

# BMJ Best Practice

## Complexo da esclerose tuberosa

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	18
Critérios de diagnóstico	19
<b>Tratamento</b>	<b>21</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	21
Visão geral do tratamento	25
Opções de tratamento	28
<b>Acompanhamento</b>	<b>38</b>
Recomendações	38
Complicações	39
Prognóstico	40
<b>Diretrizes</b>	<b>41</b>
Diretrizes de diagnóstico	41
<b>Recursos online</b>	<b>42</b>
<b>Nível de evidência</b>	<b>43</b>
<b>Referências</b>	<b>44</b>
<b>Imagens</b>	<b>49</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>64</b>

## Resumo

- ◇ Um distúrbio autossômico dominante, neurocutâneo e multissistêmico caracterizado por hiperplasia celular, displasia tecidual e hamartomas em múltiplos órgãos.
- ◇ As principais características neurocutâneas reconhecidas incluem nódulos dentários, máculas hipopigmentadas (máculas hipomelanóticas [em formato de folha]), angiofibromas faciais e fibromas ungueais.
- ◇ Os quadros clínicos mais frequentemente identificados são epilepsia (espasmos infantis), autismo e comprometimento cognitivo e rabdomiomas cardíacos neonatais.
- ◇ Rabdomiomas cardíacos regredem na primeira infância e geralmente são assintomáticos, enquanto os angiomiolipomas renais e astrocitomas de células gigantes progridem na adolescência e fase adulta. As complicações renais são secundárias apenas a complicações do sistema nervoso central como uma causa de morbidade significativa.
- ◇ A linfangioleiomiomatose do pulmão associada à esclerose tuberosa é peculiar por ser identificada somente nas mulheres e surge de metástases de angiomiolipomas renais.

## Definição

Complexo da esclerose tuberosa (CET) é um distúrbio autossômico dominante, neurocutâneo e multissistêmico caracterizado por hiperplasia celular, displasia tecidual e hamartomas em múltiplos órgãos.[1] [2] A doença tem 2 loci genéticos: TSC1, encontrado no cromossomo 9q34; e TSC2, no cromossomo 16p13.[2] [3] [4] O fenótipo clínico pode ser resultante de uma mutação em qualquer um desses genes.[5] [6] [7]

## Epidemiologia

O complexo da esclerose tuberosa (CET) pode ser identificado em todos os grupos étnicos e é igualmente identificado em ambos os sexos. Estudos populacionais estimaram a prevalência de 1 em 6000 a 9000 pessoas. Embora o CET seja uma doença hereditária autossômica dominante, até 65% a 75% das pessoas afetadas com CET apresentaram mutações espontâneas como a causa genética subjacente. Estima-se que 40,000 norte-americanos e pelo menos 2 milhões de pessoas em todo o mundo estejam afetadas pelo CET.[2]

## Etiologia

Existem 2 loci genéticos reconhecidos que produzem o complexo da esclerose tuberosa (CET): o gene TSC1, encontrado no cromossomo 9q34; e o gene TSC2, encontrado no cromossomo 16p13.[2] [3] [4] A maioria dos pacientes afetados possui mutações no gene TSC2 (80% a 90%); entretanto, cada locus genético pode produzir a mesma expressão fenotípica com variação individual.[5] [6] [7] Essa heterogeneidade genética é ainda mais complicada pela expressividade variável, uma vez que membros da família que herdam a mesma mutação genética podem expressar uma extrema divergência de sinais e sintomas.[7]

Foram relatadas >500 diferentes mutações no Tuberous Sclerosis Complex Variation Database (Banco de dados da variação do complexo da esclerose tuberosa), que inclui pequenas mutações, pequenas e grandes deleções e rearranjos para ambos os genes.[7] A maioria das mutações em TSC2 envolve mutações de sentido incorreto (25% a 32%) e grandes deleções/rearranjos (12% a 17%), ao passo que o gene TSC1 carrega uma maioria de pequenas mutações sem sentido ou de deslocamentos do quadro de leitura que causam truncamento de proteínas.[5] [6] [7] Todos os estudos até o presente relatam o TSC2 como sendo bem mais comum, tanto na forma esporádica (cerca de 75%) quanto na familiar (cerca de 65%), com uma proporção de TSC2:TSC1 de quase 2:1 em pacientes familiares e de 3.5:1 em pacientes espontâneos.

Constatou-se que a mutação no gene TSC2 produz manifestações clínicas mais graves. Pessoas que carregam essa mutação genética tendem a apresentar mais máculas hipomelanóticas e incapacidades de aprendizagem, e pacientes do sexo masculino demonstram com mais frequência sintomas neurológicos e oculares, cistos renais e fibromas ungueais.[7]

## Fisiopatologia

O complexo da esclerose tuberosa (CET) é um distúrbio autossômico dominante caracterizado por hiperplasia celular, displasia tecidual e hamartomas em múltiplos órgãos.[1] [2] Hamartomas são malformações orgânicas focais que acarretam desenvolvimento e função orgânicos imperfeitos.[1] [2] Eles

são compostos de misturas ou proporções anormais de elementos celulares tipicamente encontrados no interior do tecido que está sendo examinado, mas esses elementos são hipertrofiados, encontrados em quantidades excessivas e em disposições desorganizadas.[1] [2] O gene TSC1 codifica o produto da proteína hamartina e o gene TSC2 codifica o produto da proteína tuberina. Essas proteínas formam um complexo hamartina-tuberina no interior da célula, que funciona como uma molécula reguladora negativa de células, interagindo por meio de várias vias de sinalização celular intermediárias.[2] [8] [9] O complexo hamartina-tuberina funciona como um supressor tumoral através de sua função ampliada ativadora da GTPase, promovendo, portanto, a conversão da GTPase conhecida como Rheb (homóloga de Ras enriquecida no cérebro) em um estado inativo ligado à guanosina difosfato (GDP). Quando a Rheb está no estado ativo ligada à guanosina trifosfato (GTP), ela aumenta a atividade do mTOR (alvo mecanístico da rapamicina) complexo 1 (mTORC1). Quando o mTOR está ativo, promove o crescimento celular.

Por conta da ausência ou anormalidade do complexo hamartina-tuberina, a cascata de sinais intermediários se torna desregulada, o que permite que a célula individual funcione de forma autônoma. Também existe um papel para esse complexo em:[8] [9]

- Tradução de proteínas, pela modulação da fosforilação da proteína ribossomal p70 S6 quinase 1 através da supressão da atividade da quinase do mTOR
- Adesão e migração celulares e circulação de proteínas nas células através de sua interação com a família de proteínas ERM (ezrina, radixin e moesina)
- Controle da proliferação celular através da interação com a MAP (proteína ativada por mitógeno) quinase.

É através da melhora dessas vias de sinalização imperfeitas que o tratamento para os defeitos celulares induzidos pelas anormalidade moleculares do CET será realizado. O foco atual desses esforços de tratamento é a molécula de mTOR usando sirolimo e outros inibidores de mTOR.[10]

## Classificação

### Não há classificações formais

Entre os pacientes com complexo da esclerose tuberosa (CET), frequentemente não existem características claras de diferenciação baseadas na mutação genética (TSC1 vs. TSC2) ou fenótipo de herança (familiar vs. não familiar). Entretanto, constatou-se que a mutação no gene TSC2 produz manifestações clínicas mais graves. Pessoas que carregam essa mutação genética tendem a apresentar mais máculas hipomelanóticas e incapacidades de aprendizagem, e pacientes do sexo masculino demonstram com mais frequência sintomas neurológicos e oculares, cistos renais e fibromas ungueais.[7]

## Prevenção primária

A prevenção primária do complexo da esclerose tuberosa (CET) se baseia no reconhecimento do padrão de herança genética nas famílias afetadas. O aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal podem permitir o planeamento familiar. No entanto, a expressão clínica do distúrbio nas pessoas afetadas não pode ser prevista, mesmo com o conhecimento do diagnóstico genético preciso.

## Rastreamento

Os pais de uma criança com complexo da esclerose tuberosa (CET) também devem ser avaliados com relação à doença. Irmãos assintomáticos devem ser avaliados se os pais não estiverem disponíveis ou se existir a possibilidade de um dos pais ser afetado pelo CET.[25]

A ultrassonografia pré-natal entre a 18ª e a 20ª semana pode identificar anomalias estruturais primárias em aproximadamente 60% das pacientes avaliadas e pode incluir rabdomiomas cardíacos fetais, doença renal policística ou lesões no sistema nervoso central semelhantes às observadas no CET.[26] Quando uma anomalia estrutural do feto é identificada, sugere-se o encaminhamento a uma unidade terciária de ultrassonografia. Pode ser indicada avaliação adicional do feto e dos pais para ajudar a identificar CET subjacente.[27]

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Gêmeos fraternos adotados com seis meses de idade se apresentam ao pediatra para a primeira consulta médica. Não há história familiar disponível. As crianças são saudáveis e o gêmeo A aparentemente tem desenvolvimento normal, ao passo que o gêmeo B não emite tantos sons, visualmente é menos interativo, não consegue se sentar e apresenta sobressaltos frequentes. Os exames físicos são normais; entretanto, ambos têm várias máculas hipopigmentadas. Em um exame cuidadoso com a lâmpada de Wood, é encontrada 1 grande mácula (3 cm) e 4 menores (<1.5 cm) na pele de cada criança. O exame oftalmológico revela 2 pequenos hamartomas retinianos no gêmeo B. Uma tomografia computadorizada (TC) cranioencefálica dos bebês identifica nódulos subependimários calcificados e uma ressonância nuclear magnética (RNM) mostra, além desses nódulos, vários túberos corticais. Um eletroencefalograma (EEG) é normal para o gêmeo A, mas é gravemente anormal para o gêmeo B, demonstrando hirsarritmia com espasmos infantis concomitantes. Os bebês apresentam ecocardiografia e ultrassonografia renal normais. Eles têm um diagnóstico definitivo de complexo da esclerose tuberosa (CET).

### Caso clínico #2

Uma mulher saudável de 28 anos de idade se apresenta para uma ultrassonografia de rotina aos 6 meses de gestação. A ultrassonografia identifica uma massa cardíaca no feto. Ela se submete posteriormente a uma RNM fetal, que revela 2 massas cardíacas no interior do septo ventricular, sem obstruir o fluxo cardíaco. O bebê nasceu a termo, sem complicações perinatais. As massas cardíacas permanecem assintomáticas e o eletrocardiograma (ECG) é normal. Não há máculas hipomelanóticas. O bebê se submete a uma RNM, que identifica nódulos periventriculares e túberos corticais. O exame oftalmológico é normal, da mesma forma que uma ultrassonografia renal subsequente. É feito um diagnóstico definitivo de CET. A mãe é examinada e constata-se que ela apresenta angiofibromas faciais, não possui máculas hipomelanóticas e o exame oftalmológico é normal. A RNM cranioencefálica subsequente é normal, mas ela apresenta diversos angiomiolipomas renais bilaterais e recebe o diagnóstico definitivo de CET. Nenhum outro membro da família da mãe apresenta sintomas ou sinais de CET.

### Outras apresentações

O complexo da esclerose tuberosa (CET) pode se apresentar em pessoas que ignoram o fato de possuírem o gene da doença. Na primeira infância, pode ser feito um diagnóstico de doença renal policística (adulta) autossômica dominante (DRPAD) com base em massas abdominais/no flanco bilaterais, palpáveis no exame físico e identificadas por exames de imagem renais, como ultrassonografia. Essas massas são grandes cistos múltiplos, com uma pequena parte do parênquima renal permanecendo normal. A DRPAD pode ser parte de uma grande síndrome de deleção genética contígua identificada em 3% a 5% dos pacientes com CET, pois o gene da DRPAD é adjacente e contínuo com o gene TSC2 (1 dos 2 loci genéticos reconhecidos que produzem CET). De maneira semelhante, nas crianças, uma avaliação inicial para atrasos no desenvolvimento e/ou autismo pode revelar máculas hipomelanóticas, o que deve imediatamente suscitar investigações adicionais e um diagnóstico definitivo de CET. A incidência de comprometimento cognitivo em pacientes com CET é de



cerca de 30% a 40%, e até 25% apresentam autismo. Quando pessoas com CET e comprometimento cognitivo são examinadas quanto à presença de transtornos do espectro autista, a incidência aumenta para mais de 60%. Até mesmo apresentações menos usuais do CET ocorrem, incluindo pneumotórax espontâneo em mulheres jovens com linfangioleiomiomatose pulmonar não reconhecida anteriormente. Ocasionalmente, os pacientes podem se submeter a exames cerebrais por imagem e os nódulos subependimários calcificados característicos serão achados incidentais, levando ao diagnóstico de CET na ausência de epilepsia.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico de complexo da esclerose tuberosa (CET) é tipicamente feito por exame clínico e é suportado por exames de neuroimagem e outras investigações (ecocardiografia, ultrassonografia renal, oftalmoscopia sob midríase, teste genético etc.). Essas investigações adicionais são usadas para confirmar o diagnóstico, determinar a extensão da doença e avaliar o comprometimento dos órgãos e para esclarecer os riscos de recorrência parental ao longo do tempo.

### História

Não existem sintomas específicos para CET. Entretanto, existem várias apresentações comuns que devem incitar a consideração de CET e investigações adicionais.[1] [2] Quando qualquer um dos seguintes elementos da história médica existir, é preciso fazer uma consideração cuidadosa quanto à presença de CET subjacente.

Em primeiro lugar, a identificação de um membro da família com CET. Se o familiar for um parente de primeiro grau (ou seja, um dos pais) existe uma probabilidade de 50% de que o paciente que está sendo avaliado tenha a doença. Esse risco de 50% permanece quando vários irmãos são afetados, assumindo que um dos pais tem a doença sem saber ou que existe mosaicismismo gonadal em um dos pais. Essa é uma doença pela qual os únicos órgãos afetados pela mutação do complexo da esclerose tuberosa (CET) são as gônadas e seus gametas afetados, permitindo, portanto, o potencial para a existência de múltiplos filhos afetados de um pai ou mãe normal e não afetado. Estima-se que o risco seja <2% para todos os pais com um filho afetado.

Outros fatores históricos incluem:

- Múltiplas máculas hipomelanóticas com epilepsia ou autismo concomitante  
[Fig-1]
- Espasmos infantis
- Rabdomioma(s) cardíaco(s)  
[Fig-2]
- Doença renal policística  
[Fig-3]
- Angiomiolipoma(s) renal(is)  
[Fig-4]
- Linfangioleiomiomatose pulmonar  
[Fig-5]
- Nódulos subependimários calcificados cerebrais  
[Fig-6]



[Fig-7]

ou astrocitoma(s) de células gigantes

[Fig-8]

[Fig-9]

- Facial

[Fig-10]

e/ou fibromas ungueais e periungueais

[Fig-11]

- Hamartoma(s) retiniano(s)

[Fig-12]

- Marca(s) de Shagreen (nevo do tecido conjuntivo)

[Fig-1]

- Inúmeros nódulos no esmalte dentário
- Múltiplos pólipos hamartomatosos intestinais
- Comprometimento cognitivo
- Placa(s) na testa

[Fig-13]

- Problemas comportamentais.

## Exame

Para se fazer um diagnóstico definitivo, deve ser realizado um exame físico cuidadoso para determinar se quaisquer achados diagnósticos importantes estão presentes:

O exame cutâneo sob a lâmpada de Wood (luz negra ou ultravioleta [UV]) pode permitir a identificação de máculas hipomelanóticas não visíveis por outros meios.[1] [2]

Uma inspeção similar quanto à existência de fibromas ungueais, nódulos dentários e marcas de Shagreen precisa ser realizada.

Uma fundoscopia sob midríase para identificar hamartomas retinianos será necessário.

## Investigações adicionais

Caso não ocorram achados adicionais definitivos no exame físico e ainda permaneça um alto índice de suspeita, devem ser realizadas investigações adicionais com imagens do cérebro (tomografia computadorizada [TC] ou ressonância nuclear magnética [RNM]) e imagens renais (ultrassonografia, TC ou RNM). Uma ecocardiografia deve ser indicada para pacientes mais jovens (<12 anos de idade), em que a probabilidade de identificação de rabdomiomas é maior.

Outras investigações (radiografia esquelética, colonoscopia, TC do tórax, biópsia de órgãos) frequentemente não trazem qualquer contribuição, a menos que esteja presente uma indicação específica. Com o crescimento da criança, é sugerida a avaliação em série do estado do neurodesenvolvimento e da função cognitiva. A decisão de realizar um eletroencefalograma (EEG) e um eletrocardiograma (ECG) depende da suspeita de epilepsia e arritmia subjacentes.

O exame de sangue para mutações específicas do gene do CET pode ser definitivo em até 90% a 95% das pessoas afetadas quando ambos os loci genéticos são examinados. Entretanto, esse exame não pode identificar a presença de mosaicismo gonadal.

## Fatores de risco

### Fortes

#### predisposição genética

- 35% a 40% das pessoas afetadas têm herança autossômica dominante. Entretanto, a maioria (60% a 65%) das pessoas afetadas apresenta ocorrência esporádica.

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### história familiar (comum)

- Se o familiar for um parente de primeiro grau (ou seja, um dos pais) existe uma probabilidade de 50% de que o paciente que está sendo avaliado tenha a doença. Esse risco de 50% permanece quando vários irmãos são afetados, assumindo que um dos pais tem a doença sem saber ou que existe mosaicismo gonadal em um dos pais. Essa é uma doença pela qual os únicos órgãos afetados pela mutação do complexo da esclerose tuberosa (CET) são as gônadas e seus gametas afetados, permitindo, portanto, o potencial para a existência de múltiplos filhos afetados de um pai ou mãe normal e não afetado. Estima-se que a prevalência seja <2% de todos os pais com um filho afetado.[1] [2]
- Entretanto, a maioria (60% a 65%) das pessoas afetadas apresenta ocorrência esporádica.

#### epilepsia (comum)

- Epilepsia, o sintoma manifesto mais comum da doença, ocorre em 90% dos pacientes com CET ao longo da vida.
- Todos os tipos de convulsão podem se desenvolver, com exceção da pura epilepsia tipo ausência.
- Na maioria das vezes, a epilepsia se manifesta na infância e o sintoma manifesto pode ser espasmos infantis em um terço dos pacientes.[1] [2] [11] [12]

#### rabdomioma cardíaco (pode ser único ou múltiplo) (comum)

- Afeta 50% a 60% dos pacientes com CET. Entre os lactentes com múltiplas lesões, 80% ou mais são, por fim, diagnosticados com CET. Essas lesões podem ser identificadas na 22ª semana de gestação. A maioria dos pacientes tem uma média de 3 lesões, de 3 a 25 mm, mas raramente maiores. Elas são identificadas nos ventrículos mais frequentemente que nos átrios e no septo mais frequentemente que nas paredes.
- Os sintomas (arritmias, obstrução do fluxo de saída, tromboembolismo) são raros e tipicamente evidentes no período neonatal. Essas lesões geralmente regredem durante a primeira infância sem a necessidade de intervenção.[1] [2] [13]

[Fig-2]

#### angiomiolipomas (AMLs) renais (comum)

- Qualquer lesão renal é identificada em 60% a 80% dos pacientes, com angiomiolipomas (AMLs) em 75% e cistos em 20% dos indivíduos afetados.
- Os AMLs aumentam em tamanho e número ao longo da vida, ao passo que os cistos podem regredir. Múltiplos cistos se assemelham à doença renal policística, sendo os cistos constituídos de células epiteliais eosinofílicas hipertróficas. Os AMLs são constituídos de uma mistura benigna de vasos sanguíneos, músculo liso e gordura. Raramente ocorre um AML maligno ou carcinoma de células renais.
- A maioria dos AMLs produz dor e hemorragia na vida adulta, ao passo que os cistos mais provavelmente causam hipertensão e insuficiência renal. Ocorre, como um todo, grave comprometimento renal em <5% dos pacientes.[1] [2] [13]

[Fig-4]

[Fig-5]

### **linfangioleiomiomatose pulmonar (comum)**

- Afeta até 40% das mulheres com CET e parece ser hormonalmente sensível.
- As apresentações sintomáticas podem consistir em pneumotórax ou quilotórax espontâneo.
- A linfangioleiomiomatose (LAM) produz cavitações císticas progressivas no interior dos pulmões, que causam uma diminuição na troca de ar e, por fim, óbito. O tratamento é de suporte até que possa ser realizado um transplante de pulmão.
- Essa lesão pulmonar no CET parece ser causada por metástases de angiomiolipomas (AMLs) renais subjacentes. Também ocorre LAM esporadicamente em mulheres sem CET.[1] [2] [13]

[Fig-6]

### **nódulos subependimários calcificados cerebrais (comum)**

- Nódulos subependimários (NSEs) são identificáveis nas áreas adjacentes à parede ventricular como pequenas protuberâncias para o interior da cavidade do líquido cefalorraquidiano.
- Elas são frequentemente calcificadas na primeira infância, mas essa calcificação pode evoluir mais gradualmente ao longo da infância. A calcificação característica é imediatamente identificável por tomografia computadorizada (TC), mas também pode ser identificada por ressonância nuclear magnética (RNM).
- Os nódulos são compostos de astrócitos displásicos e de componentes astrocíticos de linhagens mistas.[1] [2] [13]

[Fig-7]

[Fig-14]

### **astrocitoma de células gigantes (comum)**

- Nódulos subependimários (NSEs) podem crescer em virtude de proliferação celular, com predileção pela região em torno do forame de Monro. Portanto, em virtude do tamanho e do local, eles são designados como um astrocitoma subependimário de células gigantes (ASCG).
- Eles ocorrem em cerca de 10% a 15% dos pacientes, em geral até os 10 anos de idade.
- O crescimento pode produzir obstrução das vias do líquido cefalorraquidiano e invasão das regiões hipotálamicas e quiasmáticas subjacentes. Não é possível prever a taxa de crescimento e a necessidade iminente de intervenção neurocirúrgica. São necessários exames de imagem de acompanhamento e critérios clínicos.[1] [2] [13]

[Fig-8]

[Fig-9]

### **angiofibromas faciais (comum)**

- Esses nódulos hamartomatosos de tecido conjuntivo e vascular se distribuem em um padrão de borboleta. Eles surgem em torno dos 3 a 4 anos de idade, aumentam de tamanho e número ao longo da vida e são identificados em 50% dos pacientes com CET. Eles também podem ser observados em cerca de 80% dos pacientes com neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 1.[17]

[Fig-10]

### **placa(s) cefálica(s) (comum)**

- Placas cefálicas são manchas hamartomatosas de tecido vascular e conjuntivo com deposição de colágeno.
- Elas se localizam tipicamente na testa ou na linha do couro cabeludo, e estão geralmente presentes no nascimento e aumentam e se calcificam até a idade adulta.

[Fig-13]

- Eles são observados em cerca de 10% dos pacientes com CET.[1] [2] [18]

### **fibromas ungueais ou periungueais não traumáticos (comum)**

- Esses hamartomas de tecido conjuntivo podem ser múltiplos ou isolados.
- Eles são encontrados mais frequentemente nos pododáctilos que nos dedos e mais no sexo feminino que no masculino.
- Eles se desenvolvem geralmente na segunda década de vida.
- Eles são observados em cerca de 20% dos pacientes com CET.

[Fig-11]

- Podem ser induzidos por trauma em pacientes que não têm CET.[1] [2] [18]

### **máculas hipomelanóticas (comum)**

- Três manchas são observadas em cerca de 96% dos pacientes. As clássicas máculas hipomelanóticas (em formato de folha) assumem o formato piramidal característico, com base redonda e extremidade pontuda. Elas geralmente podem ser observadas a olho nu, mas a visualização pode ser melhorada com o uso de uma lâmpada de Wood.

[Fig-1]

- Estudos das áreas cutâneas identificaram função sudomotora anormal, com diminuição do volume de suor e inervação pós-ganglionar simpática anormal.[1] [2] [18]

### **marca(s) de Shagreen (nevo do tecido conjuntivo) (comum)**

- Localizadas, com mais frequência, no flanco lombossacral, mas também podem ser encontradas em outros locais.

[Fig-1]

- Geralmente são evidentes até os 10 anos de idade e podem ser predominantemente hereditárias sem CET.
- Observadas em cerca de 15% dos pacientes com CET.[1] [2] [18]

### **numerosos nódulos no esmalte dentário e fibromas gengivais (comum)**

- Praticamente todos os pacientes com CET apresentam nódulos nos dentes permanentes. Esses nódulos frequentemente são orifícios relativamente grandes e numerosos ao longo da superfície do esmalte.

- Eles não causam predisposição ao excesso de cáries, mas podem ser úteis no rastreamento de parentes de primeiro grau assintomáticos de pacientes com CET.
- Entretanto, nódulos isolados podem ser observados em pessoas não afetadas, não sendo, portanto, específicos para CET.
- Fibromas gengivais podem ser notados em 40% a 50% dos adultos com CET. Caso sejam grandes, pode ocorrer sangramento local e interrupção do alinhamento dentário normal. Nódulos e fibromas gengivais, em conjunto, não são comuns em pacientes sem CET.[1]

### **doença renal policística (incomum)**

- A doença renal policística é infrequentemente encontrada em pacientes com CET (aproximadamente <5%).

[Fig-3]

A probabilidade é maior para pacientes com TSC2, pois a doença resulta de uma deleção/mutação genética contígua do gene PKD1, que é imediatamente adjacente ao gene TSC2.

- A suspeita surge pela palpação de rins aumentados no neonato e é confirmada por imagens renais.
- As complicações durante o início da vida incluem hipertensão, dor no flanco, insuficiência renal e, menos frequentemente, hematúria.
- Como as pessoas com rins policísticos apresentam um crescimento contínuo dos cistos, o parênquima renal funcional se torna progressivamente mais fino e disfuncional, até a ocorrência de insuficiência renal e uma necessidade de transplante.
- A preservação da função renal, pela minimização do risco de infecções do trato urinário e do aparecimento de nefrolitíase, é fundamental.[1] [2] [13]

## **Outros fatores de diagnóstico**

### **autismo (comum)**

- O autismo é observado em aproximadamente 25% dos pacientes, e transtornos do espectro autista ocorrem em cerca de 40% a 50%.
- Em pacientes com CET e transtornos do espectro autista, existe uma prevalência de 75% de comprometimento cognitivo e uma prevalência de 75% a 100% de epilepsia concomitante. Em combinação, esse grupo de problemas clínicos é denominado transtornos neuropsiquiátricos associados ao CET.[1] [2] [15]

### **comprometimento cognitivo (comum)**

- Estudos populacionais sugerem que 55% dos pacientes com CET possuem um quociente de inteligência (QI) >70 e 30%, um QI <21. O transtorno de déficit da atenção com hiperatividade (TDAH) é observado em 30% a 50% da população com CET.[1] [2] [15] [16]

### **problemas comportamentais (comum)**

- Aparecem em 60% a 70% dos pacientes com comprometimento cognitivo e em 20% a 30% dos pacientes cognitivamente normais e são conhecidos como transtornos neuropsiquiátricos associados ao CET.[1] [2] [15] [16]

### **hamartoma(s) nodular(es) retiniano(s) (comum)**

- Identificados por meio de fundoscopia sob midríase.

- Compostos por fibras astrocíticas gliais ou por uma mancha acrômica, eles geralmente não causam perturbação visual e são evidentes até os 2 anos de idade. Eles podem evoluir de translúcidos a apresentar calcificação.

[Fig-12]

- As lesões são observadas em cerca de 50% a 65% dos pacientes com CET, sendo bilaterais em 50% dos pacientes.[1] [2] [18]

### múltiplos pólipos cólicos hamartomatosos (incomum)

- Esses pólipos raramente são identificados, mas podem estar presentes em muitos pacientes com CET. A prevalência verdadeira é desconhecida.
- É necessária biópsia para confirmar a histologia hamartomatosa, que deve distinguir esses pólipos de pólipos adenomatosos observados em outras doenças.[14]

## Exames diagnóstico

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>teste do neurodesenvolvimento</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizado na ocasião do diagnóstico e ao entrar para a escola e, em seguida, conforme indicado.[19] [20] Rastreamento para transtornos neuropsiquiátricos associados ao complexo da esclerose tuberosa (CET) anualmente com uma avaliação formal mais abrangente durante a primeira infância, pré-escola, pré-ensino médio, adolescência, início da vida adulta e, depois, quando necessário.</li> </ul>	<b>funcionamento cognitivo comprometido, com diminuição do nível de desenvolvimento e quociente de inteligência (QI)</b>
<b>eletroencefalograma (EEG)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizado na ocasião do diagnóstico de convulsão na suspeita de CET e conforme indicado para acompanhamento e manejo.[19]</li> <li>• Espasmos infantis estão associados à hipsarritmia (grave desorganização na atividade de base com descargas de espícula de alta amplitude e interrupções de atividade denominadas eletrodecrementos).</li> </ul>	<b>descargas de espícula, anormalidades associadas a convulsões, padrão de hipsarritmia com espasmos infantis</b>
<b>eletrocardiograma (ECG)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizada na ocasião do diagnóstico, a cada 3 a 5 anos em indivíduos assintomáticos, e conforme indicado para acompanhamento.[19]</li> </ul>	<b>contrações atriais e ventriculares prematuras, arritmia, síndrome de Wolff-Parkinson-White</b>

Exame	Resultado
<b>ecocardiografia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizada na ocasião do diagnóstico na ocorrência de sintomas cardíacos e conforme indicado para acompanhamento de disfunção cardíaca a cada 1 a 3 anos em indivíduos assintomáticos até que a regressão dos rabdomiomas cardíacos seja documentada.[19]</li> <li>Rabdomiomas afetam 50% a 60% dos pacientes com CET. Entre os lactentes com múltiplas lesões, 80% são, por fim, diagnosticados com CET. Essas lesões podem ser identificadas a partir da 22ª semana de gestação. A maioria dos pacientes tem uma média de 3 lesões, de 3 a 25 mm, mas raramente maiores. Elas são identificadas nos ventrículos mais frequentemente que nos átrios e no septo mais frequentemente que nas paredes.</li> <li>Os sintomas (arritmias, obstrução do fluxo de saída, tromboembolismo) são raros e tipicamente evidentes no período neonatal.</li> <li>Essas lesões geralmente regredem durante a primeira infância sem a necessidade de intervenção.[1] [2] [13]</li> </ul>	<b>rabdomiomas</b>
<b>ultrassonografia renal, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizadas na ocasião do diagnóstico e a cada 1 a 3 anos rotineiramente; exames de imagem mais frequentes devem ser realizados conforme indicado para lesões crescentes ou sintomáticas.[19]</li> </ul> <p>[Fig-4]</p> <p>[Fig-5]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Qualquer lesão renal é identificada em 60% a 80% dos pacientes, com angiomiolipomas (AMLs) em 75% e cistos em 20% dos indivíduos afetados.</li> <li>Os AMLs aumentam em tamanho e número ao longo da vida, ao passo que os cistos podem regredir. Múltiplos cistos se assemelham à doença renal policística, sendo os cistos constituídos de células epiteliais eosinofílicas hipertróficas. Os AMLs são constituídos de uma mistura benigna de vasos sanguíneos, músculo liso e gordura. Raramente ocorre um AML maligno ou carcinoma de células renais. A maioria dos AMLs produz dor e hemorragia na vida adulta, ao passo que os cistos mais provavelmente causam hipertensão e insuficiência renal. Ocorre, como um todo, grave comprometimento renal em &lt;5% dos pacientes.[1] [2] [13]</li> </ul>	<b>angiomiolipomas, cistos</b>



Exame	Resultado
<p><b>tomografia computadorizada (TC) do tórax</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizada em todas as mulheres com CET até os 18 anos de idade; repetida a cada 5 a 10 anos e conforme indicado pelos sintomas para pacientes com LAM.<sup>[19]</sup> Se forem detectados cistos, deve ser obtida uma TC torácica de alta resolução a cada 2 a 3 anos juntamente com testes de função pulmonar anuais e um teste de marcha de 6 minutos para determinar a taxa de evolução. Se a taxa de evolução estiver aumentando, o teste pode ser realizado a cada 3 a 6 meses, conforme necessário.</li> <li><a href="#">[Fig-6]</a></li> <li>A LAM afeta até 40% das mulheres com CET e parece ser hormonalmente sensível. Ela produz cavitações císticas progressivas no interior dos pulmões, que causam uma diminuição na troca de ar e, por fim, óbito. O tratamento é de suporte até que possa ser realizado um transplante de pulmão. Em determinadas pacientes de LAM, o tratamento com inibidores do alvo mecanístico da rapamicina (mTOR) pode ser usado para estabilizar a função.</li> <li>Essa lesão pulmonar no CET parece ser causada por metástases de angiomiolipomas (AMLs) renais subjacentes. Também ocorre LAM esporadicamente em mulheres sem CET.<sup>[1] [2] [13]</sup></li> </ul>	<p><b>cavitações císticas de linfangioleiomiomatose (LAM) pulmonar, pneumotórax, quilotórax</b></p>
<p><b>TC craniana</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizada na ocasião do diagnóstico e a cada 1 a 3 anos até os 25 anos de idade (pode ser usada RNM em vez de TC).<sup>[19]</sup></li> <li>Os túberos corticais são compostos de células gliais e neuronais com células displásicas de linhagem mista (células gigantes). Esses componentes celulares são alinhados em uma lâmina irregular e em orientação colunar anômala, com displasia cortical sobrejacente. Eles são múltiplos e são encontrados na junção das substâncias cinzenta-branca como lesões de baixa densidade na TC. Podem ser encontrados túberos no cerebelo e também no cérebro, sem predileção lobar. Um número mais elevado de túberos está correlacionado a maiores comprometimentos cognitivos/comportamentais.<sup>[1] [2] [13]</sup></li> <li>Nódulos subependimários (NSEs) são identificáveis nas áreas adjacentes à parede ventricular como pequenas protuberâncias para o interior da cavidade do líquido cefalorraquidiano. Elas são frequentemente calcificadas na primeira infância, mas essa calcificação pode evoluir mais gradualmente ao longo da infância. A calcificação característica é imediatamente identificável pela TC, mas também pode ser identificada pela RNM. Os nódulos são compostos de astrócitos displásicos e de componentes astrocíticos de linhagens mistas.<sup>[1] [2] [13]</sup></li> <li><a href="#">[Fig-7]</a></li> <li>ASCGs ocorrem em cerca de 10% a 15% dos pacientes com CET, geralmente até os 10 anos de idade. O crescimento pode produzir obstrução das vias do líquido cefalorraquidiano e invasão das regiões hipotalâmicas e quiasmáticas subjacentes. Não é possível prever a taxa de crescimento e a necessidade iminente de intervenção neurocirúrgica. São necessários exames de imagem de acompanhamento e critérios clínicos.<sup>[1] [2] [13]</sup></li> </ul>	<p><b>nódulos subependimários calcificados, túberos, astrocitoma subependimário de células gigantes, hidrocefalia</b></p>

Exame	Resultado
<p><b>ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizada na ocasião do diagnóstico e a cada 1 a 3 anos até os 25 anos de idade (pode ser usada TC em vez de RNM).<sup>[19]</sup></li> <li>Túberos corticais ocorrem em 85% a 95% dos pacientes e são compostos de células gliais e neuronais com células displásicas de linhagem mista (células gigantes). Esses componentes celulares são alinhados em uma lâmina irregular e em orientação colunar anômala com displasia cortical sobrejacente. Eles são múltiplos e são encontrados na junção das substâncias cinzenta-branca como lesões de alta densidade em sequências ponderadas em T2 e de recuperação da inversão atenuada por fluidos (FLAIR) na RNM. Entretanto, as lesões características na RNM em lactentes &lt;3 meses de idade são hiperintensas nas imagens ponderadas em T1 e hipointensas nas imagens ponderadas em T2. Podem ser encontrados túberos no cerebelo e também no cérebro, sem predileção lobar. Um número mais elevado de túberos está correlacionado a maiores comprometimentos cognitivos/comportamentais.<sup>[1] [2] [13]</sup></li> <li>Nódulos subependimários (NSEs) são identificáveis nas áreas adjacentes à parede ventricular como pequenas protuberâncias para o interior da cavidade do líquido cefalorraquidiano. Elas são frequentemente calcificadas na primeira infância, mas essa calcificação pode evoluir mais gradualmente ao longo da infância. Essa calcificação característica é imediatamente identificável por TC, mas também pode ser identificada por RNM. Os nódulos são compostos de astrócitos displásicos e de componentes astrocíticos de linhagens mistas.<sup>[1] [2] [13]</sup></li> <li>ASCGs ocorrem em cerca de 10% a 15% dos pacientes com CET, geralmente até os 10 anos de idade. O crescimento pode produzir obstrução das vias do líquido cefalorraquidiano e invasão das regiões hipotalâmicas e quiasmáticas subjacentes. Não é possível prever a taxa de crescimento e a necessidade iminente de intervenção neurocirúrgica. São necessários exames de imagem de acompanhamento e critérios clínicos.<sup>[1] [2] [13]</sup></li> </ul> <p><sup>[Fig-8]</sup></p> <p><sup>[Fig-9]</sup></p>	<p><b>nódulos subependimários calcificados, túberos, astrocitoma subependimário de células gigantes, displasia cortical, linhas de migração</b></p>
<p><b>teste genético</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizado para a confirmação do diagnóstico em indivíduos que não cumprem os critérios de diagnóstico e para planejamento familiar.</li> <li>Poucos testes falso-positivos, mas até 10% de testes falso-negativos.<sup>[19]</sup></li> </ul>	<p><b>mutação do gene TSC1 ou TSC2</b></p>
<p><b>radiografia esquelética</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Não é realizada normalmente para diagnóstico ou tratamento clínico.</li> </ul>	<p><b>lesões ósseas escleróticas ao longo do terceiro e quarto metatarsos e vértebras</b></p>
<p><b>colonoscopia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Não é realizada normalmente para diagnóstico ou tratamento clínico.</li> </ul>	<p><b>pólipos hamartomatosos intestinais</b></p>
<p><b>biópsia renal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Não é realizada normalmente para diagnóstico; usada somente em circunstâncias específicas para tratamento clínico.</li> </ul>	<p><b>confirmação de suspeita de neoplasia</b></p>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Heterotopia nodular periventricular (HNP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O exame cutâneo, oftalmológico e geral são normais.</li> <li>Não existem características cutâneas ou comprometimento de outros órgãos.[21] [22]</li> <li>A doença apresenta padrão hereditário dominante ligado ao cromossomo X ou esporádico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pessoas afetadas se apresentam com convulsões, e exames de neuroimagem revelam nódulos periventriculares consistentes com heterotopia. Esses nódulos não apresentam calcificação.</li> <li>Pode ocorrer disgenesia cerebral adicional distinta do complexo da esclerose tuberosa (CET).</li> <li>Os testes genéticos para os genes <i>FLMN</i> e <i>HEX1</i> podem indicar mutações consistentes com HNP.[21] [22]</li> </ul>
<b>Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podem ser observados angiofibromas faciais em cerca de 80% dos pacientes com NEM-1.[17] Outras características clínicas dermatológicas e neurológicas marcantes do CET não são identificadas.</li> <li>Essa é uma doença autossômica dominante com propensão a tumores de ilhotas da paratireoide e do pâncreas, entre outras características.[23]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As mutações genéticas no gene <i>NEM-1</i> residem no cromossomo 11q13.[17]</li> </ul>
<b>Síndrome de Birt-Hogg-Dubé</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Este é um distúrbio autossômico dominante raro que se faz acompanhar de várias lesões na pele (fibrofoliculoma, tricodiscoma e acrocórdons) do rosto, semelhantes a angiofibromas do complexo da esclerose tuberosa (CET).[24] Entretanto, essas lesões se desenvolvem muito mais tarde que os angiofibromas do CET.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mutações no gene <i>FLCN</i> (foliculina).</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Conferência de consenso do complexo da esclerose tuberosa:: critérios de diagnóstico: critérios de diagnóstico clínico de 2012[25]

O diagnóstico definitivo de complexo da esclerose tuberosa (CET) requer a presença de 2 características primárias ou 1 característica primária e 2 ou mais características secundárias. O diagnóstico possível requer a presença de 1 característica primária ou >2 características secundárias.

#### A. Critérios de diagnóstico genéticos

- A identificação de uma mutação patogênica de TSC1 ou TSC2 no ácido desoxirribonucleico (DNA) de tecido normal é suficiente para um diagnóstico definitivo de CET. Uma mutação patogênica é definida como uma mutação que claramente inativa a função das proteínas TSC1 ou TSC2 (por exemplo, inserção/deleção com deslocamento do quadro de leitura ou mutação sem sentido), previne síntese de proteínas (por exemplo, grande deleção genômica) ou é uma mutação de sentido incorreto cujo efeito sobre a função da proteína tenha sido estabelecido por avaliação funcional.
- Outras variantes de TSC1 ou TSC2 cujo efeito sobre a função seja menos claro não satisfazem esses critérios e não são suficientes para determinar um diagnóstico definitivo de CET. Observe que 10% a 25% dos pacientes com CET não têm mutações identificadas por teste genético convencional, e um resultado normal não descarta CET ou tem qualquer efeito sobre o uso de critérios de diagnóstico clínico para diagnosticar CET.

#### B. Critérios de diagnóstico clínico

- Características primárias:
  - Angiofibromas (>3) ou placa cefálica fibrosa
  - Fibromas ungueais (>2)
  - Máculas hipomelanóticas (>3, com diâmetro de 5 mm, pelo menos)
  - Marca de Shagreen (nevo do tecido conjuntivo)
  - Displasias corticais\*
  - Nódulos subependimários
  - Astrocitoma subependimário de células gigantes
  - Múltiplos hamartomas retinianos
  - Rabdomioma cardíaco
  - Linfangioleiomiomatose (LAM)\*\*
  - Angiomiolipomas (>2). \*\*
- Características secundárias:
  - Nódulos no esmalte dentário (>3)
  - Fibromas intraorais (>2)
  - Hamartomas não renais
  - Mancha acrômica retiniana
  - Lesões cutâneas "em confete"
  - Múltiplos cistos renais.

\*Inclui túberos e tratos de migração da substância branca cerebral.

\*\* Uma combinação das 2 principais características clínicas (LAM e angiomiolipomas) sem outras características não satisfaz os critérios para um diagnóstico definitivo

## Abordagem passo a passo do tratamento

Não existe cura para o complexo da esclerose tuberosa (CET). O tratamento tem como objetivo identificar precocemente lesões potencialmente progressivas, minimizar as complicações e aliviar os sintomas.

### Inibidores do mTOR: sirolimo e everolimo

Medicamentos direcionados aos mecanismos moleculares se mostram muito promissores na melhora das manifestações do CET. Diversos ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRCs) multinacionais investigando a eficácia do everolimo e, em menor extensão, do sirolimo (também conhecido como rapamicina), foram concluídos ou estão em andamento. Entre esses ensaios, alguns investigam angiomiolipomas renais, a responsividade de astrocitomas subependimários de células gigantes (ASCGs), a regressão de angiofibromas faciais e os efeitos sobre a cognição, comportamento e epilepsia.[28] [29] [30] [31] [32] [33] Os dados revelam estabilização da função pulmonar em determinados pacientes com linfangioleiomiomatose (LAM) pulmonar e redução do tamanho dos ASCGs.[28] [29] [31] [32] O estudo dos efeitos clínicos da aplicação tópica em angiofibromas faciais está em andamento.[34] O sirolimo está aprovado em alguns países para uso como agente imunossupressor em pacientes submetidos a transplante de órgão. O everolimo está aprovado em alguns países para adultos com angiomiolipoma renal e CET que não necessitam de cirurgia imediata e para adultos e crianças acima de 3 anos de idade que têm astrocitoma subependimário de células gigantes (ASCG) com CET e necessitam de intervenção terapêutica, mas não são candidatos à ressecção cirúrgica curativa.

O sirolimo e o everolimo agem como reguladores negativos na sinalização celular através da via do mTOR (alvo mecanístico do sirolimo). Esses compostos podem efetivamente repor o funcionamento deficiente do complexo tuberina-hamartina e reverter a proliferação celular desregulada, a migração deficiente e os defeitos de sinalização intracelular existentes. Existem dados em modelos de ratos e camundongos para doença renal no CET que indicam que sirolimo e análogos podem normalizar a sinalização anormal do mTOR e diminuir a gravidade de tumores renais.[35] [36] [37] Um ensaio clínico de 2008 composto de 20 sujeitos constatou uma certa regressão em angiomiolipomas durante a terapia com rapamicina, mas eles tendiam a crescer novamente depois do tratamento. Além disso, alguns pacientes com LAM apresentaram melhora persistente nas medições espirométricas e aprisionamento de ar.[38] Um ensaio clínico multicêntrico duplo cego controlado por placebo sobre tratamento com everolimo oral para angiomiolipoma associado a CET ou linfangioleiomiomatose esporádica encontrou uma taxa de resposta de redução de 50% no tamanho da lesão em 42% dos sujeitos, comparado a 0% com placebo.[33] Uma revisão Cochrane encontrou evidências de que o everolimo oral aumenta o número de pessoas que atingem uma redução de 50% no tamanho do astrocitoma subependimário de células gigantes e angiomiolipoma renal em comparação com o placebo. No entanto, mais pessoas recebendo o tratamento ativo se retiraram do ensaio, interromperam o tratamento ou passaram por uma redução de dose, em comparação com o grupo-controle.[39]

### Lesões cutâneas

Máculas hipomelanóticas e marcas de Shagreen geralmente não evoluem ou causam sintomas; portanto, nenhuma dessas lesões cutâneas necessita de qualquer intervenção específica.

[Fig-1]

Embora o surgimento de máculas hipomelanóticas possa ser evidente no nascimento, elas também podem se tornar aparentes ao longo dos primeiros 1 a 2 anos de vida.[1]

Angiofibromas faciais e placas de colágeno tipicamente aumentam em tamanho e número ao longo do tempo.

[Fig-10]

A intervenção primária para essas lesões é a laserterapia. Os tratamentos podem precisar ser repetidos ao longo do tempo para manter o controle de novos crescimentos. Lesões maiores (>2 mm) podem ser tratadas com dermoabrasão ou ressecção cirúrgica. Inibidores de mTOR aplicados topicamente estão atualmente sendo investigados.

Fibromas ungueais frequentemente se tornam evidentes à medida que a criança evolui para o início da puberdade e são observados em 50% dos adolescentes e 75% dos adultos.

[Fig-11]

Eles são ligeiramente mais comuns nos pododáctilos, mas também são encontrados nos dedos. Geralmente, eles são inicialmente macios, mas se transformam em lesões duras ao longo do tempo. Eles podem se situar sob a unha, adjacente a ela ou em sua base. Se o simples corte for insatisfatório, o tratamento primário será a ressecção cirúrgica. Fibromas moles também podem ser encontrados nas gengivas, mas raramente interferem na dentição.[1]

## Lesões oculares

Hamartomas e revestimento vascular retinianos não necessitam de tratamento.

[Fig-12]

Essas lesões são assintomáticas que não progridem ao longo da vida. Os hamartomas evoluem de maneira que a calcificação em seu interior se torna aparente ao longo do tempo.

Também podem ser encontradas manchas hipopigmentadas na retina e nos cílios.[1] Não é necessário tratamento.

## Renal

A doença renal pode ser composta de angiomiolipomas (AMLs)

[Fig-4]

[Fig-5]

ou múltiplos cistos similares aos da doença renal policística. Cistos renais simples não necessitam de intervenção. Raramente ocorre AML maligno ou carcinoma de células renais. A maioria dos AMLs produz dor e hemorragia na vida adulta, ao passo que os cistos, mais provavelmente, causam hipertensão (tratável com medicamentos anti-hipertensivos) e insuficiência renal. Ocorre, como um todo, grave comprometimento renal em <5% dos pacientes.[1] [2] [13]

O tratamento para AMLs consiste em vigilância expectante durante os anos iniciais depois da identificação. Quando as lesões se aproximam de 3 a 6 cm em seu diâmetro maior, é necessário um monitoramento mais frequente. Para os pacientes que não necessitam de cirurgia imediata, o inibidor de mTOR everolimo pode ser considerado. Em um ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo de lesões >3 cm no diâmetro maior, a taxa de resposta ao everolimo foi de 42%, comparada a 0% no grupo placebo, ao longo de 8 meses.[33]

Em outro estudo, 36 adultos com CET ou CET/LAM foram tratados diariamente com sirolimo. A taxa de resposta global foi de 44.4%; 16/36 tiveram uma resposta parcial. O restante apresentou doença estável



(47.2%, 17/36) ou foi inavaliável (8.3%, 3/36). A diminuição média no tamanho dos tumores renais (soma dos diâmetros maiores) foi de 29.9% (n = 28 na semana 52). Um estudo correlato sobre biomarcadores mostrou que os níveis séricos do fator de crescimento endotelial vascular D (VEGF-D) estão elevados na linha basal, diminuem significativamente com tratamento com sirolimo e se correlacionam ao tamanho dos angiomiolipomas renais.[40]

O everolimo pode ser considerado em pacientes com lesões de angiomiolipoma  $\geq 3$  cm sob a supervisão de especialistas. A embolização eletiva e seletiva da artéria que supre uma lesão de 6 a 8 cm pode resultar em infarto e involução da lesão. Lesões maiores podem ser tratadas de maneira similar ou com nefrectomia parcial seletiva, se necessário. Uma nefrectomia parcial preservadora do rim poderá ser executada se a embolização não for bem-sucedida depois de tentativas repetidas ou caso se desenvolvam sintomas de hemorragia, dor no flanco ou insuficiência renal.[1]

Caso se suspeite de um carcinoma subjacente, pode ser necessária nefrectomia parcial ou total. Os resultados iniciais dos ensaios clínicos para tratamento de AML com sirolimo e everolimo foram promissores.[30] [38] [41] Esses agentes atualmente são indicados para o tratamento clínico dessas lesões.

A instituição de diálise será necessária se for documentada deterioração da função renal. Ela deve ser encarada como medida paliativa, pois será necessário transplante renal para restauração da função renal em longo prazo, em virtude da insuficiência renal.

## Cardiovascular

Rabdomiomas cardíacos se desenvolvem intrauterinamente, potencialmente causando arritmias devido a seu tamanho ou interrupção das vias de condução normais.

[Fig-2]

Pode ocorrer hidropisia fetal. Na maioria das vezes, essas lesões regredem no período pós-parto, mas a persistência pode, raramente, produzir arritmias por pré-excitação ou obstrução do fluxo de saída, caso grandes lesões globulares se projetem para as vias de saída ventriculares.[1] Caso isso ocorra, pode ser utilizada terapia com antiarrítmicos. Entretanto, mesmo grandes lesões tipicamente são assintomáticas e não precisam de intervenção.

Aneurismas intracranianos são muito incomuns, mas, estando presentes, podem ter a aparência de protrusões alongadas ou segmentares provenientes de vasos intracranianos. Sinais de vazios de fluxo na angiografia por ressonância magnética (ARM) podem aparecer como aumentos ou intensidade de sinal heterogênea, caso haja um coágulo mural. O tratamento para essas lesões pode ser feito através de meios radiológicos intervencionistas, como procedimentos de embolização intra-arteriais ou por intervenção neurocirúrgica por craniotomia e procedimentos para clipagem de aneurisma cerebral.

## Pulmonar

LAM é uma doença identificada tanto esporadicamente quanto em mulheres com CET.

[Fig-6]

Ela é persistente e insidiosamente progressiva, ocasionando fibrose intersticial e doença pulmonar restritiva. A perda da elasticidade pulmonar normal acarreta expansão torácica enfisematosa com diminuição da capacidade vital e aumento contínuo da hipertensão pulmonar, cor pulmonale, diminuição da oxigenação e aumento da hipercapnia. A intervenção paliativa com oxigênio suplementar e terapia com broncodilatador pode trazer um benefício limitado em casos específicos.[42] A terapia hormonal

não se mostrou benéfica.[42] Os resultados iniciais dos ensaios clínicos para tratamento de LAM com sirolimo são promissores.[38] [43] Mostrou-se que o sirolimo estabiliza a função pulmonar em determinados pacientes.[29] Foi mostrado que o VEGF-D sérico é um biomarcador útil que se correlaciona bem à gravidade da LAM e à resposta ao tratamento.[44] Geralmente é necessário transplante de pulmão. Entretanto, mesmo pulmões transplantados podem apresentar risco de recorrência em virtude de metástases celulares benignas de AMLs renais.[45]

## Cognitiva e comportamental

Os perfis cognitivos e comportamentais de crianças e adultos com CET devem ser avaliados periodicamente com medições padronizadas. Em crianças pequenas e em idade pré-escolar, é importante dar atenção específica à habilidade cognitiva global e da linguagem. Autismo, transtornos do espectro autista e comportamentos agressivos podem ser identificados nessa ocasião.[16] [19] [20]

O teste neuropsicológico é mais adequado depois da entrada na escola e em resposta a alterações ou quedas no desempenho. Dificuldades de aprendizagem específicas, problemas de atenção, problemas com outras crianças e a ansiedade e depressão resultantes podem se tornar mais evidentes durante os anos escolares iniciais e no ensino médio. Esses problemas podem ser exacerbados na adolescência e na vida adulta.

Problemas comportamentais podem ser tratados com uma combinação de abordagens comportamentais e psicofarmacologia direcionada. Serão necessários intervenção precoce e programas educacionais especiais para apoio a cada criança. A reavaliação e o ajuste do programa contínuos através da escola, juntamente com uma avaliação das necessidades vocacionais e a implantação de sistemas de apoio comunitários, devem ser planejados.

## Neurológica

Lesões de astrocitomas subependimários de células gigantes (ASCGs) podem ser identificadas em crianças pré-púberes. Essas lesões têm uma tendência a crescer, mas isso não ocorre invariavelmente. [Fig-8]

[Fig-9]

O desafio clínico é identificar quando essas lesões devem ser ressecadas cirurgicamente antes que se tornem sintomáticas. Exames de neuroimagem periódicos, com intervalo sugerido de 1 a 3 anos, dependendo dos sintomas e dos achados clínicos-radiográficos, serão necessários para acompanhamento da taxa de crescimento sequencial e do tamanho. Caso não sejam tratadas, algumas lesões podem crescer para o interior do sistema ventricular ou dos lobos frontais adjacentes e do quiasma óptico. As novas abordagens podem incluir terapia medicamentosa com sirolimo para induzir a remissão do tumor ou a redução do tamanho antes da ressecção neurocirúrgica.[1] [46] [47] Quando as lesões estão confinadas no interior dos ventrículos e são menores que 2 a 3 cm, a extirpação total provavelmente ocorre sem dificuldades. Lesões maiores ou as que se estenderem para o parênquima circundante e adjacente acarretarão, com maior frequência, um tumor residual e a necessidade de vigilância contínua. Lesões muito grandes podem necessitar da derivação do líquido cefalorraquidiano, pois elas são muito vasculares e existe a possibilidade de sangramento intracraniano durante a cirurgia. O uso de everolimo foi aprovado em alguns países para pacientes com ASCG que necessitam de intervenção terapêutica, mas não são passíveis de ressecção cirúrgica.[28] [47] Em um pequeno ensaio clínico, 35% dos pacientes randomizados com everolimo responderam ao tratamento (definido como

redução  $\geq 50\%$  no volume total do ASGC relativo à linha basal).[31] Outro ensaio clínico menor observou regressão de tumores cerebrais (ASCGs) em 7/11 casos (diminuição média de 26% do diâmetro).[40]

Epilepsia é o sintoma manifesto mais comum da doença e ocorre em 90% dos pacientes ao longo da vida.[48] Todos os tipos de convulsão podem se desenvolver, com exceção da pura epilepsia tipo ausência. Na maioria das vezes ela se manifesta na infância, e o sintoma manifesto pode ser espasmos infantis em um terço dos pacientes.[1] [2] [11] [12] O tratamento depende do tipo de epilepsia encontrado; entretanto, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, topiramato e fenitoína são particularmente benéficos nos pacientes com crises parciais. A dieta cetogênica também pode ser benéfica. Além disso, os pacientes podem se beneficiar da avaliação precoce e da realização de intervenções cirúrgicas para epilepsia.[49] 1[B]Evidence Essas opções incorporam ressecção cortical focal e multifocal, calosotomia ou estimulação do nervo vago (ENV).[11] [50] [51] Uma revisão sistemática e uma metanálise do tratamento cirúrgico de CET na previsão da ausência de convulsões resumiram os desfechos de 229 pacientes de 13 estudos e encontraram uma taxa conjunta de ausência de convulsões de 59%. Os melhores desfechos foram alcançados em pacientes cujas convulsões começaram depois de 1 ano de idade, nos que tiveram focalidade unilateral no eletroencefalograma (EEG) ictal ou interictal e nos que foram submetidos à lobectomia.[52] A European Medicines Agency aprovou o everolimo como tratamento adjuvante para pacientes com 2 anos ou mais, cujas convulsões parciais refratárias, com ou sem generalização secundária, estejam associadas ao CET.

Espasmos infantis constituem a complicação epiléptica mais potencialmente devastadora do CET e são um fator de risco para comprometimentos cognitivos e retardo mental.[11] Existem evidências confiáveis de que a vigabatrina, um inibidor irreversível da transaminase do ácido gama-aminobutírico (GABA), seja particularmente eficaz no tratamento de espasmos infantis no CET.[53] 2[A]Evidence A duração do tratamento é indefinida, mas tem sido sugerida como sendo entre 6 e 12 meses. Uma metanálise da eficácia da vigabatrina mostrou uma taxa de suspensão de 54% em crianças sem CET, em comparação com 95% em crianças com CET.[54] Outros agentes também são utilizados com taxas de resposta variáveis, mas claramente são menos eficazes.[50]

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )	
<b>carcinoma de células renais (suspeito ou confirmado)</b>	
1a	nefrectomia parcial ou total
<b>aneurisma intracraniano</b>	
1a	intervenção cirúrgica/radiológica
Em curso ( resumo )	
<b>lesões cutâneas</b>	

Em curso		( resumo )	
	■ placas de colágeno ou angiofibromas ≤2 mm	1a	laserterapia
		1a	dermoabrasão ou ressecção cirúrgica
	■ fibroma ungueal	1a	corte
		2a	cirurgia
renal			
	■ hipertensão secundária a complicações renais	1a	terapia medicamentosa anti-hipertensiva
	■ angiomiolipoma(s) <3-6 cm	1a	vigilância
		2a	inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)
	■ angiomiolipoma(s) ≥3-6 cm	1a	possível tentativa de inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)
		2a	embolização
		adjunto	inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)
		3a	nefrectomia parcial
	adjunto	inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)	
	■ insuficiência renal secundária a angiomiolipoma(s) ou doença renal policística	1a	diálise
cardiovascular			
	■ arritmias secundárias a rabdomioma	1a	antiarrítmicos
pulmonar			
	■ linfangioleiomiomatose	1a	oxigênio e broncodilatadores
		2a	transplante pulmonar
cognitivo e comportamental			
	■ comprometimento da função cognitiva ou autismo	1a	suporte educacional precoce
		adjunto	antipsicóticos ou antidepressivos

Em curso		( resumo )
neurológico		
■ astrocitoma subependimário de células gigantes	1a	exames de neuroimagem periódicos
	2a	ressecção cirúrgica ou inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)
	adjunto	derivação ventriculoperitoneal
■ espasmos infantis	1a	medicamentos antiepilépticos
■ convulsões	1a	medicamentos antiepilépticos
	adjunto	everolimo
	adjunto	dieta cetogénica
	adjunto	avaliação precoce e realização de intervenções cirúrgicas

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### carcinoma de células renais (suspeito ou confirmado)

##### 1a nefrectomia parcial ou total

- » Caso haja suspeita de um carcinoma subjacente, pode ser necessária nefrectomia parcial ou total.
- » Os resultados iniciais dos ensaios clínicos para tratamento de angiomiolipoma com sirolimo são promissores.[30] [38] [41] O tratamento deve ser feito sob orientação de um especialista.

#### aneurisma intracraniano

##### 1a intervenção cirúrgica/radiológica

- » Essas lesões são muito incomuns, mas, estando presentes, podem ter a aparência de protrusões alongadas ou segmentares provenientes de vasos intracranianos. Sinais de vazios de fluxo na angiografia por ressonância magnética (ARM) podem aparecer como aumentos ou intensidade de sinal heterogênea, caso haja um coágulo mural.
- » O tratamento pode ser feito através de meios radiológicos intervencionistas, como procedimentos de embolização intra-arteriais ou por intervenção neurocirúrgica por craniotomia e procedimentos para clipagem de aneurisma cerebral.

### Em curso

#### lesões cutâneas

##### ■ placas de colágeno ou angiofibromas $\leq 2$ mm

##### 1a laserterapia

- » Angiofibromas faciais [Fig-10]
- e placas de colágeno tipicamente aumentam em tamanho e número ao longo do tempo. A intervenção primária para essas lesões é a laserterapia.
- » Lasers com contraste ajustável podem, efetivamente, fotocoagular os pequenos vasos

## Em curso

## ■ fibroma ungueal

1a

centrais no interior do angiofibroma e realizar sua ablação. Esses tratamentos produzem uma queimadura superficial na região tratada.

» Lasers de dióxido de carbono podem ser usados adicionalmente para aplainar uma superfície papular.

» Os tratamentos podem precisar ser repetidos ao longo do tempo para manter o controle de novos crescimentos.

**dermoabrasão ou ressecção cirúrgica**

» A dermoabrasão é usada para diminuir a extensão da superfície dessas lesões. A laserterapia pode ser usada subsequentemente, se necessário, para a obtenção de melhores resultados.

» Caso haja lesões maiores, pode ser necessária ressecção cirúrgica para remover parte do tecido, principalmente se houver obstrução parcial das narinas ou se houver sangramento repetitivo por escoriação.

1a

**corte**

» Deformidade associada da unha, irritação local e possibilidade de sangramento são motivos para a intervenção.

[Fig-11]

» Um dos pais ou um cuidador pode executar o corte. Às vezes, pode ser necessária intervenção profissional, dependendo do tamanho, do local e da cooperação do paciente.

2a

**cirurgia**

» Se o simples corte for insatisfatório, o tratamento primário será a ressecção cirúrgica.

## renal

## ■ hipertensão secundária a complicações renais

1a

**terapia medicamentosa anti-hipertensiva**

» O tratamento não difere do tratamento usual para hipertensão e deve ser orientado por um especialista. Inibidores da enzima conversora de angiotensina não devem ser usados em pacientes tratados com inibidor do alvo mecanístico da rapamicina (mTOR).

## ■ angiomiolipoma(s) &lt;3-6 cm

1a

**vigilância**

» O tratamento consiste em vigilância expectante durante os anos iniciais depois da identificação. Quando as lesões se aproximam de 3 a 6 cm em seu diâmetro maior,



## Em curso

## ■ angiomiolipoma(s) ≥3-6 cm

**2a inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)**

é necessário um monitoramento mais frequente. A instituição do tratamento com everolimo administrado por via oral pode ser considerada para lesões crescentes assintomáticas com, no mínimo, 3 cm.

**Opções primárias**

» **everolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O everolimo pode ser uma opção para pacientes adultos e, possivelmente, mais jovens, que não necessitam de cirurgia imediata. O tratamento deve ser feito sob orientação de um especialista. A instituição do tratamento com everolimo administrado por via oral pode ser considerada para lesões crescentes assintomáticas com, no mínimo, 3 cm.

**1a possível tentativa de inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)****Opções primárias**

» **everolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Uma tentativa de everolimo pode ser considerada para pacientes adultos e, possivelmente, mais jovens. O tratamento deve ser feito sob orientação de um especialista. A instituição do tratamento com everolimo administrado por via oral pode ser considerada para lesões crescentes assintomáticas com, no mínimo, 3 cm.

**2a embolização**

» A embolização eletiva e seletiva da artéria que supre uma lesão de 6 a 8 cm pode resultar em infarto e involução da lesão.

» Lesões maiores podem ser tratadas da mesma maneira, mas podem necessitar de nefrectomia parcial seletiva.

**adjunto inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **everolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

## Em curso

		<p>» O everolimo pode ser considerado para pacientes adultos e, possivelmente, mais jovens, como parte de uma abordagem multidisciplinar, incluindo embolização. O tratamento deve ser feito sob orientação de um especialista.</p>
	<b>3a</b>	<b>nefrectomia parcial</b>
		<p>» Uma nefrectomia parcial preservadora do rim poderá ser executada se a embolização não for bem-sucedida depois de tentativas repetidas ou caso se desenvolvam sintomas de hemorragia, dor no flanco ou insuficiência renal.[1]</p>
	<b>adjunto</b>	<b>inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)</b>
		Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado
		<b>Opções primárias</b>
		<p>» <b>everolimo</b>: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose</p>
		<p>» O everolimo pode ser considerado para pacientes adultos e, possivelmente, mais jovens, como parte de uma abordagem multidisciplinar, incluindo ressecção cirúrgica. O tratamento deve ser feito sob orientação de um especialista.</p>
■ <b>insuficiência renal secundária a angiomiolipoma(s) ou doença renal policística</b>	<b>1a</b>	<b>diálise</b>
		<p>» A diálise será necessária se for documentada deterioração da função renal.</p> <p>» A diálise deve ser encarada como medida paliativa, pois será necessário transplante renal para restauração da função renal em longo prazo, em virtude da insuficiência renal.</p>

## cardiovascular

■ <b>arritmias secundárias a rabdomioma</b>	<b>1a</b>	<b>antiarrítmicos</b>
		<p>» O tratamento não difere do tratamento usual para arritmias e deve ser orientado por um especialista.</p> <p>» Com frequência, rabdomiomas regredem no período pós-parto, mas a persistência pode, raramente, produzir arritmias por pré-excitação ou obstrução do fluxo de saída, caso grandes lesões globulares se projetem para as vias de saída ventriculares.[1] No entanto, mesmo grandes lesões tipicamente são assintomáticas e não precisam de intervenção.</p>

## pulmonar

## Em curso

## ■ linfangioleiomiomatose

1a

**oxigênio e broncodilatadores**

» A intervenção paliativa com oxigênio suplementar e terapia com broncodilatador pode trazer um benefício limitado em casos específicos.[42]

» A terapia hormonal não se mostrou benéfica.[42]

» Foi mostrado que o sirolimo (também conhecido como rapamicina) estabiliza a função pulmonar em determinados pacientes.[29] O tratamento deve ser feito sob orientação de um especialista.

2a

**transplante pulmonar**

» Geralmente é necessário transplante de pulmão. Entretanto, mesmo pulmões transplantados podem apresentar risco de recorrência em virtude de metástases celulares benignas de angiomiolipomas renais.[45]

## cognitivo e comportamental

## ■ comprometimento da função cognitiva ou autismo

1a

**suporte educacional precoce**

» Serão necessários intervenção precoce e programas educacionais especiais para apoio a cada criança.

» Reforçar habilidades pró-sociais, desencorajar comportamentos aberrantes e ajudar nas habilidades de comunicação verbal e não verbal são os fundamentos das abordagens comportamentais e psicoeducacionais.

» A reavaliação e o ajuste do programa contínuos através da escola, juntamente com uma avaliação das necessidades vocacionais e a implantação de sistemas de apoio comunitários, devem ser planejados.

adjunto

**antipsicóticos ou antidepressivos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Terapias psicofarmacológicas podem ser adicionalmente necessárias.[55] [56] Problemas particulares com agressividade, ansiedade e atenção e transtornos do humor são comuns e são identificados em 25% a 30% das populações clínicas do complexo da esclerose tuberosa (CET).[55] [56] Foi mostrado que o uso de agentes antipsicóticos atípicos de alta potência, com uma combinação de antagonistas do receptor de dopamina (D2) e serotonina

## Em curso

(5-HT<sub>2</sub>), como a risperidona, é benéfico para neutralizar esses sintomas particularmente problemáticos. Outros agentes mais novos, como olanzapina e quetiapina, também têm sido benéficos para pacientes com autismo e comportamentos disruptivos.

» Agentes ansiolíticos, como clonazepam e citalopram, podem ser eficazes para sintomas de ansiedade. Entretanto, seu uso precisa ser ponderado com relação aos possíveis efeitos sedativos.

» Comportamentos obsessivos-compulsivos podem, adicionalmente, produzir perturbações significativas para o paciente e sua família. Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs; fluoxetina, fluvoxamina etc.) geralmente têm sido úteis, com um baixo potencial de aumento da atividade convulsiva. A bupropiona, um inibidor de recaptação de dopamina, aparentemente possui um potencial relacionado à dose para desencadear convulsões. Outros agentes antipsicóticos também têm esse potencial, mas parecem ter um limite muito mais elevado. Portanto, com o uso de qualquer medicamento psicotrópico, particularmente agentes antipsicóticos, o médico precisa estar ciente das possíveis consequências adversas quanto à frequência das convulsões.

» O tratamento deve ser feito sob orientação de um especialista.

## neuroológico

■ **astrocitoma subependimário de células gigantes**

## 1a

**exames de neuroimagem periódicos**

» Lesões de astrocitomas subependimários de células gigantes (ASCGs) podem ser identificadas em crianças pré-púberes. Essas lesões têm uma tendência a crescer, mas isso não ocorre invariavelmente.

[Fig-8]

[Fig-9]

O desafio clínico é identificar quando essas lesões devem ser ressecadas cirurgicamente antes que se tornem sintomáticas.

» Exames de neuroimagem periódicos, com intervalo sugerido de 1 a 3 anos, dependendo dos sintomas e dos achados clínicos-radiográficos, serão necessários para acompanhamento da taxa de crescimento sequencial e do tamanho.

## Em curso

**2a ressecção cirúrgica ou inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)****Opções primárias**

» **everolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Caso não sejam tratadas, algumas lesões podem crescer para o interior do sistema ventricular ou dos lobos frontais adjacentes e do quiasma óptico.

» Quando as lesões estão confinadas no interior dos ventrículos e são menores que 2 a 3 cm, a extirpação total provavelmente ocorre sem dificuldades. Lesões maiores ou as que se estenderem para o parênquima circundante e adjacente acarretarão, com maior frequência, um tumor residual e a necessidade de vigilância contínua.[57]

» O everolimo é indicado, em alguns países, para adultos e crianças acima de 3 anos de idade que têm astrocitoma subependimário de células gigantes (ASCG) com CET e necessitam de intervenção terapêutica, mas não são candidatos à ressecção cirúrgica curativa. Em um pequeno ensaio clínico, 35% dos pacientes randomizados com everolimo responderam ao tratamento (definido como redução  $\geq 50\%$  no volume total do ASCG relativo à linha basal).[31] O tratamento deve ser feito sob orientação de um especialista.

**adjunto derivação ventriculoperitoneal**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Lesões muito grandes podem necessitar da derivação do líquido cefalorraquidiano, pois elas são muito vasculares e existe a possibilidade de sangramento intracraniano durante a cirurgia.

■ **espasmos infantis****1a medicamentos antiepiléticos**

» Existem evidências confiáveis de que a vigabatrina, um inibidor irreversível da transaminase do ácido gama-aminobutírico (GABA), seja particularmente eficaz.[53] **2[A]Evidence** O tratamento deve ser feito sob orientação de um especialista.

» Uma metanálise da eficácia da vigabatrina mostrou uma taxa de suspensão de 54% em crianças sem CET, em comparação com 95% em crianças com CET.[54] A duração do tratamento é indefinida, mas tem sido sugerida como sendo entre 6 e 12 meses. A vigabatrina

## Em curso

## ■ convulsões

## 1a

pode causar uma reação adversa idiossincrática de constrição do campo visual.

» Outros agentes também são utilizados com taxas de resposta variáveis, mas claramente são menos eficazes.<sup>[54]</sup> Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)/esteroides, seguidos por topiramato, lamotrigina, valproato e levetiracetam, podem ser alternativas úteis.

» A exacerbação de convulsões generalizadas, particularmente mioclônicas (espasmos infantis) e dos tipos de ausência atípicos, tem sido notada com o uso de carbamazepina, oxcarbazepina e fenitoína.<sup>[11]</sup> Entretanto, esses agentes são particularmente benéficos em pacientes com crises parciais.

**medicamentos antiepiléticos**

» A terapia com medicamentos antiepiléticos deve ser baseada no(s) tipo(s) específico(s) da(s) convulsão(ões), na(s) síndrome(s) epilética(s) presente(s), na idade do paciente e em um perfil aceitável de efeitos adversos para o paciente.<sup>[53]</sup> 2[A]Evidence

» O uso de longa duração de agentes com propriedades potenciais de sedação e de alteração do humor (benzodiazepínicos, barbitúricos, levetiracetam) precisa ser ponderado com relação à possível utilidade do medicamento antiepilético.

» O tratamento depende do tipo de epilepsia encontrado; entretanto, carbamazepina, oxcarbazepina e fenitoína são particularmente benéficos nos pacientes com crises parciais. Todos os medicamentos antiepiléticos mais antigos e os mais novos também podem ser usados criteriosamente.<sup>[11]</sup>

» O tratamento deve ser feito sob orientação de um especialista.

**adjunto****everolimo**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **everolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A European Medicines Agency aprovou o everolimo como tratamento adjuvante em pacientes com 2 anos ou mais, cujas convulsões parciais refratárias, com ou sem generalização

## Em curso

## adjunto

secundária, estejam associadas ao complexo da esclerose tuberosa.

**dieta cetogênica**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A dieta cetogênica apresenta uma redução em calorias e carboidratos. A dieta é oferecida em uma razão ajustável de gordura:carboidrato variando entre 3:1 e 4:1. Essa razão é ajustada dependendo da resposta e da tolerância.

» A dieta é deficiente em diversos nutrientes e minerais (por exemplo, selênio, cálcio e vitamina D), que precisam ser suplementados. Os níveis alimentares dessas e outras vitaminas e minerais são monitorados durante todo o tratamento e a suplementação é ajustada conforme a necessidade.

» Distúrbios metabólicos raros podem ser revelados por meio de uma análise da dieta, e os níveis de ácidos orgânicos e carnitina devem ser medidos antes do início da dieta cetogênica para garantir que estejam normais. Alterações no eletrocardiograma (ECG) também podem raramente ser induzidas, e tipicamente é obtida uma linha basal. Cetonúria e glicemia diárias são monitoradas regularmente.

## adjunto

**avaliação precoce e realização de intervenções cirúrgicas**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As opções cirúrgicas incorporam ressecção cortical focal e multifocal, calosotomia ou estimulação do nervo vago (ENV).<sup>[11] [49] [50] [51] 1[B]Evidence</sup>

» Cada intervenção requer uma cuidadosa avaliação pré-cirúrgica gradual. Será necessário um monitoramento prolongado por eletroencefalograma (EEG) através de telemetria não invasiva e de telemetria intracraniana invasiva, potencializada por técnicas de neuroimagem avançadas (ressonância nuclear magnética [RNM], espectroscopia por ressonância magnética, tomografia computadorizada por emissão de fóton único, tomografia por emissão de pósitrons [PET]) para identificar os focos epileptogênicos e a intervenção neurocirúrgica mais adequada.

» A ressecção cortical focal e multifocal de túberos epileptogênicos e regiões de displasia cortical tem sido realizada com sucesso, apesar



## Em curso

das preocupações teóricas acerca da ativação de focos alternativos.[50] [51]

» A calosotomia tem sido mais bem-sucedida como tratamento adjuvante para convulsões atônicas e tônicas (síncope). O procedimento pode ajudar a limitar a generalização das convulsões de início focal, mas não elimina sua gênese.[11] Portanto, a redução das convulsões nem sempre é esperada; em vez disso, é prevista uma alteração para uma semiologia de convulsão mais bem tolerada (parcial).

» O uso da estimulação do nervo vago no CET teve estudos limitados, mas oferece o potencial para a redução em longo prazo na frequência das convulsões como um procedimento paliativo. Ela também oferece a oportunidade de uma intervenção cirúrgica menos invasiva e um meio para ativar manualmente o estimulador para o tratamento de convulsões agudas.

## Recomendações

### Monitoramento

Os efeitos do complexo da esclerose tuberosa (CET) em um paciente geralmente são exclusivos para essa pessoa. Apesar disso, muitos problemas comuns entre os indivíduos afetados pelo CET mantêm monitoramento semelhante ao longo do tempo.

Testes cognitivos e de neurodesenvolvimento devem ser avaliados ao entrar para a escola e periodicamente em pessoas com deficiência de aprendizagem.

A avaliação da epilepsia na maioria dos pacientes com CET envolverá exames periódicos de eletroencefalograma (EEG) e a introdução e o ajuste de medicamentos conforme o quadro clínico justifique. A cirurgia para epilepsia nos pacientes em que a epilepsia é refratária a medicamentos ou afeta gravemente as funções, atualmente é mais bem-sucedida com as técnicas de avaliação pré-cirúrgicas.

Exames de imagem cranioencefálicos periódicos (a cada 1 a 3 anos) com tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) devem ser realizados para monitorar o desenvolvimento de astrocitomas subependimários de células gigantes pré-sintomáticos. Intervenções neurocirúrgicas serão necessárias se o aumento produzir sintomas ou hidrocefalia iminente.

São necessários ecocardiografia e eletrocardiogramas (ECGs) periodicamente apenas quando um rabdomioma cardíaco identificado produzir sintomas clínicos de obstrução do fluxo de saída ou arritmia.

Devem ser realizados exames renais anuais com ultrassonografia, TC ou RNM uma vez que tenha sido identificado o desenvolvimento de angiomiolipomas. A doença renal multicística pode ser aparente na primeira infância, mas a evolução dessas lesões é tipicamente menos frequentemente radiológica e anatômica e mais frequentemente fisiológica, afetando a função renal.

Todas as mulheres afetadas pelo CET devem ser submetidas à TC dos pulmões no fim da adolescência (aos 18 anos) para identificar linfangioleiomiomatose. Serão necessários teste de função pulmonar e monitoramento contínuo somente para pacientes com essa lesão evidente.

### Instruções ao paciente

Pacientes afetados pelo CET devem se familiarizar com a maneira pela qual a doença os afeta. Sua circunstância exclusiva pode ser acompanhada em conjunto com um profissional especializado no CET.

Um entendimento fundamental sobre a herança genética do CET e a variabilidade clínica imposta por ele são importantes. Cada paciente deve estar familiarizado com os cuidados de acompanhamento e com as diretrizes de monitoramento disponíveis. Os pacientes devem tirar proveito da grande disponibilidade de material educativo impresso e eletrônico e devem ser incentivados a assistir a uma das muitas palestras familiares patrocinadas para aumentar seu entendimento e ficar a par dos conhecimentos e tratamentos em vigor.

Existe uma rica rede de apoio para pacientes e famílias com CET. Clínicas especializadas regionais oferecem experiência no diagnóstico e no tratamento da doença. A Tuberous Sclerosis Alliance (aliança da esclerose tuberosa) funciona como uma organização dedicada que oferece ao paciente e à família material educativo, patrocínio coordenado de pesquisas básicas e clínicas e assistência jurídica organizada. [Tuberous Sclerosis Alliance] Essas atividades são promissoras para identificar terapias e intervenções significativas para indivíduos afetados pelo CET.[2] [41] [43] [59]

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>ansiedade e depressão</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
Ocorrem comumente em virtude de problemas sociais, ocupacionais e forenses.		
<b>insuficiência renal crônica</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
Pode ser resultante de cistos renais ou de outro comprometimento renal. A diálise pode ser necessária.		
<b>insuficiência respiratória crônica</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
Pode ser resultante de linfangioleiomiomatose, causando hipertensão pulmonar, cor pulmonale, fibrose intersticial e doença pulmonar restritiva.		
<b>perturbações do sono</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>Os efeitos sedativos da terapia medicamentosa antiepiléptica e das crises epilépticas simultâneas concomitantes muitas vezes afetam adversamente os regimes rigorosos de rotinas de sono e programações diárias consistentes. Os adultos também podem ser mais propensos à apneia do sono.</p> <p>Uma combinação de tratamentos comportamentais e farmacológicos geralmente é necessária.</p> <p>Os regimes comportamentais englobam uma rotina consistente de preparação para o sono, evitar atividades e medicamentos estimulantes na hora de dormir, minimizar interrupções na rotina diária e grandes mudanças na vida, locais de sono consistentes, uso de objetos transicionais, uso de um meio ambiente adequado para facilitar o sono, evitar dormir junto com os pais e o uso de sons ambientais confortantes e repousantes.</p> <p>Uma administração inicial de melatonina à noite pode ser útil. Sedativos mais potentes podem ser adicionalmente necessários, mas a eficácia pode ser limitada.<a href="#">[56]</a> <a href="#">[58]</a></p>		
<b>problemas sociais, ocupacionais e forenses</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
Problemas cognitivos e comportamentais podem causar transtornos do espectro autista, comportamento agressivo, dificuldades de aprendizagem e problemas ocupacionais, sociais e de relacionamento.		
<b>morte súbita</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
Pode ser causada por crise epiléptica ou arritmia cardíaca.		
<b>hemorragia intracraniana</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
Pode ocorrer com a ruptura de um aneurisma intracraniano.		

## Prognóstico

O complexo da esclerose tuberosa (CET) é uma doença genética e clinicamente heterogênea. Cada paciente vai se deparar com desafios específicos e individuais relacionados aos efeitos que a doença traz a ele.

Entre 50% e 60% dos pacientes apresentarão problemas cognitivos e comportamentais, que podem ser muitas vezes controlados por modificações educacionais e comportamentais, bem como por tratamento medicamentoso.

A epilepsia causará um impacto muito mais importante e representará o maior desafio para a maioria dos pacientes com CET. Entre 80% e 90% dos pacientes com CET necessitarão de tratamento crônico para epilepsia. Novos medicamentos, terapias nutricionais eficazes e novas abordagens cirúrgicas podem acarretar desfechos favoráveis para muitos pacientes, ainda que problemas vitalícios e contínuos persistam para a maioria deles. Isso é particularmente verdadeiro para crianças que apresentam espasmos infantis que evoluem para epilepsia mais refratária.<sup>[1] [2] [13]</sup>

Lesões dermatológicas podem ser tratadas com uma combinação de laserterapias direcionadas. Essa intervenção pode remover os angiofibromas da face e minimizar sua presença potencialmente comprometidora em termos estéticos e clínicos.<sup>[1] [2] [13]</sup>

A doença renal afetará muitas outras crianças mais velhas e adultos, pois a natureza progressiva dos angiomiolipomas será percebida nessas faixas etárias. Monitoramento e intervenções não cirúrgicas (embolização renal seletiva) podem ser benéficos para minimizar os efeitos prejudiciais das lesões específicas sobre a função renal e minimizar a probabilidade de hemorragia.

Intervenções medicamentosas mais recentes concentradas nos mecanismos moleculares do CET são promissoras não apenas para lesões renais, mas também para linfangioleiomiomatose pulmonar, astrocitoma subependimário de células gigantes e, potencialmente, para outras lesões do CET em estudo. Ensaio clínico atualmente em andamento estão examinando o uso de sirolimo como um regulador negativo na sinalização celular através da via do alvo mecanístico da rapamicina (mTOR). Esse composto pode, efetivamente, repor o funcionamento deficiente do complexo tuberina-hamartina e reverter a proliferação celular desregulada, a migração deficiente e os defeitos de sinalização intracelular existentes.

## Diretrizes de diagnóstico

### Internacional

#### TSC diagnostic criteria

**Publicado por:** Tuberous Sclerosis Alliance

**Última publicação em:**  
2013

#### Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update

**Publicado por:** International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group

**Última publicação em:**  
2013

#### Tuberous sclerosis complex surveillance and management

**Publicado por:** International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group

**Última publicação em:**  
2013

#### Guidelines for the assessment of cognitive and behavioral issues in TSC

**Publicado por:** Tuberous Sclerosis Alliance

**Última publicação em:**  
2005

## Recursos online

---

1. [Tuberous Sclerosis Alliance](#) (*external link*)
-

## Nível de evidência

1. Melhora na frequência das convulsões: existem evidências de qualidade moderada de uma avaliação sistemática e informações adicionais fornecidas por 7 autores, em 177 pacientes com epilepsia resistente a medicamentos de complexo da esclerose tuberosa (CET) que se submeteram à cirurgia para epilepsia, que sugerem que a total ausência de convulsões foi obtida em 57% dos pacientes (tempo de acompanhamento médio de 3.5 anos), uma melhora na frequência das convulsões de >90% foi obtida em mais 18% dos pacientes (tempo de acompanhamento médio de 4.2 anos) e uma melhora na frequência de convulsões >50% foi obtida em mais 15% dos pacientes (tempo de acompanhamento médio de 3.5 anos). As convulsões recorrentes estavam relacionadas a 4 fatores principais: presença de convulsões tônicas, comprometimento cognitivo moderado ou intenso (ou QI <70), anormalidades na SPECT multifocal (tomografia computadorizada por emissão de fóton único) e calosotomia. Entretanto, os dados não foram coletados uniformemente e a duração dos períodos de acompanhamento variou.[49]

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

2. Resolução dos espasmos: existem evidências de alta qualidade, de uma revisão sistemática da literatura publicada de todos os ensaios clínicos randomizados e controlados da administração de terapia medicamentosa em pacientes com espasmos infantis, que sugerem, em comparação com a vigabatrina, que o tratamento hormonal cause a resolução mais rápida dos espasmos, mas sem diferenças nas frequências de recidivas subsequentes. Entretanto, a vigabatrina pode ser o tratamento de primeira escolha para espasmos infantis no complexo da esclerose tuberosa (CET). A revisão inclui um total de 18 estudos, 15 com <60 pacientes e 3 com >100 pacientes, totalizando 858 pacientes tratados com 12 diferentes agentes farmacológicos. Observou-se que as metodologias em geral eram inadequadas.[53]

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.



## Artigos principais

- Gomez M, Sampson J, Whittemore V, eds. The tuberous sclerosis complex. Oxford: Oxford University Press; 1999.
- de Vries P, Humphrey A, McCartney D, et al. Consensus clinical guidelines for the assessment of cognitive and behavioural problems in tuberous sclerosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Jul;14(4):183-90.
- Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1801-11. [Texto completo](#)
- McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011 Apr 28;364(17):1595-606.
- Dabora S; Dana-Farber Cancer Institute. Sirolimus in treating patients with angiomyolipoma of the kidney. October 2008 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Holmes GL, Stafstrom CE; Tuberous Sclerosis Study Group. Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. *Epilepsia*. 2007 Apr;48(4):617-30. [Texto completo](#)
- Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review. *Epilepsia*. 2007 Aug;48(8):1477-84. [Texto completo](#)
- Berhouma M. Management of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex: the neurosurgeon's perspective. *World J Pediatr*. 2010 May;6(2):103-10.

## Referências

1. Gomez M, Sampson J, Whittemore V, eds. The tuberous sclerosis complex. Oxford: Oxford University Press; 1999.
2. Hyman MH, Whittemore VH. National Institutes of Health consensus conference: tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol*. 2000 May;57(5):662-5.
3. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell*. 1993;75:1305-1315.
4. van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science*. 1997;277:805-808.
5. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared to TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet*. 2001;68:64-80. [Texto completo](#)

6. Cheadle J, Reeve M, Samson J, et al. Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. *Hum Genet.* 2000;62:345-357.
7. Au KS, Williams AT, Roach ES, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med.* 2007;9:88-100.
8. Tee AR, Fingar DC, Manning BD, et al. Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:13571-13576. [Texto completo](#)
9. Mak BC, Yeung RS. The tuberous sclerosis complex genes in tumor development. *Cancer Invest.* 2004;22:588-603.
10. Gipson TT, Johnston MV. Plasticity and mTOR: towards restoration of impaired synaptic plasticity in mTOR-related neurogenetic disorders. *Neural Plast.* 2012;2012:486402. [Texto completo](#)
11. Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004 Sep;19(9):680-6.
12. Koh S, Hayaker P, Dunoyer C, et al. Epilepsy surgery in children with tuberous sclerosis complex: presurgical evaluation and outcome. *Epilepsia.* 2000 Sep;41(9):1206-13.
13. DiMario FJ Jr. Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004 Sep;19(9):650-7.
14. Devroede G, Lemieux B, Masse S, et al. Colonic hamartomas in tuberous sclerosis. *Gastroenterology.* 1988 Jan;94(1):182-8.
15. Wiznitzer M. Autism and tuberous sclerosis. *J Child Neurol.* 2004 Sep;19(9):675-9.
16. Prather P, de Vries PJ. Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004 Sep;19(9):666-74.
17. The European Consortium on MEN1: Construction of a 1.2-Mb sequence-ready contig of chromosome 11q13 encompassing the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. *Genomics.* 1997 Aug 15;44(1):94-100.
18. Franz DN. Non-neurologic manifestations of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004 Sep;19(9):690-8.
19. Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013 Oct;49(4):255-65. [Texto completo](#)
20. de Vries P, Humphrey A, McCartney D, et al. Consensus clinical guidelines for the assessment of cognitive and behavioural problems in tuberous sclerosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2005 Jul;14(4):183-90.
21. Jie L, Volney S. Periventricular heterotopia. *Epilepsy Behav.* 2005;9:143-149.

22. Parrini E. Periventricular heterotopia; phenotypic heterogeneity and correlation with filamin A mutations. *Brain*. 2006;129:1892-1906.
23. Darling TN, Skarulis MC, Steinberg SM, et al. Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Derm*. 1997;133:853-857.
24. Spring P, Fellmann F, Giraud S, et al. Syndrome of Birt-Hogg-Dubé, a histopathological pitfall with similarities to tuberous sclerosis: a report of three cases. *Am J Dermatopathol*. 2013;35:241-245.
25. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013 Oct;49(4):243-54. [Texto completo](#)
26. Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, et al. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. The RADIUS Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Aug;171(2):392-9.
27. Gagnon A, Wilson RD, Allen VM, et al; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Evaluation of prenatally diagnosed structural congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009 Sep;31(9):875-881. [Texto completo](#)
28. Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1801-11. [Texto completo](#)
29. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011 Apr 28;364(17):1595-606.
30. Dabora S; Dana-Farber Cancer Institute. Sirolimus in treating patients with angiomyolipoma of the kidney. October 2008 [internet publication]. [Texto completo](#)
31. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 12;381(9861):125-32.
32. Krueger DA, Care MM, Agricola K, et al. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology*. 2013 Feb 5;80(6):574-80.
33. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):817-24.
34. Koenig MK, Hebert AA, Roberson J, et al. Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex: a double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied rapamycin. *Drugs R D*. 2012 Sep 1;12(3):121-6. [Texto completo](#)
35. Kenerson HL, Aicher LD, True LD, et al. Activated mammalian target of rapamycin pathway in the pathogenesis of tuberous sclerosis complex renal tumors. *Cancer Res*. 2002 Oct 15;62(20):5645-50. [Texto completo](#)

36. Garber K. Rapamycin's resurrection: a new way to target the cancer cell cycle. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Oct 17;93(20):1517-9.
37. Hidalgo M, Rowinsky EK. The rapamycin-sensitive signal transduction pathway as a target for cancer therapy. *Oncogene.* 2000 Dec 27;19(56):6680-6. [Texto completo](#)
38. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2008 Jan 10;358(2):140-51.
39. Sasongko TH, Ismail NF, Zabidi-Hussin Z. Rapamycin and rapalogs for tuberous sclerosis complex. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(7):CD011272. [Texto completo](#)
40. Dabora SL, Franz DN, Ashwal S, et al. Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis: kidney angiomyolipomas and other tumors regress and VEGF-D levels decrease. *PLoS One.* 2011;6(9):e23379. [Texto completo](#)
41. Bissler J, Franz DN, McCormack FX, et al. Rapamycin therapy of angiomyolipomas in patients with TSC and sporadic LAM. Unpublished data presented at TSC Conference. September 2004; Cambridge, UK.
42. Sullivan EJ. Lymphangioleiomyomatosis: a review. *Chest.* 1998 Dec;114(6):1689-703.
43. Niedermeyer J. Rapamycin for recurrent LAM following lung transplantation - a first experience. Paper presented at LAM Foundation Research Conference. April 2003; Cincinnati, OH.
44. Young L, Lee HS, Inoue Y, et al. Serum VEGF-D concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respir Med.* 2013 Aug;1(6):445-52. [Texto completo](#)
45. Karbowniczek M, Astrinidis A, Balsara BR, et al. Recurrent lymphangioleiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Apr 1;167(7):976-82. [Texto completo](#)
46. Franz DN, Leonard J, Tudor C. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2006 Mar;59(3):490-8.
47. Roth J, Roach ES, Bartels U, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment - recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol.* 2013 Dec;49(6):439-44.
48. Holmes GL, Stafstrom CE; Tuberous Sclerosis Study Group. Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. *Epilepsia.* 2007 Apr;48(4):617-30. [Texto completo](#)
49. Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review. *Epilepsia.* 2007 Aug;48(8):1477-84. [Texto completo](#)
50. Romanelli P, Verdecchia M, Curatolo P, et al. Epilepsy surgery for tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol.* 2004 Oct;31(4):239-47.

51. Weiner HL, Ferraris N, Lajoie J, et al. Epilepsy surgery for children with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004 Sep;19(9):687-9.
52. Zhang K, Hu WH, Zhang C, et al. Predictors of seizure freedom after surgical management of tuberous sclerosis complex: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2013 Aug;105(3):377-83.
53. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD001770. [Texto completo](#)
54. Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol.* 1999 Feb;14(2):71-4.
55. McCracken JT, McGough J, Shah B, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med.* 2002 Aug 1;347(5):314-21. [Texto completo](#)
56. Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, et al. Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav.* 2007 Dec;11(4):506-13.
57. Berhouma M. Management of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex: the neurosurgeon's perspective. *World J Pediatr.* 2010 May;6(2):103-10.
58. Hancock E, O'Callaghan F, English J, et al. Melatonin excretion in normal children and in tuberous sclerosis complex with sleep disorder responsive to melatonin. *J Child Neurol.* 2005;20:21-25.
59. Wienecke R, Fackler I, Akdeli N, et al. Effective treatment of TSC with rapamycin. Unpublished data presented at TSC Conference. September 2004; Cambridge, UK.



## Imagens



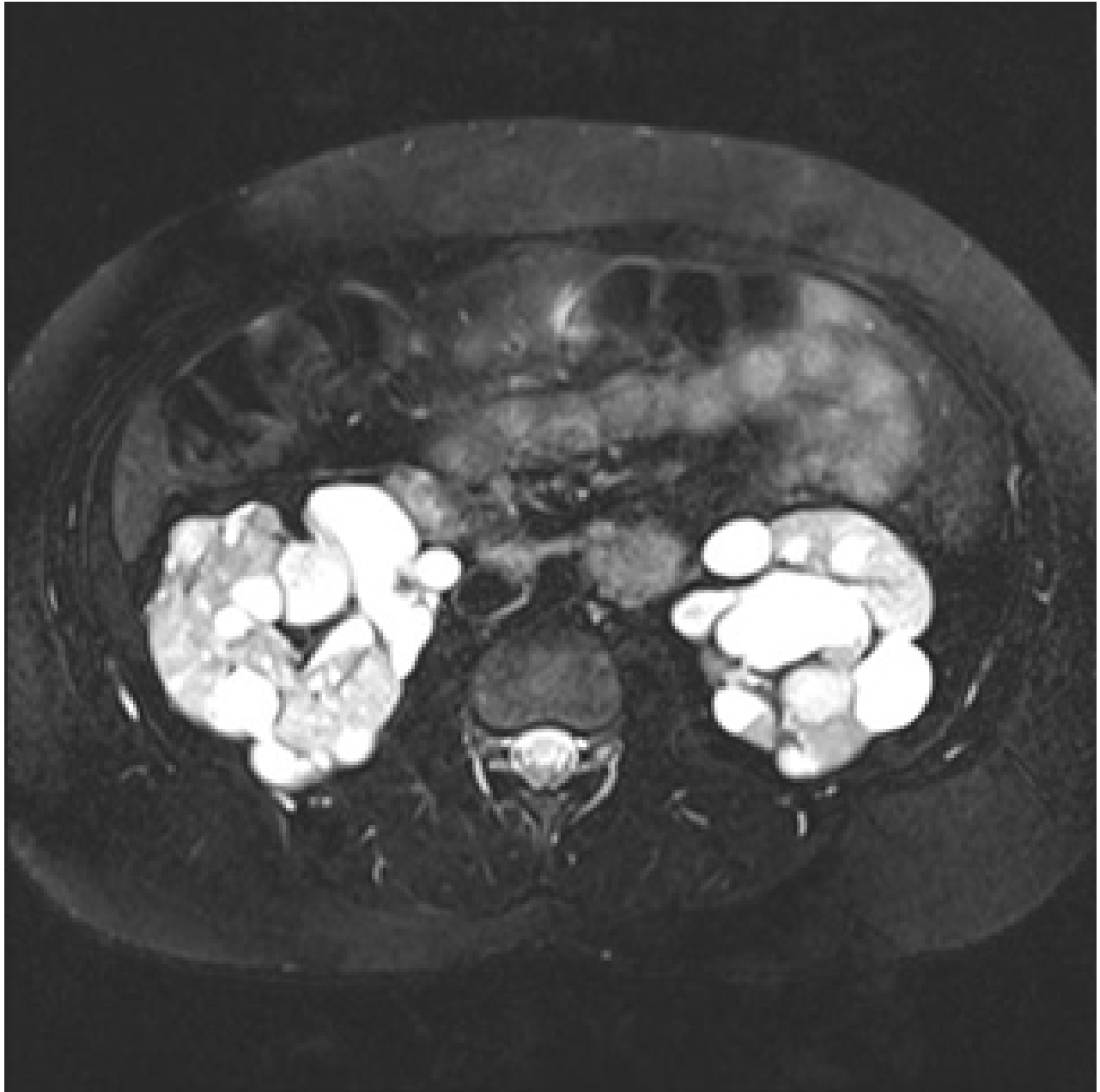
**Figura 1: Máculas hipomelanóticas e marcas de Shagreen**





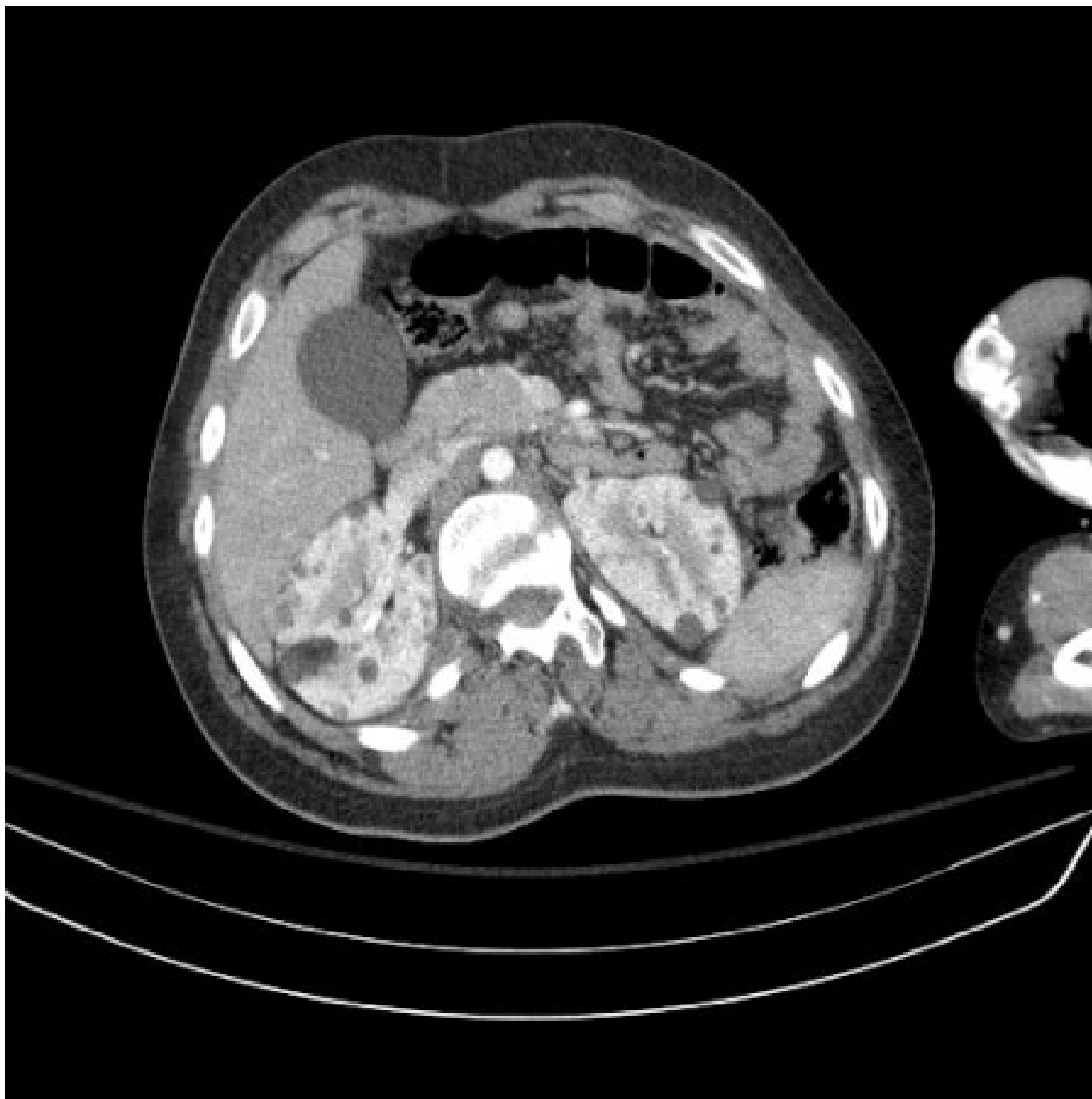
*Figura 2: Rabdomioma cardíaco na ressonância nuclear magnética (RNM) sagital em T1*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



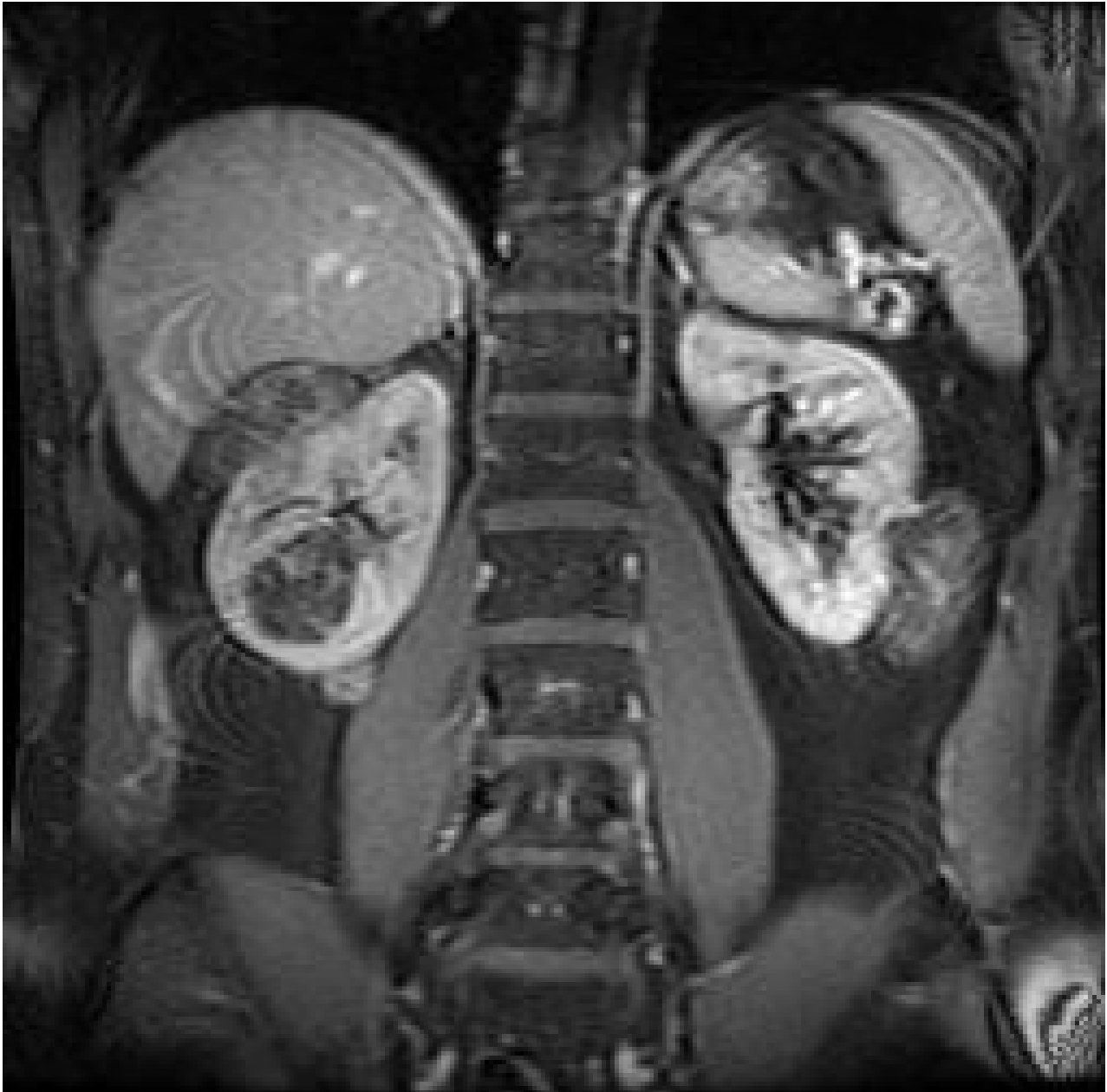
*Figura 3: Rins policísticos*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



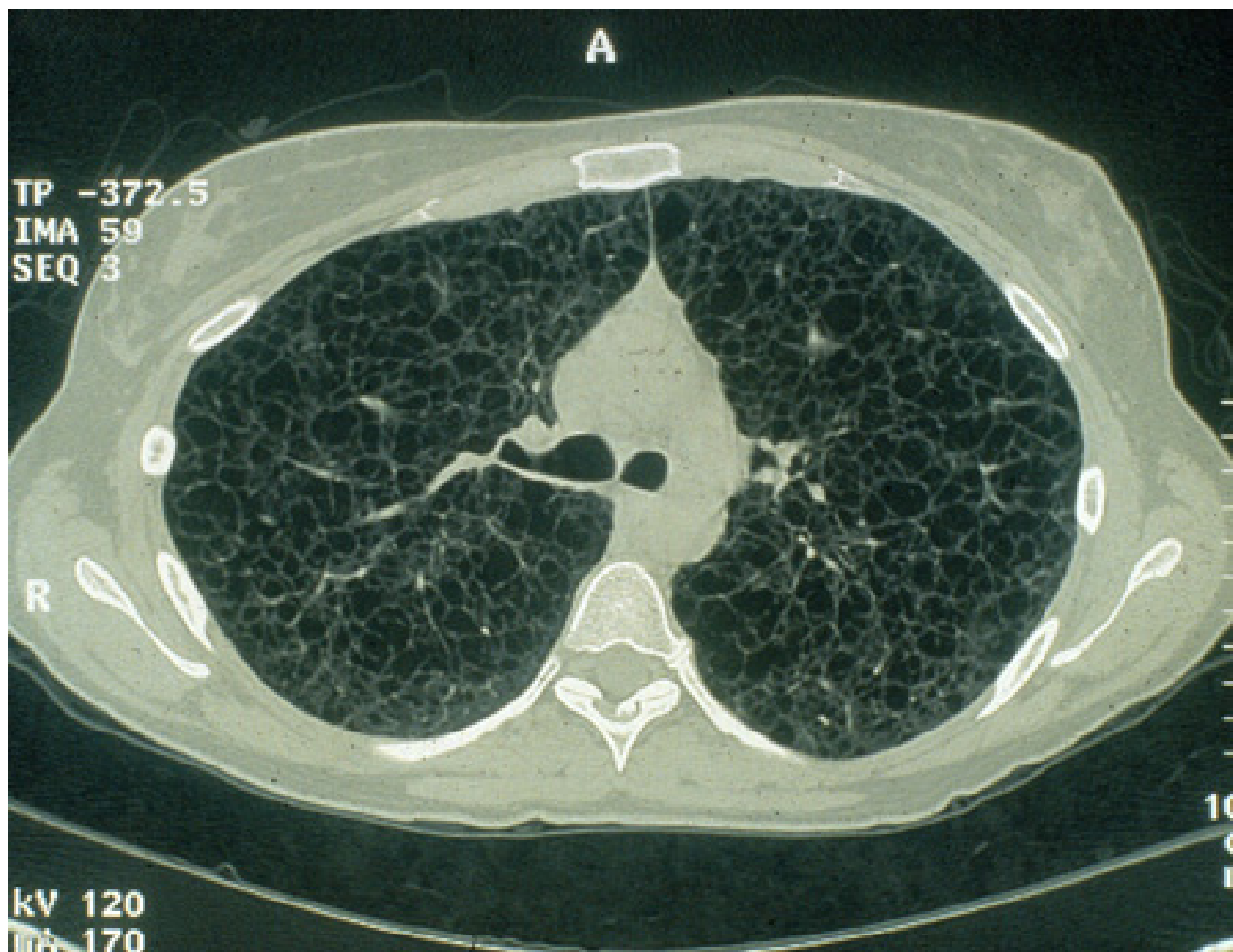
*Figura 4: Múltiplos angiomiolipomas renais na tomografia computadorizada (TC) axial*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



*Figura 5: Múltiplos angiomiolipomas renais na ressonância nuclear magnética (RNM) coronal em T1*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



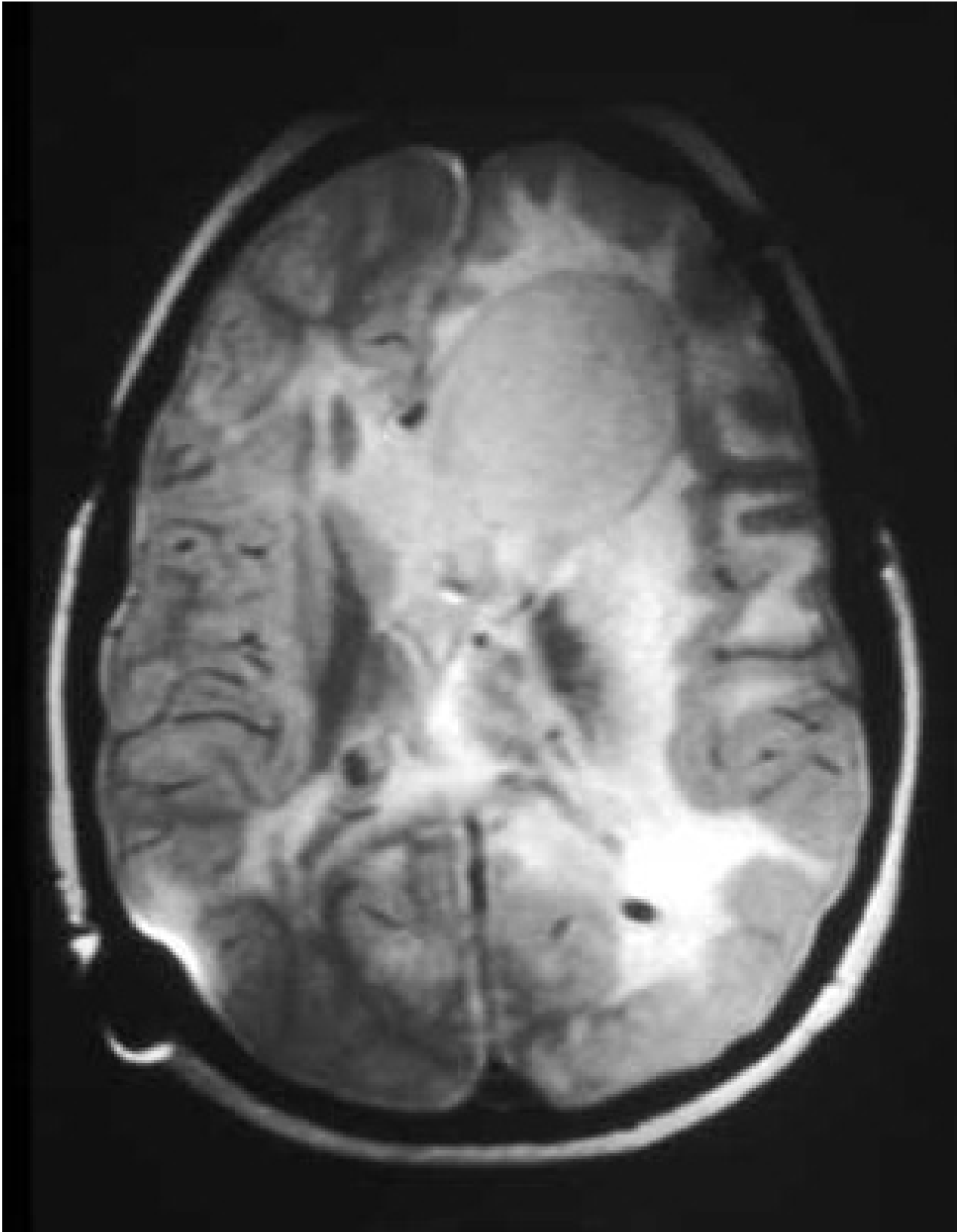
*Figura 6: Lesões císticas na linfangioleiomiomatose (LAM) do pulmão em tomografia computadorizada (TC) axial*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



*Figura 7: Nódulos subependimários calcificados na tomografia computadorizada (TC)*

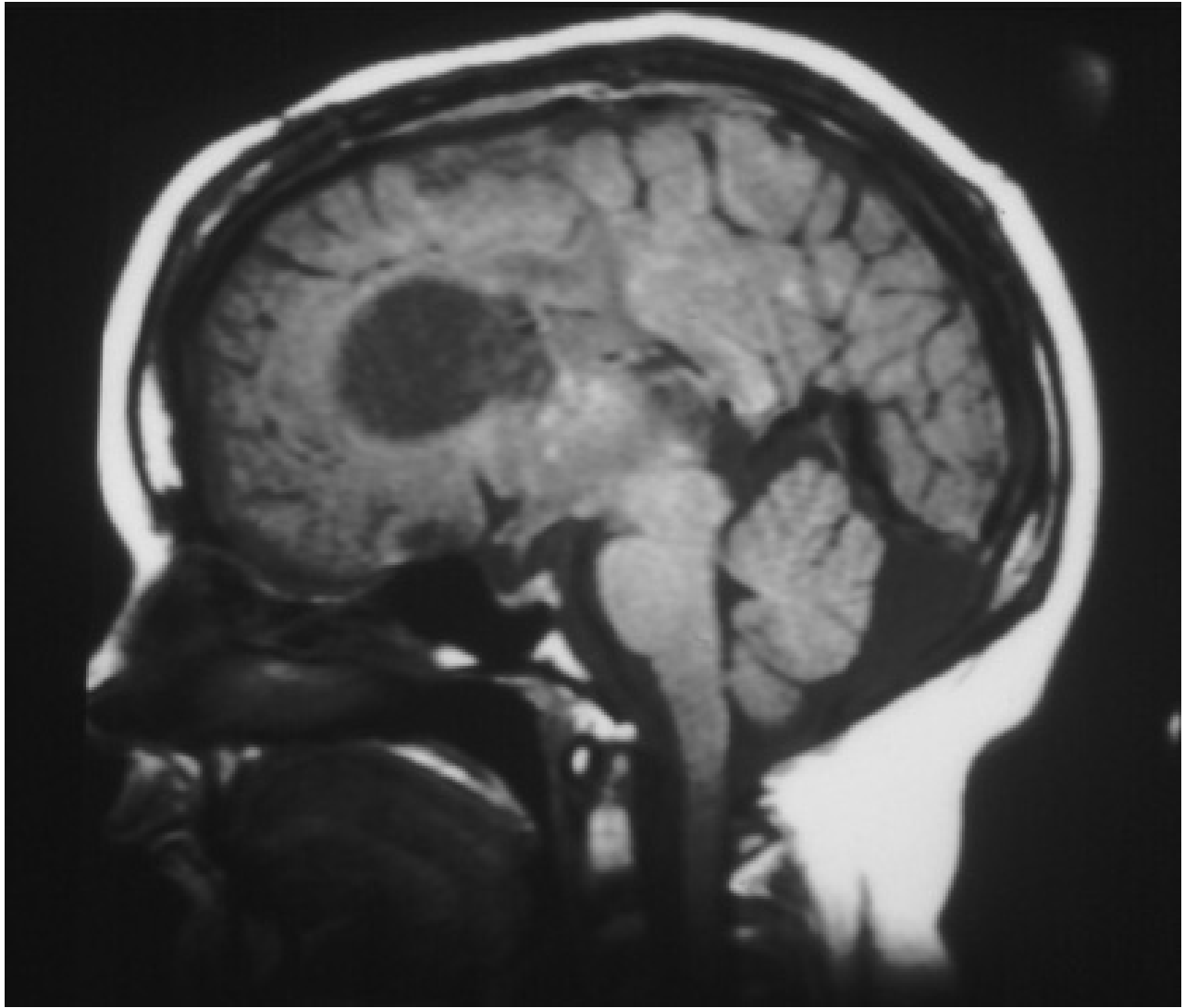
*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



*Figura 8: Grande astrocitoma subependimário de células gigantes na ressonância nuclear magnética (A-axial T2)*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*





*Figura 9: Grande astrocitoma subependimário de células gigantes na ressonância nuclear magnética (B-sagital T1)*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



*Figura 10: Angiofibromas faciais*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



*Figura 11: Fibroma ungueal*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



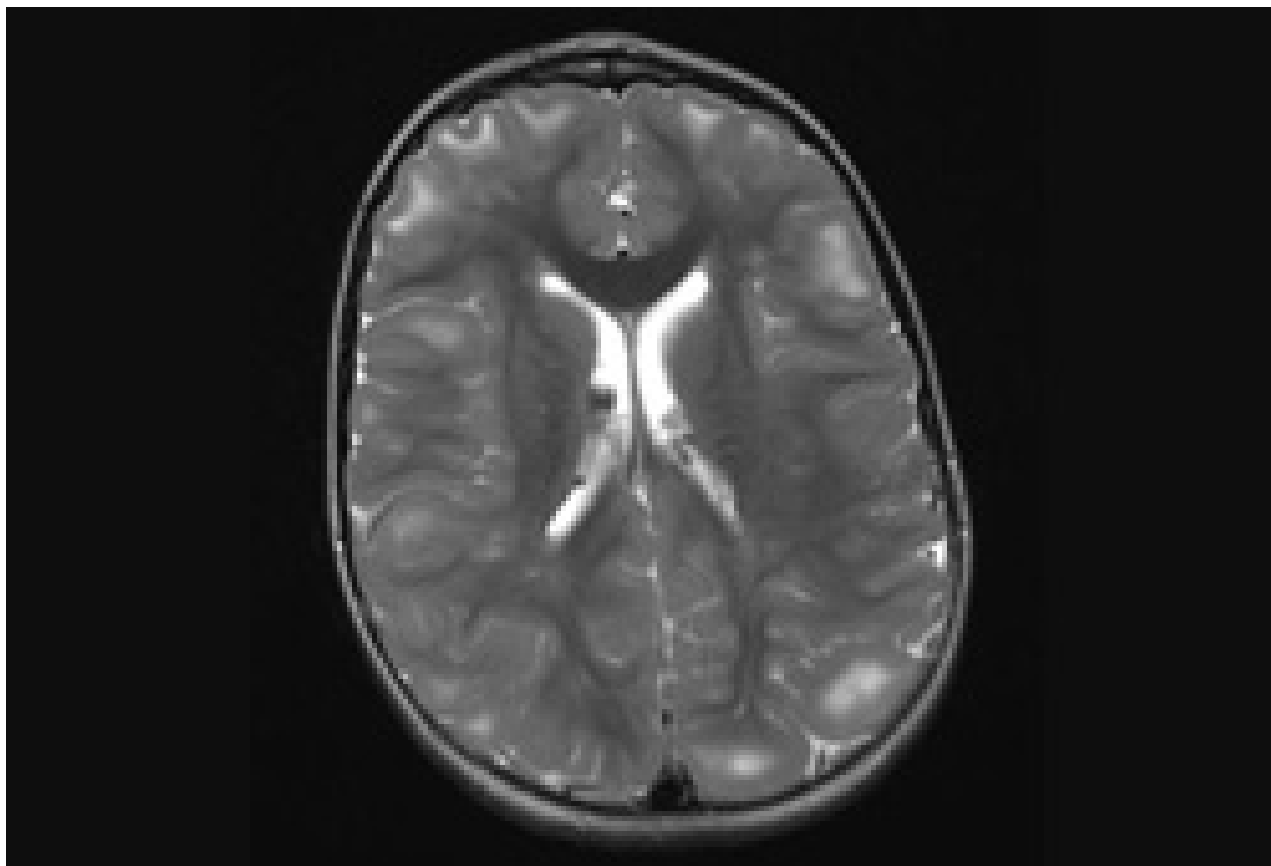
*Figura 12: Hamartoma retiniano*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



*Figura 13: Placa na testa*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



*Figura 14: Nódulos subependimários e túberos corticais em imagem axial de ressonância nuclear magnética (RNM) em T2*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**



O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Francis J. DiMario Jr, MD, MA, FAAP**

---

Professor of Pediatrics and Neurology  
University of Connecticut School of Medicine, Associate Chair for Academic Affairs and Faculty Development, Department of Pediatrics, Academic Chief Emeritus, Division of Pediatric Neurology, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, CT  
DIVULGAÇÕES: FJD is an author of a number of references cited in this monograph.

### // Colegas revisores:

#### **Robert Robinson, MBBS, MA, MRCP, PhD**

---

Consultant Paediatric Neurologist  
Great Ormond Street Hospital, London, UK  
DIVULGAÇÕES: RR declares that he has no competing interests.

#### **David Neal Franz, MD**

---

Professor of Pediatrics and Neurology  
Director, Tuberous Sclerosis Clinic, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH  
DIVULGAÇÕES: DNF declares that he has no competing interests.