

MANIFESTAÇÕES RADIOLÓGICAS NA ESCLEROSE TUBEROSA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

RADIOLOGICAL MANIFESTATIONS IN TUBEROUS SCLEROSIS: A LITERATURE REVIEW

Emanuelle Gomes Caldas de Sá¹

Américo Alves da Mota Júnior²

Aquino Santana Gomes³

Rafael Valois Vieira⁴

RESUMO: A esclerose tuberosa é uma doença genética rara, multissistêmica, de caráter autossômico dominante, com incidência de 1 em 6.000-10.000 nascidos vivos anualmente. Na esclerose tuberosa, os órgãos mais acometidos são: o cérebro, coração, pele, olhos, rins e pulmões. Em decorrência da abrangência da patologia, as suas manifestações clínicas são variadas em termos de gravidade e diversidade de órgãos e tecidos acometidos. Não existindo assim um sintoma único e específico para TSC. No processo diagnóstico aponta-se que a tomografia computadorizada e ressonância magnética estão instituídas como técnicas de investigação de primeira linha, sendo a presença de rhabdomyomas a razão mais comum para suspeita da doença. A antecipação do diagnóstico é primordial, à medida que se torna um diferencial para uma melhor triagem, monitoramento e sequenciamento do paciente. O manejo clínico é principalmente realizado de forma sintomática, com alternativas que variam entre intervenções farmacológicas, cirúrgica ou comportamental. Nesse contexto, o objetivo desse estudo foi descrever os principais achados radiológicos da esclerose tuberosa, descritos na literatura. Conclui-se que a evolução da esclerose tuberosa estar associada ao período em que a mesma é diagnosticada, sendo o diagnóstico precoce crucial para uma melhor triagem, monitoramento e sequenciamento do paciente.

841

Palavras-chaves: Esclerose tuberosa. Diagnóstico por imagem. Doença rara.

ABSTRACT: Tuberosus sclerosis is a rare, multisystem, autosomal dominant genetic disease, with an incidence of 1 in 6,000-10,000 live births annually. In tuberous sclerosis, the most affected organs are: the brain, heart, skin, eyes, kidneys and lungs. Due to the scope of the pathology, its clinical manifestations are varied in terms of severity and diversity of affected organs and tissues. Thus, there is no single and specific symptom for TSC. In the diagnostic process, it is pointed out that computed tomography and magnetic resonance imaging are established as first-line investigation techniques, with the presence of rhabdomyomas being the most common reason for suspecting the disease. The anticipation of the diagnosis is paramount, as it becomes a differential for better screening, monitoring and sequencing of the patient. Clinical management is mainly carried out symptomatically, with alternatives ranging from pharmacological, surgical or behavioral interventions. In this context, the aim of this study was to describe the main radiological findings of tuberous sclerosis described in the literature. It is concluded that the evolution of tuberous sclerosis is associated with the period in which it is diagnosed, with early diagnosis being crucial for better screening, monitoring and sequencing of the patient.

Keyword: Tuberosus sclerosis. Diagnostic imaging. Rare disease.

¹Estudante de medicina, Faculdade Estácio de Sá, departamento de medicina, Juazeiro – BA, Brasil.

²Mestre em PPG EcoH (UNEB), Docente do curso de medicina, Faculdade Estácio de Sá, departamento de medicina, Juazeiro – BA, Brasil.

³Médico radiologista (IMIP), Docente do curso de medicina, Faculdade Estácio de Sá, departamento de medicina, Juazeiro BA, Brasil.

⁴Médico especialista em preceptoria (UFRN), Docente do curso de medicina, Faculdade Estácio de Sá, departamento, Juazeiro – BA, Brasil.

INTRODUÇÃO

A esclerose tuberosa ou o complexo da esclerose tuberosa (TSC) ou ainda doença de Bourneville-Pringle, descreve-se por ser um distúrbio/doença genética rara, de caráter autossômico dominante, com incidência de 1 em 6.000-10.000 nascidos vivos anualmente. Caracterizada pelo crescimento de neoplasmas benignos em múltiplos órgãos, que pode afetar qualquer sistema (OLIVEIRA et al., 2023; PEREIRA; DANTAS; MANREZA, 2022; RUSSO et al., 2020). No mundo, aproximadamente 2 milhões de pessoas são acometidas pela doença, não existindo preferência por sexo ou etnia (UYSAL; ŞAHİN, 2020).

Mais da metade dos casos da doença são oriundos de mutações espontâneas, de caráter não hereditário, e a outra parte é decorrente de variantes patogênicas autossômicas dominantes em 1 dos 2 genes supressores de tumor *TSC1* e *TSC2*, que são responsáveis pelo TSC (GOERGEN; FAHEY, 2022).

Os órgãos mais comumente acometidos pela doença são: o cérebro, coração, pele, olhos, rins e pulmões, contudo têm-se como os mais afetados pela doença o cérebro e a pele, com ênfase aos sintomas neurológicos, com o desenvolvimento de tumores cerebrais, nódulos subependimários e displasia cortical, máculas hipomelanóticas e rabdomiomas cardíacos, cistos renais e angiomiolipomas também caracterizam a doença (OLIVEIRA et al., 2023; UYSAL; ŞAHİN, 2020). Nesse contexto, suas manifestações clínicas são diversas e altamente variáveis, mas em sua maioria os sintomas vão incluir: convulsões, retardo mental, lesões cutâneas, e formação de hamartomas em múltiplos sistemas de órgãos, incluindo o coração, cérebro, olhos e rins, além de apresentar também comorbidades neurocognitivas (CRAFT; CARDENAS, 2021; GOERGEN; FAHEY, 2022).

Apesar de seu padrão multissistêmico, as lesões do sistema nervoso central (SNC), com suas manifestações neurológicas, em especial a epilepsia, são observadas em aproximadamente 95% dos casos, sendo destaque como a causa mais frequente de morbidade e uma das mais comuns de mortalidade, ou seja, apresenta maior incidência no padrão de morbimortalidade da doença, seguidas pelas doenças renais. E quando as crises epiléticas ocorrem antes dos 12 meses, são diretamente associadas ao maior impacto no neurodesenvolvimento do paciente (PEREIRA; DANTAS; MANREZA, 2022; RUSSO et al., 2020; UYSAL; ŞAHİN, 2020).

Nesse sentido, descobrir precocemente os pacientes com maior risco de convulsões possibilita e viabiliza uma melhor resposta terapêutica, além de ser possível fornecer

intervenções de caráter preventivo de epilepsia para pacientes TSC (PEREIRA; DANTAS; MANREZA, 2022). Sendo a neuroimagem um método primordial e crucial para a realização do diagnóstico precoce, bem como para o triagem, monitoramento e tratamento adequado (RUSSO et al., 2020).

Quanto ao diagnóstico da doença, em sua atualização, reforça a importância dos critérios diagnósticos genéticos independentes e critérios diagnósticos clínicos, onde a percepção da identificação de uma variante patogênica na *TSC1* ou *TSC2* é fator suficiente para o diagnóstico ou predição da esclerose tuberosa, independente das manifestações clínicas. Nesse sentido, recomenda-se o teste genético para fins de aconselhamento genético, ou ainda, quando se tem suspeita da doença mas não existem características clínicas para confirmar diagnóstico (NORTHROP et al., 2021; UYSAL; ŞAHİN, 2020).

Nesse contexto, o objetivo desse estudo foi descrever os principais achados radiológicos da esclerose tuberosa, descritos na literatura.

1. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma de revisão de literatura, realizada nos meses de abril e maio de 2023, através do levantamento bibliográfico na base de dados eletrônica da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), entre os anos de 2018 e 2023. Os descritores utilizados na pesquisa foram: “esclerose tuberosa”, “diagnóstico por imagem” e “doença rara”, com as combinações: “esclerose tuberosa and diagnóstico por imagem”; “esclerose tuberosa and doença rara”; “esclerose tuberosa and diagnóstico por imagem and doença rara”. Na busca, foi aplicado os filtros de: idioma (português, inglês e espanhol); intervalo de publicação dos últimos 5 anos, e estudos originais com texto completo e gratuito.

A revisão de literatura foi organizada e realizada seguindo os seguintes passos: a) leitura dos títulos dos estudos; b) leitura dos resumos e separação do material que correspondia a temática proposta; c) leitura na íntegra do material selecionado; d) organização dos artigos que atendem aos objetivos da pesquisa; d) formulação de banco de dados contendo o material selecionado; e) compilação de dados e informações, e escrita da revisão bibliográfica.

Na plataforma da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), de acordo com a combinação dos descritores e após a aplicação dos filtros, foram encontrados 252 estudos.

Após leitura dos títulos e resumos, foram descartados 230 estudos, por se fazerem divergentes do objetivo deste trabalho, estarem repetidos e/ou não estarem disponíveis de forma gratuita e completa, restando 22 artigos. Na etapa seguinte, após a leitura dos estudos na íntegra e separação dos que atendem aos critérios estabelecidos restou um total de 11 estudos.

1. RESULTADOS

Nesse processo de seleção, foram encontradas 252 publicações, as quais foram avaliadas, removidas, e ao final, foram analisados 11 artigos de utilização na pesquisa, conforme temática e critérios de avaliação do estudo,

Considerando os 11 artigos analisados e selecionados durante a revisão de literatura, um foi publicado no ano de 2023, dois em 2022, três em 2021, dois em 2020 e três em 2018.

Conhecida por ser uma doença rara, multissistêmica abrangente, caracterizada pela tríade de convulsões, atraso mental e angiofibromas faciais, bem como por tumorigênese - displasia celular e tecidual em vários órgãos, a TSC estar comumente associada a alterações neurológicas, que incluem epilepsia, autismo, disfunção cognitiva e comportamental e tumores de células gigantes, as quais representam uma parte significativa da morbimortalidade da patologia (BUSTOS; VANEGAS, 2018; DRAGOUMI; O'CALLAGHAN; ZAFEIRIOU, 2018; UYSAL; ŞAHİN, 2020).

Em decorrência da abrangência da patologia, as suas manifestações clínicas são variadas em termos de gravidade e diversidade de órgãos e tecidos acometidos. Nesse contexto, não existe um sintoma único e específico para TSC, e dessa forma, uma constelação de achados são necessários para levantar a suspeita e realizar a revisão diagnóstica (UYSAL; ŞAHİN, 2020).

Contudo, evidencia-se que, clinicamente, um dos critérios diagnósticos, e a razão mais comum para suspeita de TSC é a presença de rabdomiomas, que são entendidas como a manifestação cardíaca clássica, geralmente assintomáticos, com regressão espontânea durante a infância, contudo, alguns sintomas podem se desenvolver devido ao tamanho e local do tumor, ocasionando à obstrução valvar e sintomas de insuficiência cardíaca (GOERGEN; FAHEY, 2022; OLIVEIRA et al., 2023). Ou seja, o diagnóstico clínico da doença é baseado na presença de características maiores e menores, de acordo com a definição da Conferência de Consenso de Esclerose Tuberosa (WANG et al., 2018).

Estudos apontam que exames de imagens, como tomografia computadorizada e ressonância magnética têm um papel essencial no diagnóstico de massas intracardíacas. Em questões relacionadas a parte cardíaca, a ecocardiografia tem papel imprescindível na avaliação da função ventricular e valvular durante o seguimento do paciente. Os exames de imagem, além de servirem como padrão de diagnóstico, são decisivos no seguimento e manejo da patologia (OLIVEIRA et al., 2023). Aponta-se ainda que o desempenho de exames de imagens pode ajudar a evitar o diagnóstico excessivo de TSC, o que resultaria dentre outras coisas, um prognóstico inadequado. Embora sejam evidenciados avanços no diagnóstico, tratamento e terapêutica da doença, melhorando conseqüentemente a morbidade da doença, o prognóstico permanece ruim, onde cerca de 40% dos pacientes morrem antes dos 35 anos de idade (BUSTOS; VANEGAS, 2018; GOERGEN; FAHEY, 2022).

Em decorrência da complexidade da doença, variados exames são necessários para garantir o seu diagnóstico e monitoramento, dentre eles os exames de imagem, como a ultrassonografia (USG), ressonância magnética (RM), eletroencefalograma (EEG), eletrocardiograma (ECG), tomografia computadorizada (TC), as quais serão escolhidos/definidos conforme a necessidade de cada paciente, à medida que vários exames possuem papel primordial na investigação diagnóstica precoce da TSC, bem como seu acompanhamento e monitoramento (HULSHOF et al., 2021; NORTHRUP et al., 2021).

No processo diagnóstico aponta-se que a tomografia computadorizada e ressonância magnética estão instituídas como técnicas de investigação de primeira linha, sendo amplamente reconhecido e definido como método para definir características da doença (RUSSO et al., 2020). Contudo, a combinação de exames seriados, associados a práticas terapêuticas, possibilitará um diagnóstico precoce, melhor monitoramento e tratamento do paciente (HULSHOF et al., 2021).

O modelo padrão de diagnóstico enfatiza que, apesar da existência de critérios para a detecção da doença, o diagnóstico genético da esclerose tuberosa é primordial e benéfico como forma de garantir que os indivíduos possam ser submetidos a vigilância necessária e acompanhados quanto as manifestações clínicas da TSC o mais cedo possível, permitindo resultados clínicos mais ideais (NORTHRUP et al., 2021).

A pesquisa apontou ainda que, em pacientes com epilepsia, os estudos de neuroimagem evidenciaram achados incomuns da ressonância magnética, incluindo lesão

isquêmica cerebelar prévia, hipoplasia cerebelar, hemimegalocéfalia e atrofia hemicortical (PEREIRA; DANTAS; MANREZA, 2022). Dessa forma, reforça-se a importância do paciente com TSC ser encaminhado e acompanhado, quando possível, por um neurologista com experiência em epilepsia associada a TSC, ou que seu manejo clínico possa ser realizado por um neurologista geral, quando o acesso ao profissional específico for limitado (NORTHRUP et al., 2021).

Em sua maioria, pacientes como TSC apresentam início das crises antes dos 2 anos de idade, e sabe-se que o início e a frequência das crises, assim como o diagnóstico precoce são fatores preditivos para o desenvolvimento futuro, resultados cognitivos e comportamentais de longo prazo (PEREIRA; DANTAS; MANREZA, 2022). A antecipação do diagnóstico é primordial, de modo que, embora as manifestações clínicas sejam variadas, as neurológicas, incluindo convulsões e comprometimento cognitivo, representam a principal sobrecarga para o paciente e o cuidador, seguidas pelas alterações e anormalidades renais (UYSAL; ŞAHİN, 2020; WANG et al., 2018).

A doença tem em sua terapia a vigabatrina como escolha de primeira linha para espasmos infantil, baseada em sua notável eficiência em relação as convulsões e sua boa tolerância. Essa terapia é escolha de primeira linha principalmente direcionada a faixa etária de lactentes e pacientes pediátricos (10 a 16 anos) com crises refratárias parciais complexas ao tratamento (CRAFT; CARDENAS, 2021; NORTHRUP et al., 2021; UYSAL; ŞAHİN, 2020). Registra-se ainda que os inibidores de mTOR têm sido inovadores no tratamento da TSC, devido a capacidade de direcionar o defeito molecular no distúrbio, mas apesar disso mostram que nem todos os sintomas relacionados a doença se beneficiam com esse tratamento (DRAGOUMI; O'CALLAGHAN; ZAFEIRIOU, 2018; UYSAL; ŞAHİN, 2020; WANG et al., 2018).

Dessa maneira, atualmente não existe um tratamento único e específico para a TSC, onde outras terapias e tratamentos são instituídos de forma relacionada a sintomatologia e necessidade do paciente, sendo reforçado que, o tratamento precoce, em todos os casos é a principal recomendação, além do acompanhamento com profissionais experientes, de forma que venha auxiliar na tomada de decisão equilibrada e redução da morbimortalidade do paciente. (NORTHRUP et al., 2021).

Estudos demonstram que o tratamento precoce, principalmente das convulsões, melhora o resultado do desenvolvimento. Bem como o diagnóstico precoce da doença, antes

do início da epilepsia, com auxílio do monitoramento de exames de imagem seriados (eletroencefalograma), garantem melhores resultados (HULSHOF et al., 2021; PEREIRA; DANTAS; MANREZA, 2022). A combinação desses fatores permitirá, dentre outras coisas, auxiliar na orientação, aconselhamento dos pais e frequência do monitoramento clínico (HULSHOF et al., 2021).

Devido a vasta heterogeneidade da doença, o manejo clínico é principalmente realizado de forma sintomática, com alternativas que variam entre intervenções farmacológicas, cirúrgica ou comportamental. Ou seja, em decorrência desses fatores e acometimentos multissistêmicos, o tratamento da doença requer um plano multidisciplinar, baseado e direcionado aos problemas e necessidades específicas de cada indivíduo, sendo essa associação e especificidade do tratamento a chave para o manejo dessa condição genética (UYSAL; ŞAHİN, 2020).

É importante ainda mencionar que a qualidade de vida dos pacientes com esclerose tuberosa pode ser bastante deficiente e desafiadora, por decorrer uma carga física, mental e financeira grave para os pacientes, bem como seus cuidadores. Nesse contexto, o aconselhamento e gerenciamento do estresse se torna uma terapia primordial, e que deve estar associada no tratamento da doença, de forma que possa auxiliar o paciente, sua família e cuidadores (NORTHRUP et al., 2021).

847

DISCUSSÃO

O estudo realizado mostra que o diagnóstico precoce de TSC, em síntese, realizado através de exames por imagem, pode ser um dos fatores diferenciais e positivos, à medida que direciona a uma melhor capacitação dos pais, e um monitoramento mais próximo, portanto, resultando em intervenções precoces. Reforçando a importância e confiabilidade de exames como a ressonância magnética e ultrassonografia (HULSHOF et al., 2021).

Estudos apontam que a tomografia computadorizada e ressonância magnética estão estabelecidas como técnicas de investigação de primeira linha, e desta forma, são amplamente reconhecida e definida como método diagnóstico da doença (RUSSO et al., 2020). A evolução das técnicas e exames de imagens podem diagnosticar mais precocemente as lesões associadas a TSC, até mesmo no período fetal, através do diagnóstico molecular pré-natal de TSC (DRAGOUMI; O'CALLAGHAN; ZAFEIRIOU, 2018).

Ressalta-se ainda que a importância dos exames de imagem está também associada a dificuldade de identificação da variante em uma proporção substancial dos pacientes, bem como a dificuldade da obtenção de diagnósticos genéticos de forma ampla e dentro de um prazo apropriado (GOERGEN; FAHEY, 2022).

Em nosso estudo também encontramos a associação direta entre a importância da antecipação diagnóstica com a evolução do quadro clínico do paciente, à medida que são determinantes na razão do diagnóstico precoce, bem como a definição da extensão da doença.

Destaca-se que a evolução dos equipamentos utilizados para realização de exames de imagem, durante a última década, favoreceu drasticamente a qualidade da imagem, e consequentemente ajuda na detecção e diagnóstico da doença (GOERGEN; FAHEY, 2022).

Em resumo, nosso estudo indica que a TSC é uma patologia que necessita o envolvimento multiprofissional e intervenções variadas, contudo, o médico radiologista tem papel primordial, tendo em vista que o mesmo deve sugerir o diagnóstico diante da evidência de alterações, como: displasias corticais, nódulos subependimários, astrocitoma subependimário, linfangioleiomiomatose e angiomiolipomas em pacientes que não apresentam esse histórico ou são assintomáticos (BUSTOS; VANEGAS, 2018).

848

CONCLUSÃO

Os estudos em sua maioria, apontam que a evolução da TSC estar inteiramente associada ao período em que a mesma é diagnosticada, sendo o diagnóstico precoce crucial para uma melhor triagem, monitoramento e sequenciamento do paciente.

Seu maior desafio estar associado a identificação precoce, através da neuroimagem, de características que direcionem ao diagnóstico da TSC, antes do início da epilepsia, de modo que possa melhorar o resultado cognitivo do paciente e também o controle de convulsões (RUSSO et al., 2020).

Os principais achados radiológicos da doença estão descritos como a presença de hamartomas generalizados, presença de neoplasias, geralmente benignas, mas que raramente podem variar as malignas, além de incluir tubérculos corticais, nódulos subependimais, anormalidades na substância branca, anormalidades da retina, rabiomioma cardíaco, linfangioleiomiomatose, angiomiolipoma renal e lesões de pele (UYSAL; ŞAHİN,

2020). Dentre os achados radiológicos, o rabdomiomas cardíaco fetal é o sinal clínico encontrado mais precocemente, podendo ser localizado no útero (WANG et al., 2018).

É fornecido ainda informações de que o avanço de técnicas servem como papel para proporcionar novos insights sobre a doença, bem como oportunidade de oferecer uma visão geral sobre novas perspectivas do uso da neuroimagem como forma de melhorar a compreensão da fisiopatologia da doença (RUSSO et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dadas a complexidade e o perfil multissistêmico da doença, bem como a sua variedade de manifestações e terapias ao longo da vida, torna-se essencial sistematizar o tratamento clínico, cirúrgico e paliativo da doença, associado ao apoio e vínculo entre o profissional, o paciente e seus familiares/cuidadores, sendo por isso necessário o envolvimento de equipes multi e interprofissionais.

E ainda, em decorrência de diversas descobertas e aos esforços dos pesquisadores, novas opções diagnósticas e terapêuticas continuam a ser desenvolvidas, visando o diagnóstico precoce, e conseqüentemente minimizar os efeitos e sintomas da doença, bem como maximizar os efeitos potencializadores do tratamento. No entanto o acesso aos exames, terapêuticas e acompanhamentos ainda são limitados, e o percurso que segue para a detecção precoce ainda merece mais atenção.

849

REFERÊNCIAS

BUSTOS, C. H.; VANEGAS, C. W. Complejo de esclerosis tuberosa de diagnóstico tardío. **Revista Argentina de Radiología / Argentinian Journal of Radiology**, v. 82, n. 03, p. 131-133, 23 set. 2018.

CRAFT, J. F.; CARDENAS, A. Vigabatrin-associated Reversible MRI Abnormalities in an Infant with Tuberous Sclerosis. **Journal of Radiology Case Reports**, v. 15, n. 2, p. 1-6, 28 fev. 2021.

DRAGOUMI, P.; O'CALLAGHAN, F.; ZAFEIRIOU, D. I. Diagnosis of tuberous sclerosis complex in the fetus. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 22, n. 6, p. 1027-1034, nov. 2018.

GOERGEN, S. K.; FAHEY, M. C. Prenatal MR Imaging Phenotype of Fetuses with Tuberous Sclerosis: An Institutional Case Series and Literature Review. **American Journal of Neuroradiology**, v. 43, n. 4, p. 633-638, abr. 2022.

HULSHOF, H. M. et al. Fetal Brain Magnetic Resonance Imaging Findings Predict

Neurodevelopment in Children with Tuberous Sclerosis Complex. **The Journal of Pediatrics**, v. 233, n. 602391, p. 156- 162.e2, jun. 2021.

NORTHRUP, H. et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. **Pediatric Neurology**, v. 123, p. 50-66, out. 2021.

OLIVEIRA, I. et al. Esclerose Tuberosa: Achados Incomuns em Contexto de uma Doença Rara. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 120, n. 1, p. 1-3, 31 jan. 2023.

PEREIRA, C. C. DA S.; DANTAS, F. D. G.; MANREZA, M. L. G. DE. Clinical profile of tuberous sclerosis complex patients with and without epilepsy: a need for awareness for early diagnosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 80, n. 10, p. 1004-1010, 19 out. 2022.

RUSSO, C. et al. Neuroimaging in tuberous sclerosis complex. **Child's Nervous System**, v. 36, n. 10, p. 2497-2509, 9 out. 2020.

UYSAL, S. P.; ŞAHİN, M. Tuberous sclerosis: a review of the past, present, and future. **TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES**, v. 50, n. 7, p. 1665-1676, 3 nov. 2020.

WANG, C.-C. et al. Prenatal diagnosis of tuberous sclerosis complex using fetal ultrasonography and magnetic resonance imaging and genetic testing. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 57, n. 1, p. 163-165, fev. 2018.