

**COMPLEXO ESCLEROSE TUBEROSA: ASPECTOS DIAGNÓSTICOS E  
NEUROLÓGICOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

Dhiego Sgarbosa Tomin  
dhiegotomin@hotmail.com  
Daniel Almeida do Valle  
Mara Lúcia Schmitz Ferreira Santos  
Alfredo Lohr Júnior  
Mara Lúcia Cordeiro

# **Complexo Esclerose Tuberosa: Aspectos diagnósticos e neurológicos em crianças e adolescentes**

Tomin, D. S.; Do Valle, D. A.; Santos, M. L. S. F.; Lohr Jr, A. Cordeiro, M. L

Hospital Pequeno Príncipe

Faculdades Pequeno Príncipe

Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe

## **Introdução**

O Complexo Esclerose Tuberosa (CET), do inglês *Tuberous Sclerosis Complex* (TSC), refere-se a uma doença autossômica dominante, extremamente variável, que pode acometer virtualmente qualquer órgão pela ocorrência de tumores benignos, sendo que cérebro, pele, rins, pulmão e coração são normalmente os mais acometidos (NORTHRUP; KRUEGER, 2013). A sua incidência é estimada em 1 caso a cada 6.000 nascidos vivos até 1 caso para cada 13.520 nascidos vivos (EBRAHIMI-FAKHARI et al., 2018; NORTHRUP; KRUEGER, 2013).

Os critérios diagnósticos para confirmação do CET foram revisados em 2012 (NORTHRUP; KRUEGER, 2013), os quais foram determinados através dos sintomas clínicos em associação ou pela identificação patogênica nos genes *TSC1* ou *TSC2*. Porém, a presença de mutações nesses genes não é um critério obrigatório para confirmar a doença (NORTHRUP; KRUEGER, 2013). As manifestações neurológicas descritas são geralmente devido a ocorrência de tumores de sistema nervoso central (túberes corticais, nódulos subependimários e astrocitomas subependimários de células gigantes), epilepsia, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e alterações neuropsiquiátricas, como o Transtorno do Espectro Autista, Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade e Transtornos de Ansiedade (KINGSWOOD et al., 2017). Atualmente existem poucos dados na literatura científica referente aos aspectos neurológicos, diagnósticos e de tratamentos da CET em crianças e adolescentes.

## **Objetivos**

Objetivo principal foi identificar o impacto neurológico do CET em crianças e adolescentes. Com objetivos específicos: avaliar o curso diagnóstico, tratamento medicamentoso e prognóstico.

## **Métodos**

Pesquisa transversal, observacional, e descritiva de pacientes pediátricos diagnosticados com CET em acompanhamento neurológico. Foram incluídos na pesquisa 23 participantes.

Foram coletadas as seguintes informações desses participantes: sexo, idade, idade do início dos sintomas e do diagnóstico, presença de variante patogênica dos genes *TSC1* e/ou *TSC2*, idade de início da epilepsia, medicamentos em uso.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Pequeno Príncipe, parecer n. 4.075.793.

## **Resultados e discussão**

No total foram incluídos 23 pacientes com diagnóstico CET, sendo 14 do sexo masculino (60,9%) e 9 (39,1%) do feminino. Devido sua possibilidade de apresentação multissistêmica, cerca de metade dos pacientes apresentam diagnóstico possível de CET intraútero pela presença de rhabdomiomas cardíacos detectados em exame obstétrico (EBRAHIMI-FAKHARI et al., 2018). Foram documentados dados dos primeiros sintomas em 20 pacientes, onde 13 (65%) apresentaram os sintomas iniciais de CET até os 6 meses de idade e 5 (25%) tiveram manifestação inicial intraútero na forma de rhabdomiomas cardíacos. Dos demais, 2 crianças (10%) tiveram diagnóstico entre 12 e 24 meses de idade.

Em relação à idade do diagnóstico clínico da CET: 9 crianças (56,2%) receberam o diagnóstico até os 6 meses de vida, 2 (12,5%) entre 6 e 12 meses, 1 (6,25%) entre 12 e 24 meses, 3 (18,75%) entre 24 e 60 meses e uma criança (6,25%) recebeu o diagnóstico após os 60 meses de idade. Esses dados são condizentes com a literatura atual na qual a idade média do diagnóstico na população em geral ocorreu próximo ao primeiro ano de idade (KINGSWOOD et al., 2017).

Apenas 2 pacientes realizaram testes genéticos para avaliação de variantes patogênicas dos genes *TSC*. Ambos apresentavam mutações patogênicas para o gene *TSC2*.

Em relação aos aspectos neurológicos, apenas uma paciente (4,3%) não havia apresentado crises epiléticas, 12 (66,6%) iniciaram as crises epiléticas até os 6 meses de idade, 2 (11,1%) iniciaram entre 7 e 12 meses de idade, 3 (16,6%) até os 2 anos de idade e uma criança (5,5%) após os 60 meses de idade, e 4 não tinham registro do início das crises epiléticas.

As epilepsias manifestam-se, principalmente, de duas maneiras nos pacientes com CET, sendo essas as crises focais e os espasmos infantis. Pesquisas prévias mostram que a maioria das crianças desses dois grupos foram tratadas com vigabatrina, fármaco de ação gabaérgica, com controle de crises em 58,2% e 76,3% dos pesquisados, respectivamente (NABBOUT et al., 2019). Quando foram avaliados, 2 participantes não estavam usando fármacos antiepiléticos, 5 (23,8%) estavam em monoterapia, 6 (28,5%) em uso de 2 medicamentos, 6 (28,5%) em uso de três medicamentos e 4 participantes (19%) usando 4 fármacos. As medicações mais comuns em uso foram: valproato de sódio e vigabatrina, estando presentes em 9 (42,8%) e 8 (38%) pacientes epiléticos tratados, respectivamente. Apesar de ser um sintoma bastante relatado na literatura da CET, há o viés da pesquisa ter sido realizada em um ambulatório de neurologia, o que pode aumentar a prevalência deste achado.

Recentemente foi desenvolvido uma nova opção de tratamento através das drogas modificadoras da doença (SAFFARI et al., 2019). O everolimus tornou-se o primeiro medicamento aprovado para o uso nos pacientes com CET, inclusive com resultados apresentando segurança no uso em crianças abaixo de 2 anos de idade (SAFFARI et al., 2019). Entre os pacientes em tratamento, 7 (33,3%) foram tratados com everolimus e 1 (4,7%) com tacrolimus. Essa opção de tratamento medicamentoso é promissora uma vez que atua na origem da doença ao inibir a via do *mTOR*, com potencial para redução dos tumores cerebrais existentes e redução significativa das crises epiléticas (CURATOLO et al., 2018a, 2018b; SAFFARI et al., 2019).

## **Conclusão**

Nessa pesquisa foi encontrada maior prevalência da doença no sexo masculino e predomínio de idade de início dos sintomas até os 6 meses de idade. Ainda, deve-se atentar para a investigação de crianças com tumores cardíacos detectados intraútero, pois esta pode ser a manifestação inicial da CET em alguns casos. A maioria dos

pacientes do estudo apresentaram crises epilépticas e estavam em uso de fármacos antiepilépticos, dentre eles o everolimus. O surgimento de novos medicamentos modificadores da doença, como o everolimus, merece novas investigações pois podem ser capazes de alterar a evolução natural da doença ao reduzir sintomas relacionados à CET.

Essa pesquisa demonstrou a importância do diagnóstico precoce e ao reconhecimento das manifestações clínicas da CET, permitindo intervenções pontuais e assertivas, que tendem a reduzir a morbidade e as complicações futuras, impactando positivamente na qualidade de vida das crianças acometidas pela doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Esclerose tuberosa; Epilepsia; Everolimus

## **REFERÊNCIAS**

CURATOLO, P. et al. Adjunctive everolimus for children and adolescents with treatment-refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex: post-hoc analysis of the phase 3 EXIST-3 trial. **The Lancet. Child & adolescent health**, v. 2, n. 7, p. 495–504, jul. 2018a.

CURATOLO, P. et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. **European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society**, v. 22, n. 5, p. 738–748, set. 2018b.

EBRAHIMI-FAKHARI, D. et al. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 13, n. 1, p. 117, jul. 2018.

KINGSWOOD, J. C. et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 12, n. 1, p. 2, jan. 2017.

NABBOUT, R. et al. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study. **Epilepsia open**, v. 4, n. 1, p. 73–84, mar. 2019.

NORTHRUP, H.; KRUEGER, D. A. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. **Pediatric neurology**, v. 49, n. 4, p. 243–254, out. 2013.

SAFFARI, A. et al. Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age - a multicenter retrospective study. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 14, n. 1, p. 96, maio 2019.