão espontânea, mas geralmente tem que operar para retirar.
- ☞
- ☞ Cavidade oral não tem lesões específicas, mas é comum ter fibromas gengivais em 36% dos adultos, principalmente em gengiva anterior, sendo geralmente subdiagnosticado. Pode ter depressões do esmalte dentário (inespecífica). Manifestações renais – as mais comuns são angiomiolipomas em 93% dos casos, são bilaterais e assintomáticos. Eventualmente pode ter

hematuria e quando há doença renal policística concomitante esta relacionado a fator genético e pode levar a IRC.

- ☞ Ca renal aparecem de forma mais precoce, mas tem a mesma incidência do que a população geral.
- ☞ Há alteração pulmonar com substituição de tecido alveolar por numerosos cistos e proliferação de músculo liso, denominada de linfangioleiomiomatose (LAM).
- ☞ Não é tão frequente – 1 a 3%, sintomas são tosse, dispneia progressiva, hemoptise e pneumotorax.
- ☞ Alterações cardíacas – rabdomiomas na parede dos ventrículos, podendo dar cardiomegalia, sopros, alteração do fluxo sanguíneo, arritmias, hidropsia não imune e morte.
- ☞ Geralmente regredem sozinhos e a maioria é assintomática.
- ☞ Manifestações neurológicas – epilepsia, retardo cognitivo e autismo.
- ☞ As convulsões são rotineiras. Espasmo infantil considerado o subtipo mais diagnosticado no primeiro ano de vida.
- ☞ A epilepsia pode estar presente em até 90% dos casos. Seu início precoce está associado à sua refratariedade e ao retardo cognitivo mais severo.
- ☞ Exames de neuroimagem são alterados em 90 a 95% dos casos.
- ☞ **Alterações hepáticas** – angiomiolipomas hepáticos múltiplos geralmente.
- ☞ **Diagnostico** – inicialmente embasado em achados clínicos, principalmente em pacientes com convulsões e manchas hipomelanóticas.

#### ☞ CRITÉRIOS MAIORES

- ☞ Angiofibromas faciais ou placas frontais;
- ☞ Fibroma ungueal ou periungueal não traumático;
- ☞ Maculas hipomelanóticas (mais de 3 meses)
- ☞ Placa de Shagreen
- ☞ Múltiplos hamartomas nodulares da retina
- ☞ Tuberosidade cortical.
- ☞ Astrocitoma subependimário de células gigantes – rabdomioma cardíaco (único ou múltiplo), linfangioleiomiomatose pulmonar, angiomiolipoma renal.

#### ☞ CRITÉRIOS MENORES

- ☞ Cavitações puntiformes múltiplas no esmalte dentário,
- ☞ Pólipos hamartomatosos renais.
- ☞ Cistos ósseos,
- ☞ Linhas de migração radial na substância branca cerebral,
- ☞ Fibromas gengivais
- ☞ Hamartomas extrarenais
- ☞ Mancha acromica na retina
- ☞ Maculhas hipomelanóticas em confete.

- ☞ Cistos renais múltiplos – **diagnostico definitivo** – dois maiores ou um critério maior e dois menores. Diagnostico provável, um critério maior e um critério menor. **Diagnostico possível** – um critério maior ou dois ou mais critérios menores.
- ☞ **Saber fibromas gengivais, manchas na retina, maculas amelanóticas em lesão.**
- ☞ A busca ativa por familiares não diagnosticados é interessante. Um paciente portador de ET tem 50% de chance de ter filho afetado pela doença, e a chance de um casal sadio que teve filho com ET, ter outro filho tbm é acometido em 2%.
- ☞ Geralmente fazemos TC crânio e US renal, além do exame dermatológico. Avaliação genética não é indicação de rotina.
- ☞ **Tratamento** - abordagem dos sintomas provocados pelos hamartomas e em medidas profiláticas para evitar a perda da função do órgão acometido. Por se tratar de doença sistêmica, o acompanhamento é multidisciplinar. É o mandatório.
- ☞ Angiofibromas podem ser removidos com dermoabrasão, ECT, laserterapia com argon, excisão.
- ☞ Fibromas ungueais – excisar cirurgicamente ou ECT ou tratar com laser. A recorrência é bastante frequente.
- ☞ Epilepsia – anticonvulsivantes.
- ☞ E verificamos vários estudos de tratamento que viam inibir a via Mtor –principalmente a rapamicina que tem ação imunossupressora e antiproliferativa.
- ☞ Sinônimo é ***SIROLIMO***.