

Patologia	Esclerose tuberosa (ORPHA:805)
Descrição clínica	<p>Epidemiologia: Historicamente, e embora a prevalência tenha sido estimada em 1/10.000, dados mais recentes do Reino Unido e Taiwan estimam a prevalência em 1/20-25.000 e 1/100.000, respectivamente. No entanto, as estimativas atuais provavelmente estão subestimadas, dada a variabilidade na expressão fenotípica, gravidade e idade de início da doença.</p> <p>Descrição clínica: Habitualmente as manifestações na pele estão presentes, o início surge como máculas hipomelanóticas nos primeiros anos de vida e evoluem para angiofibromas faciais por volta dos 3-4 anos, seguidos por fibromas ungueais, placas fibróticas cefálicas e lombares (mancha de shagreen) e lesões cutâneas em "confetis" que aparecem desde a infância ao início da adolescência. O envolvimento cerebral inclui displasias corticais (túberes), nódulos subependimários e/ou astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA) e são registados na maioria dos casos. A SEGA afeta 10 a 20% dos doentes com complexo de esclerose tuberosa (TSC), quase exclusivamente em crianças e adultos jovens. A epilepsia de início precoce (convulsões focais e/ou espasmos infantis) está presente em 85% dos casos. Os Transtornos Neuropsiquiátricos Associados à TSC (TAND) incluem perturbação do desenvolvimento intelectual, perturbação de défice de atenção/hiperatividade (PDAH), perturbação do espectro do autismo (PEA), transtornos psiquiátricos, défices neuropsicológicos, e dificuldades escolares e ocupacionais. Os angiomiolipomas renais (AML) desenvolvem-se durante a infância com maior risco de crescimento durante a adolescência e idade adulta e manifestam-se por dor, hematúria/hemorragia retroperitoneal, massas abdominais, hipertensão e insuficiência renal. Linfangioleiomiomatose, hiperplasia multifocal micronodular de pneumócitos e quistos pulmonares desenvolvem-se durante a idade adulta e manifestam-se com dispneia, pneumotórax ou quilotórax. Os rabdomiomas cardíacos aparecem durante o período fetal, raramente são sintomáticos e tendem a diminuir de tamanho na primeira infância. Características adicionais incluem hamartomas retinianos e hepáticos, erosão do esmalte dentário, fibromas intraorais, displasia esquelética e, raramente, tumores neuroendócrinos.</p> <p>Etiologia: A TSC ocorre devido a mutações em TSC1 (9q34) ou TSC2 (16p13.3) que codificam proteínas que inibem indiretamente a via mTOR. Em excesso, o mTOR provoca um aumento do crescimento e proliferação celular, e uma atividade desproporcional do glutamato, levando à interrupção da plasticidade sináptica. A expressividade do TSC é variável devido ao mosaicismo e aos modificadores genético-epigenéticos.</p> <p>Métodos de diagnóstico: Um diagnóstico é definido na presença de 2 critérios major ou 1 major e 2 critérios minor. O diagnóstico de TSC é considerado possível na presença de 1 critério major ou 2 critérios minor. A identificação de uma variante patogénica confirma o diagnóstico independentemente dos achados clínicos.</p> <p>Diagnóstico diferencial: A doença renal poliquística autossómica dominante tipo 1 com esclerose tuberosa é observada em até 5% dos doentes com TSC e deve ser excluída. Outros diagnósticos diferenciais incluem vitiligo, hipomelanose de Ito, acne, erupção cutânea, mixoma cardíaco, tumores cerebrais isolados, enfisema pulmonar e quistos renais.</p> <p>Diagnóstico pré-natal: O diagnóstico pré-natal é feito em duas situações: casos familiares com</p>

	<p>diagnóstico genético (amniocentese, biópsia de vilosidades coriônicas) ou casos <i>de novo</i> através da descoberta de rabdomioma cardíaco ou, menos frequentemente, de anomalias cerebrais em exames de rotina da gravidez.</p> <p>Aconselhamento genético: A doença apresenta um padrão de hereditariedade autossómico dominante; no entanto, dois terços dos casos são resultado de uma variante patogénica <i>de novo</i>. Num terço dos casos, a TSC é herdada de um dos pais e, nesses casos, recomenda-se o aconselhamento genético para informar aos pais que o risco de ter um filho afetado é de 50% para cada gravidez.</p> <p>Controlo da doença e tratamento: O seguimento clínico é multidisciplinar e frequente, assim como a vigilância e tratamento de epilepsia, tumores e TAND. O encaminhamento precoce a um centro especializado em epilepsia pediátrica deverá ser recomendado. O tratamento da epilepsia inclui o uso de vigabatrina (inibidor da transaminase GABA) para espasmos infantis e convulsões focais de início precoce. Para lactentes pré-sintomáticos, recomenda-se a monitorização através de eletroencefalograma por vídeo para identificar convulsões subtis ou eletrográficas. Se a vigabatrina falhar, existem disponíveis outros medicamentos anticonvulsivantes, dieta cetogénica, estimulação do nervo vago ou inibidor da via mTOR (everolimus) podem ser úteis. A identificação precoce de candidatos à cirurgia de epilepsia é fortemente recomendada. Os tumores em desenvolvimento requerem seguimento clínico frequente e podem ser tratados com inibidores de mTOR ou cirurgia.</p> <p>Prognóstico: A TSC é uma doença crónica, que permanece ao longo da vida. À medida que os doentes atingem a idade adulta, as convulsões podem persistir; e podem surgir problemas renais e/ou pulmonares com maior frequência e impacto clínico significativo.</p>
<p><i>Para saber mais</i></p>	<p>https://www.orpha.net/pt/disease/detail/805</p> <p>https://www.esclerose-tuberosa.org.pt/home</p> <p>https://www.tscalliance.org/understanding-tsc/what-is-tsc/</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538492/</p>