

ASSOCIAÇÃO DE  
**ESCLEROSE  
TUBEROSA**  
EM PORTUGAL



# Esclerose Tuberosa

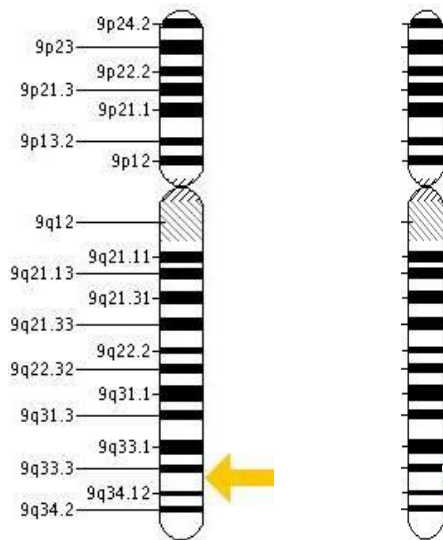
## O que é?

# Esclerose Tuberosa - Introdução

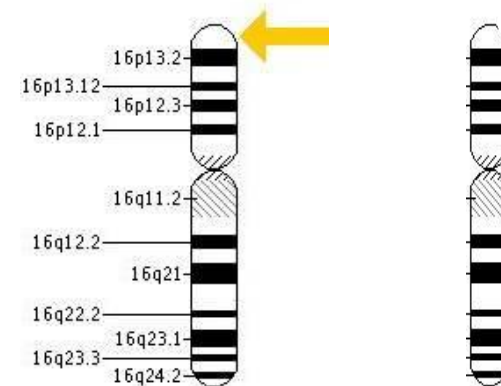
- Envolvimento de múltiplos órgãos
  - Cérebro
  - Pele
  - Rins
  - Olhos
  - Fígado
  - Coração
  - Pulmão
- Tipo e gravidade variáveis das lesões
- Lesões neurológicas e renais contribuem com a maioria dos sintomas e das complicações

# Esclerose Tuberosa - Genética

- Incidência - 1:6000 nascimentos
- 1 a 2 milhões de pessoas em todo o mundo
- Transmissão genética autossômica dominante
  - Mutações nos genes TSC1 (9q34) ou TSC2 (16p13.3)
  - 2/3 casos não herdados



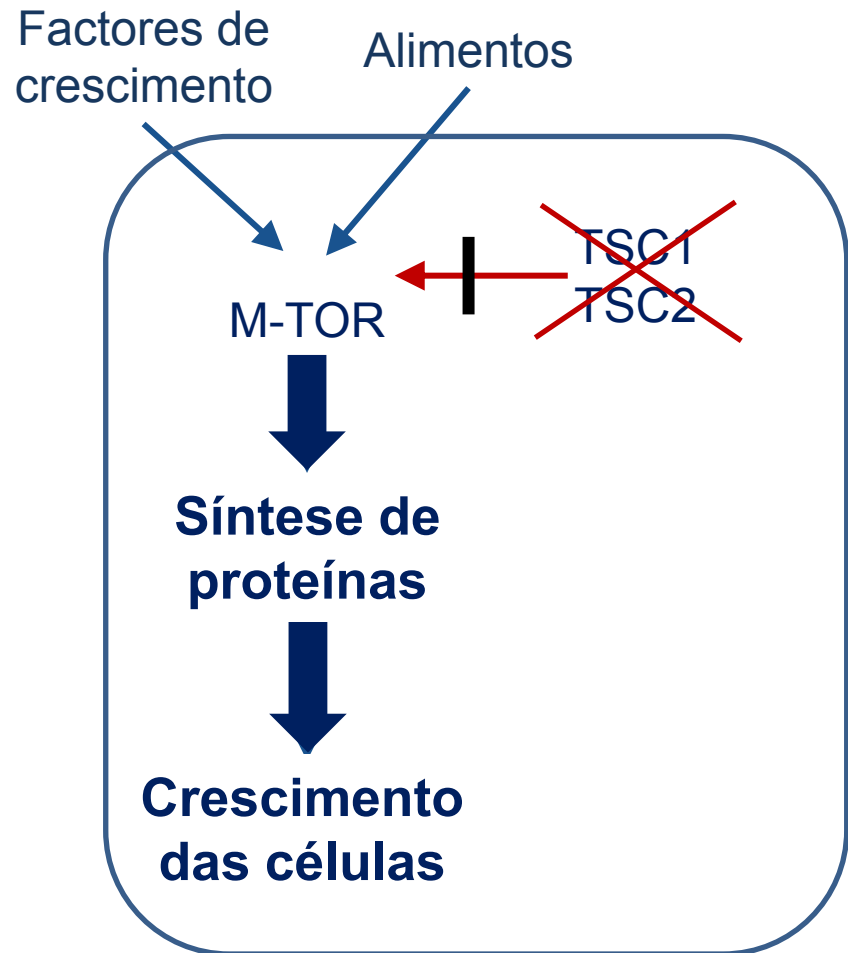
**TSC1**



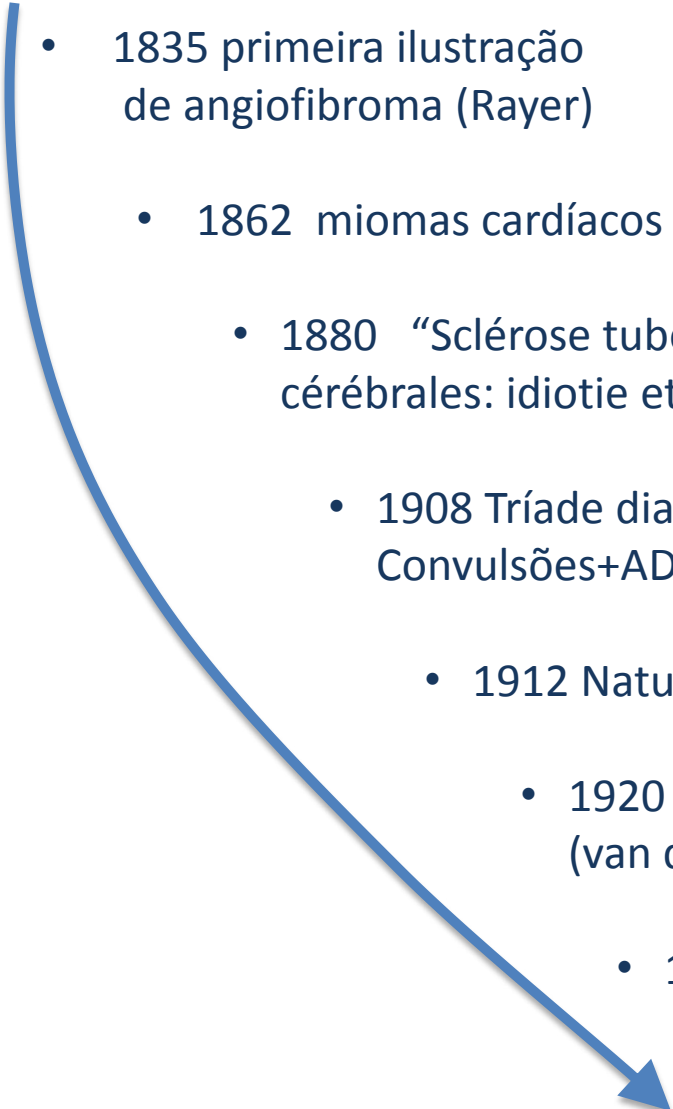
**TSC2**

# Esclerose Tuberosa - Via mTOR

- Genes TSC codificam reguladores da Via-mTOR
- Mutações conduzem a activação desregulada da via



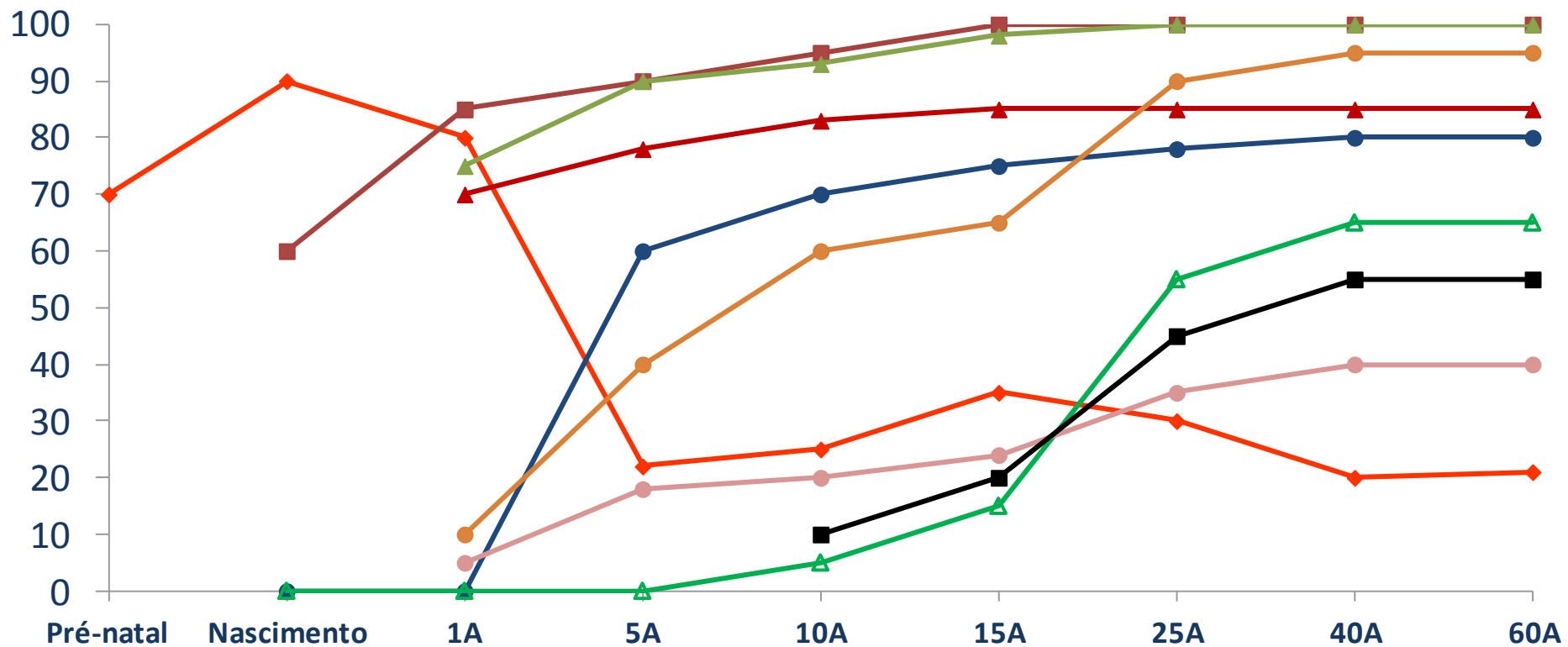
# Marcos históricos na Esclerose Tuberosa I

- 1835 primeira ilustração de angiofibroma (Rayer)
  - 1862 miomas cardíacos no RN (von Recklinghausen)
  - 1880 “Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales: idiotie et épilepsie hémiparétique” (Bourneville)
  - 1908 Tríade diagnóstica (Vogt)  
Convulsões+ADPM+Adenoma sebáceo
  - 1912 Natureza hereditária da ET (Berg)
  - 1920 Identificação dos Facomas retinianos (van der Hoeve)
  - 1932 Manchas hipomelanóticas
  - 1979 Novos critérios diagnósticos (Gomez)
- 

# Marcos históricos na Esclerose Tuberosa II

- 1998 Critérios diagnósticos revistos (Roach)
  - 1993 Gene TSC2 – Tuberina 16p
    - 1997 Gene TSC1 – Hamartina 9q
      - 2002 Descrição da activação da via mTOR na Esclerose Tuberosa
        - 2005 Inibidor da mTOR reduz tumores renais no rato
          - 2006 Inibidor da mTOR reduz SEGAs (Franz)
            - 2008 Inibidor da mTOR reduz AML (Bissler)
              - 2012 Novos critérios diagnósticos e guidelines de tratamento e vigilância

# Manifestações clínicas em função da idade



◆ Rabdomiomas cardíacos

▲ Epilepsia

△ Fibromas ungueais

■ Manchas acrómicas

● Angiofibroma facial

● Facomas retina

▲ Nódulos subependimários

● AML renais

■ Hamartomas hepáticos

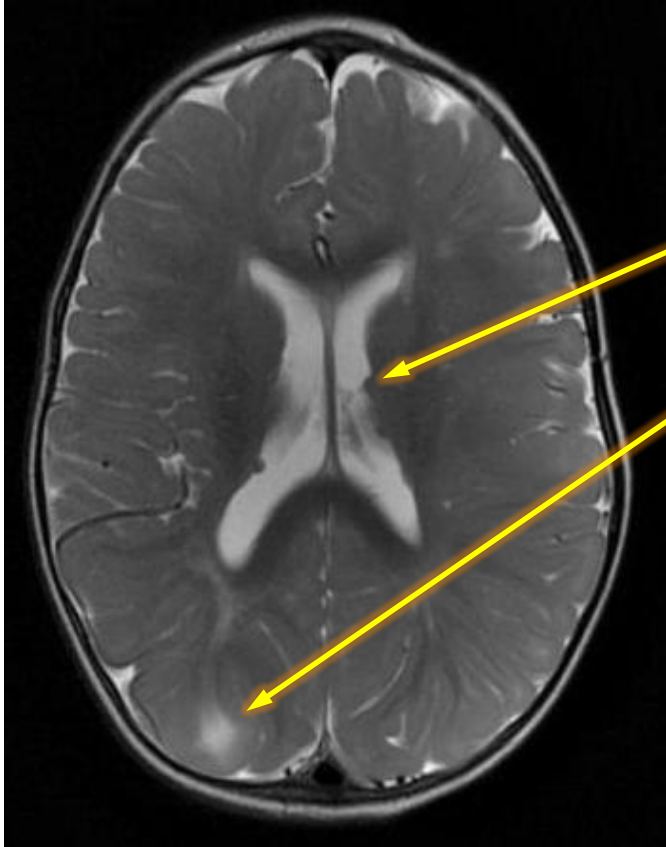
[Curatolo. Lancet 2008]

# Rabdomiomas cardíacos

- Presentes entre 50% a 70% dos nascimentos com ET
- Tumores benignos.
- Possíveis arritmias graves e insuficiência cardíaca
- Frequentemente identificados antes do nascimento ou durante o primeiro ano de vida
- Habitualmente regridem



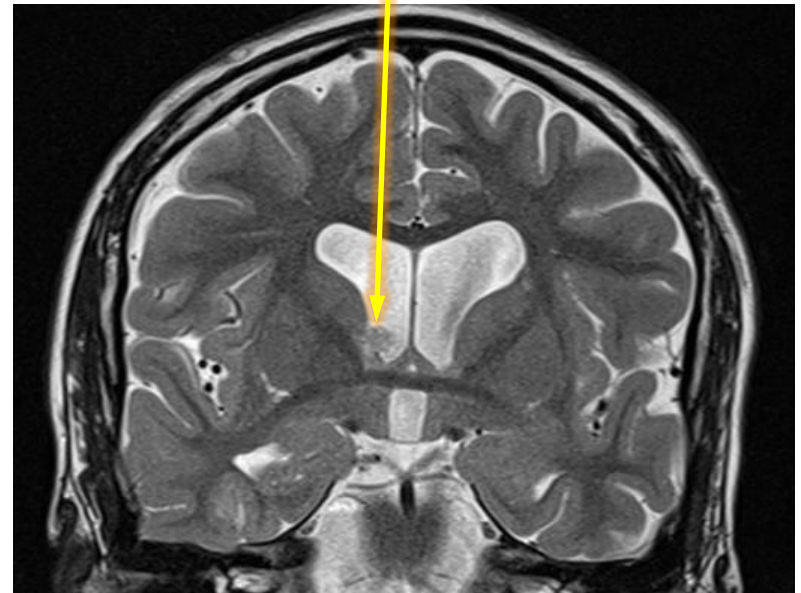
# Lesões neurológicas na ET



Nódulos subependimários (SEN)

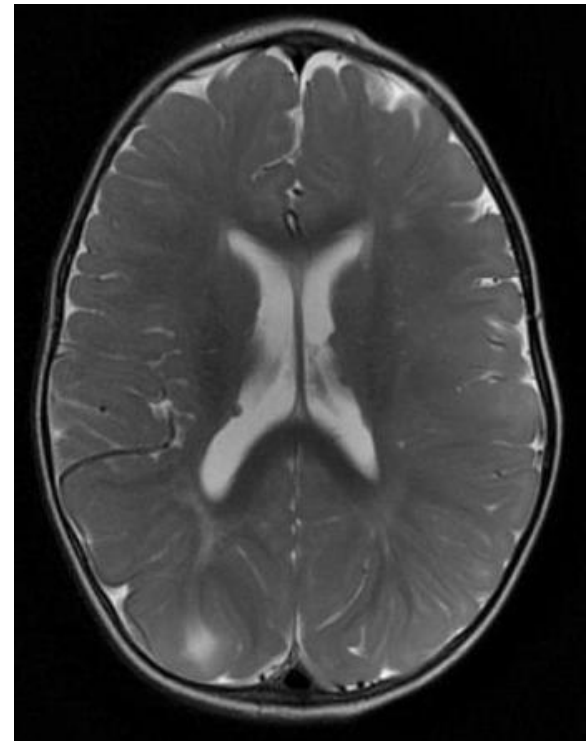
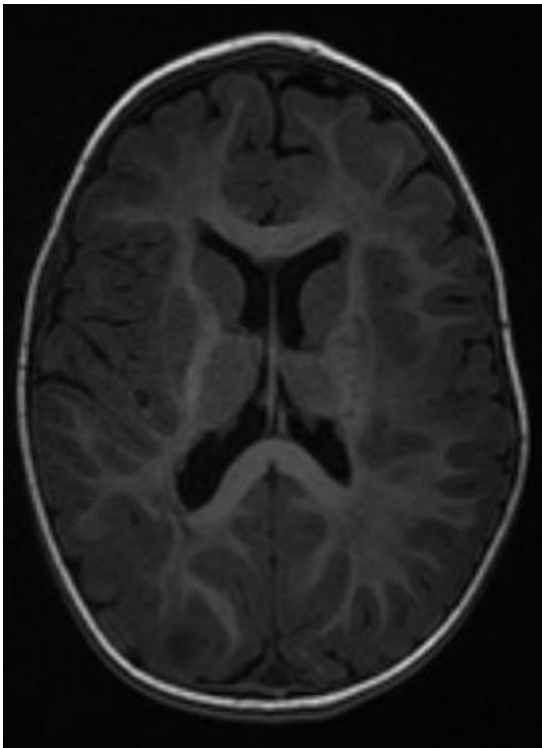
Tuberosidades corticais

- Astrocitoma de Células Gigantes (SEGA)



# Nódulos subependimários (SEN)

- Nódulos ao longo do revestimento ependimário dos ventrículos laterais
  - Presentes em 90% dos doentes
  - Sem significado patológico conhecido
  - Permanecem adormecidos e não causam sintomas



# Astrocitoma Subependimário de Células Gigantes I

- Tumores de baixo grau e crescimento mais ou menos lento, bem circunscritos que calcificam com frequência
- Maiores e de crescimento mais rápido que os SEN
- Presentes em 15% dos doentes
- Morbilidade e mortalidade
  - hidrocefalia por obstrução dos buracos de Monro
  - crescimento local e efeito de massa



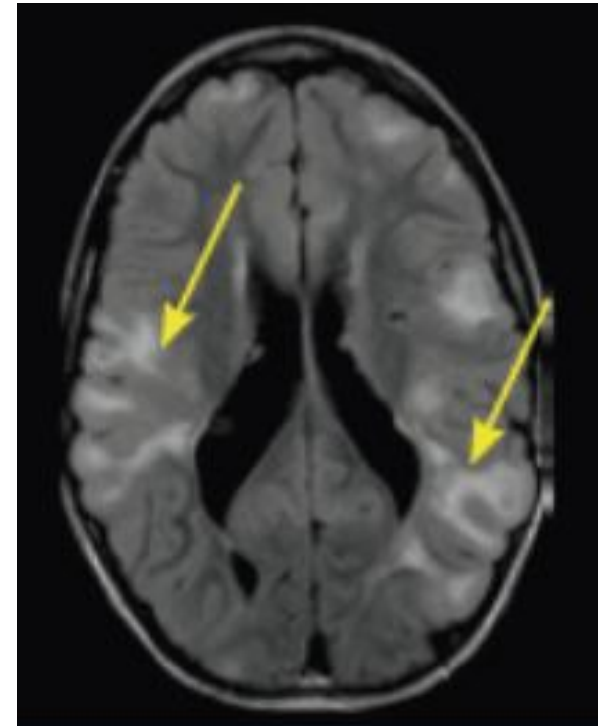
# Astrocitoma Subependimário de Células Gigantes II

- Tratamento clássico:
  - Ressecção cirúrgica
  - Derivação da hidrocefalia
    - DVP
    - Ventriculostomia
- Inibidor da mTOR (rapamicina ou everolimus) causa regressão do volume dos SEGA



# Tuberosidades corticais e subcorticais

- Áreas de desorganização da estrutura do córtex cerebral com *neurónios dismórficos* e células gigantes
- Presentes em 90 a 95% dos doentes
- Associadas à epileptogénese.
- Associam-se também às perturbações cognitivas e comportamentais



# Sintomas neurológicos da ET

- Epilepsia em >80% dos doentes
- TAND
  - Atraso psicomotor e défice cognitivo (>50%)
  - Autismo (17% a 68%)
  - Dificuldades globais e específicas da aprendizagem (38% a 80%)
  - Perturbações do sono (>60%)
  - Perturbações psiquiátricas (66%)
- Crescimento dos SEGA
  - hidrocefalia por obstrução dos buracos de Monro
  - crescimento local e efeito de massa

# Manchas acrómicas

- Presentes em 87% a 100%
- Manchas foliformes hipomelânicas
- Não poupam qualquer região

# Angiofibromas faciais

- Presentes em 70% a 80%
- Antigamente chamado *adenoma sebáceo*
- Distribuição perinasal em borboleta
- Pequenas pápulas rosadas ou vermelhas
- Aumentam com a idade



# Pele de chagrém

- Presente em 20% a 50%
- Descrita como pele de couro ou casca de laranja
- Mais frequente na região lombar

# Placas fibrosas faciais

---

- Presentes em cerca de 36%
- Placas amareladas ou cor de pele na região frontal

# Fibromas ungueais

- Presentes em 15% a 52%
- Pápulas no bordo do leito das unhas
- Por vezes só detectados indirectamente pelas estriações das unhas

# Lesões da retina

---

- Hamartomas
- Manchas acrómicas

# Angiomiolipomas (AML)

- Compostos de tecido adiposo, vascular e músculo liso
- Prevalência aumenta com a idade (67 a 85% dos doentes)
- Múltiplos, bilaterais, de crescimento lento
- Complicações:
  - Efeito de massa
  - Hemorragia de vasos do tumor
  - Hipertensão arterial e insuficiência renal

# Angiomiolipomas (AML)

- Tratamento:
  - Inibição da mTOR
  - Embolização arterial selectiva
  - Cirurgia

# Linfangioleiomiomatose pulmonar

- Ocorre quase exclusivamente em adultos do sexo feminino
- Prevalência desconhecida
- 30 a 40% das mulheres têm quistos pulmonares de LAM assintomáticos
- Causa importante de mortalidade
- Frequente a associação com AML renais
- Complicações
  - Pneumotórax
  - Hipertensão pulmonar
  - Insuficiência respiratória

# Outros órgãos na ET

- Tumores endócrinos
  - Hipófise
  - Paratiroides
  - Tiróide
  - Pâncreas
  - Suprarrenais
  - Ovários e testículos
- Depressões dentárias
- Fibromas gengivais
- Hamartomas linguais
- Polipos intestinais e rectais
- Angiomiolipomas hepáticos
- Angiomiolipomas esplénicos



# Critérios diagnósticos 2012

Características Major	Características Minor
Manchas hipomelanóticas ( $\geq 3$ , $\geq 5\text{mm}\varnothing$ )	Lesões na pele tipo “confetti”
Angiofibromas ( $\geq 3$ ) ou placas fibrosas	Pits múltiplos no esmalte dentário ( $\geq 3$ )
Fibromas ungueais ( $\geq 3$ )	Fibromas intraorais ( $\geq 2$ )
Pele de <i>chagrin</i> (nevus de tecido conjuntivo)	Manchas acrómicas retinianas
Harmatomas retinianos múltiplos	Quistos renais múltiplos
Displasias corticais ( $\geq 3$ ) *	Hamartomas não renais
Nódulos subependimários ( $\geq 2$ )	
Astrocitoma de células gigantes subependimário	
Rabdomiomas cardíacos	
Linfangioleiomiomatose (LAM) **	
Angiomiolipomas renais ( $\geq 2$ ) **	

\* Inclui tuberomas corticais e linhas de migração radiária na substância branca

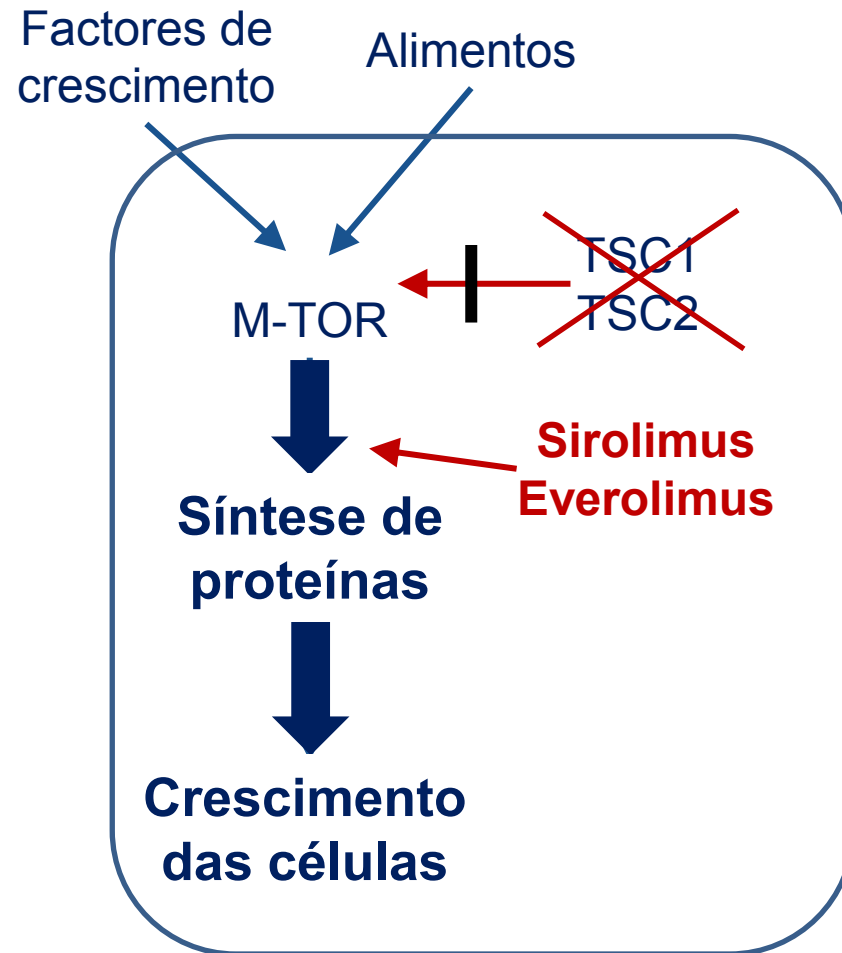
\*\* A combinação das duas características major LAM e angiomiolipomas sem mais outras, não constitui critério para diagnóstico definitivo

Uma mutação patogénica nos genes TSC1 ou TSC2 em DNA de tecido normal é suficiente para diagnóstico definitivo

# Diagnóstico de Esclerose Tuberosa

- ET Definitiva:
  - 2 critérios major  
ou
  - 1 critério major + 2 critérios minor  
ou
  - mutação patogénica nos genes TSC1 ou TSC2
- ET Possível:
  - 1 critério major  
ou
  - 1 critério major + 1 critério minor  
ou
  - $\geq 2$  critérios minor

# Fármacos inibidores da via mTOR



# Profissionais com ligação à ET

- Pediatras
- Internistas
- Geneticistas
- Neurologistas
- Neurorradiologistas
- Neurocirurgiões
- Dermatologistas
- Nefrologistas
- Urologistas
- Radiologistas de intervenção
- Oncologistas
- Cardiologistas
- Pneumologistas
- Endocrinologistas
- Gastrenterologistas
- Estomatologistas
- Oftalmologistas
- Psiquiatras
- Psicólogos
- Enfermeiros
- Terapeutas
- Técnicos de reabilitação
- Professores
- Assistentes sociais

# Objectivos da organização clínica

- Cuidados multidisciplinares em rede, tirando partido dos recursos e capacidades instaladas nas várias áreas e especialidades
- Optimização e racionalização dos recursos técnicos e financeiros
- Qualidade de cuidados de acordo com as recomendações internacionais actualizadas
- Discussão interdisciplinar dos casos
- Formação contínua na área da ET
- Cuidados de transição criança – adulto
- Articulação com os agentes educativos e da comunidade

# Movimento científico internacional

- Congressos mundiais de ET
- Conferências temáticas de LAM
- Conferências temáticas de AML
- Conferências temáticas de tratamento
  
- Publicações em revistas científicas
  
- Investigação das manifestações e evolução da ET
- Registos de doentes
  
- Investigação muito activa de tratamentos

# Movimento associativo Internacional

---

- Tuberos Sclerosis Alliance
- Tuberos Sclerosis Complex International (TSCi)
- European Tuberos Sclerosis Complex Association (ETSC)
- Associações Nacionais de ET nos vários países
- Associação de Esclerose Tuberosa em Portugal (AETN)