

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 supressões 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 mosaicismo.
- ☉ 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.

- ☉ CLINICA
- ☉ 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 Shagreen 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 patognomica da esclerose tuberosa.
- ⊗ Apresenta-se como placa unilateral, de aspecto fibrotico, podendo ser normo ou hipercromica 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 patognomonic, mas é comum e esta muito relacionado. Geralmente esse tumor de Koenen é recorrente, operamos e ele volta a apreecer. Pode ter depressão longitudinal da unha que correponde 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 assintomaticos. 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 ate 90% dos casos. Seu inicio precoce esta 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, prinicipalmente em pacientes com convulsões e manchas hipomelanoticas.

☉ CRITERIOS MAIORES

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

☉ CRITERIOS MENORES

- ☉ Cavitações puntiformes múltiplas no esmalte dentário,
- ☉ Pólipos hamartomatosos renais.
- ☉ Cistos ósseos,
- ☉ Linhas de migração radial na substancia branca cerebral,
- ☉ Fibromas gengivais
- ☉ Hamartomas extrarenais
- ☉ Mancha acromica na retina
- ☉ Maculhas hipomelanoticas 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 visam inibir a via Mtor –principalmente a rapamicina que tem ação imunossupressora e antiproliferativa.
- Ⓢ Sinônimo é **SIROLIMO**.