

ESCLEROSE TUBEROSA: RELATO DE CASO

TUBEROUS SCLEROSIS: CASE REPORT

Beatriz de Lima BORRELLI¹
Marzia Silva MACEDO²
Ana Paula SERRA³
Roberta Maria Pacheco CARDOSO³

RESUMO

A Esclerose Tuberosa ou Doença de Bourneville é uma enfermidade sistêmica rara, que se caracteriza pelo crescimento de hamartomas em múltiplos órgãos. É uma doença autossômica dominante, envolvendo os cromossomos 9 e 16, com expressividade variável, apresentando 60% a 75% de taxa de mutação espontânea dos genes envolvidos. Os autores relatam e discutem um caso que corresponde às citações da literatura, mostrando os principais achados clínicos e os critérios diagnósticos utilizados para a Esclerose Tuberosa na atualidade.

Unitermos: esclerose tuberosa, hamartoma.

ABSTRACT

Tuberous Sclerosis or Bourneville's Disease is a rare systemic disease, which is characterized by the growth of hamartomas in many organs. It is an autosomal dominant illness, involving chromosomes 9 and 16, with variable expressiveness, presenting 60% to 75% rates of spontaneous mutation of the involved genes. The authors describe and discuss a clinical case that corresponds with the literature data, showing the main clinical findings and the diagnostic criteria currently used for Tuberous Sclerosis.

Keywords: tuberous sclerosis, hamartoma.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Tuberosa ou doença de Bourneville é uma doença sistêmica que se caracteriza pelo crescimento de hamartomas em múltiplos órgãos como pele, Sistema Nervoso Central, coração, olhos, rins,

pulmões e ossos. O hamartoma é definido como uma massa de células desorganizadas, especializadas e maduras, ou composta por tecidos impróprios para um determinado local, sendo sempre benigno⁹. A enfermidade foi descrita pela primeira vez no final do Século XIX e tem como sinônimia o termo *epilóia* (*epi*:

⁽¹⁾ Ambulatório de Dermatologia, Hospital e Maternidade Celso Pierro, PUC-Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n, Jardim Ipaussurama, 13059-900, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: B.L. BORRELLI.

⁽²⁾ Residente, Hospital e Maternidade Celso Pierro, PUC-Campinas.

⁽³⁾ Acadêmicas do 6º ano do curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, PUC-Campinas.

epilepsia; *loi*: baixa inteligência; *a*: adenoma sebáceo)^{4,8}.

A incidência varia, de acordo com dados da literatura, de 1-10 casos para cada 100 mil nascimentos, acometendo ambos os sexos e todas as raças na mesma proporção^{3,4}. É uma doença autossômica dominante, com expressividade variável, apresentando 60% a 75% de taxa de mutação espontânea dos genes envolvidos (cromossomos 9 e 16)¹⁰, sendo que as manifestações clínicas podem ocorrer como consequência da inativação do gene supressor tumoral⁷.

Dada a importância de se descrever uma doença hereditária de incidência rara, é relatado e discutido um caso clínico que corresponde plenamente às citações da literatura.

RELATODOCASO

Paciente de 24 anos, feminina, parda, natural e procedente de Elias Fausto, SP, tem história de pápulas eritematosas na face há 14 anos, de 0,5 cm de diâmetro, com telangectasias na sua superfície, agrupadas na região central do rosto e de crescimento progressivo nos últimos anos (Figura 1). Ao exame dermatológico, apresenta, também, uma placa amarelada e espessada, de consistência endurecida com 8 cm de diâmetro, na região lombo-sacra (placa de *Shagreen*) (Figura 2); mácula hipocrômica em forma de folha na região periumbilical de 2 cm de diâmetro; tumor de consistência fibroelástica no couro cabeludo, de 5 cm de diâmetro e superfície irregular (Figura 3). Não havia antecedente pessoal de retardo intelectual nem familiar de lesões semelhantes.

Foram realizadas biópsias das lesões da face e da região lombo-sacra. O exame histológico da primeira evidenciou espessamento da derme por fibrose, hipervascularização com manguito colagênico perianexial e células volumosas na derme alta, caracterizando o angiofibroma do tipo *Pringle*. O histológico da região lombo-sacra caracterizou fibrose dérmica. Estes resultados, correlacionados com a história e os achados clínicos, sugerem o diagnóstico de Esclerose Tuberosa.

O seguimento foi realizado com exames complementares, procurando-se investigar os principais órgãos acometidos pela síndrome: a radiografia simples de crânio mostrou imagens de calcificações floculadas focais na região frontal, parietal e fossa posterior. A tomografia computadorizada do cérebro evidenciou nódulos calcificados sub-ependimais nas paredes laterais do ventrículo esquerdo, no hemisfério cerebelar direito e na região tálamo capsular esquerda, além de focos hipodensos da substância branca. Na ultra-sonografia de abdome foi observada uma imagem hiperecótica no

pólo superior do rim direito, sem sombra acústica, de cerca de 2 cm de diâmetro, sugestiva de angiomíolipoma, e outra imagem hiperecótica no segmento IV do fígado, compatível com hemangioma. A análise do fundo de olho mostrou uma mácula hipocrômica próxima à arcada temporal inferior do olho esquerdo e o eletroencefalograma apresentou uma anormalidade paroxística discreta, representada por grupos de ondas lentas nas regiões temporais do hemisfério esquerdo. Além destes, foram realizadas radiografia simples de tórax, provas de função renal e hepática, que não apresentaram anormalidades.



Figura 1. Angiofibroma facial.



Figura 2. Placa de *Shagreen*.



Figura 3. Hamartoma no couro cabeludo

DISCUSSÃO

A Esclerose Tuberosa é uma doença genética que envolve múltiplos órgãos. A tríade clássica é constituída por angiofibroma facial, epilepsia e retardo mental¹. Patologicamente, caracteriza-se por uma alteração na migração, proliferação e diferenciação celular⁷. Os principais sítios anatômicos acometidos são:

- **Pele:** As lesões cutâneas ocorrem em 60% a 70% dos casos⁶, manifestando-se na forma de máculas acromicas em confete ou em folha, angiofibromas, placa de *Shagreen*, fibroma ungueal. As máculas acromicas estão presentes em 90% dos casos, ao nascimento ou na infância¹¹, sendo mais evidenciáveis pela luz de *Wood*. Os angiofibromas ocorrem em 50% a 80% dos casos, surgindo geralmente a partir dos três anos de idade até a puberdade, quando tendem a proliferar, tornando-se mais numerosos e proeminentes. Manifestam-se como pápulas ou nódulos lisos, duros, eritemato-amarelados ou acastanhados, predominantemente localizados na porção central da face⁴. A placa de *Shagreen* tem incidência de 40% e é localizada na região dorsal ou lombo-sacra. Os hamartomas fibrosos ungueais ou tumores de *Koenen*, são freqüentes em 15% a 20% dos casos, geralmente presentes após a puberdade e caracterizados por pápulas duras nas dobras ungueais ou nas suas adjacências^{2,8}. Outras lesões cutâneas incluem fibroma pediculado na região cervical e axilar, hamartomas do tecido conjuntivo que podem ser vasculares, fibrosos ou dérmicos, manchas café-com-leite, poliose e alterações ungueais¹².

- **Sistema Nervoso Central:** As manifestações neurológicas mais comuns são retardo mental, epilepsia e distúrbios de comportamento. As lesões neuronais incluem hamartomas corticais, astrocitomas de células gigantes, displasia cortical focal e nódulos subependimais. Estes últimos são localizados tipicamente nos ventrículos laterais e, com freqüência, tornam-se calcificados^{3,4}. O cerebelo é acometido em apenas 15% dos pacientes investigados, sendo raro o envolvimento medular.

- **Olhos:** As lesões oculares ocorrem na retina e no nervo óptico. São descritas como astrocitoma (hamartoma astrocítico), hipo ou hiperpigmentação da retina. A incidência fica em torno de 45%, sendo que, na metade dos casos, são bilaterais, apresentando-se comportamento benigno e estável⁵.

- **Rins:** O envolvimento renal, que ocorre em aproximadamente 60% dos doentes, é caracterizado pela presença de angiomiolipomas, cistos renais isolados ou múltiplos. Os angiomiolipomas, quando múltiplos e bilaterais, são praticamente patognomônicos³. Em crianças o quadro geralmente é assintomático e em adultos pode haver presença de hematuria, proteinúria e dor abdominal^{4,8}. Para o diagnóstico a ultra-sonografia é o método mais sensível e a tomografia computadorizada, o mais específico⁶.

- **Coração:** De 50% a 60% dos pacientes apresentam rabdomiomas cardíacos isolados ou múltiplos, havendo evidências de que sua incidência diminui com a idade. Geralmente são assintomáticos, com regressão espontânea na maioria dos casos^{3,4,7}.

Quadro 1. Critérios diagnósticos adaptados de Roach *et al.*⁶

Critérios Maiores	Critérios Menores
Angiofibroma facial	Cistos ósseos
Fibroma ungueal	Cistos renais múltiplos
Mácula hipocrômica (> de 3)	Hamartoma em outros órgãos (não renal)
Placa de <i>Shagreen</i>	Fibroma gengival
Astrocitomas múltiplos na retina	Depressões no esmalte dentário
Tubérculo cortical	Mácula acromica na retina
Nódulo subependimal	
Astrocitoma subependimal de célula gigante	
Rabdomioma cardíaco	
Linfangiomiomatose	
Angiomiolipoma renal	

Fonte: National Institutes of Health Consensus Conference⁶.

Diagnóstico definitivo: 2 critérios maiores ou 1 maior e 2 menores.

Diagnóstico provável: 1 maior e 1 menor.

- **Pulmões:** As lesões pulmonares são do tipo linfangioma e cistos. A imagem radiológica é um infiltrado reticular difuso⁷. Pode ocorrer disfunção pulmonar em uma pequena porcentagem dos casos, sendo mais comum no sexo feminino, geralmente a partir da segunda década de vida^{4,7}.

- **Ossos:** As lesões consistem de pseudocistos, hiperostose, áreas de esclerose, com maior acometimento das falanges, metatarsos, metacarpos, vértebras, ossos da pelve e ossos longos³.

CONCLUSÃO

A Esclerose Tuberosa manifesta-se por uma grande variedade de sinais e sintomas pois trata-se de uma doença geneticamente determinada, com expressividade variável e acomete múltiplos órgãos desde o nascimento e ao longo da vida. Por este motivo, e visando a facilitar seu diagnóstico, uma vez que não se dispõe de marcador molecular confiável, foram selecionados critérios maiores e menores (Quadro1)⁶.

O caso relatado enquadra-se nos critérios propostos, fechando o diagnóstico de Esclerose Tuberosa.

REFERÊNCIAS

1. Azulay RD, *et al.* Genodermatoses e disem-brioplasias cutâneas. *In: Dermatologia*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. Capítulo 31, p.394-98.
2. Berbert ALCV, *et al.* Esclerose tuberosa. *An Bras Dermatol* 1997; 72(1): 73-7.
3. Evans JC, *et al.* The radiological apperances of tuberous sclerosis. *Br J Radiol* 2000; 73: 91-8.
4. Freedberg IM, *et al.* Tuberous Sclerosis Complex. *In: Dermatology in general Medicine*. 5th ed. New York: McGraw Hill; 1999. v.2: p.2148-151.
5. Gündüz KMD, *et al.* Invasive giant cell astrocytoma of the retina in a patient with tuberous sclerosis. *Ophthalmology* 1999; 106(3): 639-42.
6. Hyman MH, *et al.* National Institutes of Health Consensus Conference: tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol* 2000; 57: 662-65.
7. Józwiak SMD, *et al.* Skin lesios in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol* 1998; 37: 911-17.
8. Pereira ALM. Esclerose tuberosa: relato de caso. *An Bras Dermatol* 1998; 73(5):431-34.
9. Robbins SL. Neoplasias. *In: Patologia estrutural e funcional*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. Capítulo 3, p.215.
10. Uysal H, Hemming FW. Changes in the expression and distribution of fibronectin, laminin and tenascin by cultured fibroblasts from skin lesions of patients with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 658-66.
11. Weiner DM, *et al.* The tuberous sclerosis complex: a comprehensive review. *J Am Coll Surg* 1998; 187(5): 548-59.
12. William RGA, *et al.* Genetics and genodermatoses. *In: Textbook of dermatology*. 5nd ed. London: Blackwell; 1992. Capítulo 9, v.1, p.327-30.

Recebido para publicação em 27 de agosto de 2001 e aceito em 1 de fevereiro de 2002.