

# Caso Clínico

## Case Report

Susana Ferreira<sup>1</sup>  
Carla Nogueira<sup>1</sup>  
Daniela Ferreira<sup>2</sup>  
Sofia Neves<sup>2</sup>  
Natália Taveira<sup>3</sup>

### Esclerose tuberosa com envolvimento pulmonar

### *Tuberous sclerosis with pulmonary involvement*

Recebido para publicação/received for publication: 09.03.31

Aceite para publicação/accepted for publication: 09.08.06

#### Resumo

A esclerose tuberosa (ET) é uma doença rara, esporádica ou transmitida de forma autossómica dominante. Caracteriza-se pela tríade convulsões, atraso mental e angiofibromas faciais. O envolvimento pulmonar é raro e, quando ocorre, é mais frequente no sexo feminino. Os autores apresentam o caso de uma doente de 52 anos, não fumadora, com antecedentes conhecidos de epilepsia na infância e angiomiolipomas renais. Assintomática e sem alterações ao exame objetivo. Em tomografia do tórax realizada para avaliação da doença, foram detectadas formações microquísticas dispersas em ambos os campos pulmonares. Exame funcional respiratório normal. A ressonância magnética cerebral evidenciou tuberosidades corticais e nódulos subependimários calcificados. Concluiu-se

#### Abstract

Tuberous sclerosis (TS) is a rare, sporadic or autosomal dominant disease characterized by the triad of seizures, mental retardation and angiofibromas. Lungs are rarely involved in TS, and pulmonary involvement is almost always found in females. We report the case of a 52 year-old female, nonsmoker, with a history of seizures in childhood and renal angiomyolipomas. She presented no complaints and her physical exam was normal. Chest CT performed for the evaluation of the disease detected thin-walled pulmonary cysts in both lungs. Lung function tests were normal. Cortical tubers and calcified subependymal nodules were seen in cerebral magnetic resonance. Tuberous sclerosis was diagnosed (lymphangiomyomatosis, cortical tubers, calcified subependymal nodules and angiomyo-

<sup>1</sup> Interna Complementar de Pneumologia

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Pneumologia

<sup>3</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Pneumologia  
CHVNG/Espinho EPE

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho EPE – Portugal  
Directora: Dr.ª Bárbara Parente

#### Correspondência:

Susana Alves Ferreira  
Rua Conceição Fernandes  
Vilar de Andorinho  
4430-502 Vila Nova de Gaia, Portugal  
Telefone: 00351912767155  
e-mail: susalvesferreira@gmail.com

pelo diagnóstico de ET (linfangioleiomiomatose, tuberosidades corticais, nódulos subependimários e angiomiolipomas renais). Os autores apresentam o caso pela raridade da doença e do envolvimento pulmonar, ainda que em fase assintomática.

**Rev Port Pneumol 2010; XVI (2): 339-344**

**Palavras-chave:** Angiomiolipoma, esclerose tuberosa, linfangioleiomiomatose.

lipomas). The authors present this case because of its rarity and the existence of pulmonary involvement, while still asymptomatic.

**Rev Port Pneumol 2010; XVI (2): 339-344**

**Key-words:** Tuberos sclerosis, lymphangioleiomyomatosis, angiomyolipoma.

### Introdução

A esclerose tuberosa (ET) foi reconhecida pela primeira vez em 1880 por Bourneville, que descreveu as manifestações neurológicas da doença e, daí, a denominação de doença de Bourneville<sup>1</sup>. A tríade característica da doença, convulsões, atraso mental e angiofibromas faciais, foi descrita em 1908 por Vogt<sup>2</sup>.

É uma doença rara, esporádica ou transmitida de forma autossômica dominante, multissistémica, que se caracteriza pelo crescimento de tumores benignos hamartomatosos localizados em múltiplos órgãos. Os órgãos mais frequentemente envolvidos são rim, cérebro, pele, pulmão e coração.

Foram identificadas duas alterações genéticas: uma mutação no braço longo do cromossoma 9 (conhecida como *TSC1 – tuberous sclerosis complex 1*) e outra no braço curto do cromossoma 16 (conhecida como *TSC2 – tuberous sclerosis complex 2*), presentes em cerca de 80% dos casos<sup>3</sup>.

Afecta igualmente ambos os sexos, sem predisposição por raça, e pode surgir em qualquer idade, diferindo no entanto as mani-

festações da doença de acordo com a idade de apresentação. A incidência é de cerca de 1:6000<sup>4</sup>.

O diagnóstico é clínico e baseado nos critérios revistos pela *Tuberous Sclerosis Alliance* (TS Alliance) e pelo *National Institutes of Health* (NIH) em 1998 (Quadro I)<sup>5</sup>. Considera-se definitivo o diagnóstico de ET na presença de dois critérios *major* ou um *major* e dois *minor*. O diagnóstico é provável na presença de um critério *major* e um *minor*. A ET é considerada possível na presença de um critério *major* ou dois ou mais critérios *minor*.

### Relato de caso

Os autores apresentam o caso de uma doente de 52 anos, não fumadora, com antecedentes conhecidos de epilepsia na infância, pré-eclampsia e angiomiolipomas renais diagnosticados desde a adolescência, mantendo vigilância em consulta de urologia. Sem novas crises de epilepsia desde os 16 anos. Sem hábitos medicamentosos. Sem antecedentes familiares relevantes.

**Quadro I** – Critérios de diagnóstico da esclerose tuberosa revistos pela *Tuberous Sclerosis Alliance* (TS Alliance) e pelo *National Institutes of Health* (NIH) em 1998

<b>Critérios major</b>	<b>Critérios minor</b>
Angiomas faciais	Manchas múltiplas no esmalte dentário
Fibromas não traumáticos ungueais ou periungueais	Linhas de migração radiais na substância branca <sup>(a,d)</sup>
Máculas hipomelanocíticas ( $\geq 3$ )	Quistos ósseos <sup>(d)</sup>
Placas de shagreen	Pólipos hamartomatosos rectais <sup>(c)</sup>
Hamartomas nodulares múltiplos da retina	Fibromas gengivais
Tuberosidades corticais <sup>(a)</sup>	Hamartoma não renal (fígado, baço e outros órgãos) <sup>(c)</sup>
Nódulo subependimal	Mancha acrómica na retina
Astrocitoma de células gigantes subependimal	Lesões cutâneas tipo <i>confetti</i>
Rabdomioma cardíaco	Quistos renais múltiplos <sup>(c)</sup>
Linfangioliomiomatose pulmonar <sup>(b)</sup>	
Angiomiolipoma renal <sup>(b)</sup>	

<sup>a)</sup> A coexistência de displasia cerebral cortical e linhas de migração radiais na substância branca deve ser considerado critério *major* para o diagnóstico

<sup>b)</sup> Na presença de linfangioliomiomatose pulmonar e angiomiolipomas renais, só deve considerar-se como de nitivo o diagnóstico de esclerose tuberosa na presença de um outro critério

<sup>c)</sup> Sugerida com confirmação histológica

<sup>d)</sup> Com confirmação radiográfica é suficiente

Adaptado de *Roach et al*<sup>5</sup>

Referenciada à consulta de Pneumologia na sequência de alterações na TAC (tomografia axial computadorizada) torácica, realizada para avaliação da doença, que evidenciou área em vidro despolido no lobo superior esquerdo e inúmeras formações microquísticas dispersas por ambos os campos pulmonares (Fig. 1). Assintomática e sem alterações ao exame objectivo.

Apresentava anemia normocítica normocrómica, velocidade de sedimentação de 15mm na 1.<sup>a</sup> hora, marcadores víricos e serologias negativos, função hepática e renal e estudo imunológico sem alterações. Estudo funcional respiratório com FVC (*forced vital capacity*) de 2,61 L (95,4% prev); FEV1 (*forced expiratory volume 1 second*) de 2,44 L (105% prev); IT (índice de Tiffenau) de 93,5%; TLC (*total lung capacity*) 98,8%; VR (volume residual) 112,4%; VR/TLC 113,7%. Difusão do monóxido de carbono

**Fig. 1** –TAC (tomografia axial computadorizada) torácica evidenciando área em vidro despolido no lobo superior esquerdo e formações microquísticas dispersas pelos dois pulmões

nância magnética cerebral que demonstrou tuberosidades corticais, em localização frontal paramediana e temporal posterior direitas e nódulos subependimários calcificados nos ventrículos laterais (Fig. 3).

Concluiu-se pelo diagnóstico de ET de acordo com as recomendações diagnósticas da TS Alliance e do NIH<sup>3</sup>: linfangioleiomiomatose, tuberosidades corticais, nódulos subependimários e angiomiolipomas renais.

A doente mantém-se em vigilância e assintomática, sem novas alterações radiológicas.

**Fig. 2** – TAC (tomogra a axial computadorizada) abdominal evidenciando angiomiolipomas renais bilaterais

normal (92% prev). Gases do sangue arterial (FiO<sub>2</sub> 21%): pH 7,412; pO<sub>2</sub> 80,4; pCO<sub>2</sub> 34,5; HCO<sub>3</sub> 19,7; sO<sub>2</sub> 96,6%. Broncofibroscopia sem alterações, com microbiologia e citologias para células malignas negativas no lavado brônquico. Repete TAC abdominal, mantendo os angiomiolipomas renais já conhecidos (Fig. 2). Realizou resso-

## Discussão

Na ET, as alterações cutâneas e neurológicas são as manifestações mais comuns, respectivamente 95 e 90% dos doentes<sup>5,6</sup>.

As manifestações neurológicas podem traduzir-se por convulsões, alterações psiquiátricas e comportamentais, alterações do desenvolvimento ou atraso mental e dependem essencialmente do tamanho e localização das tuberosidades corticais, nódulos su-

**Fig. 3** – RM (ressonância magnética) cerebral - tuberosidades corticais e nódulos subependimários

ependimários e astrocitomas de células gigantes subependimários. As tuberosidades corticais não apresentam localização preferencial por nenhum lobo. Os nódulos subependimários encontram-se na parede lateral dos ventrículos e, em 5-10% dos casos, podem degenerar em astrocitomas de células gigantes.

As manifestações cutâneas mais comuns são os angiofibromas faciais, máculas hipomelanóticas, fibromas ungueais, periungueais ou gengivais e placas de *shagreen* (zonas de pele descolorada mais espessa e áspera no dorso, particularmente na região lombossagrada). Esta doente não apresentava nenhuma alteração cutânea.

As alterações renais são o terceiro achado clínico mais frequente e podem ocorrer como angiomiolipomas renais (>80% dos doentes com ET)<sup>7</sup>, quistos renais simples, rins poliquísticos e carcinoma de células renais. Os angiomiolipomas renais habitualmente são múltiplos e bilaterais. A presença de sintomas, como dor, náuseas ou vômitos, está geralmente associada aos tumores com dimensões superiores a 4cm. O risco de hemorragia devido à formação de aneurismas também está aumentado nos tumores de maior diâmetro.

As alterações cardíacas manifestam-se em cerca de 50-60% dos doentes com ET, habitualmente durante a gestação ou no primeiro ano de vida, e habitualmente sob a forma de rabiomiomas, podendo causar sintomas essencialmente por obstrução ao fluxo ou por alterações do ritmo. No entanto, a maioria são assintomáticos e acabam por regredir espontaneamente nos primeiros anos de vida<sup>8,9</sup>.

As alterações oftalmológicas são referidas em 50 a 80% dos doentes, dependendo das séries<sup>7,10</sup>.

A alteração pulmonar mais frequente é a linfangioleiomiomatose (LAM). Surge quase exclusivamente no sexo feminino a partir da terceira ou quarta décadas de vida. O envolvimento pulmonar, previamente considerado uma manifestação rara, com uma prevalência inferior a 3%<sup>11</sup>, pensa-se actualmente poder ter uma maior prevalência. Um estudo recente que rastreou por TAC torácico mulheres com ET sem sintomas pulmonares demonstrou alterações císticas em cerca de 40%<sup>12</sup>.

Na LAM, as células musculares lisas sofrem uma proliferação anormal, comprometendo os bronquíolos, linfáticos e capilares. A elasticidade pulmonar vai reduzindo, com consequente diminuição da capacidade vital e aumento do volume residual. A LAM traduz-se pela presença de cistos nos pulmões, únicos ou múltiplos, variando de dimensões entre alguns milímetros até vários centímetros. A maior parte dos doentes manifesta-se com dispneia, pneumotórax, hemoptises ou, mais raramente, quilotórax. A tríade clínica completa é incomum em doentes com envolvimento pulmonar, como aconteceu com esta doente.

No caso clínico apresentado não se observaram manifestações de todos os órgãos normalmente envolvidos na doença. Houve domínio de envolvimento renal, neurológico e pulmonar.

A ET condiciona uma diminuição da sobrevida, sendo a doença renal e os tumores cerebrais as principais causas de morte. O prognóstico dos doentes com envolvimento pulmonar sintomático é reservado, sendo frequente a doença progressiva com insuficiência respiratória. No entanto, actualmente sabe-se que existem formas variadas da doença, algumas mais frustradas e com um

curso clínico mais favorável, como é o caso desta doente, até à data.

A ET deve ser encarada como uma doença crónica multissistémica, sendo os objectivos do tratamento a melhor qualidade de vida possível com o menor número de complicações e efeitos secundários.

Deve ser fornecido o tratamento de acordo com os sintomas, nomeadamente medicação anticonvulsiva e tratamento cirúrgico, se possível.

Até à data não existe nenhum tratamento eficaz para a LAM ou ET, à excepção do transplante pulmonar na fase terminal da doença. Devido à maior prevalência da LAM na mulher em idade reprodutiva, pensa-se que os estrogénios possam ter um papel na progressão da doença, pelo que alguns doentes recebem tratamento hormonal (progesterona), apesar de não ter sido demonstrado de forma conclusiva o seu benefício<sup>13,14</sup>.

Novas terapêuticas, como a rapamicina, apresentam já os primeiros resultados positivos. São necessários, no entanto, mais estudos para se confirmar eficácia e segurança<sup>15</sup>. A resposta aos diferentes tratamentos testados é variável de doente para doente e nenhum tratamento demonstrou eficácia em todos os doentes com LAM.

## Bibliografia

1. Bourneville DM. Scléreuse tubéreuse des circonvolutions cérébrales. Idiotie et épilepsie hémiplegiques. Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris 1884; 81-91.
2. Vogt H. Zur Diagnostik der tuberösen Sklerose. Zeitschrift für die Erforschung und Behandlung des jugendlichen Schwachsinn auf wissenschaftlicher Grundlage, Jena 1908; 2: 1-16.
3. Cheadle JP, Reeve MP, Sampson JR, Kwiatkowski DJ. Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. Hum Genet 2000; 107(2):97-114.
4. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *In*: Nelson, Tratado de pediatria. 17 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005; 589(2):2139.
5. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. J Child Neurol 1998; 13(12):624-28.
6. Sogut A, Ozmen M, Sencer S, Calışkan M, Aydinli N, Ertuğrul T, *et al*. Clinical features of tuberous sclerosis cases. Turk J Pediatr 2002; 44(2):98-101.
7. Smith HC, Watson GH, Patel RG, Super M. Cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis: their course and diagnostic value. Arch Dis Child 1989; 64:196-200.
8. Webb DW, Thomas RD, Osborne JP. Cardiac rhabdomyomas and their association with tuberous sclerosis. Arch Dis Child 1993; 68(3):367-370.
9. Bjornsson J, Henske EP, Bernstein J. Renal manifestations. *In*: Gomez MR, Sampson JR (Eds.). Tuberous sclerosis complex, 3th edition, Whittemore, New York: Oxford University Press 1999, 181-193.
10. Kiribuchi K, Uchida Y, Fukuyama Y, *et al*. High incidence of fundus hamartomas and clinical significance of a fundus score in tuberous sclerosis. Brain Dev 1986; 8(5):509-17.
11. Castro M, Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Ryu JH. Pulmonary tuberous sclerosis. Chest 1995; 107(1):189-195.
12. Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litzberger RA, Bechtel J, Brooks PG, *et al*. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis in patients with tuberous sclerosis complex. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164(4): 669-671.
13. Denoo X, Hermans G, Degives R, Foidart JM. Successful treatment of pulmonary lymphangioleiomyomatosis with progestins. Chest 1999; 115:276-279.
14. Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD, *et al*. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. Chest 1999; 115:1041-1052.
15. Yates JR. Tuberous sclerosis. Eur J Hum Genet 2006; 14(10): 1065-1073.