

Casos Clínicos

Esclerose Tuberosa

A propósito de um caso clínico

P. Gomes¹, J. Rebola², R. Carneiro², J. Lencastre², J. Silva², E. Silva²,
J. Vilhena-Ayres²

¹ Serviço de Urologia do Hospital Distrital de Faro

² Serviço de Urologia do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa

Resumo

A Esclerose Tuberosa (ET) é uma doença genética rara, multisistémica, caracterizada pelo crescimento de tumores benignos em vários órgãos como no cérebro, rim, coração, olhos, pulmão e pele.

Os autores apresentam um caso clínico de ET e fazem uma revisão da fisiopatologia, epidemiologia, quadro clínico, diagnóstico, terapêutica e prognóstico da doença.

Palavras-chave: esclerose tuberosa, angiomiolipoma, quistos renais

Summary

Tuberous Sclerosis is a rare genetic disease characterized by the growing of benign tumours in multiple organs such as the brain, kidney, heart, eyes, lung and skin.

The authors report a case of tuberous sclerosis and review the physiopathology, epidemiology, diagnose, treatment and prognosis of the disease.

Caso Clínico

Apresentamos um caso clínico de uma doente do sexo feminino com 17 anos de idade.

Aos 7 meses de idade foi-lhe diagnosticada esclerose tuberosa após realização de RMN cerebral para o estudo de crises convulsivas de repetição e de ecografia renal onde foram detectados rins poliquisticos.

Iniciou seguimento na consulta de pediatria especializada em neurologia e nefrologia. Na nefrologia pediátrica realizou de forma periódica doseamento de ureia e creatinina, medição dos valores tensionais, realização de ecografia renal e cintigrafia renal. Durante o seguimento não ocorreram alterações clínicas, analíticas nem imagiológicas até Outubro de 2006. Nessa altura foi detec-

tada na ecografia renal massa pararenal esquerda. O Tac Abdominal realizado para melhor caracterização da massa evidenciava: "rins de dimensões aumentadas com múltiplas formações quísticas bilateralmente num aspecto compatível com doença poliquistica renal. No espaço pararenal anterior esquerdo formação lipomatosa de limites bem definidos, com maior diâmetro de 15 cm e vascularizada" (Figura 1)

A doente é enviada à consulta de Urologia. Tendo em conta o diagnóstico de Esclerose Tuberosa a doente foi submetida a tumorectomia da massa para-renal esquerda por incisão de lombotomia esquerda. O exame anatomopatológico revelou peça operatória com 15 cm de maior eixo, bosselada e bem delimitada com cápsula fina e cuja superfície de secção tem o aspecto habitual de

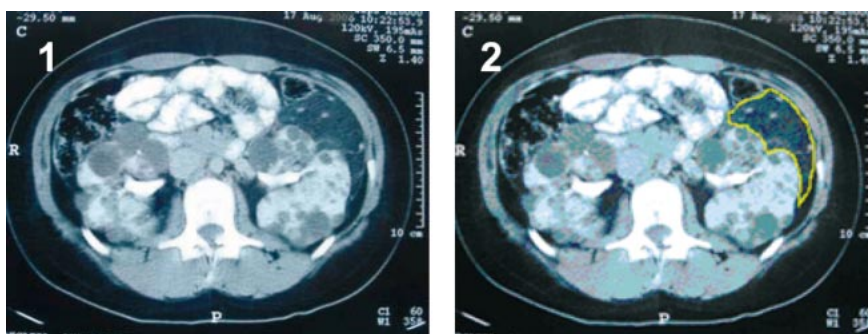


Figura 1 – 1: Massa pararenal esquerda; 2: Massa pararenal esquerda realçada com contorno amarelo

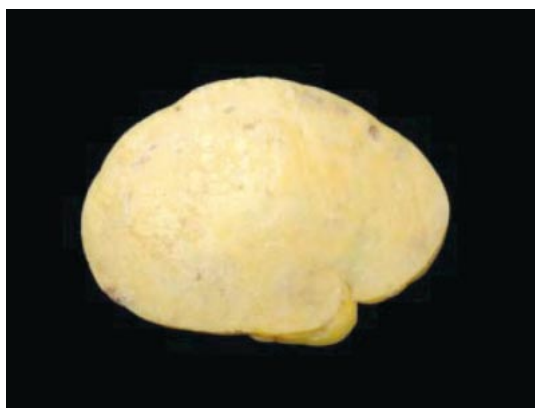


Figura 2 – Imagem macroscópica

tecido adiposo (Figura 2). Microscopicamente verifica-se na ampliação x40 e x100 com HE um padrão de tumor com predomínio de componente adiposo e estruturas vasculares anómalas de onde irradiam células fusiformes com citoplasma eosinófilo (Figura 3: 1 e 2)

apresentação típica de angiomiolipoma. O diagnóstico foi confirmado utilizando a imuno-expressão de HMB 45 e de actina pelo tumor tendo a resposta sido positivo para estes reagentes (Figura 3: 3 e 4).

Após a cirurgia a função renal mantém-se estável encontrando-se a doente em seguimento pela nefrologia pediátrica.

Discussão

A ET foi descrita pela primeira vez por Von Recklinghausen em 1862. A sua designação deriva do Latim *tuber* (tumor) e do Grego *scleros* (duro).

É causada por mutações no gene-ET1 ou gene-ET2. O gene-ET1 localizado no cromossoma 9 é responsável pela produção da proteína hamartina (1). O gene-ET2 localiza-se no cromossoma 16 e é responsável pela produção da proteína tuberina (2). Estas proteínas são su-

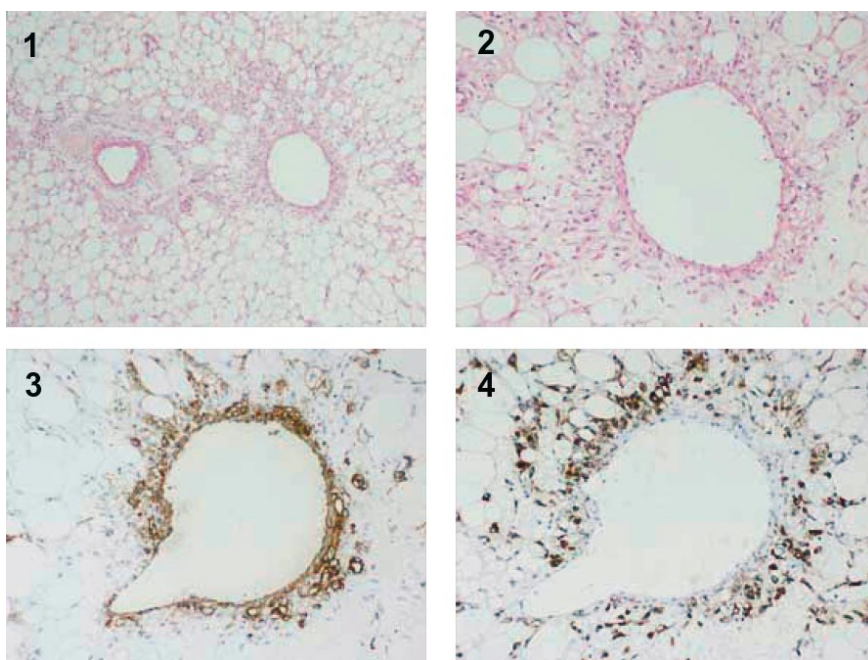


Figura 3 – 1: Ampliação x40; 2: Ampliação x100; 3: Corado com Actina; 4: Antígeno HMB 45

pressores da divisão celular pelo que a mutação no gene ET1 ou ET2 determina uma perda do controle da divisão celular e predispõe à formação de tumores.

A maioria dos casos são esporádicos com mutações espontâneas do gene ET ou ET2. No entanto um terço é herdado de forma autossómica dominante com uma penetrância de 100%.

A prevalência é de 8 a 9 casos por cada 100 000, atingindo todas as raças e sexos (3). Na maioria dos doentes o diagnóstico é estabelecido entre os 2 e 6 anos de vida.

A ET pode atingir qualquer órgão no entanto são mais frequentemente atingidos o rim, cérebro, coração, pulmão e pele (4). Os sinais e sintomas dependem do órgão atingido e podem ter vários níveis de gravidade.

As alterações no aparelho urinário como Angiomiolipomas e quistos renais ocorrem em 80 % dos doentes com ET (5,6).

Os Angiomiolipomas são as lesões mais frequentemente encontradas no doente com ET. Têm distribuição bilateral e podem ser múltiplos. São benignos e maioritariamente assintomáticos. No entanto podem produzir sintomas particularmente os de maiores dimensões sendo o sintoma mais frequentemente associado a estas lesões a dor lombar. Em situações de crescimento excessivo, acima de 3,5 cm de maior diâmetro, os doentes têm um risco importante de hemorragia espontânea ou com mínimo traumatismo do Angiomiolipoma.

Os quistos renais são habitualmente pequenos e em pequeno número. Em 2 % dos doentes os quistos ocorrem em grande número num padrão semelhante à Doença Poliquística Renal (DPR). A vizinhança entre o gene-ET2 e o gene da DPR pode explicar que em situações de mutações mais amplas possa ocorrer este padrão de múltiplos quistos renais por comprometimento concomitante do gene da DPR (7). Habitualmente não causam sintomas no entanto podem associar-se a dor e infecções.

Pode verificar-se HTA e insuficiência renal em 1 % dos doentes por progressiva substituição do parênquima renal pelos Angiomiolipomas ou pela presença de múltiplos quistos.

Raramente verifica-se Carcinoma de Células Renais e Oncocitomas.

A avaliação e monitorização dos problemas renais associados à ET incluem: medição e tratamento de alterações da tensão arterial com prevenção das suas consequências; análises com avaliação da hemoglobina para diagnóstico de possível anemia e doseamento da ureia e creatinina para caracterização da função renal; análise urinária para o diagnóstico de infecção urinária e

presença de hematúria e proteinúria; avaliação imagiológica com realização de ecografia renal. Este é o exame de eleição para avaliação e monitorização das lesões renais, no entanto na presença de Angiomiolipomas atípicos ou quistos complexos deve-se complementar a avaliação com TAC ou RMN para melhor caracterização das alterações. Em situações onde as lesões são extensas com comprometimento do parênquima renal ou quando as alterações dos valores da creatinina e ureia o justificam deve realizar-se renograma para quantificação da função renal.

As alterações neurológicas da ET incluem a presença de 3 tipos de tumores cerebrais: nódulos tuberosos, nódulos subependimários e tumores de células gigantes (Astrocitomas) (8). Os nódulos tuberosos têm localização preferencial no córtex e os nódulos subependimários localizam-se ao nível da parede dos ventrículos. Raramente ocorrem na medula ou cerebelo. A presença e o número destes tumores parecem correlacionar-se com a gravidade da situação clínica.

Em 80 a 90 % dos doentes existe epilepsia. Pode verificar-se atraso mental e distúrbios do desenvolvimento. Outras características que se podem verificar são a esquizofrenia, comportamento autista e hiperactividade.

Nestes doentes é essencial a avaliação imagiológica do sistema nervoso central. Deve realizar-se TAC ou RMN não apenas nos indivíduos com suspeita de diagnóstico mas também naqueles onde o diagnóstico é óbvio. Esta avaliação é ainda importante para monitorização da evolução das lesões detectadas.

Nos doentes com epilepsia é necessário a realização de electroencefalográfica. Os testes de neurodesenvolvimento podem ser úteis nas mais variadas repercussões neurológicas da ET como atraso mental, dificuldades de aprendizagem, autismo e deficit de atenção. Devem ser realizados na idade escolar e periodicamente.

As manifestações pulmonares nos doentes com ET resultam da substituição progressiva do parênquima pulmonar por múltiplos quistos num processo semelhante ao que ocorre na Linfangiomatose. Estas alterações são quase exclusivas do sexo feminino. São progressivas e podem determinar sintomas respiratórios mais ou menos graves. Nos casos sintomáticos está indicada a realização de espirometria, RX tórax e TAC torácico.

No coração verifica-se a presença de rabiomiomas em cerca de 50 % dos doentes. A incidência destes tumores é no recém-nascido 90 % e no adulto 20 %, o que significa que após o nascimento ocorre uma regressão do tumor ou o tumor mantém-se com a mesma

dimensão à medida que o coração cresce. Os problemas associados aos rabdomiomas ocorrem durante a gestação ou no 1º ano de vida e resultam de obstrução mecânica do fluxo de sangue e de arritmias pelas alterações no sistema de condução cardíaca.

Os doentes devem ser avaliados com ecocardiograma particularmente os recém nascidos com sintomas. O electrocardiograma também pode ser decisivo pela possibilidade de detectar arritmias, a mais frequentes das quais é o Síndrome de Wolff-Parkinson-White.

As lesões dermatológicas verificam-se em 96 % dos doentes e são características fundamentais para o diagnóstico. A maioria não causa problemas para o doente. No entanto por vezes determinam preocupações de carácter estético com necessidade de intervenção terapêutica.

Quadro 1 – Critérios de Diagnóstico da Esclerose Tuberosa

Major

Angiofibromas faciais
 Fibromas não traumáticos ungueais ou periungueais
 Máculas hipomelanocíticas
 Placas cutâneas
 Hamartomas nodulares múltiplos da retina
 Tuberosidades Corticais
 Nódulo subependimal
 Astrocitoma de células gigantes subependimal
 Rabdomioma cardíaco, único ou múltiplo
 Linfangiomatose pulmonar
 Angiomiolipoma renal

Minor

Manchas no esmalte dentário, múltiplas
 Pólipos hamartomatosos rectais
 Quistos ósseos
 Linhas de migração radiais na substância branca
 Fibromas gengivais
 Hamartoma não renal (fígado, baço e outros órgãos)
 Mancha acrómica na retina
 Lesões na pele tipo confeti
 Quistos renais múltiplos

As alterações cutâneas mais frequentes incluem: Angiofibromas faciais – pequenas manchas avermelhadas no nariz e região malar com distribuição em borboleta com aspecto semelhante ao acne que podem ser removidas por dermoabrasão; Fibromas ungueais e subungueais – lesões com crescimento peri e subungueal que podem ser removidas no caso de crescimento excessivo ou hemorragia; Máculas hipomelanocíticas –

manchas esbranquiçadas na pele com distribuição aleatória em todo o corpo que resultam da falta local do pigmento melanina e que podem ser melhor diagnosticadas com luz ultravioleta (lâmpada de Wood); Placas cutâneas – áreas de pele espessada com aspecto de casca de laranja localizadas particularmente na região cervical posterior e lombar (9). Podem ocorrer outras lesões cutâneas não específicas da ET mas que no conjunto podem auxiliar no diagnóstico.

A avaliação detalhada e precisa da pele e mucosas é fundamental para o diagnóstico. Eventualmente pode ser necessário recorrer à luz ultravioleta para evidenciar algumas das lesões cutâneas.

As alterações oftalmológicas que ocorrem caracterizam-se por lesões na retina designadas de hamartomas astrocíticos detectados no exame oftalmológico com fundoscopia.

Outras lesões menos frequentemente encontradas incluem: tumores gastro-intestinais como pólipos hamartomatosos no recto e hamartomas hepáticos; lesões ósseas com formação de quistos e áreas de neoformação óssea.

O diagnóstico pode ser estabelecido através da detecção dos vários critérios de diagnóstico de ET (Quadro 1) (10). Considera-se ET definitiva na presença de dois critérios major ou um major e dois minor. ET é provável na presença de um critério major e um minor. A ET é possível quando é detectado apenas um critério major ou dois ou mais critérios minor.

Não existem testes genéticos simples e não estão disponíveis marcadores bioquímicos. No entanto quando existe um diagnóstico clínico a mutação genética pode ser detectada apesar de ser um procedimento moroso e com possibilidade de falha em 15 % dos casos.

Não existe cura para a ET, no entanto existem um conjunto de soluções para o tratamento dos sintomas da doença.

Nos Angiomiolipomas as indicações terapêuticas dependem do tamanho dos tumores, aparecimento de sintomas ou complicações como hemorragia espontânea, crescimento activo tumoral, a reserva funcional renal e a presença de dúvida com tumores malignos (Figura 4).

Os Angiomiolipomas maiores de 4 cm têm indicação cirúrgica. Os com dimensão inferior a 4 cm devem ser monitorizados imagiológicamente. No caso de durante o seguimento produzirem sintomas ou existir evidência de crescimento activo do tumor deve realizar-se cirurgia.

No tratamento cirúrgico é fundamental a preservação da função renal (11,12). As cirurgias a realizar inclu-

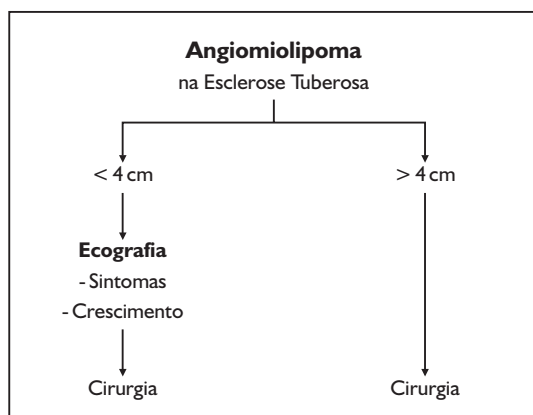


Figura 4

em a tumorectomia, nefrectomia parcial e a nefrectomia total. A maior preservação de tecido renal é obtida com a enucleação do tumor. A nefrectomia total raramente tem indicação. Apenas se justifica em situações hemorragia tumoral incontrolável com potencial risco de vida para o doente, nos tumores centrais ou quando existe o diagnóstico de carcinoma renal nesse rim. Pode-se ainda considerar a realização de embolização arterial selectiva para tratamento primário mas também para tratamento agudo de hemorragia. Apesar de ser uma técnica minimamente invasiva pode associar-se a uma maior perda da função renal para além se associar a complicações e raramente ser eficaz quando utilizada isoladamente. A crioterapia do rim é outra opção minimamente invasiva para a terapêutica destes tumores.

Existem depois várias modalidades terapêuticas dependendo do tipo de lesões encontradas. Os doentes com epilepsia devem realizar drogas anti-epilépticas. Alguns tumores cerebrais têm indicação cirúrgica. Podem ser realizadas na consulta de desenvolvimento programas de acompanhamento e terapia escolar e ocupacional. E nas lesões da pele pode-se realizar cirurgia.

Encontra-se actualmente em desenvolvimento a utilização de drogas como a Rapamicina (13). A experiência inicial tem sido positiva no entanto são necessários mais estudos para se tornar uma terapia standard.

O prognóstico é variável e dependente da gravidade dos sintomas. Os doentes com sintomas graves têm compromissos de vários órgãos e a sua esperança de vida é curta. Nas formas da doença ligeira a moderada em que é possível tratamento adequado a esperança de vida é normal (14). As principais causas de morte in-

cluem: doença renal por complicações dos múltiplos Angiomiolipomas e quistos renais, e insuficiência renal; tumores cerebrais múltiplos ou de grandes dimensões; status epiléptico; e linfangiomatose pulmonar.

Bibliografia

1. Rendtorff ND, et al (2005). Analysis of 65 tuberous sclerosis complex (TSC) patients by TSC2 DGGE, TSC1/TSC2 MLPA, and TSC1 long-range PCR sequencing, and report of 28 novel mutations. *Human Mutation* 2005; 26 (4): 374-83.
2. van Slegtenhorst M, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997; 277 (5327): 805-8.
3. O'Callaghan F. Tuberous sclerosis. *BMJ* 1999; 318 (7190): 1019-20.
4. Tuberous Sclerosis Association: Clinical guidelines for the care of patients with Tuberous Sclerosis Complex. Available at: <http://www.tuberous-sclerosis.org>. Birmingham, England; April, 2002.
5. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney International* 2006; 70 (10): 1777-82.
6. Stillwell TJ, Gomez MR, Kelalis PP. Renal lesion in tuberous sclerosis. *J Urol* 1987; 138: 477-81.
7. Brook-Carter PT, et al. Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease - a contiguous gene syndrome. *Nature Genetics* 1994; 8 (4): 328-32.
8. Ridler K, et al. Standardized whole brain mapping of tubers and subependymal nodules in tuberous sclerosis complex. *Journal of Child Neurology* 2004; 19 (9): 658-665.
9. Greenwald MJ, Paller AS. Ocular and dermatologic manifestation of neurocutaneous syndromes. *Dermatol Clin* 1992; 10 (3): 623-39.
10. Crino P, Nathanson K, Henske E (2006). "The Tuberous Sclerosis Complex.". *New England Journal of Medicine* 355 (13): 1345-56
11. Fazeli S, Novic AC. Nephron sparing surgery for renal angiomyolipoma. *Urology* 1998; 52 (4): 577-83.
12. Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, et al. The natural history of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1993; 150: 1782-86.
13. Yates JR. Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet.* 2006; 14 (10): 1065-73.
14. Shepherd C, Gomez M, Lie J, Crowson C. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991; 66 (8): 792-6.